LIFE Science Hub
JOURNAL OF SCIENCE
EXPANDING KNOWLEDGE ABOUT NUTRITION AND HEALTH

ORIGINAL RESEARCH

Propiedades de señalización distintas de IRS-1 e IRS-2 en la mediación de la acción de la insulina/IGF-1: revisión de las pruebas

D.ssa M. Mondini[1]

1 Bióloga, Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado examinó si IRS-1 e IRS-2, dos proteínas que transmiten las señales de la insulina y del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), producen respuestas intracelulares diferentes. En células precursoras del tejido adiposo marrón obtenidas de ratones, los autores compararon células normales con células carentes de IRS-1 o IRS-2, midiendo miles de modificaciones químicas de las proteínas tras la estimulación con IGF-1. Aproximadamente el 10% de los 6262 sitios de fosforilación detectados resultó estar regulado por IGF-1, con perfiles preferenciales asociados a la presencia de cada isoforma.En el apartado 4.2 de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, la publicación contribuye a la narrativa de que IRS-1 e IRS-2 no son totalmente intercambiables y que su equilibrio correcto respalda la eficiencia de la señal insulínica. Estudios independientes en ratones confirman un papel particularmente relevante de IRS-1 en el músculo esquelético y de IRS-2 en el hígado y en el sistema nervioso central. Sin embargo, las funciones de ambas proteínas se solapan en parte y las pruebas directas en humanos siguen siendo limitadas.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 17, 2026
Updated: November 17, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24307076

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nace con el objetivo de hacer accesible el saber científico sin renunciar al rigor metodológico, a la calidad de las fuentes y a la autoridad de los contenidos. La revista promueve la difusión del conocimiento en las ciencias de la salud, de la nutrición, de la medicina y de la longevidad, creando un puente entre el mundo de la investigación y la sociedad.

A través de artículos, revisiones, análisis en profundidad y aportaciones de expertos, el Journal pone en valor la medicina y la ciencia basadas en la evidencia, favoreciendo una correcta interpretación de los datos científicos y combatiendo la desinformación. Cada contenido se desarrolla con el objetivo de traducir la complejidad de la investigación en información comprensible, útil y aplicable, manteniendo intactos los principios de exactitud, transparencia e independencia científica.

Libre de condicionamientos políticos, industriales y comerciales, la revista se propone como un espacio editorial autorizado e independiente, dedicado a la promoción de la cultura científica, de la actualización profesional y del crecimiento de la conciencia sanitaria en la población.

2. ESTUDIO ANALIZADO

La pregunta de investigación era si IRS-1 e IRS-2, proteínas adaptadoras que conectan el receptor de insulina y de IGF-1 con otras señales intracelulares, transmiten instrucciones biológicas iguales o parcialmente diferentes. La hipótesis era que la fuerte similitud estructural entre las dos isoformas no implicaba una equivalencia funcional completa.La relevancia para el apartado 4.2 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi reside precisamente en este punto: la eficiencia de la señal insulínica no depende solo de la presencia genérica de proteínas IRS, sino también de la isoforma específica disponible y de su capacidad para activar determinadas vías intracelulares.El estudio puede demostrar que, en un modelo celular murino estimulado con IGF-1, la pérdida de IRS-1 o de IRS-2 está asociada a diferentes perfiles de fosforilación. Sin embargo, no puede demostrar directamente que IRS-1 sea predominante en el músculo humano, que IRS-2 sea predominante en el hígado o en el sistema nervioso central humano, ni establecer consecuencias clínicas como el riesgo individual de diabetes.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

El estudio utilizó líneas de preadipocitos marrones murinos, es decir, células precursoras del tejido adiposo marrón, obtenidas de ratones normales y de ratones genéticamente carentes de IRS-1 o IRS-2. Las células se evaluaron en condiciones basales y tras la estimulación con IGF-1, una molécula que utiliza en parte los mismos mediadores intracelulares que la insulina.Los autores aplicaron SILAC, una técnica que marca las proteínas con aminoácidos distinguibles mediante espectrometría de masas, para cuantificar con precisión las variaciones de fosforilación. La fosforilación es la adición de un grupo fosfato a una proteína; puede modificar la actividad de la proteína y, por tanto, la dirección de la señal celular.Se realizó un perfil fosfoproteómico basado en espectrometría de masas, es decir, un análisis extenso de las proteínas fosforiladas presentes en las células. Los autores también utilizaron predicciones informáticas para identificar las quinasas potencialmente responsables de las modificaciones observadas. El número de cultivos biológicos, los criterios de exclusión, las concentraciones de IGF-1, los tiempos detallados de exposición y los métodos estadísticos completos no se incluyen en el material disponible, que consiste únicamente en el resumen.

4. RESULTADOS

El resultado general es que el IGF-1 no activó una respuesta indistinta. Modificó selectivamente muchas proteínas implicadas en la transmisión de señales, y algunas modificaciones dependían en mayor medida de IRS-1, mientras que otras dependían más de IRS-2.Los autores identificaron 6.262 sitios únicos de fosforilación. De ellos, aproximadamente el 10 % resultó estar regulado por la estimulación con IGF-1. Se observaron tanto dianas ya conocidas de la señalización de insulina/IGF-1 como dianas no descritas anteriormente en el contexto del estudio, incluidos el factor nuclear I X (Nuclear Factor I X) y la semaforina-4B.Los análisis informáticos indicaron que la proteína quinasa B, también llamada AKT, la proteína quinasa C y las quinasas dependientes de ciclinas son probables mediadores de una parte de los eventos de fosforilación. Sobre todo, la presencia de IRS-1 se asoció preferentemente a señales que involucraban a PDHK1, MAPK3 y PKD1; la presencia de IRS-2 se asoció preferentemente a señales que involucraban a PIN1 y a la proteína quinasa C beta.En términos sencillos, las dos proteínas IRS funcionaron como plataformas similares pero no idénticas: tras el mismo estímulo, favorecieron conjuntos parcialmente diferentes de mensajes intracelulares. El resumen no reporta valores P, intervalos de confianza, variaciones porcentuales para cada sitio individual, ni validaciones funcionales independientes para todas las dianas identificadas.

5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico es que la célula no utiliza necesariamente IRS-1 e IRS-2 como dos copias equivalentes del mismo componente. La disponibilidad relativa de las dos isoformas puede modificar qué señales se privilegian tras la activación del receptor de insulina o del IGF-1.Esto respalda el segmento de la narrativa de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, según el cual el equilibrio correcto, la expresión específica de cada tejido y la integridad

funcional de las isoformas IRS contribuyen a la eficiencia de la señalización insulínica. La publicación objeto de la revisión de las pruebas documenta directamente, sobre todo, la no equivalencia de las señales posteriores a las dos proteínas, no su distribución en los diversos órganos.La diferencia observada se refiere a células adiposas pardas murinas y a un estímulo con IGF-1. Por tanto, es una prueba mecanística, útil para comprender cómo pueden surgir funciones diferentes, pero no una demostración clínica en humanos. Además, las predicciones sobre las quinasas son indicaciones generadas por ordenador y requieren confirmaciones experimentales específicas.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una primera confirmación independiente se refiere al músculo esquelético. En ratones carentes de IRS-1, la estimulación insulínica produjo una reducción de la activación de la PI3-quinasa, del transporte de glucosa y de la síntesis proteica en el músculo. En el hígado de los mismos animales, en cambio, la activación de la PI3-quinasa y de la vía MAPK no se vio reducida de forma significativa. Los autores detectaron además en el hígado una fosforilación de IRS-2 aproximadamente igual a la de IRS-1 en ratones normales, mientras que en el músculo la señal de IRS-2 era solo del 20-30% de la de IRS-1. Este estudio en animales respalda directamente la afirmación de que IRS-1 tiene un papel principal en la señalización insulínica muscular y muestra que la compensación por parte de IRS-2 depende del tejido [1].Un segundo estudio en ratones evaluó la ausencia de IRS-2. Los animales carentes de IRS-2 desarrollaron progresivamente diabetes de tipo 2 y mostraron resistencia a la insulina con un defecto en la señalización inducida por la insulina en el hígado, pero no en el músculo esquelético. A las seis semanas, la masa de las células beta pancreáticas se había reducido al 83% respecto a los ratones normales. Esta evidencia confirma que IRS-2 tiene funciones fisiológicas no superponibles a las de IRS-1 y vincula su actividad hepática con el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa [2].La referencia al sistema nervioso central encuentra apoyo en un modelo murino con reducción selectiva de IRS-2 en las células beta pancreáticas y en regiones cerebrales que incluyen el hipotálamo. La expresión de Irs2 se redujo aproximadamente un 90% en los islotes pancreáticos y se redujo notablemente en el núcleo arcuato hipotalámico, sin detectarse diferencias en el hígado, el músculo y el tejido adiposo. Los animales desarrollaron obesidad, resistencia a la insulina periférica y diabetes. El estudio no demuestra que IRS-2 sea la única proteína importante en el sistema nervioso central, pero confirma que su alteración en dicha localización puede tener consecuencias metabólicas sistémicas [3].En conjunto, estos estudios son independientes de la publicación analizada y construyen una cadena coherente: perfiles de señalización distintos en las células, un papel mayor de IRS-1 en el músculo, un papel relevante de IRS-2 en el hígado y funciones específicas de IRS-2 en el eje cerebro-páncreas. La principal limitación común es que se trata sobre todo de experimentos en roedores o en células, con la posibilidad de compensaciones biológicas que no reproducen completamente la fisiología humana.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

La distinción entre IRS-1 muscular e IRS-2 hepática no debe interpretarse como una separación absoluta. En un experimento con clamp hiperinsulinémico-euglucémico, un procedimiento que mantiene estable la glucemia mientras mide la respuesta a la insulina, los ratones sin IRS-1 y los ratones sin IRS-2 mostraron ambos una reducción de la utilización corporal de glucosa estimulada por la insulina. En los ratones sin IRS-2 también resultaron reducidas la utilización periférica de glucosa, la supresión de la producción endógena de glucosa y la síntesis de glucógeno en el hígado [4].Estos resultados no niegan la existencia de funciones diferenciadas. Sin embargo, indican que IRS-2 también influye en el músculo y el tejido adiposo y que su función depende del contexto fisiológico estudiado. En consecuencia, la frase del libro es sostenible si se interpreta como una predominancia relativa de funciones, no como una exclusividad absoluta de IRS-1 en el músculo o de IRS-2 en el hígado y en el sistema nervioso central.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue el estudio original, que documenta señales intracelulares diferenciadas, de las investigaciones independientes que contextualizan su significado en los diferentes tejidos.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Celular y fosfoproteómico	Preadipocitos marrones de ratón normales, sin IRS-1 o sin IRS-2	El IGF-1 reguló aproximadamente el 10% de 6.262 sitios de fosforilación, con perfiles preferenciales dependientes de IRS-1 o IRS-2.	confirmación directa	moderada
[1]	Animal con knockout genético	Ratones sin IRS-1; análisis de músculo e hígado	La ausencia de IRS-1 redujo el transporte de glucosa y otras señales insulínicas en el músculo, con una mayor compensación de IRS-2 en el hígado.	confirmación directa	moderada
[2]	Animal con knockout genético	Ratones sin IRS-2	La ausencia de IRS-2 causó un defecto en la señalización insulínica hepática, reducción de la masa de células beta y diabetes progresiva.	confirmación directa	moderada
[3]	Animal con alteración tejido-específica	Ratones con reducción de IRS-2 en células beta e hipotálamo	La reducción de IRS-2 en el eje cerebro-páncreas se asoció con obesidad, resistencia a la insulina y diabetes.	confirmación indirecta	moderada
[4]	Animal con knockout genético y clamp metabólico	Ratones sin IRS-1 o IRS-2	La ausencia de IRS-2 también redujo la utilización periférica de glucosa, además de comprometer las funciones hepáticas.	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado sostiene de forma clara, a nivel celular, que IRS-1 e IRS-2 pueden dirigir señales diferentes tras la estimulación con IGF-1. Esto es coherente con su papel como plataformas que ayudan a la célula a seleccionar la respuesta a la insulina.Las evidencias independientes en roedores confirman que IRS-1 desempeña un papel particularmente importante en el músculo esquelético y que IRS-2 tiene funciones relevantes en el hígado, en las células beta pancreáticas y en el sistema nervioso central. La distinción no es absoluta, ya que ambas isoformas contribuyen en parte a múltiples tejidos y procesos metabólicos.La narrativa del libro está, por tanto, bien respaldada a nivel mecanístico y animal, pero requiere validaciones directas adicionales en humanos para definir en qué medida las diferencias entre IRS-1 e IRS-2 contribuyen a la salud metabólica individual y a las enfermedades metabólicas.

Aggiornato al 17/11/2026. Questo contenuto riflette una sintesi divulgativa delle evidenze scientifiche al momento della pubblicazione e non sostituisce il parere medico.

10. TRANSPARENCIA Y RESPONSABILIDAD CIENTÍFICA

La Inteligencia Artificial se ha empleado exclusivamente como herramienta de apoyo editorial y documental. Todos los contenidos, las interpretaciones, las citas bibliográficas y las conclusiones han sido verificados, revisados y aprobados por el autor, quien asume la plena responsabilidad científica de los mismos.

El manuscrito ha sido además sometido a una revisión por pares (peer review) independiente antes de su publicación.

Para garantizar la máxima transparencia, el historial completo del artículo, incluidas las fechas de envío, revisión, aceptación y publicación, así como la información sobre el proceso de revisión por pares, está disponible en la página dedicada al Historial del artículo.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **Insulin Signalling and Insulin Actions in the Muscles and Livers of Insulin-Resistant, Insulin Receptor Substrate 1-Deficient Mice**
Yamauchi et al., 1996
Molecular and Cellular Biology
DOI: https://doi.org/10.1128/MCB.16.6.3074

[2] **Disruption of insulin receptor substrate 2 causes type 2 diabetes because of liver insulin resistance and lack of compensatory beta-cell hyperplasia.**
Kubota et al., 2000
Diabetes
DOI: https://doi.org/10.2337/diabetes.49.11.1880

[3] **Dysregulation of insulin receptor substrate 2 in b cells and brain causes obesity and diabetes**
Lin et al., 2004
Journal of Clinical Investigation
DOI: https://doi.org/10.1172/JCI22217

[4] **Contrasting Effects of IRS-1 Versus IRS-2 Gene Disruption on Carbohydrate and Lipid Metabolism in Vivo**
Previs et al., 2000
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M006490200