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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

Les régulateurs mitotiques et la voie SHP2-MAPK favorisent l'endocytose du récepteur de l'insuline et la régulation par rétroaction de la signalisation insulinique - Examen des preuves

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biologiste nutritionniste, Italy

1. ABSTRACT

La publication analysée a étudié la manière dont la cellule interrompt ou réduit dans le temps le signal activé par l'insuline. Les auteurs suggèrent qu'ERK1/2 et SHP2 participent à un circuit de rétroaction : après l'activation du récepteur de l'insuline, ils favorisent son endocytose, c'est-à-dire le transfert du récepteur de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule. Ce processus limiterait principalement la composante du signal associée à la croissance cellulaire, tout en laissant la composante métabolique plus prolongée.Dans le paragraphe 5.4 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, l'étude contribue à l'affirmation selon laquelle les médiateurs de la cascade MAPK-ERK participent à des circuits de rétroaction qui modulent l'activation du récepteur insulinique sur la membrane plasmique. Des preuves indépendantes montrent que l'insuline peut favoriser l'activation d'ERK par le biais de réseaux impliquant IRS et SHP2, et que la réduction de SHP2 hépatique augmente la sensibilité à l'insuline chez les souris. Cependant, d'autres données indiquent que la manière dont le récepteur est internalisé varie selon les types cellulaires. Le récit est donc modérément soutenu : le principe de la rétroaction régulatrice est cohérent, tandis que le mécanisme précis n'est pas démontré de manière uniforme dans les différents tissus humains.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 23, 2026
Updated: November 23, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24459160

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science est né avec l'objectif de rendre le savoir scientifique accessible sans renoncer à la rigueur méthodologique, à la qualité des sources et à l'autorité des contenus. La revue promeut la diffusion des connaissances dans les sciences de la santé, de la nutrition, de la médecine et de la longévité, en créant un pont entre le monde de la recherche et la société.

À travers des articles, des revues, des analyses approfondies et des contributions d'experts, le Journal valorise la médecine et la science fondées sur les preuves, en favorisant une interprétation correcte des données scientifiques et en luttant contre la désinformation. Chaque contenu est élaboré avec l'objectif de traduire la complexité de la recherche en informations compréhensibles, utiles et applicables, tout en préservant intacts les principes d'exactitude, de transparence et d'indépendance scientifique.

Libre de tout conditionnement politique, industriel et commercial, la revue se propose comme un espace éditorial faisant autorité et indépendant, dédié à la promotion de la culture scientifique, de la formation professionnelle continue et du développement de la conscience sanitaire au sein de la population.

2. ÉTUDE ANALYSÉE

La question de recherche était de savoir si l'activation du récepteur de l'insuline est régulée non seulement par les signaux émis par le récepteur lui-même, mais aussi par un mécanisme de rétroaction capable de contrôler sa persistance à la surface cellulaire. L'hypothèse évaluée était que les protéines IRS1 et IRS2, normalement impliquées dans la transmission du signal insulinique, collaboraient avec ERK1/2 et SHP2 pour favoriser l'endocytose du récepteur de l'insuline.Le sujet est pertinent par rapport au paragraphe du livre car il distingue les deux grandes branches du signal insulinique. La voie PI3K-AKT est principalement liée aux effets métaboliques, tels que l'utilisation du glucose. La voie MAPK-ERK est davantage associée aux changements de l'expression génique et aux signaux mitogènes, c'est-à-dire ceux qui favorisent la multiplication cellulaire. L'étude analysée suggère que MAPK-ERK n'est pas seulement une voie activée par l'insuline, mais qu'elle contribue également à contrôler la durée de l'activation du récepteur.La publication peut documenter un mécanisme expérimental de régulation du récepteur et observer des conséquences métaboliques chez les souris. Elle ne peut cependant pas démontrer que le même circuit opère avec une intensité identique dans tous les organes, ni établir à elle seule quel est son poids dans le développement de l'insulinorésistance chez l'homme.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Le matériel présente une étude expérimentale mécaniste, complétée par des observations chez la souris. Les auteurs ont examiné la relation entre IRS1/2, le complexe adaptateur AP2 impliqué dans l'endocytose médiée par la clathrine, ERK1/2 et SHP2. Ils ont également évalué les conséquences de l'inhibition de SHP2 sur la régulation du signal insulinique et sur la sensibilité à l'insuline chez les souris.Le résumé indique que l'endocytose du récepteur de l'insuline dépend du recrutement d'AP2 et d'un changement coordonné de la phosphorylation d'IRS1/2. La phosphorylation est l'ajout de groupes phosphate à une protéine, ce qui peut modifier ses interactions et sa fonction. Ces informations ne précisent pas quelles lignées cellulaires ont été utilisées, combien d'animaux ont été étudiés, le sexe ou l'âge des animaux, les dosages de l'inhibiteur, la durée des traitements, les critères d'inclusion et d'exclusion, les critères d'évaluation quantitatifs, les analyses statistiques ou les valeurs de significativité. Ces informations ne sont pas mentionnées dans le matériel disponible.

4. RÉSULTATS

Le résultat central est que IRS1 et IRS2 coopèrent avec des protéines du contrôle mitotique pour favoriser l'endocytose du récepteur de l'insuline. En termes simples, après que le récepteur a reçu le signal de l'insuline, certaines protéines aident à en retirer sélectivement une partie de la membrane cellulaire. Selon les auteurs, cela contribue à éviter que le signal ne reste actif trop longtemps.Le mécanisme moléculaire proposé est un interrupteur de phosphorylation sur IRS1/2. ERK1/2, composants terminaux de la cascade MAPK, modifient IRS1/2 ; SHP2, une phosphatase, c'est-à-dire une enzyme qui élimine les groupes phosphate, complète la modification nécessaire pour rendre possible l'interaction avec AP2. AP2 favorise ensuite le transfert du récepteur dans des vésicules intracellulaires par un processus médié par la clathrine.Le résumé indique également que l'inhibition de SHP2 a bloqué cette régulation par rétroaction et la composante du signal du récepteur associée à la croissance cellulaire. Parallèlement, elle a prolongé l'action métabolique de l'insuline et amélioré la sensibilité à l'insuline chez les souris. La signification pratique est que le même réseau de régulation pourrait influencer de manière différente les fonctions métaboliques et mitogéniques de l'insuline. Les valeurs absolues, les pourcentages, la taille de l'effet, les intervalles de confiance et les valeurs P ne sont pas rapportés dans le matériel disponible.

5. INTERPRÉTATION

La signification biologique de ces travaux est que l'insuline n'agit pas comme un simple interrupteur marche/arrêt. La cellule dispose de systèmes qui modulent la durée de disponibilité du récepteur sur la membrane et déterminent quelles branches du signal restent prédominantes. Dans l'étude analysée, ERK1/2 et SHP2 sont intégrés dans l'un de ces systèmes de contrôle par rétroaction.Le segment du récit du livre

qui est effectivement documenté est le suivant : activation du signal insulinique via MAPK-ERK et SHP2 modification de IRS1/2 recrutement de AP2 internalisation sélective du récepteur insulinique activé. Cela concorde avec l'affirmation selon laquelle les médiateurs de la cascade MAPK-ERK participent à des circuits qui modulent l'activation du récepteur insulinique sur la membrane
plasmique.L'interprétation nécessite toutefois de la prudence. L'endocytose n'équivaut pas automatiquement à une extinction complète du signal : dans certains contextes, le récepteur internalisé peut continuer à transmettre des signaux depuis l'intérieur de la cellule. De plus, l'effet attribué à l'inhibition de SHP2 chez la souris ne démontre pas qu'une intervention analogue soit efficace ou sûre chez l'homme, car SHP2 participe à de nombreux réseaux biologiques au-delà de la signalisation insulinique.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une confirmation indépendante du lien entre l'insuline, IRS, SHP2 et l'activation de la voie MAPK-ERK provient d'une étude expérimentale menée sur des cellules HEK293, des cellules humaines couramment utilisées pour les analyses de signalisation. Les auteurs ont combiné des mesures en laboratoire et une modélisation mathématique pour étudier la réponse à l'insuline et au facteur de croissance épidermique. L'insuline seule activait peu ERK dans ce modèle, mais associée à de faibles concentrations de facteur de croissance épidermique, elle augmentait l'activation d'ERK au-delà de la somme des effets séparés. À 1,5 minute, le signal ERK combiné était 2,57 ± 0,44 fois supérieur à la somme prévue ; à 15 minutes, il était 1,4 ± 0,1 fois supérieur. Le modèle et les expériences ont indiqué un rôle d'IRS et de SHP2 dans l'amplification du réseau Ras-ERK. Cela confirme l'étape en amont du récit, à savoir que le signal insulinique peut s'intégrer avec SHP2 et MAPK-ERK. Cela ne démontre cependant pas l'endocytose du récepteur de l'insuline ni l'interrupteur de phosphorylation particulier décrit dans l'étude originale [1].Une seconde étude, menée sur des souris présentant une délétion sélective de Shp2 dans le foie, confirme que SHP2 peut agir comme un frein à la réponse métabolique hépatique à l'insuline. La délétion, qu'elle soit chronique ou aiguë, de Shp2 a augmenté la sensibilité à l'insuline et amélioré la tolérance au glucose par rapport aux témoins. Ces changements étaient associés à une signalisation PI3K-AKT accrue en aval d'IRS1/2. L'étude a toutefois également observé une forte réduction de l'activation d'ERK induite par l'insuline. Elle soutient donc la partie fonctionnelle du récit selon laquelle SHP2 contribue à la régulation de la sensibilité à l'insuline, mais ne reproduit pas directement le mécanisme d'endocytose médiée par AP2. Le modèle est animal et limité au foie, il ne permet donc pas d'étendre automatiquement le résultat à d'autres organes ou à l'homme [2].

7. PREUVES DISCORDANTES

Aucune preuve directement discordante suffisamment pertinente n'a été identifiée quant au fait que MAPK-ERK et SHP2 puissent participer à des circuits régulateurs du signal insulinique ; cela ne démontre pas l'absence de résultats contraires.Il existe cependant une preuve importante de dépendance au contexte pour le passage de l'endocytose. Dans des adipocytes primaires de rat, c'est-à-dire des cellules du tissu adipeux, le récepteur insulinique activé était internalisé rapidement avec un temps de demi-vie inférieur à trois minutes, conjointement à la cavéoline-1 phosphorylée. Dans ce modèle, l'inhibiteur de l'endocytose médiée par la clathrine n'a pas réduit l'internalisation du récepteur, alors qu'il bloquait l'internalisation du récepteur de la transferrine utilisé comme témoin. Les auteurs ont donc attribué le processus principalement aux cavéoles, de petites invaginations de la membrane riches en lipides, et non à la voie médiée par la clathrine [3].Ce résultat n'annule pas le mécanisme proposé dans l'étude originale, obtenu dans un contexte expérimental différent, mais il limite sa généralisabilité. Le fait que le récepteur insulinique puisse être internalisé par des voies différentes suggère que la modulation par MAPK-ERK, SHP2 et AP2 puisse dépendre du type cellulaire, de l'organe et de l'état métabolique.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue la publication faisant l'objet de la revue des recherches indépendantes utilisées pour confirmer ou délimiter le passage narratif du livre.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Expérimentale mécanistique avec observations chez la souris	Modèles cellulaires non spécifiés dans le résumé et souris	ERK1/2 et SHP2 régulent IRS1/2, AP2 et l'endocytose sélective du récepteur de l'insuline ; l'inhibition de SHP2 améliore la sensibilité à l'insuline chez la souris	confirmation directe	modérée
[1]	Cellulaire avec modélisation des systèmes	Cellules HEK293	L'insuline et le facteur de croissance épidermique augmentent de manière synergique l'activation de Ras-ERK ; IRS et SHP2 contribuent au réseau	confirmation indirecte	modérée
[2]	Animal génétique	Souris avec délétion hépatique chronique ou aiguë de Shp2	La perte de Shp2 augmente la sensibilité à l'insuline, améliore la tolérance au glucose et augmente le signal PI3K-AKT hépatique	preuve biologiquement cohérente	modérée
[3]	Cellulaire ex vivo	Adipocytes primaires de rat	Le récepteur de l'insuline est internalisé rapidement par les cavéoles ; le blocage de la clathrine ne réduit pas son endocytose	preuve discordante	modérée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

L'étude analysée soutient directement que la voie MAPK-ERK et SHP2 participent à un mécanisme de rétroaction favorisant l'endocytose du récepteur de l'insuline activé. Il s'agit de l'étape spécifique pour laquelle la publication est cohérente avec le paragraphe du livre. Des recherches indépendantes confirment que SHP2, IRS et MAPK-ERK participent à la régulation de la réponse insulinique et que SHP2 peut influencer la sensibilité à l'insuline dans le foie des souris.Le récit est modérément étayé, mais le détail du mécanisme ne doit pas être considéré comme identique dans tous les tissus. Dans les adipocytes, par exemple, l'internalisation du récepteur peut suivre une voie dépendante des cavéoles. Des validations supplémentaires dans des tissus humains sont nécessaires pour définir dans quelle mesure le circuit MAPK-ERK/SHP2/AP2 contribue à la régulation physiologique et pathologique du récepteur de l'insuline.

Aggiornato al 24/11/2026. Questo contenuto riflette una sintesi divulgativa delle evidenze scientifiche al momento della pubblicazione e non sostituisce il parere medico.

10. TRANSPARENCE ET RESPONSABILITÉ SCIENTIFIQUE

L'Intelligence Artificielle a été utilisée exclusivement comme outil de soutien éditorial et documentaire. L'ensemble des contenus, des interprétations, des références bibliographiques et des conclusions a été vérifié, révisé et approuvé par l'auteur, qui en assume l'entière responsabilité scientifique.

Le manuscrit a en outre fait l'objet d'une évaluation par les pairs (peer review) indépendante avant sa publication.

Afin de garantir une transparence maximale, l'historique complet de l'article, comprenant les dates de soumission, de révision, d'acceptation et de publication, ainsi que les informations sur le processus d'évaluation par les pairs, est disponible sur la page dédiée à l'Historique de l'article.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **Systems level interactions between insulin–EGF networks amplify mitogenic signaling**
Borisov et al., 2009
Molecular Systems Biology
DOI: https://doi.org/10.1038/msb.2009.19

[2] **Altered Glucose Homeostasis in Mice with Liver-specific Deletion of Src Homology Phosphatase 2**
Matsuo et al., 2010
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M110.153734

[3] **Rapid Insulin-Dependent Endocytosis of the Insulin Receptor by Caveolae in Primary Adipocytes**
Fagerholm et al., 2009
PLoS ONE
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005985