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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Proprietà di segnalazione distinte di IRS-1 e IRS-2 nella mediazione dell'azione dell'insulina/IGF-1 - Revisione delle prove

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologa, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24307074

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha esaminato se IRS-1 e IRS-2, due proteine che trasmettono i segnali dell'insulina e del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1), producano risposte intracellulari differenti. In cellule precursori del tessuto adiposo bruno ottenute da topi, gli autori hanno confrontato cellule normali con cellule prive di IRS-1 o IRS-2, misurando migliaia di modifiche chimiche delle proteine dopo stimolazione con IGF-1. Circa il 10% dei 6.262 siti di fosforilazione rilevati è risultato regolato da IGF-1, con profili preferenziali associati alla presenza di ciascuna isoforma.Nel paragrafo 4.2 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la pubblicazione contribuisce alla narrazione secondo cui IRS-1 e IRS-2 non sono pienamente intercambiabili e il loro corretto bilanciamento sostiene l'efficienza del segnale insulinico. Studi indipendenti nei topi confermano un ruolo particolarmente rilevante di IRS-1 nel muscolo scheletrico e di IRS-2 nel fegato e nel sistema nervoso centrale. Tuttavia, le funzioni delle due proteine si sovrappongono in parte e le prove dirette nell'uomo restano limitate.

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nasce con l'obiettivo di rendere accessibile il sapere scientifico senza rinunciare a rigore metodologico, qualità delle fonti e autorevolezza dei contenuti. La rivista promuove la diffusione della conoscenza nelle scienze della salute, della nutrizione, della medicina e della longevità, creando un ponte tra il mondo della ricerca e la società.

Attraverso articoli, revisioni, approfondimenti e contributi di esperti, il Journal valorizza la medicina e la scienza basate sulle evidenze, favorendo una corretta interpretazione dei dati scientifici e contrastando la disinformazione. Ogni contenuto è sviluppato con l'obiettivo di tradurre la complessità della ricerca in informazioni comprensibili, utili e applicabili, mantenendo intatti i principi di accuratezza, trasparenza e indipendenza scientifica.

Libera da condizionamenti politici, industriali e commerciali, la rivista si propone come uno spazio editoriale autorevole e indipendente, dedicato alla promozione della cultura scientifica, dell'aggiornamento professionale e della crescita della consapevolezza sanitaria nella popolazione.

2. STUDIO ANALIZZATO

La domanda di ricerca era se IRS-1 e IRS-2, proteine adattatrici che collegano il recettore dell'insulina e dell'IGF-1 ad altri segnali intracellulari, trasmettano istruzioni biologiche uguali oppure parzialmente diverse. L'ipotesi era che la forte somiglianza strutturale fra le due isoforme non implicasse una completa equivalenza funzionale.La rilevanza per il paragrafo 4.2 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi risiede proprio in questo punto: l'efficienza del segnale insulinico non dipende solo dalla presenza generica di proteine IRS, ma anche dalla specifica isoforma disponibile e dalla sua capacità di attivare determinate vie intracellulari.Lo studio può dimostrare che, in un modello cellulare murino stimolato con IGF-1, la perdita di IRS-1 oppure di IRS-2 è associata a differenti profili di fosforilazione. Non può invece dimostrare direttamente che IRS-1 sia predominante nel muscolo umano, che IRS-2 sia predominante nel fegato o nel sistema nervoso centrale umano, né stabilire conseguenze cliniche come il rischio individuale di diabete.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Lo studio ha utilizzato linee di preadipociti bruni murini, cioè cellule precursori del tessuto adiposo bruno, ottenute da topi normali e da topi geneticamente privi di IRS-1 oppure IRS-2. Le cellule sono state valutate in condizioni basali e dopo stimolazione con IGF-1, una molecola che usa in parte gli stessi mediatori intracellulari dell'insulina.Gli autori hanno applicato SILAC, una tecnica che marca le proteine con aminoacidi distinguibili mediante spettrometria di massa, per quantificare con precisione le variazioni di fosforilazione. La fosforilazione è l'aggiunta di un gruppo fosfato a una proteina; può modificare l'attività della proteina e quindi la direzione del segnale cellulare.È stata eseguita una profilazione fosfoproteomica basata sulla spettrometria di massa, cioè un'analisi estesa delle proteine fosforilate presenti nelle cellule. Gli autori hanno inoltre usato previsioni informatiche per identificare le chinasi potenzialmente responsabili delle modifiche osservate. La numerosità delle colture biologiche, i criteri di esclusione, le concentrazioni di IGF-1, i tempi dettagliati di esposizione e i metodi statistici completi non sono riportati nel materiale disponibile, costituito dal solo abstract.

4. RISULTATI

Il risultato generale è che IGF-1 non ha attivato una risposta indistinta. Ha modificato selettivamente molte proteine coinvolte nella trasmissione del segnale, e alcune modifiche dipendevano maggiormente da IRS-1 mentre altre dipendevano maggiormente da IRS-2.Gli autori hanno identificato 6.262 siti unici di fosforilazione. Di questi, circa il 10% è risultato regolato dalla stimolazione con IGF-1. Sono stati osservati sia bersagli già noti della segnalazione insulina/IGF-1 sia bersagli non precedentemente descritti nel contesto dello studio, inclusi Nuclear Factor I X e Semaphorin-4B.Le analisi informatiche hanno indicato la proteina chinasi B, chiamata anche AKT, la proteina chinasi C e le chinasi ciclina-dipendenti come probabili mediatori di una parte degli eventi di fosforilazione. Soprattutto, la presenza di IRS-1 è stata associata preferenzialmente a segnali che coinvolgevano PDHK1, MAPK3 e PKD1; la presenza di IRS-2 è stata associata preferenzialmente a segnali che coinvolgevano PIN1 e la proteina chinasi C beta.In termini semplici, le due proteine IRS hanno funzionato come piattaforme simili ma non identiche: dopo lo stesso stimolo, hanno favorito insiemi in parte diversi di messaggi intracellulari. L'abstract non riporta valori P, intervalli di confidenza, variazioni percentuali per ogni singolo sito, né validazioni funzionali indipendenti per tutti i bersagli identificati.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico è che la cellula non usa necessariamente IRS-1 e IRS-2 come due copie equivalenti dello stesso componente. La disponibilità relativa delle due isoforme può modificare quali segnali vengano privilegiati dopo l'attivazione del recettore dell'insulina o dell'IGF-1.Questo sostiene il segmento della narrazione di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi secondo cui il corretto bilanciamento, l'espressione tessuto-specifica e l'integrità funzionale delle isoforme IRS contribuiscono all'efficienza della segnalazione insulinica. La pubblicazione oggetto della Revisione delle prove documenta direttamente soprattutto la non equivalenza dei segnali a valle delle

due proteine, non la loro distribuzione nei vari organi.La differenza osservata riguarda cellule adipose brune murine e uno stimolo con IGF-1. È quindi una prova meccanicistica, utile per comprendere come possano emergere funzioni differenti, ma non una dimostrazione clinica nell'uomo. Inoltre, le predizioni sulle chinasi sono indicazioni generate al computer e richiedono conferme sperimentali mirate.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una prima conferma indipendente riguarda il muscolo scheletrico. In topi privi di IRS-1, la stimolazione insulinica ha prodotto una riduzione dell'attivazione della PI3-chinasi, del trasporto di glucosio e della sintesi proteica nel muscolo. Nel fegato degli stessi animali, invece, l'attivazione della PI3-chinasi e della via MAPK non era ridotta in modo significativo. Gli autori hanno inoltre rilevato nel fegato una fosforilazione di IRS-2 approssimativamente pari a quella di IRS-1 nei topi normali, mentre nel muscolo il segnale di IRS-2 era soltanto il 20-30% di quello di IRS-1. Questo studio animale sostiene direttamente l'affermazione che IRS-1 abbia un ruolo principale nel segnale insulinico muscolare e mostra che la compensazione da parte di IRS-2 dipende dal tessuto [1].Un secondo studio nei topi ha valutato l'assenza di IRS-2. Gli animali privi di IRS-2 hanno sviluppato progressivamente diabete di tipo 2 e hanno mostrato resistenza insulinica con difetto della segnalazione indotta dall'insulina nel fegato, ma non nel muscolo scheletrico. A sei settimane la massa delle cellule beta pancreatiche era ridotta all'83% rispetto ai topi normali. Questa evidenza conferma che IRS-2 ha funzioni fisiologiche non sovrapponibili a quelle di IRS-1 e collega la sua attività epatica al mantenimento dell'omeostasi del glucosio [2].Il riferimento al sistema nervoso centrale trova supporto in un modello murino con riduzione selettiva di IRS-2 nelle cellule beta pancreatiche e in regioni cerebrali comprendenti l'ipotalamo. L'espressione di Irs2 era ridotta di circa il 90% nelle isole pancreatiche e marcatamente ridotta nel nucleo arcuato ipotalamico, senza differenze rilevate in fegato, muscolo e tessuto adiposo. Gli animali hanno sviluppato obesità, resistenza insulinica periferica e diabete. Lo studio non dimostra che IRS-2 sia l'unica proteina importante nel sistema nervoso centrale, ma conferma che la sua alterazione in tale sede può avere conseguenze metaboliche sistemiche [3].Nel loro insieme, questi studi sono indipendenti dalla pubblicazione analizzata e costruiscono una catena coerente: profili di segnalazione distinti nelle cellule, ruolo maggiore di IRS-1 nel muscolo, ruolo rilevante di IRS-2 nel fegato e funzioni specifiche di IRS-2 nell'asse cervello-pancreas. La principale limitazione comune è che si tratta soprattutto di esperimenti in roditori o in cellule, con possibilità di compensazioni biologiche che non riproducono completamente la fisiologia umana.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

La distinzione tra IRS-1 muscolare e IRS-2 epatica non deve essere interpretata come una separazione assoluta. In un esperimento con clamp iperinsulinemico-euglicemico, una procedura che mantiene stabile la glicemia mentre misura la risposta all'insulina, topi privi di IRS-1 e topi privi di IRS-2 hanno entrambi mostrato una riduzione dell'utilizzazione corporea di glucosio stimolata dall'insulina. Nei topi privi di IRS-2 sono risultate ridotte anche l'utilizzazione periferica del glucosio, la soppressione della produzione endogena di glucosio e la sintesi di glicogeno nel fegato [4].Questi risultati non negano l'esistenza di ruoli differenziati. Indicano però che IRS-2 influenza anche muscolo e tessuto adiposo e che la sua funzione dipende dal contesto fisiologico studiato. Di conseguenza, la frase del libro è sostenibile se letta come predominanza relativa di funzioni, non come esclusività assoluta di IRS-1 nel muscolo o di IRS-2 nel fegato e nel sistema nervoso centrale.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue lo studio originale, che documenta segnali intracellulari differenziati, dalle ricerche indipendenti che ne contestualizzano il significato nei diversi tessuti.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare e fosfoproteomico	Preadipociti bruni di topo normali, privi di IRS-1 o privi di IRS-2	IGF-1 ha regolato circa il 10% di 6.262 siti di fosforilazione, con profili preferenziali dipendenti da IRS-1 o IRS-2.	conferma diretta	moderata
[1]	Animale con knockout genetico	Topi privi di IRS-1; analisi di muscolo e fegato	L'assenza di IRS-1 ha ridotto il trasporto di glucosio e altri segnali insulinici nel muscolo, con compensazione maggiore di IRS-2 nel fegato.	conferma diretta	moderata
[2]	Animale con knockout genetico	Topi privi di IRS-2	L'assenza di IRS-2 ha causato difetto di segnalazione insulinica epatica, riduzione della massa beta-cellulare e diabete progressivo.	conferma diretta	moderata
[3]	Animale con alterazione tessuto-specifica	Topi con riduzione di IRS-2 in cellule beta e ipotalamo	La riduzione di IRS-2 nell'asse cervello-pancreas è stata associata a obesità, resistenza insulinica e diabete.	conferma indiretta	moderata
[4]	Animale con knockout genetico e clamp metabolico	Topi privi di IRS-1 o IRS-2	L'assenza di IRS-2 ha ridotto anche l'utilizzazione periferica del glucosio, oltre a compromettere funzioni epatiche.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo chiaro, a livello cellulare, che IRS-1 e IRS-2 possono indirizzare segnali differenti dopo stimolazione con IGF-1. Questo è coerente con il loro ruolo di piattaforme che aiutano la cellula a selezionare la risposta all'insulina.Le evidenze indipendenti nei roditori confermano che IRS-1 ha un ruolo particolarmente importante nel muscolo scheletrico e che IRS-2 ha funzioni rilevanti nel fegato, nelle cellule beta pancreatiche e nel sistema nervoso centrale. La distinzione non è assoluta, perché entrambe le isoforme contribuiscono in parte a più tessuti e processi metabolici.La narrazione del libro è quindi ben sostenuta a livello meccanicistico e animale, ma richiede ulteriori validazioni dirette nell'uomo per definire quanto le differenze tra IRS-1 e IRS-2 contribuiscano alla salute metabolica individuale e alle malattie metaboliche.

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. TRASPARENZA E RESPONSABILITÀ SCIENTIFICA

L'Intelligenza Artificiale è stata impiegata esclusivamente come strumento di supporto editoriale e documentale. Tutti i contenuti, le interpretazioni, le citazioni bibliografiche e le conclusioni sono stati verificati, revisionati e approvati dall'autore, che ne assume la piena responsabilità scientifica.

Il manoscritto è stato inoltre sottoposto a revisione tra pari (peer review) indipendente prima della pubblicazione.

Per garantire la massima trasparenza, la cronologia completa dell'articolo, comprensiva delle date di sottomissione, revisione, accettazione e pubblicazione, nonché delle informazioni sul processo di peer review, è disponibile nella pagina dedicata alla Storia dell'articolo.

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