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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

I regolatori mitotici e la via SHP2-MAPK promuovono l'endocitosi del recettore dell'insulina e la regolazione a feedback della segnalazione insulinica - Revisione delle prove

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biologo nutrizionista, Italy

1. ABSTRACT

La pubblicazione analizzata ha studiato come la cellula interrompa o riduca nel tempo il segnale attivato dall'insulina. Gli autori propongono che ERK1/2 e SHP2 partecipino a un circuito di feedback: dopo l'attivazione del recettore dell'insulina, favoriscono la sua endocitosi, cioè il trasferimento del recettore dall'esterno all'interno della cellula. Questo processo limiterebbe soprattutto la componente del segnale associata alla crescita cellulare, lasciando più prolungata quella metabolica.Nel paragrafo 5.4 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, lo studio contribuisce alla frase secondo cui i mediatori della cascata MAPK-ERK partecipano a circuiti di feedback che modulano l'attivazione del recettore insulinico sulla membrana plasmatica. Evidenze indipendenti mostrano che l'insulina può favorire l'attivazione di ERK attraverso reti che coinvolgono IRS e SHP2 e che la riduzione di SHP2 epatica aumenta la sensibilità insulinica nei topi. Tuttavia, altri dati indicano che il modo con cui il recettore viene internalizzato varia fra tipi cellulari. La narrazione è quindi moderatamente sostenuta: il principio del feedback regolatorio è coerente, mentre il meccanismo preciso non è dimostrato in modo uniforme nei diversi tessuti umani.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24459156

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 l'attivazione del recettore dell'insulina venga regolata non soltanto dai segnali che partono dal recettore, ma anche da un meccanismo di ritorno capace di controllarne la permanenza sulla superficie cellulare. L'ipotesi valutata era che le proteine IRS1 e IRS2, normalmente coinvolte nella trasmissione del segnale insulinico, collaborassero con ERK1/2 e SHP2 per favorire l'endocitosi del recettore dell'insulina.Il tema è pertinente al paragrafo del libro perché distingue i due grandi rami del segnale insulinico. La via PI3K-AKT è collegata soprattutto agli effetti metabolici, come l'utilizzo del glucosio. La via MAPK-ERK è maggiormente associata a cambiamenti dell'espressione genica e a segnali mitogenici, cioè che favoriscono la moltiplicazione cellulare. Lo studio analizzato propone che MAPK-ERK non sia soltanto una via attivata dall'insulina, ma contribuisca anche a controllare la durata dell'attivazione del recettore.La pubblicazione può documentare un meccanismo sperimentale di regolazione del recettore e osservare conseguenze metaboliche nei topi. Non può però dimostrare che lo stesso circuito operi con identica intensità in tutti gli organi, né stabilire da sola quale sia il suo peso nello sviluppo della resistenza all'insulina nell'uomo.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Dal materiale risulta uno studio sperimentale meccanicistico, integrato da osservazioni nei topi. Gli autori hanno esaminato il rapporto tra IRS1/2, il complesso adattatore AP2 coinvolto nell'endocitosi mediata da clatrina, ERK1/2 e SHP2. Hanno inoltre valutato le conseguenze dell'inibizione di SHP2 sulla regolazione del segnale insulinico e sulla sensibilità all'insulina nei topi.L'abstract riferisce che l'endocitosi del recettore insulinico dipende dal reclutamento di AP2 e da un cambiamento coordinato di fosforilazione di IRS1/2. La fosforilazione è l'aggiunta di gruppi fosfato a una proteina e può modificarne le interazioni e la funzione. Questa informazione non specifica quali linee cellulari siano state utilizzate, quanti animali siano stati studiati, il sesso o l'età degli animali, i dosaggi dell'inibitore, la durata dei trattamenti, i criteri di inclusione ed esclusione, gli endpoint quantitativi, le analisi statistiche o i valori di significatività. Queste informazioni non sono riportate nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

Il risultato centrale è che IRS1 e IRS2 cooperano con proteine del controllo mitotico per promuovere l'endocitosi del recettore dell'insulina. In termini semplici, dopo che il recettore ha ricevuto il segnale dell'insulina, alcune proteine aiutano a rimuoverne selettivamente una parte dalla membrana della cellula. Secondo gli autori, questo contribuisce a evitare che il segnale resti attivo troppo a lungo.Il passaggio molecolare proposto è un interruttore di fosforilazione su IRS1/2. ERK1/2, componenti terminali della cascata MAPK, modificano IRS1/2; SHP2, una fosfatasi cioè un enzima che rimuove gruppi fosfato, completa la modifica necessaria per rendere possibile l'interazione con AP2. AP2 favorisce quindi il trasferimento del recettore in vescicole intracellulari attraverso un processo mediato dalla clatrina.L'abstract riferisce inoltre che l'inibizione di SHP2 ha bloccato questa regolazione a feedback e la componente del segnale del recettore associata alla crescita cellulare. Nello stesso tempo, ha prolungato l'azione metabolica dell'insulina e ha migliorato la sensibilità insulinica nei topi. Il significato pratico è che la stessa rete di regolazione potrebbe influenzare in modo diverso le funzioni metaboliche e quelle mitogeniche dell'insulina. Valori assoluti, percentuali, dimensioni dell'effetto, intervalli di confidenza e valori P non sono riportati nel materiale disponibile.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico del lavoro è che l'insulina non agisce come un interruttore semplicemente acceso o spento. La cellula dispone di sistemi che modulano quanto a lungo il recettore resta disponibile sulla membrana e quali rami del segnale rimangono predominanti. Nello studio analizzato, ERK1/2 e SHP2 sono collocati in uno di questi sistemi di controllo a feedback.Il segmento della narrazione del libro effettivamente documentato è: attivazione del segnale insulinico attraverso MAPK-ERK e SHP2 modifica di IRS1/2 reclutamento di AP2 internalizzazione selettiva del recettore insulinico attivato. Questo è coerente con l'affermazione secondo cui i mediatori della cascata MAPK-ERK partecipano a circuiti che

modulano l'attivazione del recettore insulinico sulla membrana plasmatica.L'interpretazione richiede però prudenza. L'endocitosi non equivale automaticamente a spegnimento completo del segnale: in alcuni contesti il recettore internalizzato può continuare a segnalare dall'interno della cellula. Inoltre, l'effetto attribuito all'inibizione di SHP2 nei topi non dimostra che un intervento analogo sia efficace o sicuro nell'uomo, poiché SHP2 partecipa a molte reti biologiche oltre alla segnalazione insulinica.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma indipendente del collegamento tra insulina, IRS, SHP2 e attivazione della via MAPK-ERK proviene da uno studio sperimentale condotto in cellule HEK293, cellule umane usate comunemente per analisi di segnalazione. Gli autori hanno combinato misure di laboratorio e modellizzazione matematica per studiare la risposta a insulina e fattore di crescita epidermico. L'insulina da sola attivava poco ERK in quel modello, ma insieme a basse concentrazioni di fattore di crescita epidermico aumentava l'attivazione di ERK oltre la somma degli effetti separati. A 1,5 minuti, il segnale ERK combinato era 2,57 ± 0,44 volte superiore alla somma prevista; a 15 minuti era 1,4 ± 0,1 volte superiore. Il modello e gli esperimenti hanno indicato un ruolo di IRS e SHP2 nell'amplificazione della rete Ras-ERK. Questo conferma il passaggio a monte della narrazione, cioè che il segnale insulinico può integrarsi con SHP2 e MAPK-ERK. Non dimostra però l'endocitosi del recettore insulinico né il particolare interruttore di fosforilazione descritto nello studio originale [1].Un secondo studio, condotto in topi con eliminazione selettiva di Shp2 nel fegato, conferma che SHP2 può agire come freno della risposta metabolica epatica all'insulina. Sia la delezione cronica sia quella acuta di Shp2 hanno aumentato la sensibilità insulinica e migliorato la tolleranza al glucosio rispetto ai controlli. Questi cambiamenti erano associati a una maggiore segnalazione PI3K-AKT a valle di IRS1/2. Lo studio ha però osservato anche una forte riduzione dell'attivazione di ERK indotta dall'insulina. Esso sostiene quindi la parte funzionale della narrazione secondo cui SHP2 contribuisce alla regolazione della sensibilità insulinica, ma non replica direttamente il meccanismo di endocitosi mediata da AP2. Il modello è animale e limitato al fegato, perciò non permette di estendere automaticamente il risultato ad altri organi o all'uomo [2].

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti sul fatto che MAPK-ERK e SHP2 possano partecipare a circuiti regolatori del segnale insulinico; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.Esiste però un'importante evidenza di dipendenza dal contesto per il passaggio dell'endocitosi. In adipociti primari di ratto, cioè cellule del tessuto adiposo, il recettore insulinico attivato veniva internalizzato rapidamente con un tempo di dimezzamento inferiore a tre minuti insieme a caveolina-1 fosforilata. In questo modello, l'inibitore dell'endocitosi mediata da clatrina non ha ridotto l'internalizzazione del recettore, mentre bloccava l'internalizzazione del recettore della transferrina usato come controllo. Gli autori hanno quindi attribuito il processo soprattutto alle caveole, piccole invaginazioni della membrana ricche di lipidi, e non alla via mediata da clatrina [3].Questo risultato non annulla il meccanismo proposto nello studio originale, ottenuto in un diverso contesto sperimentale, ma limita la sua generalizzabilità. Il fatto che il recettore insulinico possa essere internalizzato attraverso vie diverse suggerisce che la modulazione da parte di MAPK-ERK, SHP2 e AP2 possa dipendere dal tipo cellulare, dall'organo e dallo stato metabolico.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della review dalle ricerche indipendenti utilizzate per confermare o delimitare il passaggio narrativo del libro.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Sperimentale meccanicistico con osservazioni nei topi	Modelli cellulari non specificati nell'abstract e topi	ERK1/2 e SHP2 regolano IRS1/2, AP2 e l'endocitosi selettiva del recettore insulinico; l'inibizione di SHP2 migliora la sensibilità insulinica nei topi	conferma diretta	moderata
[1]	Cellulare con modellizzazione dei sistemi	Cellule HEK293	Insulina e fattore di crescita epidermico aumentano sinergicamente l'attivazione di Ras-ERK; IRS e SHP2 contribuiscono alla rete	conferma indiretta	moderata
[2]	Animale genetico	Topi con delezione epatica cronica o acuta di Shp2	La perdita di Shp2 aumenta la sensibilità insulinica, migliora la tolleranza al glucosio e aumenta il segnale PI3K-AKT epatico	evidenza biologicamente coerente	moderata
[3]	Cellulare ex vivo	Adipociti primari di ratto	Il recettore insulinico viene internalizzato rapidamente attraverso caveole; il blocco della clatrina non ne riduce l'endocitosi	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo diretto che la via MAPK-ERK e SHP2 partecipano a un feedback che favorisce l'endocitosi del recettore insulinico attivato. Questo è il passaggio specifico per cui la pubblicazione è coerente con il paragrafo del libro. Le ricerche indipendenti confermano che SHP2, IRS e MAPK-ERK partecipano alla regolazione della risposta insulinica e che SHP2 può influenzare la sensibilità insulinica nel fegato dei topi.La narrazione è moderatamente sostenuta, ma il dettaglio del meccanismo non deve essere considerato identico in tutti i tessuti. Negli adipociti, ad esempio, l'internalizzazione del recettore può seguire una via dipendente dalle caveole. Sono necessarie ulteriori validazioni in tessuti umani per definire quanto il circuito MAPK-ERK/SHP2/AP2 contribuisca alla regolazione fisiologica e patologica del recettore insulinico.

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. 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] **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