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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Modellazione dinamica e analisi del dialogo incrociato tra le vie di segnalazione insulina/AKT e MAPK/ERK - Revisione delle prove

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha costruito un modello matematico delle interazioni tra due principali rami del segnale insulinico: la via PI3K-AKT, prevalentemente collegata agli effetti metabolici, e la via MAPK-ERK, coinvolta anche nella regolazione dell'espressione genica e della crescita cellulare. L'obiettivo era identificare i circuiti di feedback capaci di influenzare durata, intensità e comportamento dinamico del segnale. Poiché è disponibile soltanto l'abstract, non sono riportati nel materiale disponibile il modello cellulare, i parametri quantitativi, le simulazioni specifiche e le dimensioni degli eventuali esperimenti di validazione.Nel paragrafo 5.4 di “La scelta di Vivere in Salute o in Malattia” del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la pubblicazione contribuisce alla narrazione secondo cui l'insulina attiva in modo coordinato il ramo AKT e il ramo MAPK-ERK. Studi indipendenti confermano che l'insulina può attivare ERK e che ERK può partecipare a feedback sui substrati del recettore insulinico. Tuttavia, questi effetti dipendono dal tipo cellulare e dalle condizioni sperimentali. La conferma è quindi indiretta e soprattutto meccanicistica.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 25, 2026
Updated: November 25, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24530270

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 come le vie di segnalazione attivate dall'insulina si influenzino reciprocamente nel tempo. L'ipotesi era che circuiti di feedback, cioè meccanismi nei quali una risposta cellulare modifica il segnale che l'ha generata, contribuiscano a determinare sia il comportamento fisiologico sia le alterazioni associate alla malattia.Il lavoro è pertinente al paragrafo 5.4 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi perché analizza il dialogo incrociato tra la via insulina-AKT e la via MAPK-ERK. Il passaggio sostenuto è quindi l'idea generale che i due rami non siano isolati, ma coordinati da interazioni regolatorie e temporalmente sovrapposte.Lo studio analizzato può descrivere, attraverso simulazioni, quali interazioni e parametri siano compatibili con diversi profili di segnalazione. Non può però, sulla base del solo abstract disponibile, dimostrare direttamente che la fosforilazione dei substrati IRS sia il passaggio iniziale della cascata MAPK-ERK in uno specifico tessuto umano, né stabilire conseguenze cliniche.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

La pubblicazione descrive lo sviluppo di un modello matematico dinamico delle interazioni tra i pathway insulina-AKT e MAPK-ERK. Un modello dinamico rappresenta con equazioni il modo in cui più componenti biologiche cambiano nel tempo, permettendo di simulare l'effetto di connessioni, retroazioni e variazioni dei parametri.L'abstract riferisce che sono stati studiati il comportamento a stato stazionario, cioè dopo il raggiungimento di un equilibrio, e il comportamento dinamico delle due vie. Sono stati inoltre realizzati casi di simulazione per identificare parametri di interazione e circuiti di feedback associati a fenotipi normali o patologici.Questa informazione non è riportata nel materiale disponibile: architettura completa del modello, numero delle variabili, equazioni utilizzate, valori dei parametri, fonti sperimentali dei dati, modelli cellulari o animali, numerosità, criteri di selezione, tecniche di laboratorio, test statistici, endpoint quantitativi e risultati numerici delle simulazioni.

4. RISULTATI

Il risultato centrale riportato nell'abstract è l'identificazione di circuiti di feedback considerati chiave per il dialogo tra la via insulina-AKT e la via MAPK-ERK. In termini semplici, il modello indica che i due rami del segnale insulinico possono modificarsi reciprocamente e che questa regolazione contribuisce a definire intensità e durata della risposta cellulare.Gli autori riferiscono inoltre che le simulazioni hanno individuato parametri di interazione capaci di distinguere comportamenti compatibili con fenotipi normali e con fenotipi di malattia. Tuttavia, l'abstract non specifica quali siano questi parametri, in quale direzione varino, quali circuiti di feedback siano risultati dominanti né quali valori numerici abbiano sostenuto le conclusioni.Per il passaggio del libro, il dato più pertinente è quindi qualitativo: AKT e MAPK-ERK vengono trattate come reti connesse e soggette a regolazione reciproca. Il materiale disponibile non riporta una misura sperimentale diretta della sequenza recettore insulinico IRS MAPK-ERK, né una dimostrazione nell'uomo.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico del modello è che una cellula non interpreta l'insulina mediante un unico interruttore. Il segnale si distribuisce in più rami e viene regolato da freni e aggiustamenti interni. La via PI3K-AKT è spesso associata alla gestione di glucosio e nutrienti; la via MAPK-ERK contribuisce invece anche a risposte di crescita, adattamento e trascrizione genica.Nel paragrafo 5.4 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la pubblicazione sostiene soprattutto il segmento relativo all'attivazione coordinata e temporalmente sovrapposta dei rami AKT e MAPK-ERK. Il modello rende biologicamente plausibile che feedback tra questi rami regolino il segnale insulinico.Questa è però un'interpretazione a livello di rete. Dati sperimentali indipendenti sono necessari per stabilire quali passaggi avvengano davvero in ogni tessuto, con quale intensità e in quale contesto. In particolare, il solo abstract non dimostra direttamente che IRS sia sempre il collegamento causale iniziale verso ERK, né che un'attivazione prolungata di ERK da sola produca resistenza insulinica nell'uomo.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma sperimentale del principio di feedback proviene da uno studio su cellule epatiche di ratto, cellule HEK293 e tessuto epatico murino. Dopo stimolazione insulinica, la fosforilazione della serina 907 di IRS-2, una proteina adattatrice che trasferisce il segnale dal recettore ad altre vie, è risultata dipendente da ERK1/2. L'inibizione farmacologica e il silenziamento di ERK1/2 hanno ridotto questa fosforilazione. Il dato conferma che il ramo ERK può tornare a modulare IRS-2, cioè un componente posto vicino al recettore insulinico, ma non dimostra che tale singolo sito determini l'intera risposta insulinica [1].In adipociti primari di ratto, l'insulina ha aumentato nel tempo la fosforilazione di IRS-1 nelle serine 312 e 616. L'inibizione di PI3K e di ERK1/2 ha ridotto entrambe le modifiche. Questo esperimento sostiene l'esistenza di un collegamento funzionale tra il segnale insulinico, ERK e IRS-1. Tuttavia, bloccare ERK1/2 non ha aumentato la fosforilazione tirosinica di IRS-1, mentre l'inibizione di PI3K lo ha fatto. Gli autori hanno quindi concluso che quei due siti non spiegano da soli il feedback negativo di PI3K su IRS-1 [2].Un ulteriore studio ha combinato modellazione e sperimenti in adipociti 3T3-L1 per analizzare un feedback rapido nel ramo AKT. AKT attivata dall'insulina ha fosforilato IRS-1 e IRS-2, riducendone la presenza nella membrana cellulare e limitando così il reclutamento di PI3K. Questo risultato non riguarda direttamente ERK, ma conferma in modo indipendente l'idea centrale dello studio analizzato: i rami del segnale insulinico comprendono feedback che regolano la disponibilità di IRS e impediscono una risposta eccessiva o troppo prolungata [3].Nel loro insieme, queste ricerche sostengono una catena meccanicistica prudente: l'insulina attiva più rami di segnalazione; ERK e AKT possono modificare IRS attraverso circuiti di feedback; tali circuiti contribuiscono a regolare l'ampiezza e la durata del segnale. Le prove disponibili sono principalmente cellulari o animali e non equivalgono alla dimostrazione di uno stesso meccanismo in tutti i tessuti umani.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un'analisi su adipociti umani mostra quanto il contesto sia importante. Nelle cellule ottenute subito dopo chirurgia o da frammenti di tessuto adiposo fresco, ERK1/2 risultava già fortemente fosforilata e l'aggiunta di insulina non ne aumentava ulteriormente la fosforilazione. Dopo una notte di recupero in coltura, invece, l'insulina aumentava la fosforilazione di ERK1/2 di circa 2,3 volte. Gli autori hanno interpretato l'attivazione iniziale di ERK come una risposta allo stress chirurgico, non come un effetto dell'insulina [4].Questo risultato non nega che l'insulina possa attivare MAPK-ERK, ma indica che la risposta osservata dipende dallo stato iniziale della cellula, dal tessuto e dalle condizioni di preparazione sperimentale. Riduce quindi la possibilità di estendere automaticamente dati ottenuti in linee cellulari o modelli animali al tessuto umano in ogni condizione fisiologica o patologica.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della review dalle ricerche indipendenti utilizzate per verificare il passaggio narrativo del paragrafo.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Modello matematico dinamico	Reti insulina-AKT e MAPK-ERK; modello biologico sperimentale non riportato nel materiale disponibile	Identifica feedback e parametri che possono regolare il dialogo tra le due vie	evidenza biologicamente coerente	preliminare
[1]	Cellulare e animale	Cellule epatiche Fao di ratto, cellule HEK293, fegato di topo	L'insulina induce una fosforilazione di IRS-2 dipendente da ERK1/2 al sito Ser907	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare e animale	Adipociti primari di ratto	L'insulina aumenta fosforilazioni di IRS-1 dipendenti da PI3K ed ERK1/2	conferma diretta	moderata
[3]	Cellulare e modellistico	Adipociti 3T3-L1 e modello dinamico del segnale insulinico	AKT fosforila IRS-1/2 e limita un feedback che regola l'intensità del segnale	conferma indiretta	moderata
[4]	Osservazionale con esperimenti ex vivo	Adipociti e tessuto adiposo di persone con o senza diabete tipo 2	L'effetto dell'insulina su ERK1/2 varia secondo lo stress chirurgico e il recupero cellulare	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo coerente, ma modellistico, che le vie AKT e MAPK-ERK possano dialogare attraverso feedback capaci di modulare il segnale dell'insulina. Le evidenze indipendenti confermano che ERK e AKT possono agire sui substrati IRS, contribuendo alla regolazione della risposta cellulare.La narrazione del paragrafo è quindi sostenuta a livello meccanicistico e indirettamente confermata. Rimane necessario distinguere i risultati ottenuti in cellule e animali da quelli dimostrati nei tessuti umani. La risposta MAPK-ERK all'insulina non è uniforme, ma dipende dal tipo cellulare, dallo stato metabolico e dalle condizioni sperimentali.

Aggiornato al 25/11/2026. 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-induced serine phosphorylation of IRS-2 via ERK1/2 and mTOR: studies on the function of Ser675and Ser907**
Fritsche et al., 2011
American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00409.2010

[2] **Mechanism of feedback regulation of insulin receptor substrate-1 phosphorylation in primary adipocytes**
HERS et al., 2005
Biochemical Journal
DOI: https://doi.org/10.1042/BJ20041531

[3] **Akt phosphorylates insulin receptor substrate to limit PI3K-mediated PIP3 synthesis**
Kearney et al., 2021
eLife
DOI: https://doi.org/10.7554/eLife.66942

[4] **Insulin resistance in human adipocytes occurs downstream of IRS1 after surgical cell isolation but at the level of phosphorylation of IRS1 in type 2 diabetes**
Danielsson et al., 2005
The FEBS Journal
DOI: https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.2004.04396.x