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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

# AKT/GSK3b-Signalweg bei Glioblastomen – Überprüfung der Evidenz

**M. Moscati**[1]

1 Italy

## 1. ABSTRACT

Die analysierte Studie ist ein narrativer Review zum AKT/GSK-3b-Signalweg bei Glioblastomen, einem sehr aggressiven Hirntumor. Die Autoren beschreiben, wie die anhaltende Aktivierung von AKT, einem Protein, das Überlebens- und Wachstumssignale überträgt, die Zellproliferation, die Resistenz gegen den programmierten Zelltod und die Aufrechterhaltung von Zellen mit tumorstammzellähnlichen Eigenschaften fördern kann. AKT kann GSK-3b durch eine inhibitorische Phosphorylierung inaktivieren; bei Glioblastomen kann GSK-3b jedoch kontextabhängige Funktionen ausüben und ebenfalls zur Tumorbiologie beitragen.Im Abschnitt 4.12 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi trägt die Publikation zu der Darstellung bei, dass die Modulation der AKT-GSK-3b-Achse das Wachstum, die Apoptose und die Selbsterneuerung von Glioblastom-Stammzellen beeinflusst. Unabhängige Studien an Zellkulturen, von Patienten abgeleiteten Zellen und Tiermodellen zeigen, dass die Hemmung von AKT oder GSK-3b das Wachstum und die Klonogenität verringern sowie die Apoptose erhöhen kann. Eine randomisierte Phase-III-Studie konnte jedoch keinen klinischen Vorteil von Enzastaurin gegenüber Lomustin bei rezidivierenden Glioblastomen nachweisen. Die Bestätigung ist daher vor allem mechanistischer und präklinischer Natur.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

**Published:** November 22, 2026
**Updated:** November 22, 2026

**DOI** 10.5281/zenodo.24446909

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science entstand mit dem Ziel, wissenschaftliches Wissen zugänglich zu machen, ohne auf methodische Strenge, Qualität der Quellen und Verlässlichkeit der Inhalte zu verzichten. Die Zeitschrift fördert die Verbreitung von Wissen in den Gesundheits-, Ernährungs-, Medizin- und Langlebigkeitswissenschaften und schlägt so eine Brücke zwischen der Welt der Forschung und der Gesellschaft.

Durch Artikel, Übersichtsarbeiten, vertiefende Beiträge und Expertenbeiträge stärkt das Journal die evidenzbasierte Medizin und Wissenschaft, fördert eine korrekte Interpretation wissenschaftlicher Daten und tritt Fehlinformationen entgegen. Jeder Inhalt wird mit dem Ziel entwickelt, die Komplexität der Forschung in verständliche, nützliche und anwendbare Informationen zu übersetzen, wobei die Grundsätze von Genauigkeit, Transparenz und wissenschaftlicher Unabhängigkeit unangetastet bleiben.

Frei von politischen, industriellen und kommerziellen Einflüssen versteht sich die Zeitschrift als maßgeblicher und unabhängiger redaktioneller Raum, der der Förderung der wissenschaftlichen Kultur, der beruflichen Weiterbildung und dem Wachstum des Gesundheitsbewusstseins in der Bevölkerung gewidmet ist.

## 2. ANALYSIERTE STUDIE

Die in der Publikation behandelte Frage ist, wie die Signalübertragung zwischen AKT und GSK-3b an der Entstehung, Aufrechterhaltung und Therapieresistenz von Glioblastomen beteiligt ist. AKT ist eine Kinase, also ein Protein, das andere Proteine modifiziert, um Signale innerhalb der Zelle zu übertragen. GSK-3b ist eine weitere Kinase, die unter anderem den Glykogenstoffwechsel, den Zellzyklus, die Gentranskription und den programmierten Zelltod reguliert.Bei der Publikation handelt es sich um eine narrative Literaturübersicht, nicht um ein neues Experiment an Patienten, Tieren oder Zellen. Sie ist für den onkologischen Abschnitt in Paragraph 4.12 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi relevant, da sie den Teil der Kette rekonstruiert, wonach die Aktivierung von AKT und die Modulation von GSK-3b die Proliferation, das Überleben und die Stammzelleigenschaften des Glioblastoms unterstützen können, während einige experimentelle Inhibitoren präklinische Antitumor-Ergebnisse gezeigt haben.Da es sich um eine Übersichtsarbeit handelt, kann die Studie bereits veröffentlichte Ergebnisse zusammenfassen und einen kohärenten biologischen Rahmen vorschlagen. Sie kann jedoch nicht allein belegen, dass ein gegen AKT oder GSK-3b gerichtetes Medikament das Überleben von Menschen mit Glioblastom verbessert.

## 3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Die Autoren haben eine narrative Übersichtsarbeit erstellt, die sich auf den PI3K/AKT/GSK-3b-Signalweg beim Glioblastom konzentriert. Der Text untersucht Studien zu molekularen Veränderungen dieses Signalwegs, Glioblastom-Zelllinien, Gliom-Stammzellen, Tiermodellen sowie klinische Studien zu Wirkstoffen, die mit AKT oder GSK-3b interagieren.Die Publikation beschreibt keine systematische Recherche mit abgefragten Datenbanken, Suchstrings, Zeiträumen, formalen Ein- und Ausschlusskriterien, einem Auswahlprozess für die Artikel oder einer standardisierten Bewertung des Bias-Risikos. Daher werden weder eine einheitliche Stichprobe, eine einheitliche Kontrollgruppe, ein Follow-up noch von den Autoren der Übersichtsarbeit definierte Endpunkte angegeben. Diese Informationen sind im verfügbaren Material nicht enthalten.Die Arbeit erörtert biologische Mechanismen und Ergebnisse aus heterogenen Studien. Aus diesem Grund weisen die im Originaltext zitierten Daten nicht alle das gleiche Evidenzniveau auf: Einige stammen aus Zellkulturen, andere aus Tierversuchen und wieder andere aus klinischen Studien.

## 4. ERGEBNISSE

Die zentrale biologische Botschaft lautet, dass im Glioblastom Wachstumssignale von Membranrezeptoren PI3K und in der Folge AKT aktivieren können. AKT aktiviert Programme, die der Tumorzelle beim Wachstum und Überleben helfen. Der Übersichtsartikel beschreibt, dass der Verlust oder die Inaktivierung von PTEN, einem Protein, das diese Kaskade normalerweise bremst, den Anstieg von phosphoryliertem AKT, also der aktiven Form von AKT, begünstigt.Im Abschnitt, der der Erzählweise des Buches am nächsten kommt, berichten die Autoren, dass AKT GSK-3b am Ser9-Rest phosphoryliert. Diese Modifikation reduziert die Aktivität von GSK-3b. Die Folge kann eine Anreicherung von b-Catenin sein, einem Protein, das nach Eintritt in den Zellkern dazu beitragen kann, Gene zu aktivieren, die mit Proliferation und Überleben in Verbindung stehen. Der Übersichtsartikel betont jedoch, dass GSK-3b nicht einfach nur eine universelle Bremse ist: Im Glioblastom wurden auch erhöhte Spiegel von GSK-3b und dessen aktiver, am Tyr216-Rest phosphorylierter Form beobachtet.Die Publikation berichtet zudem, dass die experimentelle Hemmung von AKT die Proliferation und Vitalität von Glioblastomzellen reduzierte und in einigen Modellen Apoptose, also den programmierten Zelltod, auslöste. Sie berichtet auch, dass die Hemmung oder das Silencing von GSK-3b das Überleben, die Proliferation und das Tumorwachstum in präklinischen Modellen reduzierte. Sie präsentiert jedoch keine neue, einzigartige quantitative Analyse und erlaubt auch keinen direkten Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der verschiedenen Inhibitoren.Für Enzastaurin, eine Verbindung mit Aktivität gegen mehrere Zielstrukturen, darunter GSK-3b, weist der Übersichtsartikel auf eine erste Antitumoraktivität

und gute Verträglichkeit in frühen Studien hin, erkennt jedoch an, dass fortgeschrittene Studien keinen klaren Nutzen in der Monotherapie gezeigt haben. Dies ist ein wichtiger Punkt: Ein in Zellen oder Tieren beobachteter Effekt entspricht nicht einer nachgewiesenen Wirksamkeit bei Patienten.

## 5. INTERPRETATION

Einfach ausgedrückt sind AKT und GSK-3b Teil eines Netzwerks, das darüber entscheiden kann, ob sich eine Glioblastomzelle weiter vermehrt, stammzellähnliche Eigenschaften beibehält oder in Programme des Zelltods eintritt. Im Tumor folgt dieses Netzwerk nicht zwangsläufig dem linearen Schema, das in anderen Geweben zu beobachten ist: AKT kann GSK-3b inaktivieren, aber GSK-3b kann auch Aktivitäten aufweisen, die das Überleben des Tumors unterstützen.Das in der Publikation, die Gegenstand der Evidenzprüfung ist, dokumentierte Segment lautet daher: persistente Aktivierung von AKT und Modulation von GSK-3b  Regulation von Proliferation, Apoptose, Stoffwechsel und Stammzellen des Glioblastoms. Dieses Segment entspricht dem onkologischen Teil des Buchabschnitts, nicht der gesamten Physiologie der Insulinachse, die in den vorangegangenen Seiten beschrieben wird.Die vorsichtigste Interpretation ist, dass AKT/GSK-3b eine biologisch relevante und pharmakologisch erforschbare Achse beim Glioblastom darstellt. Es ist nicht korrekt zu schlussfolgern, dass die Blockade eines der beiden Knotenpunkte automatisch bei jedem Tumor oder jedem Patienten wirksam ist. Die Abhängigkeit von diesem Signalweg variiert nämlich je nach Modell, den genetischen Veränderungen des Tumors, den Dosierungen und der Möglichkeit, dass alternative Signalwege die Blockade kompensieren.

## 6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Eine direkte Bestätigung für die Annahme, dass AKT das Wachstum und das Überleben von Glioblastomen unterstützt, stammt von Riggins und Kollegen. Die Autoren untersuchten den AKT-Inhibitor A-443654 in Glioblastom-Zelllinien, in Zellen mit Stammzellmerkmalen sowie in einem intrakraniellen Rattenmodell. Alle getesteten Zelllinien zeigten eine Empfindlichkeit gegenüber der Verbindung, mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration von etwa 150 nM. Experimente mit Caspasen und Durchflusszytometrie deuteten auf eine Zunahme der Apoptose hin. Im Rattenmodell verlängerte die lokale Behandlung das mediane Überleben von 14 Tagen bei den Kontrollgruppen auf 20 Tage bei Verabreichung nach der Tumorimplantation und auf 25 Tage bei gleichzeitiger Verabreichung mit der Implantation. Diese Studie bestätigt, dass die Reduzierung des AKT-Signals in spezifischen präklinischen Modellen das Tumorwachstum und das Überleben verringert, beweist jedoch keinen klinischen Nutzen beim Menschen [1].Eine zweite unabhängige Studie untersuchte die Rolle von GSK-3b in Glioblastom-Linien und Zellen, die aus Tumorbiopsien gewonnen wurden. Korur und Kollegen verwendeten das Silencing mit kleinen interferierenden RNAs sowie pharmakologische Inhibitoren von GSK-3b. Die Hemmung von GSK-3b steigerte die Zelldifferenzierung, erhöhte die Apoptose, reduzierte die Bildung von Neurosphären und verringerte die Klonogenität, also die Fähigkeit einer einzelnen Zelle, neue Kolonien zu bilden. In den ex vivo gewonnenen Zellen wurde eine Reduktion von Subpopulationen mit Stammzellmarkern beobachtet. Das Ergebnis bestätigt die Passage im Buch bezüglich der Begrenzung der Selbsterneuerung von Tumorstammzellen, bleibt jedoch auf zelluläre Systeme beschränkt [2].Konvergierende Ergebnisse wurden von Kotliarova und Kollegen erzielt, die Gliomzellen mithilfe von pharmakologischen Inhibitoren und der genetischen Reduktion von GSK-3a/b analysierten. Die Verringerung der GSK-3-Aktivität reduzierte das Überleben und die Klonogenität der Zellen und begünstigte den programmierten Zelltod. Die Autoren brachten den Effekt mit mehreren Veränderungen in Verbindung: eine Zunahme von pro-apoptotischen Signalen, die durch c-MYC gesteuert werden, eine Verringerung der Aktivität von NF-kB, einem Faktor, der das Zellüberleben fördert, sowie Veränderungen im Glukosestoffwechsel. Diese Arbeit stützt die biologische Plausibilität der Aussage, dass die Modulation von GSK-3b gleichzeitig Apoptose, Stoffwechsel und Proliferation beeinflussen kann; sie beweist jedoch nicht, dass alle GSK-3b-Inhibitoren in allen Glioblastomen den gleichen Effekt haben [3].Zusammengenommen bestätigen diese

unabhängigen Studien ein konvergierendes Netzwerk: AKT kann das Tumorwachstum unterstützen; GSK-3b kann zum Erhalt maligner Zellphänotypen beitragen; die experimentelle Interferenz mit einem der beiden Knotenpunkte kann die Proliferation oder Selbsterneuerung verringern und die Apoptose erhöhen. Die solideste Bestätigung betrifft daher die zelluläre und tierische Ebene, nicht die etablierte therapeutische Wirksamkeit beim Menschen.

## 7. WIDERSPRÜCHLICHE NACHWEISE

Die relevanteste klinische Evidenz schränkt eine direkte therapeutische Umsetzung der präklinischen Ergebnisse ein. In einer randomisierten multizentrischen Phase-III-Studie an 266 Personen mit rezidiviertem Glioblastom wurde Enzastaurin mit Lomustin verglichen. Die Rekrutierung wurde wegen mangelnder Erfolgsaussichten abgebrochen, da die geplante Analyse auf eine geringe Wahrscheinlichkeit hindeutete, die Überlegenheit der experimentellen Behandlung nachzuweisen. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 1,5 Monate unter Enzastaurin und 1,6 Monate unter Lomustin, bei einer Hazard Ratio (HR) von 1,28 (95%-Konfidenzintervall: 0,97–1,70). Das mediane Gesamtüberleben lag bei 6,6 bzw. 7,1 Monaten, mit einer HR von 1,20 (95%-Konfidenzintervall: 0,88–1,65). Eine HR von über 1 deutet in diesem Vergleich nicht auf einen Vorteil von Enzastaurin hin, und die Konfidenzintervalle schlossen den Wert für das Fehlen eines Unterschieds ein. Das Medikament verursachte zwar weniger schwerwiegende hämatologische Toxizitäten als Lomustin, zeigte jedoch keine überlegene Wirksamkeit [4].Dieses Ergebnis steht nicht im Widerspruch dazu, dass AKT/GSK-3b an der Biologie des Glioblastoms beteiligt ist. Es zeigt vielmehr, dass die präklinische Aktivität einer
Multi-Target-Verbindung keinen klinischen Nutzen garantiert, wenn sie als Monotherapie eingesetzt wird. Das Glioblastom ist heterogen, kann Kompensationswege aktivieren und die Fähigkeit eines Medikaments, alle Tumorzellen im Gehirn effektiv zu erreichen, kann begrenzt sein. Es wurden keine direkt widersprüchlichen Belege gefunden, die für die präklinische biologische Rolle der Achse ausreichend relevant wären; dies beweist jedoch nicht das Fehlen gegenteiliger Ergebnisse.

## 8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der in der Übersichtsarbeit behandelten Publikation und den unabhängigen Nachweisen, die zur Überprüfung des onkologischen Abschnitts des Buches herangezogen wurden.

### Quadro comparativo

| Referenz | Studientyp | Population oder Modell | Hauptergebnis | Evidenzrichtung | Evidenzstärke |
|---|---|---|---|---|---|
| Originalstudie | Narrative Übersichtsarbeit | Literatur zu Glioblastomen, Tumorstammzellen, präklinischen Modellen und klinischen Studien | Beschreibt die Hyperaktivierung von AKT und die kontextuelle Rolle von GSK-3b bei Wachstum, Überleben und Apoptose des Glioblastoms. | biologisch konsistente Evidenz | moderat |
| [1] | Zellulär und tierisch | Glioblastom-Zelllinien, stammzellähnliche Zellen und intrakranielles Rattenmodell | Der AKT-Inhibitor A-443654 reduzierte das Wachstum, steigerte die Apoptose und verlängerte das Überleben bei behandelten Ratten. | direkte Bestätigung | moderat |
| [2] | Zellulär und ex vivo | Glioblastom-Zelllinien und aus Tumorbiopsien gewonnene Zellen | Die Hemmung von GSK-3b steigerte Apoptose und Differenzierung, während Neurosphären und Klonogenität reduziert wurden. | direkte Bestätigung | moderat |
| [3] | Zellulär und molekular | Gliomzellen, behandelt mit Inhibitoren oder durch Silencing von GSK-3a/b | Die Verringerung der GSK-3-Aktivität senkte das Überleben und die Klonogenität und verstärkte pro-apoptotische Signale. | indirekte Bestätigung | moderat |
| [4] | Phase-III-RCT | 266 Erwachsene mit rezidiviertem Glioblastom | Enzastaurin war Lomustin hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens nicht überlegen. | diskordante Evidenz | hoch |

## 9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

### SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Publikation stützt schlüssig den Grund, warum sie im Abschnitt zitiert wird: Bei Glioblastomen sind AKT und GSK-3b an Schaltkreisen beteiligt, die die Proliferation, das Überleben, die Apoptose und die Eigenschaften von Tumorstammzellen beeinflussen. Die unabhängigen Bestätigungen sind auf zellulärer und tierischer Ebene recht solide. Es bleibt jedoch eine wirksamere und selektivere klinische Validierung erforderlich, da sich die präklinische Aktivität der Inhibitoren nicht automatisch in einen Überlebensvorteil für die Patienten übersetzt hat.

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. TRANSPARENZ UND WISSENSCHAFTLICHE VERANTWORTUNG

Künstliche Intelligenz wurde ausschließlich als Hilfsmittel zur redaktionellen und dokumentarischen Unterstützung eingesetzt. Sämtliche Inhalte, Interpretationen, Literaturangaben und Schlussfolgerungen wurden vom Autor geprüft, überarbeitet und freigegeben, der die volle wissenschaftliche Verantwortung dafür übernimmt.

Das Manuskript wurde zudem vor der Veröffentlichung einem unabhängigen Peer-Review-Verfahren unterzogen.

Um größtmögliche Transparenz zu gewährleisten, ist die vollständige Chronologie des Artikels, einschließlich der Daten von Einreichung, Überarbeitung, Annahme und Veröffentlichung sowie der Angaben zum Peer-Review-Verfahren, auf der eigenen Seite zur Artikelhistorie verfügbar.

## 11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **Inhibition of Akt inhibits growth of glioblastoma and glioblastoma stem-like cells**
Gallia et al., 2009
*Molecular Cancer Therapeutics*
DOI: https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-08-0680

[2] **GSK3b Regulates Differentiation and Growth Arrest in Glioblastoma**
Korur et al., 2009
*PLoS ONE*
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007443

[3] **Glycogen Synthase Kinase-3 Inhibition Induces Glioma Cell Death through c-MYC, Nuclear Factor-kB, and Glucose Regulation**
Kotliarova et al., 2008
*Cancer Research*
DOI: https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-0850

[4] **Phase III Study of Enzastaurin Compared With Lomustine in the Treatment of Recurrent Intracranial Glioblastoma**
Wick et al., 2010
*Journal of Clinical Oncology*
DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.2595