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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Die gezielte Beeinflussung des PI3K/AKT/GSK3b-Signalwegs bei Parkinson: Ein Therapieansatz – Überprüfung der Evidenz

D.ssa D. Iodice[1]

1 Biologin, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie ist eine narrative Übersichtsarbeit, die die mögliche Rolle des PI3K/AKT/GSK3b-Signalwegs bei der Parkinson-Krankheit untersucht. Die Autoren beschreiben eine Verringerung der PI3K/AKT-Zellsignale, die üblicherweise mit dem neuronalen Überleben assoziiert sind, sowie eine erhöhte Aktivität von GSK-3b, einem Enzym, das an oxidativem Stress, Entzündungen und dem programmierten Zelltod beteiligt ist. Die Arbeit stellt keine neue klinische Studie oder Untersuchung an Patienten dar.Im Rahmen der Darstellung „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi trägt die Publikation zu der Aussage bei, dass Strategien, die in der Lage sind, die AKT-Aktivität zu erhöhen und die von GSK-3b zu reduzieren, ein zelluläres Gleichgewicht bei Parkinson wiederherstellen könnten. Unabhängige Studien an Tier- und Zellmodellen stützen die Relevanz von GSK-3b bei der Degeneration dopaminerger Neuronen und zeigen Ergebnisse, die mit der Modulation der AKT-GSK-3b-Achse übereinstimmen. Eine klinische Studie mit Pioglitazon konnte jedoch keine Veränderung des Fortschreitens der frühen Parkinson-Krankheit nachweisen. Die Bestätigung der Darstellung ist daher vor allem mechanistischer und präklinischer Natur.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 19, 2026
Updated: November 19, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24366859

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 Forschungsfrage lautete, ob der PI3K/AKT/GSK3b-Signalweg ein nützliches Ziel darstellen könnte, um die biologischen Prozesse zu reduzieren, die mit der neuronalen Degeneration bei der Parkinson-Krankheit assoziiert sind. PI3K und AKT sind Proteine, die Wachstums-, Anpassungs- und Überlebenssignale innerhalb der Zelle übertragen. GSK-3b hingegen ist eine Kinase, also ein Enzym, das andere Proteine modifiziert und dessen übermäßige Aktivität Bedingungen begünstigen kann, die für das Überleben von Neuronen ungünstig sind.Die Publikation ist für Abschnitt 4.12 relevant, da sie genau das Endsegment der im Buch beschriebenen Insulinkaskade erörtert: AKT kann GSK-3b an einer inhibitorischen Stelle phosphorylieren und so dessen Aktivität verringern. Im Kontext von Parkinson schlagen die Autoren vor, dass eine geringere PI3K/AKT-Aktivität und eine höhere GSK-3b-Aktivität zu oxidativem Stress, Neuroinflammation, mitochondrialen Veränderungen und Apoptose, also dem programmierten Zelltod, beitragen.Da es sich um eine narrative Übersichtsarbeit handelt, kann die analysierte Studie zwar bereits veröffentlichte Ergebnisse zusammenfassen und in Beziehung setzen, sie kann jedoch nicht allein belegen, dass die pharmakologische Aktivierung von AKT und die Hemmung von GSK-3b das Fortschreiten der Krankheit bei Patienten verlangsamen. Ihr Beitrag zum Buch ist daher vor allem biologischer und mechanistischer Natur: Sie definiert, warum das Gleichgewicht zwischen AKT und GSK-3b für das Überleben dopaminerger Neuronen wichtig sein könnte.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Bei der Publikation handelt es sich um eine Literaturübersicht und nicht um eine von den Autoren direkt an Menschen, Tieren oder Zellen durchgeführte Studie. Der vorliegende Text erörtert präklinische Studien, Beobachtungen an menschlichen postmortalen Proben, Zellmodelle sowie Tierforschungen, deren Merkmale bestimmte Aspekte von Parkinson nachbilden.Die Autoren haben die Darstellung um die Physiologie des PI3K/AKT/GSK3b-Signalwegs, dessen mögliches Ungleichgewicht bei Parkinson sowie Moleküle, die PI3K/AKT erhöhen oder GSK-3b reduzieren könnten, strukturiert. Unter anderem werden Metformin, Pioglitazon, Fenofibrat, Statine, Lithium und Tideglusib diskutiert. Der Text enthält keine reproduzierbare bibliografische Suchstrategie mit abgefragten Datenbanken, Suchzeiträumen, formalen Ein- und Ausschlusskriterien, standardisierter Bewertung des Bias-Risikos oder einer quantitativen Meta-Analyse.Daher gibt es keine Gesamtzahl an Teilnehmern, die der Publikation zugeschrieben werden könnte. Diese Information ist auf eine narrative Übersicht nicht anwendbar. Es werden weder eine einheitliche Kontrollgruppe, eine einheitliche experimentelle Intervention, ein gemeinsamer primärer Endpunkt noch ein studieneigener Nachbeobachtungszeitraum aufgeführt, da diese Elemente zu den jeweils diskutierten Einzelarbeiten gehören.

4. ERGEBNISSE

Das zentrale Ergebnis der Übersichtsarbeit ist eine konzeptionelle Zusammenfassung: Bei experimentellem Parkinson wird eine verringerte Aktivierung von PI3K/AKT mit einer geringeren Fähigkeit der Neuronen in Verbindung gebracht, mit metabolischem und oxidativem Stress umzugehen. Parallel dazu wird eine erhöhte Aktivität von GSK-3b mit Prozessen assoziiert, die Entzündungen, mitochondriale Veränderungen, die Ansammlung abnormaler Proteine und die Apoptose verschlimmern können.Für den im Buch behandelten Abschnitt ist die funktionelle Beziehung zwischen AKT und GSK-3b von besonderer Bedeutung. Unter physiologischen zellulären Bedingungen kann AKT GSK-3b an Serin 9 phosphorylieren; diese Modifikation führt tendenziell zu einer Verringerung der Kinase-Aktivität. Einfach ausgedrückt kann AKT als biologische Bremse für GSK-3b fungieren. Wenn diese Bremse nachlässt, kann GSK-3b aktiver bleiben und Signale begünstigen, die das Überleben der Neuronen beeinträchtigen.Die Autoren berichten zudem, dass einige pharmakologische oder experimentelle Interventionen in präklinischen Modellen eine verstärkte Phosphorylierung von AKT, eine stärkere inhibitorische Phosphorylierung von GSK-3b oder eine Verringerung von Markern für neuronale Schäden gezeigt haben. Die Ergebnisse

stammen jedoch aus Studien, die sich hinsichtlich Modell, Molekül, Dosis und Endpunkten stark unterscheiden. Die Übersichtsarbeit selbst räumt ein, dass die in Zellen und Tieren beobachteten Vorteile nicht automatisch auf Parkinson-Patienten übertragbar sind.Die Arbeit liefert keine einheitliche quantitative Schätzung der therapeutischen Wirkung von AKT-Aktivatoren oder GSK-3b-Inhibitoren. Sie berichtet daher weder über ein relatives Risiko, eine Hazard Ratio noch über ein kombiniertes Maß für die klinische Wirksamkeit. Ihr Ergebnis ist ein plausibler biologischer Ansatz, nicht der Nachweis einer wirksamen Behandlung.

5. INTERPRETATION

Für einen nicht-fachkundigen Leser bedeutet dies, dass dopaminerge Neuronen von Überlebenssignalen und Systemen abhängen, die schädliche zelluläre Reaktionen begrenzen. AKT und GSK-3b stellen zwei Knotenpunkte dieses Gleichgewichts dar: Wenn AKT aktiv ist, kann sie die Aktivität von GSK-3b reduzieren; wenn GSK-3b übermäßig aktiv ist, kann dies Bedingungen begünstigen, die mit neuronalen Schäden assoziiert sind.Im betreffenden Buchabschnitt wird die Publikation verwendet, um die Idee zu stützen, dass bei Parkinson eine reduzierte Aktivität des PI3K/AKT-Signalwegs und eine anhaltende Überaktivierung von GSK-3b biologisch mit Neuroinflammation, oxidativem Stress und Apoptose vereinbar sind. Das durch die Übersichtsarbeit direkt belegte Segment lautet daher: eine Verringerung der PI3K/AKT-Signale und eine erhöhte Aktivität von GSK-3b als eine mögliche Konstellation, die das neuronale Überleben beeinträchtigt.Der fundierteste Teil der Darstellung betrifft die experimentelle Rolle von GSK-3b bei der Vulnerabilität dopaminerger Neuronen. Es ist weniger gut belegt, dass eine duale pharmakologische Strategie, also eine, die gleichzeitig AKT aktiviert und GSK-3b hemmt, das Fortschreiten von Parkinson beim Menschen verändert. Der Unterschied ist wichtig: Ein plausibler biologischer Mechanismus entspricht noch nicht einer klinisch wirksamen Behandlung.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Eine erste unabhängige Bestätigung betrifft den Abschnitt, wonach eine erhöhte Aktivität von GSK-3b zum Verlust dopaminerger Neuronen beitragen kann. Bei Mäusen, die mit MPTP behandelt wurden – einem Neurotoxin, das eingesetzt wird, um bestimmte Aspekte von Parkinson zu reproduzieren –, beobachteten Wang und Kollegen eine Aktivierung von GSK-3b, die mit einer Verringerung der inhibitorischen Phosphorylierung an Serin 9 einherging. Zwei GSK-3b-Inhibitoren reduzierten die Apoptose dopaminerger Neuronen, schwächten den Rückgang des striatalen Dopamins ab und verbesserten die durch das Toxin induzierten Verhaltensdefizite [1]. Das Ergebnis stimmt mit der im Buch vorgeschlagenen Richtung überein, doch das MPTP-Modell deckt sich nicht mit dem menschlichen Parkinson.Li und Kollegen lieferten eine selektivere Überprüfung unter Verwendung von Mäusen, bei denen das Gen Gsk3b ausschließlich in dopaminergen Neuronen ausgeschaltet war. Nach der Exposition gegenüber MPTP betrug der Verlust von Tyrosinhydroxylase-positiven Zellkörpern, einem Marker für dopaminerge Neuronen, 24,7 % bei den Mäusen mit neuronaler Gsk3b-Deletion im Vergleich zu 47,7 % bei den Kontrolltieren. Auch die Auszählungen mittels Nissl-Färbung zeigten einen geringeren Zellverlust. Die Deletion von Gsk3a bot keinen vergleichbaren Schutz; zudem zeigte Tideglusib im Mausmodell nur bei den höchsten Dosierungen eine neuroprotektive Wirkung [2]. Diese Studie stützt kausal, wenn auch auf das Tier beschränkt, die spezifische Relevanz von GSK-3b.Eine dritte Studie untersuchte beide Seiten der im Buch beschriebenen Achse gemeinsam. In primären kortikalen Neuronen, die MPP+ ausgesetzt waren, sowie bei mit MPTP behandelten Mäusen erhöhte Tovophyllin A die Zellvitalität, schwächte den Verlust dopaminerger Neuronen ab und verbesserte bestimmte Verhaltensdefizite. Im Hirngewebe der behandelten Mäuse erhöhte das Molekül die Phosphorylierung von AKT an Serin 473 und steigerte die inhibitorische Phosphorylierung von GSK-3b an Serin 9 [3]. Dieses Ergebnis ist biologisch konsistent mit der Sequenz: aktives AKT weniger aktives GSK-3b höhere neuronale Überlebensrate. Die Autoren selbst weisen jedoch darauf hin, dass der kausale

Zusammenhang zwischen der Modulation der Achse und der Neuroprotektion weitere Experimente mit spezifischen Inhibitoren erfordert.Zusammengenommen stützen diese unabhängigen Studien vor allem die experimentelle Konsistenz der Kaskade. Sie zeigen, dass eine Reduktion von GSK-3b oder die Kombination einer erhöhten AKT-Aktivität mit der Inaktivierung von GSK-3b mit einer geringeren Neurotoxizität in Parkinson-Modellen assoziiert ist. Sie beweisen jedoch nicht, dass Metformin, Pioglitazon, Fenofibrat oder Statine bei Patienten über diesen präzisen molekularen Signalweg den gleichen klinischen Effekt erzielen.

7. WIDERSPRÜCHLICHE NACHWEISE

Der wichtigste widersprüchliche Beleg betrifft den Übergang vom präklinischen Mechanismus zur Therapie beim Menschen. In der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie NET-PD FS-ZONE wurden 210 Personen mit Parkinson im Frühstadium für 44 Wochen entweder 15 mg Pioglitazon täglich, 45 mg Pioglitazon täglich oder einem Placebo zugeteilt. Die durchschnittliche Veränderung des UPDRS-Gesamtscores, bei dem höhere Werte eine stärkere klinische Verschlechterung anzeigen, betrug 4,42 bei 15 mg, 5,13 bei 45 mg und 6,25 bei Placebo [4].Trotz des numerischen Unterschieds zugunsten des Placebos als Referenz deutete das Futility-Design darauf hin, dass die 45-mg-Dosis als krankheitsmodifizierende Therapie unwahrscheinlich war; Sensitivitätsanalysen legten auch für die 15-mg-Dosis eine Futility nahe. Die Autoren schlussfolgerten, dass Pioglitazon in den untersuchten Dosierungen das Fortschreiten von Parkinson im Frühstadium kaum beeinflusst [4]. Dies widerlegt weder die biologische Rolle von AKT und GSK-3b, noch beweist es, dass jeder Modulator dieses Signalwegs unwirksam ist. Es zeigt jedoch, dass präklinische oder indirekte Effekte, die einem Medikament zugeschrieben werden, keinen klinischen Nutzen garantieren.Es wurden keine direkt widersprüchlichen Belege gefunden, die für die experimentelle Rolle von GSK-3b bei der durch MPTP induzierten Neurotoxizität ausreichend relevant wären; dies beweist jedoch nicht das Fehlen gegenteiliger Ergebnisse. Die Übertragung auf den Menschen bleibt durch die Abhängigkeit vom experimentellen Modell, die unvollständige Selektivität der Medikamente und den möglichen Unterschied zwischen der Prävention eines akuten toxischen Schadens bei Tieren und der Modifikation einer fortschreitenden neurodegenerativen Erkrankung bei Patienten begrenzt.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der untersuchten Publikation und den unabhängigen Nachweisen, die zur Überprüfung der Darstellung im Buchkapitel herangezogen wurden.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Evidenzrichtung	Evidenzstärke
Originalstudie	Narrative Übersichtsarbeit	Literatur zu Parkinson, experimentelle Modelle und klinische Daten, die von den Autoren diskutiert werden	Schlägt vor, dass eine reduzierte PI3K/AKT-Aktivität und eine erhöhte GSK-3b-Aktivität zur Neurodegeneration beitragen und potenzielle therapeutische Ziele darstellen	biologisch konsistente Evidenz	vorläufig
[1]	Tier- und Zellmodell	MPTP/MPP+-Modelle für Parkinsonismus	Die Hemmung von GSK-3b reduzierte die dopaminerge Apoptose, den Dopaminverlust und die durch MPTP induzierten Verhaltensdefizite	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Tier mit konditionalem Knockout und pharmakologischer Intervention	Mäuse mit Gsk3b-Deletion in dopaminergen Neuronen, MPTP-Modell	Die Gsk3b-Deletion reduzierte den Verlust dopaminerger Neuronen; Tideglusib zeigte nur bei höheren Dosen eine Schutzwirkung	direkte Bestätigung	moderat
[3]	Zell- und Tiermodell	Primäre Neuronen nach MPP+-Exposition und mit MPTP behandelte Mäuse	Tovophyllin A erhöhte die AKT-Phosphorylierung sowie die inhibitorische Phosphorylierung von GSK-3b, was zu geringeren dopaminergen Schäden führte	indirekte Bestätigung	vorläufig

[4]	Phase-2-RCT	210 Personen mit Parkinson im Frühstadium	Pioglitazon erwies sich bei den untersuchten Dosierungen nicht als eine Therapie, die den Krankheitsverlauf wahrscheinlich modifiziert	widersprüchliche Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Publikation stützt konsistent den Grund, warum sie im entsprechenden Buchkapitel zitiert wird: AKT und GSK-3b bilden eine wichtige regulatorische Achse für das Zellüberleben, und ein Ungleichgewicht, das durch eine verringerte AKT-Aktivität und eine erhöhte GSK-3b-Aktivität gekennzeichnet ist, steht plausiblerweise mit der neuronalen Vulnerabilität bei Parkinson in Verbindung.Unabhängige Belege bestätigen, dass GSK-3b zur Neurodegeneration in toxininduzierten Parkinson-Modellen beiträgt und dass seine Reduktion den neuronalen Verlust sowie motorische Defizite bei Tieren abschwächen kann. Die kombinierte Strategie, AKT zu erhöhen und GSK-3b zu hemmen, ist mechanistisch fundiert, erfordert jedoch eine klinische Validierung. Daher kann sie nicht als nachgewiesene Behandlung für Menschen mit Parkinson betrachtet werden.

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 glycogen synthase kinase-3b protects dopaminergic neurons from MPTP toxicity**
Wang et al., 2007
Neuropharmacology
DOI: https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.03.017

[2] **GSK-3b Contributes to Parkinsonian Dopaminergic Neuron Death: Evidence From Conditional Knockout Mice and Tideglusib**
Li et al., 2020
Frontiers in Molecular Neuroscience
DOI: https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00081

[3] **Neuroprotection Against Parkinson's Disease Through the Activation of Akt/GSK3b Signaling Pathway by Tovophyllin A**
Huang et al., 2020
Frontiers in Neuroscience
DOI: https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00723

[4] **Pioglitazone in early Parkinson's disease: a phase 2, multicentre, double-blind, randomised trial**
2015
The Lancet Neurology
DOI: https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00144-1