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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

Insulin reguliert die AKT/GSK-3b-Signalübertragung, die Tau-Phosphorylierung und die Redox-Homöostase in SH-SY5Y-Neuroblastomzellen – Überprüfung der Nachweise

Dott. A. Conte[1]

1 Ernährungsbiologe, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24370668

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, ob Insulin in menschlichen SH-SY5Y-Neuroblastomzellen eine molekulare Sequenz verändert, die mit dem Zellüberleben verknüpft ist: AKT, GSK-3b, Tau und Marker für oxidativen Stress. Nach der Exposition gegenüber Insulin zeigten die Zellen eine Zunahme der AKT-Phosphorylierung und der inhibitorischen Phosphorylierung von GSK-3b, eine Verringerung der Tau-Phosphorylierung sowie Veränderungen, die mit einer geringeren Lipidperoxidation und einer stärkeren antioxidativen Reaktion vereinbar sind.Der Verweis ist für Abschnitt 4.12 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi relevant, da er in einem Zellmodell das Segment AKT → Inaktivierung von GSK-3b → Verringerung der Tau-Phosphorylierung zusammen mit Veränderungen der Redox-Homöostase und Indikatoren für den Zelltod dokumentiert. Unabhängige Studien bestätigen diese Kette in kultivierten Neuronen und verknüpfen die Aktivität von GSK-3b mit der Regulierung von NRF2, einem Faktor, der die antioxidativen Abwehrmechanismen unterstützt. Andere Experimente zeigen jedoch, dass die Reaktion von Tau auf Insulin im Zeitverlauf variieren kann. Die vorsichtigste Schlussfolgerung ist, dass der Mechanismus auf zellulärer Ebene gestützt wird, ohne dass ein direkter Nachweis für einen Neuroprotektionseffekt beim Menschen vorliegt.

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 Insulin in SH-SY5Y-Zellen ein Signalnetzwerk verändern kann, das AKT, GSK-3b, das Tau-Protein sowie die Abwehrsysteme gegen oxidativen Stress umfasst. AKT ist ein Protein, das Signale für Wachstum, Stoffwechsel und Überleben überträgt. GSK-3b ist ein Enzym, das bei anhaltender Aktivität die Phosphorylierung verschiedener zellulärer Ziele, einschließlich Tau, fördern kann. Die Phosphorylierung ist die Anlagerung kleiner chemischer Gruppen an ein Protein, wodurch dessen Funktion, Position oder Interaktionen verändert werden können.Der Bezug zu Kapitel 4.12 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi ist spezifisch: Die Publikation untersucht, ob eine Insulinstimulation AKT und die inhibitorische Phosphorylierung von GSK-3b erhöht, was mit einer Verringerung des phosphorylierten Tau-Proteins einhergeht. Die Studie bewertet zudem Marker, die mit dem Zellüberleben und dem Redox-Gleichgewicht in Verbindung stehen, also der Kontrolle potenziell schädlicher oxidierender Moleküle.Da das Modell aus im Labor kultivierten Neuroblastom-Tumorzellen besteht, kann die Forschung molekulare und zelluläre Reaktionen unter diesen Bedingungen dokumentieren. Sie kann jedoch nicht belegen, dass Insulin den neurologischen Abbau verhindert, den Verlauf der Alzheimer-Krankheit verändert oder im menschlichen Körper eine Neuroprotektion bewirkt.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Die Autoren verwendeten menschliche SH-SY5Y-Zellen, eine Neuroblastom-Zelllinie, die häufig zur Untersuchung biologischer Signale in Neuronen eingesetzt wird, jedoch nicht mit ausgereiften menschlichen Neuronen gleichzusetzen ist. Die Zellen wurden in einem Kulturmedium gehalten und vor der Behandlung vier Stunden lang einer geringeren Serumkonzentration ausgesetzt, um basale Wachstumssignale zu reduzieren. Anschließend wurde rekombinantes menschliches Insulin in einer Konzentration von 10–8 Molar, entsprechend 10 Nanomolar, verabreicht.Die schnellen Signalereignisse wurden nach 30 Minuten bewertet, während Variablen wie die Stoffwechselaktivität, die Anzahl der vitalen Zellen, die Freisetzung von Laktatdehydrogenase, die Caspase-3-Aktivität und bestimmte Proteine der antioxidativen Antwort nach 24 Stunden analysiert wurden. Caspase-3 ist ein Enzym, das an der Apoptose, also dem programmierten Zelltod, beteiligt ist. Die Freisetzung von Laktatdehydrogenase in das Kulturmedium ist hingegen ein Indikator für den Verlust der Zellmembranintegrität.Die Stoffwechselaktivität wurde mit dem MTT-Test gemessen, der die Fähigkeit der Zellen zur Reduktion eines Farbstoffs erfasst, jedoch nicht direkt die Proliferation misst. Die Anzahl der vitalen Zellen wurde mittels Trypanblau-Ausschlussverfahren bestimmt. Die Proteine p-AKT, p-GSK-3b Ser9, p-Tau Ser396, NRF2, Cu/Zn-SOD und Mn-SOD wurden mittels Western Blot gemessen, einer Technik, die die Schätzung der relativen Menge spezifischer Proteine ermöglicht. Malondialdehyd, oder MDA, wurde als Indikator für Lipidperoxidation, also für oxidativen Schaden an Lipiden, verwendet.Die Daten wurden als Mittelwert ± Standardabweichung von mindestens vier unabhängigen biologischen Replikaten pro Gruppe ausgedrückt. Die Autoren verwendeten den ungepaarten zweiseitigen Student-t-Test und betrachteten einen P-Wert von unter 0,05 als signifikant. Die genaue Anzahl der Replikate für jedes einzelne Experiment ist im verfügbaren Material nicht angegeben. Zudem liegen zeitliche Inkonsistenzen vor: Für NRF2 und phosphoryliertes Tau gibt der Ergebnistext 30 Minuten an, während der Methodenteil 24 Stunden nennt; für MDA geben die Ergebnisse eine Stunde an, während die Methoden 24 Stunden angeben.

4. ERGEBNISSE

Einfach ausgedrückt hat Insulin in SH-SY5Y-Zellen Signale verändert, die mit einer gesteigerten Stoffwechselaktivität sowie geringeren Anzeichen für Zellschäden oder Zelltod einhergehen. Nach 24 Stunden war die Reduktion des MTT-Reagenzes im Vergleich zur Kontrolle um 31,25 % erhöht. Dieser Wert deutet auf eine gesteigerte Aktivität der NADPH-abhängigen zellulären Oxidoreduktasen hin, ist jedoch kein direkter Beweis für eine erhöhte Proliferation. Die Anzahl der vitalen Zellen stieg auf 119,15 % der Kontrollwerte.Die Indikatoren für den

Zelltod nahmen ab. Die Caspase-3-Aktivität verringerte sich um 31,26 %, während die Freisetzung von Laktatdehydrogenase von 0,85 ± 0,04 auf 0,70 ± 0,07 nmol·min−1 sank, was einer Reduktion um 19,2 % entspricht. Diese Ergebnisse deuten im Kontext der Zellkultur auf eine geringere Aktivierung eines Apoptose-Markers und eine verminderte Zytotoxizität hin; sie belegen jedoch nicht direkt eine Neuroprotektion.Das für den Buchabschnitt relevanteste Ergebnis betrifft die Sequenz AKT-GSK-3b-Tau. Nach der Insulinbehandlung stieg die Phosphorylierung von AKT in den detaillierten Ergebnisanalysen um etwa 45 %; im Abstract wird ein Anstieg von 34,2 % angegeben. Die Phosphorylierung von GSK-3b am Ser9-Rest nahm um etwa 32 % zu; im Abstract ist ein Anstieg von 19,9 % aufgeführt. Die Phosphorylierung an Ser9 wird im Allgemeinen als funktionelle Inaktivierung von GSK-3b interpretiert. Parallel dazu verringerte sich das am Ser396-Rest phosphorylierte Tau um etwa 50 %; das Abstract berichtet von einer Reduktion um 53,39 %.Hinsichtlich des Redox-Gleichgewichts wurde Insulin mit einer Abnahme von MDA von 1,075 auf 0,925 nmol/mL assoziiert, was einer Verringerung um 13,95 % entspricht. NRF2 stieg in den detaillierten Analysen um etwa 30–40 %, während im Abstract ein Anstieg von 18,77 % angegeben wird. Die Proteine Cu/Zn-SOD und Mn-SOD, zwei Enzyme, die dazu beitragen, reaktive Sauerstoffspezies in verschiedenen Zellkompartimenten zu neutralisieren, nahmen in den beschriebenen Abbildungen um etwa 50–60 % bzw. 80–100 % zu. Die exakten P-Werte und Effektstärken mit Konfidenzintervallen sind im verfügbaren Material nicht angegeben.

5. INTERPRETATION

Die klarste biologische Bedeutung besteht darin, dass Insulin unter den gewählten experimentellen Bedingungen das zelluläre Signalnetzwerk in eine Richtung verschoben hat, die mit einer geringeren Aktivität von GSK-3b und einer geringeren Phosphorylierung von Tau vereinbar ist. Vereinfacht ausgedrückt kann AKT als Signal fungieren, das GSK-3b bremst; wenn diese Bremse verstärkt wird, verringert sich einer der Mechanismen, die zur Phosphorylierung von Tau beitragen können.Der in der Publikation direkt dokumentierte Ablauf ist: Insulin Anstieg von p-AKT Anstieg von p-GSK-3b Ser9, was auf eine Inaktivierung von GSK-3b hindeutet Verringerung von p-Tau Ser396. Die Daten zeigen zudem einen Anstieg der Menge an NRF2 und Superoxid-Dismutasen sowie eine Abnahme von MDA. Die Autoren haben jedoch weder den Übergang von NRF2 in den Zellkern noch die transkriptionelle Aktivierung seiner Zielgene gemessen. Daher ist der Anstieg des NRF2-Proteins nicht gleichbedeutend mit dem vollständigen Nachweis einer funktionellen Aktivierung des NRF2-Signalwegs.Die Abnahme von Caspase-3 und Laktatdehydrogenase steht im Einklang mit geringeren Anzeichen von Zelltod und Zellschädigung, lässt jedoch keine Rückschlüsse darauf zu, welcher molekulare Schritt diese verursacht hat. Zudem befanden sich die Zellen unter Basisbedingungen, ohne einen Reiz, der eine neurodegenerative Erkrankung nachahmt. Die Publikation stützt daher einen zellulären Regulationsmechanismus, nicht die Wirksamkeit einer Behandlung beim Menschen.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGUNGSNACHWEISE

Eine besonders direkte Bestätigung des zentralen Teils der Darstellung stammt aus kultivierten menschlichen NT2N-Neuronen. Hong und Lee zeigten, dass GSK-3 Tau phosphoryliert und dessen Affinität zu Mikrotubuli verringert, intrazellulären Strukturen, die zur Architektur und zum Transport innerhalb der Zelle beitragen. Im selben Modell reduzierten Insulin und der insulinähnliche Wachstumsfaktor 1 die Phosphorylierung von Tau und erhöhten die Bindung von Tau an die Mikrotubuli. Die Autoren brachten diesen Effekt zudem mit der Hemmung von GSK-3 über den PI3K/AKT-Signalweg in Verbindung. Diese Forschung bestätigt direkt, in einem anderen menschlichen neuronalen Modell, den Signalweg Insulin/PI3K/AKT Hemmung von GSK-3 Verringerung der Tau-Phosphorylierung [1]. Die Einschränkung besteht jedoch darin, dass es sich um kultivierte Zellen handelt, nicht um Patienten oder funktionierendes menschliches Hirngewebe.Die Komponente bezüglich des Zellüberlebens wird durch eine experimentelle Studie an Rat-1-Fibroblasten und PC12-Zellen, einer Zelllinie mit neuronalen Eigenschaften, gestützt. Die künstliche Erhöhung der katalytisch aktiven Form von GSK-3 induzierte

Apoptose, während eine dominant-negative Form von GSK-3 die durch PI3K-Hemmung hervorgerufene Apoptose verhinderte. Dieses unabhängige Ergebnis positioniert GSK-3 als wichtigen Effektor nachgeschaltet des PI3K/AKT-Signalwegs bei der Kontrolle des Zelltods [2]. Die Verbindung zur analysierten Studie ist biologisch konsistent, beweist jedoch nicht, dass die in den SH-SY5Y-Zellen beobachtete geringere Aktivität der Caspase-3 ausschließlich von GSK-3b abhängt.Für den Redox-Zweig untersuchten Rojo und Kollegen N2A-Neuroblasten und zerebelläre Körnerzellen, die oxidativem Stress ausgesetzt waren. Sie beobachteten, dass die Aktivierung von GSK-3b den Ausschluss von NRF2 aus dem Zellkern begünstigte und dessen transkriptionelle Aktivität reduzierte, während die Hemmung von GSK-3b die nukleäre Akkumulation von NRF2 förderte und die Expression von Häm-Oxygenase-1 erhöhte, einem Protein, das an der antioxidativen Antwort beteiligt ist. Die Expression einer konstitutiv aktiven Form von GSK-3b erhöhte zudem die Empfindlichkeit der Neuroblasten gegenüber oxidativem Schaden und Zelltod [3]. Dieser Nachweis bestätigt indirekt den Übergang GSK-3b NRF2 Abwehr von oxidativem Stress, beweist jedoch nicht, dass Insulin NRF2 über einen identischen Mechanismus in den Zellen der analysierten Studie aktiviert.

7. WIDERSPRÜCHLICHE BELEGE

Die Wirkungsrichtung von Insulin auf Tau ist nicht in jedem Zeitintervall und in jedem Zellmodell zwangsläufig einheitlich. In SH-SY5Y-Zellen beobachteten Lesort und Kollegen einen sehr schnellen und vorübergehenden Anstieg der Tau-Phosphorylierung nach Insulinexposition, der mit einer transienten Aktivierung von GSK-3b assoziiert war. Nach 60 Minuten nahm die Tau-Phosphorylierung jedoch zusammen mit der GSK-3b-Aktivität ab [4].Dieses Ergebnis widerlegt nicht automatisch die analysierte Studie, die nach einer längeren Exposition eine geringere Tau-Phosphorylierung feststellte. Es zeigt jedoch, dass die Reaktion maßgeblich vom Beobachtungszeitraum und der Abfolge der aktivierten Signale abhängen kann. Folglich ist es nicht korrekt, die Wirkung von Insulin auf Tau als unveränderlich reduzierend zu beschreiben: In Zellen kann sie biphasisch verlaufen, mit einem anfänglichen Anstieg, gefolgt von einer Verringerung. Es wurden keine weiteren direkt widersprüchlichen Belege von ausreichender Relevanz identifiziert; dies beweist jedoch nicht das Fehlen gegenteiliger Ergebnisse.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet zwischen der Originalstudie und unabhängigen Publikationen und gibt an, in welchem Maße jede einzelne zur Kette beiträgt, die im Buchabschnitt beschrieben wird.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Richtung der Evidenz	Stärke der Evidenz
Originalstudie	Experimentell (Zellkultur)	Menschliche SH-SY5Y-Neuroblastomzellen	Insulin erhöhte p-AKT und p-GSK-3b Ser9, reduzierte p-Tau Ser396 und veränderte Redox- sowie Zelltodmarker.	biologisch konsistente Evidenz	vorläufig
[1]	Experimentell (Zellkultur)	Kultivierte menschliche NT2N-Neuronen	Insulin und IGF-1 reduzierten die Tau-Phosphorylierung über PI3K/AKT und die Hemmung von GSK-3.	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Experimentell (Zellkultur)	Rat-1-Fibroblasten und PC12-Zellen	Aktives GSK-3 induzierte Apoptose; dominant-negatives GSK-3 schützte nach PI3K-Hemmung vor Apoptose.	indirekte Bestätigung	moderat
[3], [4]	Experimentell (Zellkultur)	Kultivierte Neuroblasten und Neuronen; SH-SY5Y-Zellen	GSK-3b reduzierte die NRF2-Reaktion auf oxidativen Stress; in SH-SY5Y-Zellen führte Insulin zu einem anfänglichen, vorübergehenden Anstieg von phosphoryliertem Tau vor der Reduktion.	biologisch konsistente Evidenz; widersprüchliche Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie zeigt, dass Insulin in SH-SY5Y-Zellen mit einer verstärkten Phosphorylierung von AKT, einer stärkeren inhibitorischen Phosphorylierung von GSK-3b sowie einer geringeren Phosphorylierung von Tau assoziiert ist. Zudem wird eine Verringerung der Indikatoren für Zellschäden und Lipidperoxidation beobachtet, einhergehend mit einem Anstieg von Proteinen, die an der antioxidativen Antwort beteiligt sind.Der zentrale Punkt der Darstellung wird auf mechanistischer Ebene durch unabhängige Forschungen gut gestützt: Die PI3K/AKT-GSK-3-Achse kann Tau regulieren und das Zellüberleben beeinflussen; GSK-3b kann zudem die NRF2-Antwort auf oxidativen Stress modulieren. Eine Validierung in ausgereiften Neuronen, Krankheitsmodellen und Studien am Menschen bleibt jedoch erforderlich. Die Reaktion auf Tau kann sich zudem in Abhängigkeit von der Dauer der

Insulinexposition verändern.

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] **Insulin and Insulin-like Growth Factor-1 Regulate Tau Phosphorylation in Cultured Human Neurons**
Hong et al., 1997
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.272.31.19547

[2] **Role of Glycogen Synthase Kinase-3 in the Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt Cell Survival Pathway**
Pap et al., 1998
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.273.32.19929

[3] **GSK 3b down regulates the transcription factor Nrf2 after oxidant damage: relevance to exposure of neuronal cells to oxidative stress**
Rojo et al., 2008
Journal of Neurochemistry
DOI: https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.05124.x

[4] **Insulin Transiently Increases Tau Phosphorylation**
Lesort et al., 1999
Journal of Neurochemistry
DOI: https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1999.0720576.x