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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

Actividad constitutiva de la glucógeno sintasa quinasa-3b: regulación positiva de los niveles estacionarios de los sustratos del receptor de insulina 1 y 2 en células cromafines suprarrenales - Revisión de las pruebas

Dott. A. Conte[1]

1 Biólogo nutricionista, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24370691

1. ABSTRACT

El estudio analizado evaluó si la actividad de la GSK-3b, una proteína que regula numerosas señales celulares, contribuye a mantener la cantidad de IRS-1 e IRS-2, dos proteínas indispensables para transmitir la señal de la insulina dentro de la célula. En células cromafines bovinas cultivadas, la inhibición farmacológica de la GSK-3b o su inactivación inducida por la insulina redujeron los niveles proteicos de IRS-1 e IRS-2. Los experimentos con inhibidores de la degradación proteica indicaron un papel predominante del proteasoma, el sistema celular que elimina las proteínas que ya no son necesarias o que están dañadas.El trabajo contribuye a la narrativa de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi porque documenta el aspecto cuantitativo de la relación entre la GSK-3b y las proteínas IRS: la quinasa puede reducir su eficiencia funcional en algunas condiciones, pero en el modelo celular específico examinado también contribuye a evitar su disminución excesiva. Estudios independientes confirman que una mayor actividad de la GSK-3 puede obstaculizar la señal insulínica y que reducirla mejora algunos pasos posreceptor en modelos animales. Sin embargo, la doble función sobre los niveles de IRS sigue demostrada principalmente en sistemas experimentales y no constituye una prueba directa en humanos.

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nace con el objetivo de hacer accesible el saber científico sin renunciar al rigor metodológico, a la calidad de las fuentes y a la autoridad de los contenidos. La revista promueve la difusión del conocimiento en las ciencias de la salud, de la nutrición, de la medicina y de la longevidad, creando un puente entre el mundo de la investigación y la sociedad.

A través de artículos, revisiones, análisis en profundidad y aportaciones de expertos, el Journal pone en valor la medicina y la ciencia basadas en la evidencia, favoreciendo una correcta interpretación de los datos científicos y combatiendo la desinformación. Cada contenido se desarrolla con el objetivo de traducir la complejidad de la investigación en información comprensible, útil y aplicable, manteniendo intactos los principios de exactitud, transparencia e independencia científica.

Libre de condicionamientos políticos, industriales y comerciales, la revista se propone como un espacio editorial autorizado e independiente, dedicado a la promoción de la cultura científica, de la actualización profesional y del crecimiento de la conciencia sanitaria en la población.

2. ESTUDIO ANALIZADO

La pregunta de investigación era si la actividad basal de la GSK-3b, es decir, su actividad presente incluso en ausencia de una estimulación inmediata, regulaba la cantidad disponible de IRS-1 e IRS-2 en las células cromafines de la glándula suprarrenal bovina. IRS-1 e IRS-2 son proteínas adaptadoras: recogen la señal proveniente del receptor de insulina y la transmiten a vías intracelulares que regulan el metabolismo, el crecimiento y la supervivencia celular.La hipótesis de los autores era que la GSK-3b no solo actuaba como freno de algunos pasos de la señalización insulínica, sino que también contribuía a la estabilidad de las proteínas IRS. Esta distinción es relevante para el apartado 4.13 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi: el libro describe, de hecho, una aparente paradoja en la que la GSK-3b puede reducir la eficiencia funcional de IRS-1 pero, en condiciones específicas, contribuir a mantener la cantidad celular de IRS-1 e IRS-2.El estudio puede demostrar variaciones moleculares en células cultivadas y sugerir los mecanismos implicados. Sin embargo, no puede establecer que el mismo equilibrio ocurra de forma idéntica en el músculo, el hígado, el tejido adiposo o en personas con resistencia a la insulina. Tampoco puede demostrar que modificar farmacológicamente la GSK-3b represente un tratamiento eficaz o seguro en humanos.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

Los autores utilizaron células cromafines procedentes de la médula suprarrenal bovina y mantenidas en cultivo. El número de preparaciones biológicas y los criterios de selección del material no se mencionan en el material disponible, que consiste únicamente en el resumen.Para reducir la actividad de GSK-3 se emplearon cloruro de litio, a concentraciones comprendidas entre 1 y 20 milimolares durante 12 horas, y SB216763, descrito por los autores como un inhibidor selectivo de GSK-3, a concentraciones comprendidas entre 0,1 y 30 micromolares durante 12 horas. También se evaluó la exposición a insulina, 100 nanomolares durante 24 horas. La fosforilación de la serina 9 de GSK-3b se utilizó como indicador de su inactivación: una mayor fosforilación en ese punto se asocia generalmente a una menor actividad de la quinasa.Para aclarar cómo disminuían IRS-1 e IRS-2, los autores utilizaron inhibidores del proteasoma, es decir, del sistema que degrada selectivamente las proteínas marcadas para su eliminación, además de inhibidores de la calpaína y de los lisosomas, otras vías celulares de degradación. Asimismo, midieron los niveles de ARN mensajero de IRS-1 e IRS-2, la molécula que transporta la información necesaria para producir una proteína. Las técnicas de laboratorio y los análisis estadísticos detallados no se incluyen en el material disponible.

4. RESULTADOS

En términos sencillos, reducir farmacológicamente la actividad de GSK-3b disminuyó la cantidad de IRS-1 e IRS-2 en las células. Con cloruro de litio durante 12 horas, la fosforilación inhibitoria de la GSK-3b en la serina 9 aumentó aproximadamente un 44 %. En el mismo intervalo, la IRS-1 disminuyó cerca de un 38 % y la IRS-2 cerca de un 62 %, con un efecto dependiente de la concentración.El resultado también se observó con SB216763. Tras 12 horas, la IRS-1 disminuyó aproximadamente un 38 % y la IRS-2 cerca de un 48 %; simultáneamente, la beta-catenina, una proteína que normalmente también se degrada bajo el control de GSK-3, aumentó cerca de un 47 %. Este último dato es coherente con una inhibición efectiva de la GSK-3, pero no elimina por completo la posibilidad de que los fármacos hayan tenido efectos celulares adicionales.La insulina, administrada durante 24 horas, aumentó aproximadamente un 104 % la fosforilación inhibitoria de la GSK-3b. Paralelamente, la IRS-1 disminuyó cerca de un 41 % y la IRS-2 cerca de un 72 %. Tras el lavado de las células previamente expuestas a insulina durante 12 horas, tanto la fosforilación de la GSK-3b como los niveles de las proteínas IRS volvieron a los niveles de las células no tratadas en un plazo de 24 horas. Esta tendencia indica reversibilidad en el modelo estudiado, no un daño celular permanente.Los inhibidores del proteasoma impidieron casi por completo la disminución de la IRS-1 y contrarrestaron la de la IRS-2 inducida por litio o SB216763, en aproximadamente un 100 % y un 69 % respectivamente. Por el contrario, los inhibidores de la calpaína y de los lisosomas no evitaron la reducción de las proteínas IRS. Para la IRS-2, aunque no para la IRS-1, el litio y el SB216763 también redujeron su ARN

mensajero. El panorama observado sugiere, por tanto, que la inhibición de la GSK-3b reduce la IRS-1 principalmente al favorecer su degradación proteasomal y reduce la IRS-2 tanto a través de la degradación proteica como mediante una menor disponibilidad de ARN mensajero.

5. INTERPRETACIÓN

El significado principal del trabajo es que la relación entre GSK-3b e IRS no es unidireccional. Cuando GSK-3b fosforila sitios específicos de IRS-1, puede obstaculizar la transmisión de la señal de la insulina. Sin embargo, en las células cromafines bovinas examinadas en este estudio, la presencia de actividad basal de GSK-3b también contribuye a mantener los niveles de IRS-1 e IRS-2, evitando que disminuyan a través del proteasoma.El segmento documentado directamente por la publicación objeto de la Revisión de las pruebas es, por tanto: inactivación de GSK-3b reducción de los niveles celulares de IRS-1 e IRS-2 implicación predominante de la degradación proteasomal; para IRS-2 se añade una reducción de la expresión del ARN mensajero. Esta es la base experimental del pasaje del libro relativo al mantenimiento del equilibrio cuantitativo de las proteínas IRS.El dato no contradice necesariamente los estudios que atribuyen a GSK-3 un papel negativo en la sensibilidad insulínica. De hecho, una proteína puede tener funciones diferentes según el objetivo, el tejido, la duración del estímulo y el estado metabólico de la célula. Sin embargo, el estudio no mide directamente el transporte de glucosa, la insulinorresistencia o el resultado clínico; por lo tanto, no demuestra que la reducción de IRS inducida por los inhibidores de GSK-3b provoque enfermedad metabólica en el organismo.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una primera confirmación del aspecto funcional de la narrativa proviene de un experimento in vitro y en células de ovario de hámster chino que expresaban el receptor de insulina e IRS-1. La fosforilación de IRS-1 por parte de GSK-3 redujo la fosforilación de IRS-1 y del receptor de insulina inducida por la insulina. En palabras sencillas, cuando GSK-3 modifica IRS-1 en determinados sitios, el adaptador transmite peor la señal y puede obstaculizar también al receptor situado aguas arriba. Esta investigación confirma la rama de la cadena en la que GSK-3 limita la eficiencia funcional de IRS-1, pero no evalúa la estabilidad cuantitativa de IRS-1 e IRS-2 observada en el estudio original [1].Un segundo estudio examinó músculos aislados de ratas Zucker obesas, un modelo de insulinorresistencia prediabética. La inhibición selectiva de GSK-3 aumentó el transporte de glucosa estimulado por la insulina en un 24% en el músculo epitroclear y en un 20% en el sóleo. En el sóleo, además, aumentó la fosforilación de IRS-1 en un 45%, la asociación de IRS-1 con p85 de la PI3K en un 72% y la fosforilación de AKT en un 30%. El receptor de insulina, en cambio, no cambió. Estos resultados respaldan el pasaje del libro según el cual la hiperactividad de GSK-3 puede comprometer sobre todo los eventos posteriores al receptor, pero el modelo es animal y la exposición al fármaco fue breve [2].Una confirmación a nivel genético proviene de ratones con una disponibilidad reducida de GSK-3b. En ratones con una sola copia funcional del receptor de insulina, la reducción genética de GSK-3b mejoró la eliminación corporal de glucosa y redujo la insulinorresistencia. En ratones carentes de IRS-2, caracterizados por una actividad de GSK-3b en los islotes pancreáticos aproximadamente cuatro veces mayor, la reducción de GSK-3b preservó las células beta y previno la aparición de la diabetes. El dato es coherente con la relevancia fisiopatológica del eje IRS–AKT–GSK-3b, pero no demuestra directamente que GSK-3b mantenga los niveles proteicos de IRS en las células humanas [3].

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

No se han identificado evidencias directamente discordantes lo suficientemente pertinentes; esto no demuestra la ausencia de resultados contrarios. La principal cautela deriva de la dependencia del contexto: en el estudio original, la inhibición de GSK-3b redujo IRS-1 e IRS-2 en células cromafines bovinas, mientras que en los estudios sobre músculo insulinorresistente, la reducción de la actividad de GSK-3 mejoró la señalización posterior de IRS-1 y el transporte de glucosa [2].Esta diferencia no equivale a una contradicción experimental neta. Los modelos involucran células y tejidos distintos, utilizan tiempos de exposición diferentes y miden resultados diversos: abundancia de las proteínas IRS en el primer caso, capacidad de respuesta insulínica en el segundo. La

literatura disponible indica, por tanto, que la GSK-3b no puede describirse únicamente como regulador negativo o únicamente como factor de estabilidad de las proteínas IRS; ambas funciones pueden surgir en condiciones biológicas diferentes.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue el estudio original, que aclara el mantenimiento cuantitativo de IRS-1 e IRS-2 en un modelo celular específico, de las publicaciones independientes que confirman otros segmentos de la misma narrativa biológica.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Celular experimental	Células cromafines suprarrenales bovinas cultivadas	La inhibición de GSK-3b redujo IRS-1 e IRS-2; el proteasoma medió gran parte de la reducción proteica.	confirmación directa	preliminar
[1]	Celular y bioquímico	Proteínas recombinantes y células de ovario de hámster chino con IRS-1 y receptor de insulina	La fosforilación de IRS-1 por parte de GSK-3 redujo la respuesta tirosina-quinasa del receptor de insulina.	confirmación directa	moderada
[2]	Animal ex vivo	Músculos sóleo y epitroclear de ratas Zucker obesas prediabéticas	La inhibición de GSK-3 aumentó la señalización IRS-1–PI3K–AKT y el transporte de glucosa estimulado por la insulina.	confirmación indirecta	moderada
[3]	Animal genético	Modelos murinos de resistencia a la insulina con expresión reducida de GSK-3b	La reducción genética de GSK-3b mejoró el control glucémico y previno la diabetes en el modelo carente de IRS-2.	evidencia biológicamente coherente	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado muestra que, en células cromafines bovinas cultivadas, la actividad basal de GSK-3b contribuye a mantener la cantidad de IRS-1 e IRS-2. Cuando se inhibe la quinasa, ambas proteínas disminuyen; la degradación a través del proteasoma explica gran parte del efecto e IRS-2 disminuye también a nivel de ARN mensajero.La narrativa del libro está respaldada a nivel mecanístico: GSK-3b puede reducir la eficiencia de IRS-1 en algunos contextos, pero también puede participar en el control de su cantidad y de la de IRS-2. Estudios independientes refuerzan el papel de GSK-3 como freno de la señalización insulínica posreceptor en modelos celulares y animales. Sigue siendo necesaria una validación en tejidos metabólicos humanos y en estudios clínicos antes de atribuir a este mecanismo un significado terapéutico directo.

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. TRANSPARENCIA Y RESPONSABILIDAD CIENTÍFICA

La Inteligencia Artificial se ha empleado exclusivamente como herramienta de apoyo editorial y documental. Todos los contenidos, las interpretaciones, las citas bibliográficas y las conclusiones han sido verificados, revisados y aprobados por el autor, quien asume la plena responsabilidad científica de los mismos.

El manuscrito ha sido además sometido a una revisión por pares (peer review) independiente antes de su publicación.

Para garantizar la máxima transparencia, el historial completo del artículo, incluidas las fechas de envío, revisión, aceptación y publicación, así como la información sobre el proceso de revisión por pares, está disponible en la página dedicada al Historial del artículo.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **Phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by glycogen synthase kinase 3 impairs insulin action**
Eldar-Finkelman et al., 1997
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.94.18.9660

[2] **Acute selective glycogen synthase kinase-3 inhibition enhances insulin signaling in prediabetic insulin-resistant rat skeletal muscle**
Dokken et al., 2005
American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00547.2004

[3] **Genetic Deficiency of Glycogen Synthase Kinase-3b Corrects Diabetes in Mouse Models of Insulin Resistance**
Tanabe et al., 2008
PLoS Biology
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060037