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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

El direccionamiento de la vía PI3K/AKT/GSK3b en la enfermedad de Parkinson: un plan terapéutico - Revisión de las pruebas

D.ssa D. Iodice[1]

1 Bióloga, Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado es una revisión narrativa que examina el posible papel de la vía PI3K/AKT/GSK3b en la enfermedad de Parkinson. Los autores describen una reducción de las señales celulares PI3K/AKT, generalmente asociadas a la supervivencia neuronal, y una mayor actividad de GSK-3b, enzima involucrada en el estrés oxidativo, la inflamación y la muerte programada de las células. No presenta un nuevo ensayo clínico ni un nuevo estudio en pacientes.En la narrativa de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, la publicación contribuye al planteamiento de que las estrategias capaces de aumentar la actividad de AKT y reducir la de GSK-3b podrían restablecer un equilibrio celular en el Parkinson. Estudios independientes en modelos animales y celulares respaldan la relevancia de GSK-3b en la degeneración de las neuronas dopaminérgicas y muestran resultados coherentes con la modulación del eje AKT-GSK-3b. Sin embargo, un ensayo clínico con pioglitazona no demostró una modificación de la progresión del Parkinson precoz. La confirmación de la narrativa es, por tanto, principalmente mecanicista y preclínica.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24366853

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 vía PI3K/AKT/GSK3b podría representar una diana útil para reducir los procesos biológicos asociados a la degeneración neuronal en la enfermedad de Parkinson. PI3K y AKT son proteínas que transmiten señales de crecimiento, adaptación y supervivencia dentro de la célula. GSK-3b, por otro lado, es una quinasa, es decir, una enzima que modifica otras proteínas, cuya actividad excesiva puede favorecer condiciones desfavorables para la supervivencia de las neuronas.La publicación es pertinente para el apartado 4.12 porque analiza precisamente el segmento final de la cascada insulínica descrito en el libro: AKT puede fosforilar a GSK-3b en un sitio inhibitorio, reduciendo su actividad. En el contexto del Parkinson, los autores proponen que una menor actividad de PI3K/AKT y una mayor actividad de GSK-3b contribuyen al estrés oxidativo, la neuroinflamación, las alteraciones mitocondriales y la apoptosis, es decir, la muerte celular programada.Al tratarse de una revisión narrativa, el estudio analizado puede resumir y relacionar resultados ya publicados, pero no puede demostrar por sí solo que la activación farmacológica de AKT y la inhibición de GSK-3b ralenticen la enfermedad en los pacientes. Su contribución al libro es, por tanto, principalmente biológica y mecanística: define por qué el equilibrio AKT-GSK-3b puede ser importante para la supervivencia de las neuronas dopaminérgicas.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

La publicación es una revisión de la literatura y no un experimento realizado directamente por los autores en personas, animales o células. El texto disponible analiza estudios preclínicos, observaciones en muestras humanas post mortem, modelos celulares e investigaciones en animales con características que reproducen algunos aspectos del párkinson.Los autores han organizado la exposición en torno a la fisiología de la vía PI3K/AKT/GSK3b, su posible desequilibrio en el párkinson y las moléculas que podrían aumentar PI3K/AKT o reducir GSK-3b. Se discuten, entre otros, la metformina, el pioglitazona, el fenofibrato, las estatinas, el litio y el tideglusib. El texto no presenta una estrategia de búsqueda bibliográfica reproducible con bases de datos consultadas, fechas de búsqueda, criterios formales de inclusión y exclusión, evaluación estandarizada del riesgo de sesgo o metaanálisis cuantitativo.Por lo tanto, no existe un número total de participantes atribuible a la publicación. Esta información no es aplicable a una revisión narrativa. No se reportan un grupo de control único, una intervención experimental unitaria, un criterio de valoración principal común o un periodo de seguimiento propio del estudio, ya que dichos elementos pertenecen a los trabajos individuales analizados.

4. RESULTADOS

El resultado central de la revisión es una síntesis conceptual: en el Parkinson experimental, la reducción de la activación de PI3K/AKT se vincula con una menor capacidad de las neuronas para afrontar el estrés metabólico y oxidativo. Paralelamente, el aumento de la actividad de GSK-3b se asocia a procesos que pueden agravar la inflamación, la alteración de las mitocondrias, la acumulación de proteínas anómalas y la apoptosis.Para el pasaje tratado en el libro, es particularmente relevante la relación funcional entre AKT y GSK-3b. En condiciones celulares fisiológicas, AKT puede fosforilar a GSK-3b en la serina 9; esta modificación tiende a reducir la actividad de la quinasa. En lenguaje sencillo, AKT puede actuar como un freno biológico sobre GSK-3b. Si dicho freno se reduce, GSK-3b puede permanecer más activa y favorecer señales desfavorables para la supervivencia neuronal.Los autores señalan además que algunas intervenciones farmacológicas o experimentales han mostrado en modelos preclínicos un aumento de la fosforilación de AKT, una mayor fosforilación inhibitoria de GSK-3b o una reducción de los marcadores de daño neuronal. Sin embargo, los resultados derivan de estudios muy diversos en cuanto a modelo, molécula, dosis y resultados. La propia revisión reconoce que los beneficios observados en células y animales no son automáticamente transferibles a los pacientes con Parkinson.El trabajo no proporciona una estimación cuantitativa única del efecto terapéutico de los activadores de AKT o los inhibidores de GSK-3b. Por lo tanto, no reporta un riesgo relativo, un hazard ratio o una medida combinada de eficacia clínica. Su resultado es una propuesta biológica plausible, no la

demostración de un tratamiento eficaz.

5. INTERPRETACIÓN

Para un lector no especializado, el mensaje es que las neuronas dopaminérgicas dependen de señales de supervivencia y de sistemas que limitan las respuestas celulares dañinas. AKT y GSK-3b representan dos nodos de este equilibrio: cuando AKT está activa, puede reducir la actividad de GSK-3b; cuando GSK-3b está excesivamente activa, puede favorecer condiciones asociadas al daño neuronal.En el párrafo del libro, la publicación se utiliza para respaldar la idea de que, en el Parkinson, la reducida actividad de la vía PI3K/AKT y la persistente hiperactivación de GSK-3b son biológicamente coherentes con la neuroinflamación, el estrés oxidativo y la apoptosis. El segmento directamente documentado por la revisión es, por tanto: la reducción de las señales PI3K/AKT y una mayor actividad de GSK-3b como posible configuración desfavorable para la supervivencia neuronal.La parte más sólida de la narración se refiere al papel experimental de GSK-3b en la vulnerabilidad de las neuronas dopaminérgicas. Está menos demostrado que una estrategia farmacológica dual, es decir, capaz de activar simultáneamente AKT e inhibir GSK-3b, modifique la progresión del Parkinson en humanos. La diferencia es importante: un mecanismo biológico plausible no equivale todavía a un tratamiento clínicamente eficaz.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una primera confirmación independiente se refiere al pasaje según el cual el aumento de la actividad de GSK-3b puede contribuir a la pérdida de neuronas dopaminérgicas. En ratones tratados con MPTP, una neurotoxina empleada para reproducir algunos aspectos del Parkinson, Wang y sus colegas observaron una activación de GSK-3b acompañada de la reducción de la fosforilación inhibitoria en la serina 9. Dos inhibidores de GSK-3b redujeron la apoptosis de las neuronas dopaminérgicas, atenuaron la disminución de la dopamina estriatal y mejoraron los déficits conductuales inducidos por la toxina [1]. El resultado es coherente con la dirección propuesta en el libro, pero el modelo MPTP no coincide con el Parkinson humano.Li y sus colegas proporcionaron una verificación más selectiva utilizando ratones en los que el gen Gsk3b estaba eliminado únicamente en las neuronas dopaminérgicas. Tras la exposición a MPTP, la pérdida de cuerpos celulares positivos a la tirosina hidroxilasa, un marcador de las neuronas dopaminérgicas, fue del 24,7% en los ratones con eliminación neuronal de Gsk3b frente al 47,7% en los controles. Los recuentos con tinción de Nissl también mostraron una menor pérdida celular. La eliminación de Gsk3a no produjo una protección equivalente; además, el tideglusib mostró neuroprotección solo a las dosis más elevadas en el modelo murino [2]. Este estudio respalda de forma causal, aunque limitada al animal, la relevancia específica de GSK-3b.Un tercer estudio evaluó conjuntamente los dos lados del eje descrito en el libro. En neuronas corticales primarias expuestas a MPP+ y en ratones tratados con MPTP, la tovophyllin A aumentó la viabilidad celular, atenuó la pérdida de neuronas dopaminérgicas y mejoró algunos déficits conductuales. En los tejidos cerebrales de los ratones tratados, la molécula aumentó la fosforilación de AKT en la serina 473 y aumentó la fosforilación inhibitoria de GSK-3b en la serina 9 [3]. Este resultado es biológicamente coherente con la secuencia AKT activa GSK-3b menos activa mayor supervivencia neuronal. Los mismos autores precisan, sin embargo, que el nexo causal entre la modulación del eje y la neuroprotección requería experimentos adicionales con inhibidores específicos.En conjunto, estos estudios independientes respaldan sobre todo la coherencia experimental de la cascada. Muestran que reducir GSK-3b, o acompañar el aumento de AKT con la inactivación de GSK-3b, se asocia a una menor neurotoxicidad en los modelos de Parkinson. No demuestran que la metformina, el pioglitazona, el fenofibrato o las estatinas produzcan el mismo efecto clínico en los pacientes a través de esta precisa vía molecular.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

La principal evidencia discordante pertinente se refiere al paso del mecanismo preclínico a la terapia en humanos. En el ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo NET-PD FS-ZONE, 210 personas con Parkinson precoz fueron asignadas a pioglitazona 15 mg al día, pioglitazona 45 mg al día o placebo durante 44 semanas. El cambio medio en la puntuación total de la UPDRS, en la que valores más altos indican un mayor empeoramiento

clínico, fue de 4,42 con 15 mg, 5,13 con 45 mg y 6,25 con placebo [4].A pesar de la diferencia numérica favorable al placebo como referencia, el diseño de futilidad indicó que la dosis de 45 mg era improbable como terapia modificadora de la enfermedad; los análisis de sensibilidad sugirieron futilidad también para 15 mg. Los autores concluyeron que, a las dosis estudiadas, la pioglitazona difícilmente modifica la progresión del Parkinson precoz [4]. Esto no refuta el papel biológico de AKT y GSK-3b, ni demuestra que cualquier modulador de la vía sea ineficaz. Sin embargo, muestra que los efectos preclínicos o indirectos atribuidos a un fármaco no garantizan un beneficio clínico.No se han identificado evidencias directamente discordantes suficientemente pertinentes respecto al papel experimental de GSK-3b en la neurotoxicidad inducida por MPTP; esto no demuestra la ausencia de resultados contrarios. La traslación a humanos sigue limitada por la dependencia del modelo experimental, la selectividad incompleta de los fármacos y la posible diferencia entre prevenir un daño tóxico agudo en animales y modificar una enfermedad neurodegenerativa progresiva en pacientes.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue la publicación objeto de la revisión de las evidencias independientes utilizadas para verificar la narrativa del párrafo del libro.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Revisión narrativa	Literatura sobre Parkinson, modelos experimentales y datos clínicos discutidos por los autores	Propone que la reducción de PI3K/AKT y el aumento de GSK-3b contribuyen a la neurodegeneración y son potenciales dianas terapéuticas	evidencia biológicamente coherente	preliminar
[1]	Animal y celular	Modelos MPTP/MPP+ de parkinsonismo	La inhibición de GSK-3b redujo la apoptosis dopaminérgica, la pérdida de dopamina y los déficits conductuales inducidos por MPTP	confirmación directa	moderada
[2]	Animal con knockout condicional e intervención farmacológica	Ratones con eliminación de Gsk3b en neuronas dopaminérgicas, modelo MPTP	La eliminación de Gsk3b redujo la pérdida de neuronas dopaminérgicas; el tideglusib protegió solo a las dosis más elevadas	confirmación directa	moderada

[3]	Celular y animal	Neuronas primarias expuestas a MPP+ y ratones tratados con MPTP	La tovofilina A aumentó la fosforilación de AKT y la fosforilación inhibitoria de GSK-3b, con menor daño dopaminérgico	confirmación indirecta	preliminar
[4]	ECA de fase 2	210 personas con Parkinson precoz	La pioglitazona no resultó ser una terapia probablemente modificadora de la progresión de la enfermedad a las dosis estudiadas	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

La publicación analizada respalda de manera coherente el motivo por el cual se cita en el párrafo del libro: AKT y GSK-3b forman un eje regulador importante para la supervivencia celular, y un desequilibrio caracterizado por una menor actividad de AKT y una mayor actividad de GSK-3b está plausiblemente relacionado con la vulnerabilidad neuronal en el Parkinson.Las evidencias independientes confirman que GSK-3b contribuye a la neurodegeneración en los modelos de Parkinson inducidos por toxinas y que su reducción puede atenuar la pérdida neuronal y los déficits motores en los animales. La estrategia combinada de aumentar AKT e inhibir GSK-3b está respaldada a nivel mecanístico, pero requiere validación clínica. Por lo tanto, no es posible considerarla un tratamiento demostrado para personas con Parkinson.

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] **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