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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

GSK-3 en la vía de supervivencia celular fosfatidilinositol 3-quinasa/Akt

M. Moscati[1]

1 Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado evaluó si la glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK-3), una proteína que puede influir en muchas funciones celulares, participa en la supervivencia controlada por la vía PI3K/Akt. En el material disponible, que consiste únicamente en el resumen, los autores informan que el aumento artificial de la actividad de GSK-3 indujo apoptosis en células Rat-1 y PC12, mientras que una forma inactiva de la proteína protegió a las células de la muerte provocada por la inhibición de PI3K.La contribución a la narrativa de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi se refiere, por tanto, al segmento de la cadena en el que AKT favorece la supervivencia celular manteniendo también inactiva a GSK-3b. Estudios independientes en modelos neuronales y celulares han confirmado que la activación de GSK-3b puede favorecer la apoptosis y que su inhibición puede atenuar la muerte causada por el bloqueo de PI3K/Akt. Sin embargo, otras pruebas muestran que GSK-3b no es indispensable en todas las formas de muerte celular: el mecanismo es biológicamente coherente, pero depende del tipo celular y del estímulo lesivo.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24446817

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 GSK-3 desempeña un papel efectivo en la supervivencia celular regulada por la fosfatidilinositol 3-quinasa, o PI3K (enzima que inicia señales intracelulares de crecimiento y supervivencia), y por la AKT (proteína que transmite parte de estas señales). La hipótesis era que la AKT no promovía la supervivencia únicamente a través de una asociación general con la PI3K, sino también reduciendo la actividad de la GSK-3, una quinasa, es decir, una proteína capaz de modificar otras proteínas mediante fosforilación.Esta pregunta es pertinente al apartado 4.12 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, porque el libro describe la GSK-3b como una diana molecular cuya inactivación contribuye a la función de supervivencia de la AKT. La publicación objeto de la Revisión de las pruebas aborda precisamente el segmento PI3K/AKT GSK-3 apoptosis. Sin embargo, no evalúa toda la cascada insulínica en el organismo, ni demuestra efectos clínicos, metabólicos o terapéuticos en humanos.Dado que solo está disponible el resumen (abstract), la descripción debe permanecer circunscrita a la información proporcionada por los autores. El resumen utiliza la denominación GSK-3; no aporta detalles suficientes para reconstruir con certeza todas las características experimentales de la isoforma estudiada, de las construcciones genéticas o de las pruebas de laboratorio individuales.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

El estudio es un experimento preclínico realizado en cultivo celular. Los autores utilizaron células Rat-1 y PC12. Las Rat-1 son fibroblastos de rata, es decir, células del tejido conectivo adaptadas al cultivo; las PC12 derivan de un feocromocitoma de rata y se utilizan habitualmente como modelo celular con características neuronales.Los autores aumentaron artificialmente la expresión de una forma catalíticamente activa de GSK-3, es decir, capaz de mantener su propia función enzimática. Asimismo, expresaron una forma dominante negativa de GSK-3, diseñada para obstaculizar la función de la proteína endógena presente en la célula. Para verificar la relación con PI3K, inhibieron esta vía y observaron el efecto sobre la muerte celular programada.El criterio de valoración principal (endpoint) notificado en el material disponible es la apoptosis, es decir, un proceso ordenado de eliminación celular. El resumen no indica el tamaño de las muestras, el número de experimentos independientes, los criterios cuantitativos de evaluación de la apoptosis, las dosis y la duración de la inhibición de PI3K, el tipo de inhibidor utilizado, los métodos estadísticos, los valores de P ni los intervalos de confianza. Esta información no figura en el material disponible.

4. RESULTADOS

El resultado principal es que hacer que la GSK-3 sea artificialmente más activa indujo la apoptosis tanto en las células Rat-1 como en las PC12. En palabras sencillas, cuando esta quinasa era impulsada hacia una condición de alta actividad, aumentaba la muerte celular programada en los dos modelos examinados.En el sentido opuesto, la expresión de una forma dominante negativa de GSK-3 impidió la apoptosis posterior a la inhibición de PI3K. Este resultado indica que, en las condiciones experimentales adoptadas, la pérdida de la señal de PI3K no conducía a la muerte celular de forma completamente independiente de la GSK-3: reducir la función de la GSK-3 atenuaba el efecto proapoptótico del bloqueo de PI3K.El dato más pertinente para el libro es, por tanto, direccional y funcional: una mayor actividad de la GSK-3 se asocia experimentalmente a un aumento de la apoptosis, mientras que la interferencia con la GSK-3 reduce la apoptosis inducida por la inhibición de PI3K. El resumen no reporta porcentajes de células apoptóticas, valores absolutos, comparaciones cuantitativas entre Rat-1 y PC12, valores de P o medidas directas de la fosforilación de AKT y GSK-3. Estos datos no están incluidos en el material disponible.

5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico del trabajo es que AKT puede favorecer la supervivencia celular no solo activando señales protectoras, sino también limitando la acción de una proteína que, si se mantiene activa en estos modelos, favorece la apoptosis. Bajo esta interpretación, GSK-3 representa un posible freno a la supervivencia: cuando PI3K y AKT funcionan correctamente, el freno se reduce; cuando PI3K se

bloquea, GSK-3 puede contribuir en mayor medida a la muerte celular.El detalle científico es que AKT puede fosforilar GSK-3 en sitios inhibidores. La fosforilación es la adición de un pequeño grupo químico a una proteína; en el caso de GSK-3b, dicha modificación puede reducir su actividad. El segmento de la cadena respaldado por la publicación es, por tanto, PI3K/AKT inactivación funcional de GSK-3 menor propensión a la apoptosis.Esto no equivale a demostrar que GSK-3b sea el único mecanismo mediante el cual AKT protege a las células. AKT actúa sobre muchos objetivos y la apoptosis depende del tipo celular, de las señales de crecimiento disponibles, del estrés sufrido y del tiempo de observación. La conexión con "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi es, por tanto, claramente identificable a nivel celular y mecanístico, no como prueba directa de efectos clínicos o de prevención de enfermedades en humanos.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Un primer paso necesario en la narración es verificar que AKT pueda realmente inactivar GSK-3 en respuesta a la insulina. En un trabajo experimental previo e independiente, la insulina activó la proteína quinasa B, también llamada PKB o AKT, y esta activación resultó asociada a la fosforilación inhibitoria de GSK-3. Los inhibidores de PI3K impidieron tanto la activación de AKT como la inhibición de GSK-3. El estudio proporciona, por tanto, una confirmación directa del vínculo ascendente PI3K AKT inhibición de GSK-3, aunque no mide directamente la supervivencia celular como resultado principal [1].La relación entre la actividad de GSK-3b y la muerte celular programada se evaluó posteriormente en neuronas corticales de rata cultivadas. La sustracción de factores tróficos, es decir, señales externas necesarias para la supervivencia neuronal, o el tratamiento con inhibidores de PI3K aumentaron la actividad de GSK-3b antes de la apoptosis. Por el contrario, una proteína inhibidora de GSK-3b o una forma dominante negativa de la quinasa redujeron la apoptosis; además, la sobreexpresión de GSK-3b la aumentó. Estos resultados confirman, en un modelo neuronal distinto, la dirección del efecto descrita en el estudio original: a mayor actividad de GSK-3b, mayor apoptosis, mientras que obstaculizarla reduce la apoptosis en condiciones experimentales específicas [2].Un estudio adicional en neuronas simpáticas de rata verificó de forma especialmente estrecha la relación con PI3K y AKT. El factor de crecimiento nervioso produjo una fosforilación de GSK-3b dependiente de PI3K y redujo su actividad. Cuando se inhibían PI3K o AKT, un inhibidor biológico de GSK-3b, denominado Frat1, o una forma carente de actividad enzimática de GSK-3b reducían la muerte neuronal. El resultado respalda, por tanto, el paso según el cual GSK-3b participa en la muerte provocada por la interrupción artificial de la señal PI3K/AKT [3].En conjunto, las pruebas independientes construyen una cadena convergente: la insulina u otras señales de supervivencia pueden activar PI3K y AKT; AKT puede inhibir GSK-3; en diversos modelos celulares, la reducción de la actividad de GSK-3b atenúa algunas formas de apoptosis. Sin embargo, todos estos datos siguen siendo preclínicos: provienen de sistemas bioquímicos y de cultivos celulares, no de ensayos clínicos.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

La misma investigación realizada en neuronas simpáticas identificó una limitación importante. Aunque el bloqueo funcional de GSK-3b reducía la muerte celular causada por la inhibición de PI3K o de AKT, no impidió la muerte inducida por la privación del factor de crecimiento nervioso. En otras palabras, GSK-3b era relevante cuando la vía PI3K/AKT se bloqueaba directamente, pero no era suficiente para explicar toda la apoptosis resultante de la pérdida de la señal trófica natural [3].Esta evidencia no contradice el paso sostenido por el estudio original. Más bien, define su alcance: GSK-3b puede ser un mediador importante de la supervivencia controlada por PI3K/AKT, sin constituir un interruptor universal de la muerte celular. Vías paralelas, otras dianas de AKT y características específicas de las neuronas pueden modificar el resultado. No se han identificado evidencias directamente discordantes lo suficientemente pertinentes más allá de esta dependencia del contexto; esto no demuestra la ausencia de resultados contrarios.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue la publicación objeto de la Revisión de las pruebas de las investigaciones independientes utilizadas para verificar el segmento PI3K/AKT → GSK-3b → apoptosis.

Quadro comparativo

Referencia	Tipo de estudio	Población o modelo	Resultado principal	Dirección de la evidencia	Fuerza de la evidencia
Estudio original	Celular experimental	Células Rat-1 y PC12	La GSK-3 activa indujo apoptosis; la forma dominante negativa redujo la apoptosis tras la inhibición de PI3K.	confirmación directa	moderada
[1]	Celular y bioquímico experimental	Modelos celulares estimulados con insulina	La insulina activó AKT y redujo la actividad de GSK-3; los inhibidores de PI3K bloquearon ambos pasos.	confirmación directa	moderada
[2]	Celular experimental	Neuronas corticales de rata en cultivo	El aumento de la actividad de GSK-3b precedió o aumentó la apoptosis; su inhibición la redujo.	confirmación directa	moderada
[3]	Celular experimental	Neuronas simpáticas de rata en cultivo	La inhibición de GSK-3b redujo la muerte por bloqueo de PI3K/Akt, pero no la debida a la privación de NGF.	evidencia discordante	moderada

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

El estudio analizado sostiene de forma directa, en los modelos celulares examinados, que la actividad de GSK-3 contribuye a la apoptosis y que su reducción puede proteger frente a la muerte provocada por el bloqueo de PI3K. Las evidencias independientes hacen que el mecanismo esté bastante bien respaldado a nivel celular y molecular.La conclusión más prudente es que AKT puede promover la supervivencia celular también inactivando GSK-3b, pero la importancia relativa de este paso cambia según el tipo de célula y el estímulo que induce la muerte. No es posible extender automáticamente estos resultados a efectos clínicos, a tratamientos o a todas las enfermedades humanas.

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] **Role of Glycogen Synthase Kinase-3b in Neuronal Apoptosis Induced by Trophic Withdrawal**
Hetman et al., 2000
The Journal of Neuroscience
DOI: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-07-02567.2000

[2] **Glycogen Synthase Kinase-3b Activity Is Critical for Neuronal Death Caused by Inhibiting Phosphatidylinositol 3-Kinase or Akt but Not for Death Caused by Nerve Growth Factor Withdrawal**
Crowder et al., 2000
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M006160200

[3] **Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B**
Cross et al., 1995
Nature
DOI: https://doi.org/10.1038/378785a0