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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

Señalización de AKT/GSK3b en el glioblastoma: revisión de las pruebas

M. Moscati[1]

1 Italy

1. ABSTRACT

El estudio analizado es una revisión narrativa dedicada a la vía AKT/GSK-3b en el glioblastoma, un tumor cerebral muy agresivo. Los autores describen cómo la activación persistente de AKT, una proteína que transmite señales de supervivencia y crecimiento, puede favorecer la proliferación celular, la resistencia a la muerte programada y el mantenimiento de células con características de células madre tumorales. AKT puede inactivar GSK-3b mediante una fosforilación inhibitoria; sin embargo, en el glioblastoma, GSK-3b puede desempeñar funciones dependientes del contexto y contribuir también a la biología tumoral.En el apartado 4.12 de “La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad” del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, la publicación contribuye a la narrativa según la cual la modulación del eje AKT-GSK-3b influye en el crecimiento, la apoptosis y la autorrenovación de las células madre del glioblastoma. Estudios independientes en cultivos celulares, células derivadas de pacientes y modelos animales muestran que inhibir AKT o GSK-3b puede reducir el crecimiento y la clonogenicidad, además de aumentar la apoptosis. No obstante, un ensayo aleatorizado de fase III no demostró un beneficio clínico de la enzastaurina frente a la lomustina en el glioblastoma recidivante. Por tanto, la confirmación es principalmente mecanicista y preclínica.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24446905

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 que aborda la publicación es cómo la señalización entre AKT y GSK-3b participa en la formación, el mantenimiento y la resistencia a las terapias del glioblastoma. AKT es una quinasa, es decir, una proteína que modifica otras proteínas para transmitir señales dentro de la célula. GSK-3b es otra quinasa que regula, entre otros procesos, el metabolismo del glucógeno, el ciclo celular, la transcripción génica y la muerte celular programada.La publicación es una revisión narrativa de la literatura, no un nuevo experimento en pacientes, animales o células. Es pertinente para el apartado oncológico del párrafo 4.12 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, ya que reconstruye el segmento de la cadena según el cual la activación de AKT y la modulación de GSK-3b pueden favorecer la proliferación, la supervivencia y las características de células madre del glioblastoma, mientras que algunos inhibidores experimentales han mostrado resultados antitumorales preclínicos.Al tratarse de una revisión, el estudio puede sintetizar resultados ya publicados y proponer un marco biológico coherente. Por sí solo, no puede demostrar que un fármaco dirigido contra AKT o GSK-3b mejore la supervivencia de las personas con glioblastoma.

3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

Los autores han realizado una revisión narrativa centrada en la vía PI3K/AKT/GSK-3b en el glioblastoma. El texto examina estudios relacionados con alteraciones moleculares de la vía, líneas celulares de glioblastoma, células madre de glioma, modelos animales y ensayos clínicos de compuestos que interfieren con AKT o GSK-3b.La publicación no describe una búsqueda sistemática con bases de datos consultadas, cadenas de búsqueda, intervalo temporal, criterios formales de inclusión y exclusión, proceso de selección de artículos o evaluación estandarizada del riesgo de sesgo. Por lo tanto, no se presentan una muestra única, un grupo de control único, un seguimiento o criterios de valoración definidos por los autores de la revisión. Esta información no figura en el material disponible.El trabajo analiza mecanismos biológicos y resultados procedentes de estudios heterogéneos. Por este motivo, los datos citados en el texto original no tienen todos el mismo nivel de evidencia: algunos derivan de células cultivadas, otros de animales y otros más de estudios clínicos.

4. RESULTADOS

El mensaje biológico central es que, en el glioblastoma, las señales de crecimiento provenientes de los receptores de membrana pueden activar PI3K y, por consiguiente, AKT. AKT activa programas que ayudan a la célula tumoral a crecer y sobrevivir. La revisión describe que la pérdida o inactivación de PTEN, una proteína que normalmente frena esta cascada, favorece el aumento de AKT fosforilada, es decir, la forma activa de AKT.En el pasaje más cercano a la narrativa del libro, los autores señalan que AKT fosforila GSK-3b en el residuo Ser9. Esta modificación reduce la actividad de GSK-3b. La consecuencia puede ser la acumulación de b-catenina, una proteína que, al entrar en el núcleo celular, puede contribuir a activar genes relacionados con la proliferación y la supervivencia. Sin embargo, la revisión subraya que GSK-3b no es simplemente un freno universal: en el glioblastoma también se han observado niveles aumentados de GSK-3b y de su forma fosforilada activa en el residuo Tyr216.La publicación informa además que la inhibición experimental de AKT redujo la proliferación y la vitalidad de las células de glioblastoma y, en algunos modelos, indujo apoptosis, es decir, muerte celular programada. También reporta que la inhibición o el silenciamiento de GSK-3b redujo la supervivencia, la proliferación y el crecimiento tumoral en modelos preclínicos. No obstante, no presenta un nuevo análisis cuantitativo único, ni permite comparar directamente la eficacia y la seguridad de los diferentes inhibidores.Para la enzastaurina, un compuesto con actividad sobre múltiples dianas, incluida GSK-3b, la revisión señala una actividad antitumoral inicial y una buena tolerabilidad en estudios tempranos, pero reconoce que los estudios avanzados no han mostrado un beneficio claro en monoterapia. Este es un elemento importante: un efecto observado en células o animales no equivale a una eficacia demostrada en los pacientes.

5. INTERPRETACIÓN

En términos sencillos, AKT y GSK-3b forman parte de una red que puede decidir si una célula de glioblastoma continúa multiplicándose, conserva características similares a las de las células madre o entra en programas de muerte celular. En el tumor, esta red no sigue necesariamente el esquema lineal observable en otros tejidos: AKT puede inactivar a GSK-3b, pero GSK-3b también puede tener actividades que favorecen la supervivencia tumoral.El segmento documentado por la publicación objeto de la Revisión de las pruebas es, por tanto: activación persistente de AKT y modulación de GSK-3b regulación de la proliferación, la apoptosis, el metabolismo y las células madre del glioblastoma. Dicho segmento corresponde a la parte oncológica del párrafo del libro, no a la fisiología completa del eje insulínico descrita en las páginas anteriores.La interpretación más prudente es que AKT/GSK-3b representa un eje biológicamente relevante y farmacológicamente explorable en el glioblastoma. No es correcto concluir que bloquear cualquiera de los dos nodos sea automáticamente eficaz en todos los tumores o en todos los pacientes. La dependencia de la vía varía, de hecho, según el modelo, las alteraciones genéticas del tumor, las dosis y la posibilidad de que vías alternativas compensen el bloqueo.

6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Una confirmación directa del paso según el cual AKT sostiene el crecimiento y la supervivencia del glioblastoma proviene de Riggins y sus colegas. Los autores estudiaron el inhibidor de AKT A-443654 en líneas celulares de glioblastoma, en células con características madre y en un modelo intracraneal de rata. Todas las líneas celulares analizadas mostraron sensibilidad al compuesto, con una concentración inhibitoria media de alrededor de 150 nM. Los experimentos sobre las caspasas y la citometría de flujo indicaron un aumento de la apoptosis. En el modelo de rata, el tratamiento local aumentó la supervivencia mediana de 14 días en los controles a 20 días cuando se administró después del implante tumoral y a 25 días cuando se administró al mismo tiempo que el implante. Este estudio confirma que, en modelos preclínicos específicos, reducir la señal de AKT disminuye el crecimiento y la supervivencia tumoral, pero no prueba un beneficio clínico en humanos [1].Un segundo estudio independiente profundizó en el papel de GSK-3b en líneas de glioblastoma y células obtenidas de biopsias tumorales. Korur y sus colegas utilizaron el silenciamiento con pequeños ARN interferentes e inhibidores farmacológicos de GSK-3b. La inhibición de GSK-3b aumentó la diferenciación celular, incrementó la apoptosis, redujo la formación de neuroesferas y redujo la clonogenicidad, es decir, la capacidad de una sola célula para generar nuevas colonias. En las células ex vivo se observó una reducción de las subpoblaciones con marcadores madre. El resultado confirma el paso del libro relativo a la limitación de la autorrenovación de las células madre tumorales, pero permanece confinado a sistemas celulares [2].Resultados convergentes fueron obtenidos por Kotliarova y sus colegas, quienes analizaron células de glioma con inhibidores farmacológicos y reducción genética de GSK-3a/b. La disminución de la actividad de GSK-3 redujo la supervivencia y la clonogenicidad celular y favoreció la muerte programada. Los autores vincularon el efecto a múltiples cambios: aumento de señales proapoptóticas controladas por c-MYC, reducción de la actividad de NF-kB, factor que favorece la supervivencia celular, y alteraciones del metabolismo de la glucosa. Este trabajo sostiene la plausibilidad biológica de la afirmación según la cual modular GSK-3b puede influir conjuntamente en la apoptosis, el metabolismo y la proliferación; sin embargo, no demuestra que todos los inhibidores de GSK-3b tengan el mismo efecto en todos los glioblastomas [3].En conjunto, estos estudios independientes confirman una red convergente: AKT puede sostener el crecimiento tumoral; GSK-3b puede contribuir al mantenimiento de fenotipos celulares malignos; la interferencia experimental con uno de los dos nodos puede reducir la proliferación o la autorrenovación y aumentar la apoptosis. La confirmación más sólida se refiere, por tanto, al nivel celular y animal, no a la eficacia terapéutica consolidada en humanos.

7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

La evidencia clínica más pertinente limita una traslación terapéutica directa de los resultados preclínicos. En un estudio aleatorizado multicéntrico

de fase III en 266 personas con glioblastoma recidivante, se comparó la enzastaurina con la lomustina. El reclutamiento se interrumpió por futilidad, es decir, porque el análisis programado indicaba una baja probabilidad de demostrar la superioridad del tratamiento experimental. La supervivencia libre de progresión mediana fue de 1,5 meses con enzastaurina y 1,6 meses con lomustina, con un cociente de riesgos instantáneos o HR de 1,28 (intervalo de confianza del 95%: 0,97-1,70). La supervivencia global mediana fue de 6,6 y 7,1 meses, respectivamente, con un HR de 1,20 (intervalo de confianza del 95%: 0,88-1,65). Un HR superior a 1 en esta comparación no indica una ventaja de la enzastaurina, y los intervalos de confianza incluían el valor de ausencia de diferencia. El fármaco causó menos toxicidades hematológicas graves en comparación con la lomustina, pero no mostró una eficacia superior [4].Este resultado no contradice el hecho de que AKT/GSK-3b participe en la biología del glioblastoma. Más bien demuestra que la actividad preclínica de un compuesto multiobjetivo no garantiza un beneficio clínico cuando se utiliza solo. El glioblastoma es heterogéneo, puede activar vías de compensación y la capacidad de un fármaco para llegar de manera eficaz a todas las células tumorales en el cerebro puede ser limitada. No se han identificado evidencias directamente discordantes lo suficientemente pertinentes respecto al papel biológico preclínico del eje; 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 evidencias independientes utilizadas para verificar el paso oncológico 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 glioblastoma, células madre tumorales, modelos preclínicos y estudios clínicos	Describe la hiperactivación de AKT y el papel contextual de GSK-3b en el crecimiento, la supervivencia y la apoptosis del glioblastoma.	evidencia biológicamente coherente	moderada
[1]	Celular y animal	Líneas de glioblastoma, células tipo madre y modelo intracraneal de rata	El inhibidor de AKT A-443654 redujo el crecimiento, aumentó la apoptosis y prolongó la supervivencia en las ratas tratadas.	confirmación directa	moderada
[2]	Celular y ex vivo	Líneas de glioblastoma y células derivadas de biopsias tumorales	La inhibición de GSK-3b aumentó la apoptosis y la diferenciación, reduciendo las neuroesferas y la clonogenicidad.	confirmación directa	moderada

[3]	Celular y molecular	Células de glioma tratadas con inhibidores o silenciamiento de GSK-3a/b	La reducción de la actividad de GSK-3 disminuyó la supervivencia y la clonogenicidad y aumentó las señales proapoptóticas.	confirmación indirecta	moderada
[4]	ECA de fase III	266 adultos con glioblastoma recidivante	La enzastaurina no fue superior a la lomustina en cuanto a la supervivencia libre de progresión o la supervivencia global.	evidencia discordante	alta

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONES

La publicación analizada respalda de manera coherente el motivo por el cual se cita en el párrafo: en el glioblastoma, AKT y GSK-3b participan en circuitos que influyen en la proliferación, la supervivencia, la apoptosis y las características de las células madre tumorales. Las confirmaciones independientes son bastante sólidas a nivel celular y animal. Sin embargo, sigue siendo necesaria una validación clínica más eficaz y selectiva, ya que la actividad preclínica de los inhibidores no se ha traducido automáticamente en una ventaja de supervivencia en los pacientes.

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 Akt inhibits growth of glioblastoma and glioblastoma stem-like cells**
Gallia et al., 2009
Molecular Cancer Therapeutics
DOI: https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-08-0680

[2] **GSK3b Regulates Differentiation and Growth Arrest in Glioblastoma**
Korur et al., 2009
PLoS ONE
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007443

[3] **Glycogen Synthase Kinase-3 Inhibition Induces Glioma Cell Death through c-MYC, Nuclear Factor-kB, and Glucose Regulation**
Kotliarova et al., 2008
Cancer Research
DOI: https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-0850

[4] **Phase III Study of Enzastaurin Compared With Lomustine in the Treatment of Recurrent Intracranial Glioblastoma**
Wick et al., 2010
Journal of Clinical Oncology
DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.2595