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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

Cibler la voie PI3K/AKT/GSK3b dans la maladie de Parkinson : un plan thérapeutique - Revue des preuves

D.ssa D. Iodice[1]

1 Biologiste, Italy

1. ABSTRACT

L'étude analysée est une revue narrative qui examine le rôle possible de la voie PI3K/AKT/GSK3b dans la maladie de Parkinson. Les auteurs décrivent une réduction des signaux cellulaires PI3K/AKT, généralement associés à la survie neuronale, et une activité accrue de GSK-3b, une enzyme impliquée dans le stress oxydatif, l'inflammation et la mort cellulaire programmée. Elle ne présente pas de nouvel essai clinique ni de nouvelle étude sur des patients.Dans le récit de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, la publication contribue au passage selon lequel des stratégies capables d'augmenter l'activité d'AKT et de réduire celle de GSK-3b pourraient rétablir un équilibre cellulaire dans la maladie de Parkinson. Des études indépendantes sur des modèles animaux et cellulaires soutiennent la pertinence de GSK-3b dans la dégénérescence des neurones dopaminergiques et montrent des résultats cohérents avec la modulation de l'axe AKT-GSK-3b. Cependant, un essai clinique avec la pioglitazone n'a pas démontré de modification de la progression de la maladie de Parkinson précoce. La confirmation du récit est donc principalement mécaniste et préclinique.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24366855

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science est né avec l'objectif de rendre le savoir scientifique accessible sans renoncer à la rigueur méthodologique, à la qualité des sources et à l'autorité des contenus. La revue promeut la diffusion des connaissances dans les sciences de la santé, de la nutrition, de la médecine et de la longévité, en créant un pont entre le monde de la recherche et la société.

À travers des articles, des revues, des analyses approfondies et des contributions d'experts, le Journal valorise la médecine et la science fondées sur les preuves, en favorisant une interprétation correcte des données scientifiques et en luttant contre la désinformation. Chaque contenu est élaboré avec l'objectif de traduire la complexité de la recherche en informations compréhensibles, utiles et applicables, tout en préservant intacts les principes d'exactitude, de transparence et d'indépendance scientifique.

Libre de tout conditionnement politique, industriel et commercial, la revue se propose comme un espace éditorial faisant autorité et indépendant, dédié à la promotion de la culture scientifique, de la formation professionnelle continue et du développement de la conscience sanitaire au sein de la population.

2. ÉTUDE ANALYSÉE

La question de recherche était de savoir si la voie PI3K/AKT/GSK3b pouvait représenter une cible utile pour réduire les processus biologiques associés à la dégénérescence neuronale dans la maladie de Parkinson. PI3K et AKT sont des protéines qui transmettent à la cellule des signaux de croissance, d'adaptation et de survie. GSK-3b est quant à elle une kinase, c'est-à-dire une enzyme qui modifie d'autres protéines, dont l'activité excessive peut favoriser des conditions défavorables à la survie des neurones.La publication est pertinente pour le paragraphe 4.12 car elle traite précisément du segment final de la cascade insulinique décrit dans le livre : AKT peut phosphoryler GSK-3b sur un site inhibiteur, réduisant ainsi son activité. Dans le contexte de la maladie de Parkinson, les auteurs suggèrent qu'une activité moindre de PI3K/AKT et une activité accrue de GSK-3b contribuent au stress oxydatif, à la neuro-inflammation, aux altérations mitochondriales et à l'apoptose, c'est-à-dire la mort programmée de la cellule.S'agissant d'une revue narrative, l'étude analysée peut résumer et mettre en relation des résultats déjà publiés, mais ne peut pas démontrer à elle seule que l'activation pharmacologique d'AKT et l'inhibition de GSK-3b ralentissent la maladie chez les patients. Sa contribution au livre est donc avant tout biologique et mécanistique : elle définit pourquoi l'équilibre AKT-GSK-3b peut être important pour la survie des neurones dopaminergiques.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

La publication est une revue de la littérature et non une expérimentation menée directement par les auteurs sur des personnes, des animaux ou des cellules. Le texte disponible traite d'études précliniques, d'observations sur des échantillons humains post-mortem, de modèles cellulaires et de recherches sur des animaux présentant des caractéristiques qui reproduisent certains aspects de la maladie de Parkinson.Les auteurs ont organisé l'exposé autour de la physiologie de la voie PI3K/AKT/GSK3b, de son éventuel déséquilibre dans la maladie de Parkinson et des molécules susceptibles d'augmenter PI3K/AKT ou de réduire GSK-3b. Sont discutés, entre autres, la metformine, la pioglitazone, le fénofibrate, les statines, le lithium et le tideglusib. Le texte ne rapporte pas de stratégie de recherche bibliographique reproductible avec les bases de données interrogées, les dates de recherche, les critères formels d'inclusion et d'exclusion, l'évaluation standardisée du risque de biais ou de méta-analyse quantitative.Il n'existe donc pas de nombre total de participants attribuable à la publication. Cette information n'est pas applicable à une revue narrative. Il n'est fait état ni d'un groupe témoin unique, ni d'une intervention expérimentale unitaire, ni d'un critère d'évaluation principal commun, ni d'une période de suivi propre à l'étude, car ces éléments appartiennent aux travaux individuels discutés.

4. RÉSULTATS

Le résultat central de cette revue est une synthèse conceptuelle : dans le Parkinson expérimental, la réduction de l'activation de PI3K/AKT est liée à une moindre capacité des neurones à faire face au stress métabolique et oxydatif. Parallèlement, l'augmentation de l'activité de GSK-3b est associée à des processus susceptibles d'aggraver l'inflammation, l'altération des mitochondries, l'accumulation de protéines anormales et l'apoptose.Pour le passage traité dans le livre, le rapport fonctionnel entre AKT et GSK-3b est particulièrement pertinent. Dans des conditions cellulaires physiologiques, AKT peut phosphoryler GSK-3b sur la sérine 9 ; cette modification tend à réduire l'activité de la kinase. En termes simples, AKT peut agir comme un frein biologique sur GSK-3b. Si ce frein est réduit, GSK-3b peut rester davantage active et favoriser des signaux défavorables à la survie neuronale.Les auteurs rapportent également que certaines interventions pharmacologiques ou expérimentales ont montré, dans des modèles précliniques, une augmentation de la phosphorylation d'AKT, une plus grande phosphorylation inhibitrice de GSK-3b ou une réduction des marqueurs de dommages neuronaux. Toutefois, les résultats proviennent d'études très différentes en termes de modèle, de molécule, de dose et de résultats. La revue elle-même reconnaît que les bénéfices observés chez les cellules et les animaux ne sont pas automatiquement transposables aux patients atteints de la maladie de Parkinson.Ce travail ne fournit pas d'estimation quantitative unique de l'effet thérapeutique des activateurs d'AKT ou des

inhibiteurs de GSK-3b. Il ne rapporte donc ni risque relatif, ni hazard ratio, ni mesure combinée de l'efficacité clinique. Son résultat est une proposition biologique plausible, et non la démonstration d'un traitement efficace.

5. INTERPRÉTATION

Pour un lecteur non averti, le message est que les neurones dopaminergiques dépendent de signaux de survie et de systèmes qui limitent les réponses cellulaires délétères. AKT et GSK-3b représentent deux nœuds de cet équilibre : lorsque AKT est active, elle peut réduire l'activité de GSK-3b ; lorsque GSK-3b est excessivement active, elle peut favoriser des conditions associées aux dommages neuronaux.Dans le paragraphe du livre, la publication est utilisée pour soutenir l'idée que, dans la maladie de Parkinson, la réduction de l'activité de la voie PI3K/AKT et l'hyperactivation persistante de GSK-3b sont biologiquement cohérentes avec la neuro-inflammation, le stress oxydatif et l'apoptose. Le segment directement documenté par la revue est donc : une réduction des signaux PI3K/AKT et une activité accrue de GSK-3b comme configuration potentiellement défavorable à la survie neuronale.La partie la plus solide du récit concerne le rôle expérimental de GSK-3b dans la vulnérabilité des neurones dopaminergiques. Il est moins prouvé qu'une stratégie pharmacologique double, c'est-à-dire capable d'activer simultanément AKT et d'inhiber GSK-3b, modifie la progression de la maladie de Parkinson chez l'homme. La différence est importante : un mécanisme biologique plausible n'équivaut pas encore à un traitement cliniquement efficace.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une première confirmation indépendante concerne le passage selon lequel l'augmentation de l'activité de GSK-3b peut contribuer à la perte des neurones dopaminergiques. Chez des souris traitées au MPTP, une neurotoxine utilisée pour reproduire certains aspects de la maladie de Parkinson, Wang et ses collègues ont observé une activation de GSK-3b accompagnée d'une réduction de la phosphorylation inhibitrice sur la sérine 9. Deux inhibiteurs de GSK-3b ont réduit l'apoptose des neurones dopaminergiques, atténué la diminution de la dopamine striatale et amélioré les déficits comportementaux induits par la toxine [1]. Ce résultat est cohérent avec l'orientation proposée dans le livre, mais le modèle MPTP ne coïncide pas avec la maladie de Parkinson humaine.Li et ses collègues ont fourni une vérification plus sélective en utilisant des souris chez lesquelles le gène Gsk3b était éliminé uniquement dans les neurones dopaminergiques. Après exposition au MPTP, la perte de corps cellulaires positifs à la tyrosine hydroxylase, un marqueur des neurones dopaminergiques, était de 24,7 % chez les souris avec élimination neuronale de Gsk3b, contre 47,7 % chez les témoins. Les comptages par coloration de Nissl ont également montré une perte cellulaire moindre. L'élimination de Gsk3a n'a pas produit de protection équivalente ; de plus, le tideglusib n'a montré une neuroprotection qu'aux doses les plus élevées dans le modèle murin [2]. Cette étude soutient de manière causale, bien que limitée à l'animal, la pertinence spécifique de GSK-3b.Une troisième étude a évalué conjointement les deux côtés de l'axe décrit dans le livre. Dans des neurones corticaux primaires exposés au MPP+ et chez des souris traitées au MPTP, la tovophylline A a augmenté la viabilité cellulaire, atténué la perte des neurones dopaminergiques et amélioré certains déficits comportementaux. Dans les tissus cérébraux des souris traitées, la molécule a augmenté la phosphorylation d'AKT sur la sérine 473 et a augmenté la phosphorylation inhibitrice de GSK-3b sur la sérine 9 [3]. Ce résultat est biologiquement cohérent avec la séquence AKT active GSK-3b moins active survie neuronale accrue. Les auteurs précisent toutefois que le lien de causalité entre la modulation de l'axe et la neuroprotection nécessitait des expériences supplémentaires avec des inhibiteurs spécifiques.Dans l'ensemble, ces études indépendantes soutiennent surtout la cohérence expérimentale de la cascade. Elles montrent que réduire GSK-3b, ou accompagner l'augmentation d'AKT par l'inactivation de GSK-3b, est associé à une moindre neurotoxicité dans les modèles de Parkinson. Elles ne démontrent pas que la metformine, la pioglitazone, le fénofibrate ou les statines produisent le même effet clinique chez les patients par le biais de cette voie moléculaire précise.

7. PREUVES DISCORDANTES

La principale preuve discordante pertinente concerne le passage du mécanisme préclinique à la thérapie chez l'homme. Dans l'essai multicentrique, randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo NET-PD FS-ZONE, 210 personnes atteintes de la maladie de Parkinson à un stade précoce ont reçu soit 15 mg de pioglitazone par jour, soit 45 mg de pioglitazone par jour, soit un placebo pendant 44 semaines. La variation moyenne du score total UPDRS, où des valeurs plus élevées indiquent une aggravation clinique plus importante, a été de 4,42 avec 15 mg, 5,13 avec 45 mg et 6,25 avec le placebo [4].Malgré la différence numérique favorable au placebo comme référence, le plan d'étude sur la futilité a indiqué que la dose de 45 mg était peu susceptible de constituer une thérapie modifiant l'évolution de la maladie ; les analyses de sensibilité ont également suggéré une futilité pour la dose de 15 mg. Les auteurs ont conclu qu'aux doses étudiées, la pioglitazone ne modifie probablement pas la progression de la maladie de Parkinson précoce [4]. Cela ne réfute pas le rôle biologique d'AKT et de GSK-3b, et ne démontre pas non plus que tout modulateur de cette voie est inefficace. Cela montre cependant que les effets précliniques ou indirects attribués à un médicament ne garantissent pas un bénéfice clinique.Aucune preuve directement discordante suffisamment pertinente n'a été identifiée concernant le rôle expérimental de GSK-3b dans la neurotoxicité induite par le MPTP ; cela ne démontre pas l'absence de résultats contraires. La transposition chez l'homme reste limitée par la dépendance au modèle expérimental, par la sélectivité incomplète des médicaments et par la différence possible entre la prévention d'un dommage toxique aigu chez l'animal et la modification d'une maladie neurodégénérative progressive chez les patients.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue la publication faisant l'objet de la révision des preuves indépendantes utilisées pour vérifier la narration du paragraphe du livre.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Revue narrative	Littérature sur la maladie de Parkinson, modèles expérimentaux et données cliniques discutés par les auteurs	Suggère qu'une réduction de PI3K/AKT et une augmentation de GSK-3b contribuent à la neurodégénérescence et constituent des cibles thérapeutiques potentielles	preuve biologiquement cohérente	préliminaire
[1]	Animal et cellulaire	Modèles MPTP/MPP+ de parkinsonisme	L'inhibition de GSK-3b a réduit l'apoptose dopaminergique, la perte de dopamine et les déficits comportementaux induits par le MPTP	confirmation directe	modérée

[2]	Animal avec knockout conditionnel et intervention pharmacologique	Souris avec élimination de Gsk3b dans les neurones dopaminergiques, modèle MPTP	L'élimination de Gsk3b a réduit la perte de neurones dopaminergiques ; le tideglusib n'a protégé qu'aux doses les plus élevées	confirmation directe	modérée
[3]	Cellulaire et animal	Neurones primaires exposés au MPP+ et souris traitées au MPTP	La Tovophyllin A a augmenté la phosphorylation d'AKT et la phosphorylation inhibitrice de GSK-3b, avec une réduction des dommages dopaminergiques	confirmation indirecte	préliminaire
[4]	ECR de phase 2	210 personnes atteintes de la maladie de Parkinson à un stade précoce	La pioglitazone ne s'est pas révélée être une thérapie susceptible de modifier la progression de la maladie aux doses étudiées	preuve discordante	modérée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

La publication analysée soutient de manière cohérente la raison pour laquelle elle est citée dans le paragraphe du livre : AKT et GSK-3b forment un axe régulateur important pour la survie cellulaire, et un déséquilibre caractérisé par une activité moindre d'AKT et une activité accrue de GSK-3b est plausiblement lié à la vulnérabilité neuronale dans la maladie de Parkinson.Les preuves indépendantes confirment que GSK-3b contribue à la neurodégénérescence dans les modèles de Parkinson induits par des toxines et que sa réduction peut atténuer la perte neuronale et les déficits moteurs chez les animaux. La stratégie combinée consistant à augmenter AKT et à inhiber GSK-3b est soutenue sur le plan mécanistique, mais nécessite une validation clinique. Il n'est donc pas possible de la considérer comme un traitement éprouvé pour les personnes atteintes de la maladie de 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. TRANSPARENCE ET RESPONSABILITÉ SCIENTIFIQUE

L'Intelligence Artificielle a été utilisée exclusivement comme outil de soutien éditorial et documentaire. L'ensemble des contenus, des interprétations, des références bibliographiques et des conclusions a été vérifié, révisé et approuvé par l'auteur, qui en assume l'entière responsabilité scientifique.

Le manuscrit a en outre fait l'objet d'une évaluation par les pairs (peer review) indépendante avant sa publication.

Afin de garantir une transparence maximale, l'historique complet de l'article, comprenant les dates de soumission, de révision, d'acceptation et de publication, ainsi que les informations sur le processus d'évaluation par les pairs, est disponible sur la page dédiée à l'Historique de l'article.

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