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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

# GSK-3 dans la voie de survie cellulaire phosphatidylinositol 3-kinase/Akt

**M. Moscati**[1]

1 Italy

## 1. ABSTRACT

L'étude analysée a évalué si la glycogène synthase kinase-3 (GSK-3), une protéine capable d'influencer de nombreuses fonctions cellulaires, participe à la survie contrôlée par la voie PI3K/Akt. Dans le matériel disponible, constitué uniquement du résumé, les auteurs rapportent que l'augmentation artificielle de l'activité de GSK-3 a induit l'apoptose dans les cellules Rat-1 et PC12, tandis qu'une forme inactive de la protéine a protégé les cellules de la mort provoquée par l'inhibition de PI3K.La contribution au récit de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi concerne donc le segment de la chaîne dans lequel AKT favorise la survie cellulaire, notamment en maintenant GSK-3b inactive. Des études indépendantes sur des modèles neuronaux et cellulaires ont confirmé que l'activation de GSK-3b peut favoriser l'apoptose et que son inhibition peut atténuer la mort causée par le blocage de PI3K/Akt. Cependant, d'autres preuves montrent que GSK-3b n'est pas indispensable dans toutes les formes de mort cellulaire : le mécanisme est biologiquement cohérent, mais dépend du type cellulaire et du stimulus lésionnel.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

**DOI** 10.5281/zenodo.24446819

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 GSK-3 joue un rôle effectif dans la survie cellulaire régulée par la phosphatidylinositol 3-kinase, ou PI3K (enzyme qui initie les signaux intracellulaires de croissance et de survie), et par AKT (protéine qui transmet une partie de ces signaux). L'hypothèse était qu'AKT ne favorise pas la survie uniquement par une association générale avec PI3K, mais aussi en réduisant l'activité de GSK-3, une kinase, c'est-à-dire une protéine capable de modifier d'autres protéines par phosphorylation.Cette question est pertinente par rapport au paragraphe 4.12 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, car le livre décrit GSK-3b comme une cible moléculaire dont l'inactivation contribue à la fonction de survie d'AKT. La publication faisant l'objet de la revue des preuves aborde précisément le segment PI3K/AKT GSK-3 apoptose. Elle n'évalue cependant pas l'ensemble de la cascade insulinique dans l'organisme, ni ne démontre d'effets cliniques, métaboliques ou thérapeutiques chez l'homme.Comme seul le résumé est disponible, la description doit rester limitée aux informations rapportées par les auteurs. Le résumé utilise la dénomination GSK-3 ; il ne fournit pas suffisamment de détails pour reconstituer avec certitude toutes les caractéristiques expérimentales de l'isoforme étudiée, des constructions génétiques ou des tests de laboratoire individuels.

## 3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

L'étude est une expérience préclinique menée en culture cellulaire. Les auteurs ont utilisé des cellules Rat-1 et PC12. Les Rat-1 sont des fibroblastes de rat, c'est-à-dire des cellules du tissu conjonctif adaptées à la culture ; les PC12 dérivent d'un phéochromocytome de rat et sont couramment utilisées comme modèle cellulaire présentant des caractéristiques neuronales.Les auteurs ont augmenté artificiellement l'expression d'une forme catalytiquement active de GSK-3, c'est-à-dire capable de maintenir sa propre fonction enzymatique. Ils ont également exprimé une forme dominante négative de GSK-3, conçue pour entraver la fonction de la protéine endogène présente dans la cellule. Pour vérifier la relation avec PI3K, ils ont inhibé cette voie et observé l'effet sur la mort cellulaire programmée.Le critère d'évaluation principal rapporté dans le matériel disponible est l'apoptose, c'est-à-dire un processus ordonné d'élimination cellulaire. Le résumé ne mentionne pas la taille des échantillons, le nombre d'expériences indépendantes, les critères quantitatifs d'évaluation de l'apoptose, les doses et la durée de l'inhibition de PI3K, le type d'inhibiteur utilisé, les méthodes statistiques, les valeurs de P ou les intervalles de confiance. Ces informations ne sont pas rapportées dans le matériel disponible.

## 4. RÉSULTATS

Le résultat principal est que rendre GSK-3 artificiellement plus active a induit l'apoptose tant dans les cellules Rat-1 que dans les PC12. En termes simples, lorsque cette kinase était poussée vers un état d'activité élevée, la mort cellulaire programmée augmentait dans les deux modèles examinés.À l'inverse, l'expression d'une forme dominante négative de GSK-3 a empêché l'apoptose consécutive à l'inhibition de PI3K. Ce résultat indique que, dans les conditions expérimentales adoptées, la perte du signal de PI3K ne conduisait pas à la mort cellulaire de manière totalement indépendante de GSK-3 : réduire la fonction de GSK-3 atténuait l'effet pro-apoptotique du blocage de PI3K.La donnée la plus pertinente pour le livre est donc directionnelle et fonctionnelle : une activité accrue de GSK-3 est expérimentalement associée à une augmentation de l'apoptose, tandis que l'interférence avec GSK-3 réduit l'apoptose induite par l'inhibition de PI3K. Le résumé ne rapporte pas de pourcentages de cellules apoptotiques, de valeurs absolues, de comparaisons quantitatives entre Rat-1 et PC12, de valeurs de P ou de mesures directes de la phosphorylation d'AKT et de GSK-3. Ces données ne sont pas mentionnées dans le matériel disponible.

## 5. INTERPRÉTATION

La signification biologique de ces travaux est qu'AKT peut favoriser la survie cellulaire non seulement en activant des signaux protecteurs, mais aussi en limitant l'action d'une protéine qui, si elle est maintenue active dans ces modèles, favorise l'apoptose. Dans cette interprétation, GSK-3 représente un frein potentiel à la survie : lorsque PI3K et AKT fonctionnent, ce frein est réduit ; lorsque PI3K est bloquée, GSK-3 peut contribuer davantage à la

mort cellulaire.Le détail scientifique est qu'AKT peut phosphoryler GSK-3 sur des sites inhibiteurs. La phosphorylation est l'ajout d'un petit groupe chimique à une protéine ; dans le cas de GSK-3b, cette modification peut réduire son activité. Le segment de la chaîne soutenu par la publication est donc PI3K/AKT inactivation fonctionnelle de GSK-3 moindre propension à l'apoptose.Cela ne revient pas à démontrer que GSK-3b est le seul mécanisme par lequel AKT protège les cellules. AKT agit sur de nombreuses cibles et l'apoptose dépend du type cellulaire, des signaux de croissance disponibles, du stress subi et du temps d'observation. Le lien avec « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi est donc bien identifiable au niveau cellulaire et mécanistique, et non comme une preuve directe d'effets cliniques ou de prévention des maladies chez l'homme.

## 6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une première étape nécessaire de la narration consiste à vérifier qu'AKT peut réellement inactiver GSK-3 en réponse à l'insuline. Dans un travail expérimental précédent et indépendant, l'insuline a activé la protéine kinase B, également appelée PKB ou AKT, et cette activation s'est révélée associée à la phosphorylation inhibitrice de GSK-3. Les inhibiteurs de PI3K ont empêché à la fois l'activation d'AKT et l'inhibition de GSK-3. L'étude fournit donc une confirmation directe du lien en amont PI3K AKT inhibition de GSK-3, bien qu'elle ne mesure pas directement la survie cellulaire comme critère de jugement principal [1].La relation entre l'activité de GSK-3b et la mort cellulaire programmée a ensuite été évaluée dans des neurones corticaux de rat en culture. La privation de facteurs trophiques, c'est-à-dire les signaux externes nécessaires à la survie neuronale, ou le traitement par des inhibiteurs de PI3K ont augmenté l'activité de GSK-3b avant l'apoptose. À l'inverse, une protéine inhibitrice de GSK-3b ou une forme dominante négative de la kinase ont réduit l'apoptose ; de plus, la surexpression de GSK-3b l'a augmentée. Ces résultats confirment, dans un modèle neuronal distinct, la direction de l'effet décrite dans l'étude originale : une activité accrue de GSK-3b s'accompagne d'une apoptose accrue, tandis que son inhibition réduit l'apoptose dans des conditions expérimentales spécifiques [2].Une étude supplémentaire sur des neurones sympathiques de rat a vérifié de manière particulièrement précise la relation avec PI3K et AKT. Le facteur de croissance nerveux a induit une phosphorylation de GSK-3b dépendante de PI3K et en a réduit l'activité. Lorsque PI3K ou AKT étaient inhibés, un inhibiteur biologique de GSK-3b, appelé Frat1, ou une forme dépourvue d'activité enzymatique de GSK-3b réduisaient la mort neuronale. Le résultat soutient donc l'étape selon laquelle GSK-3b participe à la mort provoquée par l'interruption artificielle du signal PI3K/AKT [3].Dans l'ensemble, les preuves indépendantes constituent une chaîne convergente : l'insuline ou d'autres signaux de survie peuvent activer PI3K et AKT ; AKT peut inhiber GSK-3 ; dans différents modèles cellulaires, la réduction de l'activité de GSK-3b atténue certaines formes d'apoptose. Toutes ces données restent toutefois précliniques : elles proviennent de systèmes biochimiques et de cultures cellulaires, et non d'essais cliniques.

## 7. PREUVES DISCORDANTES

La même recherche menée sur des neurones sympathiques a identifié une limite importante. Bien que le blocage fonctionnel de GSK-3b réduise la mort cellulaire causée par l'inhibition de PI3K ou d'AKT, il n'a pas empêché la mort induite par la privation du facteur de croissance nerveuse. En d'autres termes, GSK-3b était pertinent lorsque la voie PI3K/AKT était bloquée directement, mais il n'était pas suffisant pour expliquer toute l'apoptose consécutive à la perte du signal trophique naturel [3].Cette preuve ne contredit pas le mécanisme soutenu par l'étude originale. Elle en définit plutôt le périmètre : GSK-3b peut être un médiateur important de la survie contrôlée par PI3K/AKT, sans constituer un interrupteur universel de la mort cellulaire. Des voies parallèles, d'autres cibles d'AKT et des caractéristiques spécifiques aux neurones peuvent modifier le résultat. Aucune preuve directement discordante suffisamment pertinente n'a été identifiée au-delà de cette dépendance au contexte ; cela ne démontre pas l'absence de résultats contraires.

## 8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue la publication faisant l'objet de la Révision des preuves des recherches indépendantes utilisées pour vérifier le segment PI3K/AKT → GSK-3b → apoptose.

### Quadro comparativo

| Référence | Type d'étude | Population ou modèle | Résultat principal | Direction de la preuve | Force de la preuve |
|---|---|---|---|---|---|
| Étude originale | Cellulaire expérimentale | Cellules Rat-1 et PC12 | La GSK-3 active a induit l'apoptose ; la forme dominante négative a réduit l'apoptose après inhibition de PI3K. | confirmation directe | modérée |
| [1] | Cellulaire et biochimique expérimentale | Modèles cellulaires stimulés par l'insuline | L'insuline a activé AKT et réduit l'activité de GSK-3 ; les inhibiteurs de PI3K ont bloqué les deux étapes. | confirmation directe | modérée |
| [2] | Cellulaire expérimentale | Neurones corticaux de rat en culture | L'augmentation de l'activité de GSK-3b a précédé ou augmenté l'apoptose ; son inhibition l'a réduite. | confirmation directe | modérée |
| [3] | Cellulaire expérimentale | Neurones sympathiques de rat en culture | L'inhibition de GSK-3b a réduit la mort cellulaire due au blocage de PI3K/Akt, mais pas celle due à la privation de NGF. | preuve discordante | modérée |

## 9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

### CONCLUSIONS

L'étude analysée soutient directement, dans les modèles cellulaires examinés, que l'activité de GSK-3 contribue à l'apoptose et que sa réduction peut protéger contre la mort provoquée par le blocage de PI3K. Les preuves indépendantes rendent le mécanisme assez bien étayé au niveau cellulaire et moléculaire.La conclusion la plus prudente est qu'AKT peut favoriser la survie cellulaire en inactivant également GSK-3b, mais l'importance relative de cette étape varie selon le type de cellule et le stimulus induisant la mort. Il n'est pas possible d'étendre automatiquement ces résultats à des effets cliniques, à des traitements ou à toutes les maladies humaines.

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] **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