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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

L'insuline régule la signalisation AKT/GSK-3b, la phosphorylation de Tau et l'homéostasie redox dans les cellules de neuroblastome SH-SY5Y - Revue des preuves

Dott. A. Conte[1]

1 Biologiste nutritionniste, Italy

1. ABSTRACT

L'étude analysée a évalué si l'insuline modifie, dans des cellules humaines de neuroblastome SH-SY5Y, une séquence moléculaire liée à la survie cellulaire : AKT, GSK-3b, Tau et des marqueurs du stress oxydatif. Après exposition à l'insuline, les cellules ont montré une augmentation de la phosphorylation d'AKT et de la phosphorylation inhibitrice de GSK-3b, une réduction de la phosphorylation de Tau et des variations compatibles avec une moindre peroxydation lipidique et une meilleure réponse antioxydante.La référence est pertinente pour le paragraphe 4.12 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi car elle documente, dans un modèle cellulaire, le segment AKT → inactivation de GSK-3b → réduction de la phosphorylation de Tau, ainsi que des modifications de l'homéostasie redox et des indicateurs de mort cellulaire. Des études indépendantes confirment cette chaîne dans des neurones en culture et relient l'activité de GSK-3b à la régulation de NRF2, un facteur qui soutient les défenses antioxydantes. Cependant, d'autres expériences montrent que la réponse de Tau à l'insuline peut varier dans le temps. La conclusion la plus prudente est que le mécanisme est soutenu au niveau cellulaire, sans démonstration directe de neuroprotection chez l'homme.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24370666

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 l'insuline peut modifier, dans les cellules SH-SY5Y, un réseau de signaux comprenant AKT, GSK-3b, la protéine Tau et les systèmes de défense contre le stress oxydatif. AKT est une protéine qui transmet des signaux de croissance, de métabolisme et de survie. GSK-3b est une enzyme qui, lorsqu'elle reste active, peut favoriser la phosphorylation de différentes cibles cellulaires, dont Tau. La phosphorylation est l'ajout de petits groupes chimiques à une protéine, ce qui peut modifier sa fonction, sa position ou ses interactions.La pertinence 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 est spécifique : la publication examine si la stimulation insulinique augmente AKT et la phosphorylation inhibitrice de GSK-3b, en s'associant à une réduction de la protéine Tau phosphorylée. L'étude évalue également des marqueurs liés à la survie cellulaire et à l'équilibre redox, c'est-à-dire au contrôle des molécules oxydantes potentiellement nocives.Étant donné que le modèle est constitué de cellules tumorales de neuroblastome cultivées en laboratoire, la recherche peut documenter des réponses moléculaires et cellulaires dans ces conditions. Elle ne peut pas démontrer que l'insuline prévient le déclin neurologique, modifie l'évolution de la maladie d'Alzheimer ou produit une neuroprotection dans l'organisme humain.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Les auteurs ont utilisé des cellules humaines SH-SY5Y, une lignée de neuroblastome fréquemment utilisée pour étudier les signaux biologiques pertinents pour les neurones, mais qui n'est pas équivalente à des neurones humains matures. Les cellules ont été maintenues dans un milieu de culture et, avant le traitement, exposées pendant quatre heures à une concentration réduite de sérum afin de diminuer les signaux de croissance basaux. De l'insuline humaine recombinante a ensuite été administrée à une concentration de 10–8 molaire, soit 10 nanomolaires.Les événements rapides de la signalisation ont été évalués après 30 minutes, tandis que des variables telles que l'activité métabolique, le nombre de cellules viables, la libération de lactate déshydrogénase, l'activité de la caspase-3 et certaines protéines de la réponse antioxydante ont été analysées après 24 heures. La caspase-3 est une enzyme impliquée dans l'apoptose, c'est-à-dire la mort cellulaire programmée. La libération de lactate déshydrogénase dans le milieu de culture est quant à elle un indicateur de la perte d'intégrité de la membrane cellulaire.L'activité métabolique a été mesurée par le test MTT, qui détecte la capacité des cellules à réduire une substance colorée mais ne mesure pas directement la prolifération. Le nombre de cellules viables a été évalué par l'exclusion au bleu trypan. Les protéines p-AKT, p-GSK-3b Ser9, p-Tau Ser396, NRF2, Cu/Zn-SOD et Mn-SOD ont été mesurées par western blot, une technique qui permet d'estimer la quantité relative de protéines spécifiques. Le malondialdéhyde, ou MDA, a été utilisé comme indicateur de peroxydation lipidique, c'est-à-dire de dommage oxydatif aux lipides.Les données ont été exprimées sous forme de moyenne ± écart-type d'au moins quatre réplicats biologiques indépendants par groupe. Les auteurs ont utilisé le test t de Student non apparié à deux queues et ont considéré comme significatif une valeur P inférieure à 0,05. Le nombre exact de réplicats pour chaque expérience individuelle n'est pas rapporté dans le matériel disponible. Il existe également des incohérences temporelles : pour NRF2 et Tau phosphorylée, le texte des résultats indique 30 minutes, tandis que la section des méthodes indique 24 heures ; pour le MDA, les résultats indiquent une heure, tandis que les méthodes indiquent 24 heures.

4. RÉSULTATS

En termes simples, l'insuline a modifié dans les cellules SH-SY5Y des signaux compatibles avec une activité métabolique accrue et des indicateurs de dommages ou de mort cellulaire plus faibles. Après 24 heures, la réduction du réactif MTT a augmenté de 31,25 % par rapport au témoin. Cette donnée suggère une augmentation de l'activité des oxydoréductases cellulaires dépendantes du NADPH, et non une preuve directe d'une prolifération accrue. Le nombre de cellules viables a atteint 119,15 % des valeurs témoins.Les indicateurs de mort cellulaire ont diminué. L'activité de la caspase-3 a été réduite de 31,26 %, tandis que la libération de lactate déshydrogénase est passée de 0,85 ± 0,04 à 0,70 ± 0,07 nmol·min–1, soit

une réduction de 19,2 %. Ces résultats indiquent, dans le contexte de la culture cellulaire, une activation moindre d'un marqueur de l'apoptose et une cytotoxicité réduite ; ils ne démontrent pas directement une neuroprotection.Le résultat le plus pertinent par rapport au paragraphe du livre concerne la séquence AKT-GSK-3b-Tau. Après un traitement à l'insuline, la phosphorylation d'AKT a augmenté d'environ 45 % dans les analyses détaillées des résultats ; dans le résumé, une augmentation de 34,2 % est rapportée. La phosphorylation de GSK-3b sur le résidu Ser9 a augmenté d'environ 32 % ; dans le résumé, l'augmentation indiquée est de 19,9 %. La phosphorylation sur Ser9 est généralement interprétée comme une inactivation fonctionnelle de GSK-3b. Parallèlement, la protéine Tau phosphorylée sur le résidu Ser396 a diminué d'environ 50 % ; le résumé fait état d'une réduction de 53,39 %.Pour l'équilibre redox, l'insuline a été associée à une diminution de la MDA de 1,075 à 0,925 nmol/mL, soit une réduction de 13,95 %. NRF2 a augmenté d'environ 30 à 40 % dans les analyses détaillées, tandis que le résumé rapporte une augmentation de 18,77 %. Les protéines Cu/Zn-SOD et Mn-SOD, deux enzymes qui aident à neutraliser les espèces réactives de l'oxygène dans différents compartiments cellulaires, ont augmenté respectivement d'environ 50 à 60 % et de 80 à 100 % dans les figures décrites. Les valeurs P exactes et les tailles d'effet avec intervalles de confiance ne sont pas rapportées dans le matériel disponible.

5. INTERPRÉTATION

La signification biologique la plus claire est que, dans les conditions expérimentales adoptées, l'insuline a orienté le réseau de signalisation cellulaire dans une direction compatible avec une activité moindre de GSK-3b et une phosphorylation réduite de Tau. Pour simplifier, AKT peut agir comme un signal qui freine GSK-3b ; lorsque ce frein augmente, l'un des mécanismes pouvant contribuer à la phosphorylation de Tau diminue.Le segment directement documenté par la publication est : insuline augmentation de p-AKT augmentation de p-GSK-3b Ser9, indiquant une inactivation de GSK-3b réduction de p-Tau Ser396. Les données montrent également une augmentation de la quantité de NRF2 et des superoxyde dismutases, avec une diminution de la MDA. Cependant, les auteurs n'ont mesuré ni le passage de NRF2 dans le noyau, ni l'activation transcriptionnelle de ses gènes cibles. Par conséquent, l'augmentation de la protéine NRF2 ne constitue pas une démonstration complète de l'activation fonctionnelle de la voie NRF2.La diminution de la caspase-3 et de la lactate déshydrogénase est cohérente avec des signaux moindres de mort et de lésion cellulaire, mais ne permet pas d'établir quel passage moléculaire les a provoqués. De plus, les cellules étaient dans des conditions basales, sans agression reproduisant une maladie neurodégénérative. La publication soutient donc un mécanisme de régulation cellulaire, et non l'efficacité d'un traitement chez l'homme.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une confirmation particulièrement directe de la partie centrale du récit provient de neurones humains NT2N en culture. Hong et Lee ont montré que la GSK-3 phosphoryle la protéine Tau et réduit son affinité pour les microtubules, des structures intracellulaires qui contribuent à l'architecture et au transport au sein de la cellule. Dans le même modèle, l'insuline et le facteur de croissance analogue à l'insuline 1 ont réduit la phosphorylation de Tau et augmenté la liaison de Tau aux microtubules. Les auteurs ont également lié cet effet à l'inhibition de la GSK-3 via la voie PI3K/AKT. Cette recherche confirme directement, dans un autre modèle neuronal humain, la séquence insuline/PI3K/AKT inhibition de la GSK-3 réduction de la phosphorylation de Tau [1]. La limite réside dans le fait qu'il s'agit néanmoins de cellules en culture, et non de patients ou de tissu cérébral humain fonctionnel.La composante relative à la survie cellulaire est étayée par une étude expérimentale sur des fibroblastes Rat-1 et des cellules PC12, une lignée présentant des caractéristiques neuronales. L'augmentation artificielle de la forme catalytiquement active de la GSK-3 a induit l'apoptose, tandis qu'une forme dominante négative de la GSK-3 a empêché l'apoptose provoquée par l'inhibition de la PI3K. Ce résultat indépendant positionne la GSK-3 comme un effecteur important en aval de la voie PI3K/AKT dans le contrôle de la mort cellulaire [2]. Le lien avec l'étude analysée est biologiquement cohérent, mais ne démontre pas que la moindre activité de la caspase-3 observée dans les cellules

SH-SY5Y dépende exclusivement de la GSK-3b.Pour le volet redox, Rojo et ses collègues ont étudié des neuroblastes N2A et des neurones granulaires cérébelleux soumis à un stress oxydatif. Ils ont observé que l'activation de la GSK-3b favorisait l'exclusion de NRF2 du noyau et réduisait son activité transcriptionnelle, tandis que l'inhibition de la GSK-3b favorisait l'accumulation nucléaire de NRF2 et augmentait l'expression de l'hème oxygénase-1, une protéine impliquée dans la réponse antioxydante. L'expression d'une forme constitutivement active de la GSK-3b augmentait également la sensibilité des neuroblastes aux dommages oxydatifs et à la mort cellulaire [3]. Cette preuve confirme indirectement le passage GSK-3b NRF2 défense contre le stress oxydatif, mais ne prouve pas que l'insuline active NRF2 par un mécanisme identique dans les cellules de l'étude analysée.

7. PREUVES DISCORDANTES

La direction de l'effet de l'insuline sur Tau n'est pas nécessairement uniforme dans chaque intervalle temporel et dans chaque modèle cellulaire. Dans les cellules SH-SY5Y, Lesort et ses collègues ont observé une augmentation très rapide et transitoire de la phosphorylation de Tau après une exposition à l'insuline, associée à une activation transitoire de GSK-3b. Après 60 minutes, cependant, la phosphorylation de Tau diminuait parallèlement à l'activité de GSK-3b [4].Ce résultat ne contredit pas automatiquement l'étude analysée, qui a relevé une Tau phosphorylée plus faible après une exposition plus prolongée. Il montre toutefois que la réponse peut dépendre de manière significative du temps d'observation et de la séquence des signaux activés. Par conséquent, il n'est pas correct de décrire l'effet de l'insuline sur Tau comme étant invariablement réducteur : dans les cellules, il peut être biphasique, avec une augmentation initiale suivie d'une réduction. Aucune autre preuve directement discordante suffisamment pertinente n'a été identifiée ; cela ne démontre pas l'absence de résultats contraires.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Le tableau distingue l'étude originale des publications indépendantes et indique le niveau auquel chacune contribue à la chaîne décrite dans le paragraphe du livre.

Quadro comparativo

Référence	Type d'étude	Population ou modèle	Résultat principal	Direction de la preuve	Force de la preuve
Étude originale	Cellulaire expérimentale	Cellules humaines SH-SY5Y de neuroblastome	L'insuline a augmenté p-AKT et p-GSK-3b Ser9, réduit p-Tau Ser396 et modifié les marqueurs redox et de mort cellulaire.	preuve biologiquement cohérente	préliminaire
[1]	Cellulaire expérimentale	Neurones humains NT2N cultivés	L'insuline et l'IGF-1 ont réduit la phosphorylation de Tau via PI3K/AKT et l'inhibition de GSK-3.	confirmation directe	modérée
[2]	Cellulaire expérimentale	Fibroblastes Rat-1 et cellules PC12	GSK-3 active a induit l'apoptose ; GSK-3 dominante négative a protégé de l'apoptose après inhibition de PI3K.	confirmation indirecte	modérée

[3], [4]	Cellulaire expérimentale	Neuroblastes et neurones cultivés ; cellules SH-SY5Y	GSK-3b a réduit la réponse NRF2 au stress oxydatif ; dans les SH-SY5Y, l'insuline a produit une augmentation initiale et transitoire de Tau phosphorylée avant la réduction.	preuve biologiquement cohérente ; preuve discordante	modérée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

L'étude analysée montre que l'insuline, dans les cellules SH-SY5Y, est associée à une phosphorylation accrue d'AKT, une phosphorylation inhibitrice accrue de GSK-3b et une phosphorylation moindre de Tau. Elle observe également une réduction des indicateurs de dommages cellulaires et de peroxydation lipidique, ainsi qu'une augmentation des protéines impliquées dans la réponse antioxydante.L'élément central du récit est bien étayé sur le plan mécanistique par des recherches indépendantes : l'axe PI3K/AKT-GSK-3 peut réguler Tau et influencer la survie cellulaire ; GSK-3b peut également moduler la réponse NRF2 au stress oxydatif. Une validation dans des neurones matures, des modèles de maladie et des études chez l'homme reste nécessaire. La réponse à Tau peut en outre varier en fonction de la durée d'exposition à l'insuline.

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] **Insulin and Insulin-like Growth Factor-1 Regulate Tau Phosphorylation in Cultured Human Neurons**
Hong et al., 1997
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.272.31.19547

[2] **Role of Glycogen Synthase Kinase-3 in the Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt Cell Survival Pathway**
Pap et al., 1998
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.273.32.19929

[3] **GSK 3b down regulates the transcription factor Nrf2 after oxidant damage: relevance to exposure of neuronal cells to oxidative stress**
Rojo et al., 2008
Journal of Neurochemistry
DOI: https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.05124.x

[4] **Insulin Transiently Increases Tau Phosphorylation**
Lesort et al., 1999
Journal of Neurochemistry
DOI: https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1999.0720576.x