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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7463

Signalisation AKT/GSK3b dans le glioblastome - Revue des preuves

M. Moscati[1]

1 Italy

1. ABSTRACT

L'étude analysée est une revue narrative consacrée à la voie AKT/GSK-3b dans le glioblastome, une tumeur cérébrale très agressive. Les auteurs décrivent comment l'activation persistante d'AKT, une protéine qui transmet des signaux de survie et de croissance, peut favoriser la prolifération cellulaire, la résistance à la mort programmée et le maintien de cellules présentant des caractéristiques de cellules souches tumorales. AKT peut inactiver GSK-3b par une phosphorylation inhibitrice ; cependant, dans le glioblastome, GSK-3b peut remplir des fonctions dépendantes du contexte et contribuer elle aussi à la biologie tumorale.Dans le paragraphe 4.12 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, la publication contribue à la thèse selon laquelle la modulation de l'axe AKT-GSK-3b influence la croissance, l'apoptose et l'auto-renouvellement des cellules souches du glioblastome. Des études indépendantes sur des cultures cellulaires, des cellules dérivées de patients et des modèles animaux montrent que l'inhibition d'AKT ou de GSK-3b peut réduire la croissance et la clonogénicité et augmenter l'apoptose. Un essai randomisé de phase III n'a cependant pas démontré de bénéfice clinique de l'enzastaurine par rapport à la lomustine dans le glioblastome récidivant. La confirmation est donc principalement mécanistique et préclinique.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24446907

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 abordée par la publication est de savoir comment la signalisation entre AKT et GSK-3b participe à la formation, au maintien et à la résistance aux thérapies du glioblastome. AKT est une kinase, c'est-à-dire une protéine qui modifie d'autres protéines pour transmettre des signaux dans la cellule. GSK-3b est une autre kinase qui régule, entre autres processus, le métabolisme du glycogène, le cycle cellulaire, la transcription génique et la mort cellulaire programmée.La publication est une revue narrative de la littérature, et non une nouvelle expérimentation sur des patients, des animaux ou des cellules. Elle est pertinente pour le passage oncologique du paragraphe 4.12 de « Le choix de Vivre dans la Santé ou dans la Maladie » du Dr A. Colonnese et R. Panzironi, car elle reconstruit le segment de la chaîne selon lequel l'activation d'AKT et la modulation de GSK-3b peuvent soutenir la prolifération, la survie et les caractéristiques souches du glioblastome, tandis que certains inhibiteurs expérimentaux ont donné des résultats antitumoraux précliniques.S'agissant d'une revue, l'étude peut synthétiser des résultats déjà publiés et proposer un cadre biologique cohérent. Elle ne peut pas, à elle seule, démontrer qu'un médicament dirigé contre AKT ou GSK-3b améliore la survie des personnes atteintes de glioblastome.

3. MATÉRIELS ET MÉTHODES DE L'ÉTUDE ORIGINALE

Les auteurs ont réalisé une revue narrative axée sur la voie PI3K/AKT/GSK-3b dans le glioblastome. Le texte examine des études portant sur les altérations moléculaires de cette voie, les lignées cellulaires de glioblastome, les cellules souches de gliome, les modèles animaux et les essais cliniques de composés interférant avec AKT ou GSK-3b.La publication ne décrit pas une recherche systématique avec interrogation de bases de données, chaînes de recherche, intervalle temporel, critères formels d'inclusion et d'exclusion, processus de sélection des articles ou évaluation standardisée du risque de biais. Par conséquent, aucun échantillon unique, groupe témoin unique, suivi ou critère d'évaluation défini par les auteurs de la revue n'est rapporté. Ces informations ne figurent pas dans le matériel disponible.Le travail discute des mécanismes biologiques et des résultats issus d'études hétérogènes. Pour cette raison, les données citées dans le texte original n'ont pas toutes le même niveau de preuve : certaines proviennent de cellules en culture, d'autres d'animaux et d'autres encore d'études cliniques.

4. RÉSULTATS

Le message biologique central est que, dans le glioblastome, les signaux de croissance provenant des récepteurs membranaires peuvent activer PI3K et donc AKT. AKT active des programmes qui aident la cellule tumorale à croître et à survivre. La revue décrit que la perte ou l'inactivation de PTEN, une protéine qui freine normalement cette cascade, favorise l'augmentation d'AKT phosphorylée, c'est-à-dire la forme active d'AKT.Dans le passage le plus proche de la narration du livre, les auteurs rapportent qu'AKT phosphoryle GSK-3b sur le résidu Ser9. Cette modification réduit l'activité de GSK-3b. La conséquence peut être l'accumulation de b-caténine, une protéine qui, en pénétrant dans le noyau cellulaire, peut contribuer à activer des gènes liés à la prolifération et à la survie. La revue souligne cependant que GSK-3b n'est pas simplement un frein universel : dans le glioblastome, des niveaux accrus de GSK-3b et de sa forme phosphorylée active sur le résidu Tyr216 ont également été observés.La publication rapporte en outre que l'inhibition expérimentale d'AKT a réduit la prolifération et la vitalité des cellules de glioblastome et, dans certains modèles, a induit l'apoptose, c'est-à-dire la mort cellulaire programmée. Elle rapporte également que l'inhibition ou le silençage de GSK-3b a réduit la survie, la prolifération et la croissance tumorale dans des modèles précliniques. Elle ne présente cependant pas de nouvelle analyse quantitative unique, et ne permet pas de comparer directement l'efficacité et la sécurité des différents inhibiteurs.Pour l'enzastaurine, un composé ayant une activité sur plusieurs cibles dont GSK-3b, la revue signale une activité antitumorale initiale et une bonne tolérance dans les études précoces, mais reconnaît que les études avancées n'ont pas montré de bénéfice clair en monothérapie. Il s'agit d'un élément important : un effet observé sur des cellules ou des animaux n'équivaut pas à une efficacité démontrée chez les patients.

5. INTERPRÉTATION

En termes simples, AKT et GSK-3b font partie d'un réseau qui peut décider si une cellule de glioblastome continue de se multiplier, conserve des caractéristiques similaires à celles des cellules souches ou entre dans des programmes de mort cellulaire. Dans la tumeur, ce réseau ne suit pas nécessairement le schéma linéaire observable dans d'autres tissus : AKT peut inactiver GSK-3b, mais GSK-3b peut également avoir des activités qui soutiennent la survie tumorale.Le segment documenté par la publication faisant l'objet de la revue des preuves est donc : activation persistante d'AKT et modulation de GSK-3b régulation de la prolifération, de l'apoptose, du métabolisme et des cellules souches du glioblastome. Ce segment correspond à la partie oncologique du paragraphe du livre, et non à l'ensemble de la physiologie de l'axe insulinique décrite dans les pages précédentes.L'interprétation la plus prudente est qu'AKT/GSK-3b représente un axe biologiquement pertinent et pharmacologiquement exploitable dans le glioblastome. Il n'est pas correct de conclure que le blocage de l'un ou l'autre de ces nœuds est automatiquement efficace dans chaque tumeur ou chez chaque patient. La dépendance à cette voie varie en effet selon le modèle, les altérations génétiques de la tumeur, les doses et la possibilité que des voies alternatives compensent le blocage.

6. PREUVES INDÉPENDANTES DE CONFIRMATION

Une confirmation directe du mécanisme par lequel AKT soutient la croissance et la survie du glioblastome provient de Riggins et ses collègues. Les auteurs ont étudié l'inhibiteur d'AKT A-443654 sur des lignées cellulaires de glioblastome, sur des cellules présentant des caractéristiques souches et sur un modèle intracrânien de rat. Toutes les lignées cellulaires testées ont montré une sensibilité au composé, avec une concentration inhibitrice moyenne d'environ 150 nM. Les expériences sur les caspases et la cytométrie en flux ont indiqué une augmentation de l'apoptose. Dans le modèle de rat, le traitement local a augmenté la survie médiane de 14 jours chez les témoins à 20 jours lorsqu'il était administré après l'implantation tumorale, et à 25 jours lorsqu'il était administré au moment même de l'implantation. Cette étude confirme que, dans des modèles précliniques spécifiques, la réduction du signal AKT diminue la croissance et la survie tumorales, mais ne prouve pas de bénéfice clinique chez l'homme [1].Une deuxième étude indépendante a approfondi le rôle de GSK-3b dans des lignées de glioblastome et des cellules obtenues à partir de biopsies tumorales. Korur et ses collègues ont utilisé le silençage par petits ARN interférents et des inhibiteurs pharmacologiques de GSK-3b. L'inhibition de GSK-3b a favorisé la différenciation cellulaire, augmenté l'apoptose, réduit la formation de neurosphères et diminué la clonogénicité, c'est-à-dire la capacité d'une cellule unique à générer de nouvelles colonies. Dans les cellules ex vivo, une réduction des sous-populations présentant des marqueurs souches a été observée. Le résultat confirme le passage du livre relatif à la limitation de l'auto-renouvellement des cellules souches tumorales, mais reste confiné aux systèmes cellulaires [2].Des résultats convergents ont été obtenus par Kotliarova et ses collègues, qui ont analysé des cellules de gliome avec des inhibiteurs pharmacologiques et une réduction génétique de GSK-3a/b. La diminution de l'activité de GSK-3 a réduit la survie et la clonogénicité cellulaires et a favorisé la mort programmée. Les auteurs ont lié cet effet à plusieurs changements : augmentation des signaux pro-apoptotiques contrôlés par c-MYC, réduction de l'activité de NF-kB, facteur favorisant la survie cellulaire, et altérations du métabolisme du glucose. Ce travail soutient la plausibilité biologique de l'affirmation selon laquelle moduler GSK-3b peut influencer simultanément l'apoptose, le métabolisme et la prolifération ; il ne démontre toutefois pas que tous les inhibiteurs de GSK-3b ont le même effet dans tous les glioblastomes [3].Dans l'ensemble, ces études indépendantes confirment un réseau convergent : AKT peut soutenir la croissance tumorale ; GSK-3b peut contribuer au maintien de phénotypes cellulaires malins ; l'interférence expérimentale avec l'un de ces deux nœuds peut réduire la prolifération ou l'auto-renouvellement et augmenter l'apoptose. La confirmation la plus solide concerne donc le niveau cellulaire et animal, et non l'efficacité thérapeutique établie chez l'homme.

7. PREUVES DISCORDANTES

Les preuves cliniques les plus pertinentes limitent une traduction thérapeutique directe des résultats précliniques. Dans une étude randomisée multicentrique de phase III menée auprès de 266 personnes atteintes de glioblastome récidivant, l'enzastaurine a été comparée à la lomustine. Le recrutement a été interrompu pour futilité, c'est-à-dire parce que l'analyse programmée indiquait une faible probabilité de démontrer la supériorité du traitement expérimental. La survie médiane sans progression était de 1,5 mois avec l'enzastaurine et de 1,6 mois avec la lomustine, avec un hazard ratio ou HR de 1,28 (intervalle de confiance à 95 % : 0,97-1,70). La survie globale médiane était respectivement de 6,6 et 7,1 mois, avec un HR de 1,20 (intervalle de confiance à 95 % : 0,88-1,65). Un HR supérieur à 1 dans cette comparaison n'indique pas un avantage de l'enzastaurine, et les intervalles de confiance incluaient la valeur d'absence de différence. Le médicament a provoqué moins de toxicités hématologiques graves que la lomustine, mais n'a pas montré d'efficacité supérieure [4].Ce résultat ne contredit pas le fait qu'AKT/GSK-3b participe à la biologie du glioblastome. Il montre plutôt que l'activité préclinique d'un composé multi-cibles ne garantit pas un bénéfice clinique lorsqu'il est utilisé seul. Le glioblastome est hétérogène, peut activer des voies de compensation et la capacité d'un médicament à atteindre efficacement toutes les cellules tumorales dans le cerveau peut être limitée. Aucune preuve directement discordante suffisamment pertinente par rapport au rôle biologique préclinique de l'axe n'a été identifiée ; 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 revue des preuves indépendantes utilisées pour vérifier le passage oncologique 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 le glioblastome, les cellules souches tumorales, les modèles précliniques et les essais cliniques	Décrit l'hyperactivation d'AKT et le rôle contextuel de GSK-3b dans la croissance, la survie et l'apoptose du glioblastome.	preuve biologiquement cohérente	modérée
[1]	Cellulaire et animal	Lignées de glioblastome, cellules de type souches et modèle intracrânien de rat	L'inhibiteur d'AKT A-443654 a réduit la croissance, augmenté l'apoptose et prolongé la survie chez les rats traités.	confirmation directe	modérée
[2]	Cellulaire et ex vivo	Lignées de glioblastome et cellules dérivées de biopsies tumorales	L'inhibition de GSK-3b a augmenté l'apoptose et la différenciation, réduisant les neurosphères et la clonogénicité.	confirmation directe	modérée

[3]	Cellulaire et moléculaire	Cellules de gliome traitées avec des inhibiteurs ou par silençage de GSK-3a/b	La réduction de l'activité de GSK-3 a diminué la survie et la clonogénicité et augmenté les signaux pro-apoptotiques.	confirmation indirecte	modérée
[4]	ECR de phase III	266 adultes atteints de glioblastome récidivant	L'enzastaurine n'est pas supérieure à la lomustine en termes de survie sans progression ou de survie globale.	preuve discordante	élevée

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONS

La publication analysée soutient de manière cohérente la raison pour laquelle elle est citée dans le paragraphe : dans le glioblastome, AKT et GSK-3b participent à des circuits qui influencent la prolifération, la survie, l'apoptose et les caractéristiques des cellules souches tumorales. Les confirmations indépendantes sont assez solides au niveau cellulaire et animal. Cependant, une validation clinique plus efficace et sélective reste nécessaire, car l'activité préclinique des inhibiteurs ne s'est pas traduite automatiquement par un avantage de survie chez les patients.

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 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