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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Attività costitutiva della chinasi della glicogeno sintasi-3b: regolazione positiva dei livelli stazionari dei substrati del recettore insulinico 1 e 2 nelle cellule cromaffini surrenaliche - Revisione delle prove

Dott. A. Conte[1]

1 Biologo Nutrizionista, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato se l'attività della GSK-3b, una proteina che regola numerosi segnali cellulari, contribuisca a mantenere la quantità di IRS-1 e IRS-2, due proteine indispensabili per trasmettere il segnale dell'insulina all'interno della cellula. In cellule cromaffini bovine coltivate, l'inibizione farmacologica di GSK-3b o la sua inattivazione indotta dall'insulina hanno ridotto i livelli proteici di IRS-1 e IRS-2. Gli esperimenti con inibitori della degradazione proteica hanno indicato un ruolo prevalente del proteasoma, il sistema cellulare che elimina proteine non più necessarie o danneggiate.Il lavoro contribuisce alla narrazione di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi perché documenta il lato quantitativo del rapporto tra GSK-3b e proteine IRS: la chinasi può ridurne l'efficienza funzionale in alcune condizioni, ma nello specifico modello cellulare esaminato contribuisce anche a evitarne la diminuzione eccessiva. Studi indipendenti confermano che una maggiore attività di GSK-3 può ostacolare il segnale insulinico e che ridurla migliora alcuni passaggi post-recettoriali in modelli animali. Tuttavia, la duplice funzione sui livelli di IRS resta dimostrata soprattutto in sistemi sperimentali e non costituisce una prova diretta nell'uomo.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24370689

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nasce con l'obiettivo di rendere accessibile il sapere scientifico senza rinunciare a rigore metodologico, qualità delle fonti e autorevolezza dei contenuti. La rivista promuove la diffusione della conoscenza nelle scienze della salute, della nutrizione, della medicina e della longevità, creando un ponte tra il mondo della ricerca e la società.

Attraverso articoli, revisioni, approfondimenti e contributi di esperti, il Journal valorizza la medicina e la scienza basate sulle evidenze, favorendo una corretta interpretazione dei dati scientifici e contrastando la disinformazione. Ogni contenuto è sviluppato con l'obiettivo di tradurre la complessità della ricerca in informazioni comprensibili, utili e applicabili, mantenendo intatti i principi di accuratezza, trasparenza e indipendenza scientifica.

Libera da condizionamenti politici, industriali e commerciali, la rivista si propone come uno spazio editoriale autorevole e indipendente, dedicato alla promozione della cultura scientifica, dell'aggiornamento professionale e della crescita della consapevolezza sanitaria nella popolazione.

2. STUDIO ANALIZZATO

La domanda di ricerca era se l'attività basale della GSK-3b, cioè la sua attività presente anche in assenza di una stimolazione immediata, regolasse la quantità disponibile di IRS-1 e IRS-2 nelle cellule cromaffini del surrene bovino. IRS-1 e IRS-2 sono proteine adattatrici: raccolgono il segnale proveniente dal recettore dell'insulina e lo trasmettono a vie intracellulari che regolano metabolismo, crescita e sopravvivenza cellulare.L'ipotesi degli autori era che la GSK-3b non agisse soltanto come freno di alcuni passaggi della segnalazione insulinica, ma contribuisse anche alla stabilità delle proteine IRS. Questa distinzione è rilevante per il paragrafo 4.13 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi: il libro descrive infatti un apparente paradosso, nel quale GSK-3b può ridurre l'efficienza funzionale di IRS-1 ma, in specifiche condizioni, contribuire a mantenere la quantità cellulare di IRS-1 e IRS-2.Lo studio può dimostrare variazioni molecolari in cellule coltivate e suggerire i meccanismi coinvolti. Non può invece stabilire che lo stesso equilibrio avvenga identicamente nel muscolo, nel fegato, nel tessuto adiposo o nelle persone con insulino-resistenza. Non può inoltre dimostrare che modificare farmacologicamente GSK-3b rappresenti un trattamento efficace o sicuro nell'uomo.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Gli autori hanno utilizzato cellule cromaffini provenienti dalla midollare del surrene bovino e mantenute in coltura. Il numero di preparazioni biologiche e i criteri di selezione del materiale non sono riportati nel materiale disponibile, che consiste nel solo abstract.Per ridurre l'attività di GSK-3 sono stati impiegati cloruro di litio, a concentrazioni comprese tra 1 e 20 millimolari per 12 ore, e SB216763, descritto dagli autori come inibitore selettivo di GSK-3, a concentrazioni comprese tra 0,1 e 30 micromolari per 12 ore. È stata valutata anche l'esposizione a insulina, 100 nanomolari per 24 ore. La fosforilazione della serina 9 di GSK-3b è stata usata come indicatore della sua inattivazione: una maggiore fosforilazione in quel punto è generalmente associata a una minore attività della chinasi.Per chiarire come diminuivano IRS-1 e IRS-2, gli autori hanno usato inibitori del proteasoma, cioè del sistema che degrada selettivamente proteine marcate per l'eliminazione, oltre a inibitori della calpaina e dei lisosomi, altre vie cellulari di degradazione. Hanno inoltre misurato i livelli di RNA messaggero di IRS-1 e IRS-2, la molecola che porta l'informazione necessaria a produrre una proteina. Le tecniche di laboratorio e le analisi statistiche dettagliate non sono riportate nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

In termini semplici, ridurre farmacologicamente l'attività di GSK-3b ha fatto diminuire la quantità di IRS-1 e IRS-2 nelle cellule. Con cloruro di litio per 12 ore, la fosforilazione inibitoria della GSK-3b sulla serina 9 è aumentata di circa il 44%. Nello stesso intervallo, IRS-1 è diminuita di circa il 38% e IRS-2 di circa il 62%, con un effetto dipendente dalla concentrazione.Il risultato è stato osservato anche con SB216763. Dopo 12 ore, IRS-1 è diminuita di circa il 38% e IRS-2 di circa il 48%; contemporaneamente la beta-catenina, una proteina normalmente degradata anche sotto il controllo di GSK-3, è aumentata di circa il 47%. Quest'ultimo dato è coerente con un'effettiva inibizione della GSK-3, ma non elimina completamente la possibilità che i farmaci abbiano avuto ulteriori effetti cellulari.L'insulina, somministrata per 24 ore, ha aumentato di circa il 104% la fosforilazione inibitoria della GSK-3b. Parallelamente, IRS-1 è diminuita di circa il 41% e IRS-2 di circa il 72%. Dopo il lavaggio delle cellule precedentemente esposte a insulina per 12 ore, sia la fosforilazione della GSK-3b sia i livelli delle proteine IRS sono tornati ai livelli delle cellule non trattate entro 24 ore. Questo andamento indica reversibilità nel modello studiato, non un danno cellulare permanente.Gli inibitori del proteasoma hanno impedito quasi completamente la diminuzione di IRS-1 e hanno contrastato quella di IRS-2 indotta da litio o SB216763, rispettivamente di circa il 100% e del 69%. Al contrario, gli inibitori della calpaina e dei lisosomi non hanno prevenuto la riduzione delle proteine IRS. Per IRS-2, ma non per IRS-1, litio e SB216763 hanno inoltre ridotto il relativo RNA messaggero. Il quadro osservato suggerisce quindi che l'inibizione di GSK-3b riduca IRS-1 soprattutto favorendone la degradazione proteasomiale e riduca IRS-2 sia attraverso la degradazione proteica sia

attraverso una minore disponibilità di RNA messaggero.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato principale del lavoro è che la relazione tra GSK-3b e IRS non è unidirezionale. Quando GSK-3b fosforila specifici siti di IRS-1, può ostacolare la trasmissione del segnale dell'insulina. Nelle cellule cromaffini bovine esaminate in questo studio, però, la presenza di attività basale di GSK-3b contribuisce anche a mantenere i livelli di IRS-1 e IRS-2, evitando che diminuiscano attraverso il proteasoma.Il segmento documentato direttamente dalla pubblicazione oggetto della Revisione delle prove è quindi: inattivazione di GSK-3b riduzione dei livelli cellulari di IRS-1 e IRS-2 coinvolgimento prevalente della degradazione proteasomiale; per IRS-2 si aggiunge una riduzione dell'espressione dell'RNA messaggero. Questa è la base sperimentale del passaggio del libro relativo al mantenimento dell'equilibrio quantitativo delle proteine IRS.Il dato non contraddice necessariamente gli studi che attribuiscono a GSK-3 un ruolo negativo nella sensibilità insulinica. Una proteina può infatti avere funzioni diverse a seconda del bersaglio, del tessuto, della durata dello stimolo e dello stato metabolico della cellula. Tuttavia, lo studio non misura direttamente il trasporto di glucosio, l'insulino-resistenza o l'esito clinico; pertanto non dimostra che la riduzione di IRS indotta dagli inibitori di GSK-3b provochi malattia metabolica nell'organismo.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una prima conferma del lato funzionale della narrazione deriva da un esperimento in vitro e in cellule di ovaio di criceto cinese che esprimevano recettore insulinico e IRS-1. La fosforilazione di IRS-1 da parte di GSK-3 ha ridotto la fosforilazione di IRS-1 e del recettore insulinico indotta dall'insulina. In parole semplici, quando GSK-3 modifica IRS-1 in determinati siti, l'adattatore trasmette peggio il segnale e può ostacolare anche il recettore a monte. Questa ricerca conferma il ramo della catena in cui GSK-3 limita l'efficienza funzionale di IRS-1, ma non valuta la stabilità quantitativa di IRS-1 e IRS-2 osservata nello studio originale [1].Un secondo studio ha esaminato muscoli isolati di ratti Zucker obesi, un modello di insulino-resistenza prediabetica. L'inibizione selettiva di GSK-3 ha aumentato il trasporto di glucosio stimolato dall'insulina del 24% nel muscolo epitrocleare e del 20% nel soleo. Nel soleo ha inoltre aumentato la fosforilazione di IRS-1 del 45%, l'associazione di IRS-1 con p85 della PI3K del 72% e la fosforilazione di AKT del 30%. Il recettore insulinico non è invece cambiato. Questi risultati sostengono il passaggio del libro secondo cui l'iperattività di GSK-3 può compromettere soprattutto gli eventi successivi al recettore, ma il modello è animale e l'esposizione al farmaco è stata breve [2].Una conferma su un piano genetico proviene da topi con ridotta disponibilità di GSK-3b. Nei topi con una sola copia funzionante del recettore insulinico, la riduzione genetica di GSK-3b ha migliorato lo smaltimento corporeo del glucosio e ridotto l'insulino-resistenza. In topi privi di IRS-2, caratterizzati da attività di GSK-3b nelle isole pancreatiche circa quattro volte maggiore, la riduzione di GSK-3b ha preservato le cellule beta e prevenuto l'insorgenza del diabete. Il dato è coerente con la rilevanza fisiopatologica dell'asse IRS–AKT–GSK-3b, ma non dimostra direttamente che GSK-3b mantenga i livelli proteici di IRS nelle cellule umane [3].

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari. La principale cautela deriva dalla dipendenza dal contesto: nello studio originale l'inibizione di GSK-3b ha ridotto IRS-1 e IRS-2 in cellule cromaffini bovine, mentre negli studi su muscolo insulinico-resistente la riduzione dell'attività di GSK-3 ha migliorato la segnalazione a valle di IRS-1 e il trasporto di glucosio [2].Questa differenza non equivale a una contraddizione sperimentale netta. I modelli coinvolgono cellule e tessuti diversi, utilizzano tempi di esposizione differenti e misurano esiti diversi: abbondanza delle proteine IRS nel primo caso, capacità di risposta insulinica nel secondo. La letteratura disponibile indica quindi che la GSK-3b non può essere descritta soltanto come regolatore negativo o soltanto come fattore di stabilità delle proteine IRS; entrambe le funzioni possono emergere in condizioni biologiche differenti.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue lo studio originale, che chiarisce il mantenimento quantitativo di IRS-1 e IRS-2 in un modello cellulare specifico, dalle pubblicazioni indipendenti che confermano altri segmenti della stessa narrazione biologica.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare sperimentale	Cellule cromaffini surrenaliche bovine coltivate	L'inibizione di GSK-3b ha ridotto IRS-1 e IRS-2; il proteasoma ha mediato gran parte della riduzione proteica.	conferma diretta	preliminare
[1]	Cellulare e biochimico	Proteine ricombinanti e cellule di ovaio di criceto cinese con IRS-1 e recettore insulinico	La fosforilazione di IRS-1 da parte di GSK-3 ha ridotto la risposta tirosin-chinasica del recettore insulinico.	conferma diretta	moderata
[2]	Animale ex vivo	Muscoli soleo ed epitrocleare di ratti Zucker obesi prediabetici	L'inibizione di GSK-3 ha aumentato la segnalazione IRS-1–PI3K–AKT e il trasporto di glucosio stimolato dall'insulina.	conferma indiretta	moderata
[3]	Animale genetico	Modelli murini di insulino-resistenza con ridotta espressione di GSK-3b	La riduzione genetica di GSK-3b ha migliorato il controllo glicemico e ha prevenuto il diabete nel modello privo di IRS-2.	evidenza biologicamente coerente	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato mostra che, nelle cellule cromaffini bovine coltivate, l'attività basale di GSK-3b contribuisce a mantenere la quantità di IRS-1 e IRS-2. Quando la chinasi viene inibita, entrambe le proteine diminuiscono; la degradazione attraverso il proteasoma spiega gran parte dell'effetto e IRS-2 diminuisce anche a livello di RNA messaggero.La narrazione del libro è sostenuta a livello meccanicistico: GSK-3b può ridurre l'efficienza di IRS-1 in alcuni contesti, ma può anche partecipare al controllo della sua quantità e di quella di IRS-2. Studi indipendenti rafforzano il ruolo di GSK-3 come freno della segnalazione insulinica post-recettoriale in modelli cellulari e animali. Resta necessaria una validazione nei tessuti metabolici umani e in studi clinici prima di attribuire a questo meccanismo un significato terapeutico diretto.

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. TRASPARENZA E RESPONSABILITÀ SCIENTIFICA

L'Intelligenza Artificiale è stata impiegata esclusivamente come strumento di supporto editoriale e documentale. Tutti i contenuti, le interpretazioni, le citazioni bibliografiche e le conclusioni sono stati verificati, revisionati e approvati dall'autore, che ne assume la piena responsabilità scientifica.

Il manoscritto è stato inoltre sottoposto a revisione tra pari (peer review) indipendente prima della pubblicazione.

Per garantire la massima trasparenza, la cronologia completa dell'articolo, comprensiva delle date di sottomissione, revisione, accettazione e pubblicazione, nonché delle informazioni sul processo di peer review, è disponibile nella pagina dedicata alla Storia dell'articolo.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **Phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by glycogen synthase kinase 3 impairs insulin action**
Eldar-Finkelman et al., 1997
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.94.18.9660

[2] **Acute selective glycogen synthase kinase-3 inhibition enhances insulin signaling in prediabetic insulin-resistant rat skeletal muscle**
Dokken et al., 2005
American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00547.2004

[3] **Genetic Deficiency of Glycogen Synthase Kinase-3b Corrects Diabetes in Mouse Models of Insulin Resistance**
Tanabe et al., 2008
PLoS Biology
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060037