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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Il salidroside inibisce la funzione piastrinica e la formazione di trombi attraverso la via di segnalazione AKT/GSK3b - Revisione delle prove

Dr.ssa M. Bitonti[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato se il salidroside, composto bioattivo della *Rhodiola rosea*, modifichi la funzione delle piastrine, cioè delle cellule del sangue che contribuiscono a fermare un'emorragia ma anche alla formazione di trombi. In piastrine umane e murine trattate in laboratorio, il composto ha ridotto aggregazione, rilascio di ATP, diffusione sulla superficie e retrazione del coagulo. Nei topi ha prolungato il tempo di sanguinamento e ridotto la formazione sperimentale di trombi arteriosi e venosi.La ricerca ha inoltre osservato una riduzione della fosforilazione di AKT e di GSK-3b, coerente con il mantenimento dell'attività inibitoria di GSK-3b nelle piastrine. Questo è il segmento della narrazione trattato nel paragrafo 4.12 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi. Studi indipendenti, genetici e farmacologici, sostengono il ruolo dell'asse PI3K/AKT/GSK-3 nella regolazione piastrinica. Esiste però un precedente risultato opposto ottenuto con inibitori farmacologici di GSK-3. Nel complesso, il meccanismo è ben sostenuto a livello sperimentale, ma non dimostra che il salidroside prevenga o curi trombosi nelle persone.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 24, 2026
Updated: November 24, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24497490

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 il salidroside possa ridurre l'attivazione delle piastrine e la formazione di trombi. Gli autori hanno verificato l'ipotesi che questo composto agisca, almeno in parte, sulla via AKT/GSK-3b. AKT è una proteina che trasmette segnali all'interno della piastrina; GSK-3b è una chinasi, cioè una proteina che modifica altre proteine, normalmente attiva a riposo e capace di esercitare un freno su alcune risposte piastriniche.La pertinenza con il paragrafo del libro riguarda precisamente il passaggio secondo cui, durante l'attivazione piastrinica, AKT fosforila GSK-3b in un sito che ne riduce l'attività; se questo freno viene rimosso, aggregazione e formazione del trombo risultano favorite. Lo studio analizzato mostra la direzione opposta dopo esposizione al salidroside: diminuiscono la fosforilazione di AKT e quella inibitoria di GSK-3b, mentre diminuiscono anche più funzioni piastriniche.È importante distinguere ciò che è stato osservato da ciò che rimane ipotetico. La ricerca dimostra effetti in piastrine isolate e in modelli murini di emostasi e trombosi. Non dimostra che il salidroside sia un trattamento antitrombotico efficace o sicuro nell'uomo, né identifica con certezza il bersaglio molecolare diretto iniziale del composto.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Gli autori hanno studiato piastrine isolate da volontari umani e da topi C57BL/6 di 8-10 settimane. Il numero complessivo dei donatori umani non è riportato nel materiale disponibile. Le piastrine umane sono state incubate per un'ora a 37 °C con salidroside a 0, 5, 10 o 20 μM; quelle murine con veicolo oppure 20 μM. In alcuni esperimenti le piastrine sono state pretrattate per due ore con SB216763, un inibitore di GSK-3b, alla concentrazione di 10 μM.La funzione piastrinica è stata valutata misurando aggregazione e rilascio di ATP dopo stimolazione con trombina o peptide correlato al collagene. Sono stati inoltre misurati il rilascio dei granuli alfa mediante P-selectina, l'espressione dei recettori GPIba, GPVI e aIIbb3 mediante citometria a flusso, la diffusione piastrinica su fibrinogeno o collagene e la retrazione del coagulo. La fosforilazione di c-Src, Syk, PLCγ2, AKT e GSK-3b è stata analizzata con western blot, tecnica che misura proteine e loro modifiche in estratti cellulari.Nei topi il salidroside è stato somministrato per via intraperitoneale a 20 mg/kg. Dopo 30 minuti sono stati valutati conta piastrinica e tempo di sanguinamento dalla coda. La trombosi arteriosa è stata indotta con cloruro ferrico nelle arteriole mesenteriche; la trombosi venosa è stata studiata con stenosi della vena cava inferiore e valutata dopo 24 ore attraverso peso e lunghezza del trombo. Per i test in vivo, i gruppi riportati variavano da cinque a sette animali. Le analisi statistiche hanno incluso test t, analisi della varianza a una via e a due vie; gli autori hanno considerato significativo un valore di P inferiore a 0,05.

4. RISULTATI

In piastrine umane, il salidroside ha ridotto in modo dose-dipendente l'aggregazione indotta da trombina o peptide correlato al collagene e ha ridotto il rilascio di ATP, segnale della secrezione dei granuli densi. Questi dati indicano che le piastrine hanno risposto meno intensamente agli stimoli pro-aggreganti. I dati sono stati ottenuti in quattro-sei esperimenti per aggregazione e ATP, con differenze riportate dagli autori come statisticamente significative rispetto al veicolo. La P-selectina di superficie, indicatore del rilascio dei granuli alfa, non è invece cambiata in modo significativo.Il salidroside non ha modificato l'espressione superficiale dei principali recettori piastrinici GPIba, GPVI e aIIbb3. Ha però ridotto la diffusione delle piastrine su fibrinogeno e collagene, la retrazione del coagulo e la fosforilazione di c-Src, Syk e PLCγ2. In parole semplici, il composto non ha ridotto il numero dei principali recettori, ma ha attenuato alcuni segnali intracellulari necessari perché la piastrina aderisca stabilmente e renda il coagulo più compatto.Nelle piastrine murine trattate con 20 μM di salidroside, aggregazione, rilascio di ATP e retrazione del coagulo sono risultati ridotti rispetto al veicolo. Nei topi trattati con 20 mg/kg, la conta piastrinica non è cambiata, mentre il tempo di sanguinamento è aumentato. Questo risultato è coerente con una minore capacità emostatica, cioè con una maggiore difficoltà a fermare il sanguinamento, e rappresenta un dato di sicurezza rilevante.Nei modelli murini, il salidroside ha prolungato il tempo necessario all'occlusione arteriosa indotta da cloruro ferrico e ha ridotto peso e lunghezza dei trombi venosi dopo stenosi della vena cava inferiore. I fattori della

coagulazione VIII e IX e il tempo di protrombina non hanno mostrato differenze significative tra veicolo e salidroside. Gli autori hanno quindi interpretato la riduzione dei trombi soprattutto come effetto sulla funzione piastrinica, non come una modifica misurabile dei parametri della coagulazione esaminati.Il risultato centrale per il paragrafo del libro è che, dopo stimolazione con trombina, il salidroside ha ridotto la fosforilazione di AKT nei siti Thr308 e Ser473 e la fosforilazione di GSK-3b nel sito Ser9, in piastrine umane e murine. Poiché la fosforilazione di Ser9 normalmente riduce l'attività di GSK-3b, la sua diminuzione è compatibile con una GSK-3b più attiva. Inoltre, l'inibitore di GSK-3b SB216763 ha annullato l'effetto inibitorio del salidroside su aggregazione e retrazione del coagulo. Questo esperimento di recupero funzionale rafforza il coinvolgimento di GSK-3b, ma non prova che AKT/GSK-3b sia l'unica via attraverso cui agisce il salidroside.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico dei dati è che il salidroside ha reso le piastrine meno inclini ad aggregarsi e a consolidare un coagulo nei modelli studiati. Il meccanismo proposto è coerente con un freno mantenuto attivo: se AKT viene meno fosforilata, diminuisce anche la fosforilazione inibitoria di GSK-3b; GSK-3b può quindi conservare una maggiore attività e limitare alcune risposte piastriniche.Il segmento documentato dallo studio è dunque: riduzione della segnalazione AKT riduzione della fosforilazione inibitoria di GSK-3b riduzione di aggregazione, retrazione del coagulo e formazione sperimentale di trombi. La parte relativa alla relazione tra AKT e GSK-3b è sostenuta direttamente dai dati di fosforilazione e dall'uso dell'inibitore di GSK-3b. La conclusione che il salidroside agisca esclusivamente attraverso questa via sarebbe invece più ampia di quanto i dati consentano di affermare.La relazione con "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi è quindi specifica: la pubblicazione non serve a dimostrare l'intera fisiologia dell'insulina o della sopravvivenza cellulare, ma documenta in un contesto piastrinico che AKT e GSK-3b agiscono come regolatori funzionalmente collegati. Il modello non equivale tuttavia alla via insulinica nel muscolo o nel cervello e non permette di trasferire automaticamente questi risultati a quei tessuti.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma diretta del ruolo frenante di GSK-3b nelle piastrine proviene da uno studio genetico indipendente. Li e colleghi hanno confrontato topi con una sola copia funzionante del gene *Gsk3b* con controlli normali. Le piastrine dei topi con ridotta espressione di GSK-3b hanno mostrato maggiore aggregazione, maggiore secrezione dei granuli densi e maggiore legame del fibrinogeno. Dopo lesione carotidea con cloruro ferrico, l'80% dei topi con ridotta GSK-3b ha formato trombi occlusivi stabili, mentre il 67% dei controlli non ha formato trombi occlusivi. Gli autori hanno inoltre osservato che la fosforilazione di GSK-3b dipendeva in parte da AKT. Questo studio conferma, con un modello genetico e due modelli murini di trombosi, che ridurre GSK-3b favorisce l'attivazione piastrinica e la trombosi [1].Moore e colleghi hanno approfondito il collegamento molecolare. In piastrine umane, in topi privi di PKCa e in topi con siti di fosforilazione di GSK-3 mutati, hanno mostrato che la fosforilazione di GSK-3a/b durante la risposta alla trombina avviene in due tempi: una fase precoce dipendente soprattutto da PKCa e una fase tardiva dipendente dalla via PI3K/AKT. Nei topi con GSK-3a Ser21 e GSK-3b Ser9 non fosforilabili, aggregazione, legame del fibrinogeno ed espressione di P-selectina indotti dal recettore PAR4 erano ridotti. L'inibitore di GSK-3 CHIR99021 aumentava invece queste risposte. Questo lavoro conferma il passaggio AKT fosforilazione inibitoria di GSK-3 aumento della funzione piastrinica, precisando però che AKT non è l'unico regolatore della fosforilazione di GSK-3 [2].Laurent e colleghi hanno esaminato il ruolo della PI3Kb piastrinica, enzima situato a monte di AKT. Nei topi con delezione selettiva di PI3Kb nella linea megacariocitaria e nel sangue umano trattato con un inibitore selettivo di PI3Kb, la formazione di trombi sottoposti a elevato flusso è risultata instabile, con maggiore tendenza al distacco di emboli. Nello stesso contesto, diminuivano la fosforilazione attivante di AKT e quella inibitoria di GSK-3; l'inibizione farmacologica di GSK-3 ripristinava la stabilità del trombo. Questa evidenza indipendente estende la catena a monte: PI3Kb AKT inattivazione di GSK-3 stabilità del trombo, in un modello particolarmente rilevante per il flusso arterioso elevato [3].Nel loro

insieme, questi studi non valutano il salidroside e non ne validano l'uso clinico. Confermano però in modo indipendente la direzione della catena molecolare descritta nel paragrafo: mantenere GSK-3 funzionalmente attiva tende a limitare alcune risposte piastriniche, mentre la sua fosforilazione inibitoria a valle di AKT favorisce aggregazione, secrezione e stabilità del trombo.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

È presente una evidenza direttamente discordante, importante perché riguarda lo stesso nodo biologico. Barry e colleghi, in piastrine umane, hanno osservato che collagene, convulxina e trombina aumentavano la fosforilazione di GSK-3a/b in modo dipendente da PI3K e associato a minore attività di GSK-3. Tuttavia, tre inibitori farmacologici di GSK-3 — litio, SB415286 e TDZD-8 — hanno ridotto l'aggregazione piastrinica, suggerendo allora un ruolo positivo, non frenante, di GSK-3 nell'aggregazione [4].Il contrasto non elimina la corrispondenza tra lo studio originale e il paragrafo del libro, ma richiede attenzione. Gli studi successivi hanno segnalato che gli effetti degli inibitori possono dipendere da selettività incompleta, durata dell'incubazione, agonista utilizzato e contributo differente delle isoforme GSK-3a e GSK-3b. La letteratura più recente basata anche su modelli genetici tende a sostenere soprattutto una funzione inibitoria di GSK-3b nella piastrina, ma il ruolo dell'enzima non è identico in ogni condizione sperimentale. Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti sull'effetto specifico del salidroside; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della Revisione delle prove dalle ricerche indipendenti utilizzate per valutare la catena AKT/GSK-3b nella funzione piastrinica.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare, umano e animale	Piastrine umane e murine; topi C57BL/6	Il salidroside ha ridotto fosforilazione di AKT e GSK-3b, funzione piastrinica e trombosi sperimentale; ha aumentato il sanguinamento nei topi.	evidenza biologicamente coerente	moderata
[1]	Genetico, cellulare e animale	Piastrine umane e topi GSK-3b+/−	La riduzione di GSK-3b ha aumentato aggregazione, secrezione e suscettibilità alla trombosi.	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare e animale genetico	Piastrine umane; topi PKCa-null e knock-in GSK-3	AKT contribuisce alla fosforilazione inibitoria di GSK-3; impedire tale fosforilazione riduce l'attivazione piastrinica.	conferma diretta	moderata

[3]	Animale, ex vivo e sangue umano	Topi con delezione piastrinica di PI3Kb; sangue umano	La perdita di PI3Kb ha ridotto AKT e fosforilazione inibitoria di GSK-3, destabilizzando i trombi ad alto flusso.	conferma indiretta	moderata
[4]	Cellulare umano	Piastrine umane	Gli inibitori farmacologici di GSK-3 hanno ridotto l'aggregazione, in direzione opposta agli studi successivi.	evidenza discordante	preliminare

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo coerente che il salidroside riduce alcune funzioni piastriniche e la trombosi sperimentale nei topi, in associazione con una minore fosforilazione di AKT e GSK-3b. Le prove indipendenti confermano a livello meccanicistico che AKT favorisce l'attivazione piastrinica anche attraverso l'inattivazione di GSK-3. La narrazione del paragrafo è quindi ben sostenuta nel contesto sperimentale delle piastrine.Rimangono limiti sostanziali: il composto non è stato valutato in studi clinici antitrombotici, l'aumento del tempo di sanguinamento nei topi segnala un possibile costo emostatico e il ruolo di GSK-3 può variare secondo modello, isoforma e stimolo. Qualunque ipotesi terapeutica richiede quindi validazione nell'uomo, con particolare attenzione al bilancio tra prevenzione dei trombi e rischio emorragico.

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] **GSK3b is a negative regulator of platelet function and thrombosis**
Li et al., 2008
Blood
DOI: https://doi.org/10.1182/blood-2007-09-111518

[2] **Dual Regulation of Glycogen Synthase Kinase 3 (GSK3)a/b by Protein Kinase C (PKC)a and Akt Promotes Thrombin-mediated Integrin aIIb3 Activation and Granule Secretion in Platelets**
Moore et al., 2013
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M112.429936

[3] **Platelet PI3Kb and GSK3 regulate thrombus stability at a high shear rate**
Laurent et al., 2015
Blood
DOI: https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-588335

[4] **Regulation of glycogen synthase kinase 3 in human platelets: a possible role in platelet function?1**
Barry et al., 2003
FEBS Letters
DOI: https://doi.org/10.1016/S0014-5793(03)01015-9