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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

Il targeting della via PI3K/AKT/GSK3b nella malattia di Parkinson: un piano terapeutico - Revisione delle prove

D.ssa D. Iodice[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato è una revisione narrativa che esamina il possibile ruolo della via PI3K/AKT/GSK3b nella malattia di Parkinson. Gli autori descrivono una riduzione dei segnali cellulari PI3K/AKT, generalmente associati alla sopravvivenza neuronale, e una maggiore attività di GSK-3b, enzima coinvolto in stress ossidativo, infiammazione e morte programmata delle cellule. Non presenta una nuova sperimentazione clinica o un nuovo studio su pazienti.Nella narrazione di “La scelta di Vivere in Salute o in Malattia” del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la pubblicazione contribuisce al passaggio secondo cui strategie capaci di aumentare l’attività di AKT e ridurre quella di GSK-3b potrebbero ristabilire un equilibrio cellulare nel Parkinson. Studi indipendenti in modelli animali e cellulari sostengono la rilevanza di GSK-3b nella degenerazione dei neuroni dopaminergici e mostrano risultati coerenti con la modulazione dell’asse AKT-GSK-3b. Tuttavia, un trial clinico con pioglitazone non ha dimostrato una modifica della progressione del Parkinson precoce. La conferma della narrazione è quindi soprattutto meccanicistica e preclinica.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24366849

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 la via PI3K/AKT/GSK3b possa rappresentare un bersaglio utile per ridurre i processi biologici associati alla degenerazione neuronale nella malattia di Parkinson. PI3K e AKT sono proteine che trasmettono nella cellula segnali di crescita, adattamento e sopravvivenza. GSK-3b è invece una chinasi, cioè un enzima che modifica altre proteine, la cui attività eccessiva può favorire condizioni sfavorevoli alla sopravvivenza dei neuroni.La pubblicazione è pertinente al paragrafo 4.12 perché discute proprio il segmento finale della cascata insulinica descritto nel libro: AKT può fosforilare GSK-3b in un sito inibitorio, riducendone l'attività. Nel contesto del Parkinson, gli autori propongono che una minore attività di PI3K/AKT e una maggiore attività di GSK-3b contribuiscano a stress ossidativo, neuroinfiammazione, alterazioni mitocondriali e apoptosi, cioè morte programmata della cellula.Essendo una revisione narrativa, lo studio analizzato può riassumere e mettere in relazione risultati già pubblicati, ma non può dimostrare da solo che l'attivazione farmacologica di AKT e l'inibizione di GSK-3b rallentino la malattia nei pazienti. Il suo contributo al libro è quindi soprattutto biologico e meccanicistico: definisce perché l'equilibrio AKT-GSK-3b possa essere importante per la sopravvivenza dei neuroni dopaminergici.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

La pubblicazione è una revisione della letteratura e non una sperimentazione condotta direttamente dagli autori su persone, animali o cellule. Il testo disponibile discute studi preclinici, osservazioni su campioni umani post-mortem, modelli cellulari e ricerche su animali con caratteristiche che riproducono alcuni aspetti del Parkinson.Gli autori hanno organizzato la trattazione attorno alla fisiologia della via PI3K/AKT/GSK3b, al suo possibile squilibrio nel Parkinson e a molecole che potrebbero aumentare PI3K/AKT oppure ridurre GSK-3b. Sono discussi, tra gli altri, metformina, pioglitazone, fenofibrato, statine, litio e tideglusib. Il testo non riporta una strategia di ricerca bibliografica riproducibile con banche dati interrogate, date della ricerca, criteri formali di inclusione ed esclusione, valutazione standardizzata del rischio di bias o metanalisi quantitativa.Non esiste pertanto una numerosità complessiva dei partecipanti attribuibile alla pubblicazione. Questa informazione non è applicabile a una revisione narrativa. Non sono riportati un gruppo di controllo unico, un intervento sperimentale unitario, un endpoint primario comune o un periodo di follow-up proprio dello studio, perché tali elementi appartengono ai singoli lavori discussi.

4. RISULTATI

Il risultato centrale della revisione è una sintesi concettuale: nel Parkinson sperimentale, la riduzione dell'attivazione di PI3K/AKT viene collegata a una minore capacità dei neuroni di affrontare stress metabolico e ossidativo. Parallelamente, l'aumento dell'attività di GSK-3b viene associato a processi che possono aggravare l'infiammazione, l'alterazione dei mitocondri, l'accumulo di proteine anomale e l'apoptosi.Per il passaggio trattato nel libro è particolarmente rilevante il rapporto funzionale tra AKT e GSK-3b. In condizioni cellulari fisiologiche, AKT può fosforilare GSK-3b sulla serina 9; questa modifica tende a ridurre l'attività della chinasi. In linguaggio semplice, AKT può agire come un freno biologico su GSK-3b. Se tale freno è ridotto, GSK-3b può rimanere maggiormente attiva e favorire segnali sfavorevoli alla sopravvivenza neuronale.Gli autori riportano inoltre che alcuni interventi farmacologici o sperimentali hanno mostrato nei modelli preclinici un aumento della fosforilazione di AKT, una maggiore fosforilazione inibitoria di GSK-3b oppure una riduzione di marcatori di danno neuronale. Tuttavia, i risultati derivano da studi molto diversi per modello, molecola, dose e outcome. La revisione stessa riconosce che i benefici osservati in cellule e animali non sono automaticamente trasferibili ai pazienti con Parkinson.Il lavoro non fornisce una stima quantitativa unica dell'effetto terapeutico di attivatori di AKT o inibitori di GSK-3b. Non riporta quindi un rischio relativo, un hazard ratio o una misura combinata di efficacia clinica. Il suo risultato è una proposta biologica plausibile, non la dimostrazione di un trattamento efficace.

5. INTERPRETAZIONE

Per un lettore non tecnico, il messaggio è che i neuroni dopaminergici dipendono da segnali di sopravvivenza e da sistemi che limitano le risposte cellulari dannose.

AKT e GSK-3b rappresentano due nodi di questo equilibrio: quando AKT è attiva, può ridurre l'attività di GSK-3b; quando GSK-3b è eccessivamente attiva, può favorire condizioni associate al danno neuronale.Nel paragrafo del libro, la pubblicazione è usata per sostenere l'idea che nel Parkinson la ridotta attività della via PI3K/AKT e la persistente iperattivazione di GSK-3b siano biologicamente coerenti con neuroinfiammazione, stress ossidativo e apoptosi. Il segmento direttamente documentato dalla revisione è quindi: riduzione dei segnali PI3K/AKT e maggiore attività di GSK-3b come possibile assetto sfavorevole alla sopravvivenza neuronale.La parte più solida della narrazione riguarda il ruolo sperimentale di GSK-3b nella vulnerabilità dei neuroni dopaminergici. È meno dimostrato che una strategia farmacologica duale, cioè capace
contemporaneamente di attivare AKT e inibire GSK-3b, modifichi la progressione del Parkinson nell'uomo. La differenza è importante: un meccanismo biologico plausibile non equivale ancora a un trattamento clinicamente efficace.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una prima conferma indipendente riguarda il passaggio secondo cui l'aumento dell'attività di GSK-3b può contribuire alla perdita dei neuroni dopaminergici. In topi trattati con MPTP, una neurotossina impiegata per riprodurre alcuni aspetti del Parkinson, Wang e colleghi hanno osservato un'attivazione di GSK-3b accompagnata dalla riduzione della fosforilazione inibitoria sulla serina 9. Due inibitori di GSK-3b hanno ridotto l'apoptosi dei neuroni dopaminergici, attenuato la diminuzione della dopamina striatale e migliorato i deficit comportamentali indotti dalla tossina [1]. Il risultato è coerente con la direzione proposta nel libro, ma il modello MPTP non coincide con il Parkinson umano.Li e colleghi hanno fornito una verifica più selettiva usando topi nei quali il gene Gsk3b era eliminato soltanto nei neuroni dopaminergici. Dopo esposizione a MPTP, la perdita di corpi cellulari positivi alla tirosina-idrossilasi, un marcatore dei neuroni dopaminergici, è stata del 24,7% nei topi con eliminazione neuronale di Gsk3b rispetto al 47,7% nei controlli. Anche i conteggi con colorazione di Nissl hanno mostrato una minore perdita cellulare. L'eliminazione di Gsk3a non ha prodotto una protezione equivalente; inoltre, tideglusib ha mostrato neuroprotezione solo alle dosi più elevate nel modello murino [2]. Questo studio sostiene in modo causale, ma limitato all'animale, la specifica rilevanza di GSK-3b.Un terzo studio ha valutato insieme i due lati dell'asse descritto nel libro. In neuroni corticali primari esposti a MPP+ e in topi trattati con MPTP, tovophyllin A ha aumentato la vitalità cellulare, attenuato la perdita dei neuroni dopaminergici e migliorato alcuni deficit comportamentali. Nei tessuti cerebrali dei topi trattati, la molecola ha aumentato la fosforilazione di AKT sulla serina 473 e ha aumentato la fosforilazione inibitoria di GSK-3b sulla serina 9 [3]. Questo risultato è biologicamente coerente con la sequenza AKT attiva GSK-3b meno attiva maggiore sopravvivenza neuronale. Gli stessi autori precisano però che il nesso causale tra la modulazione dell'asse e la neuroprotezione richiedeva ulteriori esperimenti con inibitori specifici.Nel loro insieme, questi studi indipendenti sostengono soprattutto la coerenza sperimentale della cascata. Mostrano che ridurre GSK-3b, o accompagnare l'aumento di AKT con l'inattivazione di GSK-3b, si associa a una minore neurotossicità nei modelli di Parkinson. Non dimostrano che metformina, pioglitazone, fenofibrato o statine producano lo stesso effetto clinico nei pazienti attraverso questa precisa via molecolare.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

La principale evidenza discordante pertinente riguarda il passaggio dal meccanismo preclinico alla terapia nell'uomo. Nel trial multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo NET-PD FS-ZONE, 210 persone con Parkinson precoce sono state assegnate a pioglitazone 15 mg al giorno, pioglitazone 45 mg al giorno o placebo per 44 settimane. Il cambiamento medio del punteggio UPDRS totale, nel quale valori più alti indicano un peggioramento clinico maggiore, è stato 4,42 con 15 mg, 5,13 con 45 mg e 6,25 con placebo [4].Nonostante la differenza numerica favorevole al placebo come riferimento, il disegno di futilità ha indicato che la dose di 45 mg era improbabile come terapia modificante la malattia; le analisi di sensibilità hanno suggerito futilità anche per 15 mg. Gli autori hanno concluso che, alle dosi studiate, pioglitazone difficilmente modifica la progressione del Parkinson precoce [4]. Questo non confuta il ruolo biologico di

AKT e GSK-3b, né dimostra che ogni modulatore della via sia inefficace. Mostra però che gli effetti preclinici o indiretti attribuiti a un farmaco non garantiscono un beneficio clinico.Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti rispetto al ruolo sperimentale di GSK-3b nella neurotossicità indotta da MPTP; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari. La traduzione nell'uomo resta limitata dalla dipendenza dal modello sperimentale, dalla selettività incompleta dei farmaci e dalla possibile differenza tra prevenire un danno tossico acuto negli animali e modificare una malattia neurodegenerativa progressiva nei pazienti.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della revisione dalle evidenze indipendenti utilizzate per verificare la narrazione del paragrafo del libro.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Revisione narrativa	Letteratura su Parkinson, modelli sperimentali e dati clinici discussi dagli autori	Propone che ridotta PI3K/AKT e aumentata GSK-3b concorrano alla neurodegenerazione e siano potenziali bersagli terapeutici	evidenza biologicamente coerente	preliminare
[1]	Animale e cellulare	Modelli MPTP/MPP+ di parkinsonismo	L'inibizione di GSK-3b ha ridotto apoptosi dopaminergica, perdita di dopamina e deficit comportamentali indotti da MPTP	conferma diretta	moderata
[2]	Animale con knockout condizionale e intervento farmacologico	Topi con eliminazione di Gsk3b nei neuroni dopaminergici, modello MPTP	L'eliminazione di Gsk3b ha ridotto la perdita di neuroni dopaminergici; tideglusib ha protetto solo alle dosi più elevate	conferma diretta	moderata
[3]	Cellulare e animale	Neuroni primari esposti a MPP+ e topi trattati con MPTP	Tovophyllin A ha aumentato fosforilazione di AKT e fosforilazione inibitoria di GSK-3b, con minore danno dopaminergico	conferma indiretta	preliminare

[4]	RCT di fase 2	210 persone con Parkinson precoce	Pioglitazone non è risultata una terapia verosimilmente modificante la progressione della malattia alle dosi studiate	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

La pubblicazione analizzata sostiene in modo coerente il motivo per cui è citata nel paragrafo del libro: AKT e GSK-3b formano un asse regolatorio importante per la sopravvivenza cellulare, e uno squilibrio caratterizzato da minore attività di AKT e maggiore attività di GSK-3b è plausibilmente collegato alla vulnerabilità neuronale nel Parkinson.Le evidenze indipendenti confermano che GSK-3b contribuisce alla neurodegenerazione nei modelli di Parkinson indotti da tossine e che la sua riduzione può attenuare perdita neuronale e deficit motori negli animali. La strategia combinata di aumentare AKT e inibire GSK-3b è sostenuta a livello meccanicistico, ma richiede validazione clinica. Non è quindi possibile considerarla un trattamento dimostrato per persone con Parkinson.

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] **Inhibition of glycogen synthase kinase-3b protects dopaminergic neurons from MPTP toxicity**
Wang et al., 2007
Neuropharmacology
DOI: https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.03.017

[2] **GSK-3b Contributes to Parkinsonian Dopaminergic Neuron Death: Evidence From Conditional Knockout Mice and Tideglusib**
Li et al., 2020
Frontiers in Molecular Neuroscience
DOI: https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00081

[3] **Neuroprotection Against Parkinson's Disease Through the Activation of Akt/GSK3b Signaling Pathway by Tovophyllin A**
Huang et al., 2020
Frontiers in Neuroscience
DOI: https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00723

[4] **Pioglitazone in early Parkinson's disease: a phase 2, multicentre, double-blind, randomised trial**
2015
The Lancet Neurology
DOI: https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00144-1