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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

L'insulina regola la segnalazione AKT/GSK-3b, la fosforilazione di Tau e l'omeostasi redox nelle cellule di neuroblastoma SH-SY5Y - Revisione delle prove

Dott. A. Conte[1]

1 Biologo Nutrizionista, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24370662

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato se l'insulina modifichi, in cellule umane SH-SY5Y di neuroblastoma, una sequenza molecolare collegata alla sopravvivenza cellulare: AKT, GSK-3b, Tau e marcatori dello stress ossidativo. Dopo esposizione all'insulina, le cellule hanno mostrato aumento della fosforilazione di AKT e della fosforilazione inibitoria di GSK-3b, riduzione della fosforilazione di Tau e variazioni compatibili con una minore perossidazione lipidica e una maggiore risposta antiossidante.Il riferimento è pertinente al paragrafo 4.12 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi perché documenta, in un modello cellulare, il segmento AKT → inattivazione di GSK-3b → riduzione della fosforilazione di Tau, insieme a modificazioni dell'omeostasi redox e di indicatori di morte cellulare. Studi indipendenti confermano questa catena in neuroni coltivati e collegano l'attività di GSK-3b alla regolazione di NRF2, un fattore che sostiene le difese antiossidanti. Tuttavia, altri esperimenti mostrano che la risposta di Tau all'insulina può variare nel tempo. La conclusione più prudente è che il meccanismo sia sostenuto a livello cellulare, senza dimostrazione diretta di neuroprotezione nell'uomo.

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'insulina possa modificare nelle cellule SH-SY5Y una rete di segnali che comprende AKT, GSK-3b, la proteina Tau e i sistemi di difesa dallo stress ossidativo. AKT è una proteina che trasmette segnali di crescita, metabolismo e sopravvivenza. GSK-3b è un enzima che, quando rimane attivo, può favorire la fosforilazione di diversi bersagli cellulari, compresa Tau. La fosforilazione è l'aggiunta di piccoli gruppi chimici a una proteina e può modificarne funzione, posizione o interazioni.La pertinenza con il paragrafo 4.12 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi è specifica: la pubblicazione esamina se la stimolazione insulinica aumenti AKT e la fosforilazione inibitoria di GSK-3b, associandosi a una riduzione della Tau fosforilata. Lo studio valuta anche marcatori legati alla sopravvivenza cellulare e all'equilibrio redox, cioè al controllo delle molecole ossidanti potenzialmente dannose.Poiché il modello è costituito da cellule tumorali di neuroblastoma coltivate in laboratorio, la ricerca può documentare risposte molecolari e cellulari in quelle condizioni. Non può dimostrare che l'insulina prevenga il declino neurologico, modifichi l'andamento della malattia di Alzheimer o produca neuroprotezione nell'organismo umano.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Gli autori hanno utilizzato cellule umane SH-SY5Y, una linea di neuroblastoma frequentemente impiegata per studiare segnali biologici rilevanti per i neuroni, ma non equivalente a neuroni umani maturi. Le cellule sono state mantenute in terreno di coltura e, prima del trattamento, esposte per quattro ore a una minore concentrazione di siero per ridurre i segnali di crescita basali. È stata poi somministrata insulina umana ricombinante alla concentrazione di 10–8 molare, pari a 10 nanomolare.Gli eventi rapidi della segnalazione sono stati valutati dopo 30 minuti, mentre variabili come attività metabolica, numero di cellule vitali, rilascio di lattato deidrogenasi, attività della caspasi-3 e alcune proteine della risposta antiossidante sono state analizzate dopo 24 ore. La caspasi-3 è un enzima coinvolto nell'apoptosi, cioè nella morte cellulare programmata. Il rilascio di lattato deidrogenasi nel mezzo di coltura è invece un indicatore di perdita di integrità della membrana cellulare.L'attività metabolica è stata misurata con il test MTT, che rileva la capacità delle cellule di ridurre una sostanza colorata ma non misura direttamente la proliferazione. Il numero di cellule vitali è stato valutato con l'esclusione del Trypan Blue. Le proteine p-AKT, p-GSK-3b Ser9, p-Tau Ser396, NRF2, Cu/Zn-SOD e Mn-SOD sono state misurate con western blot, tecnica che consente di stimare la quantità relativa di specifiche proteine. La malondialdeide, o MDA, è stata usata come indicatore di perossidazione lipidica, cioè di danno ossidativo ai lipidi.I dati sono stati espressi come media ± deviazione standard di almeno quattro repliche biologiche indipendenti per gruppo. Gli autori hanno utilizzato il test t di Student non appaiato a due code e hanno considerato significativo un valore P inferiore a 0,05. Il numero esatto di repliche per ciascun singolo esperimento non è riportato nel materiale disponibile. Sono inoltre presenti incongruenze temporali: per NRF2 e Tau fosforilata il testo dei risultati riporta 30 minuti, mentre la sezione dei metodi indica 24 ore; per la MDA i risultati riportano un'ora, mentre i metodi indicano 24 ore.

4. RISULTATI

In termini semplici, l'insulina ha modificato nelle SH-SY5Y segnali compatibili con una maggiore attività metabolica e con minori indicatori di danno o morte cellulare. Dopo 24 ore, la riduzione del reagente MTT è aumentata del 31,25% rispetto al controllo. Questo dato suggerisce un aumento dell'attività delle ossidoreduttasi cellulari dipendenti da NADPH, non una prova diretta di maggiore proliferazione. Il numero di cellule vitali è salito al 119,15% dei valori di controllo.Gli indicatori di morte cellulare sono diminuiti. L'attività della caspasi-3 si è ridotta del 31,26%, mentre il rilascio di lattato deidrogenasi è passato da 0,85 ± 0,04 a 0,70 ± 0,07 nmol·min–1, una riduzione del 19,2%. Questi risultati indicano, nel contesto della coltura cellulare, minore attivazione di un marcatore dell'apoptosi e minore citotossicità; non dimostrano direttamente una neuroprotezione.Il risultato più pertinente al paragrafo del libro riguarda la sequenza AKT-GSK-3b-Tau. Dopo trattamento insulinico, la fosforilazione di AKT è aumentata di circa il 45% nelle analisi dettagliate dei risultati;

nell'abstract è riportato un incremento del 34,2%. La fosforilazione di GSK-3b sul residuo Ser9 è aumentata di circa il 32%; nell'abstract l'aumento indicato è 19,9%. La fosforilazione su Ser9 è generalmente interpretata come inattivazione funzionale di GSK-3b. Parallelamente, la Tau fosforilata sul residuo Ser396 è diminuita di circa il 50%; l'abstract riporta una riduzione del 53,39%.Per l'equilibrio redox, l'insulina è stata associata a una diminuzione della MDA da 1,075 a 0,925 nmol/mL, pari a una riduzione del 13,95%. NRF2 è aumentata approssimativamente del 30–40% nelle analisi dettagliate, mentre nell'abstract è riportato un incremento del 18,77%. Le proteine Cu/Zn-SOD e Mn-SOD, due enzimi che aiutano a neutralizzare specie reattive dell'ossigeno in compartimenti cellulari diversi, sono aumentate rispettivamente di circa il 50–60% e dell'80–100% nelle figure descritte. I valori P esatti e le dimensioni dell'effetto con intervalli di confidenza non sono riportati nel materiale disponibile.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico più chiaro è che, nelle condizioni sperimentali adottate, l'insulina ha spostato la rete di segnalazione cellulare in una direzione compatibile con una minore attività di GSK-3b e con una minore fosforilazione di Tau. In forma semplificata, AKT può agire come un segnale che frena GSK-3b; quando questo freno aumenta, diminuisce uno dei meccanismi che possono contribuire alla fosforilazione di Tau.Il segmento direttamente documentato dalla pubblicazione è: insulina aumento di p-AKT aumento di p-GSK-3b Ser9, indicativo di inattivazione di GSK-3b riduzione di p-Tau Ser396. I dati mostrano anche un aumento della quantità di NRF2 e delle superossido dismutasi, con diminuzione della MDA. Tuttavia, gli autori non hanno misurato né il passaggio di NRF2 nel nucleo né l'attivazione trascrizionale dei suoi geni bersaglio. Per questo, l'aumento della proteina NRF2 non equivale alla dimostrazione completa dell'attivazione funzionale della via NRF2.La diminuzione di caspasi-3 e lattato deidrogenasi è coerente con minori segnali di morte e lesione cellulare, ma non permette di stabilire quale passaggio molecolare li abbia causati. Inoltre, le cellule erano in condizioni basali, senza un insulto che riproducesse una malattia neurodegenerativa. La pubblicazione supporta quindi un meccanismo cellulare di regolazione, non l'efficacia di un trattamento nell'uomo.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma particolarmente diretta della parte centrale della narrazione proviene da neuroni umani NT2N coltivati. Hong e Lee hanno mostrato che GSK-3 fosforila Tau e ne riduce l'affinità per i microtubuli, strutture intracellulari che contribuiscono all'architettura e al trasporto nella cellula. Nello stesso modello, insulina e fattore di crescita insulino-simile 1 hanno ridotto la fosforilazione di Tau e aumentato il legame di Tau ai microtubuli. Gli autori hanno inoltre collegato questo effetto all'inibizione di GSK-3 attraverso la via PI3K/AKT. Questa ricerca conferma direttamente, in un altro modello neuronale umano, il tratto insulina/PI3K/AKT inibizione di GSK-3 riduzione della fosforilazione di Tau [1]. Il limite è che si tratta comunque di cellule coltivate, non di pazienti o di tessuto cerebrale umano funzionante.La componente relativa alla sopravvivenza cellulare è sostenuta da uno studio sperimentale su fibroblasti Rat-1 e cellule PC12, una linea con caratteristiche neuronali. L'aumento artificiale della forma cataliticamente attiva di GSK-3 ha indotto apoptosi, mentre una forma dominante negativa di GSK-3 ha impedito l'apoptosi provocata dall'inibizione di PI3K. Questo risultato indipendente colloca GSK-3 come effettore importante a valle della via PI3K/AKT nel controllo della morte cellulare [2]. Il collegamento con lo studio analizzato è biologicamente coerente, ma non dimostra che la minore attività della caspasi-3 osservata nelle SH-SY5Y dipenda esclusivamente da GSK-3b.Per il ramo redox, Rojo e colleghi hanno studiato neuroblasti N2A e neuroni granulari cerebellari sottoposti a stress ossidativo. Hanno osservato che l'attivazione di GSK-3b favoriva l'esclusione di NRF2 dal nucleo e ne riduceva l'attività trascrizionale, mentre l'inibizione di GSK-3b favoriva l'accumulo nucleare di NRF2 e aumentava l'espressione di eme ossigenasi-1, proteina coinvolta nella risposta antiossidante. L'espressione di una forma costitutivamente attiva di GSK-3b aumentava inoltre la sensibilità dei neuroblasti al danno ossidativo e alla morte cellulare [3]. Questa evidenza conferma indirettamente il passaggio GSK-3b NRF2 difesa dallo stress ossidativo, ma non prova che l'insulina attivi NRF2 con identico meccanismo nelle

cellule dello studio analizzato.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

La direzione dell'effetto dell'insulina su Tau non è necessariamente uniforme in ogni intervallo temporale e in ogni modello cellulare. In cellule SH-SY5Y, Lesort e colleghi hanno osservato un aumento molto rapido e transitorio della fosforilazione di Tau dopo esposizione all'insulina, associato a un'attivazione transitoria di GSK-3b. Dopo 60 minuti, tuttavia, la fosforilazione di Tau diminuiva insieme all'attività di GSK-3b [4].Questo risultato non smentisce automaticamente lo studio analizzato, che ha rilevato Tau fosforilata più bassa dopo un'esposizione più prolungata. Mostra però che la risposta può dipendere in modo rilevante dal tempo di osservazione e dalla sequenza di segnali attivati. Di conseguenza, non è corretto descrivere l'effetto dell'insulina su Tau come invariabilmente riduttivo: nelle cellule, può essere bifasico, con un aumento iniziale seguito da una riduzione. Non sono state individuate ulteriori evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue lo studio originale dalle pubblicazioni indipendenti e indica il livello al quale ciascuna contribuisce alla catena descritta nel paragrafo del libro.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare sperimentale	Cellule umane SH-SY5Y di neuroblastoma	L'insulina ha aumentato p-AKT e p-GSK-3b Ser9, ridotto p-Tau Ser396 e modificato marcatori redox e di morte cellulare.	evidenza biologicamente coerente	preliminare
[1]	Cellulare sperimentale	Neuroni umani NT2N coltivati	Insulina e IGF-1 hanno ridotto la fosforilazione di Tau attraverso PI3K/AKT e inibizione di GSK-3.	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare sperimentale	Fibroblasti Rat-1 e cellule PC12	GSK-3 attiva ha indotto apoptosi; GSK-3 dominante negativa ha protetto dall'apoptosi dopo inibizione di PI3K.	conferma indiretta	moderata
[3], [4]	Cellulare sperimentale	Neuroblasti e neuroni coltivati; cellule SH-SY5Y	GSK-3b ha ridotto la risposta NRF2 allo stress ossidativo; in SH-SY5Y l'insulina ha prodotto un aumento iniziale e transitorio di Tau fosforilata prima della riduzione.	evidenza biologicamente coerente; evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato mostra che l'insulina, nelle cellule SH-SY5Y, è associata a maggiore fosforilazione di AKT, maggiore fosforilazione inibitoria di GSK-3b e minore fosforilazione di Tau. Osserva inoltre una riduzione di indicatori di danno cellulare e perossidazione lipidica, con aumento di proteine coinvolte nella risposta antiossidante.Il passaggio centrale della narrazione è ben sostenuto a livello meccanicistico da ricerche indipendenti: l'asse PI3K/AKT-GSK-3 può regolare Tau e influenzare la sopravvivenza cellulare; GSK-3b può anche modulare la risposta NRF2 allo stress ossidativo. Resta necessaria una validazione in neuroni maturi, modelli di malattia e studi sull'uomo. La risposta a Tau può inoltre cambiare in base al tempo di esposizione all'insulina.

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] **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