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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

GSK-3 nella via di sopravvivenza cellulare fosfatidilinositolo 3-chinasi/Akt

M. Moscati[1]

1 Revisore scientifico, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato se la glicogeno sintasi chinasi-3 (GSK-3), una proteina che può influenzare molte funzioni cellulari, partecipi alla sopravvivenza controllata dalla via PI3K/Akt. Nel materiale disponibile, costituito dal solo abstract, gli autori riferiscono che l'aumento artificiale dell'attività di GSK-3 ha indotto apoptosi in cellule Rat-1 e PC12, mentre una forma inattiva della proteina ha protetto le cellule dalla morte provocata dall'inibizione di PI3K.Il contributo alla narrazione di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi riguarda quindi il segmento della catena nel quale AKT favorisce la sopravvivenza cellulare anche mantenendo GSK-3b inattiva. Studi indipendenti in modelli neuronali e cellulari hanno confermato che l'attivazione di GSK-3b può favorire l'apoptosi e che la sua inibizione può attenuare la morte causata dal blocco di PI3K/Akt. Tuttavia, altre prove mostrano che GSK-3b non è indispensabile in ogni forma di morte cellulare: il meccanismo è biologicamente coerente, ma dipende dal tipo cellulare e dallo stimolo lesivo.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.5281/zenodo.24446814

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 GSK-3 svolga un ruolo effettivo nella sopravvivenza cellulare regolata dalla fosfatidilinositolo 3-chinasi, o PI3K (enzima che avvia segnali intracellulari di crescita e sopravvivenza), e da AKT (proteina che trasmette parte di questi segnali). L'ipotesi era che AKT non promuovesse la sopravvivenza soltanto attraverso un'associazione generale con PI3K, ma anche riducendo l'attività di GSK-3, una chinasi cioè una proteina capace di modificare altre proteine mediante fosforilazione.Questa domanda è pertinente al paragrafo 4.12 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi perché il libro descrive GSK-3b come un bersaglio molecolare la cui inattivazione contribuisce alla funzione di sopravvivenza di AKT. La pubblicazione oggetto della Revisione delle prove affronta precisamente il segmento PI3K/AKT GSK-3 apoptosi. Non valuta però l'intera cascata insulinica nell'organismo, né dimostra effetti clinici, metabolici o terapeutici nell'uomo.Poiché è disponibile soltanto l'abstract, la descrizione deve rimanere circoscritta alle informazioni riportate dagli autori. L'abstract utilizza la denominazione GSK-3; non riporta dettagli sufficienti per ricostruire con certezza tutte le caratteristiche sperimentali dell'isoforma studiata, delle costruzioni genetiche o dei singoli test di laboratorio.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Lo studio è un esperimento preclinico condotto in coltura cellulare. Gli autori hanno utilizzato cellule Rat-1 e PC12. Le Rat-1 sono fibroblasti di ratto, cioè cellule del tessuto connettivo adattate alla coltura; le PC12 derivano da un feocromocitoma di ratto e vengono comunemente usate come modello cellulare con caratteristiche neuronali.Gli autori hanno aumentato artificialmente l'espressione di una forma cataliticamente attiva di GSK-3, cioè capace di mantenere la propria funzione enzimatica. Hanno inoltre espresso una forma dominante negativa di GSK-3, progettata per ostacolare la funzione della proteina endogena presente nella cellula. Per verificare il rapporto con PI3K, hanno inibito questa via e osservato l'effetto sulla morte cellulare programmata.L'endpoint principale riportato nel materiale disponibile è l'apoptosi, cioè un processo ordinato di eliminazione cellulare. L'abstract non riporta numerosità dei campioni, numero di esperimenti indipendenti, criteri quantitativi di valutazione dell'apoptosi, dosi e durata dell'inibizione di PI3K, tipo di inibitore utilizzato, metodi statistici, valori di P o intervalli di confidenza. Queste informazioni non sono riportate nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

Il risultato principale è che rendere GSK-3 artificialmente più attiva ha indotto apoptosi sia nelle cellule Rat-1 sia nelle PC12. In parole semplici, quando questa chinasi veniva spinta verso una condizione di attività elevata, aumentava la morte cellulare programmata nei due modelli esaminati.Nel senso opposto, l'espressione di una forma dominante negativa di GSK-3 ha impedito l'apoptosi successiva all'inibizione di PI3K. Questo risultato indica che, nelle condizioni sperimentali adottate, la perdita del segnale di PI3K non conduceva alla morte cellulare in modo completamente indipendente da GSK-3: ridurre la funzione di GSK-3 attenuava l'effetto pro-apoptotico del blocco di PI3K.Il dato più pertinente al libro è dunque direzionale e funzionale: una maggiore attività di GSK-3 si associa sperimentalmente a un aumento dell'apoptosi, mentre l'interferenza con GSK-3 riduce l'apoptosi indotta dall'inibizione di PI3K. L'abstract non riporta percentuali di cellule apoptotiche, valori assoluti, confronti quantitativi tra Rat-1 e PC12, valori di P o misure dirette della fosforilazione di AKT e GSK-3. Questi dati non sono riportati nel materiale disponibile.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico del lavoro è che AKT può favorire la sopravvivenza cellulare non soltanto attivando segnali protettivi, ma anche limitando l'azione di una proteina che, se mantenuta attiva in questi modelli, favorisce l'apoptosi. In questa lettura, GSK-3 rappresenta un possibile freno alla sopravvivenza: quando PI3K e AKT sono funzionanti, il freno viene ridotto; quando PI3K viene bloccata, GSK-3 può contribuire maggiormente alla morte cellulare.Il dettaglio scientifico è che AKT può fosforilare GSK-3 in siti inibitori. La fosforilazione è

l'aggiunta di un piccolo gruppo chimico a una proteina; nel caso di GSK-3b, tale modifica può ridurne l'attività. Il segmento della catena sostenuto dalla pubblicazione è quindi PI3K/AKT inattivazione funzionale di GSK-3 minore propensione all'apoptosi.Questo non equivale a dimostrare che GSK-3b sia l'unico meccanismo con cui AKT protegge le cellule. AKT agisce su molti bersagli e l'apoptosi dipende dal tipo cellulare, dai segnali di crescita disponibili, dallo stress subito e dal tempo di osservazione. Il collegamento con "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi è pertanto ben identificabile a livello cellulare e meccanicistico, non come prova diretta di effetti clinici o di prevenzione delle malattie nell'uomo.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Un primo passaggio necessario della narrazione è verificare che AKT possa realmente inattivare GSK-3 in risposta all'insulina. In un lavoro sperimentale precedente e indipendente, l'insulina ha attivato la proteina chinasi B, chiamata anche PKB o AKT, e questa attivazione è risultata associata alla fosforilazione inibitoria di GSK-3. Gli inibitori di PI3K hanno impedito sia l'attivazione di AKT sia l'inibizione di GSK-3. Lo studio fornisce quindi una conferma diretta del collegamento a monte PI3K AKT inibizione di GSK-3, pur non misurando direttamente la sopravvivenza cellulare come outcome principale [1].La relazione fra attività di GSK-3b e morte cellulare programmata è stata poi valutata in neuroni corticali di ratto coltivati. La sottrazione di fattori trofici, cioè segnali esterni necessari alla sopravvivenza neuronale, o il trattamento con inibitori di PI3K hanno aumentato l'attività di GSK-3b prima dell'apoptosi. Al contrario, una proteina inibitrice di GSK-3b o una forma dominante interferente della chinasi hanno ridotto l'apoptosi; inoltre, la sovraespressione di GSK-3b l'ha aumentata. Questi risultati confermano, in un modello neuronale distinto, la direzione dell'effetto descritta nello studio originale: più attività di GSK-3b si accompagna a più apoptosi, mentre ostacolarla riduce l'apoptosi in condizioni sperimentali specifiche [2].Un ulteriore studio su neuroni simpatici di ratto ha verificato in modo particolarmente vicino la relazione con PI3K e AKT. Il fattore di crescita nervoso ha prodotto una fosforilazione di GSK-3b dipendente da PI3K e ne ha ridotto l'attività. Quando PI3K oppure AKT venivano inibite, un inibitore biologico di GSK-3b, denominato FratI, o una forma priva di attività enzimatica di GSK-3b riducevano la morte neuronale. Il risultato sostiene quindi il passaggio secondo cui GSK-3b partecipa alla morte provocata dall'interruzione artificiale del segnale PI3K/AKT [3].Nel complesso, le prove indipendenti costruiscono una catena convergente: l'insulina o altri segnali di sopravvivenza possono attivare PI3K e AKT; AKT può inibire GSK-3; in diversi modelli cellulari, la riduzione dell'attività di GSK-3b attenua alcune forme di apoptosi. Tutti questi dati restano tuttavia preclinici: provengono da sistemi biochimici e da colture cellulari, non da sperimentazioni cliniche.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

La stessa ricerca condotta sui neuroni simpatici ha individuato un limite importante. Sebbene il blocco funzionale di GSK-3b riducesse la morte cellulare causata dall'inibizione di PI3K o di AKT, non ha impedito la morte indotta dalla sottrazione del fattore di crescita nervoso. In altre parole, GSK-3b era rilevante quando la via PI3K/AKT veniva bloccata direttamente, ma non era sufficiente a spiegare tutta l'apoptosi conseguente alla perdita del segnale trofico naturale [3].Questa evidenza non contraddice il passaggio sostenuto dallo studio originale. Ne definisce invece il perimetro: GSK-3b può essere un mediatore importante della sopravvivenza controllata da PI3K/AKT, senza costituire un interruttore universale della morte cellulare. Vie parallele, altri bersagli di AKT e caratteristiche specifiche dei neuroni possono modificare il risultato. Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti oltre a questa dipendenza dal contesto; 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 verificare il segmento PI3K/AKT → GSK-3b → apoptosi.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare sperimentale	Cellule Rat-1 e PC12	GSK-3 attiva ha indotto apoptosi; la forma dominante negativa ha ridotto l'apoptosi dopo inibizione di PI3K.	conferma diretta	moderata
[1]	Cellulare e biochimico sperimentale	Modelli cellulari stimolati con insulina	L'insulina ha attivato AKT e ridotto l'attività di GSK-3; gli inibitori di PI3K hanno bloccato entrambi i passaggi.	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare sperimentale	Neuroni corticali di ratto in coltura	L'aumento dell'attività di GSK-3b ha preceduto o aumentato l'apoptosi; la sua inibizione l'ha ridotta.	conferma diretta	moderata
[3]	Cellulare sperimentale	Neuroni simpatici di ratto in coltura	L'inibizione di GSK-3b ha ridotto la morte da blocco PI3K/Akt, ma non quella da sottrazione di NGF.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo diretto, nei modelli cellulari esaminati, che l'attività di GSK-3 contribuisce all'apoptosi e che la sua riduzione può proteggere dalla morte provocata dal blocco di PI3K. Le evidenze indipendenti rendono il meccanismo abbastanza ben sostenuto a livello cellulare e molecolare.La conclusione più prudente è che AKT può promuovere la sopravvivenza cellulare anche inattivando GSK-3b, ma l'importanza relativa di questo passaggio cambia secondo il tipo di cellula e lo stimolo che induce la morte. Non è possibile estendere automaticamente questi risultati a effetti clinici, a trattamenti o a tutte le malattie umane.

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] **Role of Glycogen Synthase Kinase-3b in Neuronal Apoptosis Induced by Trophic Withdrawal**
Hetman et al., 2000
The Journal of Neuroscience
DOI: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-07-02567.2000

[2] **Glycogen Synthase Kinase-3b Activity Is Critical for Neuronal Death Caused by Inhibiting Phosphatidylinositol 3-Kinase or Akt but Not for Death Caused by Nerve Growth Factor Withdrawal**
Crowder et al., 2000
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M006160200

[3] **Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B**
Cross et al., 1995
Nature
DOI: https://doi.org/10.1038/378785a0