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

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

# Segnalazione AKT/GSK3b nel glioblastoma - Revisione delle prove

**M. Moscati**[1]

1 Revisore scientifico, Italy

## 1. ABSTRACT

Lo studio analizzato è una revisione narrativa dedicata alla via AKT/GSK-3b nel glioblastoma, tumore cerebrale molto aggressivo. Gli autori descrivono come l'attivazione persistente di AKT, una proteina che trasmette segnali di sopravvivenza e crescita, possa favorire proliferazione cellulare, resistenza alla morte programmata e mantenimento di cellule con caratteristiche staminali tumorali. AKT può inattivare GSK-3b attraverso una fosforilazione inibitoria; tuttavia, nel glioblastoma GSK-3b può svolgere funzioni dipendenti dal contesto e contribuire anch'essa alla biologia tumorale.Nel paragrafo 4.12 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la pubblicazione contribuisce alla narrazione secondo cui la modulazione dell'asse AKT-GSK-3b influenza crescita, apoptosi e autorinnovamento delle cellule staminali del glioblastoma. Studi indipendenti in colture cellulari, cellule derivate da pazienti e modelli animali mostrano che inibire AKT o GSK-3b può ridurre crescita e clonogenicità e aumentare l'apoptosi. Un trial randomizzato di fase III, però, non ha dimostrato un vantaggio clinico dell'enzastaurina rispetto alla lomustina nel glioblastoma recidivato. La conferma è quindi soprattutto meccanicistica e preclinica.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

**DOI** 10.5281/zenodo.24446903

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 affrontata dalla pubblicazione è come la segnalazione tra AKT e GSK-3b partecipi alla formazione, al mantenimento e alla resistenza alle terapie del glioblastoma. AKT è una chinasi, cioè una proteina che modifica altre proteine per trasmettere segnali nella cellula. GSK-3b è un'altra chinasi che regola, tra gli altri processi, metabolismo del glicogeno, ciclo cellulare, trascrizione genica e morte cellulare programmata.La pubblicazione è una revisione narrativa della letteratura, non un nuovo esperimento su pazienti, animali o cellule. È pertinente al passaggio oncologico del paragrafo 4.12 di "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi perché ricostruisce il segmento della catena secondo cui l'attivazione di AKT e la modulazione di GSK-3b possono sostenere proliferazione, sopravvivenza e caratteristiche staminali del glioblastoma, mentre alcuni inibitori sperimentali hanno dato risultati antitumorali preclinici.Essendo una revisione, lo studio può sintetizzare risultati già pubblicati e proporre un quadro biologico coerente. Non può, da solo, dimostrare che un farmaco diretto contro AKT o GSK-3b migliori la sopravvivenza delle persone con glioblastoma.

## 3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Gli autori hanno realizzato una revisione narrativa focalizzata sulla via PI3K/AKT/GSK-3b nel glioblastoma. Il testo esamina studi che riguardano alterazioni molecolari della via, linee cellulari di glioblastoma, cellule staminali di glioma, modelli animali e sperimentazioni cliniche di composti che interferiscono con AKT o GSK-3b.La pubblicazione non descrive una ricerca sistematica con banche dati interrogate, stringhe di ricerca, intervallo temporale, criteri formali di inclusione ed esclusione, processo di selezione degli articoli o valutazione standardizzata del rischio di bias. Non sono quindi riportati un campione unico, un gruppo di controllo unico, un follow-up o endpoint definiti dagli autori della revisione. Queste informazioni non sono riportate nel materiale disponibile.Il lavoro discute meccanismi biologici e risultati provenienti da studi eterogenei. Per questo motivo, i dati citati nel testo originale non hanno tutti lo stesso livello di evidenza: alcuni derivano da cellule coltivate, altri da animali e altri ancora da studi clinici.

## 4. RISULTATI

Il messaggio biologico centrale è che, nel glioblastoma, segnali di crescita provenienti da recettori di membrana possono attivare PI3K e quindi AKT. AKT attiva programmi che aiutano la cellula tumorale a crescere e a sopravvivere. La revisione descrive che la perdita o l'inattivazione di PTEN, una proteina che normalmente frena questa cascata, favorisce l'aumento di AKT fosforilata, cioè della forma attiva di AKT.Nel passaggio più vicino alla narrazione del libro, gli autori riportano che AKT fosforila GSK-3b sul residuo Ser9. Questa modifica riduce l'attività di GSK-3b. La conseguenza può essere l'accumulo di b-catenina, una proteina che, entrando nel nucleo cellulare, può contribuire ad attivare geni collegati a proliferazione e sopravvivenza. La revisione sottolinea però che GSK-3b non è semplicemente un freno universale: nel glioblastoma sono stati osservati anche livelli aumentati di GSK-3b e della sua forma fosforilata attiva sul residuo Tyr216.La pubblicazione riferisce inoltre che l'inibizione sperimentale di AKT ha ridotto proliferazione e vitalità di cellule di glioblastoma e, in alcuni modelli, ha indotto apoptosi, cioè morte cellulare programmata. Riporta anche che l'inibizione o il silenziamento di GSK-3b ha ridotto sopravvivenza, proliferazione e crescita tumorale in modelli preclinici. Non presenta però una nuova analisi quantitativa unica, né consente di confrontare direttamente efficacia e sicurezza dei diversi inibitori.Per l'enzastaurina, composto con attività su più bersagli tra cui GSK-3b, la revisione segnala attività antitumorale iniziale e buona tollerabilità in studi precoci, ma riconosce che gli studi avanzati non hanno mostrato un beneficio chiaro in monoterapia. Questo è un elemento importante: un effetto osservato in cellule o animali non equivale a efficacia dimostrata nei pazienti.

## 5. INTERPRETAZIONE

In parole semplici, AKT e GSK-3b fanno parte di una rete che può decidere se una cellula di glioblastoma continua a moltiplicarsi, conserva caratteristiche simili a quelle delle cellule staminali oppure entra in programmi di morte cellulare. Nel tumore questa rete

non segue necessariamente lo schema lineare osservabile in altri tessuti: AKT può inattivare GSK-3b, ma GSK-3b può avere anche attività che sostengono la sopravvivenza tumorale.Il segmento documentato dalla pubblicazione oggetto della Revisione delle prove è quindi: attivazione persistente di AKT e modulazione di GSK-3b regolazione di proliferazione, apoptosi, metabolismo e cellule staminali del glioblastoma. Tale segmento corrisponde alla parte oncologica del paragrafo del libro, non all'intera fisiologia dell'asse insulinico descritta nelle pagine precedenti.L'interpretazione più prudente è che AKT/GSK-3b rappresenti un asse biologicamente rilevante e farmacologicamente esplorabile nel glioblastoma. Non è corretto concludere che bloccare uno qualunque dei due nodi sia automaticamente efficace in ogni tumore o in ogni paziente. La dipendenza dalla via varia infatti con il modello, con le alterazioni genetiche del tumore, con le dosi e con la possibilità che vie alternative compensino il blocco.

## 6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma diretta del passaggio secondo cui AKT sostiene la crescita e la sopravvivenza del glioblastoma proviene da Riggins e colleghi. Gli autori hanno studiato l'inibitore di AKT A-443654 in linee cellulari di glioblastoma, in cellule con caratteristiche staminali e in un modello intracranico di ratto. Tutte le linee cellulari testate hanno mostrato sensibilità al composto, con una concentrazione inibitoria media intorno a 150 nM. Gli esperimenti sulle caspasi e sulla citometria a flusso hanno indicato un aumento dell'apoptosi. Nel modello di ratto, il trattamento locale ha aumentato la sopravvivenza mediana da 14 giorni nei controlli a 20 giorni quando somministrato dopo l'impianto tumorale e a 25 giorni quando somministrato nello stesso momento dell'impianto. Questo studio conferma che, in specifici modelli preclinici, ridurre il segnale AKT diminuisce crescita e sopravvivenza tumorale, ma non prova un beneficio clinico nell'uomo [1].Un secondo studio indipendente ha approfondito il ruolo di GSK-3b in linee di glioblastoma e cellule ottenute da biopsie tumorali. Korur e colleghi hanno usato silenziamento con piccoli RNA interferenti e inibitori farmacologici di GSK-3b. L'inibizione di GSK-3b ha aumentato la differenziazione cellulare, incrementato l'apoptosi, ridotto la formazione di neurosfere e ridotto la clonogenicità, cioè la capacità di una singola cellula di generare nuove colonie. Nelle cellule ex vivo è stata osservata una riduzione di sottopopolazioni con marcatori staminali. Il risultato conferma il passaggio del libro relativo alla limitazione dell'autorinnovamento delle cellule staminali tumorali, ma rimane confinato a sistemi cellulari [2].Risultati convergenti sono stati ottenuti da Kotliarova e colleghi, che hanno analizzato cellule di glioma con inibitori farmacologici e riduzione genetica di GSK-3a/b. La diminuzione dell'attività di GSK-3 ha ridotto sopravvivenza e clonogenicità cellulari e ha favorito morte programmata. Gli autori hanno collegato l'effetto a più cambiamenti: aumento di segnali pro-apoptotici controllati da c-MYC, riduzione dell'attività di NF-kB, fattore che favorisce la sopravvivenza cellulare, e alterazioni del metabolismo del glucosio. Questo lavoro sostiene la plausibilità biologica dell'affermazione secondo cui modulare GSK-3b può influenzare insieme apoptosi, metabolismo e proliferazione; non dimostra tuttavia che tutti gli inibitori di GSK-3b abbiano lo stesso effetto in tutti i glioblastomi [3].Nel loro insieme, questi studi indipendenti confermano una rete convergente: AKT può sostenere la crescita tumorale; GSK-3b può contribuire al mantenimento di fenotipi cellulari maligni; l'interferenza sperimentale con uno dei due nodi può ridurre proliferazione o autorinnovamento e aumentare apoptosi. La conferma più solida riguarda pertanto il livello cellulare e animale, non l'efficacia terapeutica consolidata nell'uomo.

## 7. EVIDENZE DISCORDANTI

L'evidenza clinica più pertinente limita una traduzione terapeutica diretta dei risultati preclinici. In uno studio randomizzato multicentrico di fase III su 266 persone con glioblastoma recidivato, l'enzastaurina è stata confrontata con lomustina. L'arruolamento è stato interrotto per futilità, cioè perché l'analisi programmata indicava una bassa probabilità di dimostrare superiorità del trattamento sperimentale. La sopravvivenza libera da progressione mediana è stata di 1,5 mesi con enzastaurina e 1,6 mesi con lomustina, con hazard ratio o HR pari a 1,28 (intervallo di confidenza al 95%: 0,97-1,70). La sopravvivenza globale mediana è stata di 6,6 e 7,1 mesi, rispettivamente, con HR 1,20 (intervallo di confidenza

al 95%: 0,88-1,65). Un HR superiore a 1 in questo confronto non indica un vantaggio dell'enzastaurina, e gli intervalli di confidenza includevano il valore di assenza di differenza. Il farmaco ha causato meno tossicità ematologiche gravi rispetto alla lomustina, ma non ha mostrato efficacia superiore [4].Questo risultato non contraddice il fatto che AKT/GSK-3b partecipi alla biologia del glioblastoma. Mostra piuttosto che l'attività preclinica di un composto multi-bersaglio non garantisce beneficio clinico quando usato da solo. Il glioblastoma è eterogeneo, può attivare vie di compenso e la capacità di un farmaco di raggiungere in modo efficace tutte le cellule tumorali nel cervello può essere limitata. Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti sufficientemente pertinenti rispetto al ruolo biologico preclinico dell'asse; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.

## 8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue la pubblicazione oggetto della review dalle evidenze indipendenti utilizzate per verificare il passaggio oncologico 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 glioblastoma, cellule staminali tumorali, modelli preclinici e studi clinici | Descrive l'iperattivazione di AKT e il ruolo contestuale di GSK-3b in crescita, sopravvivenza e apoptosi del glioblastoma. | evidenza biologicamente coerente | moderata |
| [1] | Cellulare e animale | Linee di glioblastoma, cellule staminali-like e modello intracranico di ratto | L'inibitore di AKT A-443654 ha ridotto la crescita, aumentato l'apoptosi e prolungato la sopravvivenza nei ratti trattati. | conferma diretta | moderata |
| [2] | Cellulare ed ex vivo | Linee di glioblastoma e cellule derivate da biopsie tumorali | L'inibizione di GSK-3b ha aumentato apoptosi e differenziazione, riducendo neurosfere e clonogenicità. | conferma diretta | moderata |
| [3] | Cellulare e molecolare | Cellule di glioma trattate con inibitori o silenziamento di GSK-3a/b | La riduzione dell'attività di GSK-3 ha diminuito sopravvivenza e clonogenicità e aumentato segnali pro-apoptotici. | conferma indiretta | moderata |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| [4] | RCT di fase III | 266 adulti con glioblastoma recidivato | Enzastaurina non superiore a lomustina per sopravvivenza libera da progressione o sopravvivenza globale. | evidenza discordante | alta |

## 9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

### CONCLUSIONI

La pubblicazione analizzata sostiene in modo coerente il motivo per cui è citata nel paragrafo: nel glioblastoma, AKT e GSK-3b partecipano a circuiti che influenzano proliferazione, sopravvivenza, apoptosi e caratteristiche delle cellule staminali tumorali. Le conferme indipendenti sono abbastanza solide a livello cellulare e animale. Rimane però necessaria una validazione clinica più efficace e selettiva, perché l'attività preclinica degli inibitori non si è tradotta automaticamente in un vantaggio di sopravvivenza nei pazienti.

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 Akt inhibits growth of glioblastoma and glioblastoma stem-like cells**
Gallia et al., 2009
*Molecular Cancer Therapeutics*
DOI: https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-08-0680

[2] **GSK3b Regulates Differentiation and Growth Arrest in Glioblastoma**
Korur et al., 2009
*PLoS ONE*
DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007443

[3] **Glycogen Synthase Kinase-3 Inhibition Induces Glioma Cell Death through c-MYC, Nuclear Factor-kB, and Glucose Regulation**
Kotliarova et al., 2008
*Cancer Research*
DOI: https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-0850

[4] **Phase III Study of Enzastaurin Compared With Lomustine in the Treatment of Recurrent Intracranial Glioblastoma**
Wick et al., 2010
*Journal of Clinical Oncology*
DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.2595