

Glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3) como diana de fármacos anti-Alzheimer

Aurora María López Martos

Facultad de Farmacia Universidad Complutense de Madrid

Junio 2015



Introducción y Antecedentes

Alzheimer Enfermedad neurodegenerativa, con disminución de la función cognitiva, dificultad para pensar y memorizar y trastornos del comportamiento.

Características fisiopatológicas

Ovillos neurofibrilares: Filamentos de proteína tau hiperfosforilada.

Placas seniles: Agregados fibrilares de depósitos extracelulares del péptido β -amiloide que proviene de la escisión por β y γ -secretasa de APP.

Tratamiento actual: Sintomático.

Inhibidores de la acetilcolinesterasa: Donepezilo, rivastigmina y galantamina. **Antagonistas del receptor NMDA:** Memantina.

Materiales y métodos

Revisión bibliográfica, utilizando las siguientes herramientas: **Scielo, Pubmed y Medline**.

Resultados y discusión

Características: Ser/Thr quinasa dirigida por Pro.

Estructura

Lóbulo N-terminal Pequeño \rightarrow láminas- β

Lóbulo C-terminal grande \rightarrow hélices- α

Bolsillo de unión al ATP \rightarrow Entre los dos lóbulos.

Bucle de activación \rightarrow Superficie de unión al sustrato.

Regulación de la actividad

1. Fosforilación.

2. Asociación de complejos proteicos.

3. Localización celular y corporal.

4. Escisión proteolítica.

Mecanismo de fosforilación

Antes de fosforilar \rightarrow Dominios lámina- β y hélice- α alinearse \rightarrow Conformación catalíticamente activa.

Necesaria fosforilación en el bucle de activación.

Reconocimiento del sustrato \rightarrow **Secuencia SXXXS.**

Fosforilación preparatoria en P + 4 Ser \rightarrow \uparrow Eficacia fosforilación.

Intervención en la enfermedad de Alzheimer

Hiperfosforilación de tau \rightarrow Impide la estabilización de la tubulina.

Intervención en splicing del RNAm de tau \rightarrow \uparrow tau-3R.

\downarrow unión de los microtúbulos \rightarrow Impide la reorganización sináptica.

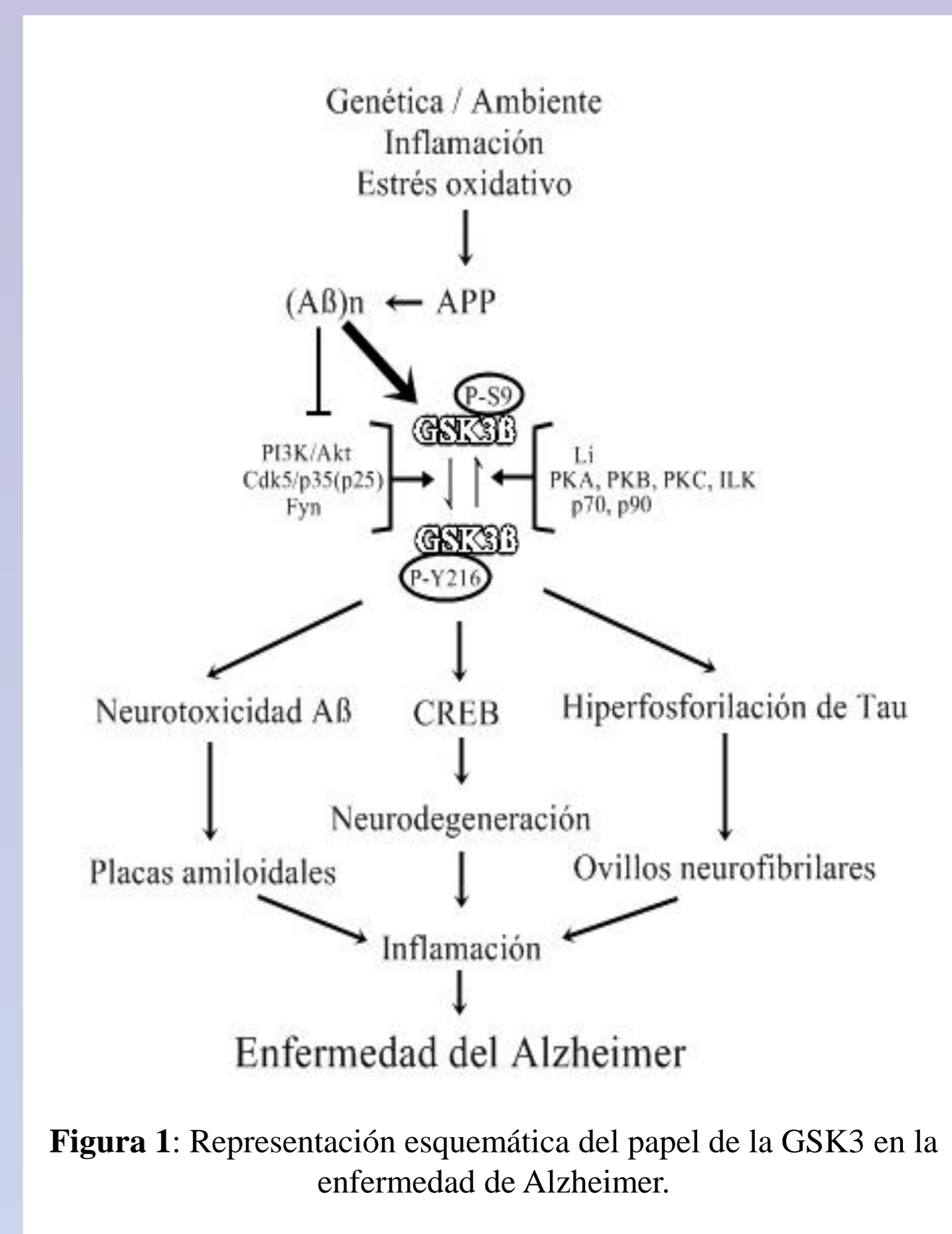


Figura 1: Representación esquemática del papel de la GSK3 en la enfermedad de Alzheimer.

Principales inhibidores

Cationes: Li^+

Competidor del Mg^{2+} .

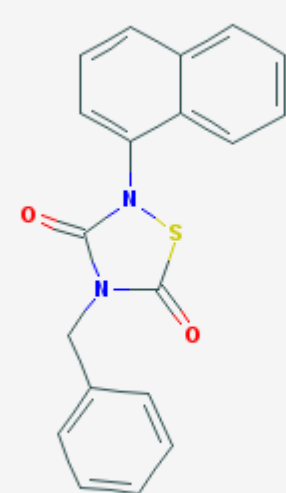
Activa quinastas intracelulares.

Fosforilación de Ser 9 (inhibición).

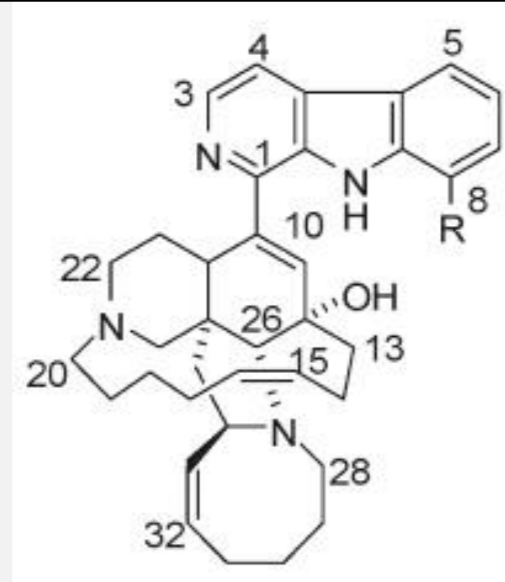
Inhibidores no ATP competitivos

Origen sintético

Origen natural

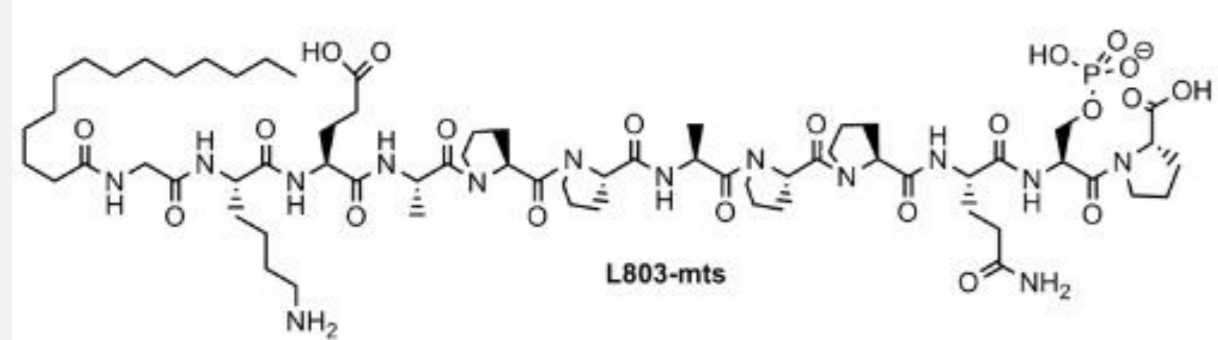


Deriv. TDZD: Tideglusib



1 R= H
2 R= OH
Manzamina

Peptidomimético



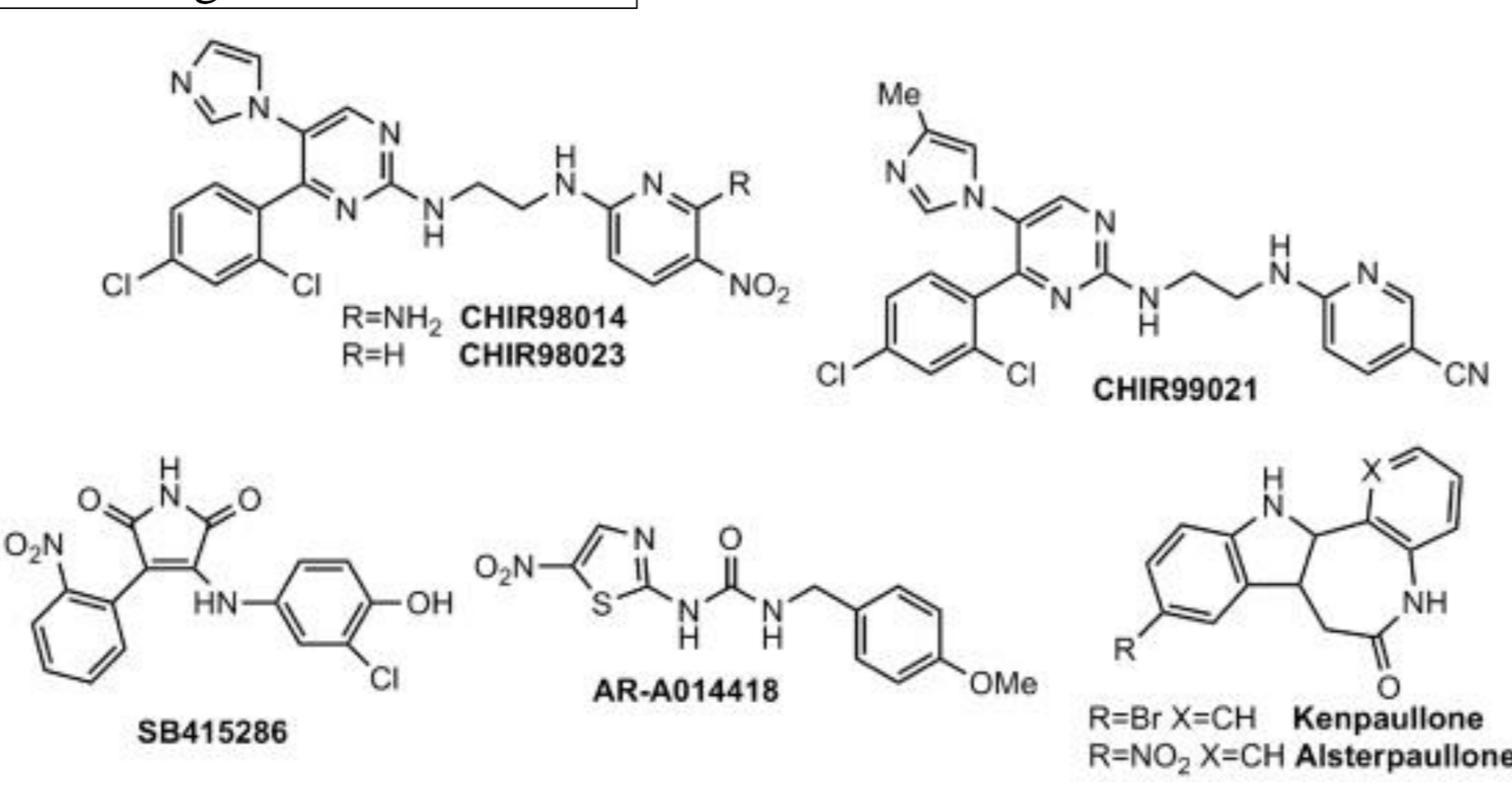
LB03-mts

Inhibidores ATP competitivos

Origen natural



Origen sintético



Diseño de inhibidores de GSK 3 β por técnicas computacionales

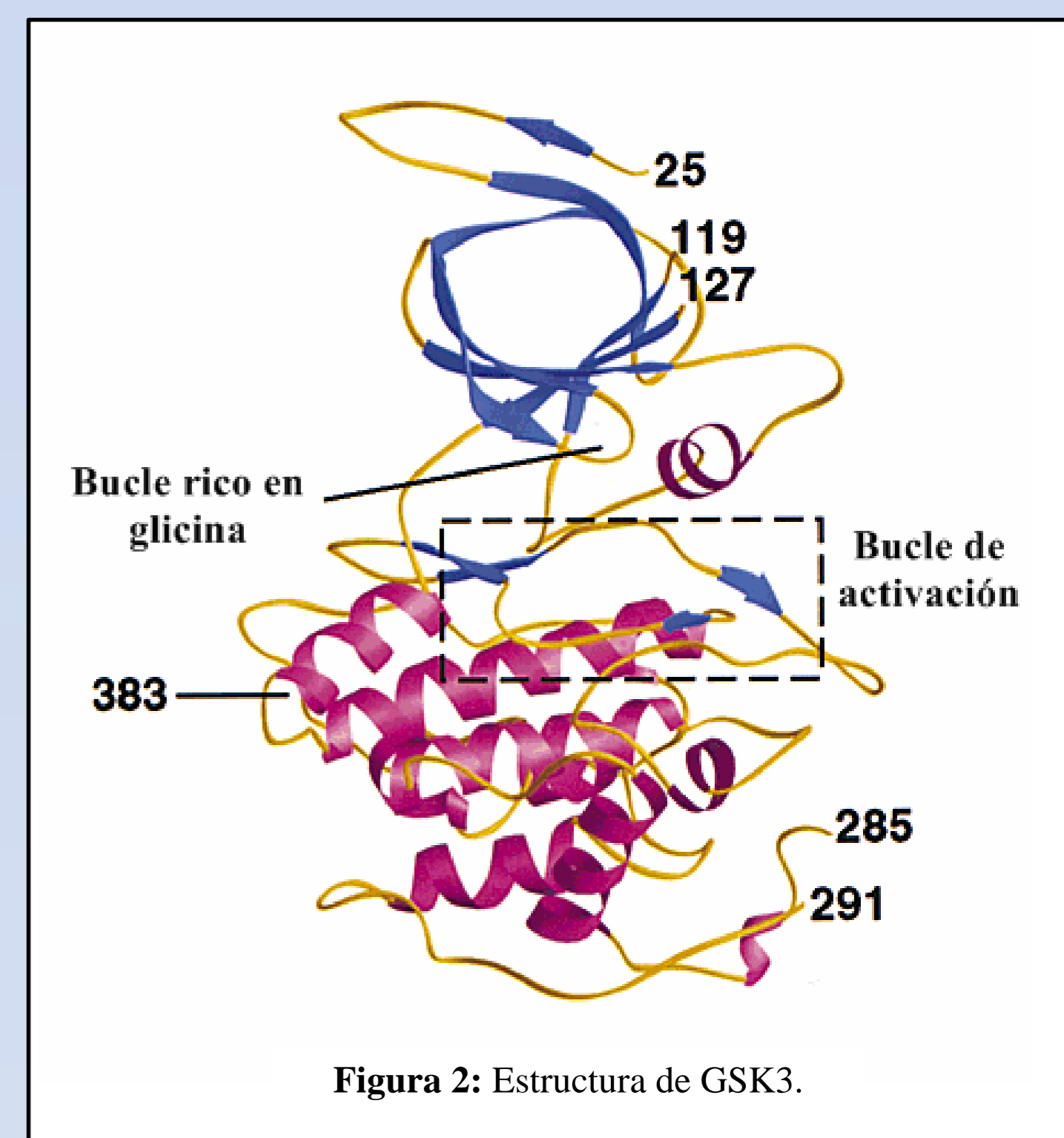


Figura 2: Estructura de GSK3.

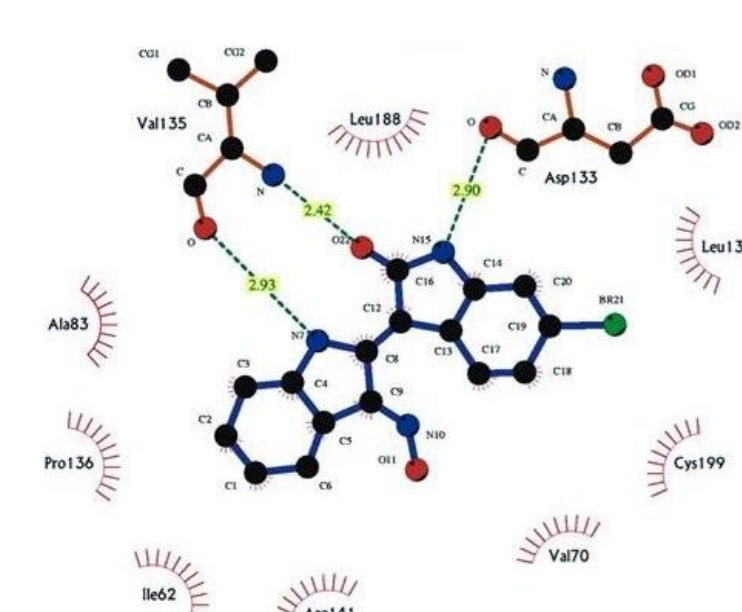


Figura 3: 6-BIO.

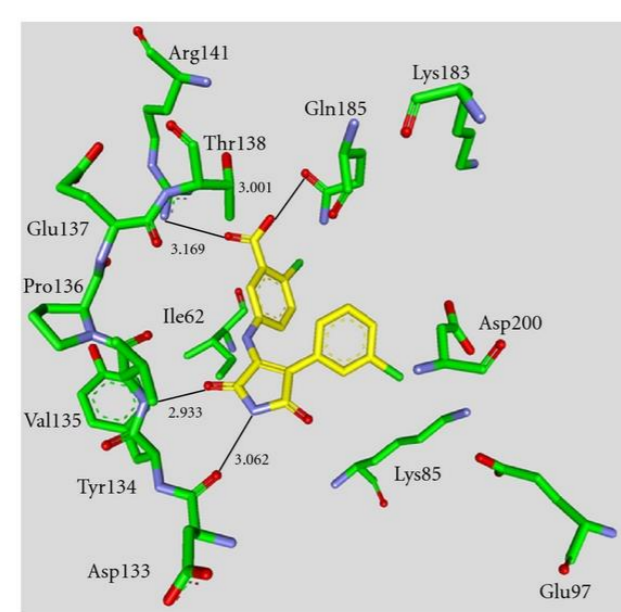


Figura 4: SB415286

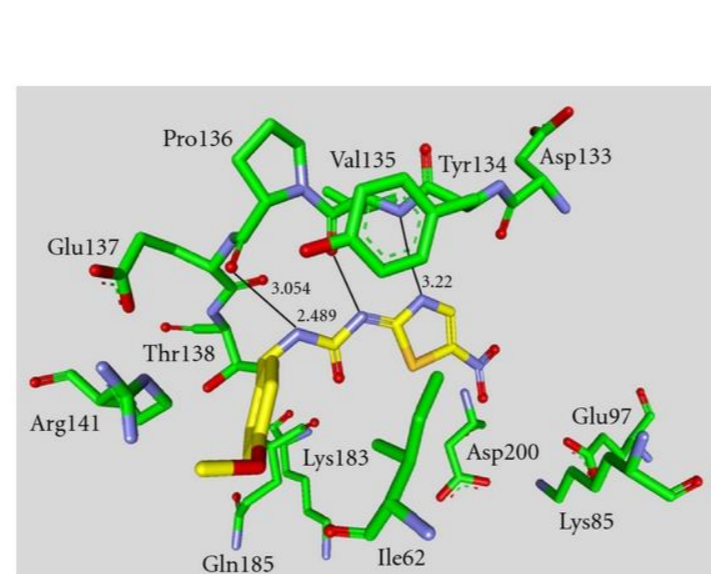


Figura 5: AR-A014418

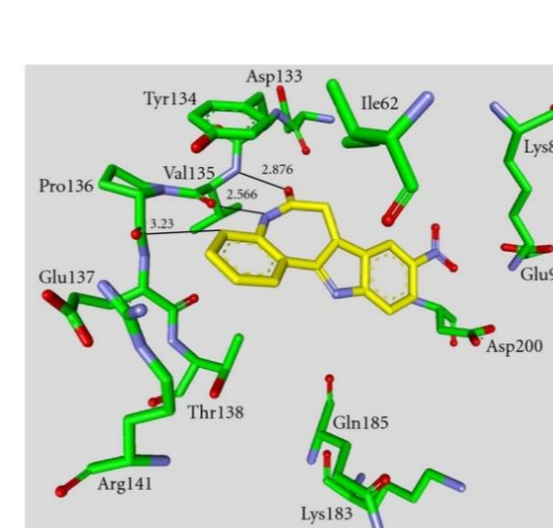


Figura 6: Paullones.

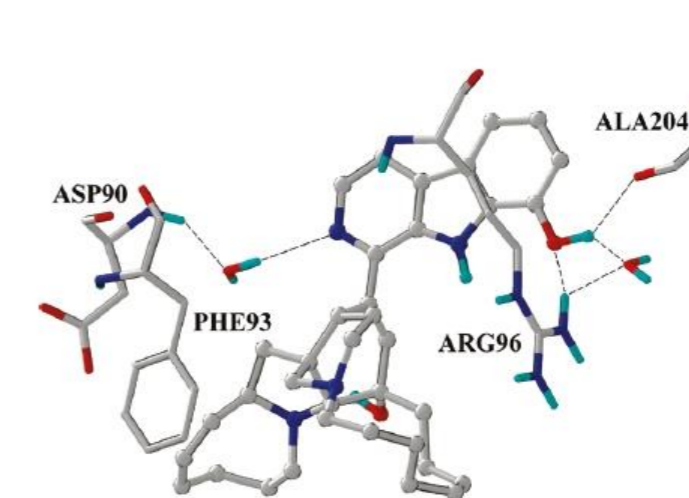


Figura 7: Manzamina.

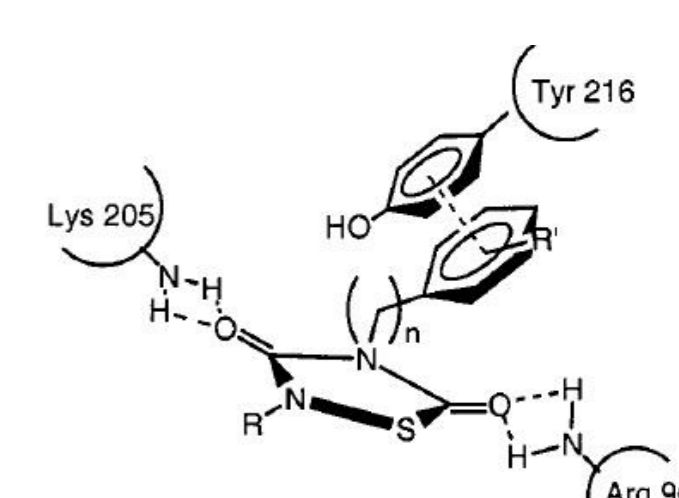


Figura 8: Deriv. TDZD.

Conclusiones

Posible futuro tratamiento, en terapia combinada.

Problemas no resueltos \rightarrow Mayor potencia, selectividad frente a otras quinastas.

Selección de la población para los ensayos: Terapias personalizadas.

Bibliografía

1. Lovestone S. et al. J. Alzheimers Dis. 2015, 45(1),75-88.
2. Diniz B.S. et al. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2013, 9,493-500.
3. Kramer T. et al. Int. J. Alzheimers Dis. 2012, 2012, 0-32.
4. Eldar-Finkelman H. et al. Front. Mol. Neurosci. 2011, 4(32),1-18.
5. Crews L. et al. Human Molec. Genet. 2010, 19(1), R12-R20.