



# Inhibidores de GSK3 $\beta$ en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

María Mateos Jiménez  
Trabajo de Fin de Grado

## Introducción

La enfermedad de Alzheimer es una neurodegeneración clínicamente caracterizada por la presencia de demencia y cuya prevalencia es de 46,8 millones de personas en el mundo en 2015. Su etiopatogenia es diversa, siendo la teoría de la cascada amiloidea junto con la hiperfosforilación de tau la más aceptada. Actualmente, la terapia farmacológica disponible no altera el progreso de la enfermedad, existiendo un vacío terapéutico.<sup>[1]</sup>

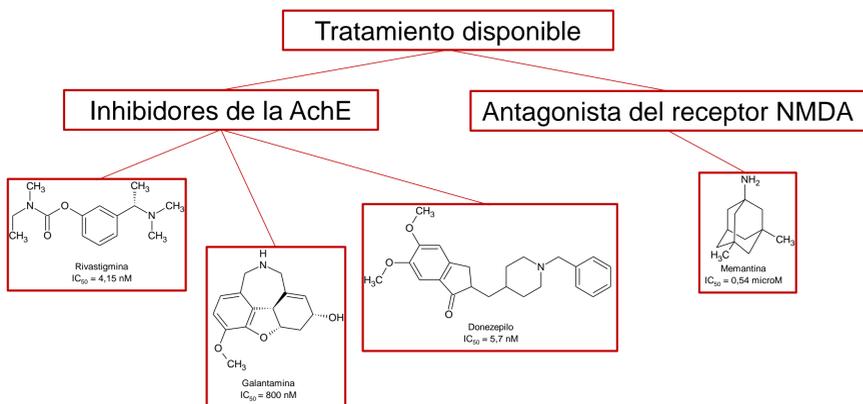


Fig.1. Principios activos de los fármacos utilizados para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer en la actualidad. AchE: acetilcolinesterasa; NMDA: N-metil-D-aspartato.<sup>[1]</sup>

## Objetivos

1. Profundizar en el conocimiento sobre la enzima GSK3 $\beta$  como diana terapéutica en la enfermedad de Alzheimer.
2. Estudiar y comparar los fármacos que la modulan mediante inhibición y que impiden la hiperfosforilación de la proteína Tau por GSK3 $\beta$ .

## Metodología

### Herramienta BUCea

La recopilación de datos se realizó mediante la búsqueda en BUCea por palabras clave y estuvo limitada a textos completos en línea, escritos en inglés o español, con fecha de publicación igual o posterior al 2000 y pertenecientes a cualquier biblioteca UCM.

### Programa ChemSketch

Se utilizó para la creación de las estructuras químicas expuestas.

## Resultados y discusión

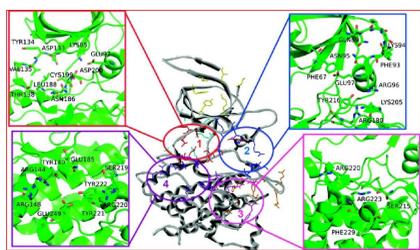


Fig.2. Aminoácidos involucrados en las regiones de unión en GSK3 $\beta$ .<sup>[2]</sup>

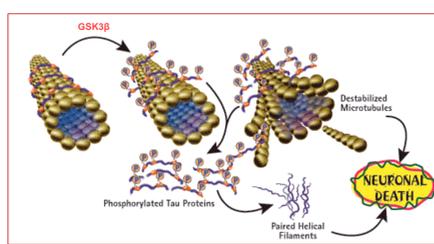


Fig.3. Hiperfosforilación de la proteína Tau por GSK3 $\beta$ .<sup>[3]</sup>

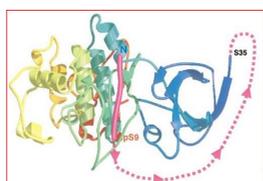


Fig.4. Autoinhibición de GSK3 $\beta$  promovida por la insulina vía Akt.<sup>[3]</sup>

La enzima GSK3 $\beta$  es una serina/treonina quinasa constitutivamente activa cuya sobreexpresión tiene lugar cuando las vías de señalización de la insulina y Wnt están suprimidas y que provoca una mayor fosforilación de la proteína tau por parte de GSK3 $\beta$ , originando ovillos neurofibrilares característicos de la enfermedad de Alzheimer.<sup>[3]</sup>

## Resultados y discusión

Inhibidor	IC <sub>50</sub>	Mecanismo de acción
Litio	2 nM	Compite con el Mg+2 y fosforila en Ser9
Tungsteno	Inhibición indirecta	Fosforila en Ser9

Fig.5. Cationes inhibidores de GSK3 $\beta$ . Terapia basada en tau.<sup>[3]</sup>

Inhibidor	Origen	IC <sub>50</sub>	Unión a GSK3 $\beta$
	Moluscos de las familias <i>Muricidae</i> y <i>Thaididae</i>	1,5 $\mu$ M	
	Esponjas marinas	3 $\mu$ M	
	Síntesis orgánica	0,6-7 nM	
	Síntesis orgánica	33 nM	

Fig.6. Inhibidores ATP-competitivos de GSK3 $\beta$ . Terapia basada en tau.<sup>[3,4]</sup>

Inhibidor	Origen	IC <sub>50</sub>	Unión a GSK3 $\beta$
	<i>Haliclona sp.</i>	10 $\mu$ M	
	Esponja <i>Ircina variabilis</i>	1,9 $\mu$ M	
	Síntesis orgánica	0,1-1 $\mu$ M	
	Síntesis orgánica	0,5 $\mu$ M	

Fig.7. Inhibidores ATP-no competitivos de GSK3 $\beta$ . Terapia basada en tau.<sup>[3,4]</sup>

## Conclusiones

- La enzima GSK3 $\beta$  es una serina/treonina quinasa cuya sobreexpresión está relacionada con la hiperfosforilación de tau.
- La terapia basada en tau es de gran interés ya que la presencia de ovillos neurofibrilares se correlaciona mejor con el grado de demencia presente en la enfermedad de Alzheimer que las placas seniles.
- Los inhibidores de GSK3 $\beta$  entrañan ciertos riesgos en relación con su selectividad y especificidad.
- Los inhibidores ATP-no competitivos están emergiendo como una estrategia prometedora.

## Bibliografía

1. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. *Lancet*. **2011**; 377: 1019-1031
2. Palomo V, Soteras I, Pérez DI, Pérez C, Gil C, Campillo NE. *J. Med. Chem.* **2011**; 54: 8461-8470
3. Eldar-Finkelman H, Martínez A. *Front. Mol. Neurosci.* **2011**; 4: 1-18
4. Dong-Young C, Hyukjae C. *Arch. Pharm. Res.* **2015**; 38: 139-170