

Rola kinazy syntazy glikogenu 3β w chorobach ośrodkowego układu nerwowego

The role of glycogen synthase kinase 3β in disorders of the central nervous system

Jan K. Nowak

Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2011; 6, 1: 25–35

Adres do korespondencji:

Jan K. Nowak
Katedra Psychiatrii
Uniwersytet Medyczny
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
jan.k.nowak@gmail.com

Streszczenie

Izofорма β kinazy syntazy glikogenu 3 (GSK 3β), enzymu występującego w szczególnie dużym stężeniu w ośrodkowym układzie nerwowym, ma kluczowe znaczenie dla jego prawidłowego rozwoju i funkcjonowania. Omówiono rolę GSK 3β w patogenezie chorób afektywnych, schizofrenii, choroby Alzheimera i innych chorób neurologicznych oraz w neurogenezie. Wysłunięto przypuszczenie, że fosforylacja GSK 3β przez nieselektywne inhibitory cyklooksygenazy (COX) może stanowić część mechanizmu, w którym wybrane nieselektywne inhibitory COX zmniejszają ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera oraz choroby Parkinsona. Szczególną uwagę zwrócono na potencjał terapeutyczny inhibitorów GSK 3β . Podano również informacje dotyczące regulacji aktywności GSK 3β w komórce, miejsca GSK 3β w szlaku przekazywania sygnału Wnt, związku GSK 3β z pamięcią, plastycznością neuronalną i rytmem okołodobowymi.

Słowa kluczowe: GSK 3β , zaburzenia nastroju, choroba Alzheimera, schizofrenia, neurogeneza.

Wstęp

Kinaza syntazy glikogenu 3 (GSK3), enzym zidentyfikowany przez Embi i wsp. w 1980 r., jest kinazą serynowo-treoninową pełniącą liczne funkcje. Przekazując sygnały komórkowe, fosforyluje ponad 40 różnych substratów, co ma znaczenie w patogenezie chorób ośrodkowego układu nerwowego (OUN), nowotworzeniu i rozwoju insulinooporności (Jope i Roh 2006; Lee i Kim 2007).

Kinaza syntazy glikogenu 3 ma dwie izoformy: GSK 3α oraz GSK 3β . Wykazują one 85-procentowe podobieństwo, przy czym koniec

Abstract

The β isoform of glycogen synthase kinase 3 enzyme (GSK 3β), which is found at particularly high concentrations in the central nervous system, is crucial for its proper development and functioning. The role of GSK 3β in the pathogenesis of affective disorders, schizophrenia and Alzheimer's disease, as well as its involvement in other neurological disorders and neurogenesis, is discussed. A hypothesis is proposed that inhibitory phosphorylation of GSK 3β induced by non-selective cyclooxygenase (COX) inhibitors mediates the non-selective COX inhibitors' Alzheimer's disease and Parkinson's disease risk-lowering effects. Throughout the review special attention is paid to the therapeutic potential of GSK 3β inhibitors. Supplementary information on GSK 3β cellular activity regulation, the place of GSK 3β in the Wnt signalling pathway, the link between GSK 3β and memory, neuroplasticity and circadian rhythms is provided.

Key words: GSK 3β , affective disorders, schizophrenia, Alzheimer disease, neurogenesis.

aminowy GSK 3β jest krótszy (Woodgett 1990, 1991).

Obie izoformy GSK3 są obecne w całym organizmie, choć GSK 3β występuje szczególnie w OUN (Woodgett 1990), a jej stężenie jest większe w neuronach niż w gleju (Takahashi i wsp. 1994, 2000). Produktem alternatywnego składowania genu jest wariant GSK 3β 2 zawierający insert długości 13 aminokwasów, odnawiany w ciałach neuronów (Mukai i wsp. 2002; Soutar i wsp. 2010).

Kinaza syntazy glikogenu 3β wyróżnia się wśród kinaz konstytutywną aktywnością w komórkach w fazie spoczynku (Hughes i wsp.

1993; Harwood 2001; Doble i Woodgett 2003). Regulacja aktywności GSK3 β odbywa się poprzez fosforylację, zmianę lokalizacji w komórce oraz wstępną fosforylację substratów GSK3 β przez inne kinazy (Jope i wsp. 2007). Podstawowe znaczenie ma obniżająca aktywność fosforylacja GSK3 β na pozycji Ser-9 (Stambolic i Woodgett 1994). Ufosforylowany koniec aminowy GSK3 β staje się dla niej pseudosubstratem, zajmując miejsce wiązania grup fosforanowych znajdujących się na wstępnie ufosforylowanych potencjalnych substratach. Fosforylacja Ser-9 GSK3 β blokuje tym samym aktywność GSK3 β względem substratów wymagających wstępnej fosforylacji, ale nie hamuje funkcji skierowanej na substraty, które takiej fosforylacji nie wymagają, czyli przede wszystkim składniki szlaku Wnt (Frame i wsp. 2001). Aktywująca GSK3 β fosforylacja na pozycji Tyr-216 (Wang i wsp. 1994) jest autofosforylacją (Cole i wsp. 2004). Fosforylowany może być także koniec karboksylowy GSK3 β , co prowadzi do obniżenia ogólnej aktywności GSK3 β , w tym aktywności względem substratów niewymagających wstępnej fosforylacji (Thornton i wsp. 2008).

Przedmiotem niniejszej pracy poglądowej jest rola GSK3 β , choć tam, gdzie to niezbędne, omówiono również wyniki badań dotyczących GSK3 bez rozróżnienia na izoformy.

Miejsce kinazy syntazy glikogenu β w szlaku Wnt

Szlak przekazywania sygnału Wnt jest zaangażowany m.in. w embriogenezę, proliferację komórek i nowotworzenie (Miller 2002). Jego rola jest kluczowa dla realizacji planu ciała organizmów wielokomórkowych. Skrót Wnt powstał z połączenia nazwy genu *Wg* (*wingless*), regulującego proces segmentacji u *Drosophila melanogaster*, z nazwą rodziny genów *Int*, związanych z mysim wirusem raka sutka (*mouse mammary tumor virus* – MMTV). Homologię *Wg* oraz *Int* wykazano w 1987 r. (Rijsewijk i wsp. 1987).

W ramach Wnt aktywacja błonowych receptorów z rodziny *Frizzled* prowadzi do aktywacji białek *Dishevelled* w cytozolu (Medina i Steinbeisser 2000). *Dishevelled* aktywują kinazę białkową B (AKT), która ma hamujący wpływ na GSK3 β (Fukumoto i wsp. 2001). Wyłączenie GSK3 β , która uprzednio fosforylowała β -kateninę, prowadząc do jej degradacji, skutkuje zwiększeniem stężenia β -kateniny. W konsekwencji β -katenina przemieszcza się do jądra komórkowego, gdzie aktywuje czynniki trans-

krypcyjne z rodziny TCF/LEF (Rayasam i wsp. 2009) (ryc. 1.).

Kinaza syntazy glikogenu β prowadzi fosforylację β -kateniny w multimerycznym kompleksie, w którym znajdują się dodatkowo wiążące β -kateninę białko *adenomatous polyposis coli* (APC) oraz pełniące funkcję strukturalną białko aksyna. Struktura kompleksu zapewnia skuteczne wiązanie β -kateniny i jej łatwiejszą fosforylację (Rubinfeld i wsp. 1996; Seidensticker i Behrens 2000). Ufosforylowana β -katenina jest kierowana do degradacji proteasomalnej.

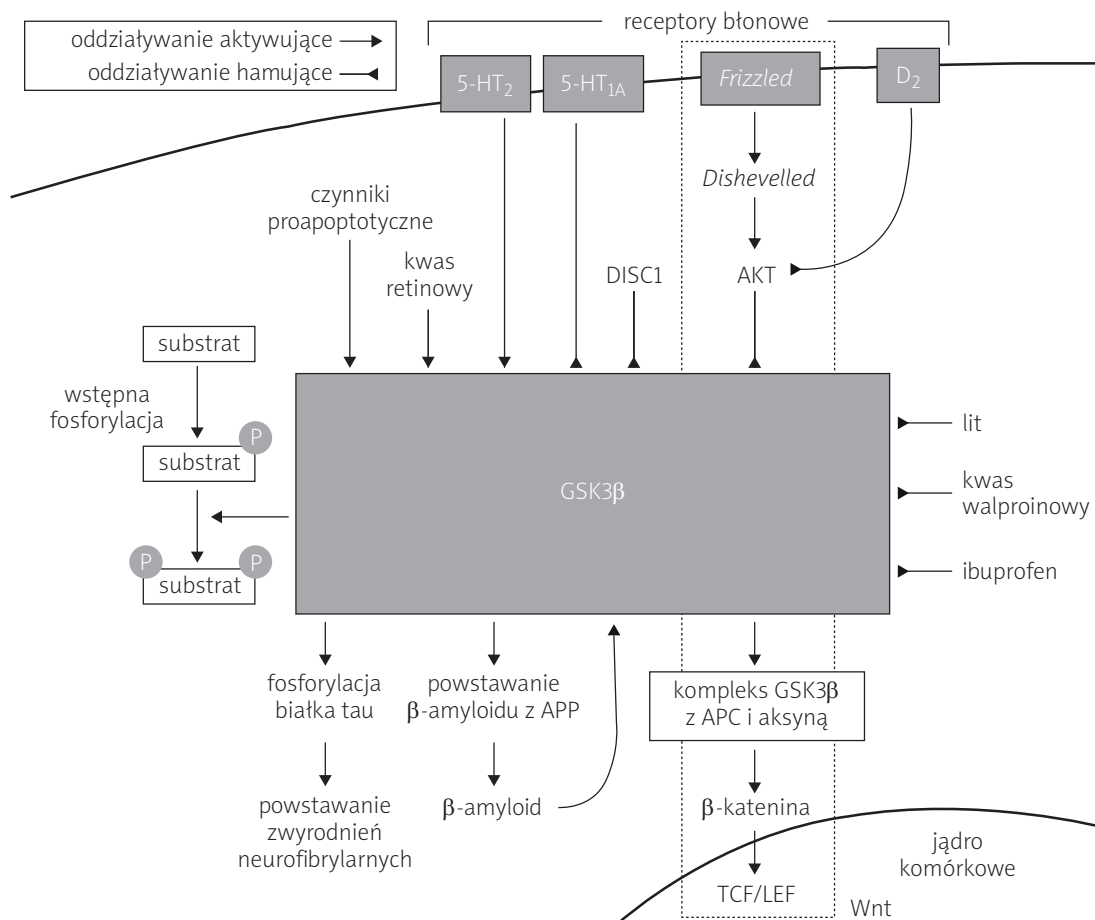
Kinaza syntazy glikogenu β a pamięć, plastyczność neuronalna i rytmy okołodobowe

Niedawno wskazano na kluczową rolę insulinopodobnego czynnika wzrostu II (*insulin-like growth factor* – IGF-II) w konsolidacji i wzmocnieniu pamięci; w tym działaniu IGF-II pośredniczy synaptyczna GSK3 β (Chen i wsp. 2011).

Synaptyczna GSK3 β reguluje również hamowanie długofalowego osłabienia synaptycznego (*long-term depression* – LTD) przez długofalowe wzmocnienie synaptyczne (*long-term potentiation* – LTP), w czasie którego aktywność GSK3 β jest osłabiana. Proces ten wiąże się z aktywacją receptora NMDA oraz osi PI3K-AKT, która upośledza zdolność synapsy do wejścia w LTD przez godzinę po zainicjowaniu LTP. Można wnioskować, że przedstawiony mechanizm pozwala na wstępną konsolidację pamięci (Peineau i wsp. 2007).

Kinaza syntazy glikogenu β wywiera także wpływ na przekąźnictwo GABA-ergiczne, fosforylując główne białko strukturalne synaps GABA-ergicznych – gefyrynę. Zniesienie tej fosforylacji zwiększa częstość występowania GABA-ergicznych prądów postsynaptycznych w hodowlach neuronów hipokampalnych (Tyagarajan i wsp. 2010). Znaczenie GSK3 w plastyczności synaptycznej podsumowują Peinau i wsp. (2008).

Na zaangażowanie GSK3 β w regulację rytmy okołodobowych, która może być zaburzona w chorobach afektywnych, wskazują doniesienia o stabilizacji receptora jądrowego REV-ERB α przez GSK3 β i wywoływanej przez zniesienie tej stabilizacji zastosowaniem litu aktywacji związanego z funkcją zegara biologicznego genu *BMAL1* (Yin i wsp. 2006; Hirota i wsp. 2008). Warto dodać, że u myszy z mutacją w genie *CLOCK*, którego produkt tworzy heterodimer z *BMAL1*, stwierdza się



5-HT_{1A} – receptor serotonergiczny typu 1A, 5-HT₂ – receptor serotonergiczny typu 2, AKT – kinaza białkowa B, APC – adenomatous polyposis coli, APP – białko prekursorowe amyloidu, D₂ – receptor dopaminergiczny typu 2, DISC1 – disrupted in schizophrenia 1, TCF/LEF – rodzina czynników transkrypcyjnych TCF/LEF, Wnt – wyróżniony fragment rybciny wskazuje szlak przekazywania sygnału Wnt (opis w tekście)

Ryc. 1. Miejsce kinazy syntazy glikogenu β (GSK3 β) w szlaku Wnt oraz wybrane czynniki regulujące jej aktywność

nadaktywność, którą można odwrócić podaniem litu (Roybal i wsp. 2007).

Rola kinazy syntazy glikogenu β w neurogenезie

Kinaza syntazy glikogenu β odgrywa rolę w podziałach neuronalnych komórek progenitorowych, migracji nowo powstałych neuronów, ich polaryzacji oraz wzroście aksonu i jego ukierunkowywaniu (Boku i wsp. 2009; Hur i Zhou 2010).

Przekazywanie sygnałów za pośrednictwem GSK3 ma kluczowe znaczenie dla proliferacji i różnicowania neuronalnych komórek progenitorowych w rozwoju mózgu (Kim i wsp. 2009). Podczas gdy inaktywacja GSK3 promuje ich proliferację, wzmożenie aktywności GSK3 prowadzi do ich przyspieszonego różnicowania. U myszy z usuniętym genem *DISC1* (*disrupted in schizophrenia 1*) zaobserwowano zmniejszenie puli neuronalnych komórek progenitorowych

i ich przedwczesne różnicowanie. Wiąże się to ze zniesieniem bezpośredniego hamującego wpływu DISC1 na hamującą aktywność GSK3 β względem działającej promitotycznie β -kateniny (Mao i wsp. 2009). Podawanie myszom z usuniętym genem *DISC1* inhibitorów GSK3 pozwala na prawidłowy rozwój. Promowanie różnicowania neuronalnych komórek progenitorowych stwierdzano także w obecności kwasu retinowego, który zmniejsza fosforylację GSK3 β na pozycji Ser-9 (Benkoussa i wsp. 2002) i zwiększa ekspresję *GSK3B* (Castaño i wsp. 2010). Powyższa sytuacja stanowi ciekawy przykład regulacji aktywności GSK3 β poprzez stymulowanie, a nie hamowanie jej aktywności (Siegenthaler i wsp. 2009).

W wyniku podziału neuronalnej komórki progenitorowej powstają komórka progenitorowa oraz neuron lub pośrednia komórka progenitorowa. Kinaza syntazy glikogenu β zdaje się przyczyniać do występowania tej asymetrii, ponieważ podczas podziału ufosforylowana

β -katenina jest dziedziczona asymetrycznie (Fuentelba i wsp. 2008). Różna aktywność GSK3 w dwóch komórkach potomnych ma też pośredniczyć w odłączaniu się komórki przeznaczonej do różnicowania od strefy podkomorowej i rozpoczynaniu migracji. Komórka progenitorowa pozostaje zakotwiczona w strefie podkomorowej dzięki obecności nineiny, która w drugiej komórce, o większej aktywności GSK3, zostanie ufosforylowana i skierowana do degradacji proteasomalnej (Hong i wsp. 2000; Didier i wsp. 2008). W świetle ostatnich doniesień za zasadniczy włącznik migracji neuronalnej można jednak uznać DISC1, którego fosforylacja na Ser-710 prowadzi do rekrutacji do centrosomu białek zespołu Bardeta-Biedla (*Bardet-Biedl syndrome* – BBS) (Ishizuka i wsp. 2011).

W trakcie migracji neurony zaczynają wytwarzać aksony i dendryty. Dla tego procesu polaryzacji jest konieczne, ale i wystarczające, by aktywność kontrolującej dynamikę mikrotubularną GSK3 β była asymetryczna. Występująca w nowo powstającym aksonie GSK3 β jest blokowana fosforylacją Ser-9. Ekspresja mutantu GSK3 β -Ser9Ala, który nie może być tą fosforylacją unieczynniony, zapobiega powstawaniu aksonu. Zastosowanie inhibitorów GSK3 lub usunięcie funkcji genu *GSK3B* prowadzi na tym etapie do zaburzenia polaryzacji, tj. powstawania licznych aksonów. Co więcej, w wyniku miejscowej inhibicji GSK3 wypustki dendrytyczne przekształcają się w aksony (Jiang i wsp. 2005; Yoshimura i wsp. 2005).

Zablokowanie aktywności GSK3 β na krawędzi powstającego aksonu mogłoby z kolei wynikać z działania kompleksu PAR6-PKC ζ i być zależne od małej GTP-azy CDC42. Skutkiem fosforylacji GSK3 β jest zwiększona interakcja APC z końcami plus mikrotubul, prowadząca do ich stabilizacji (Schlessinger i wsp. 2007).

Ciekawe doniesienie z 2010 r. wskazuje na wyjątkową rolę wariantu GSK3 β 2 we wzroście aksonu (Castaño i wsp. 2010). Wyciszenie samego GSK3 β 2 zapobiega indukowanemu kwasem retinowym wzrostowi aksonu w komórkach neuroblastoma SH-SY5Y i szczurzych neuronach korowych. Ektopowa ekspresja GSK3 β 2 prowadzi do wzrostu aksonu nawet przy nieobecności kwasu retinowego. Jak wykazano, GSK3 β 2 fosforyluje białko τ tylko w niektórych miejscach normalnie fosforylowanych przez GSK3 β 1. Opisana różnica w funkcji GSK3 β 1 i GSK3 β 2 umożliwia opracowanie inhibitorów GSK3 β 1, które nie zmniejszałyby korzystnego wpływu GSK3 β 2 na wzrost aksonu.

Inhibitory kinazy syntazy glikogenu 3 β

Odkrycie działania normotymicznego litu przez Johna Cade'a w 1949 r. zapoczątkowało rozwój psychofarmakologii (Cade 1949), ale do uznania skuteczności tego jonu w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) doprowadziło dopiero wyjątkowe w swojej konstrukcji badanie kontrolowane placebo (Baastrup i wsp. 1970). Obecnie zainteresowanie litem ponownie wzrasta, co ma związek z potencjałem terapeutycznym inhibicji GSK3 β .

Wiadomo, że lit prowadzi do obniżenia poziomu aktywności GSK3 nie tylko poprzez zwiększenie fosforylacji Ser-9 (De Sarno i wsp. 2002; Jope 2003), ale również kompetycję z jodem Mg^{2+} o jedno z dwóch miejsc jego wiązania na GSK3 (Ryves i Harwood 2001; Ryves i wsp. 2002) oraz negatywny wpływ na transkrypcję genu *GSK3B* (Mendes i wsp. 2009). Ostatnie doniesienia dotyczące klinicznej neuropsychofarmakologii litu zostały podsumowane w pracy poglądowej Rybakowskiego (2011).

Pierwsze związki, które określono jako inhibitory GSK3 β , to paulony, indyrybiny i bisindolowe maleimidy (Martinez i Perez 2008). Cechują się one niską selektywnością. Wykazują ponadto niekorzystne działanie kompetycyjne względem miejsca wiązania ATP, podobnie jak mała cząsteczka amino-tiazolowa A0114418. Pierwszymi inhibitorami GSK3 β pozbawionymi tej cechy były lidinony TDZD. Do tej grupy dodano później związki z innych klas, które jednak nie były tak selektywne, jak działające w nanomolarnych stężeniach furopirymidyny. W nanomolarnych stężeniach mają także działać makrocycliczne bisindolowe związki maleimidowe (Martinez i Perez 2008). W 2009 r. Zhong i wsp. donieśli o opracowaniu nowej cząsteczki, będącej silnie specyficznym inhibitorem GSK3, 3F8 (Zhong i wsp. 2009).

Ponieważ gen dla β -kateniny, *CTNNB1*, jest onkogenem, dyskusja dotycząca potencjalnych problemów związanych z zastosowaniem nowych inhibitorów GSK3 β w warunkach klinicznych dotyczy ryzyka nowotworzenia. Przedstawiane argumenty wskazują na możliwość istnienia bezpiecznego okna terapeutycznego zapewniającego ok. 25-procentowy spadek aktywności GSK3 β , co miałyby odpowiadać spadkowi aktywności GSK3 wywołanemu terapią litem (Yamamoto i wsp. 1999; O'Brien i wsp. 2004).

Wobec powyższego może być zaskakujące, że inhibicja GSK3 jest coraz częściej postrzegana jako działanie, które można wykorzystać w onkologii, np. w leczeniu białaczek (Song i wsp. 2010), glejaka wielopostaciowego (Korur i wsp. 2009; Aguilar-Morante i wsp. 2010; Li i wsp. 2010), raka jelita grubego (Shakoori i wsp. 2005) czy raka jajnika (Cao i wsp. 2006). Należy wspomnieć również o potencjale terapeutycznym inhibitorów GSK3 β w leczeniu cukrzycy typu 2, jest to jednak temat wykraczający poza ramy tego opracowania (Frame i Zheleva 2006).

W latach 2000–2008 liczba składanych wniosków o ochronę patentową nowo opracowanych inhibitorów GSK3 β systematycznie wzrastała (w 2008 r. złożono ich 136), nie przełożyło się to jednak na wzrost liczby prowadzonych badań klinicznych (Phukan i wsp. 2010). W kwietniu 2011 r. w rejestrze badań klinicznych Narodowych Instytutów Zdrowia USA (*National Institutes of Health* – NIH) można było znaleźć informacje tylko o dwóch prowadzonych badaniach klinicznych inhibitorów GSK3: nad właściwościami modyfikującymi przebieg choroby litu w chorobie Alzheimera oraz TDZD NP031112 w postępującym porażeniu nadjądrowym.

Rola kinazy syntazy glikogenu β w chorobach afektywnych

Na znaczenie GSK3 w patogenezie i leczeniu chorób afektywnych po raz pierwszy zwrócił uwagę fakt, że stosowany w terapii ChAD lit jest inhibitorem GSK3 (Klein i Melton 1996; Stambolic i wsp. 1996). W wypadku stężeń litu we krwi osiąganych w praktyce klinicznej odnotowuje się spadek aktywności mózgowej GSK3 (Gould i wsp. 2004), a w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej osób z ChAD leczonych litem obserwuje się 8-krotne zwiększenie stężenia GSK3 β fosforylowanej na pozycji Ser-9 względem zdrowej grupy kontrolnej (Li i wsp. 2007).

Rolę GSK3 β w ChAD podkreśliła identyfikacja w regionie promotorowym *GSK3B* polimorfizmu pojedynczego nukleotydu mającego wpływ na odpowiedź na leczenie litem oraz na wiek wystąpienia ChAD (Benedetti i wsp. 2004, 2005). Znaczenie polimorfizmu T-50C w terapii litem nie zostało potwierdzone (Szczepankiewicz i wsp. 2006), wykazano jednak jego związek z występowaniem ChAD typu II (Szczepankiewicz i wsp. 2006).

Innym lekiem normotymicznym wpływającym na funkcję GSK3 β jest kwas walproinowy.

Blokuje on działanie GSK3 β w stężeniach uzyskiwanych w praktyce klinicznej poprzez zwiększenie odsetka cząsteczek GSK3 β ufosforylowanych na Ser-9 (Chen i wsp. 1999; De Sarno i wsp. 2002; Li i wsp. 2010).

Stosowane w leczeniu depresji imipramina oraz fluoksetyna prowadzą do fosforylacji GSK3 β na pozycji Ser-9 w mechanizmie, w którym biorą udział receptory serotoninerгіczne 5-HT_{1A} i 5-HT₂. Pobudzenie receptora 5-HT_{1A} prowadzi do zwiększenia stężenia fosfo-Ser-9-GSK3 β , pobudzenie receptorów 5-HT₂ ma natomiast skutek odwrotny. Wynikające z pobudzenia serotoninerгіcznego zwiększenie poziomu ufosforylowanej na pozycji Ser-9 GSK3 β jest więc zależne od równowagi w przekaźnictwie serotoninerгіcznym (Li i wsp. 2004).

W mysim modelu depresji opartym na mutacji w genie dla hydroksylazy tryptofanu 2 wytwarzanie serotoniny jest obniżone o 80%. Farmakologiczna lub genetyczna inaktywacja GSK3 β prowadzi u tych zwierząt do unormowania zachowania (Beaulieu i wsp. 2008). Warto zauważyć, że myszy z nadekspresją GSK3 β są przedstawiane jako zwierzęcy model manii (Prickaerts i wsp. 2006), a u myszy, u których dochodziło do nadekspresji β -kateniny, obserwuje się zachowania typowe dla stanu po podaniu litu oraz pewien stopień uodpornienia na efekty działania amfetaminy (Gould i wsp. 2007).

Badania genetyczne również wskazują na znaczenie GSK3 β w chorobach afektywnych (Luykx i wsp. 2010). W jednym z badań u pacjentów z ChAD częstość zmienności liczby kopii genu *GSK3B* wynosi 4,4% vs 0,4% w grupie kontrolnej (Lachman i wsp. 2007). Z kolei Inkster i wsp. (2009) opisują zależność objętości substancji szarej u pacjentów z depresją dużą od polimorfizmów pojedynczych nukleotydów w genie *GSK3B* oraz wskazują polimorfizmy pojedynczych nukleotydów związane ze zmianami strukturalnymi w mózgu osób z depresją dużą w genach kodujących białka kanonicznego szlaku przekazywania sygnału Wnt (Inkster i wsp. 2010). Analiza przeprowadzonych do 2009 r. *genome-wide association studies* (GWAS) również wskazuje na znaczenie GSK3 β w ChAD (Le-Niculescu i wsp. 2009).

W mózgu osób, które zmarły w wyniku samobójstwa, wykazano o ponad połowę większą niż w grupie kontrolnej aktywność GSK3 β (Karege i wsp. 2007). U innych pacjentów z zaburzeniami afektywnymi, którzy popełnili samobójstwo, w badaniach tkanki mózgowej

stwierdzono zmniejszoną aktywność AKT, co wpływa hamująco na GSK3 β (Hsiung i wsp. 2003).

Z ostatnich doniesień ukazujących nowe perspektywy terapeutyczne warto wspomnieć pracę Du i wsp. (2010), w której przedstawili oni dane świadczące o fosforylacji lekkiego łańcucha kinezy 2 (KLC2) przez GSK3 β , co skutkowało odłączeniem KLC2 od receptora dla kwasu glutaminowego GluR1. Specyficzny inhibitor fosforylacji KLC2 przez GSK3 β , peptyd TAT-KLCpCDK, wykazuje w dwóch zwierzęcych modelach depresji działanie podobne do przeciwdepresyjnego, a jednocześnie zapobiega wystąpieniu indukowanej amfetaminą nadaktywności.

Dowody na znaczenie GSK3 β w patogenezie chorób afektywnych czynią ją ciekawym celem terapeutycznym, a coraz lepsza znajomość mechanizmów, w które jest zaangażowana, sprawia, że racjonalne opracowanie selektywnie działających leków staje się coraz bardziej realne.

Kinaza syntazy glikogenu 3 β w patogenezie schizofrenii

Jednego z najbardziej przekonujących argumentów na rzecz zaangażowania GSK3 β w patogenezie schizofrenii dostarczają Kozlovsky i wsp. (2005). W badaniach pośmiertnych osób chorych na schizofrenię autorzy ci wykazali ponad 40-procentowe zmniejszenie aktywności i stężenia GSK3 w korze czołowej oraz podobny spadek poziomu mRNA GSK3 β w grzbietowo-bocznej korze przedczołowej (*dorsolateral prefrontal cortex* – DLPFC), przy czym aktywność i stężenie GSK3 w korze potylicznej były prawidłowe.

W innym badaniu obejmującym analizę próbek mózgowia pochodzących od osób chorych na schizofrenię stwierdzono obniżony poziom AKT1 oraz związany z nim spadek fosforylacji Ser-9 GSK3 β . Podawanie haloperidolu myszom zwiększa fosforylację AKT1, co mogłoby wskazywać na mechanizm działania tego neuroleptyku w schizofrenii (Emamian i wsp. 2004).

Interesująca jest także rola GSK3 β w mechanizmach przekazywania dopaminergicznego. W 2004 r. Beaulieu i wsp. wykazali, że aktywacja receptora D₂ prowadzi do zmniejszenia aktywności AKT oraz że farmakologiczna lub genetyczna blokada aktywności GSK3 β może zmniejszać odpowiedź myszy na amfetaminę. Rok później wykazano zwiększenie stężenia β -kateniny i poziomu GSK3 po podaniu klozapiny, haloperidolu lub risperidonu i wysu-

nięto hipotezę, że wpływ na GSK3 jest wspólną cechą leków przeciwpsychotycznych, niezależnie od klasy, i że zachodzi on właśnie za pośrednictwem receptora D₂ (Alimohamad i wsp. 2005).

Następnie stwierdzono, że podawanie myszom risperidonu, olanzapiny lub kwetiapi-ny skutkuje zwiększeniem fosforylacji Ser-9 GSK3 β w sposób zależny od dawki oraz że dodanie do risperidonu imipraminy lub fluoksetyny podnosi poziom tej fosforylacji bardziej niż każdy z tych środków osobno (Li i wsp. 2007).

Kinaza syntazy glikogenu 3 oddziałuje również z aminowym końcem białka *disrupted in schizophrenia 1* (DISC1), odgrywającego rolę w patogenezie schizofrenii. Z tym samym obszarem DISC1 wiąże się fosfodiesteraza-4B (PDE4B) (Lipina i wsp. 2011), która także wydaje się mieć znaczenie w schizofrenii i depresji. Więcej informacji na temat wiązania DISC1 przez różne białka można znaleźć w pracy Bradshaw i Porteous (2010).

Kinaza syntazy glikogenu 3 β w patogenezie choroby Alzheimera – perspektywy terapeutyczne

Występujące w chorobie Alzheimera zwyrodnienia neurofibrylarne powstają w wyniku asocjacji hiperfosforylowanego białka τ z mikrotubulami. Jak wykazano *in vivo*, GSK3 β jest kinazą τ w mózgu (Brownlees i wsp. 1997; Takashima i wsp. 1998), a pojawienie się zwyrodnień neurofibrylarnych poprzedzone jest somatodendrytycznym nagromadzeniem i aktywacją GSK3 β (Leroy i wsp. 2007).

Drugim istotnym substratem GSK3 β jest cytoplazmatyczna domena białka prekursorowego amyloidu (*amyloid precursor protein* – APP). Stanowi ono źródło β -amyloidu odkładającego się w złożach, których obecność, obok zwyrodnień neurofibrylarnych, jest jedną z charakterystycznych cech choroby Alzheimera.

Zastanawiające jest, że podczas gdy fosforylacja APP przez GSK3 β przyczynia się do powstawania β -amyloidu, sam β -amyloid aktywuje GSK3 β , pogłębiając patologiczną agregację białka τ oraz prowadząc do zaburzeń transportu aksonalnego (Takashima i wsp. 1995; Terwel i wsp. 2008). Z kolei upośledzenie transportu aksonalnego nie wynika z destabilizacji mikrotubul, ale z bardziej subtelnych zależności, obejmujących aktywację receptorów dla NMDA w obecności oligomerów β -amyloidu, i jest zależne od aktywności GSK3 β (Decker i wsp. 2010).

Zachodząca w chorobie Alzheimera apoptoza neuronów również wiąże się z GSK3 β . Wykazano, że bodźce proapoptotyczne aktywują GSK3 β , prowadząc do jej zwiększonej fosforylacji na Tyr-216 i indukując jej przesunięcie do jądra komórkowego, co przyczynia się do apoptozy (Bhat i wsp. 2000). Z kolei działający neuroprotekcynie płytkowy czynnik wzrostu CC (*platelet-derived growth factor CC* – PDGF-CC) moduluje aktywność GSK3 β , zwiększając hamującą fosforylację Ser-9 i zmniejszając aktywującą fosforylację Tyr-216 (Tang i wsp. 2010).

Co ciekawe, działające neuroprotekcynie inhibitory GSK3 β (Jope i Bijur 2002) mogą wywierać korzystny wpływ poprzez ułatwienie przechodzenia insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (*insulin-like growth factor 1* – IGF-1), działającego neuroprotekcynie, do mózgu. Zwiększenie wychwytu IGF-1 jest związane z poprawą sprawności megaliny, kluczowego regulatora transportu IGF-1 w splocie naczyniówkowym (Bolós i wsp. 2010).

Zainteresowanie GSK3 β znajduje odbicie w liczbie eksperymentów mających wykazać potencjał terapeutyczny jej inhibitorów. Przekonanie, że potencjał ten może być bardzo istotny, wzmocnili Engel i wsp. (2006), obserwując w mysim modelu choroby Alzheimera z kondycjonowaną nadekspresją *GSK3B* powrót fenotypu do normy po wyłączeniu transgenu.

W badaniach nad wykorzystaniem litu w modelach zwierzęcych wykazano, że przy stężeniach osiągalnych w praktyce klinicznej lit zmniejsza powstawanie złożeń β -amyloidu (Su i wsp. 2004), redukuje obciążenie zwyrodnieniami neurofibrylarnymi poprzez zwiększenie ubiquitynacji ich składników (Nakashima i wsp. 2005), obniża poziom fosforylacji białka τ , hamując postęp choroby (Engel i wsp. 2006), ale nie odwraca całkowicie jej oznak (Caccamo i wsp. 2007).

Niedawno opublikowane dane (Gao i wsp. 2011) wskazują, że ibuprofen obniża ryzyko wystąpienia choroby Parkinsona o 27% ($p < 0,0001$). Wcześniej obserwowano wpływ nieselektywnych inhibitorów cyklooksygenazy (COX) na obniżenie ryzyka wystąpienia choroby Alzheimera i poszukiwano molekularnej interpretacji tego zjawiska (Townsend i Praticò 2005). Dążąc do określenia przyczyny profilaktycznego wpływu inhibitorów COX na występowanie raka jelita grubego, stwierdzono, że ibuprofen indukuje fosforylację GSK3 β (Grenspan i wsp. 2011). Wymagałby zatem uwagi ewentualny wpływ indukowanej inhibitorami COX fosforylacji GSK3 β w zapobieganiu

wystąpieniu choroby Alzheimera oraz choroby Parkinsona. Wiadomo też, że indometacyna i piroksydam, również będące nieselektywnymi inhibitorami COX, zapobiegały wystąpieniu wzmożonej aktywności lokomotorycznej u badanych zwierząt po podaniu amfetaminy, co również mogłoby wskazywać na ewentualną rolę GSK3 β (Quiroz i wsp. 2004). Należy dodać, że konstrukcja badania przeprowadzonego przez Gao i wsp. nie pozwalała na identyfikację wpływu indometacyny i piroksydamu na ryzyko wystąpienia choroby Parkinsona.

Podsumowując, można stwierdzić, że inhibicja GSK3 β prawdopodobnie ma większy potencjał profilaktyczny niż leczniczy oraz że dla zastosowania klinicznego potrzebne byłoby uniknięcie ryzyka działań niepożądanych przez opracowanie możliwie selektywnych leków (Gómez-Sintes i wsp. 2007; Hu i wsp. 2009). Wydaje się, że będzie można osiągnąć ten cel nie przez modyfikowanie aktywności samej GSK3 β , ale poprzez wpływ na inne białka z nią związane.

Kinaza syntazy glikogenu β w innych chorobach neurologicznych

Badania genetyczne wskazują na znaczenie GSK3 β w patogenezie choroby Parkinsona (Kwok i wsp. 2005; Infante i wsp. 2010). W zwierzęcych modelach choroby Parkinsona wielokrotnie odnotowywano korzystne działanie inhibitorów GSK3 β (Youdim i Arraf 2004; Wang i wsp. 2007; Duka i wsp. 2009).

U pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym (forma ALSci; *amyotrophic lateral sclerosis* – ALL) stwierdza się nadekspresję GSK3 β w korze czołowej i skroniowej, a u pozostałych pacjentów z ALS zwiększenie stężeń GSK3 β (Yang i wsp. 2008). Znaczenie GSK3 β w ALS analizowali Koh i wsp. w aktualnej pracy przeglądowej (Koh i wsp. 2011).

Zauważono ponadto, że w chorobie Huntingtona inhibitory GSK3 β chronią komórki przed neurotoksycznym działaniem zmutowanej huntingtyny (Carmichael i wsp. 2002). Podkreślono potencjał terapeutyczny łączonej terapii litem oraz rapamycyną (Sarkar i wsp. 2009). Lit w połączeniu z rapamycyną prowadzi do usuwania złożeń patogenicznego białka prionowego Prp(Sc) oraz obniża ogólny poziom białka prionowego w komórkach (Heiske i wsp. 2009).

Korzystny wpływ GSK3 β obserwuje się także w regeneracji uszkodzonych neuronów rdzenia kręgowego (Dill i wsp. 2008), co ma swoją podstawę teoretyczną (Jiang i wsp. 2005).

W mysim modelu autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego obniżanie poziomu aktywności GSK3 β za pomocą litu daje wyraźną poprawę u leczonych zwierząt (De Sarno i wsp. 2008), co sugeruje, że inhibitory GSK3 β mogłyby przynieść korzyść w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Wskazuje się także na potencjał terapeutyczny inhibitorów GSK3 β w infekcji OUN wirusem HIV-1 (Dewhurst i wsp. 2007) oraz neuroprotekcji w trakcie radioterapii guzów mózgu (Yang i wsp. 2011).

Podsumowanie

Przeprowadzone w ostatnich latach badania dostarczyły nowych informacji na temat procesów molekularnych sterujących funkcją neuronów, podkreślając znaczenie GSK3 β w funkcjonowaniu OUN. Nowa wiedza na temat roli GSK3 β w patogenezie chorób OUN może stanowić punkt wyjścia dla badań klinicznych leków w jednostkach chorobowych, których terapia była do tej pory uważana za bardzo trudną lub niemożliwą. Jak dowodzi przykład GSK3 β , nawet „stary enzym” potrafi wciąż skrywać ogromny potencjał terapeutyczny.

Piśmiennictwo

- Aguilar-Morante D, Morales-Garcia JA, Sanz-SanCristobal M, et al. Inhibition of glioblastoma growth by the thiazolidinone compound TDZD-8. *PLoS One* 2010; 5: e13879.
- Alimohamad H, Rajakumar N, Seah YH, Rushlow W. Antipsychotics alter the protein expression levels of beta-catenin and GSK-3 in the rat medial prefrontal cortex and striatum. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 533-542.
- Baastrup PC, Poulsen JC, Schou M, et al. Prophylactic lithium: double blind discontinuation in manic-depressive and recurrent-depressive disorders. *Lancet* 1970; 2: 326-330.
- Beaulieu JM, Sotnikova TD, Yao WD, et al. Lithium antagonizes dopamine-dependent behaviors mediated by an AKT/glycogen synthase kinase 3 signaling cascade. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 5099-5104.
- Beaulieu JM, Zhang X, Rodriguiz RM, et al. Role of GSK3 beta in behavioral abnormalities induced by serotonin deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 1333-1338.
- Benedetti F, Serretti A, Colombo C, et al. A glycogen synthase kinase 3-beta promoter gene single nucleotide polymorphism is associated with age at onset and response to total sleep deprivation in bipolar depression. *Neurosci Lett* 2004; 368: 123-126.
- Benedetti F, Serretti A, Pontiggia A, et al. Long-term response to lithium salts in bipolar illness is influenced by the glycogen synthase kinase 3-beta-50 T/C SNP. *Neurosci Lett* 2005; 376: 51-55.
- Benkoussa M, Brand C, Delmotte MH, et al. Retinoic acid receptors inhibit AP1 activation by regulating extracellular signal-regulated kinase and CBP recruitment to an AP1-responsive promoter. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 4522-4534.
- Bhat RV, Shanley J, Correll MP, et al. Regulation and localization of tyrosine216 phosphorylation of glycogen synthase kinase-3beta in cellular and animal models of neuronal degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 11074-11079.
- Boku S, Nakagawa S, Masuda T, et al. Glucocorticoids and lithium reciprocally regulate the proliferation of adult dentate gyrus-derived neural precursor cells through GSK-3beta and beta-catenin/TCF pathway. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 805-815.
- Bolós M, Fernandez S, Torres-Aleman I. Oral administration of a GSK3 inhibitor increases brain insulin-like growth factor I levels. *J Biol Chem* 2010; 285: 17693-17700.
- Bradshaw NJ, Porteous DJ. DISC1-binding proteins in neural development, signalling and schizophrenia. *Neuropharmacology* 2010 [ahead of print, PMID: 21195721].
- Brownlees J, Irving NG, Brion JP, et al. Tau phosphorylation in transgenic mice expressing glycogen synthase kinase-3beta transgenes. *Neuroreport* 1997; 8: 3251-3255.
- Caccamo A, Oddo S, Tran LX, LaFerla FM. Lithium reduces tau phosphorylation but not A beta or working memory deficits in a transgenic model with both plaques and tangles. *Am J Pathol* 2007; 170: 1669-1675.
- Cade JF. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* 1949; 2: 349-352.
- Cao Q, Lu X, Feng YJ. Glycogen synthase kinase-3beta positively regulates the proliferation of human ovarian cancer cells. *Cell Res* 2006; 16: 671-677.
- Carmichael J, Sugars KL, Bao YP, Rubinsztein DC. Glycogen synthase kinase-3beta inhibitors prevent cellular polyglutamine toxicity caused by the Huntington's disease mutation. *J Biol Chem* 2002; 277: 33791-33798.
- Castaño Z, Gordon-Weeks PR, Kypta RM. The neuron-specific isoform of glycogen synthase kinase-3beta is required for axon growth. *J Neurochem* 2010; 113: 117-130.
- Chen G, Huang LD, Jiang YM, Manji HK. The mood-stabilizing agent valproate inhibits the activity of glycogen synthase kinase-3. *J Neurochem* 1999; 72: 1327-1330.
- Chen DY, Stern SA, Garcia-Osta A, et al. A critical role for IGF-II in memory consolidation and enhancement. *Nature* 2011; 469: 491-497.
- Cole A, Frame S, Cohen P. Further evidence that the tyrosine phosphorylation of glycogen synthase kinase-3 (GSK3) in mammalian cells is an autophosphorylation event. *Biochem J* 2004; 377: 249-255.
- Decker H, Lo KY, Unger SM, et al. Amyloid-beta peptide oligomers disrupt axonal transport through an NMDA receptor-dependent mechanism that is mediated by glycogen synthase kinase 3beta in primary cultured hippocampal neurons. *J Neurosci* 2010; 30: 9166-9171.
- De Sarno P, Axtell RC, Raman C, et al. Lithium prevents and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2008; 181: 338-345.
- De Sarno P, Li X, Jope RS. Regulation of Akt and glycogen synthase kinase-3 beta phosphorylation by sodium valproate and lithium. *Neuropharmacology* 2002; 43: 1158-1164.
- Dewhurst S, Maggirwar SB, Schifitto G, et al. Glycogen synthase kinase 3 beta (GSK-3 beta) as a therapeutic target in neuroAIDS. *J Neuroimmune Pharmacol* 2007; 2: 93-96.
- Didier C, Merdes A, Gairin JE, Jabrane-Ferrat N. Inhibition of proteasome activity impairs centrosome-dependent microtubule nucleation and organization. *Mol Biol Cell* 2008; 19: 1220-1229.
- Dill J, Wang H, Zhou F, Li S. Inactivation of glycogen synthase kinase 3 promotes axonal growth and recovery in the CNS. *J Neurosci* 2008; 28: 8914-8928.

28. Doble BW, Woodgett JR. GSK-3: tricks of the trade for a multi-tasking kinase. *J Cell Sci* 2003; 116: 1175-1186.
29. Du J, Wei Y, Liu L, et al. A kinesin signaling complex mediates the ability of GSK-3beta to affect mood-associated behaviors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 11573-11578.
30. Duka T, Duka V, Joyce JN, Sidhu A. Alpha-Synuclein contributes to GSK-3beta-catalyzed Tau phosphorylation in Parkinson's disease models. *FASEB J* 2009; 23: 2820-2830.
31. Emamian ES, Hall D, Birnbaum MJ, et al. Convergent evidence for impaired AKT1-GSK3beta signaling in schizophrenia. *Nat Genet* 2004; 36: 131-137.
32. Embi N, Rylatt DB, Cohen P. Glycogen synthase kinase-3 from rabbit skeletal muscle. Separation from cyclic-AMP-dependent protein kinase and phosphorylase kinase. *Eur J Biochem* 1980; 107: 519-527.
33. Engel T, Goñi-Oliver P, Lucas JJ, et al. Chronic lithium administration to FTDp-17 tau and GSK-3beta overexpressing mice prevents tau hyperphosphorylation and neurofibrillary tangle formation, but pre-formed neurofibrillary tangles do not revert. *J Neurochem* 2006; 99: 1445-1455.
34. Engel T, Hernández F, Avila J, Lucas JJ. Full reversal of Alzheimer's disease-like phenotype in a mouse model with conditional overexpression of glycogen synthase kinase-3. *J Neurosci* 2006; 26: 5083-5090.
35. Frame S, Cohen P, Biondi RM. A common phosphate binding site explains the unique substrate specificity of GSK3 and its inactivation by phosphorylation. *Mol Cell* 2001; 7: 1321-1327.
36. Frame S, Zheleva D. Targeting glycogen synthase kinase-3 in insulin signalling. *Expert Opin Ther Targets* 2006; 10: 429-444.
37. Fuentealba LC, Eivers E, Geissert D, et al. Asymmetric mitosis: Unequal segregation of proteins destined for degradation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 7732-7737.
38. Fukumoto S, Hsieh CM, Maemura K, et al. Akt participation in the Wnt signaling pathway through Dishevelled. *J Biol Chem* 2001; 276: 17479-17483.
39. Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, Ascherio A. Use of ibuprofen and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2011; 76: 863-869.
40. Gómez-Sintes R, Hernández F, Bortolozzi A, et al. Neuronal apoptosis and reversible motor deficit in dominant-negative GSK-3 conditional transgenic mice. *EMBO J* 2007; 26: 2743-2754.
41. Gould TD, Chen G, Manji HK. In vivo evidence in the brain for lithium inhibition of glycogen synthase kinase-3. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 32-38.
42. Gould TD, Einat H, O'Donnell KC, et al. Beta-catenin overexpression in the mouse brain phenocopies lithium-sensitive behaviors. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 2173-2183.
43. Greenspan EJ, Madigan JP, Boardman LA, Rosenberg DW. Ibuprofen inhibits activation of nuclear {beta}-catenin in human colon adenomas and induces the phosphorylation of GSK-3{beta}. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4: 161-171.
44. Harwood AJ. Regulation of GSK-3: a cellular multiprocessor. *Cell* 2001; 105: 821-824.
45. Heiseke A, Aguib Y, Riemer C, et al. Lithium induces clearance of protease resistant prion protein in prion-infected cells by induction of autophagy. *J Neurochem* 2009; 109: 25-34.
46. Hirota T, Lewis WG, Liu AC, et al. A chemical biology approach reveals period shortening of the mammalian circadian clock by specific inhibition of GSK-3beta. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 20746-20751.
47. Hong YR, Chen CH, Chang JH, et al. Cloning and characterization of a novel human ninein protein that interacts with the glycogen synthase kinase 3beta. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1492: 513-516.
48. Hsiung SC, Adlersberg M, Arango V, et al. Attenuated 5-HT1A receptor signaling in brains of suicide victims: involvement of adenylyl cyclase, phosphatidylinositol 3-kinase, Akt and mitogen-activated protein kinase. *J Neurochem* 2003; 87: 182-194.
49. Hughes K, Nikolakaki E, Plyte SE, et al. Modulation of the glycogen synthase kinase-3 family by tyrosine phosphorylation. *EMBO J* 1993; 12: 803-808.
50. Hur EM, Zhou FQ. GSK3 signalling in neural development. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11: 539-551.
51. Hu S, Begum AN, Jones MR, et al. GSK3 inhibitors show benefits in an Alzheimer's disease (AD) model of neurodegeneration but adverse effects in control animals. *Neurobiol Dis* 2009; 33: 193-206.
52. Infante J, García-Gorostiaga I, Sánchez-Juan P, et al. Synergistic effect of two oxidative stress-related genes (heme oxygenase-1 and GSK3 β) on the risk of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2010; 17: 760-762.
53. Inkster B, Nichols TE, Saemann PG, et al. Association of GSK3beta polymorphisms with brain structural changes in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 721-728.
54. Inkster B, Nichols TE, Saemann PG, et al. Pathway-based approaches to imaging genetics association studies: Wnt signaling, GSK3beta substrates and major depression. *Neuroimage* 2010; 53: 908-917.
55. Ishizuka K, Kamiya A, Oh EC, et al. DISC1-dependent switch from progenitor proliferation to migration in the developing cortex. *Nature* 2011; 473: 92-96.
56. Jiang H, Guo W, Liang X, Rao Y. Both the establishment and the maintenance of neuronal polarity require active mechanisms: critical roles of GSK-3beta and its upstream regulators. *Cell* 2005; 120: 123-135.
57. Jope RS. Lithium and GSK-3: one inhibitor, two inhibitory actions, multiple outcomes. *Trends Pharmacol Sci* 2003; 24: 441-443.
58. Jope RS, Roh MS. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3) in psychiatric diseases and therapeutic interventions. *Curr Drug Targets* 2006; 7: 1421-1434.
59. Jope RS, Yuskaitis CJ, Beurel E. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3): inflammation, diseases, and therapeutics. *Neurochem Res* 2007; 32: 577-595.
60. Jope RS i Bijur GN. Mood stabilizers, glycogen synthase kinase-3beta and cell survival. *Mol Psychiatry* 2002; 7 Suppl 1: S35-45.
61. Karege F, Perroud N, Burkhardt S, et al. Alteration in kinase activity but not in protein levels of protein kinase B and glycogen synthase kinase-3beta in ventral prefrontal cortex of depressed suicide victims. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 240-245.
62. Kim WY, Wang X, Wu Y, et al. GSK-3 is a master regulator of neural progenitor homeostasis. *Nat Neurosci* 2009; 12: 1390-1397.
63. Klein PS, Melton DA. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 8455-8459.
64. Koh SH, Baek W, Kim SH. Brief review of the role of glycogen synthase kinase-3 β in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Res Int* 2011; 2011: 205761.
65. Korur S, Huber RM, Sivasankaran B, et al. GSK3beta regulates differentiation and growth arrest in glioblastoma. *PLoS One* 2009; 4: e7443.
66. Kozlovsky N, Nadri C, Agam G. Low GSK-3beta in schizophrenia as a consequence of neurodevelopmental insult. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 1-11.

67. Kwok JB, Hallupp M, Loy CT, et al. GSK3B polymorphisms alter transcription and splicing in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2005; 58: 829-839.
68. Lachman HM, Pedrosa E, Petruolo OA, et al. Increase in GSK3beta gene copy number variation in bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B: 259-265.
69. Le-Niculescu H, Patel SD, Bhat M, et al. Convergent functional genomics of genome-wide association data for bipolar disorder: comprehensive identification of candidate genes, pathways and mechanisms. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2009; 150B: 155-181.
70. Lee J, Kim MS. The role of GSK3 in glucose homeostasis and the development of insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77 Suppl 1: S49-57.
71. Leroy K, Yilmaz Z, Brion JP. Increased level of active GSK-3beta in Alzheimer's disease and accumulation in argyrophilic grains and in neurones at different stages of neurofibrillary degeneration. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007; 33: 43-55.
72. Lipina TV, Wang M, Liu F, Roder JC. Synergistic interactions between PDE4B and GSK-3: DISC1 mutant mice. *Neuropharmacology* 2011 [ahead of print, PMID: 21376063].
73. Li X, Liu M, Cai Z, et al. Regulation of glycogen synthase kinase-3 during bipolar mania treatment. *Bipolar Disord* 2010; 12: 741-752.
74. Li X, Friedman AB, Zhu W, et al. Lithium regulates glycogen synthase kinase-3beta in human peripheral blood mononuclear cells: implication in the treatment of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 216-222.
75. Li X, Rosborough KM, Friedman AB, et al. Regulation of mouse brain glycogen synthase kinase-3 by atypical antipsychotics. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 7-19.
76. Li X, Zhu W, Roh MS, et al. In vivo regulation of glycogen synthase kinase-3beta (GSK3beta) by serotonergic activity in mouse brain. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1426-1431.
77. Li Y, Lu H, Huang Y, et al. Glycogen synthase kinases-3beta controls differentiation of malignant glioma cells. *Int J Cancer* 2010; 127: 1271-1282.
78. Luykx JJ, Boks MP, Terwindt AP, et al. The involvement of GSK3beta in bipolar disorder: integrating evidence from multiple types of genetic studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010; 20: 357-368.
79. Mao Y, Ge X, Frank CL, et al. Disrupted in schizophrenia 1 regulates neuronal progenitor proliferation via modulation of GSK3beta/beta-catenin signaling. *Cell* 2009; 136: 1017-1031.
80. Martinez A, Perez DI. GSK-3 inhibitors: a ray of hope for the treatment of Alzheimer's disease? *J Alzheimers Dis* 2008; 15: 181-191.
81. Medina A, Steinbeisser H. Interaction of Frizzled 7 and Dishevelled in *Xenopus*. *Dev Dyn* 2000; 218: 671-680.
82. Mendes CT, Mury FB, de Sá Moreira E, et al. Lithium reduces Gsk3b mRNA levels: implications for Alzheimer Disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259: 16-22.
83. Miller JR. The Wnts. *Genome Biol* 2002; 3: REVIEWS3001.
84. Mukai F, Ishiguro K, Sano Y, Fujita SC. Alternative splicing isoform of tau protein kinase I/glycogen synthase kinase 3beta. *J Neurochem* 2002; 81: 1073-1083.
85. Nakashima H, Ishihara T, Suguimoto P, et al. Chronic lithium treatment decreases tau lesions by promoting ubiquitination in a mouse model of tauopathies. *Acta Neuropathol* 2005; 110: 547-556.
86. O'Brien WT, Harper AD, Jové F, et al. Glycogen synthase kinase-3beta haploinsufficiency mimics the behavioral and molecular effects of lithium. *J Neurosci* 2004; 24: 6791-6798.
87. Peineau S, Bradley C, Taghibiglou C, et al. The role of GSK-3 in synaptic plasticity. *Br J Pharmacol* 2008; 153 Suppl 1: S428-437.
88. Peineau S, Taghibiglou C, Bradley C, et al. LTP inhibits LTD in the hippocampus via regulation of GSK3beta. *Neuron* 2007; 53: 703-717.
89. Phukan S, Babu VS, Kannoji A, et al. GSK3beta: role in the therapeutic landscape and development of modulators. *Br J Pharmacol* 2010; 160: 1-19.
90. Prickaerts J, Moechars D, Cryns K, et al. Transgenic mice overexpressing glycogen synthase kinase 3beta: a putative model of hyperactivity and mania. *J Neurosci* 2006; 26: 9022-9029.
91. Quiroz JA, Gould TD, Manji HK. Molecular effects of lithium. *Mol Interv* 2004; 4: 259-272.
92. Rayasam GV, Tulasi VK, Sodhi R, et al. Glycogen synthase kinase 3: more than a namesake. *Br J Pharmacol* 2009; 156: 885-898.
93. Rijsewijk F, Schuermann M, Wagenaar E, et al. The *Drosophila* homolog of the mouse mammary oncogene int-1 is identical to the segment polarity gene wingless. *Cell* 1987; 50: 649-657.
94. Roybal K, Theobald D, Graham A, et al. Mania-like behavior induced by disruption of CLOCK. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 6406-6411.
95. Rubinfeld B, Albert I, Porfiri E, et al. Binding of GSK3beta to the APC-beta-catenin complex and regulation of complex assembly. *Science* 1996; 272: 1023-1026.
96. Rybakowski JK. Lithium in neuropsychiatry: A 2010 update. *World J Biol Psychiatry* 2011 [PMID: 21361856].
97. Ryves WJ, Harwood AJ. Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 by competition for magnesium. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280: 720-725.
98. Ryves WJ, Dajani R, Pearl L, Harwood AJ. Glycogen synthase kinase-3 inhibition by lithium and beryllium suggests the presence of two magnesium binding sites. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290: 967-972.
99. Sarkar S, Ravikumar B, Floto RA, Rubinsztein DC. Rapamycin and mTOR-independent autophagy inducers ameliorate toxicity of polyglutamine-expanded huntingtin and related proteinopathies. *Cell Death Differ* 2009; 16: 46-56.
100. Schlessinger K, McManus EJ, Hall A. Cdc42 and noncanonical Wnt signal transduction pathways cooperate to promote cell polarity. *J Cell Biol* 2007; 178: 355-361.
101. Seidensticker MJ, Behrens J. Biochemical interactions in the wnt pathway. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1495: 168-182.
102. Shakoory A, Ougolkov A, Yu ZW, et al. Deregulated GSK3beta activity in colorectal cancer: its association with tumor cell survival and proliferation. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 334: 1365-1373.
103. Siegenthaler JA, Ashique AM, Zarbalis K, et al. Retinoic acid from the meninges regulates cortical neuron generation. *Cell* 2009; 139: 597-609.
104. Song EY, Palladinetti P, Klamer G, et al. Glycogen synthase kinase-3beta inhibitors suppress leukemia cell growth. *Exp Hematol* 2010; 38: 908-921.
105. Soutar MP, Kim WY, Williamson R, et al. Evidence that glycogen synthase kinase-3 isoforms have distinct substrate preference in the brain. *J Neurochem* 2010; 115: 974-983.
106. Stambolic V, Ruel L, Woodgett JR. Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 activity and mimics wingless signalling in intact cells. *Curr Biol* 1996; 6: 1664-1668.
107. Stambolic V, Woodgett JR. Mitogen inactivation of glycogen synthase kinase-3 beta in intact cells via serine 9 phosphorylation. *Biochem J* 1994; 303: 701-704.

108. Su Y, Ryder J, Li B, et al. Lithium, a common drug for bipolar disorder treatment, regulates amyloid-beta precursor protein processing. *Biochemistry* 2004; 43: 6899-6908.
109. Szczepankiewicz A, Rybakowski JK, Suwalska A, et al. Association study of the glycogen synthase kinase-3beta gene polymorphism with prophylactic lithium response in bipolar patients. *World J Biol Psychiatry* 2006; 7: 158-161.
110. Szczepankiewicz A, Skibinska M, Hauser J, et al. Association analysis of the GSK-3beta T-50C gene polymorphism with schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 2006; 53: 51-56.
111. Takahashi M, Tomizawa K, Ishiguro K. Distribution of tau protein kinase I/glycogen synthase kinase-3beta, phosphatases 2A and 2B, and phosphorylated tau in the developing rat brain. *Brain Res* 2000; 857: 193-206.
112. Takahashi M, Tomizawa K, Kato R, et al. Localization and developmental changes of tau protein kinase I/glycogen synthase kinase-3 beta in rat brain. *J Neurochem* 1994; 63: 245-255.
113. Takashima A, Murayama M, Murayama O, et al. Presenilin 1 associates with glycogen synthase kinase-3beta and its substrate tau. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 9637-9641.
114. Takashima A, Yamaguchi H, Noguchi K, et al. Amyloid beta peptide induces cytoplasmic accumulation of amyloid protein precursor via tau protein kinase I/glycogen synthase kinase-3 beta in rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett* 1995; 198: 83-86.
115. Tang Z, Arjunan P, Lee C, et al. Survival effect of PDGF-CC rescues neurons from apoptosis in both brain and retina by regulating GSK3 phosphorylation. *J Exp Med* 2010; 207: 867-880.
116. Terwel D, Muyliaert D, Dewachter I, et al. Amyloid activates GSK-3beta to aggravate neuronal tauopathy in bigenic mice. *Am J Pathol* 2008; 172: 786-798.
117. Thornton TM, Pedraza-Alva G, Deng B, et al. Phosphorylation by p38 MAPK as an alternative pathway for GSK3beta inactivation. *Science* 2008; 320: 667-670.
118. Townsend KP, Praticò D. Novel therapeutic opportunities for Alzheimer's disease: focus on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *FASEB J* 2005; 19: 1592-1601.
119. Tyagarajan SK, Ghosh H, Yévenes GE, et al. Regulation of GABAergic synapse formation and plasticity by GSK3beta-dependent phosphorylation of gephyrin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 108: 379-384.
120. Wang QM, Fiol CJ, DePaoli-Roach AA, Roach PJ. Glycogen synthase kinase-3 beta is a dual specificity kinase differentially regulated by tyrosine and serine/threonine phosphorylation. *J Biol Chem* 1994; 269: 14566-14574.
121. Wang W, Yang Y, Ying C, et al. Inhibition of glycogen synthase kinase-3beta protects dopaminergic neurons from MPTP toxicity. *Neuropharmacology* 2007; 52: 1678-1684.
122. Woodgett JR. cDNA cloning and properties of glycogen synthase kinase-3. *Methods Enzymol* 1991; 200: 564-577.
123. Woodgett JR. Molecular cloning and expression of glycogen synthase kinase-3/factor A. *EMBO J* 1990; 9: 2431-2438.
124. Yamamoto H, Kishida S, Kishida M, et al. Phosphorylation of axin, a Wnt signal negative regulator, by glycogen synthase kinase-3beta regulates its stability. *J Biol Chem* 1999; 274: 10681-10684.
125. Yang ES, Nowsheen S, Wang T, et al. Glycogen synthase kinase 3{beta} inhibition enhances repair of DNA double-strand breaks in irradiated hippocampal neurons. *Neuro Oncol* 2011; 13: 459-470.
126. Yang W, Leystra-Lantz C, Strong MJ. Upregulation of GSK3beta expression in frontal and temporal cortex in ALS with cognitive impairment (ALSci). *Brain Res* 2008; 1196: 131-139.
127. Yin L, Wang J, Klein PS, Lazar MA. Nuclear receptor Rev-erbalpha is a critical lithium-sensitive component of the circadian clock. *Science* 2006; 311: 1002-1005.
128. Yoshimura T, Kawano Y, Arimura N, et al. GSK-3beta regulates phosphorylation of CRMP-2 and neuronal polarity. *Cell* 2005; 120: 137-149.
129. Youdim MB, Arraf Z. Prevention of MPTP (N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) dopaminergic neurotoxicity in mice by chronic lithium: involvements of Bcl-2 and Bax. *Neuropharmacology* 2004; 46: 1130-1140.
130. Zhong H, Zou H, Semenov MV. Characterization and development of novel small-molecules inhibiting GSK3 and activating Wnt signaling. *Mol Biosyst* 2009; 5: 1356-1360.