

GSK3- β :

villano o superhéroe molecular en el metabolismo de la insulina

Andrea Nohemí Díaz Corral
Carmen Magdalena Gurrola Díaz

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica en la que el azúcar se mantiene elevado en sangre en lugar de entrar a las células, que es donde se necesita para obtener energía. La diabetes, particularmente el tipo 2, representa uno de los mayores retos de salud pública en México y el mundo. Una de las etapas precedentes en el desarrollo de la diabetes es el síndrome metabólico (un conjunto de alteraciones en el cuerpo, como el aumento de grasas en sangre, presión alta y problemas para manejar el azúcar), que causa resistencia a la insulina (cuando las células del cuerpo dejan de responder adecuadamente y no permiten la entrada del azúcar a la célula para ser convertida a energía). En esta etapa existe un desequilibrio metabólico que provoca la alteración de varias proteínas, entre ellas la enzima glucógeno sintetasa quinasa 3 beta (GSK3- β). Tradicionalmente, la GSK3- β actúa como un regulador necesario en nuestras células; sin embargo, en contextos de obesidad y dietas hipercaló-

ricas, esta proteína se transforma en un auténtico “villano” metabólico.

Investigaciones recientes confirman que, en condiciones de resistencia a la insulina, la GSK3-β se encuentra hiperactiva. Esta sobreactividad bloquea a la enzima encargada de fabricar glucógeno (nuestra reserva química de energía), lo que provoca que el azúcar se acumule en la sangre en lugar de almacenarse en los músculos e hígado. Además, esta enzima interfiere directamente con el transporte de azúcar, reduciendo la sensibilidad de la insulina (captación insuficiente de glucosa por las células).

A pesar de su papel negativo en la diabetes, la ciencia busca convertir a este villano en un superhéroe mediante el desarrollo de inhibidores específicos.

Aunque todavía no existen fármacos en el mercado que la inhiban directamente, los avances en la investigación para crear nuevos tratamientos prometen moléculas capaces de “apagar” su exceso de actividad de forma segura. Comprender el papel dual de la GSK3-β no solo nos permite descifrar la resistencia a la insulina, también abre la puerta a una nueva generación de terapias que podrían revolucionar el control de la diabetes desde la raíz molecular.

¿Por qué la enzima GSK3-β importa?

Una enzima es una proteína que cumple la función de generar rápidamente las reacciones químicas en el cuerpo. La GSK3 es una enzima que fue identificada desde 1984 como una proteína reguladora clave en la formación de glucógeno [1]. Posteriormente, se identificaron dos tipos de formas de esta proteína, llamados alfa y beta, siendo la forma beta la enzima de interés de la que hablaremos. En un organismo sano, esta enzima desempeña el papel de “guardián” o de freno de mano metabólico, que sirve para detener a la glucógeno sintetasa. El principal objetivo de la GSK-3β es añadir un grupo fosfato para inactivar a la glucógeno sintetasa, una

de las enzimas clave encargada de la formación del glucógeno [1].

A través de la inactivación de la glucógeno sintetasa, la GSK3-β regula las condiciones que determinan cuándo y de qué forma nuestras células almacenan el exceso de azúcar en sangre en forma de glucógeno. Además, la GSK3-β interfiere en otros procesos biológicos fundamentales, como es el crecimiento de las neuronas, la sobrevivencia de las células y el aumento en el número de células como resultado del crecimiento y la multiplicación que realizan estas.

Cuando el superhéroe se corrompe: el efecto de la obesidad y los excesos

La diabetes es una enfermedad multifactorial, en la que el estilo de vida es determinante para su desarrollo. En pruebas realizadas en personas con obesidad y/o diabetes tipo 2 y en animales de laboratorio, se ha demostrado que existe un incremento nocivo de la actividad de esta enzima, especialmente en el tejido músculo-esquelético. En el ámbito de la obesidad, el estrés metabólico altera esta ruta de regulación de la GSK-3β, haciéndola hiperactiva. Cuando esta situación es crónica, el guardián se corrompe y empieza a bloquear todo aquello que debería proteger, de manera que los músculos disminuyen drásticamente su capacidad de absorción de azúcar y de generación de glucógeno como almacén energético.

El villano en acción: bloqueando las puertas a la insulina

Para entender el daño que hay en la resistencia a la insulina, tenemos que entender la forma de comunicación entre las células. En condiciones normales, la insulina se acopla a su receptor, que es el sitio en la membrana celular donde llega la insulina para darle mensajes a la célula (IR); desencadena una cascada de señales que involucra a diferentes proteínas y termina “apagando” a la GSK-3β. Por lo tanto, la glucógeno sintetasa es capaz de convertir las moléculas de azúcar en glucógeno para así almacenar energía [2].

Pero en el caso de que la GSK3-β actúe como un villano hiperactivo, esta vía se bloquea. Esta enzima detiene la señal que manda la insulina, atacando directamente el Sustrato del Receptor de Insulina 1 (IRS-1), muy probablemente el mediador más importante para que la célula “escuche” el mensaje de la hormona (figura 1).

El villano en acción: bloqueo de la señal

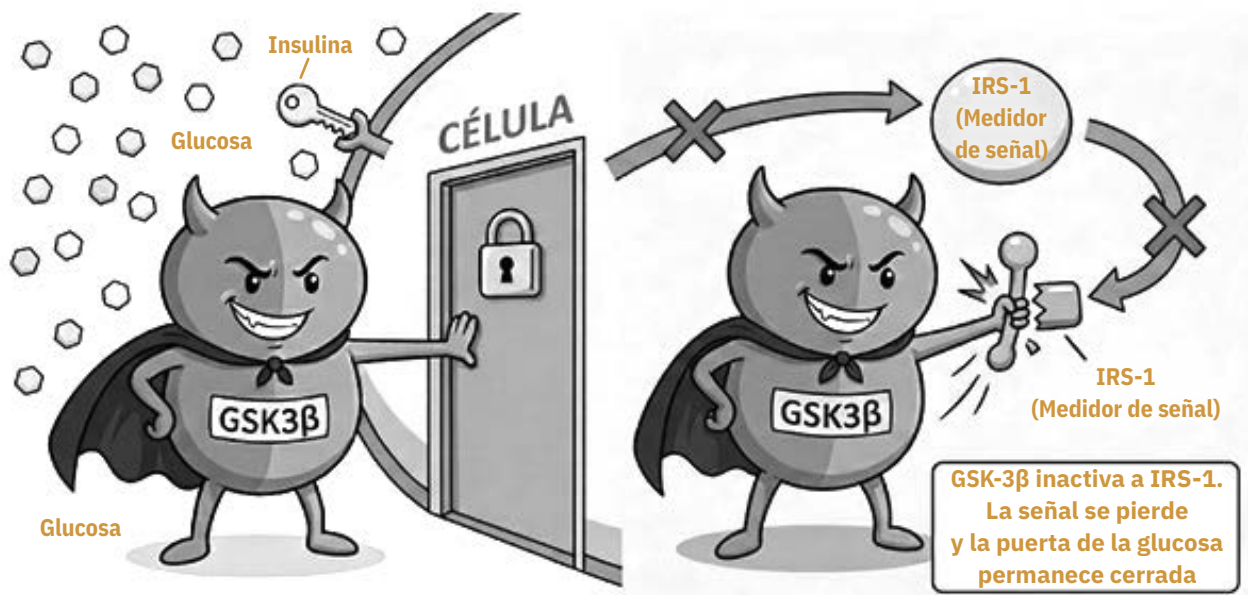


Figura 1. El bloqueo de la señal celular. En un estado de resistencia a la insulina, la enzima GSK3-β se mantiene crónicamente activa. Esto impide que el músculo absorba azúcar y, por lo tanto, no se sintetiza glucógeno.

La llegada de la insulina normalmente desata una reacción que agrega un grupo fosfato a la GSK3-β (el superhéroe). Sin embargo, en la resistencia a la insulina, la enzima hiperactiva (el villano) destruye al mediador IRS-1, cerrando las puertas de la célula e impidiendo que el azúcar de la sangre se convierta en energía (figura 2).

Los músculos son las grandes fábricas del cuerpo que requieren la mayor parte de los insumos (azúcar) para su funcionamiento. La insulina da la señal para que los músculos abran todas las puertas de par en par y permitan la entrada de azúcar a las células; en cambio, en el músculo del individuo con diabetes tipo 2, la GSK3-β realiza el papel de un villano que mantiene las puertas cerradas. Como se ha demostrado recientemente [3], una carga excesiva de esta enzima en el tejido muscular es una de las principales causas de la resistencia a la insulina. El sabotaje de la GSK3-β en la fábrica del músculo acontece en dos niveles:

- Cierre de las vías de entrada: la GSK3-β boicotea a los transportadores de azúcar

(GLUT4) que se encargan de dejar entrar la azúcar; por más insulina que haya afuera, el azúcar no puede entrar.

- Parálisis de la reserva: una vez que una parte de la azúcar logra entrar, la GSK3-β impide que se convierta en glucógeno muscular. Esta es una característica especialmente preocupante, dado que el músculo es nuestro mayor reservorio de energía, de modo que la incapacidad de retener el azúcar supone un desbordamiento hacia el torrente sanguíneo, generando niveles de glucemia (azúcar en sangre) muy altos y peligrosos.



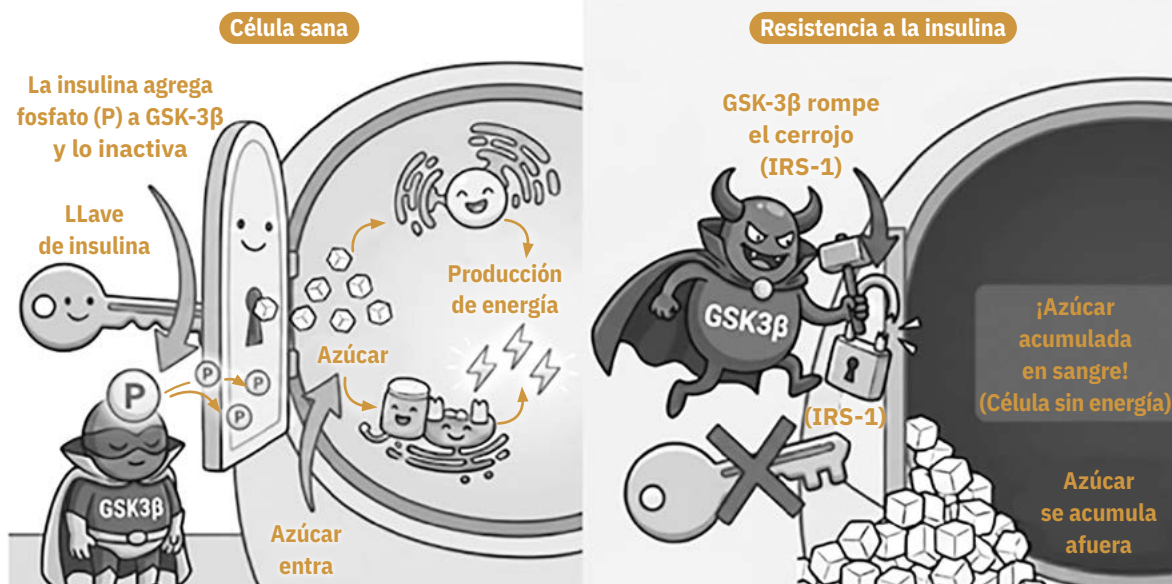


Figura 2. Las dos caras de la enzima GSK-3β. En una célula sana (izquierda), a través de la señalización de insulina se agrega un grupo fosfato a GSK-3β, lo que permite actuar como superhéroe al permitir producir energía celular. En contraste, durante la resistencia a la insulina (derecha), la enzima actúa como un villano que rompe la cerradura celular (IRS-1), negando la entrada al azúcar en la sangre.

¿Cómo convertimos al enemigo en aliado?

Si el problema es que la enzima está excesivamente activa, entonces la solución es volver a “dormirla”. La inhibición farmacológica de la GSK-3β ha mejorado tanto la sensibilidad a la insulina como el metabolismo de la azúcar en modelos animales.

Curiosamente, el primer inhibidor natural de la GSK-3β fue el litio, utilizado desde hace muchas décadas como medicamento estabilizador emocional [2]. Ahora mismo la química farmacéutica está desarrollando inhibidores más selectivos, los cuales se dividen en tres grandes grupos: los competitivos de ATP (bloquean la fuente de energía de la enzima), los competitivos de sustrato y los no competitivos. Inhibiendo el sitio activo, estas moléculas sintéticas detienen el sabotaje de la enzima e inducen de nuevo a la insulina para que realice su trabajo de manera normal.

Sin embargo, el control de la GSK-3β no tiene que depender exclusivamente del litio o de futuros fármacos sintéticos. La ciencia ha demostra-

do que modificaciones en la nutrición juegan un papel crucial para el funcionamiento adecuado de esta enzima. De hecho, diversos compuestos de origen natural y ricos en polifenoles actúan como inhibidores orgánicos de la GSK-3β al estimular vías protectoras en el interior de las células. Ejemplos destacados de lo anterior son la curcumina (el compuesto activo de la cúrcuma) y la apigenina (un flavonoide abundante en manzanas, apio y cilantro, entre otros). El consumo de estos productos naturales ha demostrado inactivar eficazmente a la GSK-3β [4], ofreciendo una estrategia preventiva, accesible y de uso cotidiano que ayudará a restablecer el equilibrio celular y proteger la salud metabólica.

El amanecer de nuevas terapias: el futuro en el control de la diabetes

A pesar del gran potencial que representa GSK-3β como diana terapéutica en la diabetes tipo 2, la síntesis de un fármaco comercial se enfrenta a un serio obstáculo para generar la inhibición de



manera específica. Debido a que la GSK-3 β está implicada en diferentes vías biológicas que son críticas en la aparición del cáncer y el Alzheimer (por hiperfosforilación de la proteína tau), silenciarla de un modo drástico o por indiscriminación en todo el organismo, puede generar un escenario grave de toxicidad y de daño general.

La GSK3- β no es nuestra enemiga por naturaleza; es una pieza clave de nuestra maquinaria biológica que ha perdido el ritmo debido a factores genéticos y estilos de vida modernos. La ciencia no busca destruirla, sino devolverle su papel de superhéroe, asegurando que el baile entre la insulina y nuestras células vuelva a ser armonioso.

Referencias

1. Lichtinghagen R, Huber R. GSK3 as a master regulator of cellular processes. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023;24(21):15503. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms242115503>
2. Teli DM, Gajjar AK. Glycogen synthase kinase-3: A potential target for diabetes. *Bioorg Med Chem* [Internet]. 2023;92(117406):117406. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2023.117406>
3. Wang F, Li Y, Bai L, Xiao W, Zhong L, Shi J. Advances in targeting glycogen synthase kinase 3 β for diabetes therapy. *Bioorg Chem* [Internet]. 2025;166(109051):109051. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bioorg.2025.109051>
4. Long HZ, Cheng Y, Zhou ZW, Luo HY, Wen DD, Gao LC. PI3K/AKT signal pathway: A target of natural products in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Front Pharmacol* [Internet]. 2021;12:648636. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2021.648636>

Andrea Nohemí Díaz Corral Médico Pasante de Servicio Social, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara (UdeG). Instituto de Investigación en Enfermedades Crónicas Degenerativas, Departamento de Biología Molecular y Genómica, División de Disciplinas Básicas para la Salud, CUCS, UdeG.

Carmen Magdalena Gurrola Díaz Instituto de Investigación en Enfermedades Crónicas Degenerativas, Departamento de Biología Molecular y Genómica, División de Disciplinas Básicas para la Salud, CUCS, UdeG.

Contacto: carmen.gurrola@academicos.udg.mx