

D. A. Pérez-Martínez

El papel del litio en las enfermedades neurodegenerativas: nuevos registros para viejos actores

Sección de Neurología
Hospital Infanta Cristina
Madrid

Introducción. El litio se ha utilizado desde hace más de un siglo en medicina. En la actualidad se emplea con eficacia en el tratamiento en fase aguda y en la prevención de los síntomas maniacos y depresivos de pacientes con trastorno bipolar. El litio actúa inhibiendo una proteína-quinasa denominada glucogeno sintasa quinasa-3 (GSK-3), que tiene importantes acciones en la transmisión de señales intracelulares mediante la fosforilación de proteínas.

Método. Se ha realizado una revisión de los estudios realizados tanto *in vivo* como *in vitro* de la utilidad del litio en modelos animales de enfermedad neurodegenerativa, así como su eficacia en estudios en humanos.

Desarrollo. La investigación del litio en la inhibición de la GSK-3 en modelos animales de enfermedad con agregados de proteína tau hiperfosforilada, como la enfermedad de Alzheimer, han aportado resultados prometedores. La inhibición de esta enzima parece también tener un efecto neuroprotector en otros modelos de enfermedad neurodegenerativa como la esclerosis lateral amiotrófica, la ataxia espino-cerebelosa tipo 1 y la enfermedad de Huntington. En humanos existen evidencias indirectas sobre un posible efecto neuroprotector en pacientes crónicos con trastorno bipolar, así como un enlentecimiento de la progresión de la enfermedad en sujetos con esclerosis lateral amiotrófica.

Conclusiones. El litio, y de forma más amplia, los inhibidores de la GSK-3 se postulan como una nueva generación de fármacos con potencial acción sobre la progresión de diversas enfermedades neurodegenerativas, especialmente aquellas que se relacionan con la agregación anómala de la proteína tau.

Palabras clave:

Litio. Glucogeno sintasa quinasa-3 (GSK-3). Enfermedad de Alzheimer. Esclerosis lateral amiotrófica. Neuroprotector. Neurodegenerativo.

Neurología 2009;24(3):143-146

Correspondencia:
David A. Pérez Martínez
Sección de Neurología
Hospital Infanta Cristina
Av. 9 de Junio, s/n
28981 Parla (Madrid)
Correo electrónico: daperez@salud.madrid.org

Recibido el 9-10-08
Aceptado el 13-10-08

The role of lithium in neurodegenerative diseases: new registries for old actors

Introduction. Lithium has been used for more than one century in medicine. Currently, it is used effectively in acute phase treatment and in the prevention of manic-depressive symptoms of patients with bipolar disorder. Lithium acts by inhibiting a protein-kinase called glycogen synthase kinase 3 (GSK3) that has important actions on the intracellular signal transmission by protein phosphorylation.

Method: A review has been made of the studies conducted *in vivo* and *in vitro* on the utility of lithium in animal models of neurodegenerative disease and its efficacy in studies performed in humans.

Development. Research on lithium on GSK-3 inhibition in animal models of disease with aggregates of hyperphosphorylated protein tau and Alzheimer's disease has provided promising results. Inhibition of this enzyme also seems to have a neuroprotector effect in other neurodegenerative disease models such as amyotrophic lateral sclerosis, spinocerebellar ataxia type 1 and Huntington's disease. There is indirect evidence in humans on a possible neuroprotector effect in chronic patients with bipolar disorder and on slow down of the progression of the disease in patients with amyotrophic lateral sclerosis.

Conclusions. Lithium, and in a more extensive way, GSK-3 inhibitors, are proposed as a new drug generation with potential action on the progression of different neurodegenerative diseases, especially those related with abnormal aggregation of the protein tau.

Key words:

Lithium. Glycogen synthase kinase-3 (GSK-3). Alzheimer's disease. Amyotrophic Lateral Sclerosis. Neuroprotector. Neurodegenerative.

INTRODUCCIÓN

Las sales de litio han sido empleadas en medicina desde el siglo XIX debido a su efecto sedante y anticonvulsivante. Sin embargo, este amplio uso decimonónico trajo consigo frecuentes intoxicaciones en pacientes que las tomaron como sustituto de la sal común en patología cardíaca. La desconfianza en el litio se extendió hasta la mitad del siglo XX, donde fue redescubierto como un fármaco eficaz en el control de los síntomas maniacos^{1,2}. A pesar de su eficacia se necesitaron varias décadas más para que su uso se consolidara en el ámbi-

to psiquiátrico. En la actualidad, el litio proporciona un claro beneficio como fármaco antimaniaco y antidepresivo en fase aguda, así como en la prevención a largo plazo de estos síntomas en sujetos con trastorno bipolar³. En el campo de la neurología también se ha empleado en la profilaxis de la cefalea en racimos, aunque nunca como medicación de primera línea⁴.

Desde el trabajo original de Klein y Melton⁵ en 1996 conocemos que el litio realiza su acción farmacológica mediante la inhibición de la enzima intracelular glucogeno sintasa kinasa-3 (GSK-3). Esta enzima es una protein-kinasa con múltiples acciones celulares localizada tanto en el citoplasma como en el núcleo y la mitocondria. La GSK-3 está presente en el organismo en dos isoformas (alfa y beta) con efectos biológicos similares en la mayoría de sus acciones. La GSK-3 actúa intracelularmente fosforilando diversas proteínas y su actividad está fuertemente regulada. La GSK-3 representa un nodo de convergencia de diversas vías de señalización intracelular y sus acciones son numerosas y todavía no bien comprendidas. Los trabajos recientes que relacionan esta enzima con la fosforilación de la proteína tau, así como con diversos mecanismos neuroprotectores, han hecho surgir esperanzas de alcanzar una nueva diana terapéutica en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades con depósitos anómalos de proteína tau⁶⁻¹².

DESARROLLO

Hasta hace poco más de una década no se tenía claro cuál era el mecanismo biológico por el que el litio desarrollaba sus acciones en el sistema nervioso central. La explicación más aceptada se centraba en la inhibición de las monofosfatasa de inositol (IMPasas), impidiendo el sistema de recaptación de inositol y, por tanto, disminuyendo sus niveles libres. Sin embargo, no fue hasta 1996, con la publicación del artículo germinal de Klein y Melton⁵, donde se estableció su papel clave como inhibidor de la GSK-3. Este efecto fue más adelante detallado de manera que el litio actúa mediante inhibición competitiva con el magnesio orgánico. Por esta razón se han obtenido evidencias de la inhibición de la GSK-3 con otros iones como el zinc¹³.

La GSK-3 es una kinasa involucrada en numerosas actividades intracelulares participando en la vía de señalización de la insulina y del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), las vías desencadenadas por diversas neurotrofinas, así como la señalización desencadenada por las glicoproteínas Wnt. Todos estos mensajeros actúan inhibiendo la GSK-3 y modulando su papel en el metabolismo celular, principalmente la fosforilación de diversas proteínas intracelulares. La consecuencia final parece estar relacionada con el desempeño de un papel neuroprotector y en el incremento de la neuroplasticidad neuronal. Tal variedad de acciones debería hacernos preocupar sobre los posibles efectos adversos de los fármacos que modifiquen su acción biológica, aunque los datos experimentales sobre la inhibición de la enzima han aportado datos prometedores (fig. 1). Respecto a su papel neuroprotector, los primeros datos disponibles sobre el papel del litio surgieron en modelo murino de oclusión de la arteria cerebral media. La perfusión subcutánea de litio reduce un 50% en volumen de tejido infartado de una manera dosis-dependiente hasta 3 h después de producirse el fenómeno isquémico¹⁴.

Sin embargo, la acción de la GSK-3 sobre la fosforilación de la proteína tau ha sido el mecanismo mejor evaluado y con mayor interés clínico. Estos modelos han sido desarrollados en base a las evidencias que relacionan la GSK-3 con la fosforilación de la proteína tau tanto *in vitro* como *in vivo*¹⁵. De esta forma, ratones transgénicos

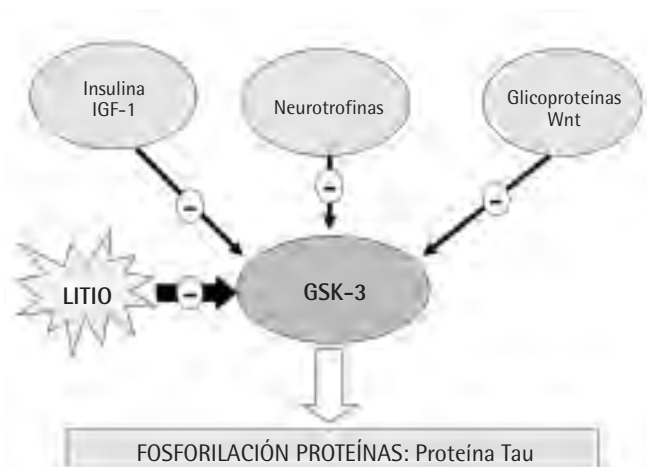


Figura 1 | Esquema representativo de la actividad de la GSK-3 y de la inhibición de su actividad por parte del litio.

cos con mutaciones en la proteína tau tratados con sales de litio orales redujeron la formación de ovillos neurofibrilares¹⁶ hasta en un 60%; así como ratones transgénicos tratados con infusión intraperitoneal de litio redujeron la actividad de la GSK-3 y los niveles de proteína agregada tau insoluble¹⁷. Precisamente, los datos más excitantes han sido aportados por el grupo español del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. Este grupo ha empleado modelos murinos transgénicos que sobreexpresan GSK-3 y modelos con mutaciones de la proteína tau. En estos modelos parece posible la prevención de las lesiones histológicas y el acumulo de proteína tau siempre que se emplee el litio de manera precoz en el curso del proceso neurodegenerativo¹⁸⁻²¹. Sin embargo, recientemente Cacamo et al.²² han presentado datos controvertidos sobre la eficacia del litio en un modelo murino triple transgénico de enfermedad de Alzheimer. Los modelos murinos transgénicos habituales de enfermedad de Alzheimer suelen sobreexpresar la proteína beta-amiloide o bien introducir mutaciones en el gen codificante la proteína tau. Sin embargo, es conocido que modelos con expresiones elevadas de beta-amiloide generan fenómenos histológicos neurodegenerativos discretos, lo que ha influido en el desarrollo de modelos murinos más complejos que incluyan mutaciones tanto de la proteína tau como de la expresión de la proteína amiloide. De esta forma, los datos de Cacamo et al.²² en este modelo tratado con litio han demostrado una atenuación de los hallazgos patológicos referidos a la proteína tau, pero ninguna acción significativa sobre los depósitos de beta-amiloide ni sobre las pruebas cognitivas realizadas a los ratones. Estos hallazgos nos inducen a reconsiderar el potencial papel del litio en la enfermedad de Alzheimer, aunque las conclusiones del estudio han sido discutidas en relación a varios hechos²³. En primer lugar, es posible que el beneficio cognitivo pase por la acción sobre ambas dianas moleculares (beta-amiloide y proteína tau) y que la acción independiente de cada una de ellas sea insuficiente para aportar beneficios clínicos, lo que parece demostrarse en los resultados de Cacamo. Sin embargo, el litio se ha postulado como un buen candidato para actuar sobre ambas dianas, ya que existen evidencias sobre una acción directa sobre el metabolismo de la proteína beta-amiloide²⁴⁻²⁶, así como los resultados de un estudio *in vivo* murino sobre la prevención de la formación de agregados de proteína beta-amiloide en el hipocampo tras la infusión intraperitoneal de litio²⁷⁻²⁸. Por lo tanto, los resultados del estudio en modelo triple transgénico son inesperados. En segundo

lugar, según los datos aportados por Engel et al.¹⁸ parece esencial que el tratamiento con litio se realice precozmente en el curso del proceso neurodegenerativo con el fin de obtener un beneficio clínico, hecho que ha sido obviado por Cacamo et al.²². Sin embargo, el inconveniente fundamental a la hora de interpretar estos resultados reside en la imposibilidad de disponer de modelos biológicos de enfermedad fiables que posibiliten obtener conclusiones definitivas sobre los nuevos fármacos.

Aunque los modelos animales de enfermedad de Alzheimer han sido los más empleados para validar el potencial uso terapéutico del litio, también existen evidencias sobre modelos animales de ataxia espinocerebelosa tipo 1²⁹, modelos de esclerosis lateral amiotrófica³⁰⁻³¹ y sobre modelos de enfermedad de Huntington³²⁻³⁵, postulando su tratamiento empírico en este trastorno³⁶. Los hallazgos en todos estos modelos *in vivo* del litio lo postulan como un posible candidato a interferir en procesos neurodegenerativos de distinto origen, posiblemente por la participación de la GSK-3 en múltiples vías de señalización intracelular.

Las evidencias disponibles sobre el papel neuroprotector del litio en humanos son reducidas aunque de gran interés. En los últimos años se han publicado varios trabajos describiendo una pérdida del grosor cortical en la corteza cingulada y otras estructuras límbicas en sujetos con trastorno bipolar crónico³⁷⁻⁴⁰. Estos hallazgos han estimulado el estudio del efecto del litio sobre estas estructuras, observando que los pacientes tratados con litio presentan grosos corticales significativamente superiores a los sujetos que no recibieron este tipo de tratamiento profiláctico, lo que sugiere un papel neuroprotector del mismo⁴¹⁻⁴²; aunque se han sugerido inconvenientes metodológicos sobre estos hallazgos⁴³. Así mismo, también hay evidencias sobre un enlentecimiento en la progresión de la esclerosis lateral amiotrófica en pacientes tratados con litio⁴⁴⁻⁴⁷, aunque son necesarios estudios aleatorizados bien diseñados para su confirmación⁴⁸. En la actualidad, existen ensayos clínicos en marcha que pretenden evaluar la eficacia del litio en pacientes con parálisis supranuclear progresiva o degeneración cortico-basal en un ensayo piloto⁴⁹, un ensayo fase I en sujetos con ataxia espinocerebelosa tipo 1⁵⁰ y un ensayo fase II en pacientes con lesiones medulares crónicas⁵¹.

Las evidencias que relacionan al litio con un posible efecto neuroprotector se basan en su habilidad para inhibir la GSK-3. Por lo tanto, existe un gran interés por parte de la industria farmacéutica en el desarrollo de inhibidores y moduladores específicos de la actividad de la GSK-3. Estos fármacos podrían tener un papel en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, así como en otras enfermedades neurodegenerativas y patologías no neurológicas como la diabetes mellitus⁵²⁻⁵⁴. Las estrategias de diseño de nuevas moléculas pasan por el desarrollo de otros inhibidores competitivos similares al litio, la inhibición de la interacción entre la GSK-3 y el ATP o la aparición de inhibidores competitivos para el sustrato enzimático⁵⁵.

CONCLUSIONES

El litio ha sido empleado desde hace más de 100 años en medicina por sus efectos sedantes. Su eficacia ha sido demostrada claramente en la prevención y tratamiento de los episodios de manía y depresión de pacientes con trastorno bipolar. Desde hace una década conocemos que su efecto biológico está mediado por la inhibición de una proteína-quinasa implicada en numerosas vías de señalización intracelular: la GSK-3. Esta enzima tiene importantes acciones sobre

el metabolismo y sobre los mecanismos de neuroprotección y neuroplasticidad neuronal. Diversos modelos animales de enfermedad neurodegenerativa han demostrado la eficacia del litio y de la inhibición de la GSK-3 en la fosforilación anómala de la proteína tau. Así mismo, los hallazgos en pruebas de neuroimagen demuestran que los sujetos con trastorno bipolar tratados con litio preservan un grosor cortical superior a los no tratados. Todas estas evidencias apuntan hacia un posible papel neuroprotector del litio y, específicamente, de la inhibición de la GSK-3.

Todavía queda un gran camino por recorrer en la comprensión del papel de la GSK-3 en el metabolismo celular y en la regulación de la fosforilación de las proteínas del citoesqueleto como la tau. Es posible que las investigaciones estén más centradas en tratar lesiones que en tratar la causa última de las enfermedades neurodegenerativas; y que, por lo tanto, su eficacia clínica sea dudosa. Mientras que no dispongamos de hipótesis fisiopatológicas bien definidas junto a modelos *in vivo* animales de alta fiabilidad, las propuestas terapéuticas sobre dianas moleculares no dejarán de ser sofisticadas conjeturas. Cabe la duda que las lesiones observadas no sean causa de la enfermedad y sean consecuencia de la misma. Por lo tanto, es de gran importancia desentrañar los mecanismos moleculares que se esconden detrás de estas lesiones histológicas y definir la cadena de fenómenos que se desarrollan en las enfermedades neurodegenerativas. Mientras tanto, los hallazgos sobre la eficacia del litio y de la inhibición de la GSK-3 deben servir de estímulo a la hora de encontrar estas respuestas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wada A, Yokoo H, Yanagita T, Kobayashi H. Lithium: potencial therapeutics against acute brain injuries and chronic neurodegenerative diseases. *J Pharmacol Sci* 2005;99:307-21.
2. Cade JF. John Frederick Joseph Cade: family memories on the occasion of the 50th anniversary of his discovery of the use of lithium in mania 1949. *Aust N Z J Psychiatry* 1999;33:615-8.
3. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Evid Based Ment Health* 2004;7:72.
4. May A, Leone M, Afra J, Linde M, Sándor PS, Evers S, et al. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 2006;13:1066-77.
5. Klein PS, Melton DA. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:8455-9.
6. Peineau S, Bradley C, Taghibiglou C, Doherty A, Bortolotto ZA, Wang YT, et al. The role of GSK-3 in synaptic plasticity. *Br J Pharmacol* 2008;153(Suppl. 1):S428-37.
7. Muyliaert D, Kremer A, Jaworski T, Borghgraef P, Devijver H, Croes S, et al. Glycogen synthase kinase-3beta, or a link between amyloid and tau pathology? *Genes Brain Behav* 2008;7(Suppl. 1):57-66.
8. Patel DS, Dessalew N, Iqbal P, Bharatam PV. Structure-based approaches in the design of GSK-3 selective inhibitors. *Curr Protein Pept Sci* 2007;8:352-64.
9. Aghdam SY, Barger SW. Glycogen synthase kinase-3 in neurodegeneration and neuroprotection: lessons from lithium. *Curr Alzheimer Res* 2007;4:21-31.
10. Jope RS, Roh MS. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3) in psychiatric diseases and therapeutic interventions. *Curr Drug Targets* 2006;7:1421-34.
11. Kockeritz L, Doble B, Patel S, Woodgett JR. Glycogen synthase kinase-3: an overview of an over-achieving protein kinase. *Curr Drug Targets* 2006;7:1377-88.
12. Jope RS, Yuskaitis CJ, Beurel E. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3): inflammation, diseases and therapeutics. *Neurochem Res* 2007;32:577-95.
13. Ilouz R, Kaidanovich O, Gurwitz D, Eldar-Finkelman H. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 beta by bivalent zinc ions: insight into the insulin-mimetic action of zinc. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;295:102-6.

14. Ren M, Senatorov VV, Chen RW, Chuang DM. Postinsult treatment with lithium reduces brain damage and facilitates neurological recovery in a rat ischemia/reperfusion model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:6210-5.
15. Leroy K, Yilmaz Z, Brion JP. Increased level of active GSK-3 β 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.
16. Pérez M, Hernández F, Lim F, Díaz-Nido J, Ávila J. Chronic lithium treatment decreases mutant tau protein aggregation in a transgenic mouse model. *J Alzheimers Dis* 2003;5:301-8.
17. Noble W, Planel E, Zehr C, Olm V, Meyerson J, Suleman F, et al. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by lithium correlates with reduced tauopathy and degeneration in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:6990-5.
18. Engel T, Hernández F, Ávila 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;26:5083-90.
19. Engel T, Goñi-Oliver P, Lucas JJ, Ávila J, Hernández F. Chronic lithium administration to FTDP-17 tau and GSK-3 β overexpressing mice prevents tau hyperphosphorylation and neurofibrillary tangle formation, but pre-formed neurofibrillary tangles do not revert. *J Neurochem* 2006; 99:1445-55.
20. Engel T, Goñi-Oliver P, Gómez de Barreda E, Lucas JJ, Hernández F, Ávila J. Lithium, a potential protective drug in Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis* 2008;5:247-9.
21. Engel T, Lucas JJ, Hernández F, Ávila J. A mouse model to study tau pathology related with tau phosphorylation and assembly. *J Neurol Sci* 2007; 257:250-4.
22. Caccamo A, Oddo S, Tran LX, LaFerla FM. Lithium reduces tau phosphorylation but not A β or working memory deficits in a transgenic model with both plaques and tangles. *Am J Pathol* 2007;170:1669-75.
23. Zhu X, Ávila J, Perry G, Smith MA. Treating the lesions, not the disease. *Am J Pathol* 2007;170:1457-9.
24. Yoshiike Y, Tanemura K, Murayama O, Akagi T, Murayama M, Sato S, Sun X, Tanaka N, Takashima A. New insights on how metals disrupt amyloid β -aggregation and their effects on amyloid- β cytotoxicity. *J Biol Chem* 2001;276:32293-9.
25. Sun X, Sato S, Murayama O, Murayama M, Park JM, Yamaguchi H, Takashima A. Lithium inhibits amyloid secretion in COS7 cells transfected with amyloid precursor protein C100. *Neurosci Lett* 2002;321:61-4.
26. Phiel CJ, Wilson CA, Lee VM, Klein PS. GSK-3 α regulates production of Alzheimer's disease amyloid- β peptides. *Nature* 2003;423:435-9.
27. De Ferrari GV, Chacón MA, Barria MI, Garrido JL, Godoy JA, Olivares G, Reyes AE, Álvarez A, Bronfman M, Inestrosa NC. Activation of Wnt signaling rescues neurodegeneration and behavioral impairments induced by β -amyloid fibrils. *Mol Psychiatry* 2003;8:195-208.
28. Inestrosa N, De Ferrari GV, Garrido JL, Álvarez A, Olivares GH, Barria MI, Bronfman M, Chacón MA. Wnt signaling involvement in β -amyloid-dependent neurodegeneration. *Neurochem Int* 2002;41:341-4.
29. Watase K, Gatchel JR, Sun Y, Emamian E, Atkinson R, Richman R, et al. Lithium therapy improves neurological function and hippocampal dendritic arborization in a spinocerebellar ataxia type 1 mouse model. *PLoS Med* 2007;4:e182.
30. Shin JH, Cho SI, Lim HR, Lee JK, Lee YA, Noh JS, et al. Concurrent administration of Neu2000 and lithium produces marked improvement of motor neuron survival, motor function, and mortality in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Mol Pharmacol* 2007;71:965-75.
31. Feng HL, Leng Y, Ma CH, Zhang J, Ren M, Chuang DM. Combined lithium and valproate treatment delays disease onset, reduces neurological deficits and prolongs survival in an amyotrophic lateral sclerosis mouse model. *Neuroscience* 2008;155:567-72.
32. Senatorov VV, Ren M, Kanai H, Wei H, Chuang DM. Short-term lithium treatment promotes neuronal survival and proliferation in rat striatum infused with quinolinic acid, an excitotoxic model of Huntington's disease. *Mol Psychiatry* 2004;9:371-85.
33. Wood NI, Morton AJ. Chronic lithium chloride treatment has variable effects on motor behaviour and survival of mice transgenic for the Huntington's disease mutation. *Brain Res Bull* 2003;61:375-83.
34. Chuang DM, Chen RW, Chalecka-Franaszek E, Ren M, Hashimoto R, Senatorov V, et al. Neuroprotective effects of lithium in cultured cells and animal models of diseases. *Bipolar Disord* 2002;4:129-36.
35. Wei H, Qin ZH, Senatorov VV, Wei W, Wang Y, Qian Y, et al. Lithium suppresses excitotoxicity-induced striatal lesions in a rat model of Huntington's disease. *Neuroscience* 2001;106:603-12.
36. Sarkar S, Krishna G, Imarisio S, Saiki S, O'Kane CJ, Rubinsztein DC. A rational mechanism for combination treatment of Huntington's disease using lithium and rapamycin. *Hum Mol Genet* 2008;17:170-8.
37. Lyoo IK, Sung YH, Dager SR, Friedman SD, Lee JY, Kim SJ, et al. Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006;8:65-74.
38. Beyer JL, Taylor WD, MacFall JR, Kuchibhatla M, Payne ME, Provenzale JM et al. Cortical white matter microstructural abnormalities in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:2225-9.
39. Nugent AC, Milham MP, Bain EE, Mah L, Cannon DM, Marrett S, et al. Cortical abnormalities in bipolar disorder investigated with MRI and voxel-based morphometry. *Neuroimage* 2006;30:485-97.
40. Frazier JA, Breeze JL, Makris N, Giuliano AS, Herbert MR, Seidman L, et al. Cortical gray matter differences identified by structural magnetic resonance imaging in pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005;7: 555-69.
41. Bearden CE, Thompson PM, Dutton RA, Frey BN, Peluso MA, Nicoletti M, et al. Three-dimensional mapping of hippocampal anatomy in unmedicated and lithium-treated patients with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:1229-38.
42. Bearden CE, Thompson PM, Dalwani M, Hayashi KM, Lee AD, Nicoletti M, et al. Greater cortical gray matter density in lithium-treated patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2007;62:7-16.
43. Regenold WT. Lithium and increased cortical gray matter—more tissue or more water? *Biol Psychiatry* 2008;63:e17.
44. Fornai F, Siciliano G, Manca ML, Murri L, Paparelli A, Ruggieri S. Lithium in ALS: from the bench to the bedside. *Amyotroph Lateral Scler* 2008;9: 123-4.
45. Meininger V, Shefner J, Cudkovic M. Lithium therapy in ALS. *Amyotroph Lateral Scler* 2008;9:122.
46. Bedlack RS, Maragakis N, Heiman-Patterson T. Lithium may slow progression of amyotrophic lateral sclerosis, but further study is needed. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:E17.
47. Fornai F, Longone P, Cafaro L, Katsiuchenka O, Ferrucci M, Manca ML, et al. Lithium delays progression of amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:2052-7.
48. Vanacore N, Galeotti F. A clinical specification for a randomized clinical trial on lithium in amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:E35.
49. Ensayo clínico registrado NCT00703677 en ClinicalTrials.org. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00703677> [acceso 15.09.2008].
50. Ensayo clínico registrado NCT00683943 en ClinicalTrials.org. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00683943> [acceso 15.09.2008].
51. Ensayo clínico registrado NCT00750061 en ClinicalTrials.org. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00750061> [acceso 15.09.2008].
52. MacAulay K, Woodgett JR. Targeting glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) in the treatment of Type 2 diabetes. *Expert Opin Ther Targets* 2008;12: 1265-74.
53. Henriksen EJ, Dokken BB. Role of glycogen synthase kinase-3 in insulin resistance and type 2 diabetes. *Curr Drug Targets* 2006;7:1435-41.
54. Martínez A, Castro A, Dorronsoro I, Alonso M. Glycogen synthase kinase 3 (GSK-3) inhibitors as new promising drugs for diabetes, neurodegeneration, cancer and inflammation. *Med Res Rev* 2002;22:373-84.
55. Medina M, Castro A. Glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) inhibitors reach the clinic. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2008;11:533-43.