



Taupatía en la enfermedad de Alzheimer

De la Fuente-Rocha J

Resumen

En la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer durante mucho tiempo se ha dado mayor importancia al estudio del beta amiloide. A la luz de los conocimientos actuales también debe considerarse la participación de las vías de cinasas activadas por el receptor de insulina a nivel neuronal y particularmente a nivel del hipocampo.

PALABRAS CLAVE: taupatía, cinasas, fosforilaciones, insulina.

Med Int Méx. 2017 July;33(4):515-521.

Taupathy in Alzheimer's disease.

De la Fuente-Rocha J

Abstract

In the pathophysiology of Alzheimer's disease, the study of amyloid beta has long been of great importance. In light of current knowledge, the involvement of insulin receptor activated kinase pathways at the neuronal level and particularly at the hippocampus levels should also be considered.

KEYWORDS: taupathy; kinases; phosphorylation; insulin

Especialista en Medicina Interna y Geriátría, Maestría y Doctorado UAEMex. Profesor de la Facultad de Medicina de la UNAM.

Recibido: 17 de enero 2016

Aceptado: abril 2017

Correspondencia

Dr. Javier De la Fuente Rocha
jdelafuenterocha@gmail.com

Este artículo debe citarse como

De la Fuente-Rocha J. Taupatía en la enfermedad de Alzheimer. Med Int Méx. 2017 julio;33(4):515-521.

ANTECEDENTES

Las neuronas, como otras células, poseen un esqueleto, el cual, además de tener funciones de sostén, contiene pequeños conductos, por los cuales viaja el plasma y muchos de sus contenidos.¹

El citoesqueleto neuronal está constituido por microtúbulos, neurofilamentos y microfilamentos. Los microtúbulos están formados por dos proteínas llamadas alfa y beta tubulinas, las cuales se van uniendo de tal manera que conforman un cilindro hueco. Tal hueco, de 12 a 15 nanómetros de ancho, permite el transporte de nutrientes y materiales dentro de la neurona y conecta los diferentes organelos y a la membrana celular.²

Los microtúbulos, así formados, requieren para su estabilización otras proteínas que se asocian con su superficie, llamadas proteínas asociadas con microtúbulos (MAP), una de las cuales es la proteína tau.²

En el brazo largo del cromosoma 17 se encuentra el gen que codifica la síntesis de la proteína tau. Las mutaciones en este gen provocan una fosforilación irreversible de la proteína que impide su función normal y facilita su autoagregación, formando los ovillos neurofibrilares.^{1,2}

El exón es la región de un gen que no es separada durante el proceso de corte y empalme y, por tanto, se mantienen en el ARN mensajero maduro; pues bien, el gen que codifica para la proteína tau produce un ARNm cuya combinación de exones 2, 3 y 6 da lugar hasta seis isoformas diferentes. El tipo de isoforma que se agrega en cada tipo de enfermedad neurodegenerativa es relativamente específico. En la enfermedad de Alzheimer las seis isoformas forman parte de los ovillos neurofibrilares. En cambio, en la parálisis supranuclear progresiva solamente se observan las isoformas que contienen el exón 10.²

La proteína tau puede agregar o perder grupos fosfato, es decir que puede ser fosforilada o desfosforilada, lo que permite un equilibrio en su función.

Sin embargo, un exceso de fosforilación (que podría ser en áreas específicas) da lugar a filamentos anormales, que son incompatibles con el mantenimiento de la estructura microtubular, la cual degenera.³ Es decir, tal exceso de fosforilación la hace perder su función estabilizadora de los microtúbulos, los que consecuentemente se desarticulan.

La alteración de la estructura de los microtúbulos o del empaquetamiento de la proteína tau afecta el transporte de nutrientes y señales.²

Desarrollo

La fosforilación de tau resulta de la actividad de la cinasa conocida como glucógeno sintasa cinasa 3 β (GSK3).³

La proteína tau anormalmente fosforilada se encuentra en los ovillos de degeneración neurofibrilar, de los que es su principal constituyente. Estos ovillos constituyen una de las características histológicas más importantes de la enfermedad de Alzheimer.² La otra característica la establecen las placas seniles con su contenido de β amiloide.

Los ovillos neurofibrilares se encuentran en el citoplasma neuronal y su número está directamente relacionado con la severidad de la demencia.² Ellos están compuestos por cúmulos de filamentos helicoidales emparejados, que muestran características diferentes de los neurofilamentos y microtúbulos normales.

Sin embargo, los ovillos neurofibrilares no son exclusivos de la enfermedad de Alzheimer, pues aparecen en la parálisis supranuclear progresiva,



en la demencia acompañada de parkinsonismo que se da entre los indios de Guam y también en la demencia de tipo frontotemporal.² Así pues, se les da el nombre de taupatías a las enfermedades ocasionadas por hiperfosforilación de la proteína tau.⁴

Lo anterior nos inclinaría a creer que las taupatías, entre ellas la enfermedad de Alzheimer, serían resultado de mutaciones genéticas que alteran los exones que generan la proteína tau en el cromosoma 17 perturbando su codificación o sus combinaciones. Sin embargo, las fosforilaciones anormales de tau también pueden resultar de una proteína tau que no está genéticamente alterada, pero que sufre fosforilaciones anormales debido al desequilibrio entre los sistemas que la fosforilan y la desfosforilan, es decir, una pérdida de la armonía que debe existir entre las enzimas cinasas y fosfatasa, respectivamente, las cuales regulan tales procesos.¹

El exceso de fosforilación de tau por desequilibrio entre cinasas y fosfatasa da lugar al secuestro de la proteína tau normal y de otras proteínas asociadas con los microtúbulos (MAP 1 y MAP 2). Esto provoca el desensamble de los microtúbulos y el deterioro del flujo axoplásmico, que produce degeneración retrógrada y pérdida de sinapsis, por un lado, y por otro, la polimerización de tau hiperfosforilada, asociada con tau normal, que genera las madejas neurofibrilares.⁵

Asimismo, conjuntamente a los cambios en la fosforilación de tau, esta proteína anormal sufre múltiples recortes (por proteólisis de sus extremos) y cambios en la conformación, algunos de los cuales pueden deberse a la acción de las caspasas, de la vía apoptótica. Estos cambios se manifiestan en el polímero anormal de tau, que genera las madejas neurofibrilares.⁶

Los hipocampos son estructuras fundamentales en el procesamiento de los mensajes sensoriales

que se convierten en información recordable, es decir, en memorias.⁷ Esos mensajes recolectados en los tálamos ópticos son enviados, vía sistema límbico al hipocampo para su procesamiento.⁸ Ahí se codifican mediante un alfabeto molecular complejo y redes neuronales extensas.^{9,10} En esos procesos participan cinasas, que fosforilan proteínas que pertenecen a las vías de señalización de la insulina.¹¹

Las investigaciones señalaron el interés de conocer el papel de la insulina en los procesos que tienen que ver con la memoria. En 1999, Zhao y colaboradores demostraron que aumentaba la concentración de ARNm del receptor de insulina en el hipocampo de ratas Wistar, cuando se les entrenaba en laberintos de agua.¹² Estos investigadores demostraron que en los ratones entrenados aumentaba la actividad de la tirosina cinasa del receptor de insulina. Esta tirosina cinasa quita a la proteína fósforo y con él fosforila la tirosina, permitiendo la traducción de señales. Todo ello sugería que la insulina tenía un papel en los procesos que participan en la formación de memorias. Asimismo, el estudio de Babri y su grupo indicó que la insulina podría relacionarse con los procesos de consolidación de la memoria.¹³

En el cerebro existen receptores de la insulina en múltiples localizaciones, entre ellas en los hipocampos y, si bien la insulina no se requiere en el cerebro para la entrada de la glucosa a las neuronas, sí participa, como veremos, en múltiples funciones neuronales de gran importancia, entre ellas, la formación de las memorias¹⁰ y la supervivencia neuronal.

La insulina atraviesa la barrera hematoencefálica, se une al receptor de insulina neuronal, activa la subunidad beta del receptor, se autofosforila y adquiere la capacidad de fosforilar otras proteínas.¹⁴

Luego, a partir de sus receptores (receptores de insulina), tiene dos vías de señalización, por

medio de las cuales puede ejercer sus acciones en el funcionamiento neuronal: la vía de las MAP cinasas (MAP: proteína activada por mitógenos) y la vía del fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K).¹⁵

Vía de las proteínas activadas por mitógenos cinasas

Al estimular la insulina a su receptor (IR), en la membrana celular esta vía puede actuar activando, ya sea al sustrato del receptor de insulina (ISR), a la proteína adaptadora Shc, la cual es una proteína intermediaria en la señalización, generada al activar diferentes receptores celulares.¹⁶ Ambas van a activar a Grb2 (*growth factor receptor-bound protein 2*) y a SOS (*son of sevenless*), las cuales son proteínas transportadoras que activan a la proteína RAS, la cual, como veremos, participa en la proliferación celular, en la apoptosis y en la integridad del citoesqueleto.

Al activarse la proteína RAS, ésta, a su vez, activa las cinasas Raf 1 y MEK, mediante fosforilaciones, y ello da lugar a la activación de otra proteína (ERK) 1/2 o proteína activada por mitógenos (MAP) cinasa. Esta cinasa regula en el núcleo celular la transcripción genética a través de la proteína ELK1, pero también participa en la fosforilación del citoesqueleto.¹⁷ En este sentido es importante señalar que la hiperfosforilación se asocia con aumento de la actividad de diferentes cinasas, entre ellas la MAP,¹⁸ que es importante en el caso de la alteración de la proteína tau.

Las proteincinasas de esta vía actúan después de la activación de un segundo mensajero.¹⁹ Hay, además, aumento de calcio intracelular y de calmodulina II, la cual regula al factor de transcripción llamado CREB.²⁰ Así, ERK activa a CREB.

Vía del fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K)

Esta vía está implicada no sólo en la función de la memoria, sino también en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer.²¹

La insulina favorece la fosforilación de su receptor, lo que activa a la fosfatidilinositol 3 cinasa, que permite una tercera fosforilación del fosfoinositol, el cual es regulado por la acción de la subunidad p85 y la acción catalítica de la subunidad p110.^{22,23} El fosfatidilinositol 3,4,5 trifosfato (PIP3), así formado, activa otra proteína llamada Akto, también proteincinasa B (PKB).²⁴ Ésta tiene varias acciones, por un lado, disminuye la actividad apoptótica de la neurona al bloquear a la caspasa 9; por otro, en cambio, activa a una proteína denominada mTOR (*mammalian target of rapamycin*), que propicia la síntesis de proteínas neuronales, los procesos de aprendizaje y memoria y regula la proliferación celular. Por otro lado Akt (Akt = PKB proteincinasa) inhibe las proteínas FOXO, las cuales regulan genes implicados en la proliferación celular, en el crecimiento y diferenciación, así como en la longevidad y en la reparación del ADN dañado y en la desintoxicación de especies reactivas de oxígeno.²⁵⁻²⁷ Por último, y lo más importante para el estudio que nos ocupa, AKT inhibe la proteína GSK3 (glucógeno sintasa cinasa 3), que activa la proliferación celular y la apoptosis, disminuyendo así estos procesos, pero también la hiperfosforilación de tau y la producción de A β , que incrementan por la acción de GSK3.²⁸

Durante la formación de memorias, en el hipocampo, y su potenciación a largo plazo, hay participación de ambas vías de la insulina.^{10,20} También aumenta el calcio intracelular.

Las principales proteínas implicadas que se relacionan con la potenciación de la memoria a largo plazo son la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K) y la Akt (PKB).²⁹ La GSK3 de esta vía actúa después de la activación de un segundo mensajero.¹⁹

Sabemos, además, que en el hipocampo, la insulina por la ruta PI3K/Akt/mTor modula la disponibilidad de proteínas de las terminales



nerviosas,^{10,20} relacionado con aumento de calcio intracelular y de calmodulina II, que regula al factor de transcripción, llamado CREB.²⁰

La activación de la PI3K por esta vía activa las proteínas cinasas Akt y SGK, esta última regula enzimas y factores de transcripción que participan en la neuroexcitabilidad.³⁰

La insulina actúa como un factor neurotrófico indispensable para la supervivencia neuronal.¹⁰ Se ha visto que las concentraciones de insulina se relacionan de manera directa y proporcional con el volumen del cerebro y la existencia o no de atrofia hipocámpal y que las concentraciones altas de insulina se asocian con mejor comportamiento cognitivo global.³¹

Los defectos de la acción de la insulina cerebral pueden provocar la aparición de procesos neurodegenerativos. Cuando se comparan individuos diabéticos con personas sanas se aprecian las alteraciones cognitivas con mucho más ocurrencia en los enfermos.³²

En cerebros de autopsia se ha demostrado disminución importante de la densidad de los receptores de insulina en personas con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. Además, hay disminución de la actividad tirosina cinasa del receptor (sin que las concentraciones de otros factores neurotróficos, IGF-I e IGF II, estén alteradas), lo que revela un mecanismo específico de la insulina.³³

También se sabe que la resistencia a la insulina se asocia con la enfermedad de Alzheimer, independientemente del fenotipo APOE4 (el cual confiere susceptibilidad a la enfermedad y se asocia con 50% de los casos de la enfermedad de Alzheimer).¹⁰

Los cambios en la efectividad sináptica que se consideran sustrato molecular de los procesos de

la memoria se deben, en parte, al aumento de la disponibilidad de receptores de las sinapsis.⁹ La insulina puede incrementar el número de los receptores de GABA A (receptores de ácido γ -aminobutírico) postsinápticos, mediante el sistema de las ubiquitinas o inhibiendo la actividad de la tirosina cinasa de la subunidad β del receptor de insulina.³⁴ La insulina modifica las concentraciones de acetilcolina en el hipocampo.¹⁰

Las concentraciones de insulina están disminuidas en los cerebros de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, lo que da lugar a la disminución de las señales insulínicas en las neuronas y al desequilibrio en la liberación de neurotransmisores.¹⁰

La insulina reduce la fosforilación de las proteínas tau,¹⁰ por lo que dada la disminución de las concentraciones de insulina y de receptores de la misma en enfermos con Alzheimer, habrá hiperfosforilación de tau.

Debido a que la proteincinasa B (Akt=PKB) son inhibidoras de la cinasa de la glucógeno sintasa (GSK-3), al reducirse la actividad insulínica, aumentará la actividad de la glucógeno sintasa 3. En modelos animales se ha demostrado que el descenso de la concentración de insulina cerebral aumenta las concentraciones de cinasa de la glucógeno sintasa GSK-3.¹⁰ Está demostrado que un día después de inhibir la fosfatidilinositol cinasa (PI3K) y de la fosfocinasa C (PKC) y elevarse consecuentemente la cinasa de la glucógeno sintasa (GSK-3), se produce aumento en la concentración de tau fosforilada en Ser 199/202 que eleva la susceptibilidad para formar ovillos de proteínas tau.³⁵

En la enfermedad de Alzheimer hay aumento de la actividad de GSK3 en la corteza frontal.³⁶ Por lo mismo hay hiperfosforilación, que se asocia con aumento de la actividad de las cinasas.¹⁸

Primero la MAPK (proteín cinasa mitógeno activada), lo que cierra un círculo vicioso, ya que MAPK aumenta la fosforilación. En segundo lugar, aumenta la actividad de la GSK3 (glucógeno sintasa 3), hiperfosforilando tau y dando el aumento en la producción de A β . El aumento de cinasa dependiente de ciclina 5 (CDK5) aumenta MEK y consecuentemente ERK, lo que también resulta en hiperfosforilación de tau y aumento de A β .

La insulina por la vía PI3K-PKB regula su nivel de fosforilación.³⁷ Asimismo, las cadenas β de la insulina, como los péptidos β -amiloides (AB), son degradados por las enzimas degradantes de insulina, las cuales son Zn²⁺-metaloproteasas¹⁰ debido a que ambos sustratos contienen una secuencia homóloga de aminoácidos. Sin embargo, en el hipocampo, estas enzimas degradantes disminuyen con la edad,¹⁰ lo que da lugar a la acumulación de β -amiloides de esta región del cerebro.

Los β -amiloides, a su vez, impiden la acción de la insulina, lo que genera un círculo vicioso que termina con la producción de más β -amiloides. El aumento de los β -amiloides, a su vez, es capaz de aumentar también la concentración de acetilcolinesterasa, lo que explica las bajas concentraciones de acetilcolina típicas de la enfermedad de Alzheimer.¹⁰

DISCUSIÓN

La fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer involucra diversas vías metabólicas intracelulares. Una de ellas es la formación del beta amiloide; sin embargo, éste puede ser secundario al daño de vías, como las vías de las cinasas activadas por la insulina. Esto explica la falta de una respuesta satisfactoria a los medicamentos que hasta ahora se han administrado en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

CONCLUSIÓN

Se requiere la comprensión de los mecanismos que favorecen las hiperfosforilaciones de la proteína tau para lograr tratamientos eficaces y esto es lo que se está haciendo actualmente en todo el mundo.

Esperamos para un futuro cercano la aparición de tratamientos eficaces basados en acciones dirigidas a los mecanismos expuestos.

REFERENCIAS

1. García T, Jay D. Fosforilación de tau y enfermedad de Alzheimer. *Gac Med Mex* 2004;140(3): 329-333. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132004000300014&Ing=es&tIng=es. Recuperado en 13 de mayo de 2016
2. Gra Menéndez S, Padrón Pérez N, Llibre Rodríguez J. Péptido beta amiloide, proteína Tau y enfermedad de Alzheimer. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* 2002;21(4):253-261.
3. Johnson GV, Stoothoff WH. Tau phosphorylation in neuronal cell function and dysfunction. *J Cell Science* 2004;117(24):5721-5729.
4. Maccioni R. Nuevas Avenidas hacia el diagnóstico y tratamiento de los desórdenes cognitivos: enfermedad de Alzheimer. *Medwave* 2008;8(11) <http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Reuniones/3660?tab=metrica> Recuperado el 13 de nov 2016.
5. Iqbal K, Alonso ADC, Chen S, Chohan MO, El-Akkad E, et al. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Molecular Basis of Disease* 2005;1739(2):198-210.
6. Binder LI, Guillozet-Bongaarts AL, Garcia-Sierra F, et al. Tau, tangles, and Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 2005;1739(2):216-223.
7. Carvajal-Castrillón J, Andrade Machado R, Aguirre-Acevedo DC, Montoya Arenas DA. Autobiographical memory in patients with temporal lobe epilepsy by hippocampal sclerosis. *Acta Neurológica Colombiana* 2016;32(2):100-107.
8. Bríñez-Horta JA, Oyuela-Vargas R. Effects of low doses of alcohol on declarative memory in humans. *Universitas Psychologica* 2011;10(3):923-935.
9. Kandel ER. Celular mechanisms of learning and biological basis of individuality. En: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, editors. *Principles of neural sciences*. 1ª ed. New York: McGraw-Hill, 2000;1247-79.
10. Jagua A, Marín RA, Granados LA, Ávila V. Insulina cerebral. *Colombia Médica* 2008;39(1). <http://bibliotecadigital>.



- univalle.edu.co/xmlui/bitstream/handle/10893/4754/Brain%20insulin.pdf?sequence=1. Recuperado el 2 de Noviembre de 2016
11. Ortiz Montero P. Estrés agudo en ratas y su efecto en la adquisición, consolidación y extinción de la memoria espacial: papel de la proteína quinasa erk1/2 y de las proteínas fosfatasas pp1 y pp2b en el hipocampo/Acute stress in rats and their effect on acquisition, consolidation and extinction of spatial memory: rol of the protein kinase ERK1/2 and protein phosphatases PP1 and PP2B in hippocampus (Doctoral dissertation, Universidad Nacional de Colombia). 2011. <http://www.bdigital.unal.edu.co/4222/1/598185.2011.pdf> Recuperado el 4 de octubre de 2016
 12. Zhao W, Chen H, Xu H, Moore E, et al. Brain insulin receptors and spatial memory. *J Biol Chem* 1999;274:34893-902.
 13. Babri S, Badie HG, Kahamenei S, Seyedlar MO. Intrahippocampal insulin improves memory in a passive-avoidance task in male Wistar rats. *Brain Cogn* 2007;64:86-91.
 14. Pons F. E. Acciones de la insulina sobre el sistema nervioso central (SNC). Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia. 2010. file:///C:/Users/javier/Downloads/1051-4143-1-PB.pdf Recuperado el 2 de noviembre de 2016
 15. Reyes JAO, Plancarte AA. Bases moleculares de las acciones de la insulina. *Revista de Educación Bioquímica* 2008;27(1):9-18.
 16. Ravichandran KS. Signaling via Shc family adapter proteins. *Oncogene* 2001;20:6322-6330. <http://www.nature.com/onc/journal/v20/n44/full/1204776a.html> recuperado el 5 de noviembre de 2016
 17. Meloche S, Pouyssegur J. The ERK1/2 mitogen-activated protein kinase pathway as a master regulator of the G1-to S-phase transition. *Oncogene* 2007;26(22):3227-3239. <http://www.nature.com/onc/journal/v26/n22/full/1210414a.html>
 18. Winslow BT, Onysko MK, Stob CM, Hazlewood KA. Treatment of Alzheimer disease. *Am Fam Phys* 2011;83:1403-1412.
 19. Flores-Vieyra R, Raya-Pérez JC, Torres-Márquez ME. Proteínas cinasas dependientes de Ca²⁺: características y activación. *Revista de Educación Bioquímica* 2005;24(3-4):74-80.
 20. Lee CC, Huang CC, Wu MY, Hsu KS. Insulin stimulates postsynaptic density-95 protein translation via the phosphoinositide 3-kinase-Akt-mammalian target of rapamycin signaling pathway. *J Biol Chem* 2005;280:18543-550.
 21. Jagua Gualdrón A, Ávila Ávila V. Insulin and Alzheimer disease: type 3 diabetes? *Revista de la Facultad de Medicina*. 2007; 55(1): 66-70. Colombia http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-00112007000100009&script=sci_arttext&tlng=es Recuperado el 6 de noviembre de 2016
 22. Jiménez C, Hernández C, Pimentel B, Carrera AC. The p85 regulatory subunit controls sequential activation of phosphoinositide 3-kinase by tyrosinases and Ras. *J Biol Chem* 2002;277(44):41556-41562.
 23. Yu J, Zhang Y, McIlroy J, Rordorf-Nikolic T, et al. Regulation of the p85/p110 phosphatidylinositol 3'-kinase: stabilization and inhibition of the p110 α catalytic subunit by the p85 regulatory subunit. *Mol Cell Biol* 1998;18(3):1379-1387.
 24. Pinzón CE, Serrano ML, Sanabria MC. Papel de la vía fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K/Akt) en humanos. *Revista Ciencias de la Salud* 2009;7(2):47-66.
 25. Brunet A, Bonni A, Zigmond MJ, et al. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor. *Cell* 1999;96: 857-868.
 26. Medema RH, Kops GJ, Bos JL, Burgering BM. AFX-like Forkhead transcription factors mediate cell-cycle regulation by Ras and PKB through p27kip1. *Nature* 2000;404:782-787.
 27. Tran H, Brunet A, Grenier JM, Datta SR, et al. DNA repair pathway stimulated by the Forkhead transcription factor FOXO3a through the GADD45 protein. *Science* 2002;296:530-534.
 28. Osmanović-Barilar J. Inzulins kisustavmozga u eksperimentalnom štakorskom modelu usporadične Alzheimerove bolesti [Insulin signaling in the brain of experimental sporadic Alzheimer disease rat model] (Doctoral dissertation, Sveučilište u Zagrebu). 2013. http://medlib.mef.hr/1878/1/Osmanovic-Barilar_J_disertacija_rep_1878.pdf Recuperado el 17 de octubre de 2016
 29. Dou JT, Chen M, Dufour F, Alkon DL, Zhao WQ. Insulin receptor signaling in long-term memory consolidation following spatial learning. *Learn Mem* 2005;12:646-55.
 30. Brazil DP, Yang ZZ, Hemmings BA. Advances in protein kinase B signalling: AKT ion on multiple fronts. *Trends Biochem Sci* 2004;29:233-242.
 31. Burns JM, Donnelly JE, Anderson HS, Mayo MS, Spencer-Gardner L, Thomas G, et al. Peripheral insulin and brain structure in early Alzheimer disease. *Neurology* 2007;69:1094-104.
 32. Qui WQ, Folstein MF. Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid-peptide in Alzheimer's disease: review and hypothesis. *Neurobiol Aging* 2006;27:190-8.
 33. Frölich L, Blum-Degen D, Bernstein HG, Engelsberger S, Hurnrich J, Lauffer S, et al. Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 1998;105:423-38.
 34. Wan Q, Xiong ZG, Man HY, Ackerley CA, et al. Recruitment of functional GABAA receptors to postsynaptic domains by insulin. *Nature* 1997;338: 686-90.
 35. Liu SJ, Zhang AH, Li HL, Wang Q, et al. Overactivation of glycogen synthase kinase-3 by inhibition of phosphoinositide-3 kinase and protein kinase C leads to hyperphosphorylation of tau and impairment of spatial memory. *J Neurochem* 2003;87:1333-44.
 36. 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(1):43-55. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17239007> Recuperado el 13 de Nov. de 2008
 37. Hong M, Lee VM. Insulin and insulin-like growth factor-1 regulate Tau phosphorylation in cultured human neurons. *J Biol Chem* 1997;272:19547-53.