

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Señalización por insulina en el cerebro y su participación en la enfermedad de Alzheimer

David Heras-Sandoval,* Clorinda Arias*

RESUMEN. La señalización por insulina en el sistema nervioso central ha cobrado mucho interés por su participación en procesos cognoscitivos como memoria y aprendizaje y por su posible relación con padecimientos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer. En tejidos periféricos, la insulina regula principalmente el metabolismo energético y el crecimiento celular. El receptor de insulina y varios componentes de su vía de señalización se encuentran abundantemente distribuidos en el cerebro de mamíferos y su activación modula el crecimiento neuronal y la plasticidad sináptica. Se ha sugerido que algunas alteraciones en la señalización por insulina parecen ser responsables de deficiencias cognoscitivas y juegan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. De hecho, la diabetes de tipo II es un factor de riesgo para padecer este tipo de demencia. Recientemente se ha observado que la proteína β -amiloide, que se sobreproduce en la enfermedad de Alzheimer, causa alteraciones en la vía de señalización de la insulina, lo que apoya la existencia de relaciones causales interesantes entre este padecimiento y la insulina.

Palabras clave: Insulina, receptor de insulina, insulina cerebral, PI3K, enfermedad de Alzheimer, péptido β -amiloide y marañas neurofibrilares.

ABSTRACT. Although relatively little literature exists on the effects of insulin on the central nervous system, recently insulin signaling has attracted attention by its role in mental processes like learning and memory, and its participation on Alzheimer's disease. Insulin in brain controls food intake and modulates cognitive functions. Insulin receptors and insulin signaling pathway components have been found to be widely distributed in the mammalian brain where they regulate different cellular processes like neuronal growth and synaptic plasticity. Impaired insulin signaling has been suggested to have an important role in development of Alzheimer's disease. In fact, individuals with Alzheimer's disease have lower cerebral spinal fluid insulin and higher plasma insulin and it has been hypothesized that this may contribute to their reduced learning and memory function. Furthermore, hyperinsulinemia as well as type II diabetes mellitus are among the risk factors for Alzheimer's disease.

Key words: Insulin, insulin receptor, brain insulin, PI3K, Alzheimer's disease, amyloid- β peptide and tau neurofibrillary tangles.

Introducción

En años recientes los efectos de la insulina en el cerebro han llamado la atención por su participación en procesos mentales como la memoria y el aprendizaje.

Especial interés ha surgido sobre el papel de la insulina en desórdenes mentales como la enfermedad de Alzheimer (EA), cuya participación parece ser cada vez más documentada.^{1,2}

El receptor de insulina (RI) se encuentra abundantemente distribuido en el cerebro de mamíferos y particularmente concentrado en las terminales sinápticas. Varios de los componentes de la vía de señalización activados por la insulina también se han encontrado en las neuronas.³ Los efectos biológicos de la insulina en el cerebro dependen de la disponibilidad de la hormona en el cerebro, su unión a sus receptores y la activación de las moléculas efectoras que intervienen en la señalización intracelular de la vía.

La insulina activa proteínas involucradas en la regulación de procesos celulares, como transcripción,

* Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México.

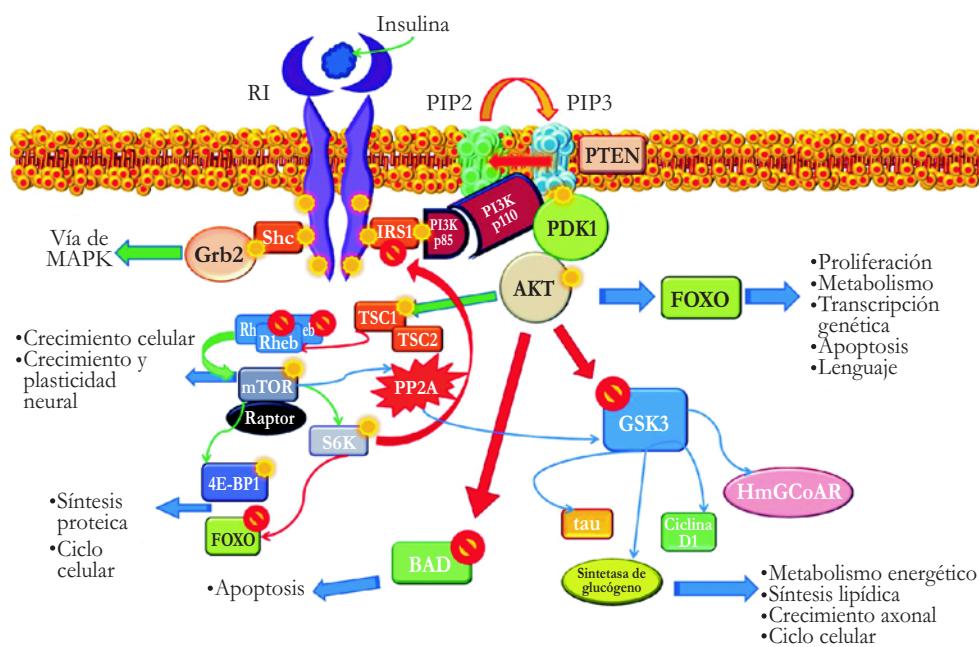
Dirección para correspondencia:
David Heras-Sandoval
E-mail: david.herasandoval@gmail.com

Recibido: 4 de agosto del 2009
Aceptado con modificaciones: 5 de septiembre del 2009

apoptosis, crecimiento neuronal, y plasticidad sináptica. Estos efectos son antagonizados por la actividad de fosfatases y el equilibrio entre la actividad de fosforilación y defosforilación tiene un papel regulador en la vía de la insulina.²

La EA se ha relacionado con alteraciones en la señalización de insulina. Varios estudios epidemiológicos acerca del daño cognitivo en la EA y diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) han mostrado algunas características comunes entre las dos patologías, sugiriendo que alteraciones en la señalización por insulina podrían suceder en la EA. También se ha demostrado en múltiples modelos animales, tanto de EA como de diabetes mellitus (DM), que presentan deficiencias conductuales y de aprendizaje, que la administración de insulina mejora esta condición.¹

De manera importante, los receptores para insulina se encuentran presentes en las sinapsis, las estructuras que se cree son de los blancos más vulnerables en la EA.⁴ Además, la insulina juega un papel importante en la plasticidad sináptica y la regulación de la función sináptica, sugiriéndose que la vía activada por insulina regula los procesos moleculares relacionados con el establecimiento de la memoria. De esta manera se ha propuesto que estos mismos procesos moleculares pudieran alterarse en los cerebros con EA.^{5,6}



La vía de señalización de insulina

La insulina ejerce varios efectos pleiotrópicos en las células: incrementa la replicación y supervivencia celular, disminuye la apoptosis y el arresto del ciclo celular, y regula la homeostasis del metabolismo energético.²

La insulina se une a su receptor, el cual es una proteína transmembranal tetramérica, la cual se compone de dos subunidades extracelulares α y dos subunidades β transmembranales con actividad de tirosina cinasa. La subunidad β tiene tres regiones con sitios de autofosforilación. Un sitio cerca de la membrana, otro dentro del asa de regulación, y el tercero en el extremo carboxilo terminal, los cuales tienen diferentes funciones en la propagación de la señalización. La unión de la insulina induce la fosforilación en residuos de tirosina en las subunidades $\beta\zeta$ del RI.⁶ Una vez fosforilado, el RI atrae proteínas adaptadoras que contienen dominios de unión a fosfotirosinas (PTBs) como el sustrato del receptor de insulina (IRS) y la proteína de colágeno homóloga de Src (Shc). Las proteínas adaptadoras que se unen al receptor fosforilado pueden activar la vía de MAPK o la vía de señalización de la cinasa de fosfatidil inositol (PI3K) (Figura 1).

En la vía MAPK la proteína Shc se une al RI que a su vez promueve la unión de la proteína adaptadora

Figura 1. Insulina y su efecto en células no neuronales y neuronales. La insulina se une a su receptor promoviendo la autofosforilación de éste y la unión de proteínas adaptadoras como Shc e IRS1. La activación de estas proteínas promueve la unión de proteínas cinasas que transducen la señal río abajo a sus proteínas blanco, promoviendo los efectos relacionados a la insulina. Flechas verdes (activación), Flechas rojas (inactivación), flechas azules (regulación).

Grb2, la cual activa a la vía de MAPK, lo que lleva a la activación de las proteínas cinasas Erk1 y Erk2 al fosforilar la treonina 202 y la tirosina 204 respectivamente.^{7,8}

A pesar de que la insulina puede activar tanto la vía de la cinasa MAPK como la de PI3K, la vía de PI3K es la que se encuentra frecuentemente involucrada con los efectos producidos por la insulina, y es por lo tanto la vía principal de acción de la hormona.

En la vía de PI3K las proteínas sustrato del RI, como IRS1 e IRS2, se unen a las tirosinas fosforiladas del RI y son activadas de manera que pueden unir el dominio homólogo a Src 2 (SH2) de la PI3K de la clase IA, el cual se une a residuos de fosftirosina en los receptores activados y proteínas adaptadoras. Tanto el IRS1 como el IRS2 pueden estimular la fosforilación del RI dependiendo de la afinidad de las proteínas sustrato para el RI, la concentración de la proteína sustrato, la compartimentalización celular del RI, y el contexto celular, de manera que la actividad de cinasa del RI se incrementa activando componentes río abajo.⁷

La unión de PI3K a fosftirosinas en las proteínas sustrato del RI permite la liberación de la subunidad p85 de PI3K que se encuentra inhibida por la subunidad p110 de PI3K. Así el heterodímero p85-p110 se puede unir a su sustrato fosfatidil inositol -4, 5- bisfosfato (PIP2) en la membrana plasmática y producir fosfatidil inositol -3, 4, 5-trifosfato (PIP3). En ausencia de señal p85 estabiliza a p110 e inhibe su actividad de cinasa. Pero esta actividad es contrarrestada por la proteína fosfatasa y homólogo de tensina (PTEN) la cual hidroliza PIP3 a PIP2 actuando como un antagonista catalítico de PI3K² (*Figura 1*).

La síntesis de PIP3 lleva al reclutamiento de cinasas de serina/treonina, como Akt, que tiene un dominio homólogo de pleckstrina (PHD) el cual se puede unir a lípidos de fosfatidil inositol en las membranas celulares. Akt es fosforilada por PDK1 en el residuo de treonina 308 y serina 473 activando Akt, la cual actúa sobre varias proteínas jugando un papel muy importante en procesos como la síntesis proteica, crecimiento y metabolismo celular, plasticidad neuronal y apoptosis. Akt puede regular la síntesis proteica al fosforilar proteínas FOXO que son factores de transcripción miembros de la familia «Forkhead», los cuales se unen a DNA, y promueven la transcripción de genes que regulan el desarrollo de órganos, adquisición del lenguaje, y metabolismo.⁹⁻¹²

Una vez que Akt es activada actúa sobre el complejo de las proteínas de esclerosis tuberal 1 y 2 (TSC1-TSC2) y lo activa; a su vez el complejo inhibe la actividad de GTPasa de Rheb. Rheb se acumula y activa al complejo de la cinasa blanco de rapamicina de mamífero (mTOR)- RAPTOR lo cual fosforila a la proteína 1 de unión al factor eucarionte de inicio de la traducción 4E (4E-BP1) y a la cinasa p70S6 (p70S6K) regulando negativamente la familia de factores de la transcripción FOXO al promover su translocación del núcleo al citoplasma donde es inactivado por proteínas 14-3-3.^{2,8,13}

A su vez, FOXO regula la transcripción de la proteína p27Kip1, una proteína que inhibe la progresión del ciclo celular en fibroblastos de embriones de ratón. La activación de Akt promueve la transición del ciclo celular de la fase G1 a la S al bloquear la transcripción de p27Kip1 a través de FOXO. FOXO también media la transcripción de varias proteínas pro-apoptóticas, como el ligando de Fas (Fas-L) y la proteína pro-apoptótica Bim. El bloqueo de la transcripción de FOXO produce a su vez efectos anti-apoptóticos. Más aún, Akt puede fosforilar directamente p27Kip1 y el antagonista de BCL2 de muerte celular (BAD), lo que lleva a su inactivación al unirse con proteínas 14-3-3.¹³⁻¹⁵ Akt también puede actuar sobre la cinasa de la sintetasa de glucógeno 3 (GSK3) regulando la progresión del ciclo celular, crecimiento axonal en astrocitos y neuronas, y transporte axonal al regular la fosforilación de proteínas como la ciclina D1 y la unión a microtúbulos de proteínas como MAP1B y tau.¹⁶

La vía de señalización de insulina puede ser regulada por la acción de cinasas que se comunican con otras vías de señalización inducidas por hormonas o factores de crecimiento y nutricionales, o por mutaciones en genes de las proteínas involucradas en la vía de señalización de la insulina. Cinasas como mTOR, JNK, p70S6K, y PKCθ pueden regular la fosforilación del IRS1 y promover su degradación por el proteasoma. Además mTOR puede regular la actividad de la fosfatasa de proteínas 2A (PP2A) y de esa manera regular los estados de fosforilación y defosforilación de GSK3 en la serina 9. La activación prolongada de Akt produce su fosforilación en la serina 473, la cual inhibe la señalización por insulina. Así mismo, PTEN puede actuar sobre PIP3 y de esa

manera contrarrestar la acción de PI3K y la transducción de la señal.^{2,6,17}

Señalización por insulina en el cerebro

La insulina en el cerebro juega un papel muy importante en la regulación del metabolismo, y alteraciones en su actividad se relacionan directamente con enfermedades metabólicas, tales como obesidad, diabetes o síndrome metabólico. En el cerebro de mamíferos, la insulina tiene efectos anorexigénicos, induce pérdida de peso corporal y regula el control hipotalámico sobre la ingesta de alimentos. También regula la homeostasis de la glucosa periférica al estimular las neuronas productoras de pro-opiomelanocortina (POMC) y de péptido relacionado con Agouti (AgRP) a través de la vía del IR y PI3K.^{8,18}

La insulina cerebral puede generarse en diferentes sitios. Se sabe que la insulina se produce en las células β del páncreas y que puede entrar al cerebro a través de la barrera hematoencefálica por transporte activo mediado por el RI.^{6,8} También se ha demostrado la presencia de RNA mensajero en neuronas del cerebro mamífero, lo que sugiere que la insulina puede ser producida localmente. Así mismo, se ha observado una estricta regulación de los niveles de insulina y de su receptor en el cerebro, lo cual puede sugerir que los niveles de insulina en el cerebro no dependen exclusivamente de los de la periferia. Sin embargo, si el origen de la insulina cerebral es local, periférico o compartido, aún no se ha esclarecido.^{6,19,20}

El RI es muy abundante en los cerebros de roedores y humanos con mayor concentración en el bulbo olfatorio, el hipotálamo, la glándula pituitaria, el hipocampo, la corteza cerebral y el cerebelo. Además, la mayoría de las proteínas de la vía de señalización de insulina tienen patrones de expresión que se superponen con el RI en el cerebro.^{6,8,20,21}

El RI se localiza abundantemente en el hipocampo y su expresión se incrementa después de tareas de aprendizaje espacial en roedores. El RI se encuentra ampliamente en las sinapsis de los árboles dendríticos donde regula la liberación de neurotransmisores y el reclutamiento de receptores.²² Algunas revisiones sugieren que la insulina regula receptores glutamatérgicos y GABAérgicos, a través de la activación de la vía PI3K y MAPK. Así mismo, también se sabe que

los procesos de potenciación a largo plazo (LTP) y de depresión a largo plazo (LTD), que se asocian con los eventos moleculares que subyacen al establecimiento de la memoria y aprendizaje, están regulados por la activación de PI3K a través de la formación de complejos con receptores NMDA, donde PI3K regula translocación de los receptores NMDA a la membrana. Finalmente, la respuesta del RI se reduce por la acción del glutamato y la despolarización, lo que probablemente involucra entrada de calcio Ca^{2+} y activación de cinasas dependientes de Ca^{2+} . Lo anterior indica un posible papel de la insulina en la plasticidad sináptica y la modulación de la actividad neuronal.^{5,6,21,23}

La presencia de los componentes de la vía en regiones postsinápticas, tal como mTOR, p70S6K, eIF-4E, 4E-BP1 y 4EBP2 sugieren que hay regulación de la síntesis de proteínas en las sinapsis. La insulina regula los niveles de la proteína de la densidad postsináptica PSD-95, la cual se une con los receptores para NMDA en la membrana sináptica, a través de la activación de mTOR y la modulación de la traducción de proteínas en las sinapsis.²⁴ Más aún, mTOR modula la plasticidad sináptica por estimulación por el factor neuronal derivado del cerebro (BDNF) y niveles de AMP cíclico (cAMP) donde se requiere nueva síntesis de proteínas para la inducción de una LTP duradera mediada por neurotrofinas.²⁵ Así, la insulina no sólo modula la actividad sináptica y neuronal modificando la actividad de la vía, sino posiblemente produciendo/manteniendo proteínas claves en la función y estructura sináptica.

Alteración de la vía de señalización de insulina y sus efectos en tejidos no neuronales y neuronales

Son varios los factores que pueden interferir con la señalización apropiada de la insulina en diferentes niveles celulares; ya sea interfiriendo con la actividad del receptor en la membrana celular (como el cortisol), al alterar las propiedades de la membrana (niveles de omega 3 reducidos, producción de PIP3, etc.) o al interactuar con moléculas de la vía de señalización (por ejemplo las fosfatases). La pérdida de la señalización de insulina puede desembocar en una afec-

ción general de la regulación metabólica y de la función neural en el cerebro.^{23,26,27}

Las alteraciones del funcionamiento del RI periférico se caracterizan por una habilidad reducida de la insulina para estimular la utilización de la glucosa (resistencia a insulina), un síndrome que se asocia con DMT2, hipertensión y obesidad. En ciertas formas hereditarias de resistencia a insulina hay un decremento de los niveles de RI y la función del RI es deficiente.⁶ Los ratones que carecen de RI cerebral consumen más alimento, tienen obesidad inducida por la dieta, mayor grasa corporal y concentraciones de leptina en plasma, resistencia a insulina moderada, niveles de insulina en plasma elevados, hipertrigliceridemia y funciones reproductivas alteradas.²¹

La supresión de la actividad enzimática del receptor se ha relacionado con factores de regulación negativa estimulados por la misma vía de señalización del RI, así como de otras vías. La activación constante de este ciclo de retroalimentación negativa se sabe que es causado por estrés oxidante y factores proinflamatorios que contribuyen al desarrollo de la resistencia a insulina en tejidos periféricos.⁶

Además se ha observado que la fosforilación del IRS1 en residuos de serina 636/639 por mTOR afecta la señalización por insulina al dañar la activación de PI3K y debido a la redistribución subcelular del complejo IRS1/PI3K en el citoplasma.²⁸ También la elevación en la actividad de fosfatasa de tirosina atenua la actividad de cinasa de tirosinas del RI, mientras que la fosforilación de ciertos residuos de treonina y serina dentro del receptor inhibe de manera conformacional la capacidad de la fosforilación de residuos de tirosina.⁶

Se ha visto que los factores nutricionales modifican también la respuesta a la estimulación por insulina. Por ejemplo, se ha demostrado que los niveles bajos de ácido docosahexanoico (DHA), un ácido graso omega-3, producen un decremento en la señalización a través de PI3K en neuronas de ratones transgénicos. Los niveles de DHA modifican los niveles de fosfatidil serina en las membranas celulares, facilitando la translocación y activación de Akt, y previniendo la apoptosis. El DHA se encuentra de manera abundante en las sinapsis neuronales y los bajos niveles de DHA incrementan la tasa de omega-6/omega-3, lo que produce estrés oxidante e inflama-

ción, potenciando la producción de péptido β -amiloide (β A).^{27,29}

También la exposición de neuronas entéricas primarias a dosis elevadas de glucosa por 24 horas resulta en un incremento significativo de la apoptosis.³⁰ La glucosa en altas concentraciones incrementa la producción de ATP y reduce la tasa de AMP/ATP e inhibe la actividad de la cinasa dependiente de AMP, desinhibe mTOR, previene la fosforilación del RI y la producción de óxido nítrico en neuronas del hipotálamo.³¹

Las dietas altas en grasas producen resistencia a insulina en tejidos periféricos al alterar la capacidad de la insulina para activar la vía IRS/PI3K.²⁰ Por otro lado, la activación de mTOR y p70S6K es acelerada por la insulina en tejido de ratas obesas, lo que incrementa la fosforilación del IRS1 en residuos serina 636 y serina 639, alterando la activación de Akt.³² La pérdida de la regulación de la señalización de insulina por mTOR puede generar también resistencia a insulina y pérdida de la señal, como muestran los pacientes tratados con rapamicina, un inhibidor de mTOR.³³ Es frecuente encontrar estrés oxidante en obesidad, lo que puede causar fosforilación del residuo de serina 307 y serina 632 del IRS1, lo cual se ha asociado con la activación de la cinasa β del inhibidor κ (IKK β) y la cinasa c-Jun (JNK), aunque se ha demostrado que la sola fosforilación de IRS1 en la serina 307 afecta la señalización de insulina.³⁴ Esta fosforilación previene la activación de PI3K. En estados de resistencia a insulina hereditarios se ha observado sobreexpresión de la subunidad p85 de PI3K y mutaciones puntuales en el gen Akt2.¹³ Finalmente, la desregulación de algunos de los componentes de la vía pueden llevar al desarrollo de cáncer y se ha encontrado que GSK3 β regula los factores de transcripción c-Jun y c-Myc relacionados con la producción de cáncer.²

Regulación de la señalización de insulina en la EA

La EA es la mayor causa de demencia en el mundo y se caracteriza por depósitos de β A en el parénquima cerebral y marañas de proteína tau (de unión a microtúbulos) intraneuronales.³⁵

Varios estudios han señalado la importancia de la señalización de insulina en alteraciones como la EA

indicando cierta relación entre la resistencia a insulina de la DMT2 y la EA. Los pacientes con EA presentan características comparables con las encontradas en pacientes con resistencia a insulina y diabetes, como son la elevada concentración de insulina en plasma en condiciones de ayuno y baja concentración de insulina en el líquido cefalorraquídeo, lo que indica alteraciones de la homeostasis hormonal. Además, los pacientes con DMT2 muestran a su vez algunas deficiencias cognoscitivas. Así mismo, modelos de ratones transgénicos que desarrollan depósitos elevados de β A o ratas diabéticas tratadas con estreptozocina, un agente tóxico que daña la producción de insulina al destruir las células β del páncreas, presentan hiperinsulinemia y daño cognoscitivo.^{1,6,21,36,37} Lo anterior muestra que la alteración en los niveles de insulina puede tener un papel importante en el daño cognoscitivo producido en EA.

Las alteraciones en la señalización de insulina en el cerebro pueden afectar la composición lipídica de las membranas celulares, el metabolismo del colesterol, la tasa de ATP/AMP, y el estado de óxido-reducción celular. Lo anterior afecta el metabolismo de la proteína precursora del péptido β A (APP), que es cortada por las secretasas α , β y γ , así como el estado de fosforilación de la proteína tau, regulado por GSK3 β . Además se ha visto que los productos de la APP y los oligómeros de la proteína tau regulan negativamente la vía de señalización de insulina, lo que puede producir un círculo vicioso en el que las alteraciones metabólicas producen más β A e hiperfosforilación de tau, alterando aún más la regulación metabólica.^{21,23,38}

También se ha visto que el ambiente lipídico regula el procesamiento de la APP y la actividad de las secretasas, como se ha visto con DHA, el cual favorece el procesamiento de la APP, modulando la actividad de las secretasas α , β y γ , suprimiendo la actividad de la isoforma α de GSK3 y disminuyendo los niveles de β A.²⁷ Las presenilinas (PS1 o PS2), que forman parte del complejo de la secretasa γ , median el metabolismo de lípidos de membrana, tal como la producción de colesterol y síntesis de esfingomielina y a su vez los niveles de esfingomielina regulan la actividad de las presenilinas, creando otro ciclo de retroalimentación negativa que juega un papel importante en la modulación de la señalización de la vía de insuli-

na. También el β A interactúa con las esfingomielinasas y la reductasa del 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA (HMGCoAR) modulando la síntesis de colesterol celular y los niveles de esfingomielina^{27,39} (*Figura 2*).

Otro factor que influye en la señalización de insulina es el β A, el cual compite con la insulina por la unión a la enzima degradadora de insulina (IDE), de manera que altas concentraciones de insulina en la sangre disminuyen la eliminación de β A promoviendo la producción de placas de amiloide.⁵ Así mismo, el β A compite con la insulina por el RI y altera su función al dañar la activación de la MAPK, la proteína cinasa dependiente de calcio calmodulina, Akt y el establecimiento de la LTP, sin embargo no se sabe de qué manera se une el β A al RI y la IDE. La inhibición persistente de estas vías en el cerebro durante el desarrollo de la EA está involucrada en la alteración de la plasticidad sináptica y afecta la arquitectura de las espinas dendríticas⁴⁰ (*Figura 2*).

El fragmento α soluble cortado de la APP por la secretasa α (sAPP α) también puede activar la vía de PI3K y MAPK, regulando la supervivencia neuronal, evitando la apoptosis y modulando la plasticidad sináptica.⁴¹ También los ligandos difusibles derivados del β A (ADDLs) se pueden unir a neuronas y preparaciones de sinaptosomas corticales, dañar la homeostasis del calcio e inhibir la activación del RI, lo que lleva al establecimiento de resistencia a insulina.^{6,42}

La señalización por insulina modula la actividad de GSK3, que a su vez regula la fosforilación de tau y su unión a microtúbulos. Cuando la regulación de GSK3 por la insulina se pierde, tau es hiperfosforilada y forma agregados fibrilares. La tau fosforilada parece ser más resistente a proteólisis y tiende a acumularse dentro de las neuronas, formando pequeños oligómeros que son tóxicos para la neurona.^{36,43}

Así, la presencia del RI en las sinapsis de áreas comprometidas en la EA y los diferentes estudios sobre la acción y regulación de la vía en el cerebro sugieren que las sinapsis y su disfunción observada en la EA pueden estar sujetas a la regulación de la vía de insulina. Se sabe que la APP y sus derivados están presentes en grandes cantidades y son transportados a las terminales sinápticas^{41,44} y que los pequeños oligómeros de β A y los ADDLs son secretados en las terminales sinápticas, lo que puede dañar la función

del hipocampo y producir deficiencias en memoria posiblemente al interactuar con el RI u otros receptores de neurotransmisores (*Figura 2*).

Modulación de la vía de insulina contra el daño producido en la EA

Diferentes estrategias se pueden proponer para prevenir las características de la EA relacionadas con la disfunción de la vía de señalización de insulina. Un factor importante es la transducción de la señal a través de Akt. La actividad de Akt puede ser mejorada con niveles apropiados de omega-3 como el DHA, lo que puede ayudar a disminuir los niveles de β A y la carga de amiloide, como se ha observado en ratones transgénicos Tg2576 al regular la actividad de la enzima IDE.²⁷ La pérdida de la inhibición de GSK3 está implicada en la producción de marañas neurofibrilares y la agregación de tau, lo cual genera estrés oxidante, daño en las sinapsis y toxicidad neuronal, por lo que inhibidores de GSK3 podrían ser usados para prevenir la hiperfosforilación de tau y la producción de marañas neurofibrilares. La insulina ha sido usada para mejorar la memoria y el aprendizaje en sujetos sanos y también en tareas conductuales en ratas, sugiriendo algún papel en el mejoramiento de la memoria en humanos; sin embargo, los efectos reales

de la insulina sobre el SNC apenas están siendo dilucidados.^{45,46} Dentro de los compuestos que se han propuesto como agentes reductores de la carga de β A se cuentan las estatinas, que disminuyen los niveles de colesterol, algunos péptidos que previenen la formación de fibrillas de β A como NC-531 y PBT-1 (un quelante de metales) y moduladores de la actividad de las secretasas como Bryostatin. Finalmente, el uso de antioxidantes, como la vitamina E, han mostrado eficacia para contrarrestar los efectos del estrés oxidante producido en la EA.³⁵

Discusión

Aunque el papel de la insulina en el sistema nervioso central (SNC) aún está siendo develado, se sabe que la insulina regula el ciclo celular, proliferación, crecimiento y función sináptica en el tejido neuronal. Los procesos regulados por la insulina involucran la actividad de cinasas y fosfatases sobre enzimas que actúan sobre la expresión o actividad de sus proteínas blanco. El balance entre estas actividades es necesario para la función celular adecuada. De manera importante, la insulina en el SNC regula la función sináptica y varios procesos relacionados con memoria y aprendizaje, por lo que conocer su funcionamiento y su papel en la modulación de la actividad neuronal es

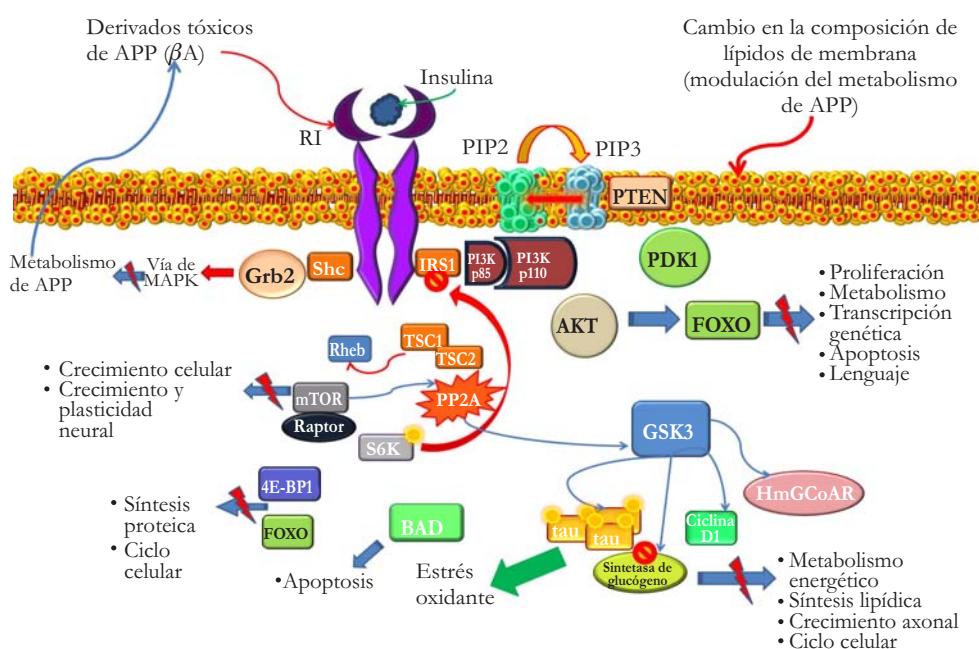


Figura 2. Alteraciones propuestas de la vía de insulina en la enfermedad de Alzheimer. La disfunción en la transducción de la señal de insulina a partir del RI, evita la actividad de PI3K y la activación de los múltiples blancos de Akt, lo que conduce a la pérdida de la homeostasis celular. En la EA estos cambios modulan la producción de péptido β A y marañas neurofibrilares de tau. La producción de β A y marañas neurofibrilares producen daño tóxico y modifican la señalización de la vía haciendo progresivo el daño. Rayos rojos (alteración o daño).

importante en lo que atañe al tratamiento de las patologías degenerativas. La señalización intraneuronal por insulina se ha visto alterada en modelos animales de diabetes y de EA, siendo un factor importante en la disfunción cognoscitiva observada en ambas patologías. De manera interesante, la disfunción de la señalización de la insulina puede modular el procesamiento del β A y la formación de las marañas neurofibrilares, las cuales son características histopatológicas de la EA. Así, corrigiendo aspectos moleculares de la señalización por insulina se podría ayudar a preservar ciertas funciones neuronales y favorecer la supervivencia neuronal en condiciones patológicas. La insulina puede ayudar a mantener una homeostasis adecuada del metabolismo celular y ayudar a prevenir la aparición de agentes tóxicos en la EA. Algunas estrategias han sido sugeridas para evitar

los estragos producidos por la EA, como es la modificación de los niveles de lípidos involucrados en la regulación de la vía de insulina y del metabolismo de la APP, así como moduladores de la actividad de enzimas involucradas en la formación de β A y marañas neurofibrilares.

En conjunto, las evidencias presentadas sugieren un impacto importante del papel de la insulina en el SNC que favorece la sinaptogénesis, incrementa la memoria, reduce la fisiopatología del Alzheimer y puede estimular la neurorreparación.

Agradecimientos

El presente trabajo fue posible gracias al apoyo de CONACyT y del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, México, D.F., México.

Bibliografía

- Watson G, Craft S. Modulation of memory by insulin and glucose: neuropsychological observations in Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol* 2004; 490(1-3): 97-113.
- Zhao L, Vogt P. Class I PI3K in oncogenic cellular transformation. *Oncogene* 2008; 27(41): 5486-5496.
- Abbott MA, Wells DG, Fallon JR. The insulin receptor tyrosine kinase substrate p58/53 and the insulin receptor are components of CNS synapses. *J Neurosci* 1999; 19(17): 7300-7308.
- Selkoe D. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science* 2002; 298(5594): 789-791.
- Man HY, Wang Q, Lu WY, Ju W, Ahmadian G, Liu L, D'Souza S, Wong TP, Taghibiglou C, Lu J, Becker LE, Pei L, Liu F, Wyman MP, MacDonald JF, Wang YT. Activation of PI3-Kinase is required for AMPA receptor insertion during LTP of mEPSCs in cultured hippocampal neurons. *Neuron* 2003; 38(4): 611-624.
- Zhao WQ, De Felice FG, Fernández S, Chen H, Lambert MP, Quon MJ, Krafft GA, Klein WL. Amyloid beta oligomers induce impairment of neuronal insulin receptors. *FASEB J* 2008; 22(1): 246-260.
- Niessen M, Jaschinski F, Item F, McNamara MP, Spinas GA, Trüb T. Insulin receptor substrates 1 and 2 but not Shc can activate the insulin receptor independent of insulin and induce proliferation in CHO-IR cells. *Exp Cell Res* 2007; 313(4): 805-815.
- Plum L, Belgardt BF, Brüning JC. Central insulin action in energy and glucose homeostasis. *J Clin Invest* 2006; 116(7): 1761-1766.
- Accili D, Arden KC. FoxOs at the crossroads of cellular metabolism, differentiation, and transformation. *Cell* 2004; 117(4): 421-426.
- Burgering BM, Kops GJ. Cell cycle and death control: long live Forkheads. *Trends Biochem Sci* 2002; 27(7): 352-360.
- Greer EL, Brunet A. FOXO transcription factors at the interface between longevity and tumor suppression. *Oncogene* 2005; 24(50): 7410-7425.
- Kenyon C. The plasticity of aging: insights from long-lived mutants. *Cell* 2005; 120(4): 449-460.
- Engelman JA, Luo J, Cantley LC. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism. *Nat Rev Genet* 2006; 7(8): 606-619.
- Collado M, Medema RH, Garcia-Cao I, Dubuisson ML, Barradas M, Glassford J, Rivas C, Burgering BM, Serrano M, Lam EW. Inhibition of the phosphoinositide 3-kinase pathway induces a senescence-like arrest mediated by p27kip1. *J Biol Chem* 2000; 275(29): 21960-21968.
- Linserman DA, Phelps RA, Bouchard RJ, Le SS, Laessig TA, McClure ML, Heidenreich KA. Insulin-like growth factor-I blocks Bcl-2 interacting mediator of cell death (Bim) induction and intrinsic death signaling in cerebellar granule neurons. *J Neurosci* 2002; 22(21): 9287-9297.
- Jope RS, Johnson GV. The glamour and gloom of glycogen synthase kinase-3. *Trends Biochem Sci* 2004; 29(2): 95-102.
- Meske V, Albert F, Ohm TG. 2008, Coupling of mammalian target of rapamycin with phosphoinositide 3-kinase signaling pathway regulates protein phosphatase 2A-and glycogen synthase kinase-3-dependent phosphorylation of tau. *J Biol Chem* 2008; 283(1): 100-109.
- Pardini AW, Nguyen HT, Figlewicz DP, Baskin DG, Williams DL, Kim F, Schwartz MW. Distribution of insulin receptor substrate-2 in brain areas involved in energy homeostasis. *Brain Res* 2006; 1112(1): 169-178.

19. Havrankova J, Roth J, Brownstein MJ. Concentrations of insulin and insulin receptors in the brain are independent of peripheral insulin levels studies of obese and streptozotocin-treated rodents. *J Clin Invest* 1979; 64(2): 636-642.
20. Gerozissis K. Brain insulin, energy and glucose homeostasis; genes, environment and metabolic pathologies. *Eur J Pharmacol* 2008; 585(1): 38-49.
21. Gasparini L, Netzer WJ, Greengard P, Xu H. Does insulin dysfunction play a role in Alzheimer's disease? *Trends Pharmacol Sci* 2002; 23(6): 288-293.
22. Wei Y, Williams JM, Dipace C, Sung U, Javitch JA, Galli A, Saunders C. Dopamine transporter activity mediates amphetamine-induced inhibition of Akt through a Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase II-dependent mechanism. *Mol Pharmacol* 2007; 71(3): 835-842.
23. Nelson T, Alkon D. Insulin and cholesterol pathways in neuronal function, memory and neurodegeneration. *Biochem Soc Trans* 2005; 33(Pt 5): 1033-1036.
24. 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(18): 18543-18550.
25. Tang SJ, Reis G, Kang H, Gingras AC, Sonenberg N, Schuman EM. A rapamycin-sensitive signaling pathway contributes to long-term synaptic plasticity in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(1): 467-472.
26. Hoyer S. Glucose metabolism and insulin receptor signal transduction in Alzheimer disease. *Eur J Pharmacol* 2004; 490(1-3): 115-125.
27. Lim GP, Calon F, Morihara T, Yang F, Teter B, Ubeda O, Salem N Jr, Frautschy SA, Cole GM. A diet enriched with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid reduces amyloid burden in an aged Alzheimer mouse model. *J Neurosci* 2005; 25(12): 3032-3040.
28. Tremblay F, Gagnon A, Veilleux A, Sorisky A, Marette A. Activation of the mammalian target of rapamycin pathway acutely inhibits insulin signaling to Akt and glucose transport in 3T3-L1 and human adipocytes. *Endocrinology*. 2005; 146(3): 1328-1337.
29. Akbar M, Calderón F, Wen Z, Kim HY. Docosahexaenoic acid: A positive modulator of Akt signaling in neuronal survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(31): 10858-10863.
30. Anitha M, Gondha C, Sutliff R, Parsadanian A, Mwangi S, Sitaraman SV, Srinivasan S. GDNF rescues hyperglycemia-induced diabetic enteric neuropathy through activation of the PI3K/Akt pathway. *J Clin Invest* 2006; 116(2): 344-356.
31. Canabal DD, Potian JG, Durán RG, McArdle JJ, Routh VH. Hyperglycemia impairs glucose and insulin regulation of nitric oxide production in glucose-inhibited neurons in the ventromedial hypothalamus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 293(2): R592-600.
32. Khamzina L, Veilleux A, Bergeron S, Marette A. Increased activation of the mammalian target of rapamycin pathway in liver and skeletal muscle of obese rats: Possible Involvement in Obesity-Linked Insulin Resistance. *Endocrinology*. 2005; 146(3): 1473-1481.
33. Di Paolo S, Teutonico A, Leogrande D, Capobianco C, Schena PF. Chronic inhibition of mammalian target of rapamycin signaling downregulates insulin receptor substrates 1 and 2 and AKT activation: A crossroad between cancer and diabetes? *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(8): 2236-2244.
34. Bloch-Damti A, Potashnik R, Gual P, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF, Rudich A, Bashan N. Differential effects of IRS1 phosphorylated on Ser307 or Ser632 in the induction of insulin resistance by oxidative stress. *Diabetología* 2006; 49(10): 2463-2473.
35. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet* 2006; 368(9533): 387-403.
36. Ho L, Qin W, Pompl PN, Xiang Z, Wang J, Zhao Z, Peng Y, Cambareri G, Rocher A, Mobbs CV, Hof PR, Pasinetti GM. Diet-induced insulin resistance promotes amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J* 2004; 18(7): 902-904.
37. Lannert H, Hoyer S. Intracerebroventricular administration of streptozotocin causes long-term diminutions in learning and memory abilities and in cerebral energy metabolism in adult rats. *Behav Neurosci* 1998; 112(5): 1199-1208.
38. Hoyer S. Is sporadic Alzheimer disease the brain type of non-insulin dependent diabetes mellitus? A challenging hypothesis. *J Neural Transm* 1998; 105(4-5): 415-422.
39. Grimm MO, Grimm HS, Pätzold AJ, Zinser EG, Halonen R, Duering M, Tschäpe JA, De Strooper B, Müller U, Shen J, Hartmann T. Regulation of cholesterol and sphingomyelin metabolism by amyloid-β and presenilin. *Nat Cell Biol* 2005; 7(11): 1118-1123.
40. Townsend M, Mehta T, Selkoe DJ. Soluble Aβ inhibits specific signal transduction cascades common to the insulin receptor pathway. *J Biol Chem* 2007; 282(46): 33305-33312.
41. Cheng G, Yu Z, Zhou D, Mattson MP. Phosphatidylinositol-3-Kinase-akt kinase and p42/p44 mitogen-activated protein kinases mediate neurotrophic and excitoprotective actions of a secreted form of amyloid precursor protein. *Exp Neurol* 2002; 175(2): 407-414.
42. Mungarro-Menchaca X, Ferrera P, Morán J, Arias C. β-amyloid peptide induces ultrastructural changes in synaptosomes and potentiates mitochondrial dysfunction in the presence of ryanodine. *J Neurosci Res* 2002; 68(1): 89-96.
43. Avila J. Tau phosphorylation and aggregation in Alzheimer's disease pathology. *FEBS Lett* 2006; 580(12): 2922-2927.
44. Lazarov O, Lee M, Peterson DA, Sisodia SS. Evidence that synaptically released β-amyloid accumulates as extracellular deposits in the hippocampus of transgenic mice. *J Neurosci* 2002; 22(22): 9785-9793.
45. Kern W, Peters A, Fruehwald-Schultes B, Deininger E, Born J, Fehm HL. Improving influence of insulin on cognitive functions in humans. *Neuroendocrinology* 2001; 74(4): 270-280.
46. Park CR, Seeley RJ, Craft S, Woods SC. Intracerebroventricular insulin enhances memory in a passive-avoidance task. *Physiol Behav* 2000; 68(4): 509-514.