

[Brain insulin signaling and Tau: impact for Alzheimer's disease and Tauopathies]

Aurélie Joly-Amado, Maud Gratuze, Hamza Benderradji, Didier D. Vieau, Luc Buee, David Blum

▶ **To cite this version:**

Aurélie Joly-Amado, Maud Gratuze, Hamza Benderradji, Didier D. Vieau, Luc Buee, et al.. [Brain insulin signaling and Tau: impact for Alzheimer's disease and Tauopathies]. Médecine/Sciences, 2018, 34 (11), pp.929-935. 10.1051/medsci/2018238 . inserm-02350074

HAL Id: inserm-02350074
https://inserm.hal.science/inserm-02350074

Submitted on 5 Nov 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

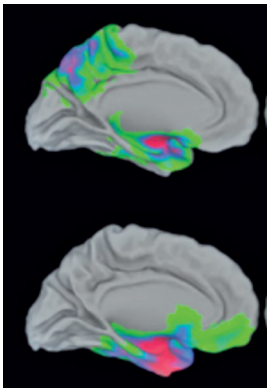
médecine/sciences 2018 ; 34 : 929-35

Relation mutuelle entre Tau et signalisation centrale de l'insuline

Quelles conséquences pour la maladie d'Alzheimer et les tauopathies ?

Aurélie Joly-Amado[1]*, Maud Gratuze[2]*, Hamza Benderradji[3], Didier Vieau[3], Luc Buée[3], David Blum[3]

> La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative caractérisée par des déficits cognitifs et des lésions neuropathologiques (agrégats de Tau et plaques amyloïdes), mais également par des troubles métaboliques et neuroendocriniens. Les mécanismes à l'origine de ces processus physiopathologiques demeurent mal compris mais pourraient provenir du développement d'une insulino-résistance centrale. L'altération de l'action de l'insuline dans le cerveau des patients atteints de MA a été décrite comme facteur aggravant les lésions Tau et amyloïdes ainsi que les troubles cognitifs. L'origine de cette résistance centrale est bien moins comprise mais ferait intervenir la protéine Tau, suggérant l'existence d'un cercle vicieux contribuant à l'apparition et à la progression des signes cliniques. La présente revue vise à faire le point sur notre compréhension actuelle du rôle de l'insuline dans le cerveau et de sa relation avec la protéine Tau dans la MA et les Tauopathies. <



Vignette (Photo © Inserm - Renaud La Joie).

[1]Byrd Alzheimer's Institute, department of Molecular Pharmacology and Physiology, University of South Florida, Tampa, FL, États-Unis
[2]Centre de recherche du Centre hospitalier de l'université Laval de Québec, axe neurosciences, université Laval, Québec, QC, Canada
[3]Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, UMR-S 1172 - JPArc, « Alzheimer & Tauopathies », LabEx DISTALZ, F-59000 Lille, France
*AJA et MG ont contribué de manière égale à cette revue
david.blum@inserm.fr

La protéine Tau normale et pathologique

Découverte en 1975, la protéine Tau est une protéine principalement neuronale qui forme de manière majoritaire les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) retrouvées dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA) [1]. Six isoformes de Tau sont exprimées dans le cerveau humain adulte suite à un épissage alternatif du pré-ARN messager généré à partir du gène *mapt* (*microtubule-associated protein Tau*). Tau joue un rôle important dans la polymérisation et la stabilité des microtubules et participe à divers processus cellulaires tels que la morphogenèse, la division cellulaire et le trafic intracellulaire. En plus de son rôle microtubulaire, Tau régule d'autres fonctions neuronales, notamment au niveau synaptique et nucléaire. Elle est également sécrétée par les neurones, bien que la fonction biologique de la forme extracellulaire de la protéine soit encore mal comprise (pour revue voir [2]).

La protéine Tau comprend plus de 85 sites de phosphorylation. Son hyperphosphorylation conduit à des changements conformationnels, réduisant son affinité pour les microtubules, et favorise son accumulation sous forme d'oligomères, son agrégation et la formation des dégénérescences neurofibrillaires (DNF) retrouvées dans un large groupe de maladies neurodégénératives appelées Tauopathies [2]. L'hyperphosphorylation de Tau est le résultat d'un déséquilibre entre kinases et phosphatases. Parmi les kinases, GSK3-β (*glycogen synthase kinase-3*β) est capable de phosphoryler Tau sur plus de 30 sites et semble jouer un rôle essentiel dans le développement des DNF et de la maladie d'Alzheimer. La phosphatase PP2A (protéine phosphatase 2A) contribue pour environ 70 % de l'activité phosphatase vis-à-vis de Tau [3]. À noter que plusieurs kinases et phosphatases de la protéine Tau sont également impliquées dans la cascade de signalisation de l'insuline *(Figures 1 et 2)*.

Dans la maladie d'Alzheimer, la progression spatiotemporelle des DNF depuis le cortex entorhinal et l'hippocampe jusqu'aux aires

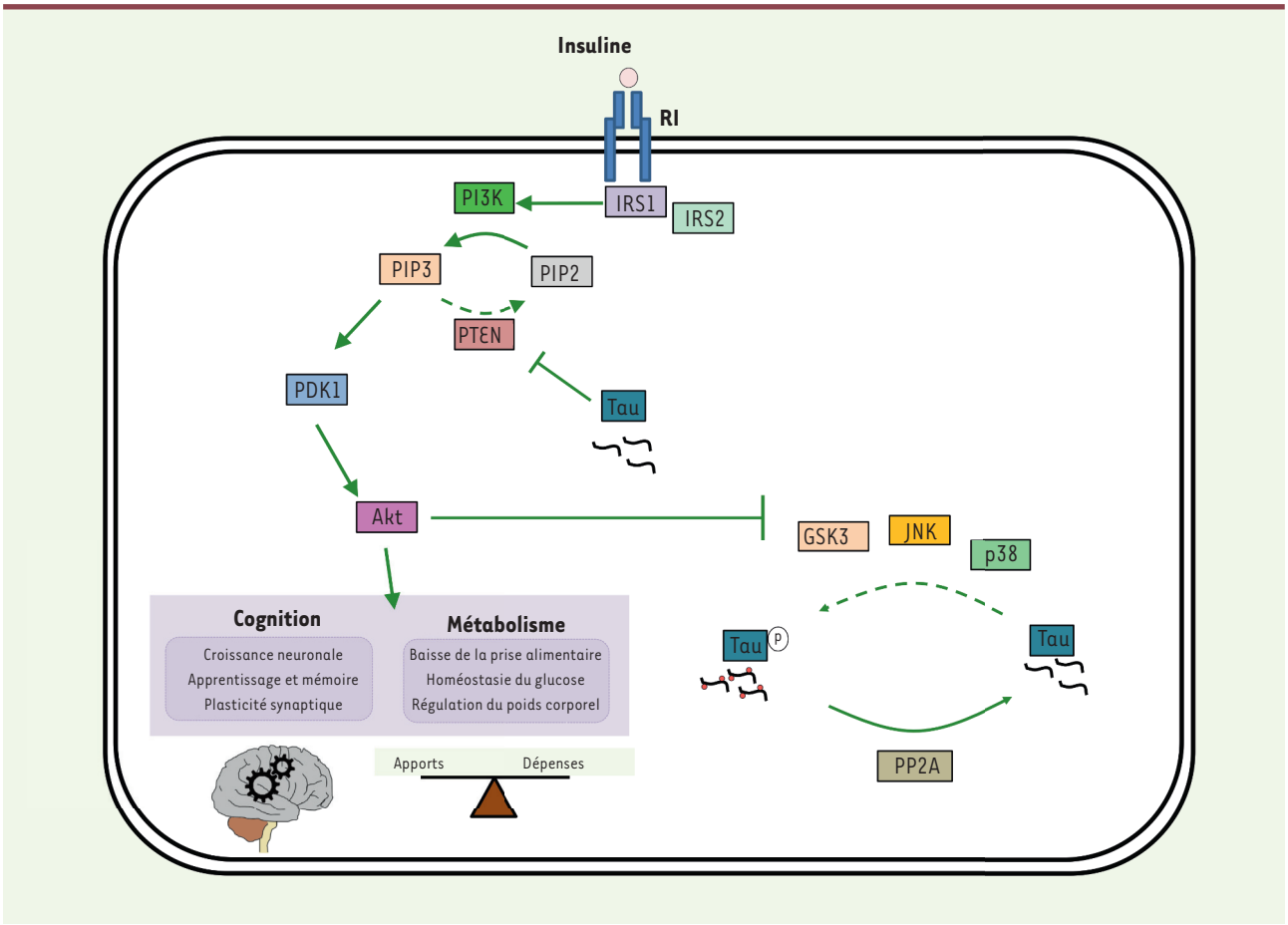


Figure 1. ***Relations entre Tau et la signalisation de l'insuline.*** En conditions physiologiques, l'insuline se lie à son récepteur et induit l'activation des voies PDK1 et Akt *via* PI3K, favorisant la régulation de l'homéostasie énergétique et les processus cognitifs. Les effets bénéfiques de l'insuline sur la protéine Tau impliquent l'inhibition des kinases de Tau telles que GSK3ß, JNK et p38, limitant ainsi l'hyperphosphorylation de Tau. La protéine Tau contribue également à la signalisation physiologique de l'insuline en inhibant la conversion de PIP3 en PIP2 *via* PTEN. RI : récepteur de l'insuline ; IRS-1/2 : *insulin receptor substrate 1/2* ; PI3K : *phosphatidylinositol-3-kinases* ; PIP2 : phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate ; PIP3 : phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate ; PTEN : *phosphatase and tensin homolog* ; PDK1 : *3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1* ; Akt : *protein kinase B* ; GSK3β : *glycogen synthase kinase 3 beta* ; JNK : *c-Jun N-terminal kinase* ; P38 : *p38 mitogen-activated protein kinase* ; PP2A : *protein phosphatase 2* ; IL1β : interleukine-1 bêta ; TNFα : *tumor necrosis factor alpha* ; TNFR : *tumor necrosis factor receptor* ; DNF : dégénérescences neurofibrillaires.

isocorticales est corrélée aux déficits cognitifs observés chez les patients [4], suggérant un rôle pivot de la pathologie Tau dans l'apparition des troubles de la mémoire observés dans la maladie. Parallèlement à ces perturbations centrales, lors des phases précoces de la maladie, les patients peuvent présenter des troubles métaboliques périphériques tels qu'une perte de poids, des altérations de l'homéostasie glucidique ou des anomalies des rythmes biologiques (altération du cycle veille-sommeil mais également altérations des régulations circadiennes liées au noyau suprachiasmatique, telle que la production de mélatonine par exemple), des fonctions notamment sous le contrôle de l'hypothalamus. Ces changements sont cohérents avec le fait qu'une large proportion de patients atteints de MA présente ainsi des DNF et des plaques amyloïdes au niveau hypothalamique [5, 6] avec une atteinte précoce de différentes régions *(Tableau I)*.

L'insuline dans le cerveau : un rôle dans le métabolisme et la cognition

L'insuline cérébrale et ses récepteurs

Découverte en 1921 par Banting et Best, l'insuline est une hormone peptidique composée de 2 chaînes (alpha et bêta) qui facilite l'utilisation du glucose dans les tissus périphériques et inhibe la néoglucogenèse hépatique. Elle a été détectée pour la première fois dans le cerveau de rat par des techniques d'immunohistochimie [7], sa concentration étant bien plus élevée au niveau central que dans le plasma, et indépendante des niveaux périphériques. L'insuline pourrait être produite directement dans le cerveau : son ARN messager (ARNm) a été identifié par hybridation *in situ* dans de nombreuses régions cérébrales

Région hypothalamique	Fonction	Lésions	Espèce	Référence
Noyau supraoptique	Sécrétion et régulation de la vasopressine	Perte neuronale Axones dystrophiques Dendrites anormales	Patients atteints de la MA	[52]
Noyau paraventriculaire	Contrôle des fonctions endocrines, de l'axe hypothalamo-hypophysaire, du système nerveux autonome	Perte neuronale Axones dystrophiques Dendrites anormales	Patients atteints de la MA	[52]
Noyau suprachiasmatique	Contrôle des rythmes circadiens, de la température corporelle	Perte neuronale	Patients atteints de la MA	[52] [53] [54]
		Arborisation dendritique réduite	Patients atteints de la MA	[52]
		Hyperphosphorylation de la protéine Tau	Modèle murin Tg4510 (Pathologie Tau)	[55]
Hypothalamus total	Contrôle des fonctions endocrines, homéostasie énergétique Sommeil Système nerveux autonome	Hyperphosphorylation de la protéine Tau	Modèle murin Tau4RΔK-AP (Pathologie Tau et amyloïde)	[56]
			Modèle murin Tg4510 (Pathologie Tau)	[27]

Tableau I. *Récapitulatif des lésions hypothalamiques rencontrées chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA) et certains modèles murins de la MA.*

incluant l'hypothalamus, l'hippocampe et les bulbes olfactifs chez les rongeurs [8, 9]. Mais elle peut également provenir de la périphérie : elle traverse la barrière hémato-encéphalique (BHE) par transcytose en se liant à son récepteur présent sur les cellules endothéliales [10]. Dans le système nerveux central, les effets de l'insuline sont liés à l'activation de son récepteur (RI), une glycoprotéine membranaire appartenant à la famille des tyrosine kinases, dont la signalisation est similaire à celle observée en périphérie. Le RI est particulièrement exprimé dans l'hypothalamus, dans l'hippocampe, les bulbes olfactifs et les plexus choroïdes [11], qui sont des régions contrôlant, entre autres, l'appétit et l'homéostasie énergétique, la mémoire, l'olfaction et les fonctions autonomes.

Récepteurs de l'insuline et métabolisme

Les effets de l'activation centrale des récepteurs de l'insuline dans la régulation du métabolisme glucidique ont été bien établis grâce, en particulier, à l'étude des souris NIRKO, des souris invalidées conditionnellement pour l'expression des récepteurs de l'insuline spécifiquement au niveau neuronal. Ces souris mutantes sont hyperphagiques, obèses, insulino-résistantes, hyperinsulinémiques et hypertriglycéridémiques [12], des effets reproduits chez le rat après réduction de l'expression du gène codant le RI par *knock-down* [13]. L'importance de l'hypothalamus dans ces effets, et plus généralement dans le contrôle du métabolisme énergétique, est notamment souligné par le phénotype obèse obtenu après l'inactivation spécifique du récepteur de l'insuline dans les neurones orexigènes à neuropeptide Y (NPY) du noyau arqué[1] [14]. Tout comme en périphérie, l'insuline stimule l'entrée du glucose dans le cerveau, bien que dans une moindre mesure puisque les transporteurs de glucose les plus abondants dans le cerveau, Glut-1 (dans les astrocytes et les cellules endothéliales), Glut-2 (dans l'hypothalamus) et Glut-3 (transporteur majeur dans les neurones du cervelet, striatum, cortex et hippocampe ainsi que dans les cellules gliales et endothéliales), ne sont pas insulino-dépendants [15].

Récepteurs de l'insuline et cognition

La localisation des récepteurs de l'insuline (RI) dans des régions cérébrales impliquées dans la cognition, comme le cortex et l'hippocampe, suggère une action de l'insuline au-delà du contrôle du métabolisme. L'in-

[1] Le noyau arqué est un noyau hypothalamique jouant un rôle important dans de nombreuses fonctions physiologiques, notamment dans le contrôle de la prise alimentaire.

suline joue en effet un rôle dans la plasticité cérébrale en augmentant la potentialisation à long terme (PLT) ou la dépression à long terme (DLT) des synapses hippocampiques, deux mécanismes moléculaires essentiels aux processus d'apprentissage et de mémorisation [16, 17]. Des troubles de PLT et de mémoire spatiale ont ainsi été identifiés chez des souris présentant une diminution de l'expression du RI dans l'hippocampe [18]. Chez l'homme, les diabétiques de type 1 et 2 présentent un risque accru (un risque relatif de 1,58) de développer une maladie d'Alzheimer en comparaison à la population générale [19] et, chez des sujets sains, l'administration intranasale d'insuline entraîne des améliorations de la mémoire [20].

Résistance centrale à l'insuline dans la maladie d'Alzheimer et autres Tauopathies : cause ou conséquence ?

Le cerveau des patients Alzheimer est insulino-résistant

La mise en évidence d'une résistance à l'insuline dans les cerveaux de patients Alzheimer, souvent appelée « diabète de type 3 », est cohérente avec les rôles de l'hormone dans la plasticité cérébrale et la cognition. La résistance à l'insuline est un concept qui a été originellement décrit en relation avec l'action de l'hormone au niveau des organes périphériques. À ce niveau, elle se définit comme la diminution de la réponse à l'action de l'hormone au niveau des tissus sensibles comme le foie, le tissu adipeux, les muscles, qui voient leur apport en glucose diminuer. Au niveau du système nerveux central, la résistance à l'insuline se définit plus spécifiquement par une perte de sensibilité des cellules neuronales, mais également gliales, à l'action de l'insuline. Elle peut être liée à différents mécanismes : altération de la production ou du transport de l'insuline, défaut de fonctionnement de son récepteur ou des voies de signalisation qui lui sont associées en aval. Ainsi, en plus d'une réduction des taux d'insuline dans leur liquide céphalo-rachidien (LCR), les patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentent au niveau de leur cerveau des altérations de la signalisation de son récepteur [21, 22] avec une augmentation majeure des phosphorylations inhibitrices d'IRS-1 (*insulin receptor substrate 1*) (sur les sérines $Ser^{636/639}$ et Ser^{616}), un régulateur essentiel des effets de l'insuline *via* son récepteur [22]. Ces modifications sont également observées dans d'autres Tauopathies (maladie de Pick, dégénérescence corticobasale et paralysie supranucléaire progressive ou maladie de Steele-Richardson) en l'absence de pathologie amyloïde (liée au dépôt de peptide amyloïde, Aβ), ce qui suggère que la pathologie Tau, en elle-même, contribue très probablement à la mise en place de cette résistance centrale à l'insuline. Chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer, il existe d'ailleurs une corrélation entre ces phosphorylations inhibitrices d'IRS-1 et le déclin cognitif [22].

Des perturbations métaboliques ont été observées chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer avec ou sans diabète. La perte de poids, déjà décrite par Alois Alzheimer[2], est considérée comme une caractéristique clinique de la maladie, touchant 20 % à 45 % des patients [23]. Elle est associée à une progression accélérée de la maladie, à un taux plus élevé d'institutionnalisation et à une mortalité accrue. Dans les modèles de maladie d'Alzheimer, cette perte de poids est retrouvée chez les animaux présentant une Tauopathie [24-26], parfois en dépit d'une prise alimentaire accrue [27]. Ces pertes de poids n'apparaissent pas à proprement parler en lien avec une résistance centrale à l'insuline. Néanmoins, une suralimentation concomitante à une perte de poids paradoxale a été observée chez des patients atteints d'Alzheimer [28]. Par ailleurs, un risque accru de développer un diabète de type 2 a été rapporté chez ces patients (35 % sont diabétiques et 46 % sont intolérants au glucose) [29]. Enfin, quelques études rapportent chez ces patients, une hyperinsulinémie ou des altérations du métabolisme du glucose [30-32]. Ces altérations sont cohérentes avec l'idée que le cerveau des patients atteints d'Alzheimer développe une résistance centrale à l'insuline, avec la présence de lésions dans l'hypothalamus.

Quelle est l'origine de la résistance centrale à l'insuline dans la maladie d'Alzheimer ?

À l'origine, la résistance à l'insuline dans le cerveau des patients atteints de maladie d'Alzheimer fut attribuée aux effets délétères du peptide Aβ qui, sous forme oligomérique, entraînerait, *in vitro,* l'internalisation du RI [33] ainsi qu'une augmentation de la phosphorylation d'IRS-1 *via* l'activation de JNK (*c-Jun N-terminal kinase*) [34]. Ces résultats ont été confirmés chez le macaque crabier et les souris transgéniques APP/PS1[3], modèle de souris développant des lésions amyloïdes [34]. En accord avec ces observations, l'amyloïdogenèse dans les modèles transgéniques de maladie d'Alzheimer ou l'injection intracérébroventriculaire (ICV) d'oligomères d'Aβ, ont été associées à des perturbations de l'homéostasie glucidique [35-37]. Des données récentes ont également souligné que le variant ApoE4 du gène codant l'apolipoprotéine E, principal facteur de risque de la maladie avec le vieillissement, pourrait être fortement lié au développement de la résistance centrale à l'insuline en entravant le trafic intraneuronal des RI [38].

En dépit des premiers travaux rapportant une corrélation entre les niveaux d'IRS-1 (total et phosphorylé sur les sérines $Ser^{636/639}$ et Ser^{616}) et les altérations de la signalisation du RI dans le cerveau des patients atteints d'Alzheimer ou autres Tauopathies [22, 39, 40], aucune étude ne s'était intéressée au rôle de la protéine Tau dans la signalisation centrale de l'hormone avant un travail récent publié par

[2] Alois Alzheimer examinant une femme de 51 ans souffrant de troubles de mémoire, du langage et d'autres troubles psychologiques (désorientation, hallucinations, etc.), décrit pour la première fois en 1901 cette démence « pré-sénile » que l'on nomme de son nom.

[3] Les souris APP/PS1 sont des souris doublement transgéniques qui expriment des formes mutées des gènes codant le précurseur humain du peptide amyloïde (APP) et la préseniline 1.

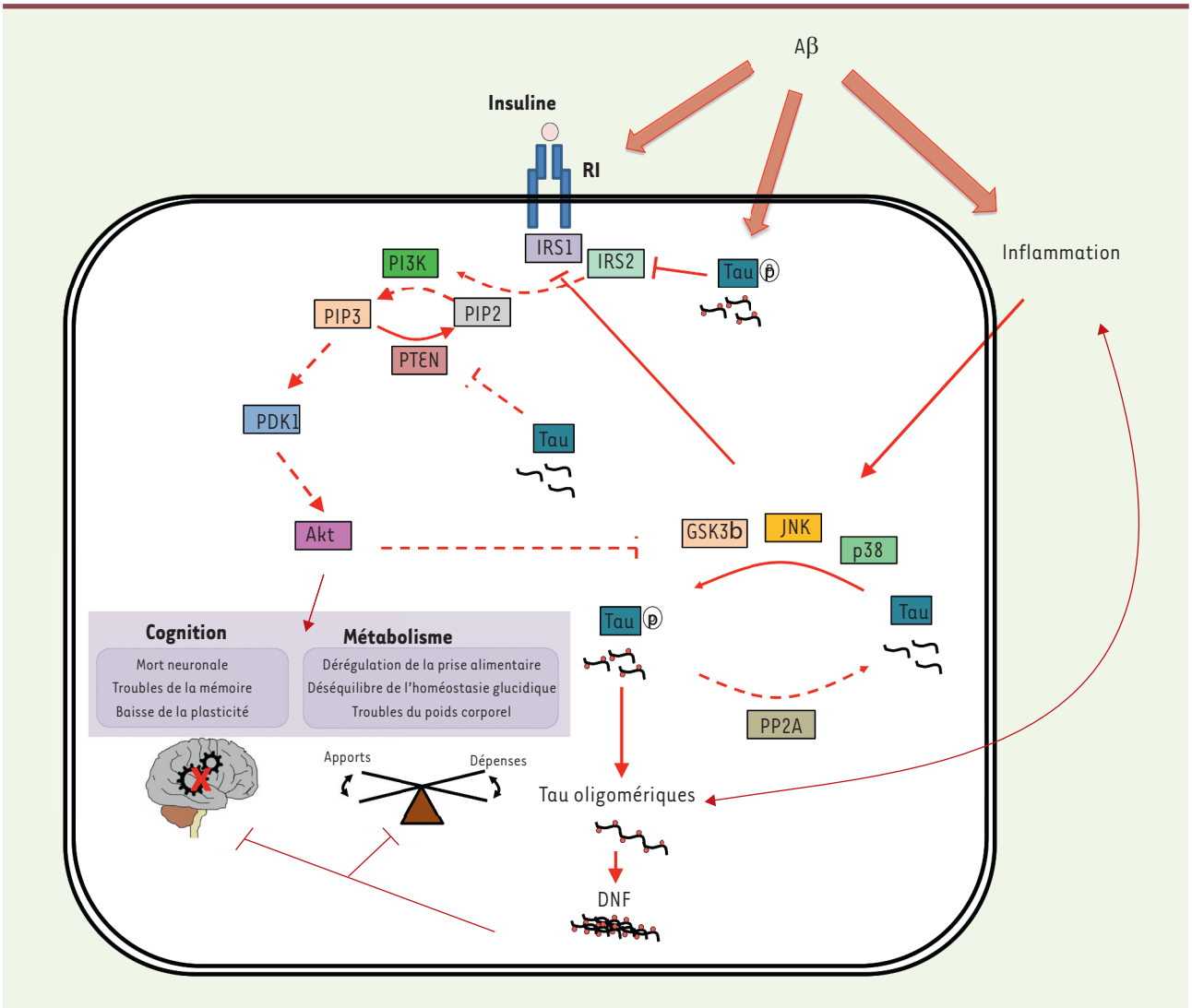


Figure 2. ***Cercle pathologique entre la pathologie Tau et la dérégulation de la signalisation de l'insuline.*** Dans la maladie d'Alzheimer, un cercle vicieux se forme entre l'insulino-résistance, la pathologie Tau et la pathologie Aβ. La résistance à l'insuline entraîne une diminution de l'activation d'Akt, réduisant l'action de l'insuline sur la cognition et le métabolisme. La désinhibition des kinases de Tau mène à son hyperphosphorylation, oligomérisation et agrégation, conduisant à la formation des DNF. Les oligomères Aß peuvent aussi contribuer à la résistance à l'insuline en induisant l'internalisation des RI, mais aussi en favorisant la phosphorylation inhibitrice d'IRS-1 par JNK. L'inflammation déclenchée par les oligomères Tau et Aß active également certaines kinases de Tau (JNK, p38), favorisant le développement de la pathologie Tau. Les DNF conduisent alors à des troubles cognitifs et à un dérèglement du métabolisme. RI : récepteur de l'insuline ; IRS-1/2 : *insulin receptor substrate ½* ; PI3K : *phosphatidylinositol-3-kinase* ; PIP2 : phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate ; PIP3 : phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate ; PTEN : *phosphatase and tensin homolog* ; PDK1 : *3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1* ; Akt : *protein kinase B* ; GSK3β : *glycogen synthase kinase 3 beta* ; JNK : *c-Jun N-terminal kinase* ; P38 : *p38 mitogen-activated protein kinase* ; PP2A : *protein phosphatase 2* ; IL1β : interleukine-1 beta. TNFα : *tumor necrosis factor alpha* ; TNFR : *tumor necrosis factor receptor* ; DNF : dégénérescences neurofibrillaires.

notre laboratoire [41]. Dans cette étude, nous avons démontré que la délétion de la protéine Tau bloque la réponse de l'hippocampe à l'insuline, un effet cohérent avec les troubles mnésiques observés chez les souris invalidées pour Tau [42, 43]. La délétion de Tau altère, de plus, l'effet anorexigène hypothalamique de l'insuline alors même que les souris invalidées pour Tau présentent des altérations du métabolisme énergétique (augmentation de la prise alimentaire, du poids, de la masse adipeuse, hyperinsulinémie et intolérance au glucose), ce qui a été confirmé depuis [44]. L'observation de ces changements métaboliques est en accord avec nos données d'étude d'association pangénomique (*GWAS*) mettant en évidence un lien entre haplotype de Tau et homéostasie glucidique chez l'homme [41]. Cette étude démontre également que Tau module la signalisation à l'insuline en régulant positi-

vement IRS-1 et en bloquant les effets inhibiteurs de la phosphatase PTEN (*phosphatase and tensin homolog*) sur cette signalisation *(Figure 1)*. Une augmentation centrale de la phosphorylation inhibitrice d'IRS-1 est en effet mise en évidence chez les souris invalidées pour Tau et une interaction directe de Tau avec PTEN, conduisant à une réduction de son activité enzymatique, est observée [41]. Bien qu'il soit encore impossible de déterminer qui d'IRS-1 ou de PTEN est l'élément clé par lequel Tau régule la réponse centrale à l'insuline, ces données ont permis de démontrer une nouvelle fonction de la protéine Tau comme modulateur de la signalisation de l'insuline dans le cerveau *(Figure 1)*. Ces données suggèrent que les déficits cognitifs et métaboliques observés chez les patients atteints de la MA pourraient être causés par une perte de la fonction physiologique de Tau *(Figure 2)* liée à son hyperphosphorylation/agrégation pathologique, conduisant ainsi à une résistance centrale aux actions de l'insuline.

Quel impact de la résistance centrale à l'insuline sur la pathologie Tau

Bien que l'intérêt pour l'impact de la protéine Tau sur la signalisation de l'insuline dans le cerveau soit assez récent, il est connu depuis plusieurs années qu'à l'inverse, l'insuline est capable de moduler la phosphorylation de la protéine Tau. De nombreuses études ont démontré qu'une résistance centrale à l'insuline favorise l'hyperphosphorylation de Tau et pourrait exacerber le développement des DNF dans la MA [45] *(Figure 2)*. En accord avec cette idée, les souris NIRKO, invalidées pour l'expression des récepteurs de l'insuline spécifiquement au niveau neuronal, mais également les animaux chez lesquels *IRS-2* (*insulin receptor substrate 2*) a été invalidé, présentent une inhibition de la voie de signalisation PI3K/Akt (phosphatidylinositol-3-kinase/protéine kinase B) et une augmentation de la phosphorylation de Tau [46, 47]. Ce lien entre signalisation de l'insuline et Tau repose principalement sur la modulation de voies de signalisation en aval impliquant différentes kinases (GSK-3β, JNK, ERK [*extracellular signal-regulated kinase*] et AMPK [*AMP-activated protein kinase*]) et phosphatases (PP2A et PP1 [*protein phosphatase 1*]) agissant sur Tau, et connues pour jouer un rôle majeur dans le développement de la pathologie Tau [45]. Une résistance centrale chronique à l'insuline est, par conséquent, de nature à favoriser le développement de la pathologie Tau en perturbant l'équilibre entre kinases et phosphatases, un effet potentialisé par la neuroinflammation parenchymateuse *(Figure 2)*.

Conclusion

La résistance centrale à l'insuline dans la maladie d'Alzheimer, également décrite comme diabète de type 3, implique la protéine Tau. Dans un contexte physiologique, il existe un cercle vertueux dans lequel la signalisation de l'insuline réduit l'hyperphosphorylation et l'agrégation de Tau, tandis que, réciproquement, Tau favorise la signalisation de l'insuline. Une perturbation de cette régulation homéostatique à la suite d'une perte de fonction pathologique de Tau conduirait alors à une résistance à l'insuline et à une amplification de son hyperphosphorylation *(Figure 1)*. Bien qu'il soit difficile de déterminer qui de la résistance à l'insuline cérébrale ou de la pathologie Tau est le *primum movens* de ce cercle vicieux, il semble clair que tous deux peuvent favoriser les déficits mnésiques, une altération de la plasticité cérébrale et les troubles métaboliques périphériques par différentes voies. La mise en évidence de ce cercle vicieux ouvre la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à le rompre, voire à le transformer en cercle vertueux. L'activation des RI et/ou le ciblage des voies de signalisation en aval pourraient être réalisés grâce à des antidiabétiques, comme des inhibiteurs de PTP1B (*protein tyrosine phosphatase 1B*), un régulateur de la signalisation de l'insuline et de la leptine, des agonistes du récepteur de GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), qui stimule la sécrétion d'insuline, ou par administration intranasale d'insuline.

Une récente méta-analyse suggère que, chez les patients atteints d'Alzheimer, la cognition est améliorée après traitement par des antidiabétiques potentiellement susceptibles d'améliorer la sensibilité centrale à l'insuline [48]. Plusieurs essais cliniques encourageants ont notamment été réalisés par administration intranasale d'insuline, avec des résultats prometteurs sur certains items cognitifs [49]. Des efforts nécessitent donc d'être poursuivis en ce sens [50]. Des essais sont également en cours avec des analogues de GLP-1, notamment le liraglutide. Le potentiel reste encore à déterminer, les essais réalisés étant sous-dimensionnés et ne permettant pas de conclure de manière formelle [51]. Alternativement, il est possible d'imaginer que l'immunothérapie visant à éliminer les formes pathologiques de Tau pourrait permettre de rétablir une signalisation adéquate de l'insuline cérébrale. Des stratégies combinées visant à réduire la résistance à l'insuline seront donc d'un grand intérêt pour l'avenir. ◊

SUMMARY

Brain insulin signaling and Tau: impact for Alzheimer's disease and Tauopathies

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease primarily characterized by cognitive deficits and neuropathological lesions such as Tau aggregates and amyloid plaques, but also associated with metabolic and neuroendocrine abnormalities, such as impairment of cerebral insulin. However, the origin of these symptoms and their relationship to pathology and cognitive disorders remain poorly understood. Insulin is a hormone involved in the control of peripheral and central energy homeostasis, and insulin-resistant state has been linked to increased risk of dementia. It is now well established that brain insulin resistance can exacerbate Tau lesions. Conversely, recent data indicate that Tau protein can modulate insulin signalling in the brain, creating a vicious circle precipitating the pathological AD. This review aims to highlight our current understanding of the role of insulin in the brain and its relationship with Tau protein in the context of AD and Tauopathies. ◊

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Brion JP, Couck AM, Passareiro E, Flament-Durand J. Neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease: an immunohistochemical study. *J Submicrosc Cytol* 1985 ; 17 : 89-96.
2. Lebouvier T, Pasquier F, Buée L. Update on Tauopathies. *Curr Op Neurol* 2017 ; 30(6): 589-598.
3. Torrent L, Ferrer I. PP2A and Alzheimer disease. *Curr Alzheimer Res* 2012 ; 9 : 248-56.
4. Duyckaerts C, Braak H, Brion JP, *et al*. PART is part of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol* 2015; 129(5): 749-56.
5. McDuff T, Sumi SM. Subcortical degeneration in Alzheimer's disease. *Neurology* 1985 ; 35 : 123-6.
6. Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica* 1991 ; 82 : 239-59.
7. Havrankova J, Schmechel D, Roth J, Brownstein M. Identification of insulin in rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1978 ; 75 : 5737-41.
8. Young WS, 3rd. Periventricular hypothalamic cells in the rat brain contain insulin mRNA. *Neuropeptides* 1986 ; 8 : 93-7.
9. Devaskar SU, Giddings SJ, Rajakumar PA, *et al.* Insulin gene expression and insulin synthesis in mammalian neuronal cells. *J Biol Chem* 1994 ; 269 : 8445-54.
10. Gray SM, Aylor KW, Barrett EJ. Unravelling the regulation of insulin transport across the brain endothelial cell. *Diabetologia* 2017 ; 60 : 1512-21.
11. Marks JL, Porte D, Jr., Stahl WL, Baskin DG. Localization of insulin receptor mRNA in rat brain by in situ hybridization. *Endocrinology* 1990 ; 127 : 3234-6.
12. Bruning JC, Gautam D, Burks DJ, *et al.* Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* 2000 ; 289 : 2122-5.
13. Grillo CA, Tamashiro KL, Piroli GG, *et al.* Lentivirus-mediated downregulation of hypothalamic insulin receptor expression. *Physiol Behav* 2007 ; 92 : 691-701.
14. Loh K, Zhang L, Brandon A, *et al.* Insulin controls food intake and energy balance via NPY neurons. *Mol Metab* 2017 ; 6 : 574-84.
15. Blázquez E, Velázquez E, Hurtado-Carneiro V, Ruiz-Albusac JM. Insulin in the brain: Its pathophysiological implications for states related with central insulin resistance, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Front Endocrinol* 2014 ; 5 : 161.
16. Moult PR, Harvey J. Hormonal regulation of hippocampal dendritic morphology and synaptic plasticity. *Cell Adh Migr* 2008 ; 2 : 269-75.
17. van der Heide LP, Kamal A, Artola A, *et al.* Insulin modulates hippocampal activity-dependent synaptic plasticity in a N-methyl-d-aspartate receptor and phosphatidyl-inositol-3-kinase-dependent manner. *J Neurochem* 2005 ; 94 : 1158-66.
18. Grillo CA, Piroli GG, Lawrence RC, *et al.* Hippocampal insulin resistance impairs spatial learning and synaptic plasticity. *Diabetes* 2015 ; 64 : 3927-36.
19. Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J* 2012 ; 42 : 484-91.
20. Benedict C, Hallschmid M, Hatke A, *et al.* Intranasal insulin improves memory in humans. *Psychoneuroendocrinology* 2004 ; 29 : 1326-34.
21. Moloney AM, Griffin RJ, Timmons S, *et al.* Defects in IGF-1 receptor, insulin receptor and IRS-1/2 in Alzheimer's disease indicate possible resistance to IGF-1 and insulin signalling. *Neurobiol Aging* 2010 ; 31 : 224-43.
22. Talbot K, Wang HY, Kazi H, *et al.* Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J Clin Invest* 2012 ; 122 : 1316-38.
23. Guerin O, Andrieu S, Schneider SM, *et al.* Different modes of weight loss in Alzheimer disease: a prospective study of 395 patients. *Am J Clin Nutr* 2005 ; 82 : 435-441.
24. Leboucher A, Laurent C, Fernandez-Gomez FJ, *et al.* Detrimental effects of diet-induced obesity on tau pathology are independent of insulin resistance in tau transgenic mice. *Diabetes* 2013 ; 62 : 1681-8.
25. Brownlow ML, Benner L, D'Agostino D, *et al.* Ketogenic diet improves motor performance but not cognition in two mouse models of Alzheimer's pathology. *PloS one* 2013 ; 8 : e75713.
26. Brownlow ML, Joly-Amado A, Azam S, *et al.* Partial rescue of memory deficits induced by calorie restriction in a mouse model of tau deposition. *Behav Brain Res* 2014 ; 271 : 79-88.
27. Joly-Amado A, Serraneau KS, Brownlow M, *et al.* Metabolic changes over the course of aging in a mouse model of tau deposition. *Neurobiol Aging* 2016 ; 44 : 62-73.
28. Wolf-Klein GP, Silverstone FA, Levy AP. Nutritional patterns and weight change in Alzheimer patients. *Int Psychogeriatr* 1992 ; 4 : 103-18.
29. Janson J, Laedtke T, Parisi JE, *et al.* Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease. *Diabetes* 2004 ; 53 : 474-81.
30. Bucht G, Adolfsson R, Lithner F, Winblad B. Changes in blood glucose and insulin secretion in patients with senile dementia of Alzheimer type. *Acta Med Scand* 1983 ; 213 : 387-92.
31. Fujisawa Y, Sasaki K, Akiyama K. Increased insulin levels after OGTT load in peripheral blood and cerebrospinal fluid of patients with dementia of Alzheimer type. *Biol Psychiatry* 1991 ; 30 : 1219-28.
32. Ma J, Zhang W, Wang HF, *et al.* Peripheral blood adipokines and insulin levels in patients with Alzheimer's disease: A replication study and meta-analysis. *Curr Alzheimer Res* 2016 ; 13 : 223-33.
33. Zhao WQ, De Felice FG, Fernandez S, *et al.* Amyloid beta oligomers induce impairment of neuronal insulin receptors. *Faseb J* 2008 ; 22 : 246-60.
34. Bomfim TR, Forny-Germano L, Sathler LB, *et al.* An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated Abeta oligomers. *J Clin Invest* 2012 ; 122 : 1339-53.
35. Jimenez-Palomares M, Ramos-Rodriguez JJ, Lopez-Acosta JF, *et al.* Increased Abeta production prompts the onset of glucose intolerance and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012 ; 302 : E1373-80.
36. Vandal M, White PJ, Chevrier G, *et al.* Age-dependent impairment of glucose tolerance in the 3xTg-AD mouse model of Alzheimer's disease. *Faseb J* 2015 ; 29 : 4273-84.
37. Clarke JR, Lyra ESNM, Figueiredo CP, *et al.* Alzheimer-associated Abeta oligomers impact the central nervous system to induce peripheral metabolic deregulation. *EMBO Mol Med* 2015 ; 7 : 190-210.
38. Zhao N, Liu CC, Van Ingelgom AJ, *et al.* Apolipoprotein E4 impairs neuronal insulin signaling by trapping insulin receptor in the endosomes. *Neuron* 2017 ; 96 : 115-29 e5.
39. Moloney AM, Griffin RJ, Timmons S, *et al.* Defects in IGF-1 receptor, insulin receptor and IRS-1/2 in Alzheimer's disease indicate possible resistance to IGF-1 and insulin signalling. *Neurobiol Aging* 2010 ; 31 : 224-43.
40. Yarchoan M, Toledo JB, Lee EB, *et al.* Abnormal serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 is associated with tau pathology in Alzheimer's disease and tauopathies. *Acta neuropathol* 2014 ; 128 : 679-89.
41. Marciniak E, Leboucher A, Caron E, *et al.* Tau deletion promotes brain insulin resistance. *J Exp Med* 2017 ; 214 : 2257-69.
42. Ahmed T, Van der Jeugd A, Blum D, *et al.* Cognition and hippocampal synaptic plasticity in mice with a homozygous tau deletion. *Neurobiol Aging* 2014 ; 35 : 2474-8.
43. Biundo F, Del Prete D, Zhang H, *et al.* A role for tau in learning, memory and synaptic plasticity. *Sci Rep* 2018 ; 8 : 3184.
44. Wijesekara N, Goncalves RA, Ahrens R, *et al.* Tau ablation in mice leads to pancreatic beta cell dysfunction and glucose intolerance. *Faseb J* 2018 : fj201701352.
45. El Khoury NB, Gratuze M, Papon MA, *et al.* Insulin dysfunction and Tau pathology. *Front Cell Neurosci* 2014 ; 8 : 22.
46. Schubert M, Gautam D, Surjo D, *et al.* Role for neuronal insulin resistance in neurodegenerative diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004 ; 101 : 3100-5.
47. Schubert M, Brazil DP, Burks DJ, *et al.* Insulin receptor substrate-2 deficiency impairs brain growth and promotes tau phosphorylation. *J Neurosci* 2003 ; 23 : 7084-92.
48. Cao B, Rosenblat JD, Brietzke E, *et al.* Comparative efficacy and acceptability of antidiabetic agents for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018 doi: 10.1111/dom.13373.
49. Avgerinos KI, Kalaitzidis G, Malli A, *et al.* Intranasal insulin in Alzheimer's dementia or mild cognitive impairment: a systematic review. *J Neurol* 2018 doi: 10.1007/s00415-018-8768-0
50. Chapman CD, Schiöth HB, Grillo CA, Benedict C. Intranasal insulin in Alzheimer's disease: Food for thought. *Neuropharmacology* 2018 ; 136(Pt B) : 196-201.
51. Gejl M, Gjedde A, Egefjord L, *et al.* In Alzheimer's disease, 6-month treatment with GLP-1 analog prevents decline of brain glucose metabolism: Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Front Aging Neurosci* 2016 ; 8:108.
52. Baloyannis SJ, Mavroudis I, Mitilineos D, *et al.* The hypothalamus in Alzheimer's disease: a Golgi and electron microscope study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2015 ; 30 : 478-87.
53. Swaab DF, Fliers E, Partiman TS. The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia. *Brain Res* 1985 ; 342 : 37-44.
54. Harper DG, Stopa EG, Kuo-Leblanc V, *et al*. Dorsomedial SCN neuronal subpopulations subserve different functions in human dementia. *Brain* 2008 ; 131 : 1609-17.
55. Stevanovic K, Yunus A, Joly-Amado A, *et al*. Disruption of normal circadian clock function in a mouse model of tauopathy. *Exp Neurol* 2017 ; 294 : 58-67.
56. Li T, Braunstein KE, Zhang J, *et al*. The neuritic plaque facilitates pathological conversion of tau in an Alzheimer's disease mouse model. *Nat Commun.* 2016 ; 7 : 12082.

TIRÉS À PART

D. Blum