

## 7. Homeostasis cerebral e IGF-I

IGNACIO TORRES ALEMAN

*Profesor de Investigación CSIC, Director del Instituto Cajal del CSIC  
Instituto Cajal, CSIC y Cibernet. Madrid.*

### RESUMEN

Aunque los IGFs, y mas concretamente el IGF-I son conocidos sobretudo por su implicación fundamental en el eje somato-trópico controlado por la hormona de crecimiento hipofisaria, en los últimos años se ha ido desvelando un papel también muy importante del IGF-I a nivel cerebral. Quizás lo más llamativo de este nuevo aspecto de la fisiología del IGF-I es que sea el IGF-I circulante, de procedencia mayoritariamente hepática, el que tenga un efecto neuroactivo. Si bien el cerebro adulto produce pequeñas cantidades de IGF-I, es el de origen periférico el que resulta esencial para un funcionamiento adecuado de este órgano. De hecho, el papel del IGF-I cerebral en la fisiología neural todavía no está claro, revelando su importancia al parecer sólo en condiciones de alteración de la homeostasis. Sin embargo, la ausencia de IGF-I circulante genera un enorme impacto neurológico, produciendo desordenes anatómicos, bioquímicos y conductuales. Quizás lo mas llamativo del IGF-I sérico sea su papel sobre funciones cerebrales superiores tales como el aprendizaje y la memoria. Esta conexión entre periferia y sistema nervioso central implica el paso del IGF-I circulante al cerebro a través de las barreras hemato-encefálicas, hecho conocido desde hace años pero aún no aceptado plenamente ya que se considera que estas barreras son impermeables a la mayor parte de las proteínas sanguíneas.

El IGF-I es un cito-protector de amplio espectro, también en el cerebro. Es además esencial para el mantenimiento tisular, encargándose de mantener una población celular acorde a las demandas funcionales. Contribuye al soporte ener-

gético celular de dos maneras, manteniendo el árbol vascular cerebral y por lo tanto asegurando un aporte de oxígeno y nutrientes, y regulando el metabolismo celular como agente anabólico por excelencia. Además ejerce funciones más específicas del tejido neural. En concreto regula la excitabilidad neural -modula una enorme diversidad de canales iónicos, y diversos sistemas de neurotransmisión. De esta forma contribuye directamente al mantenimiento de las funciones superiores cerebrales que se traducen en una influencia directa sobre las capacidades cognitivas.

Pero si algo define la neurobiología de este factor tan pleiotrópico es su papel central en la homeostasis cerebral. Es por eso que cualquier enfermedad neurológica presenta alteraciones en el sistema IGF-I. En situaciones de alteración de la homeostasis siempre se da una respuesta reactiva no sólo del IGF-I, también de otros muchos factores neuroprotectores. Pero es el IGF-I el encargado de orquestar en gran medida la respuesta adaptativa. De esta manera el IGF-I se puede considerar un elemento maestro en la homeostasis cerebral.

## **ABSTRACT**

Although the IGFs, and particularly IGF-I, form part of the somatotrophic axis governed by pituitary growth hormone, during the last years an important role of IGF-I in the brain has also been unveiled. Probably the most striking aspect of this newly described physiological role of IGF-I is that it is blood-borne IGF-I, originated in the liver that is neuroactive. Although the brain also produces small amounts of IGF-I, it appears that it is systemic IGF-I which is crucial for proper brain function. Indeed, the role of brain IGF-I in neural physiology is not yet clear, showing neuroprotective activity only under conditions of compromised homeostasis. Conversely, the lack of serum IGF-I elicits substantial neurological impairments at structural, biochemical and even behavioural levels. Even more striking is the involvement of circulating IGF-I in higher brain functions such as learning and memory. This connection between the periphery and the central nervous system requires passage of serum IGF-I into the brain across the blood-brain barriers (BBBs). Although this traffic of serum IGF-I to the brain was documented years ago, it was mostly neglected because the BBBs are sealed against the majority of blood-borne proteins.

IGF-I is a wide spectrum cyto-protectant, also in the brain. IGF-I is also important in tissue remodelling, maintaining the size of cell populations in accordance to functional demands. IGF-I contributes to the energy supply of brain

cells in at least two ways. It keeps brain vasculature and in this way secures oxygen and nutrient supply, and modulates cell metabolism as a prominent anabolic agent. In addition, IGF-I exerts brain-specific actions. Thus, IGF-I regulates neuronal excitability through its ability to modulate a great variety of ionic channels and several neurotransmitter systems. In this fashion IGF-I contributes in maintaining higher brain functions which translates into a direct influence on cognitive status.

However, if there is something that defines the neurobiology of this pleiotropic factor is its key role in brain homeostasis. This is the reason of disturbances in the IGF system in almost any neurological illness. Under compromised homeostasis the adaptive response includes not only IGF-I but many other neuroprotective factors. But it appears that it is IGF-I that largely orchestrates this adaptive process. Hence, we may pose IGF-I as a master regulator of brain homeostasis.

## INTRODUCCIÓN

La familia de los péptidos insulínicos tiene una antigüedad de al menos 600 millones de años [1]. Los primeros organismos conocidos que expresan estas proteínas lo hacen ya en distintos grupos neuronales. Es por lo tanto desde el principio de la filogenia que estos péptidos tienen un evidente componente neural. Y a lo largo de la escala filogénica este papel neural parece que ha ido expandiéndose junto con el resto de funciones nuevas que han ido adquiriendo estos péptidos. Es interesante observar que en mamíferos el principal órgano productor de IGF- I es el hígado [2], derivado del mismo primordio embrionario que el intestino, también principal productor de estos péptidos en *C. elegans*, el organismo mas primitivo que expresa estos péptidos. Pero también el protocerebro de éste y otros invertebrados produce factores insulínicos, lo que se ha mantenido hasta los mamíferos [3].

Durante el desarrollo cerebral es incuestionable un papel fundamental del IGF-I para que se produzca una formación adecuada de distintas estructuras, particularmente el hipocampo, actuando como un coordinador de distintas poblaciones celulares ya que modula gran parte de los tipos celulares que componen el tejido cerebral. Este hecho ha sido elegantemente documentado a través de manipulación genética fundamentalmente por el laboratorio de J D'Ércole [4]. Eliminando o sobreexpresando a lo largo del desarrollo bien el IGF-I o su receptor mediante el sistema Cre/Lox en distintos tipos celulares del cerebro este

laboratorio ha mostrado que este factor trófico es determinante para que se produzca una oligodendrogenesis normal, crecimiento y diferenciación de neuronas e incluso cuando el receptor está ausente, para que el organismo sea viable [5]. Aunque este último efecto tan drástico no ha sido corroborado por otros autores eliminando el receptor de IGF-I neuronal mediante la misma estrategia: usando el promotor de nestina para dirigir la expresión de Cre, igualmente se producían alteraciones fenotípicas muy importantes [6]. Pero como el cerebro adulto fabrica muy pequeñas cantidades de IGF-I se ha considerado poco relevante para la fisiología cerebral. Hasta hace poco. En la actualidad se considera al IGF-I, independientemente de su procedencia, como un prototipo de factor neuroprotector [7].

## **ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DEL SISTEMA IGF-I EN EL CEREBRO ADULTO**

Durante el desarrollo prácticamente todo el cerebro produce IGF-I y todos los tipos celulares (neuronas, glia, endotelio...etc) expresan su receptor [8-10]. Además, la mayoría de las proteínas transportadoras de IGFs, las llamadas IGFBPs, también se expresan abundantemente en esta etapa [9]. Junto con el IGF-II y su receptor [11], muchos de los componentes del sistema IGF se expresan desde etapas tempranas del desarrollo cerebral. En el adulto la principal diferencia es que los niveles de expresión del péptido se reducen mucho (básicamente se expresa en hipocampo, cerebelo, corteza y médula espinal, pero a niveles muy bajos), mientras que los niveles de receptor mas o menos se mantienen constantes a lo largo de todas las areas cerebrales y las IGFBPs tienden a presentar localizaciones mas específicas [12-16]. Como las IGFBPs muestran funciones por una parte aparentemente redundantes y por otra específicas, el significado funcional de su distribución anatómica por el cerebro permanece sin resolver. Este hecho es un buen ejemplo de nuestra limitada comprensión de este complejo sistema trófico cerebral. Quizás algunas observaciones de la patología puedan ayudarnos a entenderlo mejor. Por ejemplo, se han encontrado en ratones *weaver* atáxicos niveles altos de IGFBP-5 en el cerebelo, un area donde esta proteína transportadora es particularmente abundante. Se ha postulado que este exceso pueda estar detrás de la resistencia a IGF-I en estos ratones [17]. También se ha observado niveles elevados de IGFBP-2 en la médula espinal de enfermos con esclerosis lateral amiotrófica y por ello se ha propuesto también un estado de resistencia a IGF-I en estos pacientes [18]. Mediante ablación genética de las distintas IGFBPs también podemos inferir que cada una

de ellas desarrolla funciones específicas [19], pero se necesitan mas estudios para tener un conocimiento mas claro de su papel.

Una característica particular del sistema trófico IGF cerebral es que los niveles mas altos de receptores y proteínas transportadoras se encuentran en las células endoteliales y epiteliales que forman las barreras hemato-encefálicas a nivel de los vasos y del plexo coroideo, respectivamente [20,21]. Los niveles cerebrales de IGF-I se mantienen relativamente constantes a lo largo de la vida adulta (aunque declinan con la edad, como en el resto del organismo, [22]), a pesar de que los niveles de ARNm de IGF-I en cerebro son muy bajos. Estas aparentes discrepancias ponen de manifiesto un mecanismo que en la actualidad ya está firmemente demostrado: el IGF-I sérico accede al cerebro a través de las barreras hemato-encefálicas [23]. No deja de ser intrigante esta organización funcional para un factor trófico como el IGF-I que se produce en grandes cantidades durante el desarrollo cerebral y que, aunque en pequeñas cantidades, se sigue fabricando en el cerebro adulto. ¿No seria mas eficiente el que se mantuvieran los niveles de producción de IGF-I a nivel local en vez de tenerlo que importar de la periferia? La única explicación lógica de esta organización aparentemente tan costosa es que el IGF-I sérico y el producido localmente deben de cumplir funciones distintas. El problema es que no lo sabemos.

En principio se podría aclarar la diferencia entre IGF-I cerebral e IGF-I periférico mediante manipulación genética. Como la eliminación completa del gen IGF-I produce una mortandad perinatal muy elevada y los pocos animales supervivientes apenas llegan a la edad adulta [24], se ha recurrido a la eliminación del IGF-I o de su receptor en tipos celulares específicos mediante el clásico uso de promotores específicos y el sistema Cre/Lox. Un tanto sorprendentemente se vio que la eliminación de una parte importante del IGF-I circulante (entre el 60-70%) tras eliminar el gen IGF-I hepático no producía alteraciones en el crecimiento somático [2], es decir que el IGF-I hormonal no es importante para el crecimiento a pesar de que esté regulado directamente por la hormona de crecimiento. Sin embargo, si sobre un fondo genético nulo para IGF-I se “inserta” el gen a nivel hepático el fenotipo letal característico de la ausencia total de IGF-I se rescata prácticamente por completo [25]. Quizás aún mas sorprendente es que la eliminación parcial del IGF-I a nivel del músculo y del hueso si genera una marcada letalidad perinatal [26]. Para el caso del IGF-I cerebral, su eliminación parcial usando el promotor de la CamKII específico para interneuronas telencefálicas postnatales no produjo un cambio fenotípico reseñable [27] teniendo los animales transgénicos un aspecto normal. Por el contrario, los animales deficitarios en IGF-I sérico (tras la eliminación del gen he-

pático) si tenían un marcado fenotipo cerebral [28,29]. Estos animales presentan alteraciones en la neurogénesis hipocampal, respuestas alteradas a ejercicio físico, deterioro cognitivo y hasta amiloidosis [30]. Estas observaciones refuerzan un papel muy importante para el IGF-I sérico a nivel cerebral y dejan sin responder el significado funcional del IGF-I sintetizado a nivel cerebral. ¿Es quizás un sistema local que responde sólo a alteraciones homeostásicas? Desde luego en cualquier situación de daño tisular el cerebro genera una respuesta trófica muy amplia, en la que se incluye el IGF-I [31].

### **PAPEL DEL IGF-I EN EL CEREBRO ADULTO: FUNCIONES GENERALES Y FUNCIONES ESPECÍFICAS**

La enorme pleiotropía de este factor de crecimiento hace que el conocimiento de sus funciones cerebrales sea un auténtico desafío. No sólo muestra un abanico de actividades biológicas muy dispares sino que además afecta a todos los tipos celulares del tejido nervioso (neuronas, glia, endotelio, epitelio...etc) y, como se está observando mas recientemente, de forma dependiente del contexto celular. Es decir, no es lo mismo que la célula diana del IGF-I se esté dividiendo o que se encuentre en alguna fase de diferenciación, por ejemplo. Podríamos comenzar diciendo que dentro del cerebro el IGF-I realiza una serie de funciones que pueden considerarse de tipo general para todos los tejidos. Así, fundamentalmente el IGF-I es un “remodelador” de tejidos. Es decir, este factor trófico puede modificar la composición celular de un tejido dado en función de las cambiantes necesidades funcionales. En general estas son respuestas de tipo adaptativo y por lo tanto netamente homeostásicas, aunque no podemos descartar que algunas de sus funciones remodeladoras, en condiciones de ruptura de la homeostasis resulten maladaptativas. Un ejemplo sería su posible papel en el favorecimiento del crecimiento tumoral por sus características de potente agente anti-apoptótico [32].

En el cerebro, el IGF-I mantiene el árbol vascular en función de la demanda funcional [33] así como controla la neurogénesis adulta de forma tónica [28]. Aparentemente otro componente importante de la arquitectura cerebral como es la mielina también estaría regulado por este factor trófico [34]. Respecto a otros tipos celulares no sabemos con certeza el papel que pueda jugar el IGF-I en condiciones normales, aunque todo hace pensar que ejerza también un efecto regulador homeostático sobre el tamaño poblacional. Desde luego en etapas de desarrollo este es un papel importante del IGF-I [35]. En definitiva, el IGF-I es un remodelador del tejido nervioso a través de sus acciones anti-apoptóticas y mi-

togénicas, así como diferenciadoras, aspectos clásicos de las acciones de los factores tróficos. Además, en el cerebro juega un papel en el metabolismo celular ya que participa en el control de disponibilidad de nutrientes y oxígeno [33,36]. Este mismo papel lo ejerce también en el resto del organismo [37], siendo un péptido eminentemente anabólico. Estas características tróficas de índole genérico hacen del IGF-I un modulador central del estado funcional del cerebro.

TABLA 1. *Canales iónicos modulados por IGF-I en neuronas*

Canal	Efecto del IGF-I	Referencia
K <sup>+</sup>	Inhibe corrientes I <sub>A</sub>	[62]
Cl <sup>-</sup>	Activa el co-transportador de K/Cl	[63]
Ca <sup>++</sup>	Activa canales N y L	[64]
	Transloca canales tipo GRC a la membrana plasmática <sup>a</sup>	[65]
	Transloca canales dependientes de voltaje a la membrana plasmática <sup>a</sup>	[66]
AMPA	Transloca el receptor al citosol <sup>b</sup>	[50]
Kainato	Estimula al receptor	[49]

<sup>a</sup> Se activa el canal.

<sup>b</sup> Se genera una disminución de receptores.

El IGF-I ejerce además varias funciones específicas dentro del tejido nervioso. Una de ellas, con amplias consecuencias funcionales, es su capacidad de modular multitud de canales iónicos presentes en neuronas (Tabla 1), varios de ellos asociados a receptores de neurotransmisores [38]. Evidentemente una de estas consecuencias es que puede afectar la excitabilidad neuronal y por lo tanto la eficacia de todo un circuito. Otra característica, que probablemente aún a efectos inmediatos y crónicos (tróficos) del IGF-I es a nivel de neurotransmisión, en concreto glutamatérgica [39]. Esta capacidad le permite incidir en procesos cognitivos [29,40]. Que un factor sérico tenga efectos pro-cognitivos es muy intrigante, pero permite explicar la conocida relación directa entre niveles circulantes de IGF-I y función cognitiva en la población humana normal. Cuanto mas elevados, mejor se mantiene esta capacidad [41].

Finalmente, un papel muy relevante del IGF-I es mantener los niveles de péptidos amiloides (A $\beta$ ), cerebrales [42]. Este papel parece ejercerlo a nivel de

sistema. Es decir, el IGF-I actúa en muchos, sino todos, los procesos implicados en la regulación de los niveles de A $\beta$  en el cerebro. Así, modula los sistemas de degradación de A $\beta$  [43], las rutas de síntesis (anti- y pro-amiloidogénicas) y los sistemas de aclaramiento [44-46]. Y esto parece hacerlo no solo sobre las neuronas sino también a nivel de los vasos sanguíneos, epitelio de los plexos coroideos y muy probablemente sobre la glía. Desconocemos si el IGF-I realiza este tipo de acción global sobre otros órganos así que podemos considerar, al menos de momento, que este efecto a nivel de sistema es exclusivo al cerebro. Esta faceta del IGF-I, en general poco reconocida de momento, nos permite vislumbrar el papel de este péptido a nivel cerebral desde una perspectiva más global. Quizás algo similar ocurra sobre neurotransmisión glutamatérgica ya que hasta donde sabemos, el IGF-I regula los niveles de expresión de distintos receptores de glutamato [39,47,48] y además regula la eficacia de diversos receptores glutamatérgicos de forma aguda [49-51]. Asimismo podemos predecir que el IGF-I debe de ser un determinante crucial de la plasticidad sináptica ya que regula muchos canales iónicos de forma rápida. No sabemos aún si ejerce estos efectos moduladores también regulando los niveles de estos canales mediante efectos tróficos a largo plazo.

## HACIA UNA NEUROBIOLOGÍA DEL IGF-I.

Precisamente por la gran variedad de acciones que realiza el IGF-I sobre el cerebro es difícil determinar el significado funcional global de este péptido. No es suficiente decir que dado que ejerce una gran variedad de acciones debe ser muy importante. Necesitamos poder alcanzar un conocimiento más preciso de la neurobiología de este factor trófico. Quedan muchos temas pendientes para llegar a este punto. A continuación mencionaremos los que parecen más relevantes en la actualidad.

1. *El IGF-I circulante como factor neurotrófico.* A pesar de que existe abundante literatura sobre el papel neuroactivo del IGF-I presente en suero y de procedencia fundamentalmente hepática [2], aún no entendemos el significado biológico de esta organización funcional tan compleja ni los mecanismos que regulan la interacción entre el IGF-I circulante y el producido localmente en el cerebro. Parece que el cerebro es capaz de distinguir entre el IGF-I sérico y el producido localmente ya que la falta del primero produce graves consecuencias funcionales mientras que la carencia del producido en el cerebro no parece tener grandes consecuencias [27]. Es evidente por tanto que las señales de IGF-I están compartimentalizadas a nivel cerebral, es decir que el



sistema nervioso distingue y utiliza de distinta forma el IGF-I sérico del producido localmente. Este tipo de organización es común en el cerebro; las neuronas distinguen perfectamente el origen de un determinado neurotransmisor aunque éste se encuentre accesible por muchos sitios posibles. Es imprescindible que entendamos por qué mecanismos el cerebro determina el origen del IGF-I pero ya tenemos alguna evidencia que indica que se produce una regulación relativamente rápida de los niveles de IGF-I cerebral en función de la entrada del de procedencia sistémica. Si experimentalmente elevamos la entrada de IGF-I al cerebro desde la periferia, los niveles de ARN mensajero cerebral de este péptido disminuyen (observaciones sin publicar). Parece que en condiciones fisiológicas esta adaptación también se produce ya que la estimulación que produce el ejercicio físico en la entrada al cerebro del IGF-I sérico [23] genera también esta respuesta adaptativa (observaciones sin publicar). Muy probablemente este equilibrio entre periferia y cerebro sea importante en determinadas situaciones patológicas. Tenemos evidencias de que en animales con amiloidosis tipo Alzheimer puede que este balance esté alterado. Evidentemente esta faceta del IGF-I no plantea mas que nuevas interrogantes que están pendientes de resolverse.

2. *Significado funcional de receptores híbridos insulina/IGF-I.* El receptor de insulina y el de IGF-I comparten una homología estructural tan estrecha que les permite formar híbridos funcionalmente activos y presentes en muchos tipos celulares [52]. Aún no se entiende el significado biológico de estos receptores mixtos, aunque hay evidencias experimentales de que pueden tener un significado en distintas patologías, incluso en algunas tan importantes como la diabetes [53]. En algunas circunstancias se ha visto que la presencia de receptores híbridos significa una actividad exclusiva para el IGF-I a pesar de que la insulina en principio puede unirse a estos receptores [54]. Es decir, parecen responder únicamente a concentraciones fisiológicas de IGF-I. En el cerebro, el hecho de que muchas neuronas expresen ambos tipos de receptores hace pensar que existan de forma habitual. En las células amacrinas de la retina ya se han demostrado. Postulamos que estos receptores híbridos pueden ser fundamentales para una interacción funcional entre el IGF-I y la insulina, pero es necesario mas trabajo para confirmar esta posibilidad.

3. *Interacciones con insulina e IGF-II.* Que existen interacciones entre los distintos miembros de la familia no se debe sólo a la promiscuidad relativa de sus receptores (el receptor IGF-I reconoce a los tres ligandos, por ejemplo). Está bien documentado a nivel periférico que los niveles circulantes de IGF-I son un

determinante muy importante de la sensibilidad a insulina [55], aunque los mecanismos implicados no se conozcan. Es más que probable que este efecto controlador del IGF-I sérico sobre la sensibilidad a insulina se ejerza a nivel central [56]. Parece también que existe una interacción funcional muy importante entre IGF-I e IGF-II, no solo porque el receptor de IGF-II pudiera actuar como una especie de aclarador de ambos péptidos sino porque el IGF-I influye sobre la sensibilidad del receptor IGF-II y a su vez éste último parece un importante determinante de la función del receptor IGF-I en procesos patológicos tales como cáncer. Postulamos también un posible papel del IGF-II en la biodisponibilidad de IGFBPs, ya que éstas juegan papeles fisiológicos independientes de sus acciones como transportadoras de IGFs. De este modo el IGF-II afectaría también la biodisponibilidad del IGF-I. Queda por establecer la existencia de interacciones funcionales entre estos tres péptidos a nivel cerebral, pero es evidente que existen y que tienen que ser muy relevantes no sólo en la fisiología normal de estos factores tróficos sino también, y de forma muy relevante, en situaciones de alteración homeostásica.

4. *Papel del IGF-I en patologías cerebrales.* Las situaciones patológicas ofrecen una oportunidad de entender la fisiología normal a manera de “experimentos naturales” donde las funciones normales se alteran. Una observación muy significativa es que la mayor parte de las patologías que afectan al tejido nervioso cursan con alteraciones en el sistema IGF [7]. Esto quizás no sea más que un reflejo de la enfermedad en sí ya que una enorme cantidad de enfermedades alteran los niveles del sistema IGF en sangre. Pero lo significativo es que las alteraciones se produzcan no sólo a nivel cerebral sino a nivel sistémico, reforzando la idea de que el IGF-I circulante tiene que tener un papel neuroactivo relevante.

En general estas alteraciones significan una disminución de niveles de IGF-I y modificaciones diversas de las IGFBPs, es decir un estado de deficiencia funcional. En algunas enfermedades, o en algunos estadios de ciertas enfermedades (demencia de Alzheimer) se producen alteraciones cambiantes en los niveles séricos del sistema [57-60]. Incluso en otras se produce un aumento, que interpretamos como una respuesta compensatoria ante una situación que requiera mayor actividad neuroprotectora. Probablemente el sistema IGF está disminuído de forma secundaria a la patología en la mayor parte de los casos, aunque en algunos casos estas alteraciones pudieran contribuir de forma primaria a la enfermedad. De cualquier forma el corregir estas modificaciones debe de ser terapéuticamente útil, como numerosos estudios pre-clínicos y clínicos han mostrado ya [45,61].

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Mc Rory, J.E. and Sherwood, N.M. (1997). Ancient divergence of insulin and insulin-like growth factor. *DNA Cell Biol.* 16: 939-949.
- (2) Yakar, S., Liu, J.L., Stannard, B., Butler, A., Accili, D., Sauer, B., and LeRoith, D. (1999). Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 96: 7324-7329.
- (3) Brogiolo, W., Stocker, H., Ikeya, T., Rintelen, F., Fernandez, R., and Hafen, E. (2001). An evolutionarily conserved function of the Drosophila insulin receptor and insulin-like peptides in growth control. *Curr. Biol.* 11: 213-221.
- (4) D'Ercole, A.J., Ye, P., Calikoglu, A.S., and Gutierrez-Ospina, G. (1996). The role of the insulin-like growth factors in the central nervous system. *Mol. Neurobiol.* 13: 227-255.
- (5) Liu, W., Ye, P., O'Kusky, J.R., and D'Ercole, A.J. (2009). Type 1 insulin-like growth factor receptor signaling is essential for the development of the hippocampal formation and dentate gyrus. *J. Neurosci Res.*
- (6) Kappeler, L., De Magalhaes Filho, C.M., Dupont, J., Leneuve, P., Cervera, P., Perin, L., Loudes, C., Blaise, A., Klein, R., Epelbaum, J. *et al.* (2008). Brain IGF-I receptors control mammalian growth and lifespan through a neuroendocrine mechanism. *PLoS. Biol.* 6: e254.
- (7) Torres, A., I (2005). Role of insulin-like growth factors in neuronal plasticity and neuroprotection. *Adv. Exp. Med. Biol.* 567: 243-258.
- (8) Bondy, C.A. (1991). Transient IGF-I gene expression during the maturation of functionally related central projection neurons. *J. Neurosci.* 11: 3442-3455.
- (9) Bondy, C.A. and Lee, W.H. (1993). Patterns of insulin-like growth factor and IGF receptor gene expression in the brain. Functional implications. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 692: 33-43.
- (10) Bach, M.A., Shen-Orr, Z., Lowe, W.L., Jr., Roberts, C.T., Jr., and LeRoith, D. (1991). Insulin-like growth factor I mRNA levels are developmentally regulated in specific regions of the rat brain. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 10: 43-48.
- (11) Hawkes, C. and Kar, S. (2004). The insulin-like growth factor-II/mannose-6-phosphate receptor: structure, distribution and function in the central nervous system. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 44: 117-140.
- (12) Albiston, A.L. and Herington, A.C. (1992). Tissue distribution and regulation of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 messenger ribonucleic acid

- (mRNA) in the rat: comparison with IGF-I mRNA expression. *Endocrinology* 130: 497-502.
- (13) Naeve, G.S., Vana, A.M., Eggold, J.R., Verge, G., Ling, N., and Foster, A.C. (2000). Expression of rat insulin-like growth factor binding protein-6 in the brain, spinal cord, and sensory ganglia. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 75: 185-197.
  - (14) Gonda, Y., Sakurai, H., Hirata, Y., Tabata, H., Ajioka, I., and Nakajima, K. (2007). Expression profiles of Insulin-like growth factor binding protein-like 1 in the developing mouse forebrain. *Gene Expr. Patterns.* 7: 431-440.
  - (15) Ocrant, I., Fay, C.T., and Parmelee, J.T. (1990). Characterization of insulin-like growth factor binding proteins produced in the rat central nervous system. *Endocrinology* 127: 1260-1267.
  - (16) Stenvers, K.L., Zimmermann, E.M., Gallagher, M., and Lund, P.K. (1994). Expression of insulin-like growth factor binding protein -4 and -5 mRNAs in adult rat forebrain. *J. Comp. Neurol.* 339: 91-105.
  - (17) Lee, W.H., Wang, G.M., Lo, T., Triarhou, L.C., and Ghetti, B. (1995). Altered IGFBP5 gene expression in the cerebellar external germinal layer of weaver mutant mice. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 30: 259-268.
  - (18) Wilczak, N., de Vos, R.A., and De Keyser, J. (2003). Free insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding proteins 2, 5, and 6 in spinal motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 361: 1007-1011.
  - (19) Wood, A.W., Schlueter, P.J., and Duan, C. (2004). Targeted knockdown of insulin-like growth factor binding protein-2 (IGFBP-2) disrupts cardiovascular development in zebrafish embryos. *Mol. Endocrinol.*
  - (20) Ayer-le Lievre, C., Stahlbom, P.A., and Sara, V.R. (1991). Expression of IGF-I and -II mRNA in the brain and craniofacial region of the rat fetus. *Development* 111: 105-115.
  - (21) Davidson, D.A., Bohannon, N.J., Corp, E.S., Lattemann, D.P., Woods, S.C., Porte, D., Jr., Dorsa, D.M., and Baskin, D.G. (1990). Evidence for separate receptors for insulin and insulin-like growth factor-I in choroid plexus of rat brain by quantitative autoradiography. *J. Histochem. Cytochem.* 38: 1289-1294.
  - (22) Sonntag, W.E., Lynch, C.D., Bennett, S.A., Khan, A.S., Thornton, P.L., Cooney, P.T., Ingram, R.L., McShane, T., and Brunso-Bechtold, J.K. (1999). Alterations in insulin-like growth factor-1 gene and protein expression and type 1 insulin-like growth factor receptors in the brains of ageing rats. *Neuroscience* 88: 269-279.

- (23) Carro, E., Nunez, A., Busiguina, S., and Torres-Aleman, I. (2000). Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. *J. Neurosci.* 20: 2926-2933.
- (24) Baker, J., Liu, J.P., Robertson, E.J., and Efstratiadis, A. (1993). Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell* 75: 73-82.
- (25) Wu, Y., Sun, H., Yakar, S., and LeRoith, D. (2009). Elevated levels of IGF-1 in serum rescue the severe growth retardation of IGF-1 null mice. *Endocrinology* en.
- (26) Govoni, K.E., Wergedal, J.E., Florin, L., Angel, P., Baylink, D.J., and Mohan, S. (2007). Conditional deletion of insulin-like growth factor-I in collagen type 1 $\alpha$ 2-expressing cells results in postnatal lethality and a dramatic reduction in bone accretion. *Endocrinology* 148: 5706-5715.
- (27) Davila, D., Piriz, J., Trejo, J.L., Nunez, A., and Torres-Aleman, I. (2007). Insulin and insulin-like growth factor I signalling in neurons. *Front Biosci.* 12: 3194-3202.
- (28) Trejo, J.L., Llorens-Martin, M.V., and Torres-Aleman, I. (2008). The effects of exercise on spatial learning and anxiety-like behavior are mediated by an IGF-I-dependent mechanism related to hippocampal neurogenesis. *Mol. Cell Neurosci* 37: 402-411.
- (29) Trejo, J., Piriz, J., Llorens-Martin, M.V., Fernandez, A.M., Bolos, M., LeRoith, D., Nunez, A., and Torres-Aleman, I. (2007). Central actions of liver-derived insulin-like growth factor I underlying its pro-cognitive effects. *Mol. Psychiatry* 12: 1118-1128.
- (30) Trejo, J.L., Carro, E., Garcia-Galloway, E., and Torres-Aleman, I. (2004). Role of insulin-like growth factor I signaling in neurodegenerative diseases. *J. Mol. Med.* 82: 156-162.
- (31) Isackson, P.J. (1995). Trophic factor response to neuronal stimuli or injury. *Curr. Opin. Neurobiol.* 5: 350-357.
- (32) Kurmasheva, R.T. and Houghton, P.J. (2006). IGF-I mediated survival pathways in normal and malignant cells. *Biochim. Biophys. Acta* 1766: 1-22.
- (33) Lopez-Lopez, C., LeRoith, D., and Torres-Aleman, I. (2004). Insulin-like growth factor I is required for vessel remodeling in the adult brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 101: 9833-9838.
- (34) McMorris, F.A., Mozell, R.L., Carson, M.J., Shinar, Y., Meyer, R.D., and Marchetti, N. (1993). Regulation of oligodendrocyte development and central nervous system myelination by insulin-like growth factors. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 692: 321-334.

- (35) Torres-Aleman, I., Villalba, M., and Nieto-Bona, M.P. (1998). Insulin-like growth factor-I modulation of cerebellar cell populations is developmentally stage-dependent and mediated by specific intracellular pathways. *Neuroscience* 83: 321-334.
- (36) Bondy, C.A. and Cheng, C.M. (2002). Insulin-like growth factor-1 promotes neuronal glucose utilization during brain development and repair processes. *Int. Rev. Neurobiol.* 51: 189-217.
- (37) Clemmons, D.R. (2004). Role of insulin-like growth factor in maintaining normal glucose homeostasis. *Horm. Res. 62 Suppl. 1*: 77-82.
- (38) Torres-Aleman, I. (1999). Insulin-like growth factors as mediators of functional plasticity in the adult brain. *Horm. Metab Res.* 31: 114-119.
- (39) Castro-Alamancos, M.A. and Torres-Aleman, I. (1993). Long-term depression of glutamate-induced gamma-aminobutyric acid release in cerebellum by insulin-like growth factor I. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 90: 7386-7390.
- (40) Castro-Alamancos, M.A. and Torres-Aleman, I. (1994). Learning of the conditioned eye-blink response is impaired by an antisense insulin-like growth factor I oligonucleotide. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 91: 10203-10207.
- (41) Aleman, A., Verhaar, H.J., de Haan, E.H., de Vries, W.R., Samson, M.M., Drent, M.L., van der Veen, E.A., and Koppeschaar, H.P. (1999). Insulin-like growth factor-I and cognitive function in healthy older men. *J. Clin Endocrinol. Metab.* 84: 471-475.
- (42) Carro, E., Trejo, J.L., Gomez-Isla, T., LeRoith, D., and Torres-Aleman, I. (2002). Serum insulin-like growth factor I regulates brain amyloid-beta levels. *Nat. Med.* 8: 1390-1397.
- (43) Zhao, W.Q., Lacor, P.N., Chen, H., Lambert, M.P., Quon, M.J., Krafft, G.A., and Klein, W.L. (2009). Insulin Receptor Dysfunction Impairs Cellular Clearance of Neurotoxic Oligomeric A $\beta$ . *J. Biol. Chem.* 284: 18742-18753.
- (44) Adlerz, L., Holback, S., Multhaup, G., and Iverfeldt, K. (2007). IGF-1-induced processing of the amyloid precursor protein family is mediated by different signaling pathways. *J. Biol. Chem.* 282: 10203-10209.
- (46) Shineman, D., Daina, A., Kim, M., and Lee, V. (2009). Constitutively active Akt inhibits trafficking of APP and APP metabolites through feedback inhibition of PI3K. *Biochemistry*.
- (47) Calissano, P., Ciotti, M.T., Battistini, L., Zona, C., Angelini, A., Merlo, D., and Mercanti, D. (1993). Recombinant human insulin-like growth factor I exerts a tro-

- phic action and confers glutamate sensitivity on glutamate-resistant cerebellar granule cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 90: 8752-8756.
- (48) Suzuki, K., Ikegaya, Y., Matsuura, S., Kanai, Y., Endou, H., and Matsuki, N. (2001). Transient upregulation of the glial glutamate transporter GLAST in response to fibroblast growth factor, insulin-like growth factor and epidermal growth factor in cultured astrocytes. *J. Cell Sci.* 114: 3717-3725.
- (49) Gonzalez, d.I., V, Buno, W., Pons, S., Garcia-Calderat, M.S., Garcia-Galloway, E., and Torres-Aleman, I. (2001). Insulin-like growth factor I potentiates kainate receptors through a phosphatidylinositol 3-kinase dependent pathway. *Neuroreport* 12: 1293-1296.
- (50) Man, Y.H., Lin, J.W., Ju, W.H., Ahmadian, G., Liu, L., Becker, L.E., Sheng, M., and Wang, Y.T. (2000). Regulation of AMPA receptor-mediated synaptic transmission by clathrin-dependent receptor internalization. *Neuron* 25: 649-662.
- (51) Wang, Y.T. and Linden, D.J. (2000). Expression of cerebellar long-term depression requires postsynaptic clathrin-mediated endocytosis. *Neuron* 25: 635-647.
- (52) Belfiore, A., Frasca, F., Pandini, G., Sciacca, L., and Vigneri, R. (2009). Insulin receptor isoforms and insulin receptor/insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease. *Endocr. Rev.* 30: 586-623.
- (53) Fernandez, A.M., Kim, J.K., Yakar, S., Dupont, J., Hernandez-Sanchez, C., Castle, A.L., Filmore, J., Shulman, G.I., and Le, R.D. (2001). Functional inactivation of the IGF-I and insulin receptors in skeletal muscle causes type 2 diabetes. *Genes Dev.* 15: 1926-1934.
- (54) Hunter, R. and Hers, I. (2009). Insulin/IGF-1 hybrid receptor expression on human platelets; consequences for the effect of insulin on platelet function. *J. Thromb. Haemost.*
- (55) Sandhu, M.S., Heald, A.H., Gibson, J.M., Cruickshank, J.K., Dunger, D.B., and Wareham, N.J. (2002). Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and development of glucose intolerance: a prospective observational study. *Lancet* 359: 1740-1745.
- (56) Foster, L.A., Ames, N.K., and Emery, R.S. (1991). Food intake and serum insulin responses to intraventricular infusions of insulin and IGF-I. *Physiol Behav.* 50: 745-749.
- (57) Mustafa, A., Lannfelt, L., Lilius, L., Islam, A., Winblad, B., and Adem, A. (1999). Decreased plasma insulin-like growth factor-I level in familial Alzheimer's disease patients carrying the Swedish APP 670/671 mutation. *Dement. Geriatr. Cogn Disord.* 10: 446-451.

- (58) Salehi, Z., Mashayekhi, F., and Naji, M. (2008). Insulin like growth factor-1 and insulin like growth factor binding proteins in the cerebrospinal fluid and serum from patients with Alzheimer's disease. *Biofactors* 33: 99-106.
- (59) Tham, A., Nordberg, A., Grissom, F.E., Carlsson-Skwirut, C., Viitanen, M., and Sara, V.R. (1993). Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in cerebrospinal fluid and serum of patients with dementia of the Alzheimer type. *J. Neural Transm. Park Dis. Dement.* Sect. 5: 165-176.
- (60) Watanabe, T., Miyazaki, A., Katagiri, T., Yamamoto, H., Idei, T., and Iguchi, T. (2005). Relationship between serum insulin-like growth factor-1 levels and Alzheimer's disease and vascular dementia. *J. Am. Geriatr. Soc.* 53: 1748-1753.
- (61) Carro, E., Trejo, J.L., Gerber, A., Loetscher, H., Torrado, J., Metzger, F., and Torres-Aleman, I. (2006). Therapeutic actions of insulin-like growth factor I on APP/PS2 mice with severe brain amyloidosis. *Neurobiol. Aging* 27: 1250-1257.
- (62) Nunez, A., Carro, E., and Torres-Aleman, I. (2003). Insulin-like growth factor I modifies electrophysiological properties of rat brain stem neurons. *J. Neurophysiol.* 89: 3008-3017.
- (63) Kelsch, W., Hormuzdi, S., Straube, E., Lewen, A., Monyer, H., and Misgeld, U. (2001). Insulin-like growth factor 1 and a cytosolic tyrosine kinase activate chloride outward transport during maturation of hippocampal neurons. *J. Neurosci.* 21: 8339-8347.
- (64) Blair, L.A. and Marshall, J. (1997). IGF-1 modulates N and L calcium channels in a PI 3-kinase-dependent manner. *Neuron* 19: 421-429.
- (65) Kanzaki, M., Zhang, Y.Q., Mashima, H., Li, L., Shibata, H., and Kojima, I. (1999). Translocation of a calcium-permeable cation channel induced by insulin-like growth factor-I. *Nat. Cell Biol.* 1: 165-170.
- (66) Viard, P., Butcher, A.J., Halet, G., Davies, A., Nurnberg, B., Heblich, F., and Dolphin, A.C. (2004). PI3K promotes voltage-dependent calcium channel trafficking to the plasma membrane. *Nat. Neurosci.* 7: 939-946.