

Project Code: MRG6180078

(รหัสโครงการ)

Project Title: Involvement of neuronal insulin resistant in beta amyloid accumulation and tau hyperphosphorylation in neuronal cell line, SH-SY5Y

(ชื่อโครงการ): บทบาทของภาวะดื้ออินซูลินในเซลล์ประสาทต่อการสะสมของ beta-amyloid และโปรตีน tau ในเซลล์ประสาทชนิด SH-SY5Y

Investigator: Dr. Saranyapin Potikanond, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University

(ชื่อนักวิจัย): ผศ.ดร.พญ.ศรัณยภิญ โพรทิกันนท์
ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

E-mail Address: Saranyapin.p@cmu.ac.th, s@gmail.com

Project Period: May 2, 2018 to May 2, 2020

(ระยะเวลาโครงการ): 2 พฤษภาคม 2561 ถึง 2 พฤษภาคม 2563

Abstract

Part 1 Neuronal insulin resistance has been shown to be associated with cognitive impairment and Alzheimer's disease (AD). Several studies have demonstrated that AD and type 2 diabetes mellitus (T2 DM) shared some risk factors, including amyloidogenesis and brain insulin resistance. Present study shows that incubation of high dose insulin (100 nM) in neuroblastoma cell line, SH-SY5Y for 48 h cause neuronal insulin resistance. The resistance leads to reduce of phosphorylation of insulin signal transduction pathway including insulin receptor, insulin receptor substrate-1 (IRS-1), AKT, and GSK-3 β . These are resulted in accumulation of beta amyloid and tau hyperphosphorylation which is majors marker of Alzheimer's disease.

Part 2 Liraglutide is a long-acting GLP-1 agonist using in T2DM therapy. Several studies showed that liraglutide has beneficial effects on brain function; including the cognitive improvement decreased AD-like characteristics and the neuroprotective effects. However, the effect of liraglutide on the model of neuronal insulin resistance with AD-like characteristics has not been thoroughly investigated. In the present study, the model of neuronal insulin resistance with AD-like characteristics was established by using high dose insulin induced neuronal-insulin-resistance (from part 1). The application of 500 nM liraglutide onto the model of neuronal insulin resistance with AD-like characteristics improved neuronal insulin sensitivity and decreased AD characteristics. Moreover, liraglutide reduced the activity of beta-secretase-1 (BACE-1) enzyme, major enzyme for generating beta amyloid of peptides in the neurons.

These findings suggest that liraglutide is a promising therapy for AD with insulin resistant condition.

บทคัดย่อ

ตอนที่ 1 ภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) ในเซลล์ประสาทมีความสัมพันธ์กับภาวะบกพร่องทางปัญญา (cognitive impairment) และโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) มีหลักฐานมากมายบ่งชี้ว่าโรคอัลไซเมอร์และโรคเบาหวานชนิดที่สอง (Type 2 diabetes mellitus, T2DM) มีปัจจัยเสี่ยงบางประการร่วมกัน เช่น ปัจจัยเสี่ยงเกี่ยวกับภาวะดื้ออินซูลินในสมอง หรือแม้กระทั่งภาวะ amyloidogenesis การศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่าเมื่อใช้อินซูลินขนาดสูงในความเข้มข้น 100 นาโนโมลาร์ เติมลงในเซลล์ประสาทชนิดเอสเอชเอสวายไฟว์วาย (Human neuroblastoma cell-line, SH-SY5Y) เป็นเวลา 48 ชั่วโมง สามารถทำให้เกิดภาวะดื้ออินซูลิน ซึ่งภาวะดื้ออินซูลินทำให้เกิดภาวะการลดลงของกระบวนการเติมฟอสเฟต (phosphorylation) ในส่วนต่างๆของสัญญาณอินซูลิน เช่น ตัวรับอินซูลิน, โปรตีนเอเคที (Akt) และโปรตีนเอสเคทีเบต้า (GSK3 β) และนำไปสู่การสะสมของ โปรตีนแอมิลอยด์เบต้า (Amyloid- β) และการเติมฟอสเฟตของโปรตีนเทา (Tau protein) ซึ่งเป็นลักษณะหลักของโรคอัลไซเมอร์

ตอนที่ 2 ยา liraglutide เป็นยากระตุ้นแบบออกฤทธิ์ยาวของกลูคา곤ไลค์เปปไทด์ชนิดที่หนึ่ง (GLP-1 agonist) ซึ่งนำมาใช้รักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่สอง การศึกษาหลายการศึกษาแสดงให้เห็นว่ายาดังกล่าวนี้ยังมีประโยชน์ต่อการทำงานของสมองอีกด้วย โดยยา liraglutide ให้ผลดีในการช่วยทำให้ภาวะบกพร่องทางปัญญาดีขึ้น, การแสดงลักษณะที่คล้ายโรคอัลไซเมอร์ลดลง และยังช่วยป้องกันระบบประสาทและสมองได้อีกด้วย แต่อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาถึงผลของยา liraglutide ต่อภาวะดื้ออินซูลินของเซลล์ประสาทรวมถึงการแสดงลักษณะที่คล้ายโรคอัลไซเมอร์ที่ชัดเจน ดังนั้นในการศึกษาครั้งนี้จะใช้แบบจำลองภาวะดื้ออินซูลินในเซลล์ประสาท (จากตอนที่ 1) การใช้ยา liraglutide ความเข้มข้น 500 นาโนโมลาร์ในแบบจำลองภาวะดื้ออินซูลินของเซลล์ประสาทนี้พบว่า liraglutide ลดภาวะดื้ออินซูลินและลดลักษณะที่คล้ายโรคอัลไซเมอร์อีกด้วย นอกจากนี้ liraglutide ยังสามารถลดการทำงานของเอนไซม์บีเอซีอี-วันซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สำคัญในกระบวนการก่อให้เกิดโปรตีนแอมิลอยด์เบต้า

การทดลองทั้งหมดนี้แสดงให้เห็นว่าในอนาคต ยา liraglutide อาจนำมาใช้เป็นยาในการรักษาโรคอัลไซเมอร์ที่มีภาวะดื้ออินซูลินในสมองได้

Keywords: Liraglutide; Alzheimer's disease; SH-SY5Y; Tau; Beta-Amyloid; Insulin resistance; BACE - 1

(คำหลัก): ลีรากลูไทด์; โรคอัลไซเมอร์; เซลล์เอสเอชเอสวายไฟว์วาย; โปรตีนเทา; โปรตีนแอมิลอยด์เบต้า; ภาวะดื้ออินซูลิน; เอนไซม์บีเอซีอี-วัน