

ARTÍCULO DE REVISIÓN/ REVISION ARTICLE

## ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS Y CÁNCER: HIPÓTESIS DE SU RELACIÓN INVERSA EN EL ENVEJECIMIENTO

### Neurodegenerative Diseases And Cancer: Hypothesis Of Their Inverse Relationship In Aging.

\* Edgar Vergara Dagobeth<sup>1</sup>, David Andrés Vergara García<sup>2</sup>, Sergio Luis Vergara García<sup>3</sup>

Recibido: mayo 09 de 2014.

Aprobado: junio 25 de 2014.

#### Resumen

En humanos, la senescencia y la apoptosis están asociadas con disminución de las células progenitoras, lo cual lleva a reducción de la capacidad de regeneración de los tejidos. La proteína p16 se considera un marcador de envejecimiento. En ausencia de p16 hay aumento de la regeneración tisular y mayor riesgo de desarrollar tumores. Resulta paradójico que la senescencia sea beneficiosa (supresora de tumor) y al mismo tiempo dañina (enfermedades asociadas al envejecimiento). Desde la década de los 90 se han venido realizando estudios para evaluar la relación inversa observada entre los pacientes con cáncer y pacientes con demencia por Enfermedad de Alzheimer. Hay muchos mecanismos moleculares propuestos que pudieran explicar la relación inversa entre enfermedades neurodegenerativas y el cáncer. El cáncer y la Enfermedad de Alzheimer pueden estar asociados con desregulaciones en las funciones de superposición a nivel celular. El desarrollo y progresión del cáncer se caracteriza por proliferación celular y resistencia a la apoptosis, opuesto a lo que se observa en los trastornos neurodegenerativos. Algunos autores temen que toda esta asociación encontrada entre cáncer y Enfermedad de Alzheimer sea producto de sesgos al momento de evaluar a dichos pacientes. Se necesita seguir realizando nuevas investigaciones para determinar cuáles mecanismos conectan molecularmente las enfermedades neurodegenerativas, como la Enfermedad de Alzheimer, y el cáncer. Se presenta una revisión actualizada de la literatura con respecto a los procesos moleculares que sustentan la relación inversa entre enfermedades neurodegenerativas y el cáncer.

**Palabras Claves:** Enfermedades neurodegenerativas, cáncer, apoptosis, senescencia, neurogénesis.

#### Abstract

In humans, senescence and apoptosis are associated to a decrease of progenitor cells, leading to a reduction of the capability of tissue regeneration. Protein p16 is considered an aging marker. In absence of p16 there is an increase of tissue regeneration and a major risk of developing tumors. It is paradoxical that senescence is beneficial (tumor suppressor) and harmful at the same time (diseases related to aging). From the 1990's studies have been carried out to evaluate the inverse relationship observed between cancer patients and patients with dementia caused by Alzheimer's disease. There are many proposed molecular mechanisms that could explain the inverse relationship between neurodegenerative diseases and cancer. Cancer and Alzheimer's disease can be associated to dysregulations in the superposition functions at cells level. Development and progression of cancer is characterized by cellular proliferation and resistance to apoptosis, contrary to what is observed in neurodegenerative disorders. Some authors fear that all this association found between cancer and Alzheimer's disease to be a product of slants or turns at the moment of evacuating such patients. It is needed to keep carrying out new research projects to determine which mechanisms connect molecularly neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, with cancer. It is presented an updated revision of the literatura related to molecular processes that support the inverse relationship between neurodegenerative diseases and cancer.

**Keywords:** Neurodegenerative diseases, cancer, apoptosis, senescence, p53, Pin 1, neurogenesis.

<sup>1</sup> Médico, cirujano oncólogo de mama, docente asociado de Neuroanatomía y Cirugía, Universidad de Sucre, Sincelejo – Colombia

<sup>2</sup> Médico interno. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Médico interno. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

\*Correspondencia: Correo electrónico: edgar.vergara@unisuc.edu.co

## INTRODUCCIÓN

En el transcurso de la vida, las células poseen dos procesos que le permiten reparar o desechar las alteraciones del ADN, de sus genes; ellos son la apoptosis y la senescencia celular. Si se analizan desde el punto de vista de la carcinogénesis, estos procesos funcionarían como mecanismos supresores de tumores. Y en definitiva, al buscar parar la división celular, se está privilegiando el envejecimiento.

Las células cuentan con mecanismos que monitorean la integridad del material genético, y si hay riesgo, se para el ciclo celular. De inmediato se activan procesos para, uno, solucionar el problema y continuar el ciclo celular; dos, muerte celular (apoptosis); y tres, detención permanente del ciclo celular (senescencia). Las células humanas normales, adoptan un fenotipo senescente cuando presentan un daño moderado del ADN(1-4).

Las proteínas p53, pRB<sub>1</sub>, p14 y p16, participan en los procesos de apoptosis y senescencia celular. Si ellas sufren mutación proliferan los tumores malignos. La p53 exhibe mutaciones en más de 50% de los tumores humanos (5-8).

En humanos la senescencia y la apoptosis están asociadas con disminución de las células progenitoras, lo cual lleva a reducción de la capacidad de regeneración de los tejidos. Los niveles de p14 y p16 aumentan con la edad; y p16 se considera un marcador de envejecimiento. En ausencia de p16 hay aumento de la regeneración tisular y mayor riesgo de desarrollar tumores (9-10).

Las células humanas presentan acortamiento de los telómeros en cada ciclo celular. Cuando los telómeros alcanzan una longitud crítica, la célula adquiere un fenotipo senescente (11).

Las mutaciones, el daño en el ADN y algunas infecciones virales son factores iniciadores de la carcinogénesis en el envejecimiento; pero sólo pasa a la fase de promoción del

cáncer, si se asocia al funcionamiento inadecuado de los procesos de la apoptosis y la senescencia celular. Sin embargo las mutaciones acumuladas a través del tiempo harían avanzar la carcinogénesis en la vejez. Aunque también puede estar asociado a la inmunosenescencia y a la secreción de factores de crecimiento por parte de la célula senescente (12-16).

Resulta paradójico que la senescencia sea beneficiosa (supresora de tumor) y al mismo tiempo dañina (enfermedades asociadas al envejecimiento). Entre estas enfermedades, se encuentran las relacionadas con neurodegeneración, Enfermedad de Alzheimer (EA) y Enfermedad de Parkinson (EP) (17).

La Enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo de causa y patogénesis desconocida, que primariamente afecta a personas de edad avanzada; es excepcional que ocurra por debajo de 60 años. Su incidencia y prevalencia se incrementa exponencialmente con la edad. La EA es ligeramente más común en mujeres que en hombres, con un riesgo relativo de 1.5; esta relación no parece ser explicada por la mayor longevidad de las mujeres. También se presentan formas heredadas de EA, todas autosómicas dominantes, que rutinariamente debutan antes de los 65 años, y frecuentemente en la quinta década o antes. Este tipo de presentación representa menos del 5% de todos los casos de Enfermedad de Alzheimer. Los pacientes con síndrome de Down desarrollan EA a más temprana edad, de 10 a 20 años antes que la población general con EA.

Las principales manifestaciones clínicas de la Enfermedad de Alzheimer son alteración de memoria selectiva y demencia. La EA es la causa más común de demencia. Aunque hay tratamientos disponibles que pueden modular el curso de la enfermedad y/o mejorar algunos síntomas, no hay cura, y la enfermedad inevitablemente progresa en todos los pacientes (18-21).

La Enfermedad de Parkinson fue descrita por James Parkinson en su monografía clásica en 1817, "Un ensayo sobre la parálisis agitada". La EP es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta entre 100 a 200 por 100.000 personas luego de los 40 años, y cerca de 1 millón de personas sólo en Norteamérica. Es poco común en personas menores de 40 años, y la incidencia de la enfermedad aumenta rápidamente después de los 60 años, con una edad media al diagnóstico de 70.5 años. Mientras que la EP ha sido tradicionalmente considerada un trastorno del sistema motor, es ahora reconocida como una condición compleja con diversas características clínicas; que incluyen manifestaciones neuropsiquiátricas y otras manifestaciones no motoras, además, de su sintomatología motora (22-26).

La incidencia de la EA y el cáncer aumentan con el paso de la edad, y ambos se caracterizan por comportamiento celular anormal, pero opuesto. La EA es una consecuencia de la incapacidad de células neuronales dañadas de renovarse y repararse (neurodegeneración), y el cáncer es consecuencia del control del proceso fundamental de renovación celular y reparación tisular representado por replicación celular; en otras palabras, en la EA la apoptosis está aumentada, mientras que en el cáncer hay una excesiva replicación celular.<sup>27-29</sup>

Una baja incidencia de la demencia por EA en personas quienes tienen cáncer, y menos cáncer en personas con demencia por EA, ha sido reportado (29-31). Una relación similar ha sido observada entre el cáncer y otros trastornos neurodegenerativos, como la EP (32).

#### REFERENCIA DE RELACIÓN INVERSA

Desde la década de los 90s se han venido realizando estudios para evaluar la relación inversa observada entre los pacientes con cáncer y pacientes con demencia por Enfermedad de Alzheimer (33-35).

Investigadores de la facultad de medicina de Albert Einstein en Nueva York, (36) estudiaron la incidencia de enfermedad de Alzheimer en pacientes con cáncer de piel no melanoma, obteniendo resultados sugestivos de que personas que tienen cáncer de piel pueden tener menos probabilidades de desarrollar EA que las personas que no tienen cáncer de piel.

El estudio se basó en el seguimiento a 1002 adultos de 70 años o más durante aproximadamente 3.7 años. Los participantes vivían en la comunidad y no tenían demencia al inicio del estudio. Un total de 109 participantes tenían cáncer de piel no-melanoma antes de que fuesen involucrados en el estudio. Durante el estudio, 32 participantes desarrollaron cáncer de piel y 126 desarrollaron demencia, incluyendo 100 con EA. De los 141 individuos con cáncer de piel, dos desarrollaron EA. La conclusión del estudio fue que los individuos que tenían cáncer de piel tenían casi 80% menos probabilidad de desarrollar Enfermedad de Alzheimer que las personas que no tenían cáncer de piel.

Roe y colaboradores (31) en un estudio semejante encontraron que en adultos de edad avanzada, la prevalencia de EA estaba a través del tiempo asociada con un riesgo reducido de cáncer, y una historia de cáncer estaba asociada con un riesgo reducido de EA; pero esta relación no se observaba con la demencia de tipo vascular.

Musicco y colaboradores, (37) examinaron la incidencia de EA y cáncer en una muestra representativa de una población de adultos de 60 o más años de edad en el norte de Italia. Ellos encontraron que las personas con incidencia de EA (n=2832) tenían menos probabilidades de desarrollar cáncer en el futuro, y personas con incidencia de cáncer (n=21451) tenían menos probabilidades de desarrollar posteriormente EA. Específicamente, cuando se compara a la población general de personas de la misma edad y sexo, el riesgo de EA entre individuos con cáncer, este estaba reducido en un 35%, y el

riesgo de cáncer entre aquellos con EA este estaba reducido en un 43%.

En términos generales, el diseño del estudio se basó en 2 escenarios de análisis. Primero, para personas con un diagnóstico incidental de la enfermedad de interés (eg., cáncer), compararon la incidencia de la ocurrencia de otras enfermedades (e.g., EA) en los periodos antes y después del diagnóstico de la enfermedad de interés. Si el bajo diagnóstico de la otra enfermedad se debía al diagnóstico de la enfermedad de interés, entonces una baja incidencia de la otra enfermedad debería tender a ocurrir solo después del diagnóstico de la enfermedad de interés, no antes. Por ejemplo, los autores encontraron que había una tasa similar y más baja de diagnóstico de EA para personas con incidencia de cáncer antes y después del diagnóstico del cáncer comparado con individuos quienes no tenían cáncer. Segundo, los autores compararon la incidencia de otras enfermedades en el subgrupo con la enfermedad de interés respecto a la incidencia de la otra enfermedad en la población más grande. En otras palabras, miraron si la incidencia de EA entre las personas con cáncer era similar a la incidencia encontrada en la población más grande, que incluía personas con y sin cáncer.

Considerado en conjunto con trabajos recientes de otros autores que han estudiado la relación epidemiológica de la EA y el cáncer usando diferentes muestras, métodos de verificación y diseños de estudios, los resultados de estos análisis se suman a la evidencia creciente que sugiere que hay una relación inversa entre el desarrollo de EA y cáncer (31, 38,39).

### MECANISMOS MOLECULARES

Hay muchos mecanismos moleculares propuestos que pudieran explicar la relación inversa entre enfermedades neurodegenerativas y el cáncer. Específicamente, el cáncer y la Enfermedad de Alzheimer pueden estar asociados con desregulaciones en las fun-

ciones de superposición a nivel celular (40-44).

El desarrollo y progresión del cáncer se caracteriza por proliferación celular y resistencia a la apoptosis, lo opuesto a lo que se observa en los trastornos neurodegenerativos. Así que alteraciones en la actividad de moléculas claves, involucradas en las vías de supervivencia, relacionadas con la decisión de reparar el daño encontrado y sobrevivir, o proceder hacia la muerte por apoptosis pueden explicar una tendencia ya sea a desarrollar un tumor o un trastorno neurodegenerativo, como la Enfermedad de Alzheimer.

Si se estudia el *Tp53*, el prototipo de gen supresor de tumores, normalmente encargado de monitorizar el daño en el DNA, está inactivado en alrededor de 50% de los cánceres; permitiendo una proliferación celular anómala. Por otro lado, hay evidencia de niveles elevados de *p53* en los cerebros de pacientes diagnosticados con EA y muchos otros trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Parkinson (45).

Otra molécula que tiene un rol crucial en la Enfermedad de Alzheimer y el cáncer es el gen *Pin1*. Este gen *Pin1* participa en la regulación del procesamiento de la proteína precursora de amiloide (PPA) y la producción de  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ A), como también en facilitar la desfosforilación de tau, restaurando su unión normal a los microtúbulos; es decir, si se presenta baja expresión del gen aparece la EA. Por otro lado, el gen *Pin1* también participa en la activación de múltiples vías oncogénicas de tumorigénesis, y la sobreexpresión del gen *Pin1* está presente en muchos cánceres humanos tales como el de mama, pulmón, próstata, colon e hígado(46).

Finalmente, otro mecanismo que puede explicar una relación inversa entre el cáncer y la Enfermedad de Alzheimer se relaciona con alteraciones en la neurogénesis. Nuevas neuronas que proliferan y se integran en circuitos existentes en el giro dentado son

importantes para el aprendizaje y la memoria, y por tanto una desregulación de este proceso se ha propuesto como participante en la Enfermedad de Alzheimer. De manera interesante, muchas de las vías de transducción de señales involucradas en el desarrollo del cáncer son las mismas involucradas en la regulación de la proliferación y diferenciación de progenitores neuronales; pero actuando a la inversa de acuerdo a su activación (47, 48).

La otra condición neurodegenerativa, asociada con el envejecimiento, es la Enfermedad de Parkinson. Y se ha reportado que vías de señalización comunes regulando la muerte y supervivencia celular también han sido sugeridas como responsables de la disminución de riesgo de la mayoría de cánceres entre personas con esta condición (49-51).

### DISCUSIÓN

A pesar de todo lo anteriormente mencionado, algunos autores temen que toda esta asociación encontrada entre cáncer y Enfermedad de Alzheimer sea producto de sesgos al momento de evaluar a dichos pacientes. (52). Ellos alegan que, primero, tanto el cáncer y la demencia por Enfermedad de Alzheimer limitan la expectativa de vida de las personas afectadas y además reducen la duración de la vida para la ocurrencia de otras enfermedades. Segundo, la presencia de una enfermedad podría obscurecer el diagnóstico de otros trastornos, porque cualquier síntoma de inicio reciente en pacientes con demencia por EA o de cáncer puede ser interpretada como una consecuencia de la enfermedad primaria ya diagnosticada. Finalmente, el declive cognitivo debido a la neurodegeneración por EA puede ser falsamente interpretado como un efecto adverso no deseado de la quimioterapia en pacientes con cáncer (53)

### CONCLUSIÓN

Se necesita seguir realizando nuevas investigaciones para determinar, cuál de estos me-

canismos, conectan molecularmente, las enfermedades neurodegenerativas, como la Enfermedad de Alzheimer y el cáncer. Sin embargo, no importa cuál sea el mecanismo particular que subyace en la relación inversa entre cáncer y neurodegeneración, si estas investigaciones futuras, ofrecen nuevos conocimientos que puedan ayudar a obtener un mejor entendimiento, de ambas enfermedades, y el desarrollo de nuevos tratamientos.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Li J, Lee B, Lee AS. Endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis: multiple pathways and activation of p53-up-regulated modulator of apoptosis (PUMA) and NOXA by p53. *J Biol Chem* 2006; 281 (11):7260- 70.
2. Wyllie AH. "Where, O death is thy sting?" A brief review of apoptosis biology. *Mol Neurobiol* 2010; 42 (1):4-9.
3. Collado M, Blasco MA, Serrano M Cellular senescence in cancer and aging. *Cell*, 2007; 130:223-33.
4. Chen Q, Bartholomew JC, Campisi J, Acosta M, Reagan JD, Ames BN. Molecular analysis of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced senescent-like growth arrest in normal human fibroblast: p53 and Rb control G(1) arrest but not cell replication. *Biochem J* 1998; 332: 43-50.).
5. Michaloglou Ch, Vredeveld LC, Soengas MS, Denoyelle Ch, Kuilman T, van der Horst CH. et al. BRAFE600-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi. *Nature*, 2005; 436: 720-24.
6. Lanigan F, Geraghty JG, Bracken AP. Transcriptional regulation of cellular senescence. *Oncogene* 2011;30(26):2901-11
7. Collado M, Serrano M. Senescence in tumours: evidence from mice and humans. *Nat Rev Cancer* 2010; 10 (1):51-7.
8. Olivier M, Hollstein M, Hainaut P. TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use. *Cold*

- Spring Harb Perspect Biol*, 2010; 2:a001008.
9. Krishnamurthy J, Torrice Ch, Ramsey M, Kovalev G, Regaiey K, Su L, Ink4a/Arf expression is a biomarker of aging. *J Clin Invest*, 2004; 114 (9):1299-1307.
  10. Ressler S, Bartkova J, Niederegger H, Bartek J Scharffetter-Kochanek K, Jansen-Dürr P et al. p16INK4A is a robust in vivo biomarker of cellular aging in human skin. *Aging Cell* 2006; 5:379-389.
  11. Campisi J, Warner HR. Aging in mitotic and postmitotic cells. En: Gilchrist BA, Bohr VA, editors. *The Role of DNA Damage and Repair in Cell Aging*. Amsterdam, Netherland: Elsevier Science Publishers; 2001. P.1-16.
  12. Yeung SJ, Pan J, Lee ME. Roles of p53, MYC and HIF-1 in regulating glycolysis - the seventh hallmark of cancer. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65(24):3981- 99.
  13. Negrini S, Gorgoulis VG, Halazonetis TD, Genomic instability--an evolving hallmark of cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010;11(3) :220-28
  14. Stephens PJ, Greenman CD, Fu B, Yang F, Bignell Gr, Mudie LJ, et al. Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development. *Cell* 2011; 144 (1) :27-40.
  15. Fulop T, Kotb R, Fortin CF, Pawelec G, De Angelis F, Larbi A. Potential role of immunosenescence in cancer development. *Ann N Y Acad Sci*, 2010; 1197:158-65.
  16. Coppe JP, Desprez PY, Ketolica A, Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol*, 2010; 5: 99-118.
  17. Kim SH, Kaminker P, Campisi J. Telomeres, aging and cancer: In search of a happy ending. *Oncogene* 2002; 21(4):503-11.
  18. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, et al. Alzheimer's disease. *Lancet* 2011; 377:1019.
  19. Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging* 1997; 18:351.
  20. Fratiglioni L, Viitanen M, von Strauss E, Tontodonati V, Herlitz A, Winblad B. Very old women at highest risk of dementia and Alzheimer's disease: incidence data from the Kungsholmen Project, Stockholm. *Neurology* 1997; 48 (1):132.
  21. Schupf N, Kapell D, Nightingale B, Rodriguez A, Tycko B, Mayeux R, Earlier onset of Alzheimer's disease in men with Down syndrome. *Neurology* 1998; 50:991.
  22. Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2002; 14: 223- 36.
  23. Lais B, Tsui J. Epidemiology of Parkinson's disease. *BCMJ*, 2001; 43(3): 133-137
  24. Lang AE, Lozano A. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med* 1998; 339:1044.
  25. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Bernstein,AL, Fross R, Leimpeter A, et al. *Am. J. Epidemiol.* 2003; 157 (11): 1015- 22
  26. Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol* 2006; 59(4):591-6
  27. DePinho RA. The age of cancer. *Nature* 2000; 408:248–254.
  28. Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia: a metaanalysis. *Neurology* 1998; 51:728–733.
  29. Driver JA, Beiser A, Au R, et al. Inverse association between cancer and Alzheimer's disease: results from the Framingham Heart Study. *BMJ* 2012; 344:e1442.
  30. Roe CM, Behrens MI, Xiong C, Miller JP, Morris JC. Alzheimer disease and cancer. *Neurology* 2005;64:895–898.
  31. Roe CM, Fitzpatrick AL, Xiong C Sieh W, Kuller L, Miller JP, et al. Cancer linked to Alzheimer disease but not vascular dementia. *Neurology* 2010; 74:106–112.
  32. Bajaj A, Driver JA, Schernhammer ES. Parkinson's disease and cancer risk: a

- systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 697–707.
33. DeSouky AL. The relationship between cancer and Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 1075.
  34. Yamada M, Sasaki H, Mimori Y, Kasagi F, Sudoh S, Ikeda J, et al. Prevalence and risks of dementia in the Japanese population: RERF's adult health study Hiroshima subjects. Radiation Effects Research Foundation. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47:189–95.
  35. Tirumalasetti F, Han L, Birkett DP. The relationship between cancer and Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39:840.
  36. White R et al. Nonmelanoma skin cancer is associated with reduced Alzheimer disease risk. *Neurology* 2013; 80:1966–1972.
  37. Musicco M, Adorni F, Di Santo S, Prinelli F, Pettenati C, Caltagirone C, et al. Inverse occurrence of cancer and Alzheimer disease: a population-based incidence study. *Neurology* 2013; 81:322–328.
  38. Roe CM, Behrens MI, Xiong C, Miller JP, Morris JC. Alzheimer disease and cancer. *Neurology* 2005; 64: 895–898.
  39. Driver JA, Beiser A, Au R, et al. Inverse association between cancer and Alzheimer's disease: results from the Framingham Heart Study. *BMJ* 2012; 344.
  40. Behrens MI, Lendon C, Roe CM. A common biological mechanism in cancer and Alzheimer's disease? *Curr Alzheimer Res* 2009; 6:196–204.
  41. Tabarés-Seisdedos R, Rubenstein JL. Inverse cancer comorbidity: a serendipitous opportunity to gain insight into CNS disorders. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14:293–304.
  42. Jope RS, Yuskaitis CJ, Beurel E. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3): inflammation, diseases, and therapeutics. *Neurochem Res* 2007; 32:577–595
  43. Lu KP, Zhou XZ. The prolyl isomerase PIN1: a pivotal new twist in phosphorylation signaling and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8:904–916.
  44. Li T, Wen H, Brayton C, et al. Moderate reduction of  $\gamma$ -secretase attenuates amyloid burden and limits mechanism-based liabilities. *J Neurosci* 2007; 27:10849–10859.
  45. Vousden KH, Lane DP. p53 in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8:275–283.
  46. Lu KP. Pinning down cell signaling, cancer and Alzheimer's disease. *Trends Biochem Sci* 2004; 29: 200–209.
  47. Lazarov O, Mattson MP, Peterson DA, Pimplikar SW, van Praag H. When neurogenesis encounters aging and disease. *Trends Neurosci* 2010; 33:569–79.
  48. Gage FH. Molecular and cellular mechanisms contributing to the regulation, proliferation and differentiation of neural stem cells in the adult dentate gyrus. *Keio. J Med* 2010; 59:79–83.
  49. Driver JA, Logroscino G, Buring JE, Gaziano JM, Kurth T. A prospective cohort study of cancer incidence following the diagnosis of Parkinson's disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16 (6):1260–65.
  50. Inzelberg R, Jankovic J. Are Parkinson disease patients protected from some but not all cancers? *Neurology* 2007; 69:1542–50.
  51. Kim RH, Mak TW. Tumours and tremors: how PTEN regulation underlies both. *Br J Cancer* 2006; 94:620–624.
  52. Bennett DA, Leurgans S. Is there a link between cancer and Alzheimer disease? *Neurology* 2010; 74:100–101.
  53. Hutchinson AD, Hosking JR, Kichenadasse G, Mattiske JK, Wilson C. Objective and subjective cognitive impairment following chemotherapy for cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2012; 38:926–934.