

Alzheimer e Câncer: uma linha tênue

Alzheimer and Cancer: a tenue line

Heraldo Carvalho Lopes¹, Gustavo Victor Lucas e Silva¹, Francisco Clezion Franca Vasconcelos Junior¹, Daniela Moura Parente Férrer de Almeida¹

Resumo

A Doença de Alzheimer (DA) é a causa de demência mais frequente nas sociedades ocidentais. Com o intuito analisar a relação entre os diversos tipos de câncer e este distúrbio neurodegenerativo, enfatizando a base genética para a explicação de tal correlação, fez-se uma revisão de literatura entre março e junho de 2017, realizada com artigos publicados entre 2012 e 2016, em buscas feitas nas bases de dados Scielo, Pubmed e Medline, em português e em inglês, utilizando os Descritores em Ciências da Saúde publicados pela Biblioteca Virtual em Saúde, "Relação", "Alzheimer" e "Câncer". Observou-se que a DA é multifatorial, sendo que suas causas não estão completamente elucidadas até o momento, porém a literatura evidencia polimorfismo da apoE. Assim como a DA, o câncer pode apresentar mutações podem ocorrer em qualquer uma das etapas de crescimento e diferenciação celular. Baseado nisso, vários estudos demonstram a associação "protetora" entre a DA e o câncer. Estudos epidemiológicos adicionais devem ser realizados para confirmar ainda mais essa relação, com análises estratificadas aplicadas para determinar se este fenômeno tem relação entre a presença dessa doença neurodegenerativa e a ausência de alguns tipos de câncer.

Palavras-chave: Relação, Alzheimer, Câncer.

Abstract

Alzheimer's Disease (AD) is the most frequent cause of dementia in western societies. In order to analyze the relationship between the different types of cancer and this neurodegenerative disorder, emphasizing the genetic basis for the explanation of such correlation, a literature review was made between March and June of 2017, with articles published between 2012 and 2016, In searches made in the Scielo, Pubmed and Medline databases, using the descriptors of *Medical Subject Headings* "Relationship", "Alzheimer's" and "Cancer". It was observed that AD is multifactorial, and its causes are not completely elucidated so far, but the literature evidences apoE polymorphism. Like AD, cancer can present mutations can occur in any of the stages of cell growth and differentiation. Based on this, several studies demonstrate the "protective" association between AD and cancer. Additional

372

1. Centro Universitário UNINOVAFAPI Coordenação de Graduação em Biomedicina Teresina, Piauí, Brasil, Brasil
E-mail do primeiro autor: heraldocl1997@gmail.com

epidemiological studies should be performed to further confirm this relationship, with stratified analyzes applied to determine if this phenomenon is related to the presence of this neurodegenerative disease and the absence of some types of cancer.

Keywords: Relationship, Alzheimer's, Cancer

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo multifatorial progressivo complicado e a mais comum em idosos, que é acompanhada pelo comprometimento progressivo da memória e da função cognitiva. Descrita pelo neuropatologista alemão Alois Alzheimer, essa patologia comporta-se pela presença de placas senis com depósitos extracelulares de proteína β -amiloide, uma proteína que se acopla às placas causando danos às células cerebrais, e com emaranhados fibrilares compostos de proteínas Tau hiperfosforilada. Acredita-se que estas placas estão relacionadas com o grau de demência nos afetados.¹

A DA é a causa de demência mais frequente nas sociedades ocidentais. Nos EUA, cerca de 5,5 milhões de pessoas são afetados e a prevalência mundial é estimada em até 24 milhões. Dado que tanto os países desenvolvidos como os países em desenvolvimento estão envelhecendo, rapidamente, espera-se que a frequência duplique a cada 20 anos até 2040. A magnitude do aumento iminente devido ao envelhecimento da sociedade é um problema

de saúde pública considerável, uma vez que haverá aumento nos gastos da saúde com essa doença.²

No Brasil, com o aumento da expectativa de vida da população, onde cerca de 15 milhões de pessoas estão acima dos 60 anos de idade, estima-se que 6% destes indivíduos sofram de DA. Estudos mostram uma prevalência de 7,1% de pessoas com demência acima dos 65 anos, onde a mesma se responsabiliza por 55% dos casos. Estes são os dados da Associação Brasileira de Alzheimer (Abraz).³

Com o envelhecimento da população global, DA e o câncer tornaram-se a principal causa de morte na maioria das sociedades em todo o mundo. Uma série de estudos recentes revelaram uma nova correlação inversa na prevalência de DA e câncer em vários grupos étnicos. Tal fenômeno aponta, provavelmente, para algum tipo de processo celular competitivo, entre as duas doenças. Decodificando esse fenômeno pode permitir uma melhor compreensão dos fatores patogênicos para DA e / ou câncer, sendo assim um caminho para o desenvolvimento de

novas estratégias terapêuticas para essas doenças.⁴

Através das evidências apresentadas, esta pesquisa se propõe a analisar a relação entre os diversos tipos de câncer a Doença de Alzheimer, enfatizando a base genética para a explicação de tal correlação, através de dados disponíveis na literatura atual.

Métodos

Esse artigo confeccionado entre fevereiro e junho de 2017, consiste em uma revisão de literatura realizada com artigos publicados entre 2012 e 2016, no qual realizou-se uma busca de artigos científicos específicos publicados que especificassem o tema idealizado para esse trabalho. Essa busca foi feita nos bancos de dados Scielo e Pubmed, na base de dados Medline. A pesquisa nesses bancos de dados foi feita usando-se Descritores em Ciências da Saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) desenvolvido a partir do Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine, em que foi possibilitado o uso de termos comuns na língua inglesa e portuguesa, o que possibilitou a procura de artigos que discutissem o assunto relevante para esse trabalho. As palavras-chave utilizadas na busca foram "Relationship", "Alzheimer's", "Cancer", "Relação", "Alzheimer" e "Câncer".

O critério de inclusão para os estudos encontrados foram a exposição de uma

discussão acerca da possibilidade de haver comprovação científica entre a relação de que pacientes diagnosticados e que receberam tratamento para doença de Alzheimer tenham uma menor chance de desenvolver algum tipo de câncer na posteridade, comparando com a epidemiologia do câncer na região. Além disso, debates sobre distintos pontos de vista de especialistas dessas áreas acerca desses assuntos também foram explorados. Os critérios de exclusão foram estudos que abordassem o Alzheimer ou o câncer de modo isolado ou os estudos no qual pacientes foram diagnosticados primeiramente com câncer e posteriormente foi acometido pela doença de Alzheimer.

Resultados e discussão

Particularmente na última década, tem surgido uma evidência de relações intrigantes entre câncer e doenças neurodegenerativas. Após a leitura de 22 trabalhos publicados nos últimos cinco anos, observando a relação entre a Doença de Alzheimer e o câncer, elencou-se as três categorias a seguir:

Bases genéticas da etiopatogenia da Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) é manifestada por meio da demência, que se inicia com pequenas falhas e lapsos quase imperceptíveis de memória que, ao longo do desenvolvimento desta enfermidade,

lentamente se agrava e, em casos mais graves, torna-se incapacitante. A principal dificuldade cognitiva refere-se à memória explícita, enquanto a memória de procedimento está geralmente preservada.⁵

A DA é multifatorial, sendo que suas causas não estão completamente elucidadas até o momento. Fatores ambientais e genéticos estão relacionados ao desenvolvimento da doença. Na forma geneticamente complexa ou esporádica do Alzheimer o alelo $\epsilon 4$ do gene APOE é um fator de risco estabelecido. Além deste, através do avanço nas técnicas de identificação, variantes de outros genes têm sido associadas à demência, em especial genes de proteínas do sistema imunológico, do metabolismo de lipídeos e genes envolvidos no funcionamento sináptico.⁶

Oliveira⁷ em um estudo experimental observou uma particular associação da hipercolesterolemia familiar e o desenvolvimento de prejuízos cognitivos característicos da doença de Alzheimer, pois alterações na expressão gênica hipocampal e cortical de proteínas envolvidas no processamento e metabolismo de lipoproteínas e na indução do processo apoptótico, pareciam envolvidas no comprometimento neuronal.

O estabelecimento da DA deve-se ao acúmulo de eventos genéticos e ambientais. Cada um desses eventos contribui com pequenos efeitos que resultam, em conjunto, no estabelecimento da doença com diferentes

graus de severidade. Sabemos hoje que mutações nos genes codificadores para a APP [Amyloid b (A4) precursor protein], apoE (apolipoprotein E), PSEN1 (presenilin 1) e PSEN2 (presenilin 2) são consistentemente associadas com o estabelecimento da DA. Esses genes localizam-se em diferentes cromossomos e pelo menos alguns deles devem participar de uma via neuropatogênica comum, que culmine com o desencadeamento da doença. Esses quatro genes são, até o dia de hoje, os mais importantes e mais consistentes marcadores para a DA. No entanto, as alterações nos mesmos não são suficientes nem necessárias para explicar todos os casos de DA.⁸

Uma das primeiras alterações moleculares associadas com o estabelecimento da DA foi o polimorfismo da apoE (19q13.2) na sua variante denominada E4. O envolvimento do alelo $\epsilon 4$ com o desenvolvimento da DA em casos esporádicos e familiares, assim como o fator protetor do alelo $\epsilon 2$, são achados sólidos repetidos em diversas populações, incluindo um recente estudo em amostra brasileira.⁹ Segundo os mesmos autores, o reconhecimento de que alelos polimórficos da apoE acarretam uma predisposição maior para o aparecimento da DA sugere que outros genes também possam atuar na patogênese da DA.⁹

Além disso, muitas evidências sugerem que as mitocôndrias tenham um papel central

em doenças neurodegenerativas, em razão de seu papel na regulação da morte celular. As mutações no DNA mitocondrial e o estresse oxidativo contribuem para o envelhecimento, sendo o maior fator de risco para doenças neurodegenerativas reativas.¹⁰

Em relação ao tratamento, Kálai et al.¹¹ mostrou em seu estudo que uma combinação de inibidores da acetilcolinesterase com compostos dirigidos a outros fatores patogênicos pode oferecer vários benefícios, pelo menos na melhora do quadro clínico desta doença.

Fatores genéticos para o desenvolvimento do câncer

Câncer é um termo genérico usado para designar um grande grupo de doenças que pode afetar diferentes partes do organismo. Apesar da sua diversidade, o câncer apresenta características comuns: células cancerígenas (ou tumorais) apresentam desregulação nos mecanismos de controle do crescimento e proliferação, permitindo a formação de um agregado de células anormais (tumor).¹²

Prado¹³ expõe em seu estudo sobre a influência dos hábitos de vida no desenvolvimento do câncer, que certas substâncias mutagênicas, chamadas carcinógenos, podem causar alterações genéticas que causam o câncer. Dentre eles estão as substâncias químicas presentes no fumo, em conservantes de carnes e embutidos

em geral, a luz ultravioleta do sol, as radiações ionizantes de fontes radioativas, além das bebidas alcóolicas. São também agentes cancerígenos vários tipos de substâncias químicas como herbicidas, pesticidas e fungicidas que, utilizados de forma indiscriminada pelos agricultores no cultivo de verduras, hortaliças e demais produtos destinados ao consumo humano, podem gerar tumores malignos, sendo que mais de 80% da exposição humana a tais agentes causam o câncer.

Durante o desenvolvimento do tumor, vários eventos celulares podem ser desregulados. Dentre eles podemos citar o aumento do crescimento e proliferação, uma maior resistência ao mecanismo de morte celular e maior suscetibilidade a instabilidade genômica e mutações, possibilitando às células tumorais acumular alterações em seu DNA. Essa desregulação é um reflexo principalmente de alterações na atividade ou expressão das proteínas constituintes das vias de sinalização celular.¹⁴

A desregulação das vias de sinalização celular, causada geralmente por aumento/diminuição da atividade ou expressão de seus constituintes proteicos, pode levar ao descontrole de eventos fisiológicos e desencadear variados tipos de doenças, incluindo o câncer.¹²

As mutações podem ocorrer em qualquer uma das etapas de crescimento e

diferenciação celular. O acúmulo destas mutações é que pode resultar na desregulação progressiva do crescimento e originar uma célula tumoral. Os genes do câncer foram classificados em três categorias: os genes supressores tumorais, os oncogenes e os que participam do reparo do DNA.¹⁵

Os produtos dos genes supressores tumorais suprimem a formação de tumores controlando o crescimento celular. As mutações de perda de função resultam na inativação do supressor tumoral e levam a proliferação celular descontrolada. Os proto-oncogenes codificam proteínas reguladoras essenciais para a proliferação celular normal, controlando o crescimento e a diferenciação celular, e quando mutados originam os oncogenes. O processo de malignização de uma célula normal tem origem na ativação de oncogenes e/ou na inativação de genes supressores de tumor. As proteínas que induzem a proliferação celular são codificadas por proto-oncogenes. Tais genes só são expressos em certos momentos do desenvolvimento do indivíduo, mas podem sofrer mutações que os tornam ativos; nesse caso passam a ser oncogenes.¹³

Uma possibilidade de rompimento do crescimento celular normal seria a superexpressão de um gene; verificou-se que o gene c-src expresso em pequenas quantidades em células normais e em maior quantidade em células tumorais. Esses proto-oncogenes

podem se transformar em oncogenes por uma mutação na seqüência do DNA, pela transferência (translocação) do gene para outro local do genoma ou amplificação do gene.¹⁶

A maioria dos oncogenes atua em mutação de ganho de função que levam a desregulação do controle do ciclo celular. Essas mutações são somáticas e levam a cânceres esporádicos. Nos genes de reparo do DNA os defeitos herdados levam uma alta frequência de mutações somáticas, que ao afetarem as vias que regulam a proliferação celular, ocasionando o surgimento do tumor.¹⁷

Parreiras et al.¹³, em um estudo específico do câncer colorretal, mostrou que o estudo do câncer tem levado à introdução de novas armas propedêuticas e terapêuticas no combate à doença. Além disso, percebeu que o uso de drogas-alvo é realidade, assim como novos testes genéticos têm sido propostos, como a detecção de instabilidade de microssatélite e o sequenciamento de DNA para definição de mutações genéticas específicas relacionadas ao câncer.

Maia e colaboradores¹⁸ mostrou em seu estudo relacionado a câncer de mama, que a pesquisa de genes de suscetibilidade pode ser usada como medida de profilaxia para o desenvolvimento desse tipo de câncer, como no caso de mastectomias.

Evidências científicas da relação entre o câncer e a Doença de Alzheimer

Discussões recentes, debatem que muitos genes relacionados a regulação, proliferação e sobrevivência celular ou apoptose são alteradas em cérebro de portadores de DA, resultando em um estado propenso a morte (fenótipo DA). Por instantes, o gene supressor de tumor p53 pode ser supra regulado no cérebro de pacientes com DA. Essa proteína interage com o gene NIMA 1 (Pin1), que é super expressado em alguns tipos de câncer humano.¹⁹

Identificou-se originalmente Pin1, durante um *screen* para agentes anti-neoplásicos, como uma proteína humana que não só pode interagir fisicamente com o NIMA quinase mitótica, mas também suprime funcionalmente sua capacidade de induzir catástrofe mitótica em leveduras. A Pin1 agora é conhecida por desempenhar um papel importante em muitos processos celulares, incluindo o ciclo celular e sinalização celular, regulação da transcrição e splicing, e manutenção de proteínas neuronais, incluindo beta-amilóide e tau.²⁰

Estudos de ratos deficientes em Pin1 sugerem que ela trabalha para preservar a integridade celular em face do envelhecimento. Os ratos com baixos níveis de Pin1 parecem normais até cerca de metade do tempo de vida, quando desenvolvem sinais difusos de envelhecimento prematuro, incluindo neurodegeneração, osteoporose, atrofia da pele e retina, perda de massa

corporal e encurtamento acelerado dos telômeros.²¹

A função fisiológica do Pin1 nos neurônios não é totalmente compreendida, mas é expressa em níveis muito altos. Pin1 é conhecida por regular proteínas neuronais importantes, tais como tau, proteína precursora de amilóide (APP), leucemia de células mielóides sequência-1 (MCL-1) e gefirina. A função da APP permanece mal compreendida, mas é provável que seja necessária para estabilizar os microtúbulos que formam o andaime neuronal e servir como canais de transporte entre o corpo da célula e a sinapse.²²

As formas familiares de DA são uniformemente associadas a mutações em genes envolvidos no processamento da proteína precursora amilóide (APP). Patologicamente, AD é caracterizada pela agregação de péptidos beta-amilóides anormais (A β) em oligômeros e placas e o acúmulo de proteína tau hiperfosforilada em emaranhados neurofibrilares (NFTs).²³

Em contraste com o câncer, a função Pin1 é inibida na DA humana por múltiplos mecanismos, incluindo a baixa regulação de Pin1, a oxidação Pin1, a fosforilação Pin1 ou o sequestro Pin1 ou mesmo os possíveis polimorfismos do promotor Pin1. Os ratos Pin1 baixa desenvolvem uma síndrome semelhante à DA caracterizada por tau hiperfosforilada e neurodegeneração. Eles também

exibem o processamento patogênico da APP, levando à acumulação de A β .²⁴

Atualmente, Pin1 é o único gene conhecido até agora que quando excluído pode produzir patologia de emaranhados e placas. Quando em suas conformações trans, tau e APP são saudáveis e funcionais.²⁵

A célula usa a fosforilação dirigida por prolina para ajudar a coordenar as vias de sinalização na proliferação celular e, portanto, a superexpressão Pin1 pode levar à super regulação simultânea de muitas vias oncogênicas. Sob condições fisiológicas, a expressão e a atividade Pin1 são altamente reguladas, desempenhando um papel fundamental na progressão do ciclo celular normal. A progressão é regulada por ciclinas e cinases dependentes de ciclina (CDKs), e a transição do estado de repouso (G0) para a primeira fase do ciclo celular (G1) é controlada pelo complexo ciclina D-cdk4,6. Pin1 aumenta a expressão e estabilidade da Ciclina D1 e, portanto, promove a progressão através da fase G1 para a fase S.²⁶

Durante a fase S, Pin1 é necessário para a coordenação da síntese de DNA e da duplicação de centrosomes. O centrosoma organiza a formação dos pólos mitóticos necessários para separar os cromossomos duplicados. Pin1 também regula muitas outras fosfoproteínas mitóticas, ligando-as ou desligando através de mudanças conformacionais.²⁷

A superexpressão de Pin1 promove a oncogênese, atuando em pelo menos três principais caminhos de sinalização, que aumentam a expressão de Ciclina D1. A superexpressão Pin1 também leva à produção de centrosomas em excesso, levando à instabilidade genômica. Vários oncogenes podem promover o câncer ao aumentar Pin1, que por sua vez, ativa e amplifica outros caminhos oncogênicos. Assim, Pin1 não é um oncogene em si, mas pode potencialmente potencializar o efeito dos oncogenes. A superexpressão Pin1 é encontrada na maioria dos cânceres humanos, incluindo o tipo mais comum, próstata, mama e cólon.²⁸

A inibição do Pin1 nas células cancerosas leva à apoptose ou à reversão da transformação, e os ratos deficientes em Pin1 são quase completamente resistentes aos cânceres.²⁹

A primeira evidência de uma associação entre DA e câncer veio de autópsia e estudos de controle de casos. Ao longo da última década, vários estudos de coorte encontraram evidências convincentes de que os sobreviventes de câncer desenvolvem menos DA do que o esperado e que os pacientes com DA desenvolvem menos câncer. Com base na observação de que uma história de câncer era menos comum em residentes de lar de idosos com DA.³⁰

Vários estudos bem desenhados mostraram agora que esta associação

"protetora" não é simplesmente devido à diminuição da sobrevivência em pessoas com câncer, já que a associação inversa é a mesma naqueles que sobrevivem como naqueles que morrem durante o seguimento.³¹ Também não é um artefato da diminuição da detecção do câncer em pessoas com demência, já que as pessoas com demência vascular e acidente vascular cerebral realmente têm um risco aumentado de diagnóstico de câncer.³²

Assim, a regulação diferencial dos genes que controlam o ciclo celular, a sobrevivência celular e a apoptose pode ser regulada diferencialmente nos neurônios e células divididas. Uma meta-análise recente que procura genes que são diferencialmente regulados em câncer e DA identificaram Pin1 junto com Wnt, P53 e vários candidatos novos. Da mesma forma, processos patogênicos comuns, como estresse oxidativo e dano, desregulação metabólica, bem como inflamação e desregulação imune, podem ter diferentes manifestações e efeitos em cada tipo de célula. Assim, uma maior investigação da sobreposição genética e metabólica entre câncer e DA pode produzir importantes informações fisiopatológicas e terapêuticas para ambas as doenças.³³

Conclusão

A associação entre DA e câncer descoberta em estudos populacionais humanos merece uma grande atenção na biologia da

doença e na pesquisa translacional. Estudos epidemiológicos adicionais devem ser realizados para confirmar ainda mais essa relação, com análises estratificadas aplicadas para determinar se este fenômeno tem relação entre a presença dessa doença neurodegenerativa e a ausência de alguns tipos de câncer. Além disso, estudos adicionais experimentais devem ser conduzidos com intuito de explorar como as condições da DA podem influenciar na inibição de novos tumores, analisando assim seu mecanismo celular e molecular. Dessa forma, procurando constatar se realmente há uma grande evidência entre a ausência de cânceres e o uso de drogas para tratar DA. O conceito exploratório deste trabalho tem como objetivo trazer para discussão as bases biológicas desta nova correlação entre DA e câncer visto em seres humanos.

Referências

1. Alzheimer's A. Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's Association. 2016; 12(4):459– 509.
2. Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer Disease. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2012; 2(8): 10.1101/cshperspect.a006239 a006239. doi:10.1101/cshperspect.a006239.
3. Carretta MB, Scherer S. Perspectiva Atuais na Prevenção da Doença de

Alzheimer. Estudo Interdisciplinar do Envelhecimento. 2012; 17(1): 37-57

4. Musicco M, Adorni F, Di Santo S, Prinelli F, Pettenati C, Caltagirone C, et al. Russo A: Inverse occurrence of cancer and Alzheimer disease: a population-based incidence study. *Neurology*. 2013, 81(4): 322–328.

5. Sulczewski FB, Parodi CB, Weber M. O Fenótipo Comportamental Do Idoso Com Doença De Alzheimer. *Revista Contexto & Saúde*. 2013; 11(20): 1123-1126.

6. Bettens K, Sleegers K, Broeckhoven CV. Genetic insights in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2013; 12(1): 92-104.

7. Oliveira J. Mecanismos moleculares que relacionam a hipercolesterolemia familiar à doença de Alzheimer. [acesso em 24 fev 2017]. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/135488>

8. Spillere L. Doença de Alzheimer: fisiopatologia e novas abordagens terapêuticas. [acesso em 8 março 2017]. Disponível em: <http://periodicos.unesc.net/cienciaetecnologia/article/download/2300/2175>

9. Nitzsche BO, Moraes HP, Júnior ART. Doença de Alzheimer: novas diretrizes para o diagnóstico. *Rev Med Minas Gerais*. 2015; 25(2): 237-243.

10. Gemelli T, Andrade RB, Castro AL, Garcia LP, Funcha C. Estresse Oxidativo como

Fator Importante na Fisiopatologia da Doença de Alzheimer. *ReBraM*. 2013; 16(1): 67-78.

11. Kálai T, Altman R, Maezawa I, Balog M, Morisseau C, Petrlova J, et al. Synthesis and functional survey of new Tacrine analogs modified with nitroxides or their precursors. *European journal of medicinal chemistry*. 2014; 77: 343-350.

12. Souza WF, Araújo WM, Junior JCMF, Díaz JAM. Sinalização celular em câncer. *Ciência e Cultura*. 2014; 66(1): 30-33.

13. Prado BBF. Influência dos hábitos de vida no desenvolvimento do câncer. *Ciência e Cultura*. 2014; 66(1): 21-24.

14. Oliveira MM, Malta DC, Guauche H, Moura L, Silva GA. Estimativa de pessoas com diagnóstico de câncer no Brasil: dados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2015; 18(2): 146-157.

15. Gonçalves FT, Gomes GF, Iyeyasu H. Suscetibilidade genética ao câncer: rumo à epidemiologia molecular. 3ªed. São Paulo: Lemar; 2013.

16. Rosa DN. Avaliação de danos no DNA de pacientes com câncer de pulmão. [acesso em 20 março 2017]. Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwip8o2mxoTWAhVGwVQKHS2TDUgQFggpMAA&url=https%3A%2F%2Frepositorio.unisc.br%2Fjspui%2Fhandle>

%2F11624%2F1264&usg=AFQjCNGQJe4Iy
-KZgwssOm3AoNfB8T0kCA

17. Parreiras FC, Santiago GMZ, Costa AM, Filho AL. Aspectos genéticos do câncer colorretal e seu impacto no manejo da doença. *Rev Med Minas Gerais*. 2013; 23(2): 221-227.
18. Maia CS, Nobrega JR, Sousa PMS, Roseno D.A, Junior MAD, Maciel GES. Câncer De Mama: Profilaxia Por Mastectomia Na Presença De Alterações Dos Genes Brca1 E Brca2. *Revista Saúde & Ciência Online*. 2016; 5(2): 84-93.
19. Li J, Liu C, Hu X, Cai Y, Ma C, Luo X, et al. Inverse correlation between Alzheimer's disease and cancer: implication for a strong impact of regenerative propensity on neurodegeneration?. *BMC Neurology*. 2014, 14: 211
20. Tabares-Seisdedos R, Rubenstein JL. Inverse cancer comorbidity: a serendipitous opportunity to gain insight into CNS disorders. *Nature reviews Neuroscience*. 2013; 14: 293–304.
21. Chen CH, Chang CC, Lee TH, Luo ML, Huang P, Liao PH, et al. SENP1 desumoylates and regulates Pin1 protein activity and cellular function. *Cancer Res*. 2013; 73:3951–3962
22. Nakamura K, Greenwood A, Binder L, Bigio EH, Denial S, Nicholson L, et al. Proline isomer-specific antibodies reveal the early pathogenic tau conformation in Alzheimer's disease. *Cell*. 2012; 149:232–244.
23. Kim BM, You MH, Chen CH, Lee S, Hong Y, Hong Y, et al. Death-associated protein kinase 1 has a critical role in aberrant tau protein regulation and function. *Cell Death Dis*. 2014; 5:e1237.
24. Fargo K, Bleiler L: Alzheimer's association report. *Alzheimers Dement* 2014,10:e47–e92.
25. Pastorino L, Ma SL, Balastik M, Huang P, Pandya D, Nicholson L, et al. Alzheimer's disease-related loss of Pin1 function influences the intracellular localization and the processing of AbetaPP. *J Alzheimers Dis*. 2012; 30:277–297
26. Moore JD, Potter A. Pin1 Inhibitors: Pitfalls, Progress And Cellular Pharmacology. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2013; 23:4283–4291.
27. Ma SL, Pastorino L, Zhou XZ, Lu KP. Prolyl Isomerase Pin1 Promotes Amyloid Precursor Protein (APP) Turnover By Inhibiting Glycogen Synthase Kinase-3beta (GSK3beta) Activity: Novel Mechanism For Pin1 To Protect Against Alzheimer Disease. *The Journal of biological chemistry*. 2012; 287:6969–6973.
28. Tao LJ, Chen YS, Yao L, Zou B, Tao LS, Kong J, et al. Promoter polymorphism (–842 G>C) contributes to a decreased risk of cancer: Evidence from meta-analysis. *Oncology letters*. 2014; 8:1360–1366.
29. Takagi K, Ito S, Miyazaki T, Miki Y, Shibahara Y, Ishida T, et al. Amyloid

precursor protein in human breast cancer: an androgen-induced gene associated with cell proliferation. *Cancer science*. 2013; 104:1532–1538.

30. Driver JA, Beiser A, Au R, Kreger BE, Splansky GL, Kurth T, et al. Inverse association between cancer and Alzheimer's disease: results from the Framingham Heart Study. *BMJ*. 2012; 344:e1442.

31. 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.

32. Ou SM, Lee YJ, Hu YW, Liu CJ, Chen TJ, Fuh JL, et al. Does Alzheimer's disease protect against cancers? A nationwide population-based study. *Neuroepidemiology*. 2013; 40:42–49.

33. Driver Ja. Inverse association between cancer and neurodegenerative disease: review of the epidemiologic and biological evidence. *Biogerontology*. 2014; 15:547–557.