

Morfovirtual 2022

VI Congreso virtual de Ciencias Morfológicas. Sexta Jornada Científica de la Cátedra Santiago Ramón y Cajal.

ALZHEIMER Y CÁNCER: ¿DOS CARAS DE LA MISMA MONEDA?

Autores:

Ana M. Navarro¹, Álvaro Suárez-Priede², Susana Junceda³, Jorge L. Tolivia⁴

¹ Bióloga, Catedrática del Área Biología Celular

² Biólogo, Licenciado en Biología

⁴ Biólogo, Catedrático del Área de Biología Celular

Departamento de Morfología y Biología Celular, Facultad de Medicina de la Universidad de Oviedo e Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), INEUROPA, Asturias, España

³ Médica, Facultativo Especialista de Área de Anatomía Patológica

Hospital Valle del Nalón e Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), INEUROPA, Asturias, España

anavarro@uniovi.es

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) y el cáncer son dos patologías muy frecuentes en la población que se asocian al envejecimiento, de tal manera que según aumenta la edad, aumenta también su probabilidad de desarrollo. No obstante, existe un creciente número de estudios que señalan una comorbilidad inversa entre la EA y el cáncer, de manera que la probabilidad de desarrollo de cáncer en pacientes con EA es reducida, mientras que la incidencia de EA en pacientes con cáncer es también pequeña. La paradoja reside en que ambos procesos están relacionados de forma diferente con el

ciclo celular, en la EA se produce una pérdida neuronal significativa, mientras que el cáncer presenta una proliferación descontrolada. En esta conferencia presentaremos las pruebas que apoyan esta asociación inversa, expondremos los factores de riesgo que presentan en común, y también revelaremos el papel contrapuesto que presentan algunas vías de señalización celular, como p53, Wnt y Pin1. Acabaremos con una reflexión sobre la implicación que tienen todos estos nuevos datos en nuevas estrategias terapéuticas destinadas a prevenir el desarrollo de ambas enfermedades.

INTRODUCCIÓN

La observación continua de facultativos y familias ha promovido en estas últimas décadas, estudios que ponen de manifiesto una relación inversa entre la enfermedad de Alzheimer y el cáncer, de modo que la tasa de desarrollo de cáncer es notablemente más baja en pacientes que padecen Alzheimer, mientras que individuos con antecedentes de cáncer mostraron una tasa más baja de desarrollo de Alzheimer. Se ha informado también una asociación inversa similar con el cáncer para la enfermedad de Parkinson (EP) y otras enfermedades neurodegenerativas, pero no para la demencia vascular (VaD) (1,2).

En esta conferencia nos ceñiremos a la EA donde el envejecimiento supone uno de los factores de riesgo comunes para el desarrollo de esta enfermedad neurodegenerativa y el desarrollo de tumores cancerosos. La edad debería de incrementar, por lo tanto, la probabilidad de coexistencia de EA y cáncer en el mismo paciente, pero, por el contrario, muchos estudios han revelado que resulta extremadamente infrecuente que ambas patologías se den simultáneamente en un mismo paciente.

Hasta la fecha, las enfermedades neurodegenerativas y los cánceres se consideran entidades patológica y clínicamente distintas, aunque en realidad mantienen interrelaciones intrigantes. Esta comorbilidad inversa entre ambas podría ser razonable, ya que ambos procesos comparten varios genes y tienen vías biológicas en común. Pero a su vez también resulta enigmático que ambas patologías presenten características antagónicas relacionadas con la división celular, ya que el cáncer se caracteriza por una proliferación celular descontrolada, mientras la enfermedad de Alzheimer implica una pérdida masiva de células neuronales (1,3).

En el desarrollo de esta conferencia intentaremos, en primer lugar, delimitar el tema mediante el análisis de los estudios publicados hasta hoy en día tratando de llegar a alguna conclusión sobre la supuesta correlación. Posteriormente buscaremos los puntos en común entre ambas patologías tanto a nivel celular como molecular incidiendo en las vías de señalización comunes entre la EA y el cáncer. Y, por último, discutiremos las posibles implicaciones terapéuticas que podrían derivar de dicha relación.

DESARROLLO DE LA ARGUMENTACIÓN

Asociación entre ambas patologías

La sospecha sobre la posible relación inversa entre las dos patologías resultó de las impresiones que muchos profesionales se fueron creando a lo largo de los años, derivadas del estudio de las autopsias. En un estudio longitudinal de cohorte, realizado por la Universidad de Washington en St. Louis (Missouri) se advirtió que el riesgo de cáncer disminuía entre los participantes con EA, y por otro lado, que el riesgo de EA se redujo entre los individuos con un historial previo de cáncer (4). Los autores observaron que los individuos diagnosticados con EA, presentaban menos cáncer esporádico en sus autopsias que aquellos que no presentaban EA. Y esto no deja de resultar curioso, ya que se esperaría que aquellas personas que por su condición cognitiva no pueden expresar ningún tipo de síntomas, tuviesen una mayor presencia de dicha enfermedad. Los mismos autores enfrentaron otro estudio en 2010, en el que se refuerza su trabajo anterior y además añade las demencias vasculares, cuya relación con el cáncer no sale significativa (5).

En un estudio realizado por la American Academy of Neurology (6), evaluó la incidencia de cánceres en pacientes con la enfermedad neurodegenerativa y concluyó que la incidencia de EA en pacientes oncológicos es reducida. La incidencia fue más baja de lo esperado, y tanto para el cáncer como para la EA, se volvió estadísticamente más significativa en individuos de más de 70 años, lo que incita a pensar que el bajo riesgo de coexistencia entre las dos enfermedades es característico de edades avanzadas. De la misma forma, en un estudio poblacional en España, se observó una reducción significativa del riesgo de mortalidad asociada al cáncer en individuos con EA (7).

Ese mismo año, 2014, un estudio de cohorte retrospectivo sobre las causas de muerte en los certificados de defunción de los integrantes del estudio realizado en una

población rural del suroeste de Pensilvania concluyó que, para aquellos sujetos sin demencia, el cáncer era considerado como la causa inmediata de muerte, sin embargo, esto era mucho menos frecuente para individuos con EA (8).

Con otro tipo de enfoque, se publicó un artículo cuyos pacientes además de la edad, presentaban un mayor riesgo de sufrir cáncer por haber sido supervivientes de la bomba atómica japonesa. Se demostró también que aquellos individuos con diagnóstico de EA mostraban hasta un 70% menos de probabilidad de desarrollo de cáncer que los individuos control sin la enfermedad neurodegenerativa (9).

Distintos autores han abogado porque esta asunción de una relación real entre EA y cáncer podría ser derivada de algún tipo de estimación inexacta debida al azar, sesgo y/o confusión en los estudios epidemiológicos disponibles en la literatura médica. Muchos epidemiólogos han llamado a la prudencia y al desarrollo de nuevos métodos y protocolos unificados en la toma y análisis de datos (2). Uno de los sesgos descritos es el de supervivencia, se basa en que el cáncer puede desarrollarse a cualquier edad y por tanto el desarrollo de esta patología puede reducir la posibilidad de que un individuo viva el tiempo suficiente como para desarrollar una enfermedad neurodegenerativa como la EA (Figura 1). Otro sesgo viene de la mano de la posibilidad de que se mantenga una situación de riesgo competitivo, esto es, cuando la aparición de un determinado evento altera la capacidad de estudiar la patología de interés. Dado que hay varios factores de riesgo en común para el desarrollo de la EA y del cáncer, algunos sujetos estarán en riesgo para el desarrollo de ambas condiciones. Y entre ellos, aquellos que mueren de cáncer, antes de que surja la posibilidad de desarrollar EA, serán excluidos de los estudios inclinando así la balanza hacia aquellos con menor riesgo de desarrollo de EA (10).

Por otro lado, está el sesgo de verificación, por el cual la presencia de una enfermedad crónica podría eclipsar el diagnóstico de otra enfermedad, ya que la aparición de un nuevo síntoma en pacientes con EA o cáncer podría atribuirse a la enfermedad primaria. Por ejemplo, el deterioro cognitivo en ciertos pacientes oncológicos podría interpretarse erróneamente como un efecto secundario de la quimioterapia, aunque podrían presentar también inicios de EA (6).

Otro posible sesgo, desde un punto de vista más pragmático, es que los profesionales de atención sanitaria podrían abstenerse de la realización de pruebas de detección de cáncer en personas con enfermedades neurodegenerativas y viceversa, lo que conllevaría a una subestimación sistémica.

El sesgo de selección sería producido por la utilización solo de datos de pacientes voluntarios, ya que puede que las personas con cáncer no se ofrezcan como voluntarias para la investigación de la demencia, y viceversa (11).

Además de los sesgos en la interpretación de los datos, existen más dificultades relacionadas con los múltiples factores de riesgo comunes y no comunes entre ambas patologías. Entre los factores de riesgo comunes destacan el estrés, la diabetes, la obesidad y la inflamación crónica. También se han de tener en cuenta la influencia de factores ambientales que pueden afectar al desarrollo de las patologías. Por ejemplo, los efectos del tratamiento quimioterápico o radiológico que pueden ser posibles factores de confusión de las asociaciones directas observadas, pero que también brindan vías potenciales para investigar los mecanismos subyacentes. Los factores étnicos e incluso el sesgo cultural han también de ser tenidos en cuenta.

Asociaciones específicas por tipo de tumor

Los principios de sesgo de supervivencia han sido últimamente cuestionados tras observar asociaciones específicas entre la EA y ciertos tipos de cánceres en concreto. En un estudio prospectivo llevado a cabo durante 22 años por el instituto de investigación Framingham Heart Study se demostró que los supervivientes de cánceres relacionados con el tabaquismo (oral, de pulmón, de mama, de páncreas, etc.) poseían una reducción significativa de desarrollo de EA esporádico. Este estudio además obtuvo resultados divergentes según las zonas específicas de cáncer, ya que los cánceres relacionados con el tabaquismo exhibían una asociación más fuerte que el resto. Es necesario destacar que se excluyeron del análisis los carcinomas cutáneos no-melanoma, que se caracterizan por ser fácilmente detectados y por desarrollar una menor probabilidad de metástasis (12). Sin embargo, poco después un informe destacó que personas mayores con cáncer de piel tanto melanoma como no-melanoma, presentaban mayor reducción del riesgo relativo de EA, en comparación con individuos que carecen de este tipo de cáncer (13).

Los casos de EA en enfermos de cáncer de diferentes tejidos de origen fueron siempre inferiores a lo esperado, con la única excepción de los tumores del sistema nervioso. Lo cuál puede ser debido a que la presencia de un deterioro cognitivo ocasionado por un tumor cerebral haya sido malinterpretada como una enfermedad neurodegenerativa primaria. En general, los casos observados de cánceres de distintos orígenes en pacientes con EA, fueron siempre menores de lo esperado. Y esa reducción de riesgo fue mucho más significativa para tumores de origen epitelial, otros no-epiteliales, mesenquimales, sanguíneos y de tejido nervioso (6).

Los últimos estudios, desde un punto de vista genético han ayudado con esta confusión haciendo una separación entre los diferentes tipos de cáncer en estudios individuales de EA, ya que la asociación genética entre la EA y el cáncer probablemente difiera según el tipo de cáncer. El cáncer no letal (como el cáncer de piel no-melanoma) y los cánceres que se detectan y curan (como el de mama, próstata y colon) serían los más prevalentes en una población de mayor edad. Por el contrario, los cánceres altamente letales, como el de pulmón y páncreas, tendrían una prevalencia más baja y, por lo tanto, sería menos probable que actuaran como factores de confusión. Sin embargo, estudios genéticos indican que el existe una relación significativa entre el EA para el cáncer de pulmón y los subgrupos más agresivos de cáncer de mama y próstata, lo cual apunta en la dirección de que los datos podrían ser más creíbles que los otros análisis de tumores menos malignos. Por ello, para evitar este sesgo sería recomendable que tanto los casos como los controles se emparejasen a partir de ahora según el historial de cáncer (10,14,15).

Aunque la prudencia ha de prevalecer, la consistencia de los hallazgos en los estudios es sorprendente. Todos juntos sugieren que la disminución del riesgo de EA en los sobrevivientes de cáncer no se debe principalmente al hecho de que tienen más probabilidades de morir que los sujetos de referencia, ya que el efecto se observa tanto en los sobrevivientes como en los no sobrevivientes. Por otra parte, si la disminución del riesgo de EA en los sobrevivientes de cáncer se debe a su mortalidad más temprana, la incidencia de cualquier enfermedad de aparición tardía debe reducirse. Sin embargo, la incidencia de demencia vascular y accidente cerebrovascular aumenta sustancialmente en esta población. Del mismo modo, el menor riesgo de diagnóstico de cáncer en pacientes con EA no se debe simplemente al infradiagnóstico o la

infranotificación en el contexto del deterioro cognitivo, ya que no se observa el mismo patrón en pacientes con demencia vascular. Además, varios estudios documentan que la disminución del riesgo precede a la aparición de la EA (5). Aunque el sesgo, la confusión y el tratamiento aún pueden desempeñar un papel en esta compleja relación, el peso de la evidencia epidemiológica apuntaría a una verdadera comorbilidad inversa.

Factores de riesgo comunes

Para explicar el tipo de relación entre ambas patologías, se han intentado cotejar y comparar los factores de riesgo de cada una de ellas. En esta sección expondremos aquellos que son factores de riesgo comunes, que parecen actuar en la misma dirección en ambas, es decir en el progreso de la enfermedad. Como ya hemos avanzado anteriormente, la edad avanzada supone el factor de riesgo fundamental para ambas enfermedades. Pero a la vez también están implicados otros factores, como la obesidad, la diabetes, el sedentarismo, el tabaquismo, los posibles antecedentes familiares, etc. (15).

El envejecimiento afectaría también de manera negativa al correcto desarrollo y funcionamiento del sistema inmune innato que está más activado y produce un mayor perfil inflamatorio, en contraposición con el declive de la inmunidad adaptativa. Dado que la mejor defensa del organismo frente al desarrollo del cáncer reside en la respuesta de los linfocitos T citotóxicos de la inmunidad adaptativa, no resulta sorprendente que con el envejecimiento se favorezca la carcinogénesis. Por otro lado, durante el envejecimiento se favorece también la liberación de factores inflamatorios en el sistema nervioso por parte de astrogliya y microglía, lo que podría también dañar de forma irreversible a las neuronas y causar a la larga, pérdida cognitiva y EA (11).

La desregulación metabólica, consecuencia de la edad, podría iniciar ambos procesos de carcinogénesis y de neurodegeneración. Ambas patologías están asociadas a la desregulación de vías y genes implicados en el metabolismo, en la inflamación, en el estrés oxidativo, el daño y reparación del material genético. Y cuando el organismo envejece se deterioran los mecanismos intracelulares que controlan esos procesos cruciales, y que en última instancia mantienen el correcto funcionamiento del organismo y su supervivencia (10,16).

La obesidad junto con la disminución de la actividad física y una dieta rica en lípidos, son factores de riesgo determinantes en el desarrollo tanto del cáncer como de EA. La repercusión negativa de la obesidad sobre la función cognitiva suele estar relacionada con el deterioro del metabolismo de la glucosa y de la insulina, ya que en estudios epidemiológicos se ha comprobado que los pacientes con diabetes son más propensos a desarrollar EA además de cáncer. Una posible relación entre la carcinogénesis y la obesidad radica en el síndrome metabólico que se produce, y que va a proporcionar niveles elevados de insulina y del factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-1). Este hecho se ha constatado a partir de estudios que muestran una correlación positiva entre los niveles circulantes de IGF-1 y el cáncer de mama, donde este factor funcionaría como un mitógeno de las células epiteliales de la glándula (15,17,18). Los niveles bajos de insulina y de IGF-1 se asocia con un menor riesgo de desarrollo de EA (19) ya que están implicados en procesos de neurogénesis, mielinización, la ramificación dendrítica y la neuroprotección. El factor IGF-1 sería el que ligaría la obesidad con ambas patologías, aunque en diferentes direcciones.

Hoy en día, cada vez se aportan más evidencias que demuestran que la asociación inversa entre el cáncer y la EA pueda ser originado, en cierta medida, por los requerimientos energéticos opuestos entre células cancerosas y neuronas, explicándolo mediante la disfunción mitocondrial (20). En el cáncer, el efecto metabólico compensatorio es la regulación al alza de la glucólisis, el efecto Warburg; sin embargo, en la EA, el modelo bioenergético basado en la interacción entre los astrocitos y las neuronas indica que una alteración metabólica compensatoria, la regulación al alza de la fosforilación oxidativa, esto es un efecto de Warburg inverso. Las neuronas son células postmitóticas que dependen en gran medida de la fosforilación oxidativa, mientras que las células cancerosas surgen bajo condiciones de hipoxia y de privación de nutrientes, asociadas a vías glucolíticas fermentativas. Por consiguiente, ante una desregulación metabólica, las células cancerosas sufren una reprogramación aumentando la glucólisis fermentativa, disminuyendo la producción de especies reactivas de oxígeno (EROs). Mientras que las neuronas aumentan la fosforilación oxidativa, dando lugar a una mayor producción de EROs que las llevarían a la neurodegeneración (11,20) (Figura 2).

Las mitocondrias son orgánulos fundamentales también en la supervivencia o en la apoptosis celular, que controlan la producción de EROs. Las EROs en concentraciones bajas, tienen un papel fisiológico cuando actúan como segundos mensajeros en la proliferación celular, pero en cantidades elevadas pueden llegar a ser citotóxicas y provocar la apoptosis. En células cancerosas, la producción pequeña y controlada de EROs por parte de las mitocondrias, participa en el crecimiento y la proliferación de estas células favoreciendo el avance de la enfermedad. En la EA, ha sido postulado que los depósitos de beta-amiloide pueden acumularse en la matriz mitocondrial, interfiriendo con la cadena de transporte de electrones y favoreciendo la producción de EROs, que al liberarse en cantidades elevadas causan daño tóxico a las neuronas, llevándolas a la muerte celular (21).

Existen también pruebas que muestran la influencia de las hormonas relacionadas con el estrés, como los glucocorticoides y la epinefrina, en ambos procesos. Se cree que el estrés podría de algún modo mediar en el procesamiento de la proteína del péptido amiloide, y, por lo tanto, en la formación de placas de amiloideas. También interferiría en el proceso de autofagia que controla la acumulación de proteína tau fosforilada y de beta-amiloide en la neurona. Por otro lado, se ha manifestado que el estrés continuo puede ser un factor que favorezca el desarrollo del cáncer (15).

Otro factor de riesgo común para el desarrollo de cáncer y de EA, es el tabaquismo. Como sabemos, el humo del tabaco contiene numerosas sustancias carcinógenas que contribuyen a que exista una elevada incidencia de cáncer de pulmón entre los individuos fumadores. Asimismo, algunos estudios irían en la dirección de que el tabaquismo aumentaría también la incidencia de enfermedades neurodegenerativas (22). Sin embargo, los estudios epidemiológicos sobre la EA en individuos fumadores muestran actualmente resultados inconsistentes. Numerosos ensayos *in vitro*, han demostrado que la nicotina tiene un efecto neuroprotector cuando se emplea en modelos de trastornos neurodegenerativos (23). Debido a la controversia que existe en las investigaciones científicas sobre el papel de tabaco en la EA, no parece ser un factor común significativo entre ambas patologías hasta la fecha.

Hasta aquí algunos de los agentes causales que pueden vincular el cáncer y la EA. A continuación, trataremos diferentes mecanismos que apuntan hacia todo lo contrario, y

veremos cómo vías de señalización comunes en ambos trastornos actúan en direcciones opuestas.

Vías de señalización comunes

Desde un punto de vista celular, el resultado patológico principal de la EA es una neurodegeneración masiva y pérdida de tejido en todo el cerebro, mientras que la patología del cáncer se basa en un aumento sustancial en el número de células debido a una división celular descontrolada. Por tanto, tanto proliferación como la desregulación de la supervivencia celular está involucradas. En las neuronas que son células postmitóticas, la presencia de placas de beta-amiloide extracelular junto con la presencia intracelular de depósitos de tau fosforilada, alteran la función celular ocasionando una disfunción neuronal progresiva que lleva a la neurodegeneración y apoptosis en la EA. A su vez, el cáncer se origina a partir de un daño en el ADN o por situaciones de estrés intracelular, debido a que los procesos de reparación son deficientes y los mecanismos de seguridad han fallado llevando a las células a un crecimiento incontrolado.

El conocimiento de cómo el ciclo celular y las vías de supervivencia o muerte celular están implicados en ambas patologías puede abrir nuevas vías para descubrir enfoques terapéuticos para una o ambas afecciones (15).

Existen tres vías principales comunes que se han visto implicadas: los supresores de tumores (p53), la vía de señalización Wnt, y la de Pin1.

Supresores de tumores (p53)

Uno de los principales factores implicados en la vigilancia de daños en el ADN son los genes supresores de tumores. Controlan el ciclo celular, impidiendo la proliferación incontrolada en condiciones fisiológicas, también eliminan células cancerosas induciendo mecanismos de apoptosis. El gen *p53* está implicado en numerosas vías de señalización y es un regulador fundamental en situaciones de estrés celular. Actúa induciendo la apoptosis o la detención del ciclo celular en respuesta a daños en el ADN, manteniendo así la estabilidad genética en el organismo.

Su producto es una proteína de vida corta p53 que se activa en respuesta al estrés celular y trata de mantener la estabilidad genómica, bien mediante la reparación del

ADN dañado, o a través de la apoptosis de las células dañadas. Si la maquinaria celular se desplaza hacia altos niveles de p53, las células serán más susceptibles a la apoptosis, lo que en el sistema nervioso podría actuar a favor de la EA. Sin embargo, si la maquinaria celular se desplaza hacia niveles bajos de p53, las células estarían más predispuestas a la evasión de la muerte, a la proliferación y como consecuencia al desarrollo de cáncer (24). Los ratones modificados para ser deficientes en la síntesis de p53, experimentan un desarrollo normal, pero son más susceptibles de sufrir la aparición de tumores espontáneos. Lo cual explica que la actividad alterada de p53 sea un punto común en numerosos tipos de cánceres, como la leucemia o el cáncer de mama. La proteína p53 también ejerce un papel esencial en el envejecimiento y en enfermedades neurodegenerativas como la EA, donde se ha observado que un aumento en la actividad de p53 se correlaciona con la entrada en senescencia celular, en la cual la célula detiene su crecimiento (25).

Otros estudios en ratones de laboratorio transgénicos a los que se les inducía una sobreexpresión de p53, mostraban que los animales desarrollaban muy pocos cánceres, pero sí que desarrollaban ciertas características de envejecimiento, junto con una longevidad reducida. Se han detectado niveles altos de p53 en el sistema nervioso central de individuos diagnosticados con diferentes enfermedades neurodegenerativas, entre ellas la EA (25). Diferentes mutaciones en los genes que codifican para las presenilinas, secretasas implicadas en la producción de la proteína beta-amiloide, pueden desencadenar la muerte neuronal dependiente de p53. Los fragmentos intracelulares derivados de la escisión del péptido amiloide por parte de las secretasas, promueven la activación de la vía de las caspasas y de la actividad de p53 (24).

En definitiva, un incremento en la actividad de los supresores de tumores conlleva un mayor riesgo de desarrollo de EA, mientras que una reducción en los niveles de actividad de estos supresores de tumores implica un mayor riesgo de desarrollo de cáncer.

Vía de señalización Wnt

La vía de señalización Wnt es esencial en numerosos procesos del desarrollo y también de la vida adulta, como por ejemplo la gastrulación, el establecimiento de patrones durante la formación de los distintos miembros, la polaridad celular, el desarrollo de los

órganos, la proliferación de células progenitoras en los tejidos adultos; y está muy conservada en diferentes especies de organismos (24). Las proteínas Wnt son una familia de factores de crecimiento secretados, cuyo nombre proviene de una combinación del nombre del gen de polaridad de segmentos de *Drosophila*, *wingless*, con el nombre de su homólogo en vertebrados, *integrated*. Esta vía de señalización de Wnt ha sido relacionada con distintos tipos de cáncer, por ejemplo, el colorrectal, el de pulmón, el de mama y el de próstata, y a su vez también con las enfermedades neurodegenerativas (15). Varios elementos de la vía están implicados en procesos de carcinogénesis, y efectivamente, hay estudios que afirman que una regulación al alza de esta vía es una etapa esencial en el desarrollo de cánceres, por ejemplo, el de piel (24).

Esta vía también cumple un papel en el desarrollo de la EA, y es que en un estudio se halló relación entre la neurotoxicidad provocada por beta-amiloide, y una disminución en la actividad de la vía de Wnt, y más aún, verificaron que mediante la inhibición artificial de la vía, se protegía a las neuronas del hipocampo de los ratones de laboratorio, del daño inducido por beta-amiloide (24).

En resumen, estos resultados sugieren que una desregulación que favorezca la activación de Wnt, podría explicar una mayor propensión a desarrollar tumores, protegiendo al mismo tiempo de la neurodegeneración. Sin embargo, una pequeña alteración hacia la reducción de la actividad de la vía de las Wnt, explicaría el aumento de la susceptibilidad a la muerte neuronal, y simultáneamente el aumento de la protección frente al desarrollo de cáncer.

La isomerasa 1 (Pin-1)

La acción de la Prolyl-isomerasa 1 (Pin1) también podría contribuir al vínculo inverso entre el cáncer y la EA. Se trata de una proteína que está muy conservada y que regula una serie de procesos celulares como el control del ciclo celular, la transcripción, el *splicing* alternativo, la respuesta a daño en el ADN, el desarrollo de las células germinales y la supervivencia neuronal. La disfunción de Pin1 ha sido relacionada tanto con el cáncer como con la EA (24).

Parece que Pin1 se une a la proteína tau fosforilada y la isomeriza, de forma que restaura así su capacidad para unirse a los microtúbulos, y promueve su ensamblaje

evitando la formación de ovillos neurofibrilares y neurodegeneración. Y al mismo tiempo, Pin1 también participa en la regulación del procesamiento de péptido amiloide, por ende, en la acumulación de beta-amiloide. Este hecho se puso de manifiesto a través de cultivos celulares donde se comprobó que una sobreexpresión de Pin1 reducía significativamente la secreción de amiloide (24,26). En los ratones de laboratorio, a los que se les inducía una supresión del gen Pin1, se producía una acumulación progresiva de tau y de amiloide, y como consecuencia, de neurodegeneración. En consonancia con estos resultados, se ha registrado una regulación a la baja de Pin1 en el hipocampo de enfermos con EA (15).

Por otra parte, se ha registrado una sobreexpresión de Pin1 en pacientes con cánceres de diversos tipos, incluidos los de pulmón, de próstata, de mama, de colon e hígado. En fases tardías de la progresión tumoral, niveles elevados de Pin1 podrían impulsar las señales proliferativas (26). No obstante, la abundancia de Pin1 se ha asociado tanto negativa como positivamente con el cáncer, lo que depende de la etapa de desarrollo del tumor (26,27).

En otros estudios se defiende, sin embargo, que en células sanas o en primeras etapas de la transformación, Pin1 forma parte de un sistema de control que vigila la proliferación celular (26). Esta isomerasa es crucial en la activación de numerosas vías asociadas a la oncogénesis, como las anteriormente vistas, Wnt y p53. En respuesta a estímulos de estrés se produce una interacción entre Pin1 y p53, concretamente, tiene lugar la fosforilación de una serie de residuos de serina y treonina de p53 y su posterior isomerización. Esto se observa a partir de células con niveles nulos o muy bajos de Pin1, ya que no logran estabilizar correctamente a p53 y por lo tanto no son capaces de detener el ciclo celular, se escapan de la apoptosis, y se favorece por tanto el desarrollo de cáncer (24).

A pesar de estos últimos estudios, podemos generalizar que pacientes con una regulación a la baja de Pin1, serían más propensos al desarrollo de EA y menos al desarrollo de cáncer, en cambio, aquellos individuos con una regulación más activa de Pin1 son más propensos al desarrollo del cáncer y no de la EA (15).

Estas son las tres vías más documentadas respecto a la relación inversa de los dos trastornos. Sin embargo, existen otra serie de vías y factores que parecen también implicados.

Otras vías

Uno de ellos es el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), que constituye el prototipo de una familia de factores de crecimiento de naturaleza polipeptídica, y que dirigen la proliferación y la diferenciación de múltiples tipos celulares. El TGF- β interrumpe el ciclo celular, e induce a la célula a diferenciarse o a dirigirse hacia la apoptosis. En células transformadas, el funcionamiento de este factor de crecimiento está alterado y contribuye a que la neoplasia sea más agresiva, por procesos también de angiogénesis e inmunosupresión, convirtiendo a las células T citotóxicas en células T reguladoras. En pacientes con EA, se detectan niveles elevados de TGF- β en contraste con los individuos control, lo que sugiere que este factor desempeña alguna función en los procesos neurodegenerativos que finalmente dirigen al desarrollo de EA (19).

Otra molécula de señalización implicada es el AMP cíclico (AMPC) que constituye una señal de supervivencia neuronal, ya que la supervivencia de las neuronas in vitro se ve muy favorecida por el aumento en los niveles intracelulares de AMPC, y su efecto es incluso mayor cuando esta molécula actúa en combinación con otros factores neurotróficos. Por otro lado, se ha observado que la progresión de los tumores puede ser originada por una desregulación de las vías del AMPC, ya que provoca la activación inadecuada de genes controlados por este regulador. Por lo tanto, esta molécula participa en la subsistencia de las neuronas, pero en contraposición, está implicada en procesos de carcinogénesis, lo que refuerza la idea de la relación inversa entre cáncer y EA (19).

El gen *bcl-2* ha sido identificado como un regulador clave en los procesos de muerte celular programada. Los humanos codifican una familia de en torno a 20 proteínas relacionadas con la apoptosis, que se diferencian en tres grupos funcionales distintos. Algunos miembros de esta familia, como la proteína Bcl-2, actúan como inhibidores de la apoptosis. Por lo que no resulta sorprendente encontrar niveles elevados de Bcl-2 en muchos tipos de cáncer, que contribuya a la supervivencia de las células cancerosas. Asimismo, se ha evidenciado que la sobreexpresión de *bcl-2* confiere protección contra la muerte celular inducida por la proteína amiloide, por consiguiente, en pacientes con EA existe una regulación a la baja de *bcl-2* (19).

Aparte de factores de señalización celular, también se han observado otros agentes de diferente naturaleza, como por ejemplo hormonal. Así, se ha comprobado que los estrógenos ejercen un papel neuroprotector y neurotrófico. Se ha comprobado en estudios in vitro de neuronas aisladas, que son capaces de protegerlas del estrés oxidativo y del daño causado por la acumulación de amiloide. Además, promueven la ramificación dendrítica, la reparación de las neuronas dañadas y la viabilidad neuronal. Por otro lado, se ha comprobado que los estrógenos aumentan el riesgo de carcinogénesis, sobre todo en ovarios, endometrio y mama (19,28).

De forma general podemos concluir que con el envejecimiento se producen alteraciones en factores, mecanismos celulares y genómicos que favorecen la aparición de enfermedades como la EA y el cáncer. Muchos de ellos pueden explicar de alguna manera la relación inversa entre el cáncer y la EA, ya que hay factores que se regulan al alza en la mayoría de los tipos de cáncer, favoreciendo el crecimiento y la supervivencia celular, y factores que se regulan a la baja en pacientes con EA, contribuyendo a la neurodegeneración.

Aplicaciones e implicaciones terapéuticas

Pese a que aún queda mucho para establecer si realmente ambos trastornos están vinculados a través de un mecanismo biológico común, la identificación de este mecanismo podría brindar una visión de nuevas estrategias terapéuticas, dirigidas a prevenir el desarrollo de ambos trastornos. Este conocimiento resulta indispensable como base para la búsqueda y aplicación de nuevos tratamientos. Debido a esta relación inversa que parece existir, los tratamientos que se están estudiando a día de hoy para prevenir y tratar la EA podrían inducir un mayor riesgo de desarrollo de cáncer y, por el contrario, los tratamientos dirigidos a prevenir la carcinogénesis podrían aumentar la predisposición al desarrollo de la EA.

Durante el tratamiento en pacientes con cáncer, la disfunción cognitiva que se produce, fundamentalmente la pérdida de memoria a corto plazo y los problemas de concentración, es un fenómeno cada vez más documentado. Estos cambios cognitivos han sido asociados al tratamiento con agentes quimioterapéuticos que suelen afectar a la mayoría de los pacientes, dando lugar a un fenómeno conocido como el "quimiocerebro" (10). Los mecanismos fundamentales que explican los cambios

cognitivos, aún no se conocen del todo y están siendo examinados a día de hoy, pero sí que se podrían achacar al daño oxidativo, a la predisposición genética y también a los efectos derivados de la terapia (29). En este último caso, el traumatismo tisular e inflamación ocasionados por la cirugía y por la quimioterapia dirigida, pueden desencadenar una reacción inflamatoria sistémica, que puede atravesar la barrera hematoencefálica y tener efectos lesivos sobre el sistema nervioso central (15). Esto último se ha probado en animales de experimentación, en los cuales las citoquinas proinflamatorias circulantes afectan a la memoria y al aprendizaje. En estos estudios se inyectaban citoquinas proinflamatorias en el cerebro, y se conseguía alterar el metabolismo de ciertos neurotransmisores, entre ellos la noradrenalina, la dopamina y la serotonina que son esenciales en la regulación de la memoria, del aprendizaje, del estado de ánimo y del sueño (30).

A pesar de esta disfunción cognitiva transitoria producida por el tratamiento quimioterápico, resulta curioso el hecho de que el riesgo de desarrollo de EA es significativamente menor en pacientes que han recibido quimioterapia, en comparación con los que no (15). Por ejemplo, el tratamiento con taxanos, se ha comprobado que estabiliza los microtúbulos y se ha propuesto como un posible agente terapéutico para la EA. También en estudios sobre ratones, se ha demostrado que otro fármaco para el tratamiento contra el cáncer, el bexaroteno, es eficaz para la eliminación de amiloide del cerebro y mejora el pronóstico de la EA (31). También el tratamiento con carmustina, disminuyó la formación de amiloide y el número de placas en ratones. Estas observaciones, han suscitado interés para poder reutilizar gran parte de los fármacos utilizados en el tratamiento oncológico, en el tratamiento de la EA (15,32).

CONCLUSIONES

Existen hoy en día suficientes estudios epidemiológicos, que demuestran una comorbilidad inversa entre EA y cáncer. Resulta paradójico que los factores de riesgo que son comunes influyen positivamente en el desarrollo de ambas. En primer lugar, destaca la edad avanzada, pero existen otros, como la obesidad, la diabetes, y el tabaquismo. Por otro lado, a nivel celular se han descrito varias vías de señalización comunes, como son p53, Wnt y Pin1, que operan de forma inversa en los dos trastornos, llevando a la proliferación y supervivencia celular en el cáncer, y

conduciendo a la apoptosis y neurodegeneración en la EA. Se hacen necesarios más estudios que aporten nuevos datos sobre los mecanismos biológicos que relacionen ambas enfermedades, y que en un futuro puedan revelar nuevas direcciones en la prevención y en el tratamiento de ambos trastornos.

BIBLIOGRAFIA

1. Majd S, Power J, Majd Z. Alzheimer's Disease and Cancer: When Two Monsters Cannot Be Together. *Front Neurosci* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2022 Nov 18];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30881282/>
2. Catalá-López F, Driver JA, Page MJ, Hutton B, Ridao M, Berrozpe-Villabona C, et al. Protocol: Design and methodological characteristics of studies using observational routinely collected health data for investigating the link between cancer and neurodegenerative diseases: protocol for a meta-research study. *BMJ Open* [Internet]. 2022 Apr 29 [cited 2022 Nov 20];12(4):58738. Available from: [/pmc/articles/PMC9058779/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39454441/)
3. Ma LL, Yu JT, Wang HF, Meng XF, Tan CC, Wang C, et al. Association between cancer and Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. Vol. 42, *Journal of Alzheimer's Disease*. IOS Press; 2014. p. 565–73.
4. Roe, C.M.; Behrens, M.I.; Xiong, C., Miller, J.P.; Morris MD. Alzheimer disease and Cancer. *Neurology*. 2005; 64:895–8.
5. Roe CM, Fitzpatrick AL, Xiong C, Sieh W, Kuller L, Miller JP, et al. Cancer linked to Alzheimer disease but not vascular dementia. *Neurology* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2022 Nov 20];74(2):106–12. Available from: [/pmc/articles/PMC2809029/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20041441/)
6. Romero JP, Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Alzheimer's disease is associated with decreased risk of cancer-specific mortality: A prospective study (NEDICES). *J Alzheimer's Dis*. 2014;40(2):465–73.
7. Driver JA. Inverse association between cancer and neurodegenerative disease: review of the epidemiologic and biological evidence. *Biogerontology* 2014 156 [Internet]. 2014 Aug 12 [cited 2022 Nov 20];15(6):547–57. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10522-014-9523-2>

8. 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. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47(2):189–95.
9. Ganguli M. Cancer and Dementia: It's Complicated. *Alzheimer Dis Assoc Disord* [Internet]. 2015 Jun 9 [cited 2022 Nov 20];29(2):177. Available from: [/pmc/articles/PMC4437917/](#)
10. 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(4):322–8.
11. Snyder HM, Ahles T, Calderwood S, Carrillo MC, Chen H, Chang C-C, et al. Exploring the Nexus of Alzheimer's Disease and Related Dementias with Cancer and Cancer Therapies HHS Public Access Author manuscript. *Alzheimers Dement.* 2017;13(3):267–73.
12. 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* [Internet]. 2012 [cited 2022 Nov 25];344(7850):19. Available from: <http://www.bmj.com/>
13. Ibler E, Tran G, Orrell KA, Serrano L, Majewski S, Sable KA, et al. Inverse association for diagnosis of Alzheimer's disease subsequent to both melanoma and non-melanoma skin cancers in a large, urban, single-centre, Midwestern US patient population. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2018;32(11):1893–6.
14. Feng YCA, Cho K, Lindström S, Kraft P, Cormack J, Blalock K, et al. Investigating the genetic relationship between Alzheimer's disease and cancer using GWAS summary statistics. *Hum Genet.* 2017;136(10):1341–51.
15. Zabłocka A, Kazana W, Sochocka M, Stańczykiewicz B, Janusz M, Leszek J, et al. Inverse Correlation Between Alzheimer's Disease and Cancer: Short Overview [Internet]. Vol. 58, *Molecular Neurobiology.* 2021 [cited 2022 Nov 25]. p. 6335–49. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02544-1>
16. Ganguli M. A reduced risk of Alzheimer's disease in those who survive cancer [Internet]. Vol. 344, *BMJ (Online).* British Medical Journal Publishing Group; 2012 [cited 2022 Nov 20]. p. 9. Available from: <https://www.bmj.com/content/344/bmj.e1662>

17. Butterfield D, Di Domenico A, Barone F, Eugenio. Elevated risk of type 2 diabetes for development of Alzheimer disease: A key role for oxidative stress in brain. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2014;1842(9):1693–706.
18. Kolb R, Sutterwala FS, Zhang W. Obesity and cancer: inflammation bridges the two. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2016;29:77–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2016.07.005>
19. Shafi O. Inverse relationship between Alzheimer’s disease and cancer, and other factors contributing to Alzheimer’s disease: A systematic review. *BMC Neurol* [Internet]. 2016;16(1):1–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12883-016-0765-2>
20. Demetrius LA, Simon DK. The inverse association of cancer and Alzheimer’s: A bioenergetic mechanism. *J R Soc Interface* [Internet]. 2013 May 5 [cited 2022 Nov 28];10(82). Available from: /pmc/articles/PMC3627084/
21. Harris RA, Tindale L, Cumming RC. Age-dependent metabolic dysregulation in cancer and Alzheimer’s disease. *Biogerontology.* 2014;15(6):559–77.
22. Durazzo T, Mattsson N, Weiner W. Smoking and increased Alzheimer’s disease risk: A review of potential mechanisms. *Alzheimer’s Dement* [Internet]. 2014;10(3 SUPPL.):S122–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2014.04.009>
23. Mehta M, Adem M, Kahlon M, Sabbagh M. The nicotinic acetylcholine receptor: smoking and alzheimer’s disease revisited. *Front Biosci.* 2012;(E4):169–80.
24. Behrens MI, Lendon C, Roe CM, Behrens MI, Alzheimer C, Author R. A common biological mechanism in cancer and Alzheimer’s disease? NIH Public Access Author Manuscript. *Curr Alzheimer Res.* 2009;6(3):196–204.
25. Lanni C, Racchi M, Memo M, Govoni S, Uberti D. P53 at the crossroads between cancer and neurodegeneration. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2012;52(9):1727–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.02.034>
26. Pastorino L, Sun A, Lu P-J, Zhou XZ, Balastik M, Finn G, et al. The prolyl isomerase Pin1 regulates amyloid precursor protein processing and amyloid-b production. 2006;
27. Wu W, Xue X, Chen Y, Zheng N, Wang J. Targeting prolyl isomerase Pin1 as a promising strategy to overcome resistance to cancer therapies. *Pharmacol Res* [Internet]. 2022;184(September):106456. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106456>

28. Asher A, Van Dyk K, Patel SK, Newman R, Engle J, Hutchison N, et al. Cancer-Related Cognitive Changes. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2017;98(12):2595–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2017.05.011>
29. Cramer PE, Cirrito JR, Wesson DW, Lee CYD, Karlo JC, Zinn AE, et al. ApoE-Directed Therapeutics Rapidly Clear β -Amyloid and Reverse Deficits in AD Mouse Models. *Science* (80-) [Internet]. 2012 [cited 2022 Nov 28];335(6075):1503–6. Available from: www.sciencemag.org/cgi/content/full/science.1217697/DC1
30. Hayes CD, Dey D, Pablo Palavicini J, Wang H, Patkar KA, Minond D, et al. Striking reduction of amyloid plaque burden in an Alzheimer’s mouse model after chronic administration of carmustine. 2013 [cited 2022 Nov 28]; Available from: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/11/82>

ANEXOS

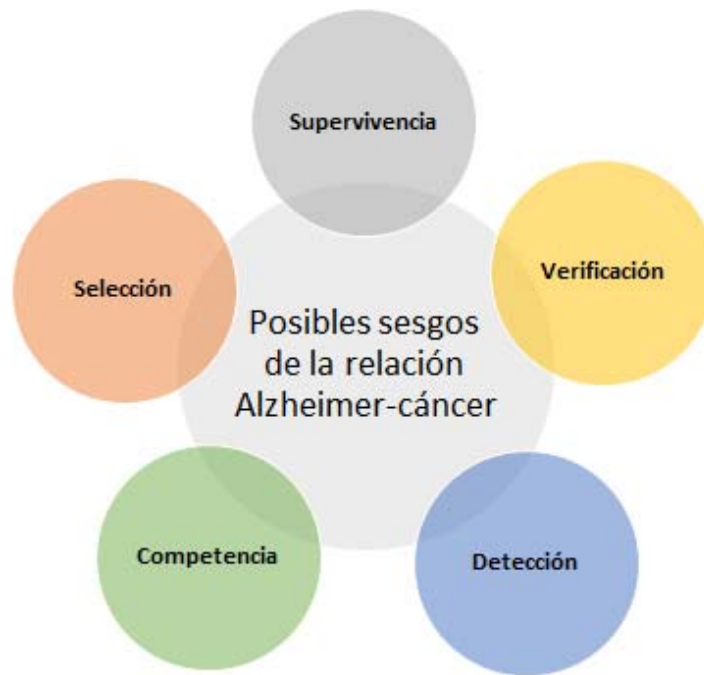


Figura 1.- Tipos de sesgos descritos que podrían influir en la relación entre Alzheimer-cáncer.

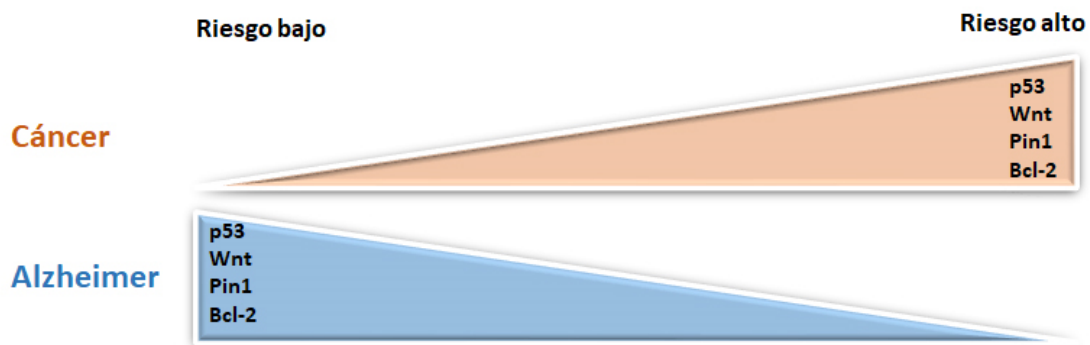


Figura 2.- Correlación inversa de varios factores implicados en vías de señalización intracelular en ambas patologías.

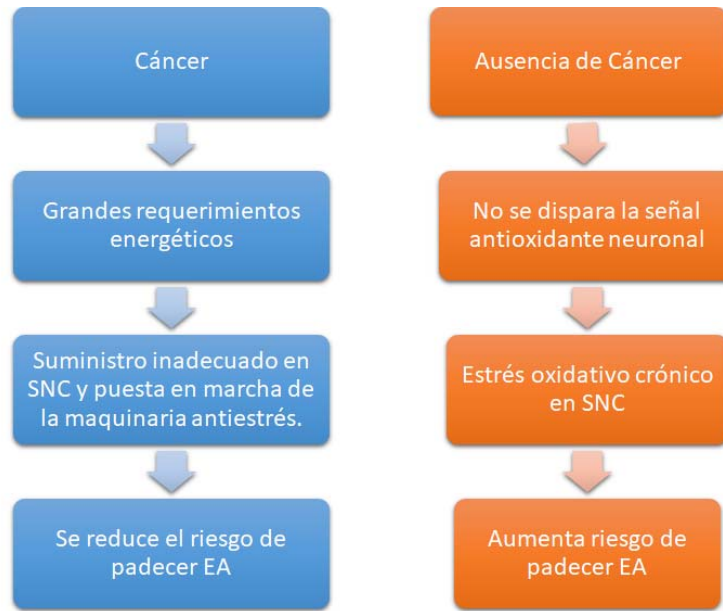


Figura 3.- Hipótesis energética de la relación entre cáncer y la enfermedad de Alzheimer.