

Alzheimerio liga ir navikinės ligos

Elena Daukšaitė

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
Vilnius University Faculty of Medicine

El. paštas: elenadauksaite321@gmail.com

Santrauka

Įvadas. Alzheimerio liga ir navikinės ligos yra dvi problemos, keliančios daug iššūkių sveikatos apsaugos sistemai. Nors tobulėjant medicinai atrandama vis daugiau informacijos apie šių ligų priežastis, mechanizmus bei gydymą, tačiau vis dar išlieka daug neatsakytų klausimų apie šias ligas bei jų tarpusavio ryšį.

Darbo tikslas. Atvirkštinis ryšys tarp Alzheimerio ligos ir piktybinių navikų teikia pagrindą sakyti, kad imlumas vienai ligai gali apsaugoti nuo kitos. Šią teoriją galima patvirtinti tik išsiaiškinus abiejų ligų biologinius mechanizmus ir patikrinus sąsajas tarp jų.

Literatūros apžvalga. Šiame straipsnyje aprašomi bendri Alzheimerio ligos ir neoplazijų rizikos veiksniai, tokie

kaip senyvas amžius, nutukimas bei uždegiminiai procesai, paaiškinama, kodėl abi ligos gali turėti tokius pačius rizikos veiksnius, tačiau pagal patofiziologiją gali būti prilyginamos atvirkštiniais vienas kitam procesams. Taip pat nagrinėjami biologiniai šių ligų mechanizmai ir signaliniai keliai, susiję su p53, Wnt, Pin1, ir mikroRNR vaidmuo tiek navikinio proceso, tiek Alzheimerio ligos patofiziologijoje.

Svarbu paminėti, kad patofiziologiniai mechanizmai, kurie lemia vėžinių ląstelių nekontroliuojamą proliferaciją, taip pat lemia Alzheimerio ligos paveiktų žmogaus smegenų ląstelių apoptozę. Taip pat teigiama, kad pacientai, linkę sirgti vėžinėmis ligomis, gali turėti mažesnę riziką susirgti Alzheimerio liga.

Apibendrinimas. Nors ši sąsaja tarp aptariamų ligų medicinos literatūroje nagrinėjama gana aktyviai, tačiau vis dar trūksta mokslinių tyrimų, kurie galėtų rasti daugiau ryšių tarp specifinio tipo vėžinės ligos ir specifinių neurodegeneracinių pokyčių. Be to, turint daugiau žinių apie šių ligų priežastis, galima atrasti daugiau Alzheimerio ligos ir vėžinių ligų gydymo ar prevencijos būdų.

Reikšminiai žodžiai: neurodegeneracija, rizikos veiksniai, neoplazijos patofiziologija.

ĮVADAS

Alzheimerio liga (AL) ir piktybiniai navikai užkrauna didelę našta sveikatos apsaugos sistemai. Nepaisant progreso aiškinantis šių ligų diagnostiką, prevenciją bei gydymą, vis dar išlieka daug neatsakytų klausimų, susijusių su patogenezė, prevencija bei geriausiais gydymo būdais. Pasaulyje apie 50 milijonų žmonių kenčia nuo demencijos, iš jų 62 % turi diagnozuotą AL [1]. Navikinės ligos yra viena iš dažniausių mirties priežasčių. Apskaičiuota, kad 2020 metais pasaulyje buvo diagnozuota 19,3 milijono naujų vėžinių ligų atvejų, navikinės ligos sukėlė apie 10 milijonų mirčių [2].

AL ir piktybinių ligų patofiziologiniai mechanizmai aktyviai tiriami, tačiau vis dar iki galo nėra aiškūs. Abi ligos turi kelis tuos pačius rizikos veiksnius, tačiau tarp rizikos susirgti AL ir navikinėmis ligomis pastebima atvirkštinė koreliacija: pacientai, sergantys AL, turi 61 % mažesnę riziką susirgti piktybine liga negu kontrolinė pacientų grupė [3]. Ši atvirkštinė koreliacija kelia prielaidą, kad imlumas vienai ligai gali apsaugoti nuo kitos. Nepaisant to, vis dar nėra aišku, kaip navikinės ligos gali daryti įtaką neurodegeneraciniams procesams ir kaip neurodegeneracinės ligos gali turėti įtakos piktybinių ligų vystymuisi. Šiame straipsnyje aprašoma nauja medicinos mokslo duomenų bazėse *PubMed* ir *ResearchGate* publikuota informacija apie mechanizmus,

galinčius sieti navikinių ligų patofiziologiją su AL patofiziologija. Medicinos specialistai, žinodami daugiau apie šių ligų priežastis ir vystymąsi, gali suteikti daugiau informacijos pacientams apie šių ligų prevenciją bei išsiaiškinti, kaip būtų galima efektyviau jas gydyti.

LITERATŪROS APŽVALGA

Literatūroje aprašomi keli mechanizmai, kurie sieja AL su piktybinėmis ligomis. Be to, šios patologijos turi bendrų rizikos veiksnių, bendrų ir atvirkščiai veikiančių patofiziologinių mechanizmų.

Piktybinių ligų ir Alzheimerio ligos sąsajos, bendri rizikos veiksniai

Piktybinės ligos ir neurodegeneracinės ligos dažnai priiskiriamos priešingoms ligų patofiziologijos spektro pusėms: piktybinių ligų atveju kai kurios ląstelės tampa atsparesnės žūčiai, o sergant neurodegeneracinėmis ligomis ląstelės yra linkusios žūti greičiau [4]. AL patofiziologija siejama su ekstraceliulinėmis beta amiloido plokštelių susikaupimais bei neurofibrilių rezginiais (intraceliulinėmis hiperfosforizuoto, su mikrotubulėmis susijusio tau baltymo susikaupimais (*microtubule-associated protein tau* – MAPT)), didelę

reikšmę AL patofiziologijoje turi apoptozė, sinapsių praradimas ir neuronų disfunkcija bei oksidacinis stresas [3]. Visa tai sukelia neuronų žūtį. Priešingai nei AL, navikinės ligos vienas iš svarbiausių elementų yra nekontroliuojamas ir perteklinis ląstelių augimas bei dalijimasis. Pastebėta, kad pacientai, sergantys AL, rečiau serga piktybinėmis ligomis, o piktybinių navikų turintys pacientai rečiau serga AL [3]. Ši atvirkštinė asociacija gali būti siejama su mechanizmais, reguliuojančiais ląstelių mirtį.

Navikinės ligos ir AL yra daugiaveiksnės ligos, kurios yra būdingesnės vyresnio amžiaus žmonėms. Jiems įtakos turi tokie psichosocialiniai veiksniai kaip socioekonominis statusas, įgytas išsilavinimas ir žalingi įpročiai [3]. Molekuliniai mechanizmai, dalyvaujantys išsaugant neuronų funkciją neurodegeneracinių ligų atveju, gali būti siejami su onkogeniniais keliais [4]. Nustatyta, kad krūties, gimdos ir prostatos piktybiniai navikai statistiškai reikšmingai siejami su mažesne AL rizika [3]. Geriausiai išnagrinėtas ryšys tarp AL ir ne melanomos tipo odos vėžio (*non-melanoma skin cancer* – NMSC). Daugiau nei 30 metų trukęs tyrimas, nagrinėjantis daugiau nei vieną milijoną pacientų, parodė, kad NMSC sergantys pacientai turi 5 % mažesnę reliatyvią riziką susirgti AL nei pacientai, nesergantys NMSC [3]. Kitas tyrimas teigia, kad dideli MAPT kiekiai atvirkščiai koreliuoja su gliomos agresyvumu [5]. Tau baltymas, turintis didelę reikšmę neurodegeneracinių ligų patofiziologijoje, taip pat ekspresuojamas gliomoje [5]. Jis trukdo angiogenezės, neovaskuliarizacijos procesams gliomos navike, taip slopindamas naviko naujų kraujagyslių formavimąsi ir naviko agresyvų augimą [5]. Nacionalinis kohortinis tyrimas Danijoje taip pat aprašė nedidelę atvirkštinę piktybinių ligų ir AL asociaciją, kuri bėgant laikui mažėja [6]. Jis nustatė, kad rezultatai skiriasi priklausomai nuo naviko lokalizacijos ir kitų rizikos veiksnių, tad svarbu vertinti komorbidiškumą tarp šių dviejų patologijų įtraukiant tokius rizikos veiksnius kaip rasė, naviko tipas, amžius, laikas nuo piktybinės ligos diagnozės ir kenksminga aplinka. Ne tik genetiniai ir aplinkos rizikos veiksniai turi įtakos šių ligų pasireiškimui, bet ir kitos ligos, galinčios didinti ir piktybinių ligų, ir AL riziką. Pavyzdžiui, AL ir smegenų navikai turi vienodą rizikos veiksnių, kaip antai kontaktas su kenksmingomis cheminėmis medžiagomis (benzenas, plaukų dažai, arsenas, gyvsidabris, pesticidai) ir rūkymas, tačiau bendri genetiniai ir aplinkos veiksniai, siejami su piktybinėmis ligomis bei AL, turėtų būti tiriami toliau [3].

Vyresnis amžius yra svarbiausias ir piktybinių navikų, ir AL rizikos veiksnys. Reikšmingas šių ligų patofiziologijos komponentas yra uždegimas ir ląstelės ciklo disreguliacija. Kiti veiksniai – diabetas, nutukimas, teigiama šeiminė anamnezė, nejudrumas ir rūkymas – taip pat turi įtakos. Senėjimo procesai blogina imuninės sistemos veiklą, su amžiumi susijusi metabolinė disreguliacija gali inicijuoti ir neurodegeneraciją, ir karcinogenezę [3]. Mitochondrinė disfunkcija dėl senyvo amžiaus gali padėti paaiškinti šių ligų patogenezę [3]. Mitochondrijos reguliuoja ląstelių apoptozę per reaktyviųjų deguonies junginių (*reactive oxygen species* – ROS) gamybos pakitimus. ROS, veikdami fiziologiškai, gali skatinti ląstelių

proliferaciją, tačiau dideli ROS kiekiai yra toksiški ir sukelia apoptozę. Naviko ląstelėse tinkamas ROS kiekis skatina ląstelių augimą ir proliferaciją, o AL beta amiloidas kaupiasi mitochondrijų matricoje ir stimuliuoja perteklinę ROS gamybą. Tai sukelia oksidacinį stresą ir neuronų žūtį.

Netrūksta įrodymų, kad stipri koreliacija sieja padidėjusį streso hormonų kiekį ir AL pasireiškimą [3]. Manoma, kad streso metu išskiriamos medžiagos gali turėti įtakos beta amiloido prekursoriaus apdorojimui ir dėl to beta amiloido plokštelių formavimuisi. Be to, tokia būklė trikdo autofagiją, kuri padeda kontroliuoti intraceliulinę fosforilinto tau baltymo akumuliaciją ir ekstraceliulinę beta amiloido agregaciją [7]. Taip pat žinoma, kad lėtinis stresas yra stiprus navikinių ligų rizikos veiksnys [8].

Labiausiai tikėtina, kad piktybines ligas ir AL su rūkymu sieja kraujagyslių pažeidimas [3]. Nutukimas, nejudrumas, cholesterolio perteklius yra svarbūs ir piktybinėms procesams, ir AL. Prastėjanti atmintis ir kognityvinės funkcijos nutukusių žmonių populiacijoje gali būti siejamos su kraujagyslių pažeidimu ir sutrikusia insulino bei gliukozės apykaita [3]. Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad pacientai, sergantys cukriniu diabetu, turi didesnę riziką susirgti AL ar piktybine liga [3]. Abi šiame straipsnyje nagrinėjamos patologijos yra susijusios su metaboliniais sutrikimais – atsparumu insulinui, oksidaciniu stresu ir uždegiminiais procesais.

Navikinių ligų ir Alzheimerio ligos bendri signaliniai keliai

Pagrindiniai veiksniai, veikiantys kaip saugikliai prieš piktybinius procesus, yra naviko supresoriai. Jie reguliuoja ląstelės ciklą, DNR pažeidų taisymą, baltymų degradaciją ir taip užkertą kelią nekontroliuojamai ląstelių proliferacijai. Naviko supresoriai taip pat naikina vėžines ląsteles skatindami apoptozę. Tarp supresorių p53 baltymas išsiskiria kaip ypač svarbus ir daug tirtas. Jis aktyvuojamas streso signalų dėl DNR pažeidos, hipoksijos ar onkogenų aktyvacijos. Šis baltymas sustabdo ląstelių dalijimąsi, o jo disfunkcija dažnai būdinga daugeliui piktybinių ligų, pavyzdžiui, leukemijai, krūties ar skrandžio vėžiui [3]. Taip pat manoma, kad p53 turi daug įtakos senėjimui ir tokių neurodegeneracinių ligų kaip AL vystymuisi, nes nustatoma, kad padidėjęs p53 aktyvumas koreliuoja su spartesniu senėjimo procesu [9]. AL neuropatija, kurios svarbūs komponentai yra reikšminga DNR pažeida ir nenormali ląstelių žūtis, yra kontroliuojama p53. Tyrimuose su graužikais aprašoma, kad tinkamos p53 struktūros netekimas sumažina smegenų atsistatymo po pažeidos galimybes, tai įrodo, kad p53 yra svarbus neuronų regeneracijai [3]. Be to, aprašoma, kad beta amiloido agregatai sukelia nuo p53 priklausomą neuronų apoptozę. Remiantis šia informacija galima teigti, kad pacientai, kurių organizme naviko supresorių veikla ypač aktyvi, turi didesnę riziką susirgti AL.

Wnt signalinis kelias turi daug įtakos ląstelių išgyvenamumui, proliferacijai, diferenciacijai bei gliukoneogenezei ir glikolizei. Wnt baltymai aktyvuoja bent tris signalinius kelius. Labiausiai ištirtas kelias yra aktyvuojantis β -katenino/TCF transkripcijos faktorių ir inicijuojantis genų raišką [3]. Nenormali Wnt signalizacija yra siejama su įvairiomis

vėžinėmis ligomis ir neurodegeneracija. Apolipoproteinas E4 (APOE4), žinomas AL rizikos veiksnys, slopina Wnt signalinius kelius [3]. Manoma, kad tokie maži ląstelių pokyčiai kaip hiperfosforizacija lemia Wnt signalizacijos supresiją ir skatina neuronų žūtį, kartu apsaugo nuo naviko vystymosi.

Pin1 – peptidil-prolil cis/trans-izomerazė yra fermentas, kuris katalizuoja fosforilinto serino ir teonino cis/trans izomerizacijos liekanas. Pin1 reguliuoja ląstelės ciklą, transkripciją, splaisingą, DNR pažaidų tvarkymą, diferenciaciją ir ląstelių išgyvenamumą [9]. Labai menka Pin1 raiška būdinga neproliferuojančioms ląstelėms, o per didelė raiška – daugeliui vėžinių ligų (storosios žarnos, krūties, plaučių, smegenų navikų) [10]. Sutrikusi Pin1 veikla aptinkama ir navikinių ligų, ir AL patogenezėje. Teigiama, kad piktybėmis ligomis sergantys pacientai, kuriems pastebima padidėjusi Pin1 raiška, turi mažesnę riziką susirgti neurodegeneracinėmis ligomis, pvz. AL [11].

Mikro-RNR, piktybiniai navikai ir Alzheimerio liga

Mikro-RNR (miRNR, arba mikroribonukleorūgštys) yra svarbūs potranskripciniai regulatoriai, dalyvaujantys eukariotinių ląstelių vystymosi, diferenciacijos, proliferacijos ir apoptozės procesuose [12]. Jos prisikabina prie mRNR (matricinės/informacinės RNR) ir užkerta kelią translacijai. Yra įrodymų, kad miRNR svarbios piktybinių ligų vystymuisi ir senėjimo procesams. Per kai kuriuos kelius miRNR veikia skirtingai sergant AL ir navikinėmis ligomis, bet per uždegimą, oksidacinį stresą ir angiogenezę miRNR veikia panašiai [3]. Viena labiausiai ekspresuojamų miRNR yra miR-9-5p, kuri svarbi smegenų vystymuisi. AL pacientų smegenyse miR-9-5p raiška dažniausiai maža, tačiau kai kurie tyrėjai pastebėjo padidėjusią šios miRNR raišką hipokampe ir temporalinės skilties neokortekse [3, 13]. Šios miRNR slopinimas arba padidėjusi raiška gali būti skirtingų lokalizacijų piktybiniuose navikuose [13].

MiR-21-5-p padidėjusi raiška aptinkama ir esant AL, ir vėžinėms ligoms, tačiau sukelia skirtingą efektą. Piktybinių ligų atveju ji skatina proliferaciją, invaziją, metastazes ir mažina apoptozę, o AL atveju mažina apoptozę, sukeltą beta amiloido, tad veikia kaip apsauginis smegenų mechanizmas [13]. Sumažėjusi miR-29 raiška slopina Bcl-2 (B ląstelių limfomos 2) šeimos baltymus ir lemia apoptozę, tad pastebima atvirkštinė koreliacija su amiloido plokštelių tankumu AL pacientų smegenyse. MiR-29 raiška aptinkama sumažėjusi ir esant melanomai, gimdos kaklelio vėžiui, hepatoceliulinei karcinomai ir kitoms vėžinėms ligoms, tačiau šiuo atveju ji skatina ląstelių atsparumą žūčiai [3].

APIBENDRINIMAS

Literatūroje aprašyta įtikinamų epidemiologinių ir mokslinių įrodymų, siejančių navikines ligas ir AL kaip priešingas viena kitai patologijas, kurios yra veikiamos daugelio etiologinių veiksnių ir patofiziologinių procesų. Ryšys tarp navikinio proceso ir neurodegeneracijos yra komplikuoatas ir nemaža dalis rizikos veiksnių ir tiesiogiai, ir priešingai sieja šias patologijas, priklausomai nuo to, kokio tipo yra navikas. Senyvas

amžius yra pats svarbiausias tiek piktybinių ligų, tiek Alzheimerio ligos rizikos veiksnys ir jis yra siejamas su imuninės sistemos disfunkcija. Kiti svarbūs šių ligų rizikos veiksniai yra lėtinė ląstelės ciklo disreguliacija, uždegimas, diabetas, nutukimas, šeiminė anamnezė, nejudrumas bei rūkymas. Skirtingi biologiniai procesai, tokie kaip sutrikęs ląstelių dauginimasis ir apoptozė, yra ypač svarbūs atvirkštinei sąsajai tarp navikinių ligų ir Alzheimerio ligos. Žinomi biologiniai mechanizmai (Pin1, Wnt bei p53), gali veikti šias patologijas skirtingai ir lemti nekontroliuojamą ląstelių augimą bei dalijimąsi piktybiniuose navikuose, ląstelių apoptozę ir neurodegeneraciją Alzheimerio ligos atveju. Be to, miRNR yra atsakinga už įvairius procesus, kurie gali reguliuoti navikų piktybinių ląstelių dauginimąsi bei neuronų žūtį Alzheimerio ligos pažeistose smegenyse. Naujausioje medicinos literatūroje teigiama, kad pacientai, linkę sirgti navikinėmis ligomis, gali turėti mažesnę riziką susirgti Alzheimerio liga. Nors ši tema nagrinėjama gana aktyviai, tačiau vis dar trūksta mokslinių tyrimų, kurie galėtų rasti daugiau sąsajų tarp specifinio tipo vėžinės ligos ir specifinių neurodegeneracinių pokyčių. Be to, įdėmiau gilinant šią temą būtų galima atrasti Alzheimerio ligos mechanizmų įkvėptų naujų vėžinių ligų prevencijos ir gydymo būdų bei vėžinių ligų paskatintų naujų Alzheimerio ligos prevencijos ar gydymo būdų.

Gauta: 2024 05 22

Priimta: 2024 09 15

Summary

ALZHEIMER'S DISEASE AND NEOPLASTIC DISEASES

Elena Daukšaitė

Background. Alzheimer's disease and neoplastic diseases are two challenges posing significant difficulties for the healthcare system. Although advances in medicine are uncovering more information about the causes, mechanisms, and treatments of these diseases, many unanswered questions about these conditions and their relationship remain.

Objective. The inverse association between Alzheimer's disease and malignant tumors suggests that a predisposition to one disease might protect against the other. This theory can only be confirmed by understanding the biological mechanisms of both diseases and examining the connections between them.

Literature review. This article describes common risk factors for Alzheimer's disease and cancer, such as old age, obesity, and inflammatory processes, explaining why both diseases can share the same risk factors but are considered opposite in pathophysiological processes. It also explores the biological mechanisms and signaling pathways related to p53, Wnt, Pin1, and the role of microRNAs in both tumor progression and Alzheimer's disease pathophysiology.

It is important that the pathophysiological mechanisms leading to uncontrolled proliferation of cancer cells

also cause apoptosis in brain cells affected by Alzheimer's disease. Additionally, it is suggested that patients prone to cancer may have a lower risk of developing Alzheimer's disease.

Conclusions. Although this association is actively explored in medical literature, there is still a lack of scientific studies that could find more connections between specific types of cancer and specific neurodegenerative changes. Furthermore, having more knowledge about the causes of these diseases could lead to more treatment or prevention methods for Alzheimer's disease and cancer.

Keywords: neurodegeneration, risk factors, cancer pathophysiology.

LITERATŪRA

1. World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia. Alzheimer's Disease International. London. <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2019-Summary.pdf>.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021 May; 71(3): 209–49. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
3. Zabłocka A, Kazana W, Sochocka M, Stańczykiewicz B, Janusz M, Leszek J, Orzechowska B. Inverse Correlation Between Alzheimer's Disease and Cancer: Short Overview. *Mol Neurobiol* 2021 Dec; 58(12): 6335–49. doi: 10.1007/s12035-021-02544-1. Epub 2021 Sep 14. PMID: 34523079; PMCID: PMC8639554.
4. Majd S, Power J, Majd Z. Alzheimer's Disease and Cancer: When Two Monsters Cannot Be Together. *Front Neurosci* 2019 Mar 1; 13: 155. doi: 10.3389/fnins.2019.00155. PMID: 30881282; PMCID: PMC6407038.
5. Gargini R, Segura-Collar B, Herránz B, García-Escudero V, Romero-Bravo A, Núñez FJ, et al. The IDH-TAU-EGFR triad defines the neovascular landscape of diffuse gliomas. *Sci Transl Med* 2020 Jan 22; 12(527): eaax1501. doi: 10.1126/scitranslmed.aax1501. PMID: 31969485; PMCID: PMC7055928.
6. Ording AG, Horváth-Puhó E, Veres K, Glymour MM, Rørth M, Sørensen HT, Henderson VW. Cancer and risk of Alzheimer's disease: Small association in a nationwide cohort study. *Alzheimers Dement* 2020 Jul; 16(7): 953–64. doi: 10.1002/alz.12090. Epub 2020 May 20. PMID: 32432415; PMCID: PMC7351601.
7. Silva JM, Rodrigues S, Sampaio-Marques B, Gomes P, Neves-Carvalho A, Dioli C, et al. Dysregulation of autophagy and stress granule-related proteins in stress-driven Tau pathology. *Cell Death Differ* 2019 Aug; 26(8): 1411–27. doi: 10.1038/s41418-018-0217-1. Epub 2018 Nov 15. PMID: 30442948; PMCID: PMC6748085.
8. Dai S, Mo Y, Wang Y, Xiang B, Liao Q, Zhou M, et al. Chronic Stress Promotes Cancer Development. *Front Oncol* 2020 Aug 19; 10: 1492. doi: 10.3389/fonc.2020.01492. PMID: 32974180; PMCID: PMC7466429.
9. Lanni C, Masi M, Racchi M, Govoni S. Cancer and Alzheimer's disease inverse relationship: an age-associated diverging derailment of shared pathways. *Mol Psychiatry* 2021 Jan; 26(1): 280–95. doi: 10.1038/s41380-020-0760-2. Epub 2020 May 7. PMID: 32382138.
10. Zannini A, Rustighi A, Campaner E, Del Sal G. Oncogenic Hijacking of the PIN1 Signaling Network. *Front Oncol* 2019 Feb 25; 9:94. doi: 10.3389/fonc.2019.00094. PMID: 30873382; PMCID: PMC6401644.
11. Sherzai AZ, Parasram M, Haider JM, Sherzai D. Alzheimer Disease and Cancer: A National Inpatient Sample Analysis. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2020 Apr-Jun; 34(2): 122–7. doi: 10.1097/WAD.0000000000000369. PMID: 31990712.
12. Li X, Zeng Z, Wang J, Wu Y, Chen W, Zheng L, et al. MicroRNA-9 and breast cancer. *Biomed Pharmacother* 2020 Feb; 122: 109687. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109687. Epub 2019 Dec 30. PMID: 31918267.
13. Battaglia C, Venturin M, Sojic A, Jesuthasan N, Orro A, Spinelli R, et al. Candidate Genes and MiRNAs Linked to the Inverse Relationship Between Cancer and Alzheimer's Disease: Insights From Data Mining and Enrichment Analysis. *Front Genet* 2019 Sep 24; 10: 846. doi: 10.3389/fgene.2019.00846. PMID: 31608105; PMCID: PMC6771301.