

Asociación inversa entre enfermedad de Alzheimer y cáncer

María Isabel Behrens P., Mariana Sinning O., Daniela Merino L., María del Pilar Valdés A., Viviana Zemelman D., Archibaldo Donoso S., Cathy Roe, Corinne Lendon.

Unidad de Demencias y Neurología Cognitiva, Departamento de Neurología y Neurocirugía, HCUCh.

SUMMARY *The increase in life expectancy is accompanied by a concomitant increase in the prevalence of age related disorders, including neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and various types of cancers. We here report epidemiologic findings suggesting that the development of the Alzheimer and a history of cancer are inversely related. The inverse relationship was found when all cancer types were analyzed and also when skin cancers (both melanomas and those with good prognosis, that constitute 50% of all cancers) were analyzed separately. In addition, in a population study we found that this inverse relationship was found with dementia of the Alzheimer type and mixed dementia, but not with vascular dementia, suggesting that the association is only with degenerative diseases. We discuss possible explanations for this inverse relationship, among them, the possibility that a common biological mechanism might be regulated in opposite directions in neurodegenerative diseases and cancer.*

INTRODUCCIÓN

La expectativa de vida aumenta en todo el mundo y con ello la prevalencia de las enfermedades asociadas a la edad, como las enfermedades neurodegenerativas y el cáncer. Las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP) entre otras, se caracterizan por una pérdida gradual y progresiva de células neuronales y de sus sinapsis. La EA aumenta su frecuencia a partir de los 65 años casi exponencialmente, llegando a prevalencia de 30-35% en personas mayores de 85 años^(1,2). Algunos autores plantean que si viviéramos hasta los 120 años todos tendríamos patología de EA en el cerebro⁽³⁾. La enfermedad de Parkinson presenta una prevalencia de alrededor del 10% en personas mayores de 65 años⁽⁴⁾.

A pesar de que un grado de degeneración neuronal parece ser una condición asociada al envejecimiento de los organismos, no todos los individuos de edad desarrollan neurodegeneración. Hay evidencia de que existe un deterioro cognitivo asociado al envejecimiento⁽⁵⁻⁷⁾, pero los cambios debidos a la demencia son más profundos y perduran más tiempo que aquéllos relacionados con el envejecimiento normal.

El cáncer, por otra parte, es una enfermedad que puede manifestarse a cualquier edad, pero al igual que las enfermedades neurodegenerativas, su frecuencia aumenta con el aumento de edad. Por lo tanto, las enfermedades neurodegenerativas y el cáncer son dolencias comunes e importantes en el

adulto mayor y conllevan una alta morbimortalidad en la vejez.

La neurodegeneración se asocia a una progresiva pérdida de células neuronales, en cambio, el cáncer está asociado al fenómeno opuesto; una proliferación celular no regulada. Por lo tanto, es posible plantear la hipótesis de que un mecanismo biológico común podría estar involucrado en la fisiopatología de ambas enfermedades. Una desregulación de los mecanismos de supervivencia/muerte celular que cuando está favoreciendo la muerte celular, tendería a generar una enfermedad degenerativa y cuando está favoreciendo la supervivencia y proliferación celular, tendería a generar cáncer.

Estas hipótesis junto con la observación clínica de que no es común la presencia de cáncer en pacientes dementes en casas de reposo y la ausencia de demencia en aquéllos con antecedentes de cáncer, nos llevó a realizar un estudio longitudinal, evaluando la posibilidad de una asociación inversa entre el desarrollo de la demencia tipo Alzheimer y el antecedente de cáncer.

A continuación haremos una descripción de los trabajos de estudio epidemiológico realizados mayoritariamente en EEUU, donde encontramos una asociación inversa entre cáncer y Alzheimer. Además describiremos el proyecto de investigación en curso en nuestro Hospital en busca de un mecanismo biológico común detrás de dicha asociación.

Para realizar el primer análisis, utilizamos los datos del estudio de memoria y envejecimiento del Alzheimer's Disease Research Center, en la Universidad de Washington en St Louis, que evalúa anualmente la memoria y el envejecimiento de voluntarios mayores de 65 años. Los individuos son evaluados anualmente con el CDR (*Clinical Dementia Rating*)^(8,9). Ésta es una entrevista semiestructurada al paciente y a un informante, realizada por dos clínicos experimentados. El CDR

tiene un alto grado de concordancia interevaluadores⁽¹⁰⁾ y el diagnóstico clínico de demencia tipo Alzheimer ha sido validado con confirmación neuropatológica en 93% de los casos^(11,12). Con el CDR se clasifica el estado cognitivo del paciente en cognitivamente sano (CDR = 0), demencia muy leve o incierta (CDR = 0.5) y demencia leve, moderada o severa (CDR = 1, 2, ó 3). Además del CDR, se realiza una batería de test neuropsicológicos y un cuestionario de salud que incluye una pregunta sobre el antecedente de cáncer, lugar, tratamiento efectuado y evolución, como también si ha habido desarrollo de un cáncer nuevo. Todos los tipos de cáncer se consideraron en este estudio, incluyendo los de mejor pronóstico como los de piel basocelular y espinocelular.

Como se describe en Roe *et al*⁽¹³⁾ se realizaron dos tipos de análisis: examinamos primero el desarrollo de cáncer en el tiempo, en participantes con y sin EA al inicio del estudio y segundo, la tasa del primer diagnóstico EA en el tiempo en pacientes con y sin historia de un cáncer. El tiempo de seguimiento fue aproximadamente 10 años.

En el análisis estadístico, se utilizó el método de Kaplan-Meier para estimar las curvas de supervivencia que reflejan el tiempo ocurrido hasta el primer diagnóstico de demencia o de cáncer. Se utilizó el modelo de riesgo proporcional de Cox para analizar el efecto de la presencia de una historia de cáncer sobre el tiempo ocurrido hasta el primer diagnóstico de demencia, o el efecto de un diagnóstico de EA sobre el tiempo ocurrido hasta el primer diagnóstico de un cáncer y se ajustó por sexo, edad en la primera evaluación, raza y educación. Para los dos grupos de análisis se hicieron test de riesgo proporcional de Cox para asegurar que los resultados eran coherentes a pesar de las covariantes del modelo. Específicamente, el efecto de una historia de cáncer o EA al ingreso al estudio, se comparó con cada variable demográfica individual y con todas las variables demográficas simultáneamente.

ANÁLISIS DE TASA DE DIAGNÓSTICO DE CÁNCER EN INDIVIDUOS CON Y SIN DEMENCIA

Se reclutaron 594 participantes sin antecedentes de un cáncer en la evaluación inicial y que tuvieran al menos una evaluación adicional. De éstos, 395 tenían diagnóstico de EA y 199 fueron diagnosticados sin demencia. Estos participantes fueron seguidos para determinar si desarrollaban un cáncer durante varias evaluaciones. Los grupos eran homogéneos con respecto a sexo (65% mujeres $p < 0.7$) y edad (~ 75 años $p < 0.6$). El grupo con EA tenía menor educación (12,9 vs. 14,5 años $p < 0.001$) y menor tiempo de seguimiento (3,2 vs. 4,3 años $p < 0.001$) comparado con el grupo de los no dementes. El grupo EA estaba conformado mayoritariamente por CDR 0,5 ó 1 (93.7% de los casos).

El análisis de sobrevivencia de Kaplan-Meier muestra que el grupo con EA tiene una tasa de desarrollo de cáncer menor que el grupo sin demencia (*log-rank test* $p < 0.001$)⁽¹⁴⁾. El modelo de riesgo proporcional de Cox confirma esta investigación; el grupo EA

tiene menor desarrollo de cáncer en el tiempo, aún corrigiendo por los factores demográficos (sexo, edad al inicio del estudio y educación), con tasas de riesgo asociadas a EA entre 0.338-0.391, $p < 0.005$. La Tabla 1 muestra los tipos de cáncer diagnosticados en los participantes con y sin EA durante el período de seguimiento.

El cáncer de piel se encontró en 26 de los 45 participantes (57%) y la mayoría de éstos fueron cáncer basocelular o de células escamosas (sólo dos melanomas). Esta distribución del cáncer de piel es similar a la que se describe en la población general⁽¹⁵⁾.

Cuando el análisis de sobrevivencia se repitió, usando sólo cáncer de piel como la variable dependiente, se encontró que al igual que en el análisis de todos los cánceres analizados juntos, la tasa de diagnóstico de cáncer de piel fue menor para los participantes con EA comparados con los individuos no dementes, con tasa de riesgo asociada a EA entre 0,22 a 0,26 y *log-rank test* de $p < 0.001$ y riesgo proporcional de Cox de $p < 0.005$. Es decir, el

Tabla 1. Tipos de cáncer desarrollados durante el período de estudio en los participantes del grupo con Alzheimer y en los controles (sin demencia).

Localización del cáncer	Sin demencia		Alzheimer	
	N	%	N	%
Piel	16	55.2	6	37.5
Mama	3	10.3	0	0
Colon	2	6.9	1	6.3
Pulmón	1	3.4	1	6.3
Próstata	1	3.4	2	12.5
Vejiga	1	3.4	1	6.3
Ovario + ovario*	1	3.4	0	0
Piel + mama	1	3.4	0	0
Próstata + piel	1	3.4	0	0
Piel + piel + piel	1	3.4	0	0
Piel + próstata	0	0	1	6.3
Nasofárinx + nasofárinx + nasofárinx	0	0	1	6.3
Linfoma	1	3.4	0	0
Mieloma múltiple	0	0	1	6.3
Leucemia linfocítica crónica	0	0	1	6.3
Síndrome mielodisplástico	0	0	1	6.3

* Indica recurrencia del cáncer y/o múltiples cánceres en orden de aparición.

cáncer de piel parece otorgar una protección contra el desarrollo de EA.

Los otros tipos de cáncer eran demasiado infrecuentes en nuestra muestra para analizarlos separadamente. Al hacer el análisis, combinando en un solo grupo todos los cánceres que no eran de piel, el desarrollo fue menor en el grupo con EA; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (todos $p > 0.5$) con tasas de riesgo asociados a EA entre 0,65 y 0,83. Esto indica que probablemente algunos de los cánceres que no eran de piel no están asociados a un menor desarrollo de EA, pero nuestra muestra no permite distinguir cuáles.

ANÁLISIS DE TASA DE DIAGNÓSTICO DE EA EN LOS GRUPOS CON Y SIN ANTECEDENTE DE CÁNCER

Había 249 participantes que cumplían el criterio de inclusión de no estar dementes en la evaluación de ingreso y tener al menos un seguimiento. Cincuenta de ellos tenían antecedente de cáncer en su primera evaluación y junto a los 199 participantes sin cáncer en la evaluación inicial, fueron analizados para investigar la tasa de desarrollo de EA en el tiempo. Estos dos grupos no tenían diferencias significativas en el sexo ($p= 0.08$), raza ($p= 0.06$), edad al ingreso al estudio ($p=0.16$), años de estudio ($p=0.74$) y años de seguimiento ($p= 0.33$).

La Tabla 2 muestra los tipos de cáncer que habían tenido los participantes de este grupo sin demencia al ingreso. La mayoría fueron cáncer de piel ($n= 26$), seguido por cáncer de mama ($n=7$), útero ($n= 6$), próstata ($n= 5$) y colon ($n= 3$). El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y las tasas de riesgo asociadas a cáncer sugieren una menor tasa de desarrollo de EA en los participantes con historia de cáncer (tasa de riesgo proporcional de Cox entre 0.34 y 0.40; sin embargo, la diferencia no alcanzó a ser significativa a nivel alfa de 0.05 (*log-rank* $p= 0.06$ y riesgo proporcional $p = 0.07-0.13$), probablemente debido a insuficiente número de casos⁽¹³⁾.

Resultados similares se encontraron después de la exclusión de 29 participantes sin diagnóstico de cáncer al inicio del estudio y que desarrollaron cáncer en el período de estudio⁽¹³⁾. Ningún paciente con cáncer de piel desarrolló demencia en el período de estudio.

Debido a que el estudio descrito fue realizado en una muestra pequeña y por lo tanto, podría estar sesgado, se decidió confirmar estos datos en un estudio poblacional. Para ello se utilizó la base de datos de un estudio prospectivo de cohorte en Norteamérica, el Cardiovascular Health Study–Cognition Substudy. Mediante modelos de riesgo proporcional de Cox investigamos la asociación entre la prevalencia de demencia y el riesgo de futuras hospitalizaciones por cáncer y la asociación entre la prevalencia de cáncer y el riesgo de un diagnóstico subsecuente de demencia en individuos ≥ 65 años ($n=3020$), seguidos por un promedio de 5,4 años para demencia y 8,3 años para cáncer.

Encontramos que la presencia de cualquier forma de EA pura y demencia mixta (EA más demencia vascular),

Tabla 2. Tipos de cáncer en el grupo con historia de cáncer previo

Localización del cáncer	N	%
Piel	16	32
Mama	6	12
Próstata	5	10
Útero	5	10
Piel + piel*	2	4
Piel + piel + piel	1	2
Mama + mama + piel	1	2
Colon	1	2
Colon + piel	1	2
Colon + nasofárinx + piel	1	2
Pulmón + próstata + piel	1	2
Recto	1	2
Vejiga	1	2
Piel + riñón + pulmón	1	2
Piel + nasofárinx	1	2
Tiroides	1	2
Útero + piel + piel	1	2

* El primer diagnóstico ocurrió anterior al inicio del estudio.

mostró un menor riesgo de futuras hospitalizaciones por cáncer (tasa de riesgo de 0.41, con 95% de intervalo de confianza entre 0.20–0.84), ajustado por factores demográficos, consumo de tabaco, obesidad y actividad física. Interesantemente, esta asociación no se observó con la demencia vascular, lo que apoya que sean las enfermedades degenerativas las que están inversamente asociadas al cáncer y no la demencia no degenerativa, como la vascular.

El estudio también mostró que la prevalencia de cáncer se asoció a un menor riesgo de cualquier tipo de EA (tasa de riesgo = 0.72; 95% intervalo confianza =0.52–0.997) en sujetos blancos después de ajustar por número de alelos de ApoE 4, hipertensión, diabetes y enfermedad coronaria. En este caso tampoco se encontró asociación entre cáncer y el desarrollo posterior de demencia vascular.

Como se discute en el trabajo original⁽¹³⁾ nuestros resultados en el estudio longitudinal son congruentes con estudios previos de corte transversal y caso-control, que muestran una menor presencia de cáncer en individuos con EA⁽¹⁶⁾. El antecedente de cáncer identificado por revisión de fichas clínicas fue significativamente menos común ($p < 0.01$) en pacientes hospitalizados con diagnóstico de EA ($n=63$) que en 61 pacientes con edad similar sin demencia (11% versus 35%).

En otro estudio, que registró la presencia de EA en residentes de Hiroshima y Nagasaki ($n= 2222$), con un modelo de regresión logística, controlando por sexo, edad, educación, dosis de irradiación, y antecedente de TEC, mostró que la probabilidad de un diagnóstico de EA es menor cuando había antecedente de un cáncer, con OR de= 0.3 y $p < 0.05$ ⁽¹⁷⁾. Otros estudios que usan datos de autopsias, también muestran significativamente menos cáncer en los participantes con EA que en los grupos control^(18,19,20).

Como se dijo anteriormente, la asociación inversa entre el desarrollo de cáncer y la presencia de EA también se demostró cuando se hizo el análisis con el

grupo con cáncer de piel (basocelular, espinocelular y melanomas). Ninguno de los participantes con antecedente de cáncer de piel en nuestro estudio (26 individuos) desarrolló EA, por lo tanto, no fue posible hacer el análisis de una asociación inversa en la dirección opuesta. La frecuencia de cáncer de piel durante nuestro primer estudio fue de 57%, y la mayoría benignos, lo que está de acuerdo con los registros de cáncer de piel en Estados Unidos⁽¹⁵⁾. En nuestro segundo trabajo, debido a que sólo se analizaron aquellos cánceres que requerían hospitalización, no se pudo realizar el análisis para el cáncer de piel. Otra posible explicación de una asociación inversa entre cáncer y EA podrían ser diferencias en el estilo de vida u otros factores de riesgo modificables como la dieta o el tabaco. Estos factores deberían tener efectos opuestos sobre el cáncer y EA de manera de poder explicar la asociación inversa. Por ejemplo, es posible que la gente con estilo de vida más al aire libre, estén más expuestos a desarrollar cáncer de piel y al mismo tiempo, por esto mismo son más propensos a hacer ejercicios, lo que se ha asociado con menor riesgo de desarrollar demencia⁽²¹⁾. Otro ejemplo es el uso de tabaco, que es un conocido factor de riesgo de muchos cánceres⁽²²⁾ y se ha sugerido como protector contra EA^(23,24), como ocurre en enfermedad de Parkinson donde el uso habitual de tabaco tiene un efecto protector⁽²⁵⁾. Se necesitan mayores estudios poblacionales para aclarar este punto.

Un mecanismo biológico común con efectos opuestos en cáncer y demencia podría explicar una asociación inversa entre estos desórdenes, como por ejemplo, polimorfismos genéticos, metilación de DNA u otros mecanismos que determinaran cambios en la actividad de la moléculas con roles claves en las vías de supervivencia/muerte de la célula. Al respecto se ha encontrado recientemente que el gen que está mutado en varias familias con demencia frontotemporal con inclusiones neuronales ubiquitina-positivas^(26,27,28,29), la programulina, es una molécula involucrada en un crecimiento incontrolado en varios tipos de células cuando está

sobreexpresada, mientras que los alelos nulos causan neurodegeneración^(30,31).

Aún más, existen evidencias que sugieren que la demencia por VIH podría estar asociada con un menor riesgo de cáncer⁽³²⁾. En una cepa de ratones genéticamente manipulados para que sintetizen la proteína del virus VIH, sgp120, se encontró que muchas de sus células progenitoras estaban en estado neutral, no proliferativo, por lo tanto, la demencia podría producirse por una falla en el reemplazo de las células neurales. Además, ellos encontraron que estas células progenitoras contienen más proteína p38, que normalmente está involucrada en prevenir el cáncer, deteniendo la división celular cuando hay fractura de las hebras de DNA.

Investigaciones recientes sugieren una asociación inversa entre cáncer y otras enfermedades degenerativas caracterizadas por un aumento progresivo de muerte celular, como la enfermedad de Parkinson, la demencia frontotemporal y otras taupatías. Más aún, se ha demostrado que el riesgo de mortalidad por cáncer y la frecuencia de tumores, tanto aquellos relacionados o no al tabaquismo, están reducido en individuos con EP⁽³³⁻³⁶⁾.

Además, se ha descrito una menor incidencia de cáncer en pacientes con enfermedad de Huntington⁽³⁷⁾ e investigaciones recientes sugieren que un gen supresor tumoral podría estar implicado en el desarrollo de

esta enfermedad. La huntingtina, la proteína sintetizada por el gen mutado que causa la enfermedad de Huntington, induce sobreexpresión del gen p53^(38,39). Estas observaciones, junto con nuestra investigación de una relación inversa entre cáncer y EA, deberían estimular el estudio de las posibles relaciones, tanto genéticas como fisiopatológicas entre enfermedades neurodegenerativas y el cáncer.

Basados en nuestros resultados epidemiológicos reportados, planteamos realizar una investigación para estudiar la posibilidad de que exista una distinta regulación de las vías de muerte celular en pacientes con antecedente de cáncer, comparado con aquéllos que tienen EA, versus controles. Para ello estamos estudiando cómo se produce la muerte celular inducida por diversos tóxicos, en tres grupos de pacientes mayores de 65 años: con EA, con antecedente de cáncer de piel y controles. Decidimos estudiar pacientes con EA en etapa leve a moderada y pacientes con antecedente de cáncer de piel, por ser el cáncer más frecuente, de tratamiento fácil. Elegimos los linfocitos como células de estudio por ser de fácil obtención y por las similitudes que se describen entre el sistema nervioso e inmunológico.

Esta investigación la iniciamos con financiamiento semilla del Fondap, Estudios Moleculares de la Célula. Luego obtuvimos financiamiento de Líneas Prioritarias de la OAIC de nuestro Hospital y actualmente tenemos un proyecto Fondecyt en curso.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue financiado por Fondecyt 1080569, (MIB/AFGQ), FONDAP 15010006 (AFGQ). Agradecemos a la Sra. Rafaela Pellegrino por ayuda en la redacción.

REFERENCIAS

1. Skoog I, Nilsson L, Palmertz B, Andreasson L-A, Svanborg A. A population-based study of dementia in 85-year-olds. *N Engl J Med* 1993;328:153-8.
2. Kukull WA, Ganguli M. Epidemiology of dementia: concepts and overview. *Neurol Clin NAm* 2000;18:923-49.
3. Morris JC. Mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Geriatrics* 2005,Suppl:9-14.
4. Bennett DA, Beckett LA, Murray AM, Shannon KM, Goetz CG, Pilgrim DM *et al*. Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people. *N Engl J Med* 1996;334:71-6.
5. Levy R. Aging-associated cognitive decline. *Int Psychogeriatr* 1994;6:63-8.
6. Rubin EH, Storandt M, Miller JP, Kinscherf DA, Grant EA, Morris JC *et al*. A prospective study of cognitive function and onset of dementia in cognitively healthy elders. *Arch Neurol* 1998;55:395-401.
7. Schaie KW. What Can We Learn From Longitudinal Studies of Adult Development? *Res Hum Dev* 2005;2:133-58.
8. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982;40:566-72.
9. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993;43:2412-4.
10. Burke WJ, Miller JP, Rubin EH, Morris JC, Coben LA, Duchek J *et al*. Reliability of the Washington University Clinical Dementia Rating. *Arch Neurol* 1988;45:31-2.
11. Berg L, McKeel DW Jr, Miller JP, Storandt M, Rubin EH, Morris JC *et al*. Clinicopathologic studies in cognitively healthy aging and Alzheimer's disease: relation of histologic markers to dementia severity, age, sex, and apolipoprotein E genotype. *Arch Neurol* 1998;55:326-35.
12. Morris JC, McKeel DW Jr, Fulling K, Torack RM, Berg L. Validation of clinical diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1988;24:17-22.
13. Roe CM, Behrens MI, Xiong C, Miller JP, Morris JC. Alzheimer's disease and Cancer. *Neurology* 2005;64:895-8.
14. Lawless JF. Statistical models and methods for lifetime data. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1982.
15. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E *et al* American Cancer Society. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54:8-29.
16. DeSouky AL. The relationship between cancer and Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:1075.
17. Yamada M, Sasaki H, Mimori Y, Kasagi F, Sudoh S, Ikeda J *et al*. Prevalence and risks of dementia in the Japanese population: RERF's adult health study Hiroshima subjects. Radiation Effects Research Foundation. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:189-95.
18. Corsellis JAN. Mental Illness and the ageing brain. London: Oxford University Press, 1962.
19. Tirumalasetti F, Han L, Birkett DP. The relationship between cancer and Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:840.
20. Beard CM, Kokmen E, Sigler Smith GE, Peterson T, O'Brien PC. Cause of death in Alzheimer's disease. *Ann Epidemiol* 1996;6:195-200.
21. Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P *et al*. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med* 2006;144:73-81.
22. Belpomme D, Irigaray P, Sasco AJ, Newby JA, Howard V, Clapp R *et al*. The growing incidence of cancer: role of lifestyle and screening detection (Review). *Int J Oncol* 2007;30:1037-49.

23. Lee PN. Smoking and Alzheimer's disease: a review of the epidemiological evidence. *Neuroepidemiology* 1994;13:131-44.
24. Court JA, Johnson M, Religa D, Keverne J, Kalaria R, Jaros E *et al.* Attenuation of Aβ deposition in the entorhinal cortex of normal elderly individuals associated with tobacco smoking. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2005;31:522-35.
25. Ritz B, Ascherio A, Checkoway H, Marder KS, Nelson LM, Rocca WA *et al.* Pooled analysis of tobacco use and risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007;64:990-7.
26. Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM *et al.* Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature* 2006;442:916-79.
27. Cruts M, Gijselinck I, van der Zee J, Engelborghs S, Wils H, Pirici D *et al.* Null mutations in progranulin cause ubiquitin positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature* 2006;442:920-4.
28. Mukherjee O, Pastor P, Cairns NJ, Chakraverty S, Kauwe JS, Shears S *et al.* HDDD2 is a familial frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive, tau-negative inclusions caused by a missense mutation in the signal peptide of progranulin. *Ann Neurol* 2006;60:314-22.
29. Behrens MI, Norton JB, Roe CM, Chakraverty S, Pastor P, Goate AM *et al.* Neuropathologic heterogeneity in hddd1, a familial frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive, tau-negative inclusions and progranulin mutation. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2007;21:1-7.
30. Daniel R, He Z, Carmichael KP, Halper J, Bateman A. Cellular localization of gene expression for progranulin. *J Histochem Cytochem* 2000;48:999-1009.
31. Malaspina A, Kaushik N, Bellerocche J. Differential expression of 14 genes in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord detected using gridded cDNA arrays. *J Neurochem* 2001;77:132-45.
32. Okamoto S, Kang YJ, Brechtel CW, Siviglia E, Russo R, Clemente A *et al.* HIV/gp120 decreases adult neural progenitor cell proliferation via checkpoint kinase-mediated cell-cycle withdrawal and G1 arrest. *Cell Stem Cell* 2001;1:230-6.
33. Vanacore N, Spila-Alegiani S, Raschetti R, Mecocci G. Mortality cancer risk in parkinsonian patients: a population-based study. *Neurology* 1999;52:395-8.
34. D'Amelio M, Ragonese P, Morgante L, Epifanio A, Callari G, Salemi G *et al.* Tumor diagnosis preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord* 2004;19:807-11.
35. Olsen JH, Friis S, Frederiksen K, McLaughlin JK, Mellekjaer L, Moller H. Atypical cancer pattern in patients with Parkinson's disease. *Br J Cancer* 2005;92:201-5.
36. Inzelberg R, Jankovic J. Are Parkinson disease patients protected from some but not all cancers? *Neurology* 2007;69:1542-50.
37. Sorensen SA, Fenfer K, Olsen JH. Significantly lower incidence of cancer among patients with Huntington's disease: an apoptotic effect of an expanded polyglutamine tract? *Cancer* 1999;86:1342-6.
38. Bae BI, Xu H, Igarashi S, Fujimuro M, Agrawal N, Taya Y *et al.* p53 mediates cellular dysfunction and behavioral abnormalities in Huntington's disease. *Neuron* 2005;47:29-41.
39. Walker FO. Huntington's disease. *Lancet* 2007;369:218-28.

CORRESPONDENCIA



Dra. María Isabel Behrens Pellegrino
 Unidad de Demencias y Neurología Cognitiva
 Departamento de Neurología y Neurocirugía
 Hospital Clínico Universidad de Chile
 Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
 Fono: 978 8260
 Fax: 737 8546
 Correo electrónico: miobehrens@gmail.com