

## 综述

## 阿尔茨海默病与癌症发病负相关的表观遗传学机制研究进展

夏文祯, 李海鹏, 许顺江\*

河北医科大学第一医院中心实验室, 河北省脑科学与精神心理疾病重点实验室, 石家庄 050031

**摘要:** 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年人群中最常见的神经退行性疾病。它以细胞外 $\beta$ -淀粉样蛋白大量沉积和细胞内神经原纤维缠结形成为主要特征。癌症也是一种与年龄相关的疾病。流行病学研究表明, AD与癌症发病存在负相关性, 即AD患者并发癌症的风险降低, 反之亦然。表观遗传学机制在AD和癌症的发生、发展过程中都发挥着重要作用。本文将对AD和癌症发病的表观遗传学机制的最新进展进行综述, 为用“整体观念”重新认识AD和癌症的相关性提供新的思路。

**关键词:** 阿尔茨海默病; 癌症; 表观遗传学机制; 负相关性

**中图分类号:** R741.02

## Research progress on the epigenetic mechanisms of inverse relationship between Alzheimer's disease and cancer onset

XIA Wen-Zhen, LI Hai-Peng, XU Shun-Jiang\*

*Central Laboratory of the First Hospital of Hebei Medical University, Hebei Key Laboratory of Brain Science and Psychiatric-Psychologic Disease, Shijiazhuang 050031, China*

**Abstract:** Alzheimer's disease (AD) is currently the most prevalent neurodegenerative disease in the aging population. It is characterized by massive deposition of extracellular  $\beta$ -amyloid peptide and formation of intracellular neurofibrillary tangles. Cancer is also an age-related disease. Some epidemiological studies have shown an inverse relationship between AD and the onset of various types of cancers, that is, the risk of cancer in patients with AD is reduced, and *vice versa*. Epigenetic mechanisms play important roles in the development of AD and cancer. In this article, we will review the recent research advances on the epigenetic mechanisms of AD and cancer onset, and provide new ideas for rethinking the relevance of AD and cancer with a “holistic concept”.

**Keywords:** Alzheimer's disease; cancer; epigenetic mechanism; inverse relationship

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种与年龄相关的神经系统退行性疾病。Tau 蛋白过度磷酸化引起的细胞内神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs) 和细胞外  $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $\beta$ -amyloid peptide, A $\beta$ ) 沉积导致的老年斑 (senile plaque, SP) 形成是 AD 的主要病理学特征<sup>[1]</sup>, 这些改变导致大脑皮层及某些皮层下区域神经元的损伤和死亡, 引起

学习记忆和认知功能障碍, 并最终形成老年性痴呆。癌症也是一种与年龄相关的疾病, 其特点为器官组织中的细胞在有害因素的长期刺激下发生了异常的分裂增殖, 并引起扩散和转移, 是目前人类健康最主要的威胁之一。

流行病学研究提示 AD 和癌症发病存在负相关关系 (inverse relationship)<sup>[2-4]</sup>。随着年龄的增长, AD

Received 2019-07-31 Accepted 2019-12-16

Research from the corresponding author's laboratory was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 81570728) and the Natural Science Foundation of Hebei Province, China (No. H2018206358).

\*Corresponding author. Tel: +86-311-85917258; E-mail: sjxu66@hotmail.com

和癌症的发病率呈指数型增长, 但 AD 患者患癌症的风险降低了一半, 癌症患者并发 AD 的风险下降了 35%<sup>[3]</sup>, 但是其生物学机制仍不清楚。

表观遗传学是指在基因序列不发生改变的情况下, 基因表达可发生持续性的改变。多种疾病的发生和发展都与表观遗传学机制密切相关, 包括 AD 和癌症。表观遗传修饰如 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA (noncoding RNAs, ncRNAs) 等介导的调节, 在疾病的发病机制中发挥重大作用。因此, 本文将重点对 AD 和癌症这两种疾病发病的表观遗传学机制的最新进展进行综述, 为进一步从生物学角度证实它们发病的负相关性提供理论基础。

## 1 DNA甲基化与AD和癌症

DNA 甲基化是最早被发现的表观遗传修饰并且一直被广泛研究。DNA 甲基化最常见的表现形式是在胞嘧啶的 5' 位上加一个甲基基团 (5-methylcytosine, 5mC), 此过程由 DNA 甲基转移酶 (DNA methyl transferases, DNMTs) 催化。DNA 甲基化在生物体内具有重要意义, 正常的 DNA 甲基化在维持染色质结构、染色质失活及细胞分化等过程中发挥重要作用。有研究显示 DNA 甲基化在神经干细胞分化、神经发育和神经变性中起重要作用。轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 被认为是正常认知和痴呆之间的过渡阶段。脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 在神经元的生长、发育、分化及再生过程中发挥重要作用, 本研究组前期研究表明 BDNF 启动子区域甲基化水平的升高与遗忘型 MCI (amnesic MCI, aMCI) 的发病存在相关性, 并可用于预测 aMCI 向 AD 的转化<sup>[5]</sup>。另外, BDNF 启动子区域甲基化水平的升高及单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 在 aMCI 向 AD 转化过程中也发挥重要作用<sup>[6]</sup>。

DNMTs 是介导 DNA 甲基化过程的关键酶。从生物学角度来说, DNMTs 对基因印记非常重要。越来越多的证据表明, DNMTs 不仅在中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 的早期发育中起关键作用, 而且在成人的学习、记忆和认知过程中也是必不可少的。DNMTs 的表达随着年龄的增长而降低, 具体而言, 在人类和小鼠的大脑中, 与年轻人相比, 年老者的额叶皮层和海马组织中 DNMT1 及 DNMT3a 的水平均降低<sup>[7]</sup>。而 DNMTs 在癌细胞中上调, 这部分解释了在癌症中观察到的高甲基化

现象。目前, DNMTs 抑制剂 (DNMTs inhibitor, DNMTi) 被用于治疗癌症, 其主要价值在于, 低剂量 DNMTi 可诱导异常沉默的抑癌基因的重新表达, 使癌细胞恢复为正常的表型或重新获得细胞周期调节和诱导凋亡所需的细胞途径<sup>[8]</sup>。可见, DNMTs 的活性在 AD 与癌症中呈相反的变化。

DNA 甲基化中的 5- 甲基胞嘧啶易发生氧化形成 5- 羟甲基胞嘧啶, 此过程称为 DNA 羟甲基化 (5-hydroxymethylcytosine, 5hmC)。DNA 甲基化与 DNA 羟甲基化水平在 AD 患者大脑额中回和颞中回组织中显著增加<sup>[9]</sup>。用高通量测序技术对脑老化和痴呆患者死后脑组织进行全基因组分析发现, 大脑中多个差异羟甲基化区域 (differentially hydroxymethylated regions, DhMRs) 与 SP 和 NFTs 显著相关<sup>[10]</sup>。最近研究显示双转基因 (double transgenic, DTg) APP/PS1 AD 小鼠大脑皮质中 5mC 和 5hmC 水平较正常鼠均显著增加, 并且在 12~18 月龄的 AD 小鼠中呈现逐渐上升趋势。上述结果提示基因组 DNA 甲基化和羟甲基化与 AD 的发病呈正相关<sup>[11]</sup>。但对转基因 AD 小鼠的海马研究显示, 海马区 5hmC 总体水平随衰老而显著下降; 体外实验也表明 A $\beta$  能显著降低神经元中 5hmC 的总体水平<sup>[12]</sup>。

从功能上讲, DNA 高甲基化通常抑制基因表达, 涉及到细胞分化、增殖及衰老等过程。基因组 DNA 甲基化异常广泛存在于癌症细胞中, 是癌症基因组中研究最为广泛的表观遗传学标记之一。在多种癌症类型中已经发现, 某些基因组 DNA 的启动子区普遍存在 DNA 高甲基化或低甲基化<sup>[13, 14]</sup>, 但在癌细胞基因组中高度和中度重复序列却非常频繁地出现低甲基化。DNA 低甲基化可能通过顺式或反式效应增加核型不稳定性及活化原癌基因, 最终导致癌症发生<sup>[13]</sup>。多项研究表明, 在前列腺癌、肝细胞癌及胃癌等多种类型癌症中, DNA 甲基化或 DNA 羟甲基化的水平显著降低<sup>[15-17]</sup>。总之, DNA 甲基化在 AD 和肿瘤中虽不存在绝对的反向关系, 但至少能部分地解释两者之间的负相关性, 这可能与肿瘤的类型、AD 患者大脑不同区域以及年龄等因素有关, DNA 甲基化在 AD 与肿瘤发病中的确切作用机制尚需进一步探讨。

## 2 组蛋白乙酰化与AD和癌症发病

组蛋白翻译后修饰能够改变其结构及与相邻 DNA 的相互作用。组蛋白尾部的共价修饰主要包

括甲基化、乙酰化、磷酸化和泛素化等。在所有上述修饰中，乙酰化是核心组蛋白最具特征的翻译后修饰。组蛋白乙酰化是神经退行性疾病中研究最多的表观遗传学机制。组蛋白乙酰化与转录激活相关，它消除组蛋白尾部赖氨酸残基的正电荷并增加核小体之间的间隔；而组蛋白去乙酰化则通过压缩染色质来抑制基因表达。它们分别受组蛋白乙酰转移酶 (histone acetyltransferases, HATs) 和组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylases, HDACs) 的调控，维持动态平衡。

HDACs 家族，如 HDAC2 和 HDAC3，在与记忆功能相关的脑区中高表达，其中 HDAC2 在 AD 患者大脑中表达水平明显升高<sup>[18]</sup>。已知 c-Abl/HDAC2 信号通路参与 AD 的病理过程，c-Abl 通过多种机制增加 HDAC2 的表达水平，进而诱导突触基因的转录抑制<sup>[18]</sup>。有研究显示 A $\beta$  可刺激神经元 HDAC2 表达上调，并降低组蛋白 H3 的乙酰化水平，敲低 HDAC2 能够阻止 A $\beta$  诱导的 H3 乙酰化水平降低、线粒体功能异常和神经元死亡<sup>[19]</sup>。RGFP-966 是一种可以透过血脑屏障的选择性 HDAC3 抑制剂。在三重转基因 AD (APP<sup>swe</sup>/PS1<sub>M146V</sub>/Tau<sub>P301L</sub>, 3xTg-AD) 小鼠模型中，连续腹腔注射 RGFP-966 三个月，能够降低 Tau 蛋白磷酸化，提高血浆中 A $\beta$  降解酶即脑啡肽酶的水平，从而降低大脑及外周 A $\beta_{42}$  的水平，改善空间学习和记忆功能<sup>[20]</sup>。这些研究结果表明组蛋白乙酰化与去乙酰化的失衡可能参与 AD 的发生与发展进程。另有研究提示，HDACs 抑制剂具有较强的抗癌活性，能够诱导细胞周期停滞、抑制血管生成、调节免疫反应、抑制应激反应、激活细胞凋亡或自噬、甚至调节恶性肿瘤细胞中 ncRNAs 的表达<sup>[21]</sup>。以上研究结果显示组蛋白乙酰化在 AD 和癌症中的作用具有相似性。因此，从组蛋白乙酰化或 HDACs 的角度解释这两种疾病的负相关性还存在一定的局限，需要进一步的研究来确定组蛋白修饰在这两种疾病中的分子机制。

### 3 ncRNAs与AD和癌症发病

ncRNAs 是一类广泛存在且具有多样性的非编码转录本，可通过许多不同的机制调控基因表达。从功能上讲，可分为管家 ncRNAs 和调节性 ncRNAs。其中，调节性 ncRNAs 在特定细胞类型中表达，主要包括微小 RNA (microRNAs, miRNAs)、长链非编码 RNA (long noncoding RNAs, lncRNAs) 和环状 RNA

(circular RNAs, circRNAs) 等<sup>[22]</sup>。越来越多的研究者认为 ncRNAs 参与 AD 和癌症的发生和发展。

#### 3.1 miRNAs与AD和癌症

miRNAs 是一类由 15~25 个核苷酸组成的保守性小 ncRNAs，其主要作用是靶向 mRNA 的 3'-UTR 区结合，从而降解或抑制 mRNA 的翻译过程。miRNAs 在神经退行性疾病和肿瘤发病中均发挥重要的作用。

研究表明多个 miRNAs 在 AD 中异常表达，并涉及 A $\beta$ 、Tau 蛋白、炎症、细胞死亡等 AD 主要的病理学机制。其中 miR-34a 调节神经元的分化和神经突触的生长，在 AD 患者脑组织和血液单核细胞中是上调的，并能与 Tau 的 3'-UTR 区结合来抑制人 Tau 蛋白的表达<sup>[23]</sup>。在癌症中，p53 通过转录活化 miR-34a 的表达，从而使其具有肿瘤抑制作用；可见，miR-34a 对 AD 和癌症发挥的效应是相反的。在 PS1/2 条件性双敲除小鼠的前额皮质中，miR-125b 以年龄依赖性方式异常增加<sup>[24]</sup>。但是 miR-125b 在原发性黑色素瘤的发展中表达下降，与患者生存期缩短有关，是一种独立的危险因子<sup>[25]</sup>。此外，在肝细胞癌和宫颈癌细胞中，miR-125b 也显著下降<sup>[26, 27]</sup>。还有多种 miRNAs 在 AD 和癌症中表现出相反的结果，如 miR-195 在 SAMP8 小鼠海马组织中显著增加<sup>[28]</sup>，但在转移性乳腺癌中表达下降<sup>[29]</sup>；miR106 在 AD 患者颞叶皮层中表达下降<sup>[30]</sup>，但在乳腺癌中表达升高<sup>[31]</sup>。可见，miRNAs 在 AD 和肿瘤的发病过程中也存在一定的相反关系，可作为生物标志物，或可能成为 AD 和癌症的诊断或潜在的治疗靶点。

#### 3.2 lncRNAs与AD和癌症

lncRNAs 是一类转录本超过 200 个核苷酸的调节性 ncRNAs，主要是通过参与染色质修饰因子、DNA、RNA 及 RNA 结合蛋白 (RNA-binding proteins, RBPs) 相互作用来调节基因的表达。一般 lncRNAs 分为五大类，分别为基因间 lncRNAs、内含子 lncRNAs、正义 lncRNAs、反义 lncRNAs 及邻近 lncRNAs。

$\beta$  位点 APP 裂解酶 -1 ( $\beta$ -site APP-cleaving enzyme 1, BACE1) 是分解淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 产生 A $\beta$  的限速酶，在 AD 的病理生理过程中发挥重要作用。BACE1 反义转录本 (BACE1 antisense transcript, BACE1-AS) 是一种由 BACE1 的反义链转录而成的 lncRNA，可以控制 BACE1 的表达。BACE1-AS 在 AD 患者及 APP 转

基因小鼠体内表达上调,使 $A\beta_{42}$ 的表达丰度升高。最近研究表明, $A\beta_{42}$ 能够抑制各种肿瘤细胞的增殖和侵袭能力。在卵巢癌中,BACE1-AS同样可以通过稳定BACE1 mRNA并增加BACE1的表达,从而增加 $A\beta_{42}$ 的产生以抑制人卵巢癌干细胞(human ovarian cancer stem cells, OCSCs)的增殖和侵袭<sup>[32]</sup>。以上研究表明BACE1-AS在AD和癌症中发挥相反的作用。与miRNAs相比,lncRNAs在AD中的研究还很少。BACE1和BACE1-AS可能是AD和癌症的潜在生物标志物及治疗靶点。

另外一种lncRNA为BC200 RNA (brain cytoplasmic RNA, 200 nt),其在树突蛋白表达调节中起重要作用,有助于维持长期突触可塑性。研究显示,BC200在AD大脑中显著上调,并且在与AD相关的大脑区域,BC200的水平随AD进展而增加<sup>[33]</sup>。但在卵巢癌中,BC200表达降低<sup>[34]</sup>。但也有研究表明,BC200在多种类型的癌症中表达升高<sup>[35-37]</sup>。这可能与癌症的类型及其严重程度有关。虽然BC200 RNA作用的确切机制仍不清楚,但是研究数据表明BC200 RNA是一组潜在的候选靶点,可以用于癌症及AD的治疗。总之,对于lncRNAs的研究还处于一个相对早期的阶段,其在大多数疾病中参与病理变化的确切机制还需进一步探索。

### 3.3 circRNAs与AD和癌症

circRNAs是真核转录组中存在的高度稳定的ncRNAs家族,且在哺乳动物大脑中显著富集表达。circRNAs在不同物种之间具有更高的稳定性和序列保守性。circRNAs参与AD相关的病理生理过程,包括 $A\beta$ 沉积、NFTs、突触丢失和神经元死亡等。

文献报道自发性AD模型SAMP8小鼠和 $A\beta_{1-42}$ 诱导的AD大鼠模型海马组织中存在多个差异性表达的circRNAs,提示circRNAs是AD发生和发展的重要参与者。ciRS-7 (CDR1as)是一种circRNA,可作为miR-7“海绵”在大脑中稳定表达并发挥重要的基因调控功能。大脑中ciRS-7的水平降低可以导致miR-7表达增加,下调泛素蛋白连接酶A (ubiquitin protein ligase A, UBE2A)的活性,使AD脑中 $A\beta$ 的清除降低<sup>[38]</sup>。研究还显示ciRS-7通过蛋白酶体和溶酶体的作用促进APP和BACE1降解从而降低其蛋白质水平。ciRS-7的过表达减少了 $A\beta$ 的产生,表明ciRS-7具有潜在的神经保护作用<sup>[39]</sup>。

作为ncRNAs的新成员,circRNAs与癌症密切相关,涉及多种癌症的发病机制。circRNAs可以作

为内源竞争性RNA,调节肿瘤细胞的增殖、侵袭和其他生理活动,还可以与蛋白质结合以影响细胞周期。在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中过表达ciRS-7能够通过miR-7信号促进肿瘤的进展<sup>[40]</sup>。在食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)中ciRS-7表达显著上调,并且与患者存活率相关。ciRS-7的过表达消除了miR-7的肿瘤抑制作用<sup>[41]</sup>。ciRS-7还可作为原癌基因促进喉鳞状细胞癌(laryngeal squamous cell carcinoma, LSCC)的发生和发展<sup>[42]</sup>。此外,包括ciRS-7在内的许多其他circRNAs在乳腺癌、前列腺癌、肝癌、胃癌及结直肠癌等癌症中都有促进肿瘤增殖的作用<sup>[43-46]</sup>。以上研究说明circRNAs在AD和癌症的发病中也存在相反的关系,是AD和癌症发病存在负相关性的另一生物学机制。

## 4 AD与癌症负相关的其它机制

作为与衰老相关的两种主要疾病,癌症和AD显示出相当不同的特性,并且在许多方面表现出相反的关系。比如,遗传改变包括癌基因的激活和抑癌基因的缺失在各种类型的癌症中起关键作用。然而,遗传改变在神经退行性疾病中并不常见,尤其是在AD中<sup>[47]</sup>;另外,在癌症中,许多维持癌细胞生长和存活的因子是上调的,但是这些因子在导致神经元退变的AD中是下调的<sup>[48]</sup>,如p53是最早发现的肿瘤抑制基因之一,在癌症中下调或缺失,但在AD中表达增加。AD患者大脑内普遍存在蛋白质折叠障碍,一些关键神经元的热休克反应减少,热休克蛋白(heat shock proteins, HSP)在大多数衰老细胞中普遍下降;在癌症细胞中,蛋白质折叠需求增加,导致HSP表达增加,以快速适应癌细胞中诱导的热休克反应<sup>[49]</sup>。人类癌症与细胞异常增殖和大量基因突变有关,与癌症不同的是,AD在没有基因组改变的情况下表现出神经元的损伤和死亡。研究表明,许多参与癌症发生和发展的信号通路也在AD的发病机制中扮演重要角色,比如哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)信号通路、SIRT1信号通路<sup>[1]</sup>等。肥胖是AD和癌症这两种疾病的共同危险因素,脂肪细胞能够产生许多生物活性物质,包括瘦蛋白和脂肪连接蛋白。这些生物活性物质在疾病过程中发挥不同的生物学作用,比如瘦蛋白具有促进癌症

和抑制 AD 的作用，而脂肪连接蛋白则具有抑制癌症而促进 AD 的作用<sup>[50]</sup>。

## 5 展望

AD 和癌症都是严重威胁人类生命健康的常见疾病，而表观遗传学机制在这两种疾病的发病中都发挥了重要作用，其主要机制如图 1 所示。虽然有很多证据表明 AD 和癌症之间存在负相关性，但是还有很多矛盾的地方不能解释这种现象，即它们的

相关性并不是普遍存在的。另外，对于流行病学的研究，到目前为止还不能完全排除方法学上的偏倚，例如可能解释痴呆与癌症之间相反关系的监测偏倚和生存偏倚。所以还需要做大量的生物学研究来进一步明确两者之间的关系，从体内和体外两方面研究来明确 AD 和癌症负相关性的生物学机制，尤其是 AD 和特定类型的癌症之间的关系，进一步探明两者之间共同的病理生理机制，为用“整体观念”重新认识 AD 和癌症的相关性提供新的思路。

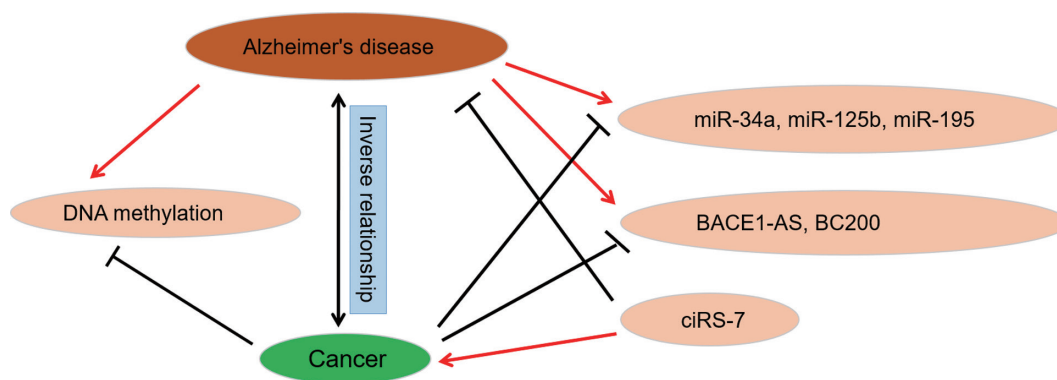


图 1. 表观遗传学机制在阿尔茨海默病与癌症发病中的相互作用

Fig. 1. Epigenetic mechanism in the interaction between Alzheimer's disease (AD) and cancer. Red arrows indicate positive regulation, and black lines indicate negative regulation.

## 参考文献

- Guo J, Cheng J, North BJ, Wei W. Functional analyses of major cancer-related signaling pathways in Alzheimer's disease etiology. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2017; 1868(2): 341–358.
- Zhang Q, Guo S, Zhang X, Tang S, Shao W, Han X, Wang L, Du Y. Inverse relationship between cancer and Alzheimer's disease: a systemic review meta-analysis. *Neurol Sci* 2015; 36(11): 1987–1994.
- Musicco M, Adorni F, Di Santo S, Prinelli F, Pettenati C, Caltagirone C, Palmer K, Russo A. Inverse occurrence of cancer and Alzheimer disease: a population-based incidence study. *Neurology* 2013; 81(4): 322–328.
- van der Willik KD, Ruitter R, Wolters FJ, Ikram MK, Stricker BH, Hauptmann M, Compter A, Schagen SB, Ikram MA. Mild cognitive impairment and dementia show contrasting associations with risk of cancer. *Neuroepidemiology* 2018; 50(3–4): 207–215.
- Xie B, Xu Y, Liu Z, Liu W, Jiang L, Zhang R, Cui D, Zhang Q, Xu S. Elevation of peripheral BDNF promoter methylation predicts conversion from amnesic mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: A 5-year longitudinal study. *J Alzheimers Dis* 2017; 56(1): 391–401.
- Xie B, Liu Z, Liu W, Jiang L, Zhang R, Cui D, Zhang Q, Xu S. DNA methylation and tag SNPs of the BDNF gene in conversion of amnesic mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a cross-sectional cohort study. *J Alzheimers Dis* 2017; 58(1): 263–274.
- Cui D, Xu X. DNA methyltransferases, DNA methylation, and age-associated cognitive function. *Int J Mol Sci* 2018; 19(5): 1315.
- Peedicayil J. The role of DNA methylation in the pathogenesis and treatment of cancer. *Curr Clin Pharmacol* 2012; 7(4): 333–340.
- Coppieters N, Dieriks BV, Lill C, Faull RL, Curtis MA, Dragunow M. Global changes in DNA methylation and hydroxymethylation in Alzheimer's disease human brain. *Neurobiol Aging* 2014; 35(6): 1334–1344.
- Zhao J, Zhu Y, Yang J, Li L, Wu H, De Jager PL, Jin P, Bennett DA. A genome-wide profiling of brain DNA hydroxymethylation in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2017; 13(6): 674–688.

- 11 Huang Q, Xu S, Mo M, Yang Q, Li J, Zhong Y, Zhang J, Zhang L, Ye X, Liu Z, Cai C. Quantification of DNA methylation and hydroxymethylation in Alzheimer's disease mouse model using LC-MS/MS. *J Mass Spectrom* 2018; 53(7): 590–594.
- 12 Shu L, Sun W, Li L, Xu Z, Lin L, Xie P, Shen H, Huang L, Xu Q, Jin P, Li X. Genome-wide alteration of 5-hydroxymethylcytosine in a mouse model of Alzheimer's disease. *BMC Genomics* 2016; 17(1): 381.
- 13 Ehrlich M. DNA methylation in cancer: too much, but also too little. *Oncogene* 2002; 21(35): 5400–5413.
- 14 Irizarry RA, Ladd-Acosta C, Wen B, Wu Z, Montano C, Onyango P, Cui H, Gabo K, Rongione M, Webster M, Ji H, Potash J, Sabunciyan S, Feinberg AP. The human colon cancer methylome shows similar hypo- and hypermethylation at conserved tissue-specific CpG island shores. *Nat Genet* 2009; 41(2): 178–186.
- 15 Storebjerg TM, Strand SH, Høyer S, Lynnerup AS, Borre M, Ørntoft TF, Sørensen KD. Dysregulation and prognostic potential of 5-methylcytosine (5mC), 5-hydroxymethylcytosine (5hmC), 5-formylcytosine (5fC), and 5-carboxylcytosine (5caC) levels in prostate cancer. *Clin Epigenetics* 2018; 10(1): 105.
- 16 Liu J, Jiang J, Mo J, Liu D, Cao D, Wang H, He Y, Wang H. Global DNA 5-hydroxymethylcytosine and 5-formylcytosine contents are decreased in the early stage of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2019; 69(1): 196–208.
- 17 Wang KC, Kang CH, Tsai CY, Chou NH, Tu YT, Li GC, Lam HC, Liu SI, Chang PM, Lin YH, Tsai KW. Ten-eleven translocation 1 dysfunction reduces 5-hydroxymethylcytosine expression levels in gastric cancer cells. *Oncol Lett* 2018; 15(1): 278–284.
- 18 Gonzalez-Zuniga M, Contreras PS, Estrada LD, Chamorro D, Villagra A, Zanlungo S, Seto E, Alvarez AR. c-Abl stabilizes HDAC2 levels by tyrosine phosphorylation repressing neuronal gene expression in Alzheimer's disease. *Mol Cell* 2014; 56(1): 163–173.
- 19 Wang DB, Kinoshita C, Kinoshita Y, Sopher BL, Uo T, Lee RJ, Kim JK, Murphy SP, Dirk Keene C, Garden GA, Morrison RS. Neuronal susceptibility to beta-amyloid toxicity and ischemic injury involves histone deacetylase-2 regulation of endophilin-B1. *Brain Pathol* 2018; 29(2): 164–175.
- 20 Janczura KJ, Volmar CH, Sartor GC, Rao SJ, Ricciardi NR, Lambert G, Brothers SP, Wahlestedt C. Inhibition of HDAC3 reverses Alzheimer's disease-related pathologies in vitro and in the 3xTg-AD mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115(47): E11148–E11157.
- 21 Mrakovcic M, Bohner L, Hanisch M, Frohlich LF. Epigenetic targeting of autophagy via HDAC inhibition in tumor cells: role of p53. *Int J Mol Sci* 2018; 19(12): 3952.
- 22 Idda ML, Munk R, Abdelmohsen K, Gorospe M. Noncoding RNAs in Alzheimer's disease. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2018; 9(2): 10.1002/wrna.1463.
- 23 Dickson JR, Kruse C, Montagna DR, Finsen B, Wolfe MS. Alternative polyadenylation and miR-34 family members regulate tau expression. *J Neurochem* 2013; 127(6): 739–749.
- 24 Zhang L, Dong H, Si Y, Wu N, Cao H, Mei B, Meng B. miR-125b promotes tau phosphorylation by targeting the neural cell adhesion molecule in neuropathological progression. *Neurobiol Aging* 2019; 73: 41–49.
- 25 Sanchez-Sendra B, Martinez-Ciarpaglini C, Gonzalez-Munoz JF, Murgui A, Terradez L, Monteagudo C. Downregulation of intratumoral expression of miR-205, miR-200c and miR-125b in primary human cutaneous melanomas predicts shorter survival. *Sci Rep* 2018; 8(1): 17076.
- 26 Wang YF, Wang BY, Xiao S, Li Y, Chen QN. miR-125a/b inhibits tumor-associated macrophages mediated in cancer stem cells of hepatocellular carcinoma by targeting CD90. *J Cell Biochem* 2019; 120(3): 3046–3055.
- 27 Jin XJ, Chen XJ, Zhang ZF, Hu WS, Ou RY, Li S, Xue JS, Chen LL, Hu Y, Zhu H. Long noncoding RNA SNHG12 promotes the progression of cervical cancer via modulating miR-125b/STAT3 axis. *J Cell Physiol* 2019; 234(5): 6624–6632.
- 28 Zhang R, Zhou H, Jiang L, Mao Y, Cui X, Xie B, Cui D, Wang H, Zhang Q, Xu S. MiR-195 dependent roles of mitofusin2 in the mitochondrial dysfunction of hippocampal neurons in SAMP8 mice. *Brain Res* 2016; 1652: 135–143.
- 29 McAnena P, Tanriverdi K, Curran C, Gilligan K, Freedman JE, Brown JAL, Kerin MJ. Circulating microRNAs miR-331 and miR-195 differentiate local luminal a from metastatic breast cancer. *BMC Cancer* 2019; 19(1): 436.
- 30 Femminella GD, Ferrara N, Rengo G. The emerging role of microRNAs in Alzheimer's disease. *Front Physiol* 2015; 6: 40.
- 31 Bahirae A, Ebrahimi R, Halabian R, Aghabozorgi AS, Amani J. The role of inflammation and its related microRNAs in breast cancer: A narrative review. *J Cell Physiol* 2019; 234(11): 19480–19493.
- 32 Chen Q, Liu X, Xu L, Wang Y, Wang S, Li Q, Huang Y, Liu T. Long non-coding RNA BACE1-AS is a novel target for anisomycin-mediated suppression of ovarian cancer stem cell proliferation and invasion. *Oncol Rep* 2016; 35(4): 1916–1924.
- 33 Mus E, Hof PR, Tiedge H. Dendritic BC200 RNA in aging and in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(25): 10679–10684.
- 34 Wu DI, Wang T, Ren C, Liu L, Kong D, Jin X, Li X, Zhang G.

- Downregulation of BC200 in ovarian cancer contributes to cancer cell proliferation and chemoresistance to carboplatin. *Oncol Lett* 2016; 11(2): 1189–1194.
- 35 Barton M, Santucci-Pereira J, Vaccaro OG, Nguyen T, Su Y, Russo J. BC200 overexpression contributes to luminal and triple negative breast cancer pathogenesis. *BMC Cancer* 2019; 19(1): 994.
- 36 Wu K, Xu K, Liu K, Huang J, Chen J, Zhang J, Zhang N. Long noncoding RNA BC200 regulates cell growth and invasion in colon cancer. *Int J Biochem Cell Biol* 2018; 99: 219–225.
- 37 Ren H, Yang X, Yang Y, Zhao R, Wei R, Zhang X, Zhang Y. Upregulation of LncRNA BCYRN1 promotes tumor progression and enhances EpCAM expression in gastric carcinoma. *Oncotarget* 2017; 9(4): 4851–4861.
- 38 Akhter R. Circular RNA and Alzheimer's disease. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1087: 239–243.
- 39 Shi Z, Chen T, Yao Q, Zheng L, Zhang Z, Wang J, Hu Z, Cui H, Han Y, Han X, Zhang K, Hong W. The circular RNA ciRS-7 promotes APP and BACE1 degradation in an NF- $\kappa$ B-dependent manner. *FEBS J* 2017; 284(7): 1096–1109.
- 40 Zhang X, Yang D, Wei Y. Overexpressed CDR1as functions as an oncogene to promote the tumor progression via miR-7 in non-small-cell lung cancer. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 3979–3987.
- 41 Li RC, Ke S, Meng FK, Lu J, Zou XJ, He ZG, Wang WF, Fang MH. CiRS-7 promotes growth and metastasis of esophageal squamous cell carcinoma via regulation of miR-7/HOXB13. *Cell Death Dis* 2018; 9(8): 838.
- 42 Zhang J, Hu H, Zhao Y, Zhao Y. CDR1as is overexpressed in laryngeal squamous cell carcinoma to promote the tumour's progression via miR-7 signals. *Cell Prolif* 2018; 51(6): e12521.
- 43 Zheng XB, Zhang M, Xu MQ. Detection and characterization of ciRS-7: a potential promoter of the development of cancer. *Neoplasma* 2017; 64(3): 321–328.
- 44 Morena D, Taulli R. ciRS-7 acts as a master player in colorectal cancer. *Non-coding RNA Investigation* 2018; 2: 8.
- 45 Pan H, Li T, Jiang Y, Pan C, Ding Y, Huang Z, Yu H, Kong D. Overexpression of circular RNA ciRS-7 abrogates the tumor suppressive effect of miR-7 on gastric cancer via PTEN/PI3K/AKT signaling pathway. *J Cell Biochem* 2018; 119(1): 440–446.
- 46 Zou Y, Zheng S, Deng X, Yang A, Xie X, Tang H, Xie X. The role of circular RNA CDR1as/ciRS-7 in regulating tumor microenvironment: a pan-cancer analysis. *Biomolecules* 2019; 9: 429.
- 47 Bertram L, Tanzi RE. The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. *J Clin Invest* 2005; 115(6): 1449–1457.
- 48 Shafi O. Inverse relationship between Alzheimer's disease and cancer, and other factors contributing to Alzheimer's disease: a systematic review. *BMC Neurol* 2016; 16(1): 236.
- 49 Calderwood SK, Murshid A. Molecular chaperone accumulation in cancer and decrease in Alzheimer's disease: the potential roles of HSF1. *Front Neurosci* 2017; 11: 192.
- 50 Nixon DW. The inverse relationship between cancer and Alzheimer's disease: A possible mechanism. *Curr Alzheimer Res* 2017; 14(8): 883–893.