

Instituto de Cibernética, Matemática y Física
Departamento de Física Teórica

TESIS DE MAESTRÍA

**EXPLORACIÓN DE LOS ATRACTORES
HOMEOSTÁTICO, ALZHEIMER Y
GLIOBLASTOMA**

Autor: Joan Andrés Nieves Cuadrado

Tutor: Dr. Augusto González García, *ICIMAF*



La Habana, 2024

Aquí va la dedicatoria o una frase cool

Resumen

Los datos disponibles de la materia blanca de cerebro permiten localizar los atractores normal (homeostático), Glioblastoma y Alzheimer en el espacio de expresión genética e identificar caminos relacionados con transiciones como la carcinogénesis o la aparición del Alzheimer. También se aprecia una trayectoria predefinida para el envejecimiento, lo cual es consistente con la hipótesis del envejecimiento programado. Adicionalmente, suposiciones razonables sobre la fortaleza relativa de los atractores permite dibujar un panorama esquemático del *fitnest*: diagrama de Wright. Estos sencillos diagramas reproducen relaciones conocidas entre el envejecimiento, el Glioblastoma y el Alzheimer, y plantea cuestiones interesantes como la posible conexión entre el envejecimiento programado y el Glioblastoma en este tejido. Prevemos que múltiples diagramas similares en otros tejidos podrían ser útiles en el entendimiento de la biología de enfermedades o trastornos aparentemente no relacionados, y para descubrir pistas inesperadas para su tratamiento.

Abstract

Available data for white matter of the brain allows to locate the normal (homeostatic), Glioblastoma and Alzheimer's disease attractors in gene expression space and to identify paths related to transitions like carcinogenesis or Alzheimer's disease onset. A predefined path for aging is also apparent, which is consistent with the hypothesis of programmatic aging. In addition, reasonable assumptions about the relative strengths of attractors allow to draw a schematic landscape of fitness: a Wright's diagram. These simple diagrams reproduce known relations between aging, Glioblastoma and Alzheimer's disease, and rise interesting questions like the possible connection between programmatic aging and Glioblastoma in this tissue. We anticipate that similar multiple diagrams in other tissues could be useful in the understanding of the biology of apparently unrelated diseases or disorders, and in the discovery of unexpected clues for their treatment.

Índice general

Resumen	II
Abstract	III
Índice general	IV
Introducción	1
1. Materiales y métodos	4
1.1. Reducción de la dimensionalidad	4
2. Chapter 2	8
3. Chapter 3	9
3.1. Section 3.1	9
Conclusiones	11
Recomendaciones	12
Bibliografía	13

Introducción

El *fitness* celular refiere a la capacidad de una célula de sobrevivir y proliferar en un ambiente determinado. Abarca varios factores como la capacidad de la célula para adaptarse al ambiente, resistir al estrés y mantener la homeostasis. Este concepto es particularmente importante en la biología del cáncer, donde los niveles de *fitness* celular pueden determinar su supervivencia y dominancia dentro de un tejido.

Un paradigma conocido en la biología molecular expresa que los máximos locales de *fitness* en el espacio de expresión genética están relacionados con estados biológicos accesibles. Un diagrama de Wright es una representación gráfica reducida del panorama genético, donde los picos y valles representan diferentes genotipos y sus niveles relativos de *fitness* [1], ver figura 1.

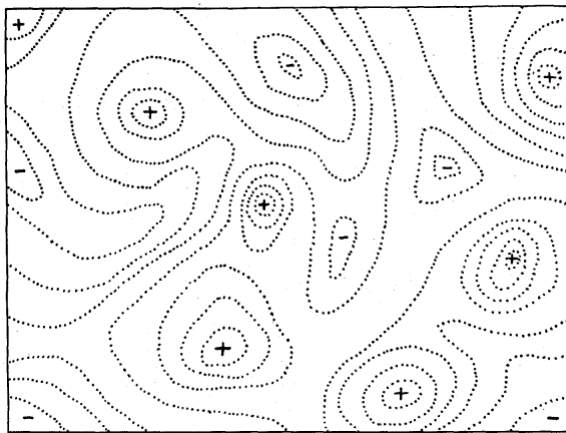


Figura 1: Representación esquemática de un diagrama de Wright. Las zonas de mayor *fitness* (+) están asociadas con estados biológicos accesibles. Las de menor *fitness* (-) son solo zonas de transito. Las líneas discontinuas delimitan los distintos niveles de *fitness*. Tomada de la referencia [1]

Esta representación ha sido aplicada a la descripción del destino celular a lo largo de una

línea de diferenciación [2]. Sin embargo, hasta donde sabemos, no hay gráficos basados en datos reales para un tejido dado que represente, al menos de forma parcial, un diagrama de Wright con más de dos máximos. En el presente trabajo, mostramos un diagrama para la materia blanca del cerebro en el cual el estado normal (N) se representa junto con el atractor de glioblastoma (GBM) y el máximo relacionado con la enfermedad del Alzheimer (EA).

La EA se caracteriza por la pérdida progresiva de células neuronales, mientras que el GBM es un tipo de cáncer cerebral que implica la proliferación descontrolada de células. Algunas investigaciones muestran que pacientes con la EA podrían tener un menor riesgo de desarrollar GBM. Por ejemplo, en la referencia [3] se muestra que ambas enfermedades presentan un aumento en el estrés oxidativo, en la EA, esto hace que las células neuronales sean más vulnerables a la muerte, mientras que en el GBM, las células cancerosas se vuelven más resistentes. Además, se plantea que la degeneración de células que secretan acetilcolina en la EA podría tener un efecto protector contra el cáncer, ya que esta sustancia puede estimular el crecimiento de células cancerosas.

Los estudios epidemiológicos señalan que aquellas personas que padecen una de estas enfermedades tienen un riesgo menor de desarrollar la otra. Concretamente, los pacientes con cáncer tienen un riesgo alrededor de 31 y 35 % menor de desarrollar la EA en comparación con aquellos sin antecedente de cáncer. Mientras que las personas que padecen la EA tienen un riesgo entre 41 y 61 % menor de desarrollar cáncer [4–6].

Esta idea de la EA y el GBM como alternativas opuestas también está apoyada por un gran número de experimentos de biología molecular. Por ejemplo, en la referencia [7] los autores encuentran que las vías de señalización ERK/MAPK están aumentadas en GBM y disminuidas en la EA. Estas vías conectan señales extracelulares, como factores de crecimiento y citocinas, a respuestas intracelulares que regulan la proliferación celular, diferenciación y supervivencia. También muestran que las vías de señalización de la angiopoyetina están aumentadas en la EA y disminuidas en GBM, estas relacionadas con la regulación de la angiogénesis y la estabilidad vascular.

El estudio realizado en la referencia [8] destaca varios actores moleculares, especialmente PIN1 y p53, que están involucrados en interacciones moleculares complejas asociadas con la correlación inversa entre estas enfermedades. El aumento en la expresión de PIN1 está relacionado con un retraso en la edad de inicio de la EA, mientras que niveles bajos de expresión se asocian con un menor riesgo de desarrollar varios tipos de cáncer.

Muchas de estas investigaciones no solo muestran una oposición entre la EA y el GBM, sino que también señalan el envejecimiento como un factor de riesgo común para ambas enfermedades [5–9]. Esta compleja relación entre ambas enfermedades cerebrales queda representada en nuestro diagrama de Wright. Además, se puede apreciar un camino o corredor hacia el envejecimiento normal, en línea con la teoría del envejecimiento programado [10, 11].

A nivel genético, hay genes que varían de la misma manera en los procesos de envejecimiento, progresión de AD y cáncer, mientras que también hay genes que indican una situación disyuntiva entre la EA y el GBM. Un ejemplo de este último es el gen codificador de proteínas MMP9, que juega un papel importante en la invasión tumoral [12, 13], pero también conocido como neuroprotector, controlando las interacciones entre axones y fibras beta-amiloide [14]. Las desviaciones del valor de expresión génica de su referencia en el tejido normal pueden indicar una progresión potencial a AD (subexpresión) o a GBM (sobreexpresión).

Esta visión inusual puede ayudar a comprender las relaciones entre la EA y el GBM, e identificar marcadores génicos útiles para ambos procesos. Como un bono adicional, la representación permite encontrar preguntas muy interesantes que se discutirán a continuación.

El trabajo presentado como tesis de diploma consta de una introducción, tres capítulos, las conclusiones y las recomendaciones. El contenido se distribuye de la siguiente forma:

- **Introducción:** Se hace una breve descripción del panorama genético y epidemiológico que engloban a la EA, el GBM y el envejecimiento. Se ejemplifican las relaciones que existen entre estos atractores.
- **Capítulo 1:**
- **Capítulo 2:**
- **Capítulo 3:**
- **Conclusiones:**
- **Recomendaciones:**

Capítulo 1

Materiales y métodos

1.1. Reducción de la dimensionalidad

La reducción de la dimensionalidad es un paso crucial en el análisis de datos, especialmente cuando se trata de grandes conjuntos con muchas variables. Este facilita la visualización y comprensión de los datos, lo que permite una rápida identificación de patrones y tendencias importantes. Algunas técnicas comunes de reducción dimensional son PCA (*Principal Component Analysis*), t-SNE (*t-Distributed Stochastic Neighbor Embedding*) y UMAP (*Uniform Manifold Approximation and Projection*). Estas técnicas son herramientas poderosas que ayudan a simplificar la complejidad de los datos sin perder información crítica, lo que permite un análisis más eficiente y efectivo.

El t-SNE es un método no lineal y estocástico. Su funcionamiento se puede separar en dos etapas. En la primera, se seleccionan los vecinos de cada punto. Para ello se utiliza una distribución gaussiana alrededor de él, donde los más cercanos tienen una probabilidad mayor de ser seleccionados que los lejanos. Este paso permite al modelo preservar las estructuras locales. Durante la segunda etapa, se asignan posiciones iniciales aleatorias en un espacio de menor dimensión (generalmente 2 o 3 dimensiones). Luego, se define una distribución de probabilidad similar para los puntos en el nuevo espacio y se minimiza la divergencia entre las dos distribuciones. Esta etapa ayuda a mantener la fidelidad de la representación en el espacio reducido. De esta forma, el algoritmo logra una transformación de los datos hacia una dimensión reducida que preserva la similitud entre los vecinos cercanos.

UMAP es una técnica muy similar a t-SNE. Una de las diferencias principales es que, durante la selección de los vecinos, se asume que los datos forman una variedad de menor dimensión que el espacio original. Esto le permite ser más eficiente en términos de tiempo de cómputo y más efectivo en la conservación de relaciones a gran escala. Otra característica de este método es que, para hacer la representación reducida, minimiza la entropía cruzada en lugar de la divergencia entre las distribuciones. Estas diferencias permiten a este algoritmo preservar mejor tanto la estructura local como la global de los datos, además de hacerlo capaz de trabajar con datos que no se ajustan necesariamente a una distribución normal.

Por otro lado, el PCA es una técnica lineal y determinista que transforma variables correlacionadas en un conjunto reducido de variables no correlacionadas, conocidas como componentes principales. Al igual que en los casos anteriores, su funcionamiento se puede dividir en dos etapas. En la primera etapa, se centran los datos en su media aritmética y se calcula la matriz de covarianza. Esta matriz captura la variabilidad conjunta entre múltiples variables aleatorias y permite comprender las relaciones entre ellas. Luego, durante la segunda etapa, se obtienen los autovalores, ordenados de mayor a menor, y sus correspondientes autovectores. Los autovectores representan las direcciones de máxima varianza en los datos, mientras que los autovalores indican la cantidad de varianza que se encuentra en cada una de estas direcciones. Al proyectar los datos originales sobre los primeros autovectores, se obtiene una representación de los datos en un sistema ortogonal que maximiza la conservación de la varianza, utilizando el menor número posible de componentes.

t-SNE y UMAP se han vuelto muy populares últimamente debido a su eficiencia y la gran capacidad de para visualizar datos de alta dimensión en un espacio de 2 o 3 dimensiones [\[insert cites here\]](#). Pero su naturaleza no lineal y estocástica hace que sea complejo una interpretación cuantitativa de los resultados. Por otro lado, PCA es una técnica lineal y determinista que junto a su relativa sencillez permite realizar varias interpretaciones de sus resultados [\[insert cites here\]](#).

Sin embargo, la aplicación directa del PCA puede presentar algunas complicaciones. Una de las principales dificultades es la construcción de la matriz de covarianza, ya que el número de elementos que contiene es igual al cuadrado de la dimensión original de los datos. Esto hace que sea imposible almacenarla en la memoria RAM de la mayoría de los equipos de cómputo personales. Por ejemplo, si el número de componentes de los datos es 5×10^4 , la matriz de covarianza tendría $2,5 \times 10^9$ elementos. Suponiendo que cada elemento ocupe 8

bytes, el tamaño total de la matriz sería aproximadamente 19 GB. Si se hace uso de que esta es una matriz simétrica, se podría guardar solo los elementos de la triangular superior (o inferior), permitiendo reducir el almacenamiento necesario casi a la mitad. Sin embargo, aún así se requeriría mucho espacio y este escala rápidamente con el aumento de la dimensión de los datos. Por lo tanto, en general, es necesario recurrir al almacenamiento en disco, que tiene una velocidad de lectura y escritura menor que la memoria RAM.

Otro problema grave que enfrenta el algoritmo estándar del PCA es el cálculo de los autovalores y autovectores. La mayoría de las implementaciones de los métodos directos usados para este cálculo no permiten que se apliquen a grandes matrices debido a las limitaciones de la memoria RAM. Una característica del PCA que resulta de gran ayuda en esta parte es que, en general, no es necesario calcular todos los autovalores, solo los más grandes y sus correspondientes autovectores.

Un algoritmo relativamente sencillo de implementar y que permite calcular solo los autovalores más grandes y sus correspondientes autovectores es el método de Lanczos. En el caso del análisis de datos de expresión genética, donde solo un subconjunto diferente de genes se expresa en cada tejido, la matriz de covarianza podría tener un número elevado de valores nulos. Esto es beneficioso para el método de Lanczos, ya que funciona mejor con matrices dispersas.

El método de Lanczos puede ser de gran utilidad en algunos problemas donde las implementaciones estándar pueden verse limitadas. Sin embargo, en la práctica se utilizan otras técnicas para realizar el PCA de forma indirecta. Una de las alternativas es la descomposición en valores singulares (SVD, por sus siglas en inglés). Por estas razones, a continuación mostraremos brevemente la implementación básica del método de Lanczos. Luego, en qué consiste el SVD y cómo realizar el PCA de forma indirecta a partir de este.

Algoritmo de Lanczos

El método de Lanczos es una técnica numérica utilizada para encontrar los autovalores y autovectores de una matriz grande y dispersa. Es especialmente útil en problemas de álgebra lineal donde la matriz es demasiado grande para ser manejada por métodos directos.

Poner aquí el algoritmo general del método de Lanczos

Una de las limitaciones de este algoritmo es su estabilidad numérica.

Descomposición en valores singulares

La SVD provee una descomposición numéricamente estable de matrices que puede ser usado en una gran variedad de propósitos. La SVD es una descomposición matricial única que existe para toda matriz de valores complejos $\mathbf{X} \in \mathbb{C}^{n \times m}$:

$$\mathbf{X} = \mathbf{U}\mathbf{\Sigma}\mathbf{V}^* \quad (1.1)$$

donde $\mathbf{U} \in \mathbb{C}^{n \times n}$ y $\mathbf{V} \in \mathbb{C}^{m \times m}$ son matrices unitarias con columnas ortonormales, y $\mathbf{\Sigma} \in \mathbb{R}^{n \times m}$ una matriz con valores reales no negativos en la diagonal y ceros fuera de la diagonal. Aquí $*$ denota la transpuesta conjugada.

Cuando $n \geq m$, la matriz $\mathbf{\Sigma}$ tiene como máximo m valores distintos de cero en la diagonal, y puede ser escrita como $\mathbf{\Sigma} = \begin{bmatrix} \hat{\mathbf{\Sigma}} \\ 0 \end{bmatrix}$. Por lo tanto, es posible representar \mathbf{X} de forma exacta usando la versión reducida de SVD:

$$\mathbf{X} = \mathbf{U}\mathbf{\Sigma}\mathbf{V}^* = \begin{bmatrix} \hat{\mathbf{U}} & \mathbf{U}^\perp \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \hat{\mathbf{\Sigma}} \\ 0 \end{bmatrix} \mathbf{V}^* \quad (1.2)$$

las columnas de \mathbf{U}^\perp abarcan un espacio vectorial que es complementario y ortogonal a $\hat{\mathbf{U}}$. Las columnas de \mathbf{U} son llamadas vectores singulares izquierdos de \mathbf{X} y las columnas de \mathbf{V} son los vectores singulares derechos. Los elementos diagonales de $\hat{\mathbf{\Sigma}} \in \mathbb{C}^{m \times m}$ son los llamados valores singulares están ordenados de mayor a menor. El rango de \mathbf{X} es igual a la cantidad de valores singulares distintos de cero.

Capítulo 2

Chapter 2

Suspendisse vel felis. Ut lorem lorem, interdum eu, tincidunt sit amet, laoreet vitae, arcu. Aenean faucibus pede eu ante. Praesent enim elit, rutrum at, molestie non, nonummy vel, nisl. Ut lectus eros, malesuada sit amet, fermentum eu, sodales cursus, magna. Donec eu purus. Quisque vehicula, urna sed ultricies auctor, pede lorem egestas dui, et convallis elit erat sed nulla. Donec luctus. Curabitur et nunc. Aliquam dolor odio, commodo pretium, ultricies non, pharetra in, velit. Integer arcu est, nonummy in, fermentum faucibus, egestas vel, odio.

Sed commodo posuere pede. Mauris ut est. Ut quis purus. Sed ac odio. Sed vehicula hendrerit sem. Duis non odio. Morbi ut dui. Sed accumsan risus eget odio. In hac habitasse platea dictumst. Pellentesque non elit. Fusce sed justo eu urna porta tincidunt. Mauris felis odio, sollicitudin sed, volutpat a, ornare ac, erat. Morbi quis dolor. Donec pellentesque, erat ac sagittis semper, nunc dui lobortis purus, quis congue purus metus ultricies tellus. Proin et quam. Class aptent taciti sociosqu ad litora torquent per conubia nostra, per inceptos hymenaeos. Praesent sapien turpis, fermentum vel, eleifend faucibus, vehicula eu, lacus.

Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Donec odio elit, dictum in, hendrerit sit amet, egestas sed, leo. Praesent feugiat sapien aliquet odio. Integer vitae justo. Aliquam vestibulum fringilla lorem. Sed neque lectus, consectetur at, consectetur sed, eleifend ac, lectus. Nulla facilisi. Pellentesque eget lectus. Proin eu metus. Sed porttitor. In hac habitasse platea dictumst. Suspendisse eu lectus. Ut mi mi, lacinia sit amet, placerat et, mollis vitae, dui. Sed ante tellus, tristique ut, iaculis eu, malesuada ac, dui. Mauris nibh leo, facilisis non, adipiscing quis, ultrices a, dui.

Capítulo 3

Chapter 3

3.1. Section 3.1

Morbi luctus, wisi viverra faucibus pretium, nibh est placerat odio, nec commodo wisi enim eget quam. Quisque libero justo, consectetur a, feugiat vitae, porttitor eu, libero. Suspendisse sed mauris vitae elit sollicitudin malesuada. Maecenas ultricies eros sit amet ante. Ut venenatis velit. Maecenas sed mi eget dui varius euismod. Phasellus aliquet volutpat odio. Vestibulum ante ipsum primis in faucibus orci luctus et ultrices posuere cubilia Curae; Pellentesque sit amet pede ac sem eleifend consectetur. Nullam elementum, urna vel imperdiet sodales, elit ipsum pharetra ligula, ac pretium ante justo a nulla. Curabitur tristique arcu eu metus. Vestibulum lectus. Proin mauris. Proin eu nunc eu urna hendrerit faucibus. Aliquam auctor, pede consequat laoreet varius, eros tellus scelerisque quam, pellentesque hendrerit ipsum dolor sed augue. Nulla nec lacus.

Suspendisse vitae elit. Aliquam arcu neque, ornare in, ullamcorper quis, commodo eu, libero. Fusce sagittis erat at erat tristique mollis. Maecenas sapien libero, molestie et, lobortis in, sodales eget, dui. Morbi ultrices rutrum lorem. Nam elementum ullamcorper leo. Morbi dui. Aliquam sagittis. Nunc placerat. Pellentesque tristique sodales est. Maecenas imperdiet lacinia velit. Cras non urna. Morbi eros pede, suscipit ac, varius vel, egestas non, eros. Praesent malesuada, diam id pretium elementum, eros sem dictum tortor, vel consectetur odio sem sed wisi.

Sed feugiat. Cum sociis natoque penatibus et magnis dis parturient montes, nascetur ridi-

culus mus. Ut pellentesque augue sed urna. Vestibulum diam eros, fringilla et, consectetur eu, nonummy id, sapien. Nullam at lectus. In sagittis ultrices mauris. Curabitur malesuada erat sit amet massa. Fusce blandit. Aliquam erat volutpat. Aliquam euismod. Aenean vel lectus. Nunc imperdiet justo nec dolor.

Conclusiones

Etiam euismod. Fusce facilisis lacinia dui. Suspendisse potenti. In mi erat, cursus id, nummy sed, ullamcorper eget, sapien. Praesent pretium, magna in eleifend egestas, pede pede pretium lorem, quis consectetur tortor sapien facilisis magna. Mauris quis magna varius nulla scelerisque imperdiet. Aliquam non quam. Aliquam porttitor quam a lacus. Praesent vel arcu ut tortor cursus volutpat. In vitae pede quis diam bibendum placerat. Fusce elementum convallis neque. Sed dolor orci, scelerisque ac, dapibus nec, ultricies ut, mi. Duis nec dui quis leo sagittis commodo.

Aliquam lectus. Vivamus leo. Quisque ornare tellus ullamcorper nulla. Mauris porttitor pharetra tortor. Sed fringilla justo sed mauris. Mauris tellus. Sed non leo. Nullam elementum, magna in cursus sodales, augue est scelerisque sapien, venenatis congue nulla arcu et pede. Ut suscipit enim vel sapien. Donec congue. Maecenas urna mi, suscipit in, placerat ut, vestibulum ut, massa. Fusce ultrices nulla et nisl.

Recomendaciones

Etiam ac leo a risus tristique nonummy. Donec dignissim tincidunt nulla. Vestibulum rhoncus molestie odio. Sed lobortis, justo et pretium lobortis, mauris turpis condimentum augue, nec ultricies nibh arcu pretium enim. Nunc purus neque, placerat id, imperdiet sed, pellentesque nec, nisl. Vestibulum imperdiet neque non sem accumsan laoreet. In hac habitasse platea dictumst. Etiam condimentum facilisis libero. Suspendisse in elit quis nisl aliquam dapibus. Pellentesque auctor sapien. Sed egestas sapien nec lectus. Pellentesque vel dui vel neque bibendum viverra. Aliquam porttitor nisl nec pede. Proin mattis libero vel turpis. Donec rutrum mauris et libero. Proin euismod porta felis. Nam lobortis, metus quis elementum commodo, nunc lectus elementum mauris, eget vulputate ligula tellus eu neque. Vivamus eu dolor.

Nulla in ipsum. Praesent eros nulla, congue vitae, euismod ut, commodo a, wisi. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Aenean nonummy magna non leo. Sed felis erat, ullamcorper in, dictum non, ultricies ut, lectus. Proin vel arcu a odio lobortis euismod. Vestibulum ante ipsum primis in faucibus orci luctus et ultrices posuere cubilia Curae; Proin ut est. Aliquam odio. Pellentesque massa turpis, cursus eu, euismod nec, tempor congue, nulla. Duis viverra gravida mauris. Cras tincidunt. Curabitur eros ligula, varius ut, pulvinar in, cursus faucibus, augue.

Bibliografía

- [1] S. Wright, “The roles of mutation, inbreeding, crossbreeding and selection in evolution,” in *Proceedings of the sixth international congress of Genetics*, vol. 1, pp. 356–366, 1932.
- [2] M. J. Casey, P. S. Stumpf, and B. D. MacArthur, “Theory of cell fate,” *WIREs Systems Biology and Medicine*, vol. 12, p. e1471, Dec. 2019.
- [3] S.-M. Ou, Y.-J. Lee, Y.-W. Hu, C.-J. Liu, T.-J. Chen, J.-L. Fuh, and S.-J. Wang, “Does alzheimer’s disease protect against cancers? a nationwide population-based study,” *Neuroepidemiology*, vol. 40, pp. 42–49, Oct. 2012.
- [4] C. M. Roe, A. L. Fitzpatrick, C. Xiong, W. Sieh, L. Kuller, J. P. Miller, M. M. Williams, R. Kopan, M. I. Behrens, and J. C. Morris, “Cancer linked to alzheimer disease but not vascular dementia,” *Neurology*, vol. 74, pp. 106–112, Jan. 2010.
- [5] J. A. Driver, A. Beiser, R. Au, B. E. Kreger, G. L. Splansky, T. Kurth, D. P. Kiel, K. P. Lu, S. Seshadri, and P. A. Wolf, “Inverse association between cancer and alzheimer’s disease: results from the framingham heart study,” *BMJ*, vol. 344, pp. e1442–e1442, Mar. 2012.
- [6] M. Musicco, F. Adorni, S. Di Santo, F. Prinelli, C. Pettenati, C. Caltagirone, K. Palmer, and A. Russo, “Inverse occurrence of cancer and alzheimer disease: A population-based incidence study,” *Neurology*, vol. 81, pp. 322–328, July 2013.
- [7] T. Liu, D. Ren, X. Zhu, Z. Yin, G. Jin, Z. Zhao, D. Robinson, X. Li, K. Wong, K. Cui, H. Zhao, and S. T. C. Wong, “Transcriptional signaling pathways inversely regulated in alzheimer’s disease and glioblastoma multiform,” *Scientific Reports*, vol. 3, Dec. 2013.
- [8] C. Lanni, M. Masi, M. Racchi, and S. Govoni, “Cancer and alzheimer’s disease inverse relationship: an age-associated diverging derailment of shared pathways,” *Molecular Psychiatry*, vol. 26, pp. 280–295, May 2020.
- [9] J. A. Driver and K. Ping Lu, “Pin1: A new genetic link between alzheimers disease, cancer and aging,” *Current Aging Science*, vol. 3, pp. 158–165, Dec. 2010.

- [10] J. P. Magalhães, “Programmatic features of aging originating in development: aging mechanisms beyond molecular damage?,” *The FASEB Journal*, vol. 26, pp. 4821–4826, Sept. 2012.
- [11] D. Gems, “The hyperfunction theory: An emerging paradigm for the biology of aging,” *Ageing Research Reviews*, vol. 74, p. 101557, Feb. 2022.
- [12] G. Choe, J. K. Park, L. Jouben-Steele, T. J. Kremen, L. M. Liau, H. V. Vinters, T. F. Cloughesy, and P. S. Mischel, “Active matrix metalloproteinase 9 expression is associated with primary glioblastoma subtype1,” *Clinical Cancer Research*, vol. 8, pp. 2894–2901, 09 2002.
- [13] Q. Xue, L. Cao, X.-Y. Chen, J. Zhao, L. Gao, S.-Z. Li, and Z. Fei, “High expression of mmp9 in glioma affects cell proliferation and is associated with patient survival rates,” *Oncology Letters*, vol. 13, pp. 1325–1330, Jan. 2017.
- [14] A. Kaminari, N. Giannakas, A. Tzinia, and E. C. Tsilibary, “Overexpression of matrix metalloproteinase-9 (mmp-9) rescues insulin-mediated impairment in the 5xfad model of alzheimer’s disease,” *Scientific Reports*, vol. 7, Apr. 2017.