

TEORÍA HORMONO-MEMBRANO-MITOCONDRIO-APOPTÓICA DE LA TUMOROGÉNESIS LOGROS, DESAFÍOS Y PERSPECTIVAS PARA LA PRÓXIMA DÉCADA

AUTORES:

Trodler, Carlos R.1; Trodler, María L.2

1Profesor Titular, Doctor en Medicina, Especialista en Medicina Interna y Oncología Clínica. Especialista en Medicina Legal

2Médica. Especialista Universitaria en Dermatología Clínica. Especialista en Medicina Legal.

Buenos Aires, Argentina

doi.org/10.55634/2.4.9

RESUMEN

Objetivo: Desarrollar una teoría racional de la fisiopatología del cáncer.

Material y Métodos: La revisión bibliográfica de publicaciones internacionales y personales, en interacción con las experiencias de la práctica clínica y su inevitable componente subjetivo, influenciado por los éxitos y fracasos terapéuticos, han determinado para el autor un escenario que se describe a continuación.

La enfermedad del “cáncer” es un conjunto de entidades mórbidas multifacéticas y multifactoriales. Además, tal entidad nosológica muestra una evolución a través de pasos secuenciales cuyo orden no ha sido totalmente esclarecido. Su presencia entre los seres humanos se remonta a la antigüedad, tal vez a los inicios mismos de la presencia humana en el mundo, y es compartida también por otros seres vivos. Su investigación bajo las reglas del razonamiento científico ya supera el siglo. Un mecanismo de producción aún con segmentos desconocidos y un enorme, profundo y costoso esfuerzo investigativo sin un éxito final, han promovido inquietudes que abarcan el amplio espectro que va desde una concepción científica estricta y excluyente hasta otras modalidades que, en su extremo, constituyen distorsiones opuestas a la ciencia y la ética, enfoques estos últimos particulares que han sido descartados en este trabajo.

Sin embargo, las sanas inspiraciones, eventualmente epifanías como la de una de las referencias bibliográficas, seguidas de una verificación racional, emerge como una propuesta más del presente trabajo. Por lo tanto, la complementariedad entre Fe y Razón constituiría una concepción viable en la producción científica.

Resultados: El establecimiento de nuevas investigaciones multiobjetivo, inspiradas en la variedad de factores hipotéticamente involucrados en la enfermedad tales como: alteraciones hormonales, disrupción de las membranas, disfunción mitocondrial y apoptosis no homeostática, pueden tener un lugar importante en la investigación básica y clínica del cáncer.

Conclusiones: En el contexto de los datos precedentes, el objetivo propuesto se ha alcanzado. Un logro que, con visión de futuro, se presenta preliminar y frágil. Hacia adelante, algunas acciones continúan inciertas: su difusión, su aceptación como hipótesis, su adopción como fundamento racional del trabajo de laboratorio y su integración en protocolos de investigación clínica. Al menos; nuevos hechos que constituyen otros tantos retos.

PALABRAS CLAVE: *eje hormonal central, alteraciones de las membranas, disfunción mitocondrial, apoptosis no homeostática.*

INTRODUCCION

Desde la prehistoria de la medicina, hemos recibido información referente a cómo los seres humanos interpretaban las enfermedades para su comprensión y manejo a través del ensamblaje de argumentos

filosófico-religiosos tradicionales; más cerca del presente, irrumpieron la ciencia y el arte. Tales conceptos contruidos sobre los fundamentos de la praxis, creencias, tradiciones, estudios y dogmas de fe (Fides) fueron aceptados y siguen siendo válidos como realidades sólidas en algunas culturas contemporáneas;

de igual modo para nosotros, hasta ahora, es obligatoria la aplicación del razonamiento científico (Ratio).

Según las circunstancias personales, la complementariedad convergente de ambos componentes (Fides et Ratio)¹ permitirá la génesis de concepciones fecundas encaminadas a la clarificación o solución de los problemas que aquejan a la humanidad. Las enfermedades son un concepto general y el cáncer un tema particular.

El párrafo precedente se refiere al inicio de concepciones trascendentales emergentes en ambientes no estrictamente universitarios.

Así, en un recorrido extenso, es posible recordar las conversaciones de Platón en los bosques de Academos (*) y, las propias reflexiones del autor al recordar su brain storming sobre el significado de la anormalidad de la membrana en las células malignas². Adicionalmente, en simultáneo con el presente escrito, parece oportuno señalar lo publicado en el New York Times el 14 de julio de 2023, sobre la epifanía (**) de Gerald R. Crabtree, biólogo miembro de la Universidad de Stanford, mientras caminaba por un bosque contemporáneo³.

(*) Arboledas de Academos: en Atenas, más allá de las murallas, lugar sagrado cerca de la tumba del mítico héroe griego Akademos, alrededor del año 387 a. C. Platón fundó su famosa Escuela Filosófica. De ahí el concepto de "Academia".

(**) Epifanía (sustantivo): momento en el que, de repente, algo de gran importancia para una persona, ella o él comprende que se ha hecho consciente. Experiencia religiosa poderosa (Cambridge Dictionary).

Con una perspectiva histórica, un siglo y fracción, como el tiempo empleado en la investigación científica del cáncer, no representa, como lapso temporal, un gran impacto en la historia humana; sin embargo, tiene un valor significativo para las generaciones contemporáneas que sufren o han padecido el embate de una enfermedad cuya solución, a pesar del constante avance de la ciencia, aún no está en nuestras manos.

El trabajo debe continuar firme, mediante el análisis de niveles superiores de abstracción hacia tantas y tan enigmáticas estructuras intracelulares, entre las que se encuentra la mitocondria.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Como se señala en el resumen, el soporte principal de

este trabajo es la revisión bibliográfica.

Las percepciones personales surgen de las experiencias asistenciales y mediante la validación de fuentes de inspiración, siempre con el respaldo de la ética, el razonamiento profesional y la verificación científica.

La investigación científicamente regulada de la enfermedad del "cáncer" ha superado los ciento treinta años; las teorías de la génesis tumoral se han agrupado en virales, hormonales y físico-químicas⁴.

Todas ellas fundamentales como determinantes de una o más alteraciones del material genético, esto como un paso inicial hacia el establecimiento de un clon tumoral.

Si bien se han mencionado causas hormonales, como la identificación de la producción autocrina de factores de crecimiento y alteraciones en el control mediado por la comunicación intercelular^{5, 6}; fue la teoría mutagénica la que ganó más adeptos.

Tal línea de trabajo condujo a afirmaciones taxativas como la siguiente: "El cáncer es una enfermedad genética"⁷.

El desarrollo precedente evolucionó simultáneamente con la evolución terapéutica.

Históricamente, el tratamiento del cáncer se basó en principios empíricos fundamentados en hallazgos accidentales y condicionados por la ignorancia -en sus inicios- de todos los pasos fisiopatológicos a lo largo de la transformación maligna.

DISCUSIÓN:

El advenimiento de la biología molecular ha proporcionado herramientas que facilitan un proceso de abstracción cada vez mayor pero, aún así no se ha logrado la solución definitiva.

A pesar de los extraordinarios avances hasta el momento, el cáncer continúa como ejemplo de desafío para la salud pública en todo el mundo.

Típico en sus inicios, el manejo terapéutico actual mantiene ciertos conceptos característicos de inespecificidad.

En síntesis, la génesis tumoral incluye múltiples pasos, diversas vías y eventuales causalidades múltiples que hasta ahora no han sido totalmente develadas.

Ergo, su tratamiento racional tampoco está definido.

Llegados a este punto y en dirección a una nueva hipótesis, parece obligada una reflexión, una revisión completa y una mayor investigación sobre el papel de las mitocondrias en la génesis de la neoplasia y su influencia

negativa en la vía normal de la apoptosis (***) en las células del clon transformado.

Para lo anterior, se cita especialmente una publicación que, con un importante nivel de abstracción, analiza en forma convergente la fisiología mitocondrial y el desarrollo de la apoptosis⁸.

En primer lugar, es importante recordar que esta organela es el centro energético, su transferencia de electrones a través de la cadena de transporte interna (cadena respiratoria) produce y almacena energía; dicha fuente será utilizada para diversas acciones; es legítimo pensar que la división celular sea una de ellas.

Otros procesos internos relacionados con la energía en las membranas y la matriz son los ciclos oxidativos altamente complejos de los ácidos grasos y cítricos.

Todos ejemplos de la exquisita "maquinaria" mitocondrial.

Entre los diversos transportadores de electrones de la cadena respiratoria, se destacan la Ubiquinona y el Citocromo C.

Un descubrimiento importante es el hallazgo de ADN (genoma mitocondrial) y la capacidad de las mitocondrias de reproducirse a través de la división y así aumentar su número en los seres humanos.

La apoptosis es un mecanismo homeostático singular mediante el cual se mantiene funcionalmente constante el número de células de una población.

La estimulación o sobreexpresión de genes que regulan la síntesis de proteínas que promueven o inhiben la apoptosis (bcl 2 entre estas últimas) podrían estar implicadas en la inmortalidad del clon tumoral; además, es importante destacar que la muerte celular programada es un proceso rápido que no deja rastros, esto es coherente con un proceso fisiológico normal, al contrario de la muerte celular por lesión (necrosis), la apoptosis no vierte detritos o residuos tóxicos a su vecindad o circulación general, en resumen no induce fenómenos inflamatorios⁹.

(***) El término "apoptosis" nos transporta nuevamente a la cuna de nuestra cultura. Proviene del griego: "caída otoñal de hojas y pétalos" (Homero)⁸.

La búsqueda de una comprensión más profunda de las interacciones inextricables entre las células y la matriz extracelular es motivo para ubicar publicaciones relevantes.

Tal actitud permite recordar un refinado modelo denominado de "reciprocidad dinámica" desarrollado

por Bissell y Carcellos-Horf^{10,11}, el mismo postula la influencia de la matriz en la expresión genética a través de las proteínas transmembranales y componentes del citoesqueleto.

Posteriormente, los esfuerzos de investigación contemporáneos se pueden sintetizar en una nueva línea de pensamiento: el reposicionamiento de las alteraciones genéticas dentro de un contexto de fenómenos secuenciales. Tal concepción se desarrolló de manera sincrónica en el seno de las comunidades de investigación globales.

Los oncólogos europeos dedicados a la investigación básica y clínica, aún con mantenimiento del enfoque en la mutación somática y el origen clonal del cáncer, han publicado extensamente sobre la señalización de transducción y sus perturbaciones en el camino de la transformación maligna.¹²

De regreso a consideraciones tangibles, la naturaleza no resuelta del problema motivó una exploración de niveles biológicos y moleculares adicionales para analizar la carcinogénesis, promovió así el diseño racional de terapias innovadoras.

Esto fundamentó el diseño de protocolos de tratamiento investigativo centrados en alteraciones de membrana, un microambiente modificado y anomalías de señalización, localmente se conoció como "tratamiento de restauración"²

Este enfoque local fue notablemente modesto en comparación con el poderoso trabajo internacional concentrado en el "objetivo de blanco molecular"¹³.

En consecuencia y más allá de su nomenclatura específica, se constituyeron como iniciativas simultáneas para neutralizar los mecanismos íntimos de transformación celular. Incuestionablemente, el nivel de abstracción del pasado reciente hacia el futuro corresponde precisamente al dominio de la biología molecular.

Posteriormente, una revisión lógica, aunque simplificada, del inicio tumoral permite plantear la convergencia hipotética de dos o más de los siguientes factores implicados:

- 1- Un efecto nocivo local: lesión e irritación crónicas, fenómenos inflamatorios prolongados, agresiones radiológicas, químicas, virales y otras potenciales.
- 2- Un crecimiento celular reactivo no homeostático potencialmente promovido o mediado por un eje hormonal central, que se fusiona con un déficit

apoptótico.

3- Estimulación/inhibición de la señalización auto y paracrina, con implicancias en la neogénesis mesenquimática y vascular.

4- En la actualidad se postula una disfunción mitocondrial muy probablemente presente en enfermedades neoplásicas, neurodegenerativas y autoinmunes. Una de las citas aquí contenidas⁸, así lo señala.

Además, el enfoque central de dicho reporte consiste en identificar una participación mitocondrial en la progresión de la apoptosis durante la cual en la segunda fase apoptótica específica se establecería un punto irreversible de no retorno.

En conclusión, respecto al papel de las mitocondrias, es posible indicar que esta notable organela se sitúa en el camino de la señalización intracelular.

En condiciones normales, el crecimiento celular está mediado por uno de los cuatro ejes hipotálamo-hipofisarios, funcionalmente mediante el mecanismo homeostático de retroalimentación.

Este caso particular, es el del eje de la hormona liberadora de la hormona de crecimiento similar a la insulina (GHRH).

Una vez que se induce la liberación de la hormona de crecimiento (GH), las condiciones generales y locales determinan el tejido diana.

Una parte importante de esta determinación está constituida por proteínas circulantes a las que se une la GH. Una de estas proteínas, llamada "proteína de alta afinidad", es idéntica al receptor de membrana correspondiente y, por lo tanto, posee la capacidad de reducir el aclaramiento plasmático, transformándose en un verdadero modulador de la acción hormonal.

De regreso a la GHRH, se han identificado ciertas acciones y se han demostrado también efectos en células neoplásicas, en concreto el aumento del calcio intracelular independiente del gradiente externo y la activación de la Fosfolipasa C.

La hormona del crecimiento (GH) actúa a través de un receptor de transmembrana relacionado con la Tirosina Quinasa C; en ello interviene no sólo una única enzima sino una familia con características distintivas: la dependencia del calcio y su participación en la transducción de señales iniciada por factores de crecimiento, pasos en los que también coexisten procesos de fosforilación- desfosforilación.

Otras acciones de la GHRH están bien documentadas:

entre ellas, es importante recordar la inducción de la síntesis de AMP cíclico y la estimulación de la proliferación de somatotropas, células funcionales con acciones subsidiarias y capacidad para la producción de mediadores específicos.

La hormona de crecimiento (GH) participa activamente en los procesos de fosforilación y consecuentemente inicia cascadas de señalización dirigidas hacia el núcleo.

A nivel tisular, la estimulación parece ser ejecutada por el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1), que posee la capacidad de unirse a seis tipos de proteínas.

Estas uniones regulan acciones mutagénicas directas¹¹ ya sea positiva o negativamente. Relacionado con lo anterior, se ha demostrado que las células tumorales exhiben, entre sus modificaciones de superficie, un aumento en la movilidad de sus proteínas transmembrana, aspecto que fortalecería la hipótesis de un superefecto de los factores estimulantes de la proliferación.

Los párrafos anteriores sugieren la necesidad clínica de restaurar las alteraciones del eje hormonal a las que se hace referencia e invitan a los investigadores básicos a iluminar la intimidad de los canales de comunicación ya bien conocidos entre la superficie celular y el núcleo, mediados por el flujo de membranas¹⁴.

Esta línea de investigación probablemente permita identificar la importancia de otras estructuras, procesos y cambios subcelulares tales como: los receptores de superficie, las cascadas de señalización intracitoplasmática y las subsiguientes modificaciones cariotípicas.

Estos eventos constituyen potencialmente una progresión secuencial de eventos, en fin un camino que tanto los investigadores básicos como los clínicos deberían necesariamente recorrer.

Momento propicio para el análisis de los factores causales hipotéticos que subyacen al establecimiento del clon tumoral ahora reconocido y su característica inmortalidad.

Uno de ellos, el efecto crónico de un estímulo nocivo con su consiguiente y persistente señalización nuclear podría inducir alteraciones tanto en el fenotipo como en el cariotipo.

La identificación de tales anomalías morfológicas y citológicas, en particular los cambios nucleares, ha dominado durante décadas el diagnóstico histopatológico del cáncer y mantiene aún en la actualidad ciertas influencias.

Además, el comportamiento social de la célula transformada es claramente diferente al de sus células progenitoras normales. En consecuencia, aquella elude los mecanismos generales de la homeostasis, esencialmente la apoptosis.

Esto afirma la presunción de fenómenos fisiológicos alterados caracterizados por una respuesta "inadecuada" a los factores estimuladores del crecimiento de origen autocrino o paracrino, individualmente o combinados.

Es más, en los tumores se produce una estimulación del mesénquima, lo que da lugar a la neovascularización y al aumento del tejido conectivo de sostén, ambos constitutivos de la matriz extracelular propia de los tumores sólidos.

Es pertinente recordar que la neoangiogénesis inició un nuevo capítulo en la terapéutica molecular, comenzó así una línea de investigación que aún se mantiene activa.

De regreso a la proliferación como respuesta a una agresión, existe una referencia bibliográfica específica 9; posteriormente, otro momento oportuno para exponer que la hormona de crecimiento (GH) también es sintetizada por las células mesenquimales y los macrófagos¹¹, ello fundamenta aún más las posibilidades de acciones tanto autocrinas como paracrinas. En última instancia y coincidentemente, dicha producción ectópica no está sujeta a regulaciones homeostáticas fisiológicas¹⁵. La acromegalia es una entidad endocrinológica clínica que constituye un tema de reflexión. Estos pacientes tienen un riesgo aumentado (entre 3 y 10 veces) de presentar neoplasias de colon y una ocurrencia similar se observa en la poliposis colónica familiar¹⁶.

Toda la información anterior nos orienta hacia el concepto de un microambiente tisular alterado en la carcinogénesis, centrado en la vecindad de los receptores de péptidos de membrana, abarcando tanto sus aspectos extracelulares como sus extensiones intracitoplasmáticas.

Aquí se iniciaría la cascada de señales (múltiples "dianas"), y el origen de segundos mensajeros como el AMP cíclico, alteraciones metabólicas del ion calcio¹⁵, y como ya se ha comentado, alteraciones mitocondriales; posteriormente, con las modificaciones cariotípicas, los cambios microambientales se extenderían a la matriz citoplasmática y al propio núcleo. Por último, el aumento de receptores transmembrana ya se ha observado en células de tejidos neoplásicos¹¹.

Las dos imágenes siguientes son ejemplos de la transición del diseño escrito a mano a la participación de la inteligencia generativa (perplexity), en todos sus productos pueden ocurrir errores. entonces siempre se requiere un doble control de calidad. específicamente en imágenes, se describen artefactos y alucinaciones; sin embargo, no es el único recurso disponible. se pueden explorar otras herramientas como las brindadas por biorender.com.

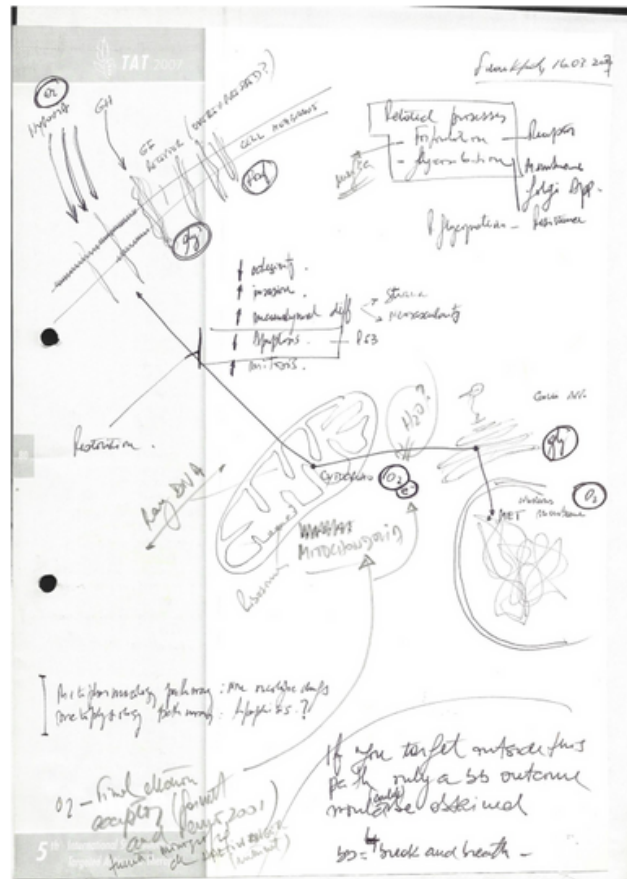


FIG. 1: DEL CUADERNO PERSONAL DEL PRIMER AUTOR, LA FISIOPATOLOGÍA SUBCELULAR DE LA TRANSFORMACIÓN MALIGNA. TÉNGASE EN CUENTA LOS MÚLTIPLES PASOS, LA INFLUENCIA DE LA APOPTOSIS, LOS CIRCUITOS ENERGÉTICOS, EL PAPEL CENTRAL DE LAS MITOCONDRIAS Y LA IMPORTANCIA DE LAS ESTRUCTURAS DE MEMBRANA (INCLUYE APARATO DE GOLGI). FECHA: 16 DE MARZO DE 2007 (CIRCA 5TO. SIMPOSIO INTERNACIONAL SOBRE TERAPIAS ANTICÁNCER DE BLANCO MOLECULAR-TAT. AMSTERDAM, 8-10 DE MARZO DE 2007).

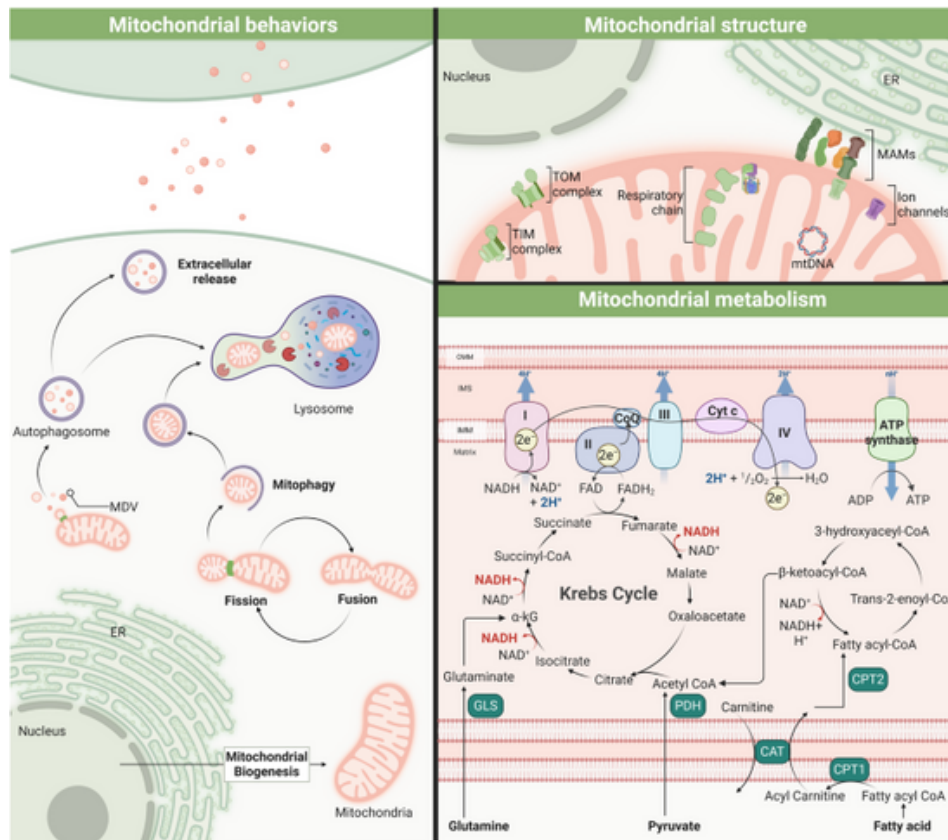


FIG 2. EJEMPLO # 1: ¿CÓMO CONTRIBUYE LA DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL A LA APOPTOSIS NO HOMEOSTÁTICA DE LAS CÉLULAS CANCEROSAS?

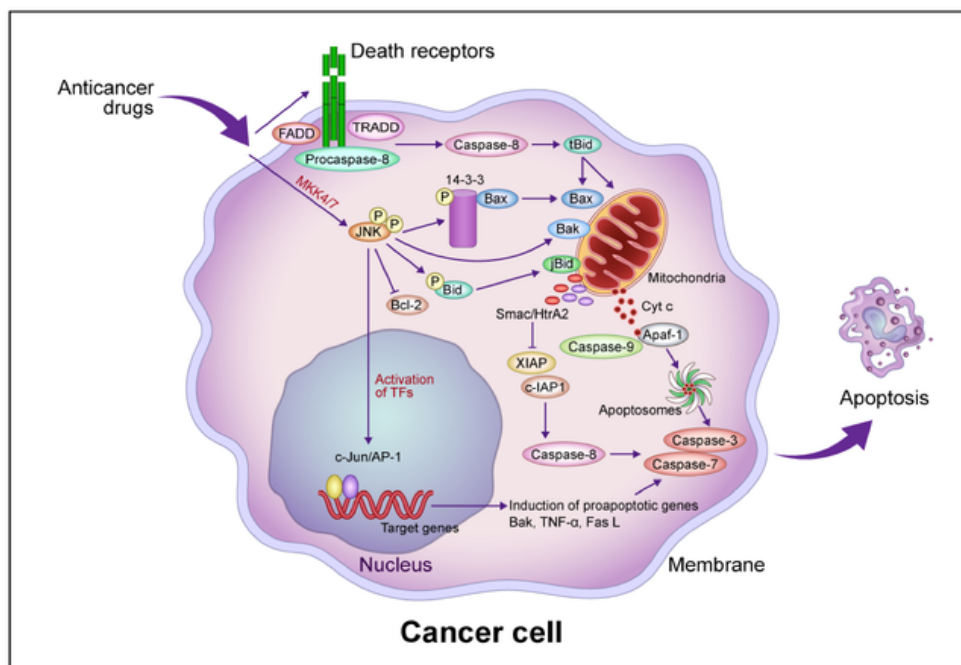


FIG 3. EJEMPLO # 2: ¿CÓMO LA COMPRENSIÓN DE LA TEORÍA PUEDE MEJORAR LAS ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO DEL CÁNCER?

En la antesala de las conclusiones, se aporta una cita bibliográfica con su respectivo link para mayor confort de los eventuales lectores: se trata de un texto editorial que resultó, en opinión de los autores, un complemento ineludible de la posible nueva teoría.

- https://smiba.org.ar/revista/vol_020_04_2024/ (pages 147-150)

CONCLUSIONES:

Entonces, presentada esta nueva concepción fisiopatogénica del cáncer y aún a partir de términos hipotéticos, surgirían nuevos retos para la investigación, tanto en su aspecto básico como en su contraparte clínica.

Este abordaje sinérgico podría otorgar cierto grado de realidad a la teoría e inspiraría nuevos ejes de acción hacia líneas innovadoras de protocolos de terapia investigativa que abarquen múltiples objetivos (blancos moleculares), diseñados con formatos sincrónicos simultáneos o secuenciales.

El objetivo principal de estos esfuerzos es lograr un mayor conocimiento de los pasos fisiopatogénicos a lo largo de la transformación neoplásica, en la búsqueda del reestablecimiento de la secuencia y ritmo normales de la multiplicación celular y así recuperar el control homeostático central de los eventos, con el objetivo final de neutralizar la multiplicación celular y el crecimiento anómalos de los tejidos neoplásicos.

En síntesis, la concepción de un microambiente transformado con el aporte de una noxa local, cambios estructurales de membranas, la modulación errática de un eje hormonal central, con producción de señalización disruptiva a partir de un aumento significativo de la Tirosinaquinasa C y una apoptosis inhibida por disfunción mitocondrial, quizás desencadenen nuevos abordajes para enfrentar de manera más efectiva la enfermedad “cáncer”, en rigor una heterogénea familia de entidades nosológicas.

Casi al final, las presunciones referentes a efectos beneficiosos de medicamentos no específicamente oncológicos -en particular los cardiovasculares, especialmente los antiarrítmicos y antihipertensivos- no son nuevas.

Tales líneas de trabajo se han desarrollado tanto a nivel nacional¹⁷ como internacional¹⁸, en ambos casos hacia finales del siglo XX.

Adicionalmente, es destacable la interacción con la

fisiología mitocondrial y otros efectos moleculares de ciertos fármacos como los bloqueadores beta 1-adrenérgicos y los antagonistas del receptor de angiotensina II; se constituyen como ejemplos: la inhibición de la respiración de dichas organelas, sus acciones antiangiogénicas, la inhibición de la fosforilación oxidativa de células neoplásicas y la normalización del consumo energético local.

Estos y otros potenciales descubrimientos futuros podrían constituir terreno fértil para descubrimientos brillantes en laboratorios o epifanías luminosas, que promuevan investigaciones científicas innovadoras. Aquí, la participación de la Inteligencia Artificial con la responsable supervisión de la Inteligencia Humana, es ya un establecido desafío en el humanizado mundo real de la oncología clínica.

En este sentido, el párrafo anterior podría constituir una referencia oportuna el análisis epidemiológico de los factores de menor riesgo de padecer enfermedad oncológica en poblaciones de pacientes cardiovasculares sometidos a tratamientos crónicos.

Por último, es conveniente volver a las fuentes: «La fe y la razón son como dos alas con las que el espíritu humano asciende a la contemplación de la verdad».¹

CONFLICTO DE INTERESES:

El autor declara no tener ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. SS Pope Juan Pablo II. Encíclica "Fides et Ratio". Roma, Ciudad del Vaticano. 14 de septiembre de 1998.
2. Trodler CR. "Tratamiento de Restauración del Cáncer". Editorial Dunker. Buenos Aires, Argentina. 2001.
3. Kolata G. "El biólogo que caminaba por un bosque de secuoyas y tuvo una epifanía: crear una molécula para que el cáncer se autodestruya". The New York Times. August 14, 2023. La publicación cita dos artículos de la revista Nature.
4. Del Regato J, Ackerman L. "Cáncer". Unión Tipográfica. Editorial Hispano Americana. México, 1951.
5. Harris C. "Human Tissues and Cells in carcinogenesis research". Cancer Research January, 1987; 46: 1-10.
6. Burchenal J, Oettgen H. "Cancer Achievements, Challenges and Prospects for the 80s". Grune Strraton Inc. New York, 1981.
7. Rowley JD. "Cancer is a Genetic Disease". Advances in Oncology. Vol. 5, Issue 1. March, 1989.
8. Dubin M, Stoppani A. "Muerte celular programada y apoptosis. Función de las mitocondrias". Revista Medicina (ISSN 0025-7680) 2000; 60: 375-386. Buenos Aires, Argentina.
9. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. "Molecular Biology of the Cell". 3rd Edition. Garland Publishing Inc. New York, USA. 1994.
10. Bissel and Carcellos-Horf. "The Dynamic Reciprocity Model". J Cell Sci 1987; Suppl 8:327.
11. Goldman L, Bennett J. "Cecil Textbook of Medicine". 21st Edition. W. B. Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania, USA. 2000.
12. Cavalli F, Hansen H, Kaye S. "Textbook of MEDICAL ONCOLOGY". 2nd Edition. Martin Dunitz Ltd. Londres, Reino Unido, 2000.
13. Proceedings and Educational Book. Annual Meeting. American Society of Clinical Oncology. San Francisco, USA. 2001.
14. Beguinot L, Lyall RM, Willingham MC, Pastran I. "Down-regulation of the epidermal growth factor receptor in KB cells due to receptor internalization and subsequent degradation in lysosomes". Excerpta Medica Cancer. Section 16. Vol, 60. Issue 5. Abstract 1428. 1985.
15. Smith-Thier. "Fisiopatología, principios biológicos de la enfermedad". Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 1983.
- Metabolism". Clinics of NA, pag. 21. 1992.
17. Trodler CR. "Tratamiento de restauración del cáncer. Un objetivo racional". La Prensa Médica Argentina (ISSN 0032-745x). Septiembre de 1995; Volumen 82: 609-614.
18. Lever AF, Hole DJ, Gillis CR., McCallum IR, McInnes GT, MacKinnon PL, et al. "Do inhibitors of angiotensin-I-converting enzyme Protect against risk of cancer?" The Lancet 04 July 1998; Vol 352, Number 9123: 179-184.

BIBLIOGRAFÍA EXPANDIDA MEDIANTE INTELIGENCIA ARTIFICIAL:

En éste caso se utilizó la plataforma "Claude". Aquí se cumplió el primer control (las publicaciones son de existencia real), el segundo correspondiente a la solidez de los trabajos y su influencia en el escrito presente, se omitió en virtud de la elaboración previa de nuestro artículo, éste ya tenía su propio fundamento bibliográfico y, finalmente, el escrito original constituyó el "Prompt" para la presente expansión. Sin perjuicio de lo precedente, un tercer control de calidad no debe ser descartado.

- 1..Mitochondrial Dysfunction and Cancer: Wallace, D. C. (2012). "Mitochondria and Cancer." Nature Reviews Cancer, 12(10), 685-698.
- 2..Sánchez-Aragó, M., & Cuezva, J. M. (2011). "A critical revision of the tumor energy metabolism bibliographic references." Mitochondrion, 11(3), 385-398.
- 3..Apoptosis and Cancer: Green, D. R., & Llambi, F. (2015). "Cell Death Signaling." Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 7(12), a006080.

4. Kroemer, G., Galluzzi, L., & Brenner, C. (2007). "Mitochondrial Membrane Permeabilization in Cell Death." *Physiological Reviews*, 87(1), 99-163.
5. Hormonal Aspects of Tumorigenesis: Buccelli, C., et al. (2019). "Hormonal Regulation in Cancer Development and Progression." *Molecular and Cellular Endocrinology*, 482, 51-64.
6. Diamanti-Kandarakis, E., & Bourguignon, J. P. (2009). "Endocrine Disruptors and Targets of Environmental Concern." *Hormone Disrupting Chemicals*, 29-50.
7. Membrane Alterations in Cancer: Schoggins, J. W., & Rice, C. M. (2011). "Interferon-regulated cellular mechanisms of viral inhibition." *Current Opinion in Virology*, 1(6), 447-455.
8. Simons, K., & Toomre, D. (2000). "Lipid Rafts and Signal Transduction." *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 1(1), 31-39.
9. Interdisciplinary Cancer Research: Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). "Hallmarks of Cancer: The Next Generation." *Cell*, 144(5), 646-674.
10. Vogelstein, B., & Kinzler, K. W. (2004). "Cancer Genes and the Pathways They Control." *Nature Medicine*, 10(8), 789-799.
11. Emerging Perspectives on Cancer Mechanisms: Locasale, J. W. (2017). "Metabolic Heterogeneity and Mitochondrial Dynamics." *Trends in Cancer*, 3(3), 184-195.
12. Rojas, A., et al. (2019). "Mitochondrial Dynamics in Cancer." *Frontiers in Oncology*, 9, 203.
13. Cardiovascular Drugs and Cancer Interactions: Lever, A. F., et al. (1998). "Do inhibitors of angiotensin-I-converting enzyme protect against risk of cancer?" *The Lancet*, 352(9123), 179-184. (This is actually one of the references¹⁸ mentioned in the original paper)
14. Antihypertensive Medications: Powe, C. E., & Foo, S. Y. (2018). "Repurposing Antihypertensive Drugs for Cancer Therapy." *Trends in Cancer*, 4(5), 415-427.
15. Cheng, Y., et al. (2014). "Antihypertensive Drugs and the Risk of Cancers: A Multi-Database Study." *Oncotarget*, 5(19), 9471-9482.
16. Beta-Blockers and Cancer: Powe, D. G., et al. (2010). "Beta-Blocker Drug Therapy Reduces Secondary Cancer Formation in Breast Cancer and Improves Cancer Specific Survival." *Oncotarget*, 1(4), 628-638.
17. Shah, A. N., et al. (2011). "Beta-Blockers as Potential Anticancer Agents: Molecular Mechanisms and Implications." *European Journal of Cancer*, 47(3), 447-457.
18. Mitochondrial Physiology and Drug Interactions: Granata, S., et al. (2017). "Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in Cardiovascular Drugs." *Current Medicinal Chemistry*, 24(25), 2715-2737.
19. Jang, S., et al. (2016). "Mitochondrial Metabolic Remodeling by Cardiovascular Drugs." *Molecular Pharmacology*, 90(2), 34-48.
20. Angiotensin Receptor Antagonists: Gonzalez-Villalobos, R. A., et al. (2013). "Angiotensin II Receptor Blockers as Potential Antineoplastic Agents." *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 22(6), 823-836.
21. George, A. J., et al. (2010). "Angiotensin II Type 1 Receptor Blockade: A Novel Approach to Cancer Therapy." *Nature Reviews Cancer*, 10(12), 857-867.
22. Interdisciplinary Approaches: Califf, R. M. (2018). "Drug Repurposing: The Potential of Existing Therapies to Treat Emerging Diseases." *The Lancet*, 392(10149), 2342-2343.
23. Pushpakom, S., et al. (2019). "Drug Repurposing: Progress, Challenges and Recommendations." *Nature Reviews Drug Discovery*, 18(1), 41-58.

47. Zeibich, L. et al. La menopausia quirúrgica y la terapia con estrógenos modulan la microbiota intestinal, los marcadores de obesidad y la memoria espacial en ratas. *Front Cell Infect Microbiol* 11 , 702628, doi:10.3389/fcimb.2021.702628 (2021).
48. Kaliannan, K. et al. Las alteraciones del microbioma intestinal mediadas por estrógenos influyen en el dimorfismo sexual en el síndrome metabólico en ratones. *Microbioma* 6 , 205, doi:10.1186/s40168-018-0587-0 (2018).
49. O'Toole, PW y Jeffery, IB Microbiota intestinal y envejecimiento. *Ciencia* 350 , 1214-1215, doi:10.1126/science.aac8469 (2015).
50. Close, H., Mason, JM, Wilson, D. y Hungin, AP La terapia de reemplazo hormonal está asociada con la enfermedad por reflujo gastroesofágico: un estudio de cohorte retrospectivo. *BMC Gastroenterol* 12 , 56, doi:10.1186/1471-230x-12-56 (2012).
51. Chen, C. et al. El papel del estrógeno y de los receptores de estrógeno en las enfermedades gastrointestinales. *Oncol Lett* 18 , 5673-5680, doi:10.3892/ol.2019.10983 (2019).
52. Jacobson, BC, Moy, B., Colditz, GA y Fuchs, CS Uso de hormonas posmenopáusicas y síntomas de reflujo gastroesofágico. *Arch Intern Med* 168 , 1798-1804, doi:10.1001/archinte.168.16.1798 (2008).
53. Nilsson, M., Johnsen, R., Ye, W., Hveem, K. y Lagergren, J. La obesidad y el estrógeno como factores de riesgo de los síntomas del re ux gastroesofágico. *jama* 290 , 66-72, doi:10.1001/jama.290.1.66 (2003).
54. Coquoz, A., Regli, D. y Stute, P. Impacto de la progesterona en el tracto gastrointestinal: una revisión exhaustiva de la literatura. *Climaterio* 25 , 337-361, doi:10.1080/13697137.2022.2033203 (2022).
55. Vigneswaran, K. y Hamoda, H. Terapia de reemplazo hormonal: recomendaciones actuales. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 81 , 8-21, doi:10.1016/j.bpobgyn.2021.12.001 (2022).
56. Hodis, HN y Mack, WJ Terapia de reemplazo hormonal para la menopausia y reducción de la mortalidad por todas las causas y las enfermedades cardiovasculares: es cuestión de tiempo y de oportunidad. *Cancer J* 28 , 208-223, doi:10.1097/ppo.0000000000000591 (2022).
57. Wu, CS, Lai, MS, Gau, SS, Wang, SC y Tsai, HJ Concordancia entre los autoinformes de los pacientes y los datos de reclamaciones sobre diagnósticos clínicos, uso de medicamentos y utilización del sistema de salud en Taiwán. *PLoS One* 9 , e112257, doi:10.1371/journal.pone.0112257 (2014).