

TEORÍA HORMONO-MEMBRANO-MITOCONDRIO-APOPTÓTI- CA DE LA GÉNESIS TUMORAL

HORMONAL-MEMBRANATE-MITOCHONDRIAL-APOPTOTIC THEORY ABOUT TUMORIGENESIS

TRODLER CARLOS ROLANDO ¹

RESUMEN

Objetivo: Desarrollar una nueva y racional teoría sobre la fisiopatogenia del cáncer.

Material y Métodos: La revisión bibliográfica de publicaciones internacionales y propias en interacción con experiencias de la práctica asistencial con su inevitable carga subjetiva, a partir de los éxitos y también de los fracasos terapéuticos, han determinado para el autor un escenario que se describe a continuación.

La enfermedad “cáncer” es un conjunto de entidades mórbidas multifacéticas y plurifactoriales. Además, se presenta con una evolución por pasos secuenciales cuyo ordenamiento no ha sido totalmente esclarecido. Su presencia entre los seres humanos se remonta a la antigüedad, quizás a los inicios mismos de nuestra presencia en el mundo, también es compartida por otros seres vivos; luego, su investigación reglada por el razonamiento científico ya supera un siglo. Tales características: un mecanismo de producción aún con incógnitas y un enorme, profundo y costoso esfuerzo investigativo no coronado por el éxito final, han promovido inquietudes que abarcan el amplio rango desde una estricta y excluyente concepción científica hasta otras modalidades que, en su extremo, constituyen distorsiones contrapuestas con la ciencia y la ética, enfoques particulares estos últimos que han sido descartados en el presente proyecto.

SUMMARY

Objective: To develop a new and rational theory about the physiopathogenesis of cancer disease.

Material and Methods: The bibliographic review of international and own publications, in interaction with the clinical oncology practice experiences -an emotional response to successes and failures- have determined the following scenario.

Cancer is a comprehensive word related to a multi-faceted and multi-factorial group of entities. As a result, the disease starts as a process according to steps whose sequence has not been fully clarified. Its presence among humans dates back since ancient times, perhaps from the very beginnings of our presence in the world; it is also shared by other living beings. Besides, his research based on scientific rules, is going beyond a century. Then, some of their present characteristics are: a mechanism of production still with unknown steps added to an enormous, deep and expensive research effort, already not crowned by a final success; such profile have promoted therapeutic concerns that cover a wide range between strict exclusive scientific conceptions and other modalities which in extreme constitute distortions opposed to science and ethics, these last particular approaches have been disregarded in this paper.

1. Doctor en Medicina. Especialista en Medicina Interna, Oncología Clínica y Medicina Legal. Facultad de Ciencias Médicas-UBA. Facultad de Ciencias de la Salud-UCES. Buenos Aires, Argentina.

e-mail: trodler@fibertel.com.ar

Fecha de recepción: 15 de abril de 2024

Fecha de aceptación: 6 de mayo de 2024

Sin embargo, la sana inspiración eventualmente una epifanía, tal como una de las referencias del trabajo, seguidas por una comprobación racional, es aquí una de las propuestas. Entonces, la complementariedad entre la fe y la razón, sí aparece como un concepto viable en la producción científica.

Resultados: La instalación de nuevas investigaciones de múltiples blancos, inspiradas en la variedad de factores hipotéticamente intervinientes en la enfermedad tales como: las alteraciones hormonales, la disrupción de las membranas, la disfuncionalidad de las mitocondrias y una apoptosis no homeostática, pueden -quizás deben- tener un lugar importante en la investigación básica y clínica del cáncer.

Conclusiones: En el contexto de los datos precedentes, se ha logrado alcanzar el objetivo propuesto. Un logro que en prospectiva, aparece como preliminar y frágil. Hacia el futuro resta: su difusión, su aceptación como hipótesis, su adopción como fundamento racional para el laboratorio y su integración a protocolos de investigación clínica; acciones que se constituyen en los nuevos desafíos.

Palabras clave: eje hormonal central, alteración de membranas, disfunción mitocondrial, apoptosis no homeostática.

However, healthy inspirations eventually an epiphany, such as one reference pointed out in the bibliography, followed by a rational verification, has been considered. Therefore, the convergence of faith and reason, appears as a viable concept in scientific research.

Results: The design of a new multi-target investigation, taking into account the variety of factors involved in the disease such as: hormonal alterations, membrane disruptions, mitochondrial dysfunctions and non-homeostatic apoptosis, would -perhaps should- take an important place in basic and clinical cancer research grounds.

Conclusions: In the context of the preceding data, the proposed objective has been reached. An initial achievement, which in prospective appears as preliminary as frail. Looking forward, new and defiant challenges emerge: the diffusion and acceptance of the present theory as a potential fruitful hypothesis and finally its adoption as a rational for basic studies and clinical cancer research protocols.

Keywords: central hormonal axis, membrane alterations, mitochondrial dysfunctions, non-homeostatic apoptosis.

INTRODUCCIÓN

Desde la prehistoria de la medicina tenemos información referida a que las enfermedades fueron interpretadas por los seres humanos para su comprensión y manejo, mediante el ensamble de argumentos tradicionales filosófico-religiosos, más cercano al presente irrumpieron la ciencia y el arte. Tales conceptos contruidos sobre los cimientos de la praxis, las creencias, las tradiciones, los estudios y los dogmas de fe (*Fides*), fueron aceptados y continúan vigentes como sólidas realidades en algunas culturas contemporáneas; de igual modo es para nosotros -en la actualidad- la certera obligatoriedad del razonamiento científico (*Ratio*).

Según las instancias y circunstancias personales, la complementariedad convergente de ambos componentes (*Fides et Ratio*)¹ permitirá la génesis de una concepción fértil para el esclarecimiento o solución de los problemas que acosan a la humanidad. Las enfermedades como concepto general y el cáncer como entidad particular, son parte de ellos.

Lo precedente se refiere al inicio de concepciones trascendentales emergentes en ámbitos no estrictamente universitarios. Así, en un extenso viaje, es posible recordar las conversaciones de Platón en los bosques de Academos (*) y, las propias reflexiones de este autor al recordar las elucubraciones sobre el significado de la anormalidad de las membranas de la célula neoplásica², pag.17. Además, en simultáneo con el presente escrito parece oportuno citar lo publicado en el New York Times el 14 de julio de 2023, acerca de la *epifanía* (**) de Gerald R. Crabtree, biólogo de la Universidad de Stanford mientras caminaba por un bosque contemporáneo³.

Hacia futuro. Como veremos a continuación, un siglo y fracción, tal el tiempo invertido en la investigación científica del cáncer, no significa -como lapso temporal- un gran impacto en la historia de la humanidad; sin embargo, sí

lo es para las generaciones que conviven en tal período y sufren tangiblemente los embates de una enfermedad rumbo a cuya solución, pese a su constante progreso, no ha concluido. El trabajo debe proseguir firme, con el análisis de mayores niveles de abstracción hacia tantas y tan enigmáticas estructuras subcelulares, la mitocondria una de ellas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tal como se señalara en el resumen, el principal sustento del presente desarrollo es la revisión bibliográfica. Luego aparecen las percepciones personales emergentes de la experiencia asistencial y la validación de fuentes de inspiración, siempre con el sustento de la ética, el razonamiento profesional y la comprobación científica.

La investigación de la enfermedad “cáncer” científicamente reglada ha superado los ciento treinta años; las teorías de la génesis tumoral se han agrupado en virales, hormonales y físico-químicas⁴. Todas ellas fundamentalmente como determinantes de una o más alteraciones del material genético, ello como paso inicial hacia el establecimiento de un clon tumoral. Si bien se han mencionado causas hormonales, esto es el señalamiento de la producción autocrina de factores de crecimiento y alteraciones en el control mediado por la comunicación intercelular^{5,6}; ha sido la teoría mutagénica de la enfermedad la que más adeptos ganó. Tal línea de trabajo condujo a enunciados taxativos como el siguiente: “*El cáncer es una enfermedad genética*”⁷.

El desarrollo precedente evolucionó en forma simultánea con la terapéutica. El tratamiento se basó, inicialmente, en principios empíricos inspirados en hallazgos accidentales y condicionados por el desconocimiento de la intimidad y de la totalidad del proceso fisiopatológico de la transformación neoplásica.

(*) Bosques de Academos: en Atenas de extramuros, lugar sagrado cercano a la tumba de mítico prócer griego Akademo, *circa* año 387 a. C. Platón funda su célebre escuela. De aquí el concepto “Academia”.

(**) Epifanía (sustantivo): momento en el cual, repentinamente, algo de gran importancia para una persona, ésta comprende que se ha hecho conciente. Experiencia religiosa poderosa (Diccionario Cambridge).

DISCUSIÓN

Si bien el advenimiento de la biología molecular ha aportado las herramientas que facilitan el proceso de abstracción cada vez mayor, no se ha logrado aún una solución final. Nuevamente, a pesar de los hasta aquí extraordinarios avances, el cáncer continúa como problema de salud pública alrededor de nuestro mundo, su actual manejo terapéutico mantiene ciertos conceptos de la inespecificidad característica de sus comienzos. En síntesis, la génesis tumoral de múltiples pasos, variadas vías y eventuales multicausalidades, no ha sido totalmente develada. *Ergo*, tampoco está definido su tratamiento racional.

Dicho lo cual y rumbo a una nueva hipótesis, es factible la reflexión sobre el rol de las mitocondrias en la génesis de la neoplasia y su influencia negativa en el camino normal de la apoptosis (***) en las células del clon transformado. Para lo precedente, se cita una publicación que transita con un importante nivel de abstracción por ámbitos subcelulares, puntualmente analiza la fisiología y la fisiopatología mitocondrial en la apoptosis⁸.

En primer término, dicha organela es la central de energía, la transferencia de electrones mediante su cadena de transporte interior (cadena respiratoria) la produce y almacena; tal energía será utilizada para diversas acciones; es lícito pensar que la división celular es una de ellas. Otros procesos internos de sus membranas y su matriz, relacionados con la energía, son los complejíssimos ciclos oxidativo de los ácidos grasos y del ácido cítrico. Todos ejemplos de la exquisita “maquinaria” mitocondrial. Entre los varios transportadores de electrones de la cadena respiratoria se destacan la ubiquinona y el citocromo c. **Un descubrimiento mayor está constituido por el hallazgo de ADN (genoma mitocondrial) y la capacidad de la mitocondria para reproducirse mediante su división y así incremen-**

tar su número; todo ello en el ser humano.

Luego, la apoptosis es un singular mecanismo homeostático mediante el cual se mantiene funcionalmente constante el número de células de una población. La estimulación o sobreexpresión de los genes que regulan la síntesis de proteínas promotoras o inhibidoras de la apoptosis (*bcl 2* entre estas últimas), podrían estar involucradas en la inmortalidad del clon tumoral; además, es importante destacar que la muerte celular programada es un proceso rápido, no deja trazas, ello es coherente con un proceso fisiológico normal, contrariamente a la muerte celular por injuria (necrosis), no vuelca detritus ni residuos tóxicos a su vecindad o a la circulación general, **en fin, no induce fenómenos inflamatorios** ⁹.

Corresponde como acto de buena práctica y razonable justicia, ubicar antecedentes de trabajos dedicados a la búsqueda de las inextricables interacciones de la célula con la matriz extracelular, tal búsqueda ubica el refinado modelo denominado “reciprocidad dinámica” diseñado por Bisell y Carcellos-Horf^{10, 11} 1478-1479 11 1478-1479. En dicha concepción se postula la influencia de la matriz en la expresión genética por vía de las proteínas de transmembrana y los componentes del citoesqueleto.

Posteriormente, es factible sintetizar los esfuerzos investigativos contemporáneos como sigue: la novedosa línea de pensamiento, esto es la reubicación de la alteración genética en un contexto de fenómenos secuenciales, transitó al unísono alrededor del mundo. Oncólogos del continente europeo dedicados a la investigación básica y clínica, si bien encolumnados detrás de la mutación somática y el origen clonal del cáncer, suscribieron publicaciones sobre las señales de transducción y sus alteraciones en el cáncer¹².

(***) El término “apoptosis” nos trasporta otra vez a la cuna de nuestra cultura. Proviene del griego: “*caída otoñal de hojas y pétalos*” (Homero)⁸.

De regreso a los hechos tangibles, la inquietud del problema no resuelto, motivó la búsqueda de otros niveles biológico-moleculares para el análisis de la carcinogénesis y promovió el diseño racional de terapias innovativas. Así se da inicio a líneas de tratamiento investigativo basado en alteraciones de las membranas, un microambiente alterado y las anomalías de la señalización que, localmente, fue denominado “tratamiento de restauración”². Esto último resultó ínfimo si se lo compara con el poderoso trabajo internacional nucleado bajo la titulación de productos, procedimientos o tratamientos de “blanco (*target*) molecular”¹³. De este modo, independientemente de su referencia, aparecen con claridad iniciativas simultáneas para neutralizar los íntimos mecanismos de la transformación; sin lugar a dudas, el nivel de abstracción desde el pasado reciente y hacia el futuro es el correspondiente al de la biología molecular.

Luego, una revisión lógica aunque simplificada del inicio tumoral, permite vincular hipotéticamente la convergencia sinérgica de dos o más de los siguientes factores:

1. Un efecto de noxa local: injuria e irritación crónicas, fenómenos inflamatorios prolongados, efectos radiológicos, químicos, virales, etc.
2. Un crecimiento celular reactivo no homeostático, posiblemente promovido o mediado por un eje hormonal central y convergente con un déficit apoptótico.
3. La estimulación/inhibición de la señalización auto y paracrina, con implicancias en la neoformación mesenquimática y vascular.
4. Una eventual disfunción mitocondrial aparece ahora como muy factible en las enfermedades neoplásicas, neurológicas degenerativas y autoinmunes, entre otras.

En primer término y relacionado con el punto 4, inmediatamente precedente, fue posible ubicar una publicación más arriba citada⁸ que, coincidentemente con otros trabajos, señala la existencia de alteraciones mitocondriales en ciertas enfermedades, tales las autoinmunes, las neurológicas degenerativas y las oncológicas, en particular. Pero, el eje de tal informe consiste

en la **identificación de una fase mitocondrial en el devenir de la apoptosis**, en el transcurso específico de esta segunda fase apoptótica, se establecería un punto de no retorno.

En conclusión, con respecto al papel de la mitocondria, es factible señalar que tal maravillosa maquinaria se encontraría en la ruta de la señalización intracelular.

El crecimiento celular está mediado en condiciones normales, por uno de los cuatro ejes hipotálamo-hipofisiarios que funcionan mediante el mecanismo homeostático de la retroalimentación. En este caso es el eje insulino-símil de la hormona liberadora de la hormona de crecimiento, señalada en la bibliografía inglesa con la sigla GHRH. Inducida la liberación de la hormona de crecimiento (GH), existen condiciones generales y locales que determinan el tejido “blanco (*target*)”: parte importante de tal determinación la constituyen las proteínas circulantes a las cuales la GH se une. Una de ellas denominada “de gran afinidad” es idéntica al correspondiente receptor de membrana, detenta entonces la capacidad de reducir la depuración plasmática, transformándose en una genuina moduladora de la acción hormonal.

De regreso a la GHRH, se han identificado ciertas acciones cuyos efectos también se han operado en la célula neoplásica, esto es el aumento del calcio intracelular independiente del gradiente externo y la activación de la Fosfolipasa C. La GH actúa a través de un receptor de transmembrana relacionado con la Tiro-sinquinasa C; se trata no solo de una enzima única sino de una familia con particularidades: su calcio dependencia y su participación en la transducción de señales iniciada por los factores de crecimiento en la cual también coexisten procesos de fosforilación-desfosforilación.

Otras acciones de la GHRH son conocidas: entre ellas es significativo recordar la inducción en la síntesis de AMP cíclico y la estimulación de la producción de somatotrofos, células efectoras con sus productos y sus funciones subsidiarias. La GH interviene activamente en los procesos de fosforilación y, consecuentemente, en el inicio de la cascada de señales direccionada hacia el núcleo. La estimulación a nivel tisular, parece ser ejecutada por un factor

de crecimiento insulino-símil-1 (sigla inglesa IGF-1) que tiene la capacidad de unirse a seis tipos de proteínas. Tales uniones regulan en más o en menos una acción mutagénica directa¹¹. Conexo con lo anterior, se ha demostrado que las células tumorales detentan entre sus modificaciones de superficie un incremento en la movilidad de sus proteínas de transmembrana, aspecto que fortalecería la hipótesis de un sobre-efecto de los factores estimulantes de la proliferación.

Los párrafos precedentes sugieren la necesidad clínica de operar sobre el eje hormonal referido e invitan a recordar que existe una demostración del canal de comunicación entre la superficie y el núcleo mediado por el flujo de membranas¹⁴ para posteriormente inferir que los receptores de superficie, la cascada de señales intracitoplasmáticas y las subsecuentemente modificaciones cariotípicas pueden conformar una sucesión de eventos, secuencia por la cual **también deben transitar las investigaciones básica y clínica.**

Ahora bien, es oportuno analizar, las causas hipotéticas por las que se establecería el ya reconocido clon tumoral con sus características de inmortalidad. En principio, el efecto crónico de la noxa con su consecuente y persistente estímulo de la señal sobre el núcleo, podrían ocasionar alteraciones tanto en el fenotipo como en el cariotipo; la identificación de tales anomalías de la citología morfológica, del núcleo en especial, ha dominado el diagnóstico histopatológico del cáncer por décadas y mantiene, ciertas proyecciones hasta el presente. Por otra parte, también es aceptado que el comportamiento social de la célula transformada es particular y diferente al de sus progenitoras normales; en consecuencia, aquellas escapan a los mecanismos generales de la homeostasis y esencialmente al de la apoptosis. Se afirma así la presunción de fenómenos fisiológicos alterados, con una respuesta “inadecuada” a los factores de crecimiento y efectos de estimulación autocrinos, paracrinos o de ambos.

En los tumores existe además, una estimulación del mesénquima. Ello se traduce en el fenómeno de neovascularización y aumento del tejido conectivo de sostén, ambos se consti-

tuyen en la matriz extracelular invariablemente presente en los tumores sólidos; es oportuno recordar que el primero más específicamente llamado neoangiogénesis dio inicio a un nuevo capítulo en la terapéutica como blanco molecular, se trata de una línea de trabajo aún vigente.

De regreso a la proliferación como respuesta a una agresión, existe una referencia bibliográfica puntual⁹, pag. 866, luego, otro momento oportuno para exponer que la hormona de crecimiento (GH) también es sintetizada por las células de la mesénquima y los macrófagos¹¹, esto abona aún más las posibilidades de acciones tanto autocrinas como paracrinas. En fin y coincidentemente, tales producciones ectópicas no están sujetas a las regulaciones homeostáticas fisiológicas¹⁵, pag. 595.

Una entidad de la clínica endocrinológica, la acromegalia, nos brinda un buen motivo de reflexión. Estos pacientes tienen un riesgo aumentado (entre 3 y 10 veces) de padecer una atipia de colon, de similar modo ocurre con la poliposis colónica familiar¹⁶.

Todo lo precedente orienta hacia el concepto de un microambiente tisular alterado en la carcinogénesis, focalizado en la vecindad de los receptores peptídicos de membrana, tanto en sus vertientes extracelulares como en sus extensiones intracitoplasmáticas. Aquí se iniciaría la cascada de señales (otros tantos “*targets*”), también origen de segundos mensajeros como el AMP cíclico, alteraciones del metabolismo del ión calcio¹⁵, pag. 529 y, como se mencionara anteriormente cambios mitocondriales; luego, con la alteración del cariotipo los cambios microambientales se extenderían a la matriz citoplasmática y al mismísimo núcleo. Finalmente, el aumento de los receptores de transmembrana ya ha sido observado en las células de los tejidos neoplásicos¹¹, pag. 1179.

CONCLUSIONES

Así planteada la concepción y siempre en términos hipotéticos, surgen nuevos desafíos para la investigación, tanto en su vertiente básica como en la correspondiente a la clínica. Amerita entonces otorgar cierto tipo de certidumbre o factibilidad para que los contenidos que anteceden se constituyan en ejes inspirado-

res de nuevas líneas de trabajo investigativo de la terapia con múltiples blancos con formatos simultáneo o sincrónico secuencial.

El objetivo central de dichos esfuerzos estará centrado en el logro de un mayor conocimiento de los pasos fisiopatogénicos rumbo a la transformación neoplásica, ello a los efectos de restaurar una secuencia normal y recuperar el control homeostático central de los sucesos con la finalidad de neutralizar la multiplicación de las células y el crecimiento de los tejidos en neoformación.

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 una señalización disruptiva a partir de un significativo incremento de la Tiroquinasa C y una apoptosis inhibida por disfuncionalidad mitocondrial, quizás se **establezcan como una novedad a partir de la propuesta de la presente hipótesis.**

Hacia el final, las presunciones referidas a efectos beneficiosos de drogas no específicamente oncológicas, las cardiológicas en particular -especialmente antiarrítmicos y antihipertensivos- no es novedosa, tales líneas de trabajo fueron transitadas a nivel nacional¹⁷ y también en el ámbito internacional¹⁸, en ambos

casos desde fines del siglo XX. Es destacable también la interacción con la fisiología mitocondrial de ciertos fármacos como los bloqueadores beta 1-adrenérgicos y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ejemplos: la inhibición de la respiración de la organela, sus efectos antiangiogénicos, la inhibición de la fosforilación oxidativa de células neoplásicas y la normalización del consumo local de energía; éstas y otras potenciales futuras podrían constituir un campo fértil para brillantes hallazgos en laboratorios o luminosas epifanías precursoras de innovativas investigaciones científicas.

Al respecto, lo precedente podría constituirse en una oportuna inspiración para generar el análisis epidemiológico de los factores de menor riesgo de padecer la enfermedad, en poblaciones de pacientes cardiológicos sometidos a tratamientos crónicos.

Finalmente y de regreso a las fuentes: ***“La Fe y la Razón son como dos alas con las cuales el espíritu humano se eleva hacia la contemplación de la verdad”***¹.

El autor declara la inexistencia de conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. SS Papa 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 Straton 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, Benett 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.
16. Molich ME. "Clinical Manifestations of Acromegaly. Endocrinology and 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.