

CÁNCER: UNA NUEVA TEORÍA Y DOS PREGUNTAS DISRUPTIVAS

Este mismo prestigioso órgano de difusión científica incluyó en su segundo número del corriente año, nuestro trabajo: “Teoría Hormono-Membrano-Mitocondrio-Apoptótica de la Génesis Tumoral” (*). Luego del correspondiente reconocimiento al Consejo Editorial y de Arbitraje, se hizo presente la abrumadora responsabilidad de responder ante la comunidad médica toda, quizás también frente a los pacientes y sus familias; se trata del mundo real de la Oncología.

El natural devenir u otras inefables influencias del destino también se tornaron tangibles: el espacio temporal entre ambos números de esta revista, facilitó el ámbito para la serena reflexión y el análisis de nuevos aportes. Al respecto y si fuese necesario en el futuro, será sencillo demostrar que el Dr. Alok A. Khorana (Cleveland, Ohio, USA) y quien suscribe no nos conocemos en forma personal y además que, nuestras líneas de trabajo y fuentes bibliográficas son absolutamente independientes. Sin embargo, su artículo publicado en el boletín informativo de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO de sus siglas en inglés) “*ASCO Daily News*” fechado el 26 de junio también de 2024, bajo el ingenioso título “No olvidemos el ciclo de Krebs: nuevos hallazgos en el metabolismo del cáncer” y sus comentarios sobre los circuitos metabólico-energéticos de las células neoplásicas, sumados a las referencias del microambiente tumoral, resultan con los nuestros, argumentos tan convergentes como complementarios.

Con la eventualmente exagerada visión de una novedosa teoría sobre la fisiopatogenia del cáncer, las expectativas de quien suscribe han

sido incluidas en las conclusiones del mismo texto. Pero, lo cierto es que posiblemente la lectura analítica del escrito, revele aspectos controversiales.

Tal potencial efecto no se constituyó como un objetivo primario, quiere decir no en el primero ni en el principal.

La razón de tal conclusión es que, al margen de su grado de originalidad, situación que de suyo propio ya puede generar las correspondientes discusiones, la propuesta de reinsertar el humanismo médico en el frío ámbito de los laboratorios e incorporarlo al impersonal análisis estadístico de los estudios clínicos, tiene sus complicaciones. Todo ello como inspiración para novedosas líneas de trabajo y sin renunciar a las concepciones éticas de la profesión, sumadas a la ineludible afirmación del razonamiento científico en la comprobación de los hallazgos. Luego, aparecen las preguntas disruptivas.

Veamos, la historia contemporánea de la investigación médica ha establecido una secuencia temporal que ordena la progresión desde lo básico a lo clínico; puesto el punto de vista en los escenarios significa: desde el sereno ámbito del laboratorio a las dilemáticas decisiones al lado de la cama del enfermo (“*bedside*”). En el inicio se llevaron a cabo acciones desarticuladas, luego largos desarrollos para trasladar posibles logros a la clínica y, más acá, iniciativas (*translational research*) para facilitar y acortar los tiempos previamente establecidos entre ambas instancias, esfuerzo este último que aún continúa; véanse al respecto las conclusiones de la reunión de la ASCO del corriente año,

luego regresaremos a dicho encuentro científico. Las preguntas: ¿será factible invertir la direccionalidad: investigación básico-clínica? En caso afirmativo ¿con qué reservas, con qué cuidados o con cuáles objeciones?

La investigación reglada del cáncer y su adscripción a los criterios científicos de tal acción se ha prolongado por más de un siglo, sus claros avances y numerosas frustraciones son conocidas por el especialista clínico. Las interpretaciones fisiopatológicas de la enfermedad concluyeron en un puñado de teorías que, dada la ausencia de una solución universal, solo aclararon aspectos parciales de la enfermedad; la vigencia de tal sesgo continúa cobrando vidas humanas y persiste como causa de importante utilización de recursos en investigaciones sectorizadas. Aquí se inserta una de las propuestas del trabajo original “el regreso al humanismo médico”, no es una declamación inédita; efectivamente, a partir del año 2018 se nota un incremento de los trabajos basados en recolección de datos del mundo real (“*Real World*”). Se trata justamente de experiencias “*bedside*”. Bienvenido el retorno de la Oncología a la “clínica” (de *kline*: antiguo mueble griego, especie de cama o diván).

En ciertos momentos y, posiblemente ocasionadas por las ineludibles sectorizaciones, se publicaron taxativas y desafiantes aseveraciones, una de las más recordadas: “*El cáncer es una enfermedad genética*”. La propuesta de una explicación de lo que se consideró como un error científico y la propuesta de la evolución hacia una hipótesis fisiopatológica multifacética y plurifactorial de la enfermedad neoplásica, fue motivo de otra ya lejana publicación: “Tratamiento de restauración en cáncer-del genoma alterado al fenotipo molecular enfermo”, cita detallada en el trabajo motivo del presente editorial. De regreso al contenido de la afirmación señalada, es justo aclarar que representó un genuino, sincero e intenso esfuerzo de investigación hacia la verdad. Además, una iniciativa perdurable y que ha promovido líneas de trabajo también de actualidad, son ejemplos “la genética y la genómica del cáncer”.

La elección del título de nuestra pretendida teoría expresa la multiplicidad de aspectos fisiopatológicos intervinientes, la plurifactorialidad de las influencias participantes y la eventual necesidad de cambios metodológicos tanto en la investigación como en el tratamiento de tal enfermedad; en realidad, enfrentamos a un conjunto de afecciones enroladas en forma reduccionista bajo una única entidad titulada “cáncer”. A continuación, una síntesis conceptual de la propuesta.

Es de aceptación universal que la célula tumoral no tiene únicas y solitarias alteraciones histológico-funcionales, tampoco que puedan ser omitidas las consideraciones relativas al ámbito tisular origen del clon tumoral; otro gran capítulo lo constituye la relación huésped-tumor. Para mayor complejidad, tampoco deben ser olvidadas las influencias del medio ambiente, los hábitos y las costumbres; todo ello inserto en un complicado ecosistema que alcanza, sin concluir el listado, los distintos escenarios geográficos epidemiológicos y las particulares interacciones socioeconómicas.

Nuestra propuesta recupera datos para la efectiva instalación de una neoplasia. Uno de ellos, la presencia de un ambiente hormonal propicio; sustento de la acción de mediadores para la división celular y facilitador de la proliferación del tejido de sostén y aporte nutricional del aberrante tejido en neoformación.

Momento propicio para señalar la reinstalación del concepto “microambiente tumoral” esbozado en el párrafo precedente y, actualmente, reeditado en la bibliografía anglosajona con la sigla TME (*Tumoral Micro Environment*). En efecto, en tal nivel se opera la pleiotrópica acción de un frecuente “invitado” en los trabajos de investigación básica, se trata del TGF beta, sigla inglesa alusiva al Factor de Crecimiento Tumoral beta. La definición de “microambiente tumoral” puede hallarse en la popular Wikipedia: “*un ecosistema complejo que rodea al tumor; compuesto por células cancerosas, tejido estromal y la matriz extracelular*”. Fueron precursores en la construcción de tal con-

cepto: Rudolph Virchow (1863), Stephen Paget (1889) y James Ewing (1928).

Sin embargo, por cierto, en opinión de quien suscribe, su avance fundamental se ubica en el año 1987 con la publicación del refinado modelo de “*dynamic reciprocity*” acorde al cual la matriz extracelular tendría una influencia en la expresión genética mediante las proteínas de transmembrana y los componentes del citoesqueleto. Corresponde tal enunciado a Bisell y Carcellos-Horf, con sus dos citas bibliográficas contenidas en las referencias del trabajo que promueve las reflexiones aquí incluidas.

A nivel subcelular neoplásico existen múltiples alteraciones; así aparecen cambios en la estructura membranosa y con ello modificaciones en la cadena de transporte y sistema de señales hacia y desde el núcleo; más recientemente se han descrito para el cáncer y otras patologías alteraciones estructurales y funcionales referidas a una organela que, siempre considerada enigmática pero de vital importancia, cobra ahora una especial centralidad: la mitocondria. Luego, las alteraciones cariotípicas son claramente evidentes, pero como se publicó anteriormente, constituirían el mandato para una bizarra multiplicación celular, aunque no se instalarían necesariamente como el único y el primero de los fenómenos moleculares subcelulares. Otro dilema es la secuencia y ordenamiento de los eventos aquí señalados.

Entonces, las alteraciones morfológico-funcionales de la célula normal en el tránsito hacia la neoformada no son, obligatoriamente, únicas e instantáneas. Por el contrario, la clínica también avala la secuencia progresiva y de múltiples pasos; ello resultaría en variados sectores alterados, futuros blancos de tratamientos personalizados (*illo tempore “tailored”*); luego, de la identificación de “blancos” nace la inspiración del concepto “medicina de precisión”, actualmente vigente y de aplicación a los momentos del diagnóstico y del manejo de ciertas entidades neoplásicas. Ello explicaría los éxitos parciales logrados con terapias de blanco molecular de uno o varios sectores sub-

celulares afectados, pero no en la totalidad de ellos. Existen datos sugestivos sobre las razones de resistencia luego de éxitos iniciales con terapia de blanco molecular con monoagentes; ello sería determinado por mecanismos “compensadores” de otros sectores celulares afectados y no atacados. Es posible sumar a tal argumento los mejores resultados de la histórica poliquimioterapia que algunos vetustos oncólogos pueden (podemos) testimoniar y los significativos avances con los actuales protocolos combinados, el “*cotargeting*” de las recientes publicaciones.

Mencionamos precedentemente la reunión 2024 de la ASCO. Se trata de uno de los eventos científicos que lideran en el mundo, constituye además el “pulso” de los avances en el manejo de la enfermedad. Realmente se han documentado con solidez los logros con agentes de blanco molecular, especialmente en ciertas localizaciones (v.g. mama y pulmón) en especial si presentan anomalías moleculares propicias para tal terapia; también mantiene vigente la factibilidad de vacunas (células CAR T). Y finalmente, como dato que conmueve a las viejas generaciones de oncólogos -se reitera la pertenencia de este autor a tal feligresía- señala la irrupción de la inteligencia artificial en la práctica del mundo real.

A partir de la premisa precedente es factible vaticinar -aunque no con certeza- que el cáncer no será doblegado si no se atacan todos y cada uno de los de los sectores alterados en el estadio correspondiente al momento del diagnóstico.

Seguidamente, se repetiría aquí la historia de la humanidad en la resolución de sus problemas; tomamos las enfermedades en la mitad o en el final de su desarrollo evolutivo, es decir con la injuria ya instalada y en progreso. Los tumores sólidos y las neoplasias hematológicas avanzadas, en su gran mayoría incurables, constituyen el final del infortunio; la detección de los marcadores previos, la ubicación de los pródromos y la identificación de sus factores de riesgo, se establecen como los nuevos paradigmas de la medicina del siglo XXI.

La cultura popular siempre aporta, por lo tanto, corresponde reafirmar la premisa “prevenir es mejor que curar” y seguidamente es factible agregar un desafiante objetivo: “*el diagnóstico precoz deberá ser la peor alternativa deseable*”. He aquí el fundamento de este también pretendido tercer aporte de la teoría: es la migración de una verdad popular a una certeza científica. En el presente momento transitamos la parte final del paradigma oncológico referido al diagnóstico precoz como objetivo principal. Las líneas de investigación a niveles subcelulares, la detección de anomalías moleculares en ámbitos tisulares o humorales que anteceden o coexisten con el inicio subclínico de la enfermedad y la posibilidad de su manejo *cotargeting*, reubicará al diagnóstico precoz como un hallazgo tardío, ello en virtud de la disponibilidad de las nuevas tecnologías diagnóstico-terapéuticas.

Así las cosas, se podría analizar la complementación del sustantivo “cáncer” con otros dos adjetivos al ya conocido, la cronicidad. He aquí la nueva consideración: “*el cáncer es una enfermedad crónica, gradual y degenerativa*”.

Finalmente, de regreso a las preguntas dilemáticas, la clínica oncológica requiere de la investigación básica mayor información sobre los fenómenos alterados en los niveles supra y subcelulares de la enfermedad y su eventual ordenamiento en el tiempo. ¿Será oportuno pensar en la bidireccionalidad de la tradicional secuencia investigación básica-aplicada-clínica?

Los dilemas y enigmas no son sorpresas, son circunstancias propias e ineludibles de la profesión médica.

PROF. CARLOS R. TRODLER

Doctor en Medicina
Especialista en Oncología Clínica

(*) https://smiba.org.ar/revista/vol_020_02_2024/