

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA**

**FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI**



**TRABAJO TERMINAL:**

**“PERFILES DE EXPRESIÓN DE LOS RECEPTORES HUÉRFANOS GPR 20, 131,  
139 Y 161 EN LESIONES DE CÉRVIX EN PACIENTES DE LA UNIDAD DE  
ESPECIALIDADES MÉDICAS ONCOLOGÍA MEXICALI**

No. De Registro: 02-01-HMI-MXL/GO//2024-31-01/008

Presenta:

**Dr. Carlos Martín Esquivel Villalobos**

Para obtener el diploma de la especialidad en:

**Ginecología y Obstetricia**

Asesor de Trabajo Terminal:

**Dra. Rosa Patricia Cruz Nieves**

Mexicali, B. C. a 16 de abril del 2024

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA**

**FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI**

PERFILES DE EXPRESIÓN DE LOS RECEPTORES GPR 131 161 20 Y 139 EN LESIONES DE  
CÉRVIX EN UNA POBLACIÓN DEL NOROESTE DEL PAÍS

**Dr. José Rojas Serrato**

Director Del Hospital Materno Infantil De Mexicali

**Dra. Marina Montañez Hinojosa**

Subdirector Del Hospital Materno Infantil de Mexicali

**Dra. Araceli Vázquez Briseño**

Jefa del Servicio de Ginecología y Obstetricia

**Dra. Yolanda Elizabeth Benitez Benitez**

Jefa de Enseñanza e Investigación

**Asesor de Trabajo Terminal**

**Dra. Rosa Patricia Cruz Nieves**

Responsable de Internado y Servicio Social Profesional

Facultad de Medicina Mexicali

Universidad Autónoma de Baja California

**Autor de Trabajo Terminal**

**Dr. Carlos Martín Esquivel Villalobos**

Universidad Autónoma de Baja California

Mexicali, Baja California

## **DEDICATORIA**

A todos los que han estado presentes en esta etapa de mi vida, quienes me han brindado apoyo y fuerza para seguir mediante sus consejos y experiencia.

## AGRADECIMIENTOS

A mi madre y padre quienes siempre han estado para orientar y guiar mi camino, dando su apoyo incondicional, agradezco todo lo que han hecho por mi.

A mis dos hermanas Carolina y Karen por siempre brindar momentos cálidos durante esta etapa, sin su compañía esto no hubiera sido igual.

A mi tutor la Dra. Rosa Patricia Cruz Nieves por ser un excelente ejemplo a seguir, por su paciencia durante este tiempo de formación, por sus consejos y experiencias, por todas las enseñanzas, por generar motivación y despertar inquietudes académicas para mejorar en todos los aspectos.

A mi tía Maria Helena que en paz descansa y tío José, quienes a pesar de vivir a distancia siempre mantuvieron comunicación para saber mi progreso, aconsejar y brindarme palabras de apoyo.

Al Dr. Jorge Zamora Palacios, quien siempre nos orientó desde el inicio hasta el final de la residencia médica.

A Mis compañeros Residentes Andrea y Kenneth, quienes juntos logramos trascender, que terminaron siendo mis grandes amigos.

A mis tres sinodales: Dra. Marisol Avitia, Dra. Patricia Martinez y Dra. Anabel Jiménez, quienes fueron ejemplos de excelentes adscritos para mi.

Dra Avitia: por siempre recibirme en las guardias con una sonrisa y alegría, por su paciencia durante las guardias para fomentar mi aprendizaje.

Dra. Martinez: por darme confianza para tomar decisiones terapéuticas con las pacientes.

Dra Jiménez: Por enseñarme a mantener la calma durante las situaciones de estrés y de urgencias.

Agradezco a mi gran amigo Ángel Quintero, por todo el apoyo brindado y su gran Amistad que se formo durante este camino.

A la Dra. Elva Valdez por brindar apoyo para obtener las muestras de pacientes en la clínica de displasias.

A la Dra. Estefany Campos quien estuvo recolectando las muestras obtenidas de displasias y llevándolas a analizar a laboratorios de la Facultad de Medicina Mexicali.

## ABREVIATURAS

CaCu	Cáncer cervicouterino
VPH	Virus de papiloma humano
NIC	Neoplasia Intraepitelial Cervical
E6 y E7	Proteínas early 6 y 7
GPR	Receptor de proteínas G
GADPH	Gliceraldeído fosfato deshidrogenasa

## ÍNDICE

<b>DEDICATORIA</b>	<b>3</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>4</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>7</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>8</b>
<b>II. MARCO TEÓRICO</b>	<b>9</b>
<b>III. ANTECEDENTES</b>	<b>17</b>
<b>IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>20</b>
<b>V. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>19</b>
<b>VI. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>21</b>
<b>VII. METODOLOGÍA</b>	<b>23</b>
<b>VIII. RESULTADOS</b>	<b>26</b>
<b>IX. DISCUSIÓN</b>	<b>30</b>
<b>X. CONCLUSIÓN</b>	<b>31</b>
<b>XI. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>32</b>

I.

## RESUMEN

El cáncer cérvicouterino (CaCU) es una enfermedad crónica degenerativa que resulta de la infección por subtipos oncogénicos del Virus de Papiloma Humano (VPH), el cual se detecta en más del 95% de los casos de CaCU a nivel mundial. Es la principal causa de muerte por cáncer en países en vías de desarrollo debido a las altas tasas de infección por VPH y la falta de programas de tamizaje y de su extensión a toda la población de mujeres susceptibles mediante la citología cervical, detectándose en etapas avanzadas. Es el ejemplo claro del cáncer con mayor probabilidad de prevención y curación al ser detectado de forma temprana.

A pesar de que existen diversos tratamientos para esta enfermedad, aún existe una alta incidencia en pacientes que cursan con CaCU. Por esta razón es importante identificar nuevos mecanismos que puedan estar involucrados en el desarrollo de esta patología desde el inicio de Lesiones Intraepiteliales de Bajo y Alto (LEIBG y LEIAG) con el propósito de desarrollar terapias blanco o marcadores biológicos. Por tal motivo el objetivo de este trabajo fue estudiar a una población de nuestra comunidad para obtener las características clínicas y corroborar la expresión de los receptores huérfanos GPR 20, GPR139, GPR 132 y GPR 161 en muestras de pacientes con lesiones premalignas

II.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino (CaCU) es una de las principales causas de muerte en mujeres en el mundo, a pesar de los avances en las herramientas diagnósticas y en los distintos abordajes terapéuticos, por lo cual, sigue siendo un importante desafío para la salud pública.

En la búsqueda de nuevas estrategias para la detección y tratamiento, los receptores huérfanos han surgido como posibles blancos terapéuticos. La función de estos receptores aún no termina de comprenderse, pero podrían jugar un papel importante en el desarrollo del CaCU y lesiones premalignas.

Se han encontrado múltiples receptores celulares expresados en las células neoplásicas. Dentro de estos, llama la atención la expresión de los receptores asociados a proteínas G (GPR), los cuales se encuentran en las superficies celulares. Estos detectan algunas moléculas extracelulares, al interactuar con ellos se activa la respuesta celular llevando a cabo múltiples funciones como la traducción de señales por medio de ligandos, inducir la migración celular, así como la proliferación celular, regular aspectos de la tumorigénesis y regular las vías de señalamiento en el cáncer.

En este trabajo se evalúa la expresión de los receptores huérfanos de membrana GPR 20, 131, 139 y 161 en una población de mujeres del noroeste del país con lesiones premalignas de cérvix.



## 2.1 Cáncer cervicouterino

### 2.1.1 Desarrollo del CaCU

Las células del cérvix adquieren un fenotipo oncogénico por medio de un proceso complejo neoplásico reflejado en la histología epitelial del mismo. El VPH (Virus del Papiloma Humano) se encuentra en más del 95% de los CaCu. De acuerdo a la OMS pueden existir tres cambios: NIC (Neoplasia Intraepitelial Cervical) 1 , NIC 2 y NIC 3. Estas condiciones no son cancerígenas, pero pueden predisponer a neoplasia de no ser detectadas y manejadas de manera oportuna (Kumar, 2021).

Los VPH infectan las células basales del epitelio escamoso que se encuentran inmaduras o con daño en el epitelio superficial. Ya que inicia el proceso de infección, se dirigen a células maduras donde estimulan la replicación celular, generando atipia por medio de sus mecanismos de virulencia; los más estudiados y conocidos son los cambios que generan las proteínas E6 y E7. La progresión de lesiones microinvasivas a cáncer invasor está asociada con la integración del genoma viral al huésped; al asociarse con la pérdida o alteración de E2 y la desregulación de los oncogenes E6 y E7 (Figura 1). E1 y E2 llevan a una replicación viral en las células escamosas del cérvix. Las oncoproteínas E6 y E7 son necesarias para la conversión maligna, E6 se une a p53 y E7 a pRB (Proteína de Retinoblastoma), ambas son supresores tumorales los cuales son inhibidos, lo que favorece la proliferación celular y formación del tumor (Bedell et al., 2020).

Siendo el VPH el principal cofactor para el desarrollo de CaCU (Crosbie et al., 2013), todos aquellos factores asociados con la adquisición de la infección por VPH así como una respuesta inmune deteriorada a la infección por dicho virus, son factores de riesgo para cáncer cervicouterino (Tabla 1).

<b>Tabla 1. Factores de riesgo para cáncer cervicouterino</b>
Inicio de vida sexual temprana
Promiscuidad
Pareja sexual de alto riesgo
Estados de inmunosupresión
Antecedente de otras infecciones de transmisión sexual
Antecedente de displasia vulvar o vaginal relacionada con VPH
Tabaquismo

Los principales pasos que llevan a la carcinogénesis cervical incluyen la infección por el VPH, la persistencia del virus, la progresión a displasia y la invasión (Bedell et al., 2020). Por tanto, la infección persistente por un VPH oncogénico es necesaria pero no suficiente para el desarrollo de una transformación epitelial maligna (Ibeanu, 2011), es decir, están involucrados muchos otros factores que llevan a la integración del genoma viral llevando a una inestabilidad genética de la célula epitelial que ocurre en cierto periodo de tiempo con la infección por VPH.

### 2.1.2 Tipos de lesiones cervicales preinvasoras

Los cánceres invasores del cérvix proceden de enfermedades preinvasoras. Estas lesiones se caracterizan microscópicamente por el grado de afectación celular. Se clasifican en base a la atipia celular, displasia o NIC, antes de progresar a una etapa invasiva.

La clasificación de los precursores del cáncer cervicouterino inicia al final del siglo XIX, donde se identificaron zonas de cambios atípicos en el epitelio de muestras no invasoras. El término displasia se introdujo a finales de los años cincuenta para designar la atipia epitelial cervical intermedia entre el epitelio normal y el carcinoma in situ. La displasia posteriormente se dividió en tres grupos; leve, moderada y severa, esto en base al grado de afectación del epitelio de las células atípicas. En 1968 se introdujo el término de neoplasia intraepitelial cervical para denotar las múltiples

posibilidades de atipia celular confinada al epitelio. La NIC se dividió en tres grupos; 1, 2 y 3.

<b>Tabla 2. Correlación entre la terminología displasia/carcinoma in situ, NIC y Bethesda</b>			
<b>Terminología de displasia</b>	<b>Terminología NIC original</b>	<b>Terminología NIC modificada</b>	<b>Sistema Bethesda Terminología LIE (1991)</b>
Normal	Normal	Normal	Dentro de los límites normales
Atipia	Atipia coilocítica, condiloma plano, sin cambios epiteliales	NIC de bajo grado	Cambios celulares benignos (infección o reparación) ASCUS/AGUS L-LIE
Displasia o discariosis leve	NIC 1	NIC de bajo grado	L-LIE
Displasia o discariosis moderada	NIC 2	NIC de alto grado	H-LIE
Displasia o discariosis grave	NIC 3	NIC de alto grado	H-LIE
Carcinoma <i>in situ</i>	NIC 3	NIC de alto grado	H-LIE
Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor

### III.1.2. Prevalencia del CaCU

El cáncer del cuello uterino es la cuarta neoplasia más frecuente en la población mundial y la cuarta más frecuente entre las mujeres con un estimado de 528 mil nuevos casos diagnosticados anualmente, 85% de los cuales se registran en países en vías de desarrollo, donde la incidencia es más alta; varía desde 42.7 en África oriental, hasta 4.4 por 100,000 mujeres en Asia occidental.

En América Latina, el CaCU es la segunda neoplasia más común en mujeres de América Latina, con 68,818 casos anuales. La incidencia en la región es de 21.2 casos por 100,000 mujeres, alcanzando valores superiores a 30 en países como Perú, Paraguay, Guyana, Bolivia, Honduras, Venezuela, Nicaragua y Surinam.

En México desde 2006 el cáncer del cuello uterino es la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer. Anualmente se estima una ocurrencia de 13,960 casos

en mujeres, con una incidencia de 23.3 casos por cada 100,000 mujeres. En el año 2013, se registraron 3,784 defunciones en mujeres con una tasa cruda de 7.0 defunciones por 100,000 mujeres. (Secretaría de Salud, 2015).

### III.1.3. Detección oportuna

La búsqueda intencionada de patología del cuello puede detectar precursores así como enfermedad en estadios tempranos para el CaCU y sus variantes: el adenocarcinoma y el carcinoma de células escamosas. El tratamiento de las enfermedades precursoras puede prevenir el desarrollo de cáncer invasor cervical y reducir la mortalidad. Los métodos que se ofrecen son pruebas moleculares para VPH así como citología cervical.

La citología cervical está indicada en las mujeres de 25 a 64 años prioritariamente en quienes nunca se lo han realizado ó que tengan alguno de los siguientes factores de riesgo los cuáles se anexan a la tabla a continuación:

**Tabla 3. Indicaciones de citología cervical**

Inicio de relaciones sexuales antes de los 18 años

Infección por virus del papiloma humano

Mujer de 25 a 64 años de edad

Múltiples parejas sexuales

Antecedente de enfermedades de transmisión sexual

Tabaquismo

Desnutrición

Pacientes con inmunodeficiencias

Nunca haberse realizado una citología cervical

La muestra que se obtiene proviene de las células que se descaman del epitelio que reviste el cérvix. Como se mencionó previamente, es un estudio de tamizaje que

obtienen células por cepillado o raspado, que se distribuye en un portaobjetos que se fija y se tiñe para ser interpretado. De ver alteraciones en los resultados de la citología exfoliativa, se procede a realizar estudios avanzados por medio de colposcopia.

El colposcopio es un microscopio de campo estereoscópico, binocular, de baja resolución, con una fuente de iluminación potente, que se emplea para el examen visual del cuello uterino bajo aumento. A continuación se enumeran las indicaciones para la colposcopia:

<b>Tabla 4. Indicaciones para la realización de colposcopia</b>
Cuello uterino de aspecto sospechoso
Citología que muestra carcinoma invasor
NIC 1, 2 o 3
Anomalías de bajo grado (NIC 1) que persisten durante más de 12 a 18 meses en la citología
Calidad insatisfactoria persistente en la citología
Infección por VPH
Acetopositividad en la inspección visual con ácido acético
Resultados positivos en la inspección visual con solución yodoyodurada de Lugol

#### III.1.4. Diagnóstico y tratamiento

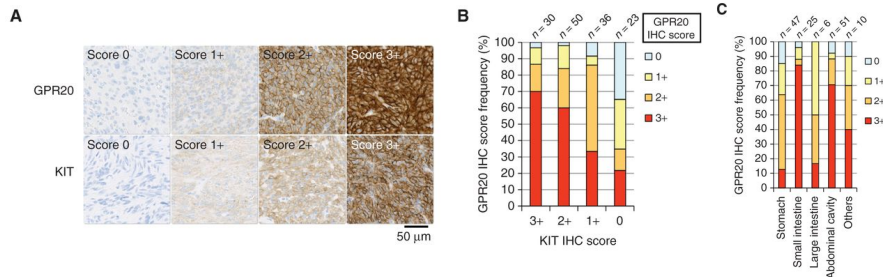
La mayoría de los cáncer de cuello uterino ocurre en mujeres que nunca fueron valoradas por medio de estudios de tamizaje, o que se sometieron a estudios de escrutinio inadecuados. Aproximadamente 50% de las mujeres a quienes se diagnostica CaCU nunca han tenido una prueba de papanicolau. (GLOBOCAN, 2020). Sin embargo, es fundamental el resultado histopatológico de cáncer para posteriormente etapificar a la paciente y brindarle un manejo acorde al caso.

El tratamiento del CaCU, puede variar dependiendo del estadio de la enfermedad. Las opciones de tratamiento incluyen cirugía para extirpar el tejido afectado, radioterapia regional o local (braquiterapia), quimioterapia para detener el crecimiento celular, e inmunoterapia.

En la etapa 0, cuando las células afectadas únicamente se encuentran en la capa más superficial del epitelio cervical (NIC 1, NIC 2 o NIC 3), las opciones terapéuticas pueden ser cirugía láser, crioterapia o conización. En la etapa I en la que el cáncer está localizado solo en el cérvix, se puede optar por la histerectomía. En la siguiente etapa, 2, el tratamiento puede incluir la cirugía para posteriormente someter a la paciente a radioterapia y quimioterapia. En la etapa III, cuando el cáncer es localmente avanzado, se indica radioterapia y quimioterapia, y posteriormente podría seguir una cirugía para la exéresis del tejido restante. En la etapa IV, un cáncer avanzado, el tratamiento está dirigido al control de los síntomas y manejo integrado con el equipo de cuidados paliativos.

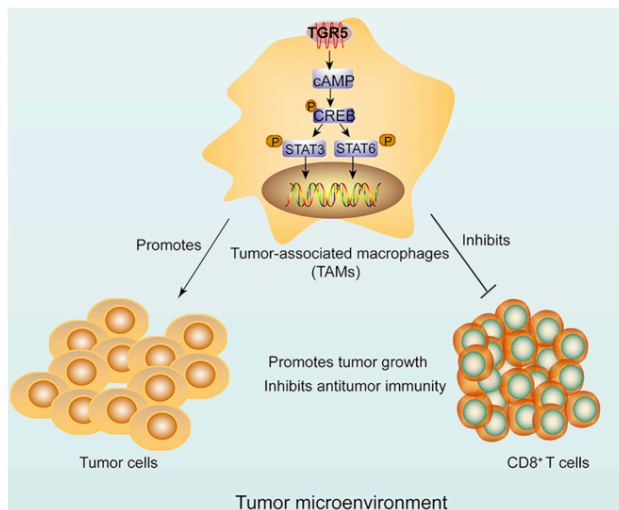
## **2.2 Receptores huérfanos**

Los receptores huérfanos carecen de ligando endógeno identificado. Dentro de estos, existen unos receptores localizados en la membrana celular de tipo GPR. Los GPR son transductores de señales que regulan un sin fin de procesos fisiológicos y patológicos. Todos tienen una estructura muy peculiar, formados de aminoácidos que penetran la membrana celular. pertenecen a una de las familias mas grandes para la señalización celular. De forma consecuente, los cambios en los GPR a nivel celular o su activación pueden contribuir en procesos patológicos como el desarrollo de cáncer ya que pueden actuar como sitios de señalización al participar en el crecimiento celular, invasión metástasis así como angiogénesis y ser considerados promotores de inflamación. También se ha visto que la presencia de GPRs promueven un microambiente tumorigénico, al encontrarse sobre expresados (Maggiolini, 2023).



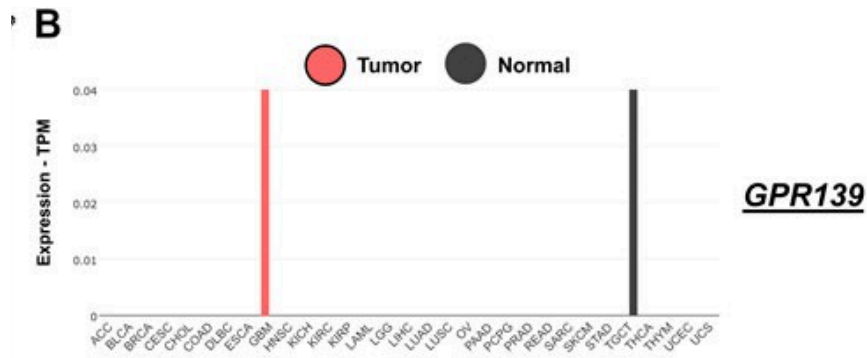
**Figura 1. Receptor asociado a proteínas G 20.**

Otro receptor estudiado es el GPR 20. Este receptor se ha visto sobreexpresado en tejido gastrointestinal. Particularmente en tumores tipo GIST (tumor del estroma gastrointestinal). A parte de su expresión, observamos diferentes niveles de expresión en la inmunohistoquímica, y a mayor expresión se logra calificar mayor Score. Dependiendo del tejido biopsiado, se logra ver los perfiles de expresión en proceso neoplásicos del tubo digestivo (Kenji Lida, 2021).



**Figura 2. Receptor asociado a proteínas G 131 también conocido como TGR 5.**

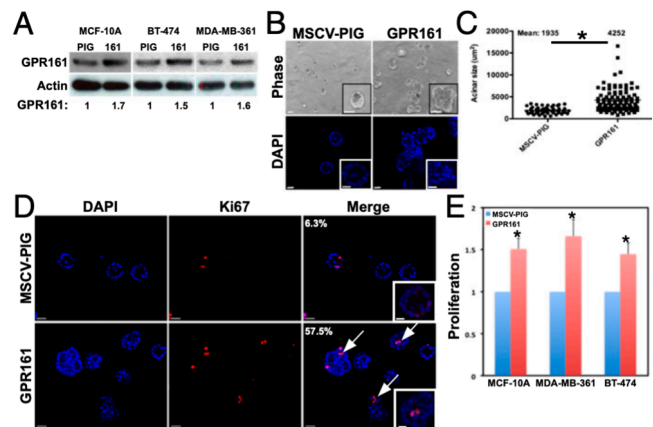
Dentro del trabajo presente, se logró aislar receptores en tejido cervical con lesiones. En caso de GPR 131, se ha documentado que su sobreexpresión en cáncer de mama promueve un estado proinflamatorio y tumorigénico, y una disminución de la capacidad antitumoral celular (Zhao, 2022).



**Figura 3. análisis bioinformático de la mutación y sobre expresión de GPR 139.**

En la siguiente tabla que representa un análisis bioinformático se observa expresión de GPR 139 en células de glioblastoma. De acuerdo al estudio PAN-CANCER, que es un estudio del cáncer del Genoma humano. Este proyecto agrupa 2600 genomas de 38 tipos de tumores, donde se realizaron análisis y expresión de estos, donde se observaron mutaciones de receptores asociados a proteínas G. Se concluye que existe mutación del GPR 139 en los glioblastomas. (Kaushik, 2021)

El GPR 161 se ha expresado en tumores malignos de mama. Se ha documentado la expresión de este receptor en múltiples líneas celulares de mama. Se comparó tejido sano mamario con tejido con carcinoma mamario, sobre todo de tipo ductal invasivo y cáncer metastásico, todos documentados un aumento de este receptor. (Feigin, M.E. 2013).



**Figura 4. Western Blot de GPR 161**



La hipótesis de los receptores ligados a proteínas G se generó en el siglo pasado, al sugerir la presencia de estructuras necesarias para la acción de los ligandos. Fue entonces cuando John Newport Langley, fisiólogo de Cambridge, propuso la teoría de los receptores: “en todas las células se distinguen al menos dos constituyentes, una sustancia principal, que se ocupa de la función principal de la célula como contracción y secreción, y sustancias receptoras que son activadas por cuerpos químicos y en ciertos casos, por estímulos nerviosos”. Fue en 1905 que Langley publicó por primera vez “Diario de fisiología” donde hace mención por primera vez a sustancias receptoras. (Maehle A. H, 2004).

IV.

#### **ANTECEDENTES**

Como se mencionó previamente, los cánceres del cuello uterino se presentan posterior a una exposición prolongada a lesiones preinvasoras, así como secundarias al grado de afección celular que experimenta el epitelio cervical. Desafortunadamente, las lesiones preinvasoras del cuello uterino no presentan síntomas específicos, por lo que la detección oportuna es importante para prevención de esta patología por medio de las técnicas de tamizaje empleadas actualmente. Al momento de observar alteraciones en la citología celular, el empleo de sustancias en el cérvix permite visualizar áreas sospechosas, las cuales se procede a biopsiar para emitir un diagnóstico definitivo.

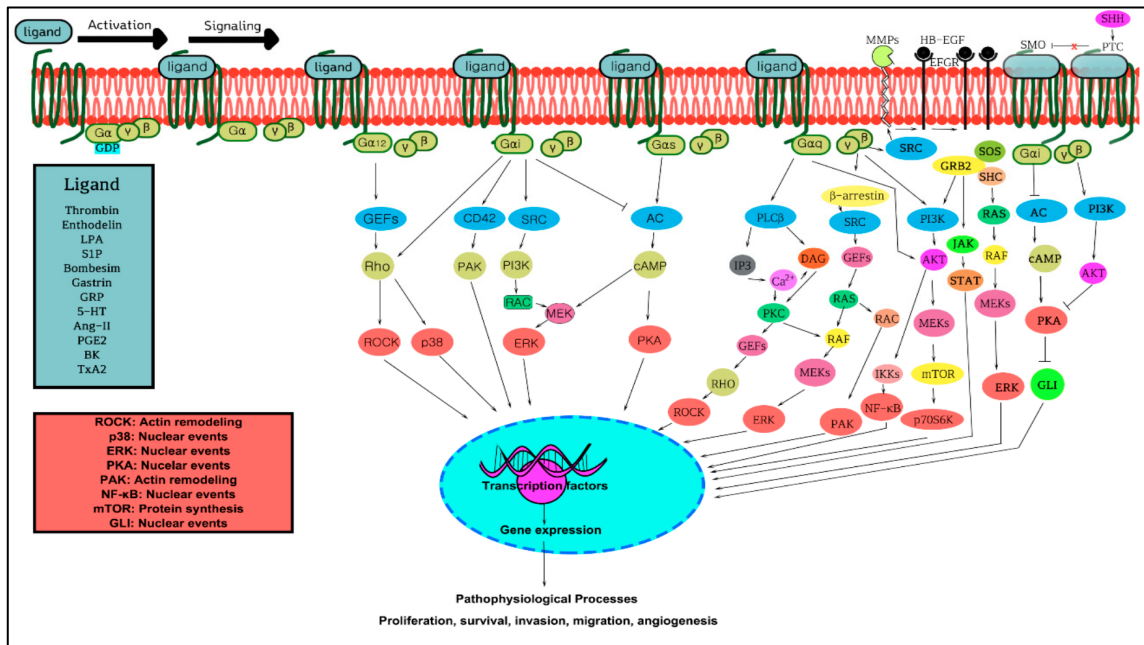
El cáncer cervicouterino es el ejemplo más claro de los efectos notables de la detección selectiva, el diagnóstico precoz y el tratamiento curativo sobre la tasa de mortalidad. Hace 50 años, el carcinoma del cérvix era la causa principal de muerte por cáncer en las mujeres de Estados Unidos, pero la tasa de mortalidad ha disminuido en dos tercios hasta su situación actual como octava causa de mortalidad por cáncer. En contraste agudo con esa mortalidad reducida, la detección de las lesiones preinvasoras

ha aumentado debido a un tamizaje oportuno por medio de la citología, la colposcopia y la biopsia cervical. Se han encontrado múltiples receptores celulares expresados en las células neoplásicas a través de los años. Dentro de estos, llama la atención la expresión de los GPR, los cuáles se encuentran en las superficies celulares. Estos detectan algunas moléculas extracelulares, al interactuar con ellos se activa la respuesta celular llevando a cabo múltiples funciones como la traducción de señales por medio de ligandos, inducir la migración celular así como la proliferación celular, regular aspectos de la tumorigénesis y regular las vías de señalamiento en el cáncer. De tal manera, el estudio innovador de estos receptores plantea la posibilidad de utilizarse como blancos terapéuticos (figura 2).

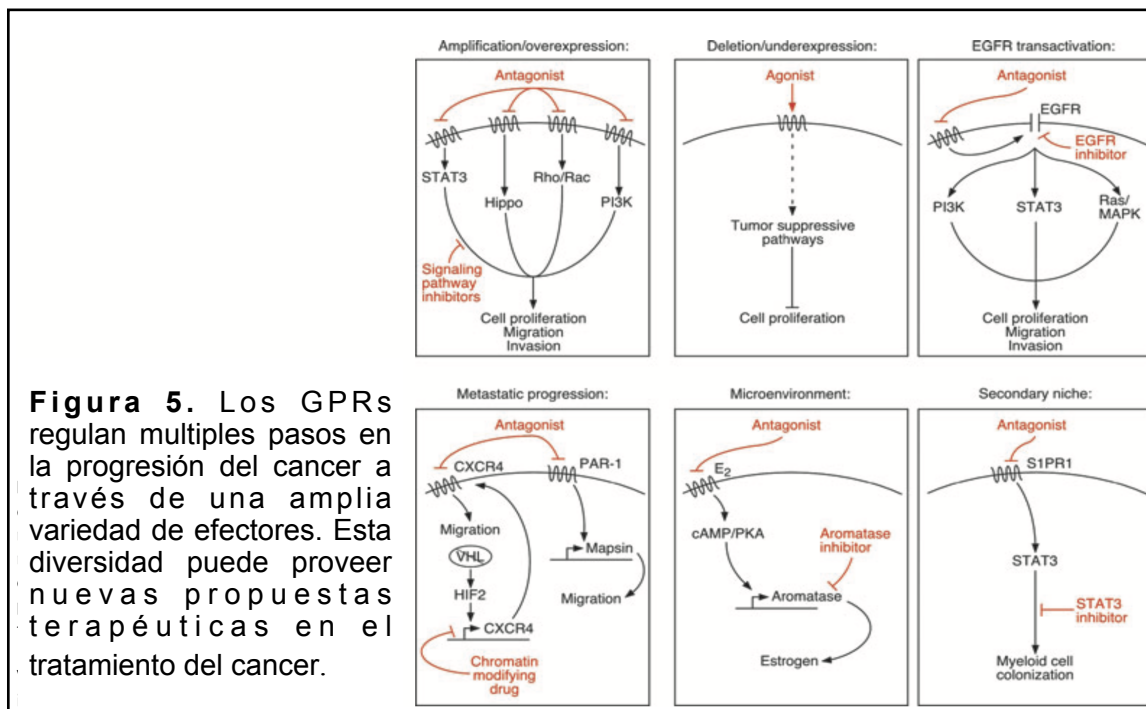
En estudios documentados previamente, se ha observado la participación de GPR's con la fisiopatología del cáncer. Existe evidencia de que el GPR 161 se encuentra sobreexpresado en cáncer de mama, variedad triple negativo. Esta sobreexpresión se ha vinculado con un aumento de la proliferación y migración de las células basales cancerígenas del tejido mamario; también se ha visto que su sobreexpresión se asocia a recidivas en el cáncer de mama. A su vez se observa que detener esta proteína, afecta negativamente la progresión de esta enfermedad, por lo que este receptor puede contribuir al ser blanco para tratamientos terapéuticos para otros tipos de cáncer donde se encuentre la sobreexpresión de estos receptores proteicos. Singh et al. (2015)

Existen otros receptores en otros tipos de cáncer como el GPR 30 que se encuentra sobreexpresado en cáncer de endometrio. En el estudio de Wan et al. (2017), una muestra de 128 menopáusicas 105 pacientes (82%) presentaron sobre expresión de la proteína GPR 30, asociándose con un peor pronóstico.

Otras investigaciones han propuesto receptores como el receptor activado de proteasa (PAR1) donde se demuestra que su sobreexpresión promueve actividad metastásica por medio del crecimiento e invasión celular promoviendo la migración de células epiteliales cancerígenas Chaudhary and Kim (2021).



**Figura 4.** Vías de señalización celular mediadas por GPR asociadas a cáncer. La activación de GPR activa vías de señalización río abajo, incluyendo MAPK, PI3K y muchos otros blancos nucleares y citosólicos. Estas activaciones participant en numerosos procesos fisiopatológicos como el crecimiento celular, supervivencia, diferenciación, iniciación tumoral, progresión y metastasis. Adaptado de Lappano et



**Figura 5.** Los GPRs regulan multiples pasos en la progresión del cancer a través de una amplia variedad de efectores. Esta diversidad puede proveer nuevas propuestas terapéuticas en el tratamiento del cancer.

Los GPRs presentan capacidad para ligarse a una gran variedad de receptores, incluyendo anticuerpos, péptidos y moléculas pequeñas. Desde hace años se ha visto que los GPRs regulan eventos de señalamiento rápido por medio de segundos mensajeros, sin embargo aún no se conoce del todo el mecanismo por el cual persiste esta respuesta durante años. Algunos mecanismos por los cuales permanecen activos es por medio de la transactivación de otras moléculas de señalamiento, incluyendo el receptor del factor epidermal de crecimiento. Feigin (2013)

## **v. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El cáncer cervicouterino es un problema de salud a nivel mundial por su incidencia prevalencia y mortalidad a pesar de las estrategias de tamizaje empleadas. Las lesiones preinvasoras del cuello uterino juegan un papel clave en esta enfermedad, ya que se encuentran en etapas tempranas de la enfermedad y que pueden ser tratadas de forma oportuna. Durante el periodo de enero del 2022 a enero del 2023 en la clínica de UNEME se sometieron 100 muestras a estudio citológico, colposcópico con obtención de tejido cervical, donde se reportaron 17% de las pacientes con reporte de lesión preinvasora del cérvix, donde oportunamente fueron tratadas.

En el Hospital Materno Infantil de Mexicali y la Clínica de Displasias UNEME se cuenta con equipo multidisciplinario capacitado para emplear tratamiento definitivo contra las lesiones preinvasoras de cérvix así como cáncer in situ y avanzado, sin embargo, conforme aumenta la etapa de la enfermedad, el tratamiento suele ser más agresivo e invasivo, aumentando la morbilidad y mortalidad de las pacientes, así como los costos intrahospitalarios. La intención de este estudio es encontrar nuevos mecanismos para las lesiones preinvasoras del cuello uterino como blanco terapéutico.

### **4.1 Pregunta de investigación**

¿Existe relación entre la expresión de los receptores GPR en las lesiones preinvasoras de cérvix?

## VI. JUSTIFICACIÓN

El cáncer cervicouterino es una de las enfermedades más frecuentes en el país, y a pesar de que existen diversos tratamientos y vacunas aún existe una alta incidencia de esta patología. Por esta razón la búsqueda de nuevos mecanismos involucrados en esta patología es importante, dentro de estos mecanismos pudieran estar involucrados los receptores huérfanos. Actualmente se han encontrado receptores nucleares asociados a proteínas G, los cuáles se han encontrado en células involucradas en la fisiopatología del cáncer. Por tal motivo, se estudiará la expresión de estos receptores en muestras de pacientes con cáncer cervicouterino y analizaremos su perfil de expresión.

El cáncer cervicouterino es una de las patologías malignas más frecuentes en México, en las mujeres conlleva el segundo lugar de cáncer. Hasta el año 2022 la incidencia del cáncer cervicouterino fue de 10,348 casos, con una mortalidad de 4,909 pacientes, su prevalencia a 5 años fue de 33,441 casos. Esta situación es grave, ya que la mayoría de casos documentados, se detectan en etapas avanzadas, conllevando a tratamientos paliativos. Durante los últimos años, no se han desarrollado nuevos tratamientos para las etapas avanzadas y sus lesiones premalignas. Todo esto se adjudica a un grave problema de salud pública.

Con esta investigación, se pretende educar a la población así como al personal de la salud el impacto de una detección oportuna por medio de estudios de tamizaje. Todas las lesiones malignas del cérvix se presentan previamente como lesiones preinvasoras, las cuáles tienen una asociación al Virus del Papiloma Humano, el cuál mediante sus mecanismos de patogenicidad promueve un componente inflamatorio.

En este protocolo se pretende identificar el perfil de expresión de los receptores huérfanos en las biopsias de pacientes con citología cervical anormal, y dentro de estas observar específicamente en las lesiones preinvasoras de cérvix. Tal muestreo fue realizado en la clínica de displasia de UNEME en el periodo comprendido entre enero del 2022 a enero del 2023, y llevado al laboratorio de Bioquímica de la Facultad de Medicina de Mexicali de la Universidad Autónoma de Mexicali. Una vez concluido el estudio se pretende realizar estudios de investigación avanzados con el objetivo de crear nuevos blancos terapéuticos para estas lesiones preinvasoras.

El Hospital Materno Infantil de Mexicali y la clínica de oncología médica UNEME no cuentan con estudios previos ni información acerca de la incidencia y la prevalencia de lesiones preinvasoras y de cáncer cervicouterino y mucho menos con la expresión de receptores huérfanos. Con el protocolo de investigación se pretende informar a la comunidad y al personal de la salud nuevos mecanismos implicados en el desarrollo de la patología maligna del cuello uterino.

## VII. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 1. Hipótesis

**H0:** Los receptores huérfanos GPR 20, 131, 139 y 161 se expresan en muestras con lesiones cervicales preinvasoras.

**H1:** Los receptores huérfanos GPR, 20, 131, 139 y 161 no se expresan en lesiones cervicales preinvasoras..

### 2. Objetivos

#### 6.1.2.1 Objetivo general:

Evaluar la expresión de los receptores huérfanos GPR 20, 131, 139 y 161 en lesiones preinvasoras de cervix.

#### 6.1.2.2. Objetivos específicos:

1. Caracterizar a las pacientes por tipo de lesión que presentaron.
2. Describir la incidencia de las lesiones preinvasoras e invasoras del cuello uterino.
3. Determinar los niveles de expresión de los receptores huérfanos GPR 131 y 162 en muestras de tejido obtenidas de pacientes con lesiones de cérvix.

### VIII.

## **METODOLOGÍA**

#### VIII.1. Diseño del estudio

- Tipo de estudio: prospectivo.

#### VIII.2. Grupo de estudio

- Población: Mujeres mexicanas atendidas en UNEME Oncología Mexicali con lesiones cervicales diagnosticadas por reporte histopatológico.
- Periodo de estudio: enero 2022 – enero 2023.

#### VIII.3. Muestreo:

- A conveniencia.
- Se recolectarán muestras de tejido de todas las pacientes que lleguen a la UNEME Mexicali con lesiones cervicales que requieran estudio.

#### VIII.4. Criterios de selección:

- Criterios de inclusión:
  - o Muestras de pacientes atendidas en UNEME con lesiones de cérvix.
- Criterios de exclusión:
  - o Pacientes que no deseen participar en el estudio.
- Criterios de eliminación:
  - o Pacientes que no firmen el consentimiento informado.

- Pacientes con otras patologías cervicales como cervicitis aguda y crónica.

#### VIII.5. Entorno:

- UNEME oncología Mexicali.
- Laboratorio de farmacología y de biología celular de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Baja California, campus Mexicali.

#### VIII.6. Pruebas de laboratorio:

- PCR-RT en tiempo real Reacción en Cadena de la Polimerasa).

#### VIII.7. Análisis estadístico:

- El análisis estadístico se realizó mediante el software Prisma GraphPad versión 8.0. Se expresaron los resultados como medida  $\pm$  error estándar. La comparación estadística entre dos grupos con distribución anormal se llevó a cabo con la prueba U-Mann de Whitney. El valor de P menor de 0.05 se consideró como estadísticamente significativo.

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	INDICADOR
Edad	Tiempo de vida transcurrido desde su nacimiento.	Cualitativa	< 18 años > 18 años
Menarca	Edad de inicio de la menstruación .	Cualitativa	Precoz < 10 años Tardía > 15 años
Tabaquismo	Consumo de tabaco	Cualitativa	Positivo/negativo
Inicio de vida sexual	Se identifica al momento de iniciar la primera relación sexual	Cualitativa	< 15 años > 16 años
Colposcopia	Procedimiento para examinar el cuello del útero vagina y vulva	Cualitativa	Satisfactoria Insatisfactoria
Gestación	Número de embarazos	Categoría	1,2,3,4,5.
Método anticonceptivo	Todos aquellos capaces de evitar o reducir las posibilidades de embarazo	Cualitativa	Positivo/negativo
Lesión cervical	Cualquier lesión detectada a nivel del cérvix	Categoría	NIC 1 NIC 2 NIC 3



VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	INDICADOR
Receptor	Proteínas localizadas transmembrana que median una respuesta celular.	Expresión relativa	GPR 20 GPR 131 GPR 139 GPR 161
Promiscuidad	Número de parejas sexuales/ > 2 parejas en 6 meses	Cualitativa	positivo/negativo

IX.

### ASPECTOS ÉTICOS

Esta investigación respetó el derecho de las pacientes de salvaguardar su integridad física, psíquica y moral y se adoptaron las precauciones necesarias para que los beneficios superen a los riesgos, se evaluó el protocolo por parte del Comité de Ética e Investigación del Hospital Materno Infantil de Mexicali previo al inicio del estudio de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Se tuvo en consideración en todo momento lo estipulado en el código de Nuremberg, los participantes se incluyeron de manera voluntaria en el estudio. Se implementó la herramienta de recolección de datos por personal calificado y con las destrezas necesarias.

Todas las pacientes tuvieron el derecho a manifestar y decidir no seguir participando en la investigación en cualquier momento. Se utilizarán los resultados del estudio para abordar nuevas vías en el desarrollo del cáncer cervicouterino. En todo momento de la investigación se mantuvo una conducta de profesionalismo y de respeto hacia la dignidad humana, salvaguardando la confidencialidad de las participantes como se menciona en el Código internacional de Ética Médica.

Se apegó a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud en materia de experimentación con seres humanos. La investigación se considera con riesgo mínimo de acuerdo con la Ley general de Salud en materia de investigación y se ajusta a las normas institucionales. Previo a la aplicación de la herramienta de

recolección de datos se informó a la paciente ampliamente sobre el protocolo de investigación, se resolvieron las dudas que surgieron y se solicitó su colaboración para autorizar participar en el estudio mediante la firma de un consentimiento informado. Para llevar a cabo esta investigación se solicitó autorización del director de la UNEME para la realización del estudio.

X.

## **RESULTADOS**

### 9.1 Caracterización de las pacientes con lesiones preinvasoras

En el presente trabajo, se reclutaron pacientes que acudieron a la Unidad de Especialidades Médicas Oncología que acudieron a realizarse colposcopia con toma de biopsia cervical, obteniendo una n de 50 pacientes. De estas se excluyeron 21 pacientes: 2 pacientes por presentar resultado histopatológico de pólipo endocervical inflamatorio, 1 paciente por carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado, 2 por no obtener muestra suficiente para efectuar las pruebas moleculares y 16 pacientes por presentar un diagnóstico histopatológico de endo y exocervicitis aguda y crónica inespecífica.

Se obtuvieron un total de 29 pacientes con diagnósticos de Lesiones preinvasoras: 19 con lesiones de bajo grado y 10 con lesiones de alto grado. Las características clínicas por grupo se resumen en la tabla 5. El rango de edad de esta población de pacientes fue de entre los 16 y 55 años. La menarca fue alrededor de los 12 años, con un IVSA a los 16 años. Cuatro pacientes del grupo de LEIBG no usaban métodos anticonceptivos, pero la totalidad del grupo LEIAG sí reportó el uso de estos. En cuanto a las medidas antropométricas, únicamente 7 pacientes se encontraron en normopeso, 1 en bajo peso, 8 en sobrepeso y 13 en obesidad. Se reportó tabaquismo positivo en 3 pacientes del grupo de LEIBG y en 3 pacientes del grupo de LEIAG. El consumo de alcohol se informó en 6 pacientes del grupo de LEIBG y en 5 de LEIAG. Únicamente una paciente del grupo de LEIAG refirió consumo de cocaína. De las participantes ninguna se había aplicado vacuna para el VPH.

**Tabla 5. Características clínicas de las pacientes.**

	<b>LEIBG (n=19)</b>	<b>LEIAG (n=10)</b>
Edad		
Media	34.9	29.8
Min	16	16
Max	55	48
Índice de masa corporal		
Bajo peso	1	0
Normal	4	3
Sobrepeso	6	2
Obesidad	8	5
Menarca		
Media	12.8	12.4
Min	9	9
Max	16	15
IVSA		
Media	16.5	16.2
Min	14	13
Max	19	20
MAC		
Hormonal	7	3
Preservativo	1	2
DIU	2	2
OTB	5	3
Pap test		
ASCUS	5	1
NIC I	10	7
NIC II	0	1

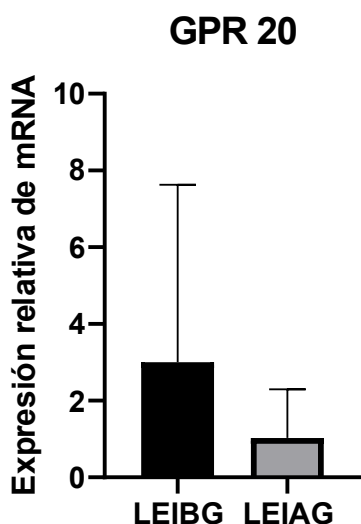
NIC II	1	1
Otros	3	0

ASCUS = atypical squamous cells of undetermined significance, por sus siglas en inglés; NIC = neoplasia intraepitelial cervical; LEIBG = lesión escamosa intraepitelial de bajo grado; LEIAG = lesión escamosa intraepitelial de alto grado.

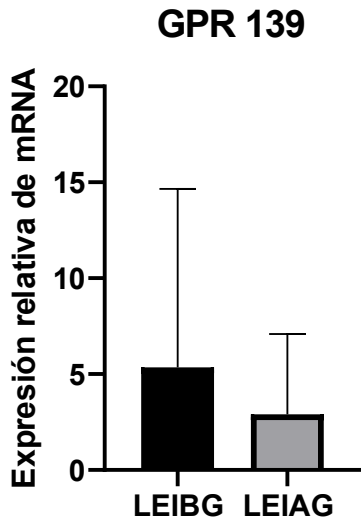
Dentro de las características sociodemográficas 17 pacientes del total se dedicaban al hogar, 1 era profesionalista, 2 estudiantes, 1 provenía de un reclusorio y 1 era sexoservidora.

## 9.2. Expresión de los receptores huérfanos GPRs

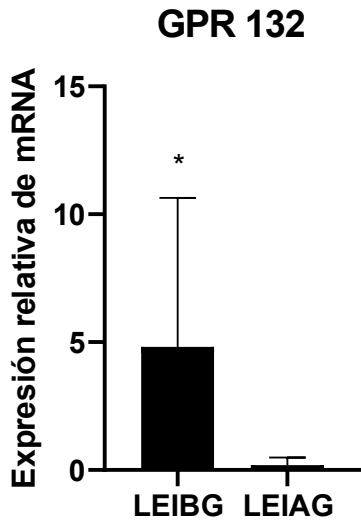
Los receptores huérfanos GPR 20, GPR 139, GPR 132 y GPR161 se expresaron en tejido cervical. Hubo una tendencia a la sobre expresión en la expresión de GPR 20 en las pacientes con LEIBG comparadas con las del grupo de LEIAG con una  $p=0.4523$  (figura 3). En cuanto a la expresión de GPR 139 existe un patrón similar con una  $P=0.5275$  (figura 4). Los receptores GPR 132 y GPR 161 tuvieron una sobreexpresión en LEIBG lo cual fue estadísticamente significativo.



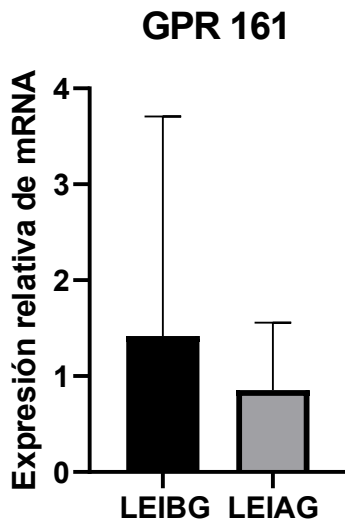
**Figura 6.** Expresión del mRNA de GPR20 en lesiones preinvasoras de cervix. Los mRNA se midieron mediante RT-PCR. La expresión se normalizó contra el mRNA del GADPH. Los datos analizados son la media  $\pm$  error estándar.



**Figura 7.** Expresión del mRNA de GPR139 en lesiones preinvasoras de cervix. Los datos analizados son la media  $\pm$  error estándar.



**Figura 8.** Expresión del mRNA de GPR132 en lesiones preinvasoras de cervix. Se obtuvo la expresión relativa mediante el método  $\Delta\Delta$ ct. Los datos analizados son la media  $\pm$  error estándar. \* $p < 0.05$  (UMann-Whitney)



**Figura 9.** Expresión del mRNA de GPR161 en lesiones preinvasoras de cervix. Se obtuvo la expresión relativa mediante el método  $\Delta\Delta Ct$ . Los datos analizados son la

XI.

## DISCUSIÓN

Con base en las características de las pacientes sometidas al presente estudio, podemos observar que existe poca discrepancia en el cuadro característico de las lesiones preinvasoras y de cáncer cervicouterino. La literatura consultada a nivel nacional y global documenta factores de riesgo para lesiones preinvasoras y neoplasia cervical. Dentro de estas cabe hacer hincapié en el inicio de vida sexual a edad temprana, múltiples compañeros sexuales, tabaquismo así como el índice de masa corporal. La mayoría de estos factores de riesgo coinciden. Podemos afirmar que las pacientes estudiadas se encuentran con alteraciones en el peso, donde hay predominio de sobrepeso y obesidad grado I. El inicio de vida sexual temprana también se puede corroborar, ya que en el presente estudio se obtuvo un promedio de 16 años. Nuestra guía de práctica clínica define esto como el inicio de la intimidad sexual antes de los 18 años. Secretaria de Salud. (2015). Sucesivamente podemos reforzar que estos factores de riesgo se deben interrogar al momento de pensar en patología del cuello uterino. Sin embargo, llama la atención que en el presente estudio se documentan pacientes más jóvenes, en promedio de 29 a 34 años quienes ya presentan lesiones precursoras para cáncer cervicouterino, siendo que el cáncer cervicouterino y sus lesiones precursoras tienden a presentarse a partir de la tercera década. Esto también puede deberse al

aumento de casos detectados gracias a los programas de tamizaje de cáncer cervicouterino, quien concientiza a las pacientes a realizarse citología cervical anual.

En el presente estudio se corrobora por qué existe la expresión de estos receptores de membrana, conocidos como GPR, los cuales pertenecen a una familia de receptores acoplados a proteínas G, que participan de manera importante en la transducción de señales. GPR20, GPR139, GPR132 y GPR161 son receptores huérfanos y carecen de ligando endógeno identificado. Hasta el momento no existe mucha información respecto a estos receptores en relación premalignas del cérvix, pero se ha corroborado que participan en distintos procesos biológicos como crecimiento celular, migración, proliferación, entre otros (Maggiolini, 2023). Sin embargo, estos receptores se han estudiado en otras patologías como hipertensión, insuficiencia cardíaca así como neoplasias, Por tal motivo, otros receptores de esta familia han sido utilizados como blancos terapéuticos en tumores sólidos (Chadhari and Kim, 2021). En este estudio existe una tendencia a la sobre expresión en lesiones de bajo grado ante las de alto grado, lo que podría orientar a que tengan un papel en las primeras etapas de la pre invasión, volviéndose un objetivo prometedor para la identificación de lesiones que aún en NIC se pronostique desarrollarán otros estadios de invasión.

XII.

## **CONCLUSIÓN**

Los receptores GPR 20, 139, 132 Y 161 son receptores huérfanos de respuesta temprana inmediata, cuyos efectos pueden ser inducidos en distintos tejidos en respuesta a distintos estímulos. Se ha tratado de caracterizar el papel de esta subfamilia de receptores en distintos procesos patológicos como en enfermedades inflamatorias crónicas o en cáncer, en las cuales pueden jugar un papel contradictorio, lo que sustenta que sus efectos son tejido-específicos. Esta es la primera vez que se analiza la expresión de estos en muestras de humano de tejido cervical en lesiones preinvasoras, que pueden tener un papel desde el inicio del daño al epitelio y participar en la progresión de las lesiones hasta la malignidad. Al observar la expresión de estos

receptores en las lesiones preinvasoras de cérvix, se espera dar pauta a que se inicien nuevas líneas de investigación tanto para métodos diagnósticos y terapéuticos.

### **Conflictos de intereses**

Se declara que no existe conflicto de interés.

XIII.

### **REFERENCIAS**

Chaudhary, P. K., & Kim, S. (2021). An Insight into GPCR and G-Proteins as Cancer Drivers. *Cells*, 10(12), 3288. <https://doi.org/10.3390/cells10123288>

Feigin, M.E. (2013), Harnessing the genome for characterization of G-protein coupled receptors in cancer pathogenesis. *FEBS J*, 280: 4729-4738. <https://doi.org/10.1111/febs.12473>

Feigin, M. E., Xue, B., Hammell, M. C., & Muthuswamy, S. K. (2014). G-protein-coupled receptor GPR161 is overexpressed in breast cancer and is a promoter of cell proliferation and invasion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(11), 4191–4196. <https://doi.org/10.1073/pnas.1320239111>

Instituto Mexicano del Seguro Social. (2011). *Guía de Práctica Clínica GPC: Prevención y detección oportuna del Cáncer cérvico uterino en el primer nivel de atención, Evidencias y Recomendaciones*. <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/146GER.pdf>

Kumar, V. (2021). *Robbins y Cotran, patología estructural y funcional*. Décima edición.

Lefkowitz, R. (2012). A Brief History of G Protein Coupled Receptors. <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/lefkowitz-lecture.pdf>



Secretaria de Salud. (2015). *Cáncer de cuello uterino*. <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/cancer-de-cuello-uterino>

Singh, A., Nunes, J. J., & Ateeq, B. (2015). Role and therapeutic potential of G-protein coupled receptors in breast cancer progression and metastases. *European Journal of Pharmacology*, 763, 178–183. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.05.011>

Maehle, A.H. (2004). “Receptive Substances”: John Newport Langley (1852–1925) and his Path to a Receptor Theory of Drug Action. *Medical History*, 48(2), 153–174. doi:10.1017/S0025727300000090

Lappano, R., & Maggiolini, M. (2023). Role of the G protein-coupled receptors in cancer and stromal cells: From functions to novel therapeutic perspectives. *Cells (Basel, Switzerland)*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/cells12040626>

Wan, J., Yin, Y., Zhao, M., Shen, F., Chen, M., & Chen, Q. (2017). The positivity of G-protein-coupled receptor-30 (GPR 30), an alternative estrogen receptor is not different between type 1 and type 2 endometrial cancer. *Oncotarget*, 8(53), 90897–90904. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18545>

Kenji Iida, Amr H. Abdelhamid Ahmed, Identification and Therapeutic Targeting of GPR20, Selectively Expressed in Gastrointestinal Stromal Tumors, with DS-6157a, a First-in-Class Antibody–Drug Conjugate. *Cancer Discov* 1 June 2021; 11 (6): 1508–1523  
<https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-1434>

Zhao L, Zhang H, Liu X, Xue S, TGR5 deficiency activates antitumor immunity in non-small cell lung cancer via restraining M2 macrophage polarization. *Acta Pharm Sin B*. 2022  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35256947/>



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA  
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**

**CARTA DE DICTAMEN DE LA EVALUACIÓN DE LA FASE ESCRITA DEL TRABAJO  
TERMINAL**

Mexicali, Baja California a 24 de abril del 2024.

Los abajo firmantes, miembros del Jurado Dictaminador del documento escrito denominado **"PERFILES DE EXPRESIÓN DE LOS RECEPTORES HUÉRFANOS GPR 20,131,139 Y 161 EN LESIONES DE CÉRVIX EN PACIENTES DE LA UNIDAD DE ESPECIALIDADES MÉDICAS ONCOLOGÍA MEXICALI"**, que, para obtener el Diploma de la Especialidad en Ginecología y Obstetricia, Presentado por **Dr. Carlos Martín Esquivel Villalobos**

Realizada la evaluación resolvimos aprobarla por: UNANIMIDAD DE VOTOS

**Dra. Rosa Patricia Cruz Nieves**  
Presidente

**Dra. Marina Montañez Hinojosa**  
Secretaria

**Dra. Anabel Jiménez Gutiérrez**  
Sinodal

**Dra. Marisol Avitia Rubio**  
Sinodal

**Dra. Yolanda Elizabeth Benítez Benitez**  
Sinodal

