

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



“Análisis de la expresión de los receptores huérfanos NR4A1, NR4A2 y NR4A3 en lesiones premalignas de cérvix y cervicitis”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

DOCTORADO EN CIENCIAS EN BIOMEDICINA

P R E S E N T A

M. En C. ROSA PATRICIA CRUZ NIEVES

Mexicali, Baja California

5 de diciembre 2024

Carta de Dictamen de la Evaluación Escrita del Examen de Grado



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, B.C., a 11 de noviembre de 2024

Los abajo firmantes, miembros del Jurado Dictaminador del trabajo terminal titulado "Análisis de la expresión de los receptores huérfanos NR4A1, NR4A2 y NR4A3 en lesiones premalignas de cérvix y cervicitis", que para obtener el Diploma de **Grado de Doctor en Ciencias en Biomedicina**, presenta el(la) C. Rosa Patricia Cruz Nieves, una vez concluida la evaluación correspondiente, hemos resuelto aprobar.

Dr. Armando Ruiz Hernández
Presidente

Dr. Gladys Eloísa Ramírez Rosales
Secretario

Dr. Octavio Galindo Hernández
Sinodal

Dr. Nicolás Addiel Serafín Higuera
Sinodal

Dra. Yolanda Elizabeth Benítez
Benítez
Sinodal

Agradecimientos

Quisiera expresar mi profunda gratitud a todas las personas que han contribuido de alguna manera a la realización de este trabajo de investigación.

En primer lugar, quiero agradecer a mi director de tesis, Dr. Armando Ruíz Hernández, por su orientación, apoyo y sabiduría durante todo el proceso. Su experiencia y dedicación fueron fundamentales para llevar a cabo este proyecto de manera exitosa.

También deseo agradecer a la Dra. Elva Isabel Valdez de Anda y a la Dra. Estephany Lizeth Campos Zazueta por su invaluable ayuda en la recolección de muestras, así como a la Dra. Gladys Eloísa Ramírez Rosales por su gran aportación y apoyo con el análisis de datos. Sus esfuerzos fueron fundamentales para obtener resultados significativos.

Agradezco al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (Conahcyt) y a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Baja California (UABC) por su apoyo con la beca y con recurso financiero para la compra de material.

Agradezco sinceramente a mi familia y amigos por su amor incondicional, apoyo constante y sacrificios para brindarme la oportunidad de perseguir mis sueños académicos. Su aliento y comprensión fueron mi mayor motivación.

No puedo dejar de reconocer el apoyo de mis maestros, en especial a mi comité de tesis, Dr. Octavio Galindo Hernández, Dra. Yolanda Elizabeth Benítez Benítez y Dr. Nicolás Addiel Serafín Higuera, por su orientación y apoyo.

Finalmente, quiero expresar mi gratitud a todas las personas que participaron en este estudio como participantes. Su generosidad al compartir su tiempo y experiencias fue fundamental para la realización de este trabajo.

A todos ustedes, mi más sincero agradecimiento

Rosa Patricia Cruz Nieves

Dedicatoria

Dedico este trabajo a todas las mujeres que portadoras de lesiones cervicales con la esperanza de contribuir al entendimiento y avance en la lucha contra el cáncer cervicouterino. Cada esfuerzo en esta investigación está inspirado en el deseo de hacer una diferencia en sus vidas.

Abreviaturas

CaCu: Cáncer cervicouterino
cDNA: DNA complementario
DBD: Dominio de unión al DNA
DIU: dispositivo intrauterino
FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
GADPH: Gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa
IMC: Índice de masa corporal.
LBD: Dominio de unión a ligando
LEIBG: Lesión intraepitelial de bajo grado
LEIAG: Lesión intraepitelial de alto grado
mRNA: RNA mensajero
NIC: Neoplasia intraepitelial cervical
NR4A: Receptor nuclear 4 de la subfamilia A
PCR: Reacción en cadena de polimerasa
RN: Receptores nucleares
VPH: Virus del papiloma humano

Contenido

Carta de dictamen de la Evaluación Escrita del Examen de Grado	2
Agradecimientos	3
Dedicatoria	4
Abreviaturas	5
Contenido	6
Resumen	8
1. Introducción	9
2. Marco Teórico	11
3. Antecedentes	24
4. Planteamiento del Problema	26
5. Justificación	27
6. Hipótesis y Objetivos	27
6.1. Hipótesis	27
6.2. Objetivo general	28
6.3. Objetivos específicos	28
7. Materiales y métodos	28
7.1. Diseño del estudio	28
7.2. Descripción de la población	28
7.3. Muestra	28
7.4. Criterios de selección	29
7.4.1. Criterios de inclusión	29
7.4.2. Criterios de exclusión	29
7.4.3. Criterios de eliminación	29
7.5. Variables	29
7.5.1. Variables dependientes	29
7.5.2. Variables independientes	29
7.5.3. Operacionalización de las variables	29
7.6. Reclutamiento de pacientes y recolección de las muestras	30
7.7. Extracción de RNA total y síntesis de cDNA	31
7.8 Determinación de la expresión de los receptores huérfanos	31

7.9 Análisis estadístico	32
7.10 Aspectos éticos	32
8. Resultados	33
9. Discusión	39
10. Conclusiones	41
11. Bibliografía	41
Anexos	45
Anexo A. Acta de aprobación del Comité de Ética en Investigación	45
Anexo B. Formato de la Carta de Consentimiento Informado	46
Anexo C. Hoja de Recolección de Datos	51
Anexo D. Artículo de Investigación	55
Anexo E. Productos de Divulgación y difusión	56

Resumen

Objetivo: El cáncer cervicouterino (CaCU) es un problema de salud pública a nivel mundial. La principal causa de los cambios displásicos que ocurren en el epitelio cervical es la presencia del virus del papiloma humano (VPH) que lleva al desarrollo de lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LEIBG), lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (LEIAG) y, finalmente, cáncer. A pesar de la existencia de varios tratamientos y vacunas, sigue existiendo una alta tasa de mortalidad.

Metodología: En el presente estudio evaluamos la expresión génica de los receptores huérfanos NR4A1, NR4A2 y NR4A3 en muestras obtenidas de pacientes que fueron sometidas a colposcopias en la Unidad de Especialidades Médicas Oncología (UNEME), en Mexicali B.C.,

Resultados: Se obtuvieron 45 muestras de biopsia las cuales reportaron cervicitis, LEIBG y LEIAG. Nuestros resultados demostraron que los receptores huérfanos NR4A1, NR4A2 y NR4A3 se expresan de manera específica de acuerdo al grado de lesión. NR4A1 se sobreexpresó en cervicitis ($p < 0.05$), NR4A2 se expresó en cervicitis y en LEIAG ($p > 0.05$) y NR4A3 se expresó significativamente en LEIBG ($p < 0.05$).

Conclusión: Nuestros resultados muestran, por primera vez que estos receptores nucleares pueden estar involucrados en diferentes estadios que preceden al desarrollo de cáncer invasivo.

Palabras clave:

Cervical, lesión premaligna, uterino, cáncer, receptores huérfanos, cervicitis.

1. Introducción

El CaCU es la cuarta causa de mortalidad en mujeres en edad reproductiva, responsable de, aproximadamente 4.4 millones de muertes a nivel mundial (Bray et al., 2024). La mayoría de las muertes ocurren en países en vías de desarrollo a pesar de la existencia de métodos de tamizaje tales como la citología cervical. Este hecho probablemente se deba a la alta prevalencia de infección por VPH, el cual es un factor necesario, pero no suficiente, para el desarrollo de cáncer, es decir, no todas las mujeres con infección por VPH desarrollarán carcinoma (Bedell et al., 2020).

Esta patología involucra la infección de las células basales del epitelio cervical por el VPH, el cual tiene una predilección particular por la zona de transformación. La replicación viral en estas células comienza en el tercio inferior del epitelio, que característicamente presenta atipia celular, núcleos hipercromáticos y aumentados de tamaño, rodeados por un halo perinuclear hipocromático, constituyendo una LEIBG. La persistencia del VPH puede llevar a la progresión de una LEIBG a una LEIAG, en el cual se ve afectado la totalidad del epitelio, que posteriormente puede transformarse en un cáncer invasor (Vallejo-Ruiz et al., 2024).

La cervicitis es un diagnóstico frecuente en la citología cervicovaginal. Esto como consecuencia de una respuesta inflamatoria localizada en el cuello uterino que afecta a las células del epitelio columnar de las glándulas endocervicales y al epitelio escamoso del ectocérvix, como respuesta a un agente infeccioso, aunque la inflamación en cérvix, es un proceso que no se conoce a fondo (Jahic & Hadzimehmedovic, 2020; Ma et al., 2022). Se ha reportado que la inflamación afecta el crecimiento de células normales, de células tumorales y de células del estroma, por lo cual, es posible que, para el proceso de iniciación tumoral se vea influenciado por el microambiente (Hibino et al., 2021). En el caso del cérvix, la relación entre inflamación y cáncer no ha sido estudiada a profundidad. La inmunidad adaptativa juega un papel muy importante en la respuesta producida ante un patógeno que causa una cervicitis. La respuesta inmunológica en el cuello uterino comienza con

la presentación antigénica mediada por las células presentadoras de antígeno (CPA), que en respuesta activan a los linfocitos T CD4+ y CD8+. En los linfocitos CD4+ inducen un perfil Th1 con la subsecuente liberación de citocinas: IL-1, IL-6, TNF α e Interferón, promoviendo la diferenciación de los macrófagos hacia un perfil M1; por otro lado, la activación de los linfocitos CD8+ activan mecanismos de muerte a través de la liberación de granzimas y perforinas, ambas respuestas inmunológicas son determinantes para la eliminación del agente patógeno (Hetemaki et al., 2024).

Asimismo, distintos tipos de cáncer y enfermedades inflamatorias han sido relacionadas con cambios en la expresión de los receptores huérfanos NR4A (Crean & Murphy, 2021). Esta subfamilia de receptores está conformada por: NR4A1 (Nurr77, TR3, NGFI-B), NR4A2 (Nurr1, NOR) y NR4A3 (NOR1, MINOR). Estos receptores pueden participar de manera ambivalente, ejerciendo una actividad supresora tumoral, o bien, tener un papel prooncogénico, dependiendo del microambiente y del tipo de tejido en el que se expresan (Herring et al., 2019).

Adicionalmente, los receptores NR4A están presentes en células de CaCU y se han reportado como prooncogénicos, cuya función puede ser regulada en variantes de células HeLa. Por lo anterior, es probable que los NR4A puedan participar en el desarrollo de CaCU y pueden estar involucrados en diferentes etapas que preceden al desarrollo de este cáncer.

2. Marco teórico

2.1 Generalidades sobre el CaCU y su desarrollo

2.1.1 Etiopatogenia

Existen más de 200 serotipos de VPH, aproximadamente cuarenta tienen la capacidad de afectar la región anogenital. Algunos de estos serotipos se consideran

como virus de alto riesgo para el desarrollo de cáncer. Los serotipos de alto riesgo son 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68 (Bedell et al., 2020).

Debido a que el VPH es el principal cofactor para desarrollar un carcinoma cervicouterino, se consideran factores de riesgo todos aquellos que se asocian a la infección por este agente, así como cualquier condición que represente una respuesta inmunológica deficiente ante la infección por el VPH (Tabla1) (Crosbie et al., 2013; Muntinga et al., 2022).

Tabla 1. Factores de riesgo para cáncer cervicouterino

Inicio temprano de vida sexual

Múltiples compañeros sexuales

Compañero sexual de alto riesgo

Inmunosupresión (postrasplante, infección por VIH)

Antecedente de ITS

Antecedente de displasia vulvar o vaginal relacionada con VPH

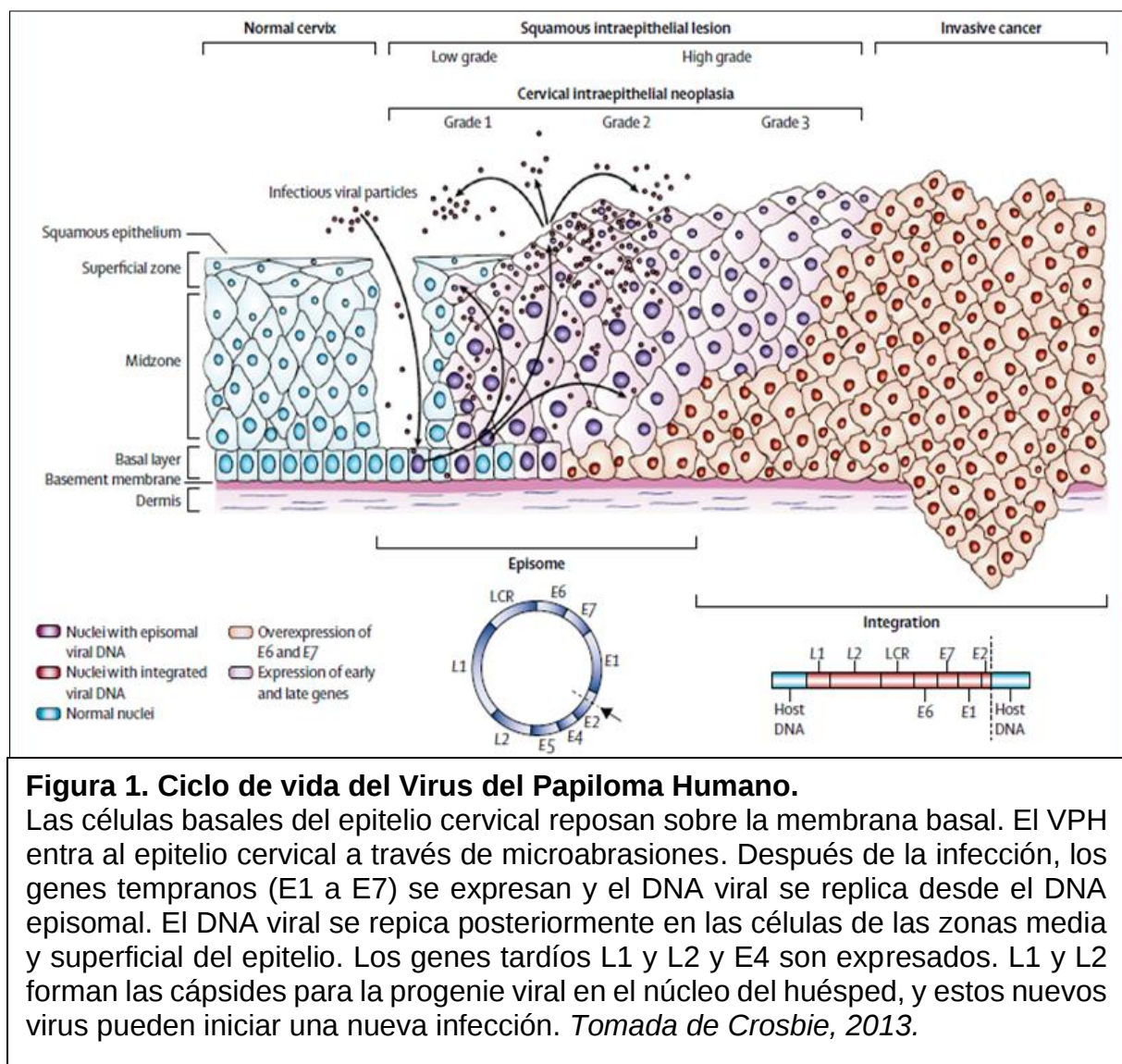
Tabaquismo

* VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

* ITS: Infección de transmisión sexual

El proceso de la carcinogénesis cervical incluye la infección por el VPH, su persistencia, la progresión a la displasia y, por último, la invasión (Bedell et al., 2020). Sin embargo, la infección persistente por un virus de alto riesgo es necesaria pero no suficiente para el desarrollo de una transformación epitelial maligna ´puesto que están involucrados otros factores que llevan a la integración del genoma viral en la célula huésped, llevando a una inestabilidad genética de la célula epitelial (Ibeanu, 2011). La progresión de lesiones del cérvix a un carcinoma invasor se asocia con esta integración del genoma viral y la desregulación de lo oncogenes E6 y E7 (Figura 1). Los genes E1 y E2 del VPH llevan a la replicación viral en las células escamosas del cérvix, mientras que las oncoproteínas E6 y E7 son necesarias para la conversión maligna, E6 se une a p53 y E7 a pRB (proteína de Retinoblastoma),

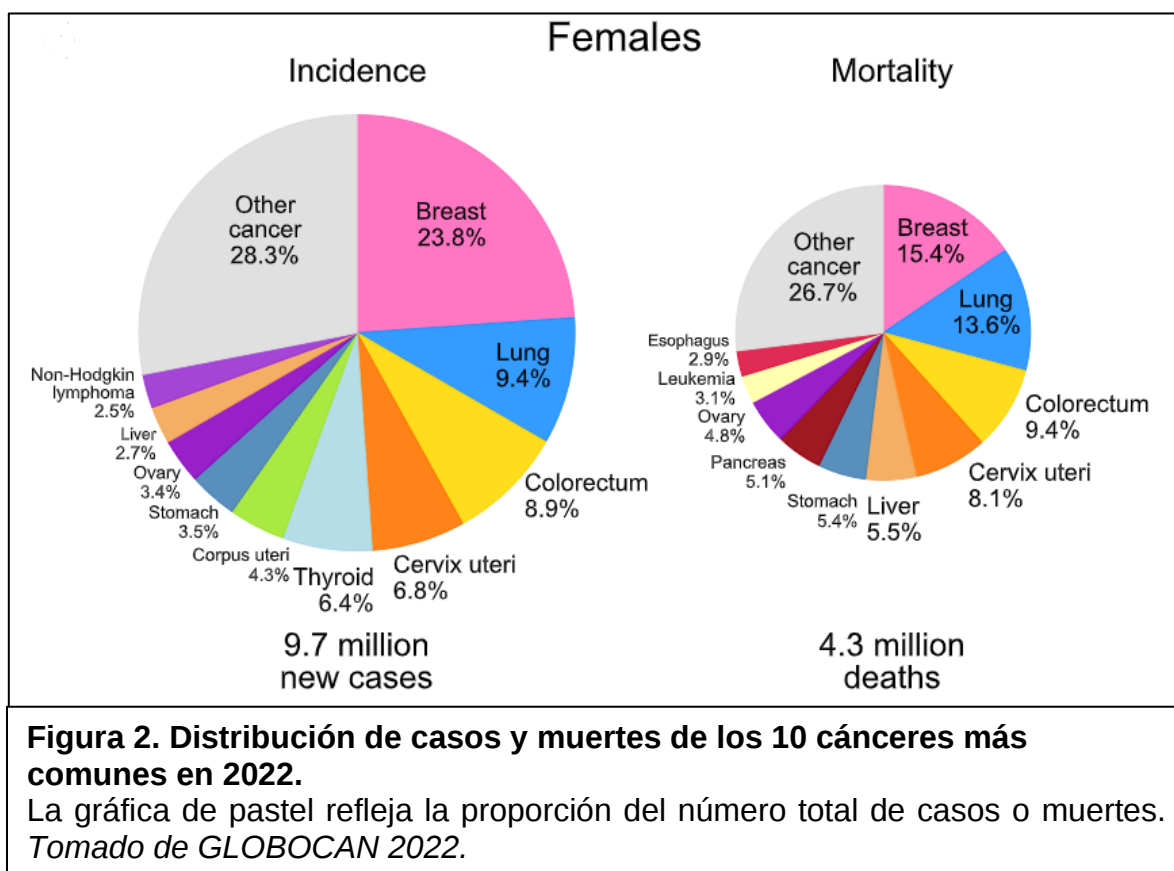
ambas son supresores tumorales, lo cual lleva a la proliferación celular y formación del tumor (Bedell et al., 2020).



2.1.2 Epidemiología del CaCU

El CaCU es reconocido a nivel mundial como un problema de salud pública debido a que se encuentra en los primeros cinco lugares de incidencia y mortalidad por cáncer a nivel mundial, sobretodo en países en vías de desarrollo. Ocupa el primer lugar en los cánceres ginecológicos, con un estimado de 661,021 nuevos casos y un total de 348,189 a nivel mundial en 2022 (véase figura 2) con una incidencia de

19.3 por cada 100,000 habitantes y una mortalidad de 12.4 por cada 100,000 en países en vías de desarrollo (Bray et al., 2024).



La infección por el VPH es el principal cofactor el CaCU. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2023), se estima que en 25 años se presentarán alrededor de 350,00 muertes por año. En África y América Latina, el carcinoma cervical es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres. El riesgo de desarrollar CaCU es de 0.9% para mujeres en países desarrollados, y de 1.6% en mujeres en países en vías de desarrollo. El riesgo de muerte es de 0.3 y 0.9%, respectivamente. La edad media al momento del diagnóstico es de 47 años en E.E.U.U. siendo casi el 50% de los casos diagnosticados antes de los 35%. Por otro lado, en Sudáfrica, es la primera causa de muerte por cáncer en la mujer, ocupando más del 25%, Durante este periodo, el 70% de las muertes ocurrieron en mujeres mayores de 50 años (Bray et al., 2024).

En países desarrollados, la incidencia y mortalidad han disminuido en más de la mitad de los casos en los últimos 30 años, desde la introducción de programas de escrutinio formalizados, mientras que en los países de bajos ingresos, este descenso no ha sido tan marcado (Small et al., 2017).

En México para el año 2019, la tasa de mortalidad de CaCU en el grupo de mujeres de 25 años y más fue de 10.4 por cada 100 000 mujeres, siendo la segunda causa de muerte por cáncer, al cual se le atribuye el 13.2% de las muertes. En mujeres de 40 a 49 años la tasa de mortalidad es de 10.7 muertes por cada 100 000 mujeres, en mujeres de 50 a 59 años de 18.0 por cada 100 000 mujeres y en mujeres de 60 años y más de 33.8 por cada 100 000 (INMUJERES, 2019). El estimado de muertes en 2020 por cáncer cervicouterino fue de 3197 (11.2%) (OMS,2020). En Baja California con tasa de mortalidad de 11.37 (INEGI 2015).

Los subtipos histológicos más comunes son el carcinoma de células escamosas (70% de los casos) y el adenocarcinoma (25%). A pesar de los avances tecnológicos en las medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento durante la última década, se ha observado una disparidad en cuanto a los resultados globalmente obtenidos lo cual ha llevado a las sociedades internacionales de cáncer ginecológico a publicar guías basadas en evidencia para el manejo de este que puedan llevar a mejorar la calidad en el cuidado de estas pacientes (Sung et al., 2021).

2.1.3 Etapificación

La etapificación del CaCU es clínica, primordialmente, y se basa en el tamaño y su grado de extensión pélvica. En el 2018, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, reviso la escala de clasificación y esta fue actualizada (Bhatla et al., 2021). En la tabla 2 se muestra la etapificación.

Tabla 2. Etapificación del CaCU de acuerdo a la FIGO (2018)

I	El carcinoma está confinado estrictamente al cérvix.
IA	Carcinoma invasor que puede ser diagnosticado solamente por microscopía, con una profundidad máxima de invasión de $\leq 5\text{mm}$
IA1	Invasión estromal $\leq 3\text{ mm}$ en profundidad
IA2	Invasión estromal $>3\text{ mm} \leq 5\text{ mm}$ en profundidad
IB	Carcinoma invasor con una invasión profunda $>5\text{mm}$ (mayor que en el estadio IA); lesión limitada al cérvix tomando como medida el diámetro mayor del tumor
IB1	Carcinoma invasor $>5\text{ mm}$ de profundidad de invasión estromal y $\leq 2\text{ cm}$ en su dimensión mayor
IB2	Carcinoma invasor $>2\text{ y} \leq 4\text{ cm}$ en su dimensión mayor
IB3	Carcinoma invasor $>4\text{ cm}$ en su dimensión mayor
II	El carcinoma invade más allá del útero, pero no se extiende al tercio interior de vagina o a la pared pélvica
IIA	La afección se limita a los dos tercios superiores de vagina sin involucrar parametrios
IIA1	Carcinoma invasor $\leq 4\text{ cm}$ en su dimensión mayor
IIA2	Carcinoma invasor $>4\text{ cm}$ en su dimensión mayor
IIB	Invasión parametrial sin invasión de pared pélvica
III	El carcinoma involucra el tercio inferior de vagina y/o se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o mal funcionamiento renal y/o involucra ganglios pélvicos y/o paraórticos
IIIA	El carcinoma involucra el tercio inferior de vagina sin extensión a la pared pélvica
IIIB	Se extiende a pared pélvica y/ presenta hidronefrosis y/o mal funcionamiento renal (a menos que se atribuya a otra causa)

IIIC	Se involucran ganglios pélvicos y/o paraórticos (incluyendo micrometástasis), independientemente del tamaño del tumor y de la extensión
IIIC1	Solo metástasis a ganglios pélvicos
IIIC2	Metástasis a ganglios paraórticos
IV	El carcinoma se extiende más allá de la pelvis verdadera o está involucrada la mucosa de vejiga o recto (corroborado mediante biopsia).
IVA	El tumor se extendió a órganos pélvicos adyacentes
IVB	Se extendió a órganos distantes

2.1.4 Detección oportuna del CaCU

El CaCU puede ser prevenible de manera exitosa con los métodos de tamizaje establecidos en la actualidad, siendo el objetivo principal detectar y tratar un carcinoma de cuello uterino en etapas preinvasivas. La citología cervical es el estudio de excelencia para la detección de lesiones cervicales, que, al combinarlo con la colposcopia mejora la detección y especificidad de los hallazgos (Baamer et al., 2022).

La citología cervical es de utilidad no solo para detección de lesiones premalignas, sino también para hallazgos benignos como infección, inflamación o atrofia (Solomon et al., 2002). Los resultados de citología cervical se reportan mediante el Sistema Bethesda en la cual se pueden describir los hallazgos de la siguiente manera:

- I. Negativo para lesión intraepitelial o cáncer
- II. Microorganismos: *Trichomonas vaginalis*, micóticos (morfológicamente compatibles con *Cándida*), cambios en la población microbiana vaginal (vaginosis bacteriana), bacterias (morfológicamente compatibles con *Actinomyces*) o cambios asociados al virus del herpes simple

- III. Otros hallazgos no neoplásicos: cambios celulares reactivos asociados a inflamación, radiación o dispositivo intrauterino; atrofia
- IV. Anomalías de células epiteliales
 - a. Células escamosas
 - b. Células glandulares
 - c. Adenocarcinoma: endocervical, endometrial, extrauterino o no especificado de otro modo
 - d. Otras neoplasias malignas

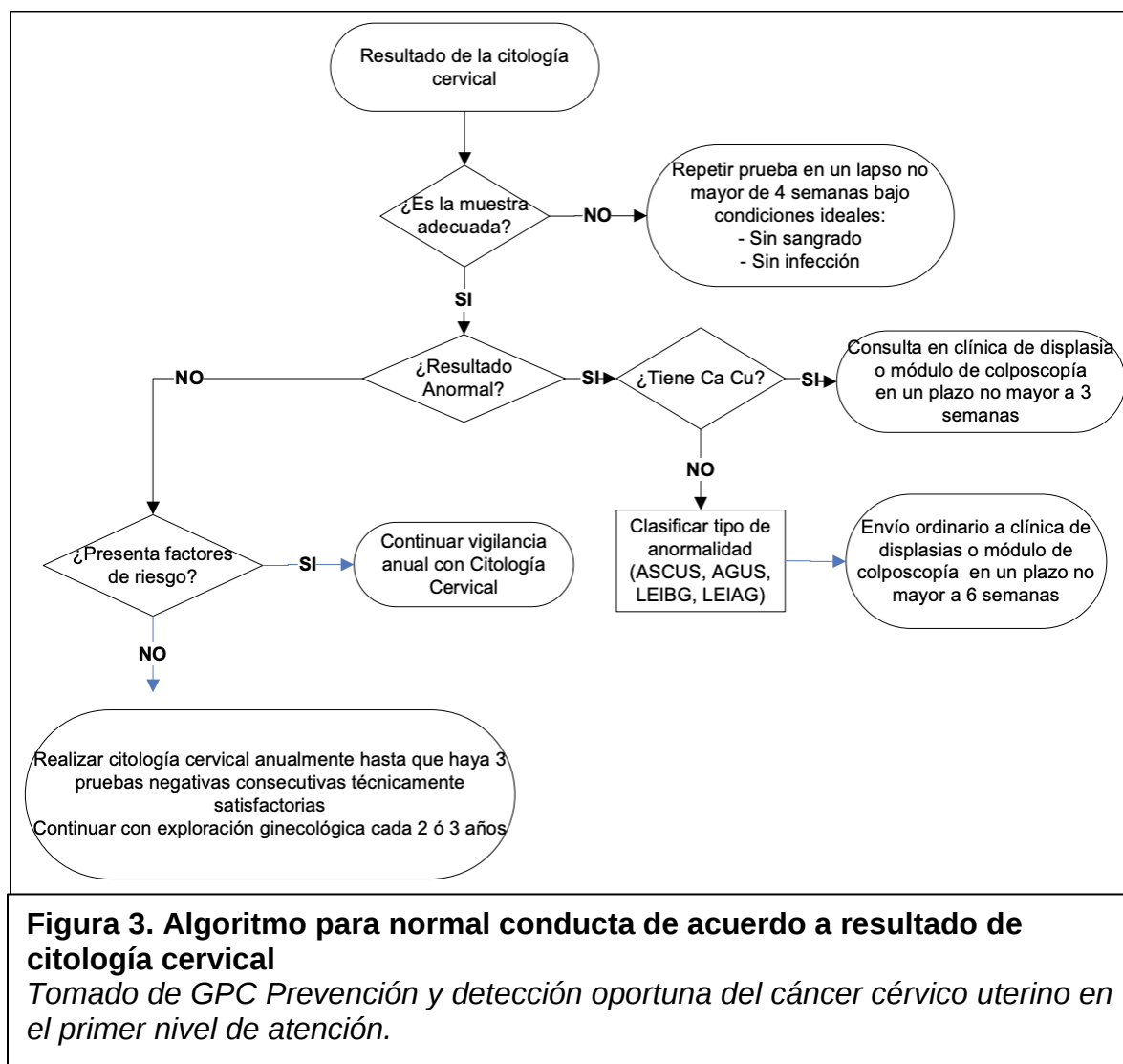
2.1.5 Diagnóstico y tratamiento

En la actualidad, la citología cervical con tinción de Papanicolaou y la colposcopia, son los métodos de detección de primera línea para la detección temprana de cáncer cervical. Con una citología positiva se debe brindar un manejo de acuerdo al tipo de lesión. El tratamiento estándar posterior a la detección de una LIEBG o de una NIC1 incluye la vigilancia de la progresión de esta lesión, mientras que el tratamiento para una LIEAG o NIC 2/NIC3 incluye crioterapia, termoablación, escisión electroquirúrgica en asa (LEEP) o la conización fría (Bedell et al., 2020).

Sin embargo, los programas para la detección oportuna aún no cubren la totalidad de la población blanco, por lo cual, sigue afectando a mujeres productivas de nuestra sociedad, llegando a su primera consulta en estadios avanzados. En etapas tempranas, el CaCU, generalmente es asintomático, pero puede ser diagnosticado durante una revisión de rutina mediante la exploración pélvica, las pacientes pueden llegar a consulta refiriendo algún desecho vaginal maloliente (Ibeanu, 2011).

Aunque exista sospecha clínica, el diagnóstico de CaCU se basa en el estudio histopatológico de una muestra de biopsia cervical. Por lo tanto, toda mujer que presente algún dato clínico de sospecha para CaCU requiere la realización de un examen pélvico, con especuloscopia y la realización de una citología cervical. La colposcopia se debe realizar en toda mujer con una citología cervical alterada y se

debe realizar toma de biopsia para el estudio histopatológico para normar conducta (Bedell et al., 2020; Ibeanu, 2011). En la figura 3 se muestra el algoritmo a seguir con base en el resultado de la citología cervical de acuerdo a las Guías de Práctica Clínica (GPC) de México.



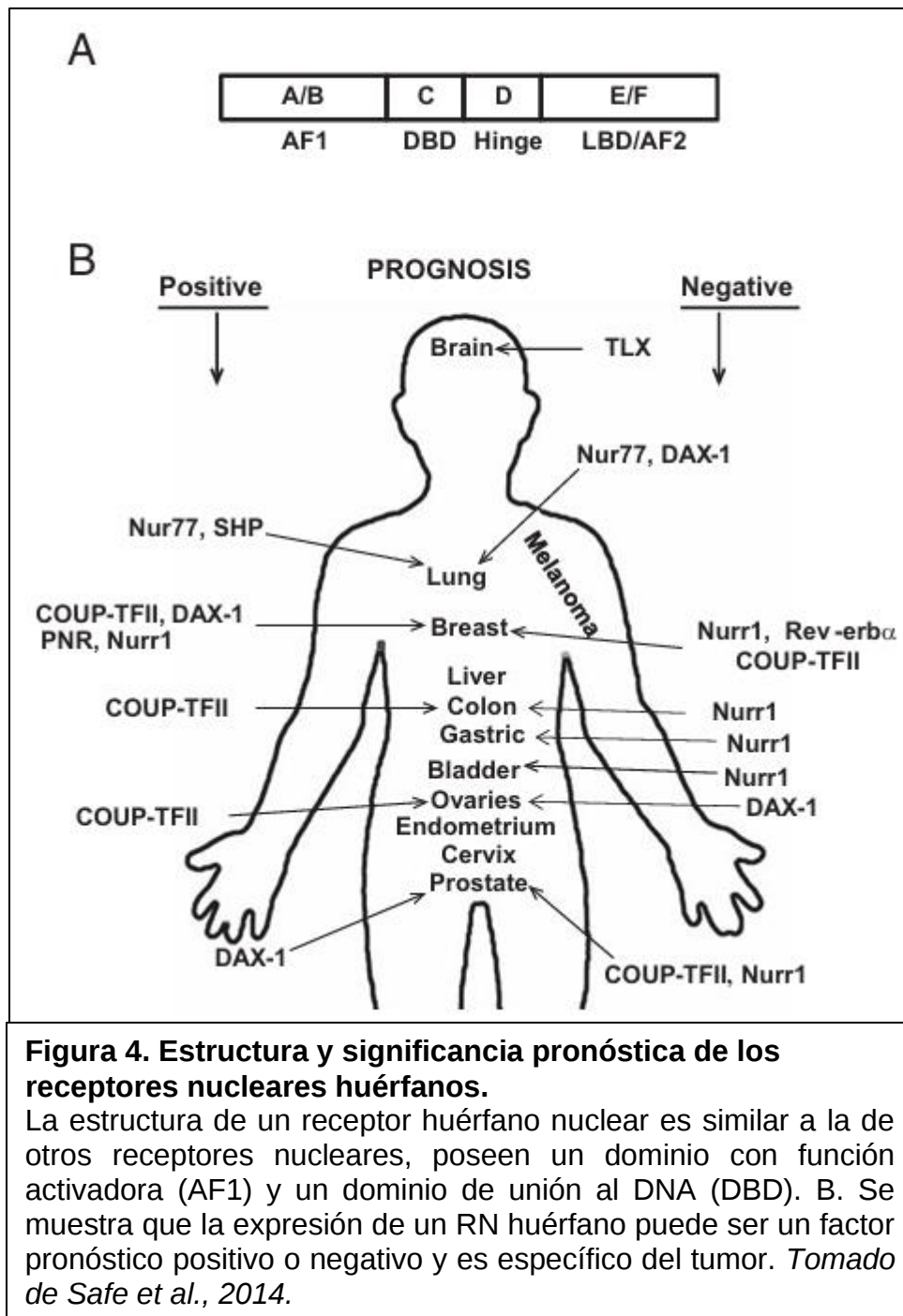
En lesiones invasoras, se extiende el tratamiento quirúrgico a histerectomía total, histerectomía radical e incluso exenteración pélvica, y, dependiendo del estadio, se indica radioterapia y/o quimioterapia (FIGO, 2020). Las opciones terapéuticas no han cambiado sustancialmente en los últimos 20 años. Por lo anteriormente explicado, es importante la búsqueda de nuevos blancos terapéuticos y la

investigación de nuevas vías que participen en la fisiopatogenia de la enfermedad. Hasta el momento, no existen estudios sobre los receptores nucleares huérfanos en lesiones premalignas, es decir, que participen en el desarrollo de cáncer cervicouterino, por lo cual, es relevante analizarlos como búsqueda de nuevos marcadores bioquímicos.

2.2 Receptores huérfanos

Existe un grupo de receptores que se han visto involucrados en procesos malignos. En algunos tipos de cáncer se ven sobreexpresados, aunque en otros tipos de cáncer no se sobreexpresan, esto varía de acuerdo al tipo de tejido y del contexto. Al parecer, estos receptores sin ligando identificado, participan en la génesis y progresión del cáncer, pudiendo ser un objetivo de estudio para nuevas terapias. Estos son conocidos como receptores huérfanos como se muestra en la figura 3 (Safe et al., 2014).

Los receptores huérfanos se identificaron inicialmente mediante librerías de cDNA y fueron llamados así debido a que se desconoce su ligando endógeno. Estos receptores se clasifican de acuerdo a su homología con genes de otros receptores, es importante mencionar que un receptor huérfano es desorfanizado cuando se encuentra su ligando endógeno en concentraciones fisiológicas. Dentro de la clasificación de los receptores huérfanos se encuentran los receptores nucleares que comparten una estructura modular común y juegan un papel esencial en varias enfermedades como el cáncer, procesos inflamatorios, pudiendo ser indicadores pronósticos positivos o negativos para los pacientes, dependiendo del tipo de tumor como se observa en la figura 4 (Safe et al., 2014).



2.2.1 Receptores nucleares huérfanos NR4A

Estos receptores son miembros de la superfamilia de RN que modulan la transcripción génica en respuesta a moléculas lipofílicas, lo cual es regulado por

ligandos que se unen a los dominios de unión a ligando (LBD, por sus siglas en inglés en la región carboxilo terminal (Safe et al., 2014).

Los receptores nucleares de la subfamilia 4 del grupo A (NR4A) son una familia de receptores huérfanos conformados por NR4A1 (Nurr77, TR3, NGFI-B), NR4A2 (Nurr1) y NR4A3 (NOR-1). Las secuencias de aminoácidos de DBD son casi idénticas entre estos tres receptores, mientras que los LBD tienen una similitud del 58-65%, en tanto que la secuencia en la porción amino terminal es la más divergente con una semejanza del 26-28% (Kurakula et al., 2014). El más estudiado es el NR4A2 cuyo LBD tiene dos características distintivas: en primer lugar, no contiene una cavidad como resultado del empaquetamiento apretado de sus cadenas laterales de varios residuos hidrófobos voluminosos en la región normalmente ocupada por ligandos; en segundo lugar, carece de un sitio de unión “clásico” para los coactivadores (figura 5). A pesar de estas condiciones, el LBD de este receptor puede regularse. Su actividad transcripcional se correlaciona con la capacidad que tiene el LBD para adoptar una conformación más estable (Wang et al., 2003).

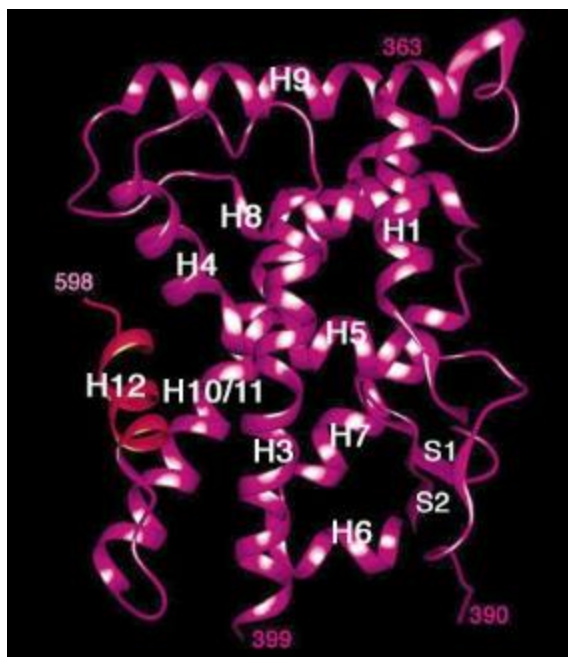
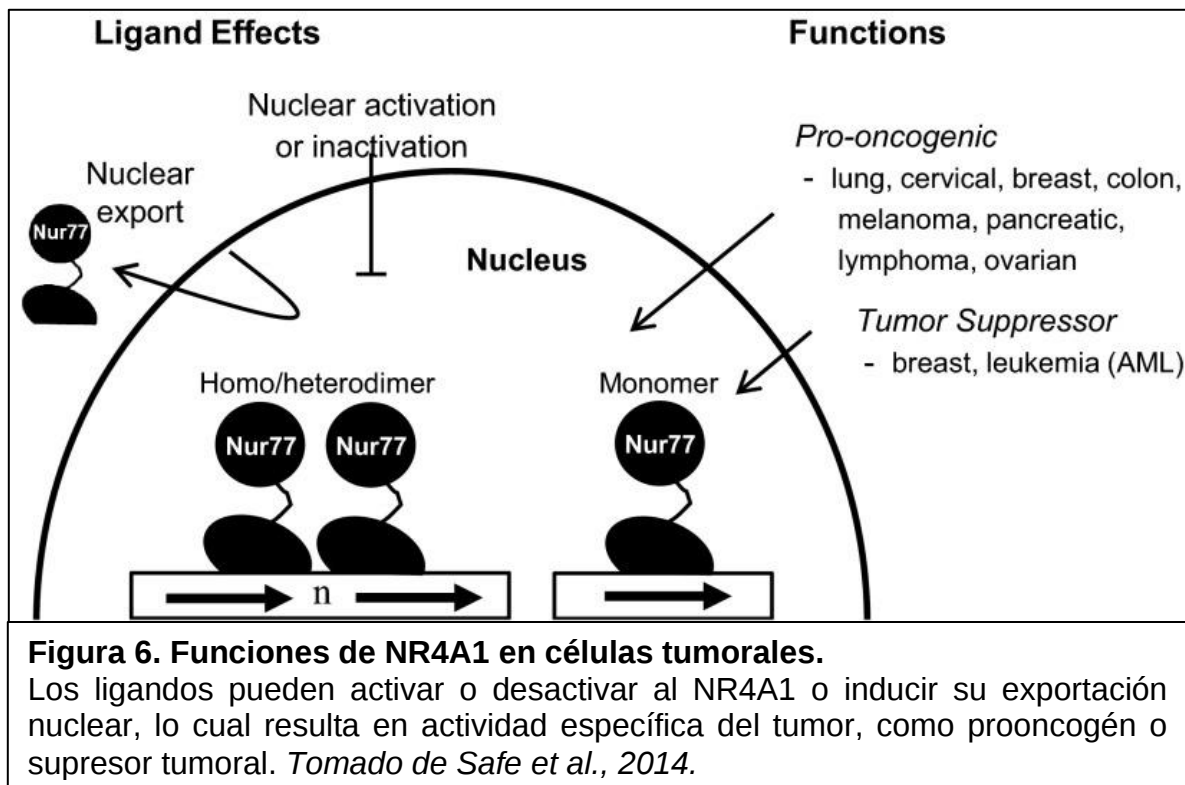


Figura 5. Estructura de NR4A2.

La estructura del LBD contiene una α -hélice de tres capas antiparalelas en forma de sándwich, constituido por 12 α -hélices (H1-H12) y una lámina de dos cadenas (S1 y S2). Tomado de Wang et al., 2003.

Estos tres receptores de respuesta temprana, se unen como monómeros a elementos de respuesta de un limitado número de genes blanco, no obstante, NR4A1 y NR4A2 pueden formar homodímeros o heterodímeros con el receptor Retinoide X. No sucede así con NR4A3 (Kurakula et al., 2014; Safe et al., 2014).

La desregulación de NR4A1 se observa frecuentemente en distintos tipos de cáncer, demostrando un papel prooncogénico, o bien, de supresor tumoral en distintos contextos (figura 6) (Safe et al., 2014).



Se han descrito distintos papeles para esta subfamilia de receptores en procesos asociados con la carcinogénesis como apoptosis, reparación de DNA, proliferación, migración, inflamación, metabolismo y angiogénesis como se esquematiza en la figura 7 (Mohan et al., 2012).

Por otro lado, se han propuesto a los receptores como un regulador de la respuesta inflamatoria y como un enlace molecular entre inflamación y cáncer. Esta familia de receptores han mostrado efectos proinflamatorios en tejido sinovial en artritis

reumatoide, pero también, efectos antiinflamatorios en células endoteliales en aterosclerosis y sistema nervioso central (McMorrow & Murphy, 2011).

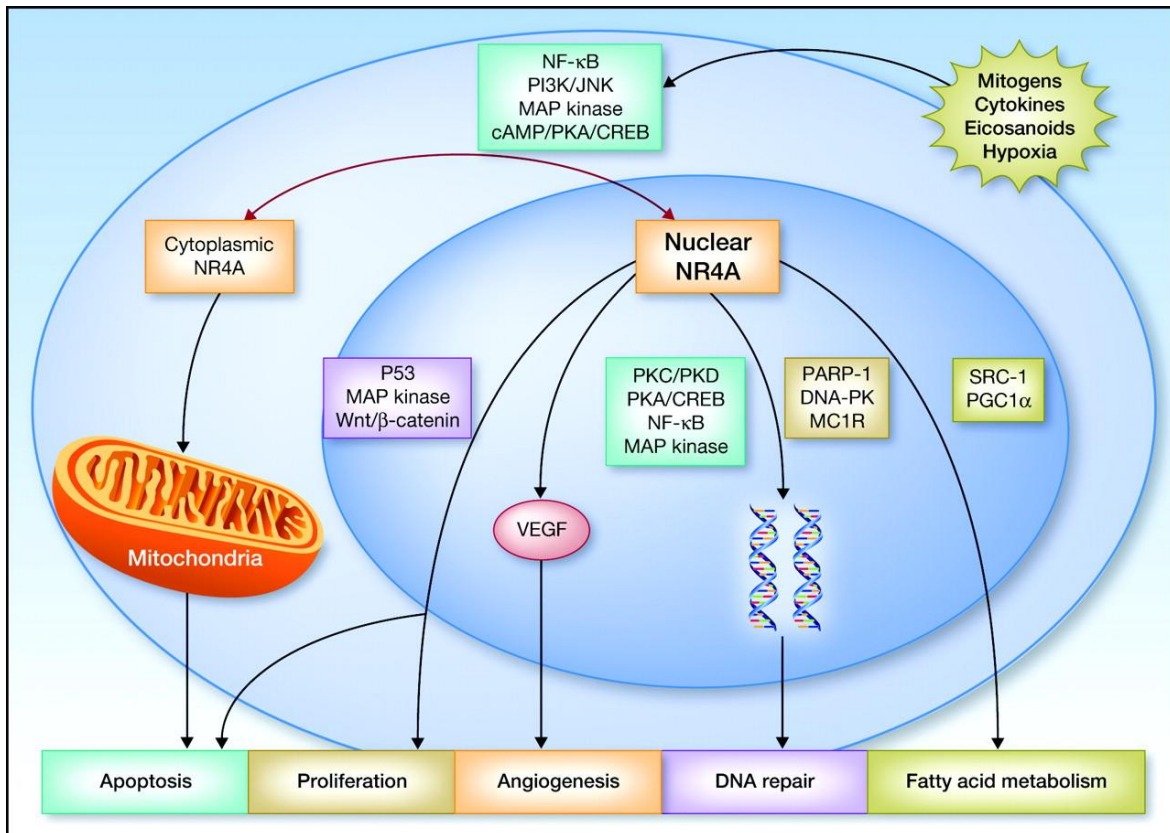


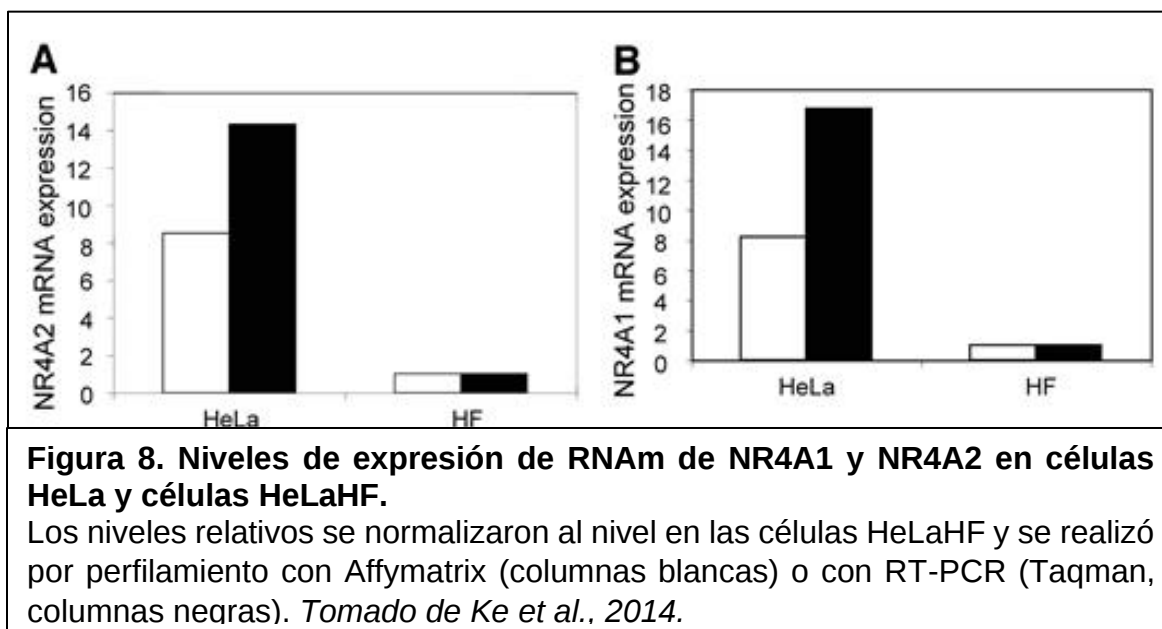
Figura 7. Vías moleculares de NR4A involucradas en cáncer

Incluyen angiogénesis, apoptosis, metabolismo, migración, proliferación, y reparación del DNA. La expresión de los receptores NR4A es inducida por una variedad de estímulos a través de múltiples vías de señalización incluyendo protein kinasa A (PKA)/CREB, NF-κB, fosfoinositido 3-kinasa (PI3K)/AKT, c-jun-NH2-kinasa (JNK), y MAPK. MAP, Proteína activada por mitógeno; MC1R, Receptor de melanocortina 1; PGC1α, receptor g coactivador de peroxisome proliferator-activated 1-α; PK, protein kinasa; PKC, protein kinasa C; PKD, protein kinasa D; SRC-1, coactivador del receptor de esteroide 1. *Tomado de Mohan et al., 2012.*

3. Antecedentes

Los NR4A tienen un papel en diferentes vías de proliferación, invasión y apoptosis, sin embargo, no se ha reportado el papel de estos receptores en lesiones benignas o premalignas del cuello uterino, pero se ha visto que la desregulación de NR4A2 se observa frecuentemente en distintos tipos de cáncer con el papel paradójico antes mencionado (Maxwell & Muscat, 2006).

La sobreexpresión de NR4A1 y NR4A2 en cáncer ha mostrado promover la proliferación celular, invasión y crecimiento independiente de anclaje, así como la supresión de la apoptosis asegurando la supervivencia celular (figura 8) (Ji et al., 2017; Ke et al., 2004).



La sobreexpresión de este receptor se relaciona con resistencia terapéutica de las células tumorales gástricas y con su crecimiento celular (Han & Cao, 2012). No obstante, en adenocarcinoma gástrico se observa un papel como supresor tumoral, pero con una expresión baja, promueve la apoptosis e inhibe la migración e invasión inducida por gastrina (Misund et al., 2013).

En células HeLa se ha reportado que el NR4A está implicado como potencial oncogen inhibiendo la apoptosis (figura 9). Al silenciar a NR4A2 se reduce el crecimiento independiente de anclaje, demostrado por un aumento en la fragmentación del DNA (Ke et al., 2004). Otros investigadores han reportado que NR4A2 inhibe la apoptosis en el CaCU pero también que inhibe la proliferación in vitro mediante la sobreexpresión del receptor de Notch tipo 1 (ICN1) el cual induce el arresto celular y la expresión de p63, lo cual sugiere que NR4A2 inhibe la supresión tumoral mediada por Notch (Sun et al., 2016).

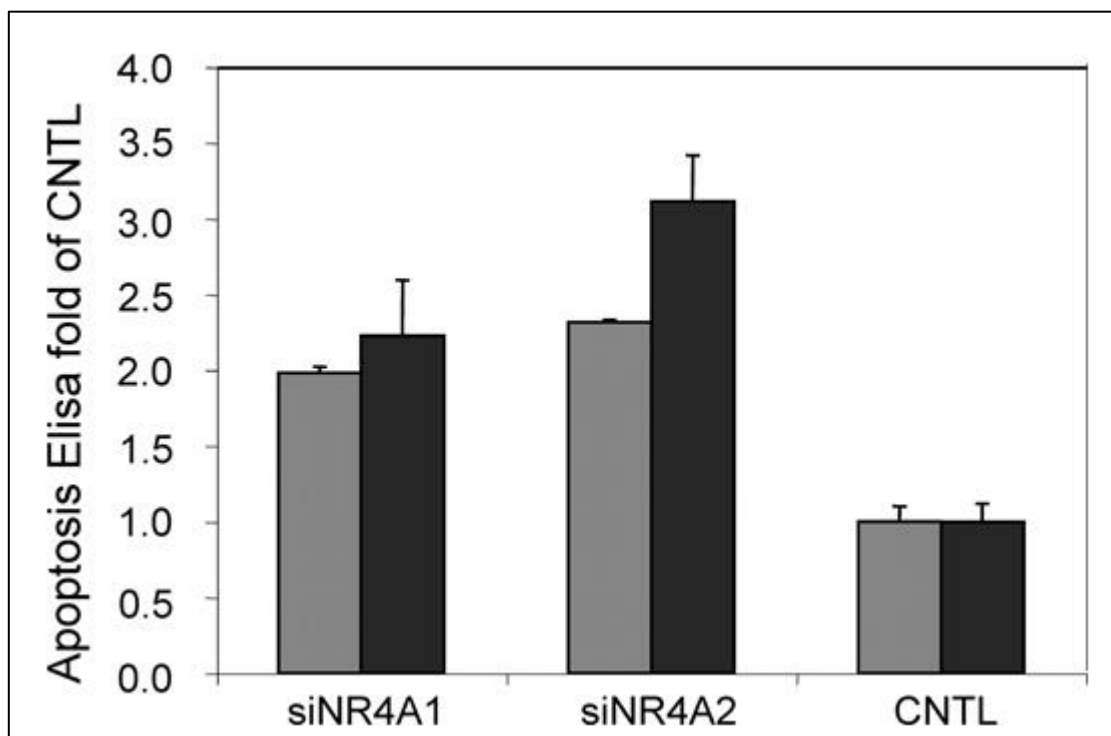


Figura 9. Papel de NR4A1 y NR4A2 en la protección contra apoptosis. Los niveles fragmentación de DNA se midieron mediante ELISA plus con un kit de detección de muerte celular. En gris se observa la apoptosis en células HeLa y en Negro células M14. Tomado de Ke et al., 2014.

Además, se ha visto que una sobreexpresión de este receptor se relaciona con resistencia terapéutica de células tumorales gástricas y con su crecimiento celular (Han & Cao, 2012). Mientras que en adenocarcinoma gástrico se observa un papel supresor tumoral puesto que con una expresión baja, promueve la apoptosis e inhibe la migración e invasión inducida por gastrina (Misund et al., 2013).

Los receptores NR4A también participan en procesos inflamatorios, respondiendo como elementos proinflamatorios o antiinflamatorios, dependiendo del tejido y del estado patológico. Se ha visto que estos receptores se expresan en tejido sinovial, por lo que se ha estudiado su papel en enfermedades inflamatorias crónicas, siendo de particular interés el receptor NR4A2 (figura 10) (McEvoy et al., 2002; Mix et al., 2012).

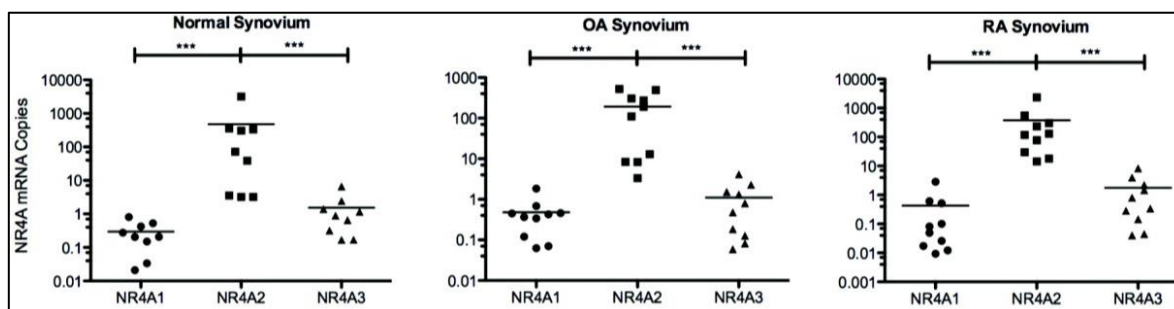


Figura 10. Expresión de NR4A en tejido sinovial humano.
Los niveles de RNAm de NR4A promedio (por 1000 copias de RNAm de GADPH) en tejido normal, osteoartritis y artritis reumatoide Tomado de Mix et al., 2012.

4. Planteamiento del problema

A pesar de los avances científicos para el entendimiento de los factores de riesgo y los mecanismos subyacentes del CaCU, la detección oportuna continúa siendo un desafío a nivel mundial. La detección en etapas tardías impacta directamente en la morbilidad y mortalidad de la población afectada. El manejo que se le ofrece a la paciente está directamente relacionado con la etapa clínica en la que se presenta, buscando el mayor beneficio para la salud o para la calidad de vida.

Las opciones terapéuticas disponibles en la actualidad han sufrido pocas modificaciones en las últimas dos décadas, por lo cual, es necesaria la búsqueda de nuevos blancos y conocer nuevos mecanismos implicados en la progresión del CaCU, que puedan modificar el curso natural de la enfermedad en etapas previas al cáncer invasor, limitando el daño y favoreciendo la recuperación de la paciente, que generalmente, se encuentra en edad reproductiva.

El estudio de los receptores NR4A proporcionará un mejor entendimiento y posiblemente un uso como biomarcador que permita mejorar la precisión diagnóstica o bien, complementar los métodos de detección existentes.

5. Justificación

El Ca CU es una de las enfermedades más frecuentes en el país, a pesar de que existen diversos tratamientos, incluso vacunas contra el principal cofactor sigue teniendo alta incidencia, y aun alta mortalidad en nuestro país. La búsqueda de nuevos mecanismos es fundamental para encontrar posibles blancos terapéuticos.

El desarrollo de CaCU involucra distintos grados de lesiones del epitelio cervical, en los cuales pueden estar participando los receptores NR4A. Hasta el momento, no se ha descrito el papel de esta subfamilia de receptores en lesiones premalignas de cérvix ni en cervicitis. Estos últimos son hallazgos reportados frecuentemente en los estudios histopatológicos de las muestras de cuello uterino, efectuados una vez que sale positivo a un estudio de tamizaje.

Por tal motivo, se estudió la expresión de NR4A1, NR4A2 y NR4A3 en muestras de pacientes sometidas a colposcopia con toma de biopsia en las que se reportó algún tipo de lesión cervical.

6. Hipótesis y objetivos

6.1 Hipótesis

Los receptores huérfanos NR4A1, NR4A2 y NR4A3 se expresan en muestras de cérvix y participan en el desarrollo de lesiones premalignas y de cervicitis.

6.2 Objetivos

6.2.1 Objetivo general

Evaluar la expresión y participación en el desarrollo de lesiones cervicales de los receptores huérfanos NR4A1, NR4A2 y NR4A3,

6.2.2 Objetivos específicos

- 1) Recolectar muestras de tejido cervical de pacientes sometidas a colposcopia y biopsia.
- 2) Caracterizar a las pacientes de acuerdo al tipo de lesión obtenido mediante el estudio histopatológico.
- 3) Determinar los niveles de expresión de los receptores huérfanos NR4A1, NR4A2 y NR4A3.

7. Materiales y métodos

7.1 Diseño del estudio

Es un estudio descriptivo, prospectivo, transversal.

7.2 Descripción de la población

La población del estudio fueron mujeres mexicanas atendidas en la clínica de displasias de la UNEME oncología Mexicali con diagnóstico histopatológico de alguna lesión cervical.

7.3 Muestra

Se realizó un muestreo a conveniencia, no probabilístico.

7.4 Criterios de selección

7.4.1 Criterios de inclusión

7.4.1.1 Muestras de pacientes atendidas en la UNEME con lesiones de cérvix

7.4.2 Criterios de exclusión

7.4.2.1 Pacientes que no deseen participar en el estudio.

7.4.2.2 Pacientes a las que no se les pueda realizar una recolección de muestra cervical.

7.4.3 Criterios de eliminación

7.4.3.1 Pacientes que no firmen el consentimiento informado

7.4.3.2 Pacientes con diagnóstico previo de otro tipo de cáncer

7.5 Variables

7.5.1 Variables dependientes

7.5.1.1 Expresión de receptores NR4A1, NR4A2 y NR4A3

7.5.2 Variables independientes

7.5.2.1 Tipo de lesión cervical: Representa las diferentes condiciones que se están estudiando como cervicitis, lesiones intraepiteliales de bajo grado y lesiones intraepiteliales de alto grado.

7.5.2.2 Factores controlados: Incluye variables como edad, tabaquismo, inicio de vida sexual, número de parejas sexuales, IMC, que podrían influir en la expresión de los receptores NR4A1, NR4A2 y NR4A3.

7.5.3 Operacionalización de las variables

7.5.3.1. Variable: Niveles de los receptores NR4A1, NR4A2 y NR4A3.

- I. Definición: Los niveles de expresión del mRNA del receptor específico que se está estudiando.
- II. Operacionalización:

- a. Método de Medición: Mediante la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR en tiempo real).
- b. Unidades de Medida: Los niveles de expresión se miden en unidades relativas con el recuento de ciclos (Ct) para PCR en tiempo real.
- c. Frecuencia de Medición: Los niveles de medición de cada receptor se medirán una vez en cada paciente.

7.5.3.2. Variable: Datos clínicos de las pacientes.

- I. Definición: Datos médicos relevantes sobre las pacientes que pueden influir en la expresión del receptor y en los resultados clínicos.
- II. Operacionalización:
 - a. Tipo de datos: Se incluyó información como edad, IVSA, número de parejas sexuales, IMC, tipo de lesión de cuello uterino que presentó y cualquier otra variable clínica relevante.
 - b. Fuente de datos: Los datos clínicos se obtuvieron mediante cuestionario directo, revisión de expediente y entrevista con las pacientes.
 - c. Método de Recopilación: Se recopilaron los datos mediante la revisión de expedientes médicos y entrevistas estructuradas con las pacientes.

7.6 Reclutamiento de pacientes y recolección de la muestra

Se reclutaron un total de 45 pacientes durante el periodo de enero de 2022 a enero de 2023 en el servicio de Clínica de Displasias de la UNEME en Mexicali, Baja California México. Las muestras se obtuvieron de pacientes que se sometieron a colposcopia y toma de biopsia. Una vez recolectada la muestra, esta fue dividida en dos partes, la primera se utilizó para realizar el estudio histopatológico, mientras que la segunda fue resguardada a una temperatura de -80° para posteriormente realizar el análisis de la expresión génica.

7.7 Extracción total del RNA y síntesis del cDNA

El RNA total se aisló del tejido cervical utilizando el reactivo TRIzol® (Thermo Fisher Scientific, E.E.U.U.), una mezcla comercial de fenol a isotiocianato de guanidina de acuerdo a las instrucciones del fabricante. La concentración y la pureza del RNA se determinó mediante la medición de las densidades ópticas a 260 y 280 nm usando el espectrofotómetro NanoDrop1000 (Thermo Fisher Scientific, USA). Una razón de A/260/A280 de 1.8 fue requerida para estos análisis. Las soluciones de RNA fueron diluidas para trabajar con una concentración de 1 µg/mL en agua libre de nucleasas con la adición de un inhibidor de RNasa. EL cDNA se preparó utilizando el kit de síntesis de cDNA (Bio-rad, E.E.U.U.), siguiendo las instrucciones del fabricante.

7.8 Determinación de la expresión de los receptores huérfanos

Aproximadamente 1 µg de RNA fue procesado y utilizado para el análisis de PCR en tiempo real, por medio del sistema QuantStudio™ 1 (Thermo Fisher Scientific, E.E.U.U.). El volumen final de la mezcla fue de 10 µL, la cual contenía: 5 µL del Master Mix Universal PanGreen (Bio-Helix Ltd, Taiwán), 0.3 µL de primer sentido (Fw) (Integrated DNA Technologies, E.E.E.U.U.), 0.3 µL de primer antisentido (Rs) (Integrated DNA Technologies, E.E.E.U.U.), 3.4 µL de agua grado molecular y 500 ng de la muestra de tejido. Los primers empleados para el PCR fueron para NR4A1, NR4A2, NR4A3 y GADPH (Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa) (tabla 2). La expresión de los niveles de mRNA de los tres receptores fue determinada por medio del método $\Delta\Delta C_t$ con el GADPH como el estándar para la normalización.

Tabla 3. Primers

Receptor	Primers	Secuencias	Tm (°C)
NR4A1	Fw	TTCAAAACCCAAGCAGCC	50.4
	Rs	GGAAGATGCTGGGGATGTA	50.3
NR4A2	Fw	ACACACACACACACACAC	50.1
	Rs	GTTGAAGAAGGCAAAGGCT	50.3
NR4A3	Fw	ACCTATCATTTCTGTCTTCC	51.3
	Rs	GAGTATTGTGTTGGGGTTGTG	51.3

GADPH	Fw	AAGCCTGCCGGTGACTAAC	60
	Rs	TCGCTCCACCTGACTTCC	60

7.9 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó en el software GraphPad Prism versión 8.0.1. Todos los resultados se expresaron como la media error $\pm$ estándar. Las expresiones relativas del mRNA de NR4A1, NR4A2 y NR4A3 se obtuvieron mediante el método de $\Delta\Delta C_t$. Las comparaciones estadísticas entre los múltiples grupos con una distribución anormal se realizaron con el test de Kruskal-Wallis. El valor de P menor de 0.05 se consideró como estadísticamente significativo.

7.7 Aspectos éticos

Este proyecto se apegó al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. De acuerdo a dicho reglamento, esta investigación se consideró una investigación con riesgo mínimo, por lo cual se otorgó consentimiento informado. Previo a la recolección de muestras, este trabajo fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Materno Infantil de Mexicali. Todos los investigadores involucrados adoptaron las medidas para asegurar la confidencialidad de las pacientes.

No existe conflicto de intereses por parte de los investigadores.

8. Resultados

8.1 Pacientes

En el presente estudio, las muestras de tejido de cuello uterino fueron recolectadas de mujeres atendidas en la Clínica de Displasias de la UNEME de oncología (n=45) quienes fueron sometidas a colposcopia y biopsia por indicación médica. Las

muestras recolectadas fueron de pacientes con edad entre los 16 y 55 años, con un promedio de edad de 32.3 años. Tres de estas pacientes se encontraban en la etapa de postmenopausia.

La edad promedio de la menarca fue de 12 años. Respecto al inicio de vida sexual, fue a los 16 años y el 26% de las mujeres reportó más de tres parejas sexuales. El uso de métodos anticonceptivos fue el siguiente: hormonales (inyectables, orales e implantes) (n=9;20%), dispositivo intrauterino (DIU) (n=6; 13.3%), preservativo (n=6; 13.3%) y salpingoclasia (n=17; 33.3%). Siete pacientes refirieron no utilizar método anticonceptivo (15.6%). La paridad de las pacientes. La paridad de las pacientes correspondió a 4 nulíparas (8.9%), 12 primíparas (26.7%), 19 multíparas (42.2%) y 10 grandes multíparas (22.2%).

En lo referente a otros factores, 5 pacientes tenían tabaquismo positivo, 14 alcoholismo positivo y 1 paciente reportó consumo de cocaína. En cuanto a manifestaciones, 12 pacientes afirmaron presentar sangrados intermitentes y 6 presentaron sangrados poscoitales. La categorización de las pacientes por índice de masa corporal (IMC) muestra que un 75.5% de las pacientes presentan un índice de masa corporal > 30, que es compatible con sobrepeso y obesidad (Tabla 3).

Tabla 4. Características demográfica y clínicas

Variable	n = 45	
Edad (años)		
Media	32.3	
Mínima	16	
Máxima	55	
Índice de masa corporal	n	%
Bajo peso	1	2.2
Normal	10	22.2
Sobrepeso	14	31.1
Obesidad	20	44.4

Menarca		
Media	12	
Mínima	9	
Máxima	17	
Inicio de vida sexual activa		
Media	16	
Mínima	13	
Máxima	22	
Parejas sexuales		
1 a 3	33	
>3	12	
Métodos anticonceptivos		
Hormonales	9	20
Preservativo	6	13.3
DIU	6	13.3
Salpinglocasia	17	37.8
Ninguno	7	15.6
Citología cervical		
ASCUS	12	26.7
NIC 1	25	55.6
NIC II	1	2.2
NIC III	3	6.7
Otros	4	8.9
Colposcopia/biopsia		
Cervicitis	16	35.6
LEIBG	19	42.2
LEIAG	10	22.2

8.2 Muestras de tejido

De las 45 muestras de cérvix recolectadas en un año, 35.6% mostraron endo y exocervicitis aguda y crónica inespecífica, 42.2% reportaron LEIBG y un 22.2% una LEIAG. Las pacientes acudieron con resultados de citologías cervicovaginales previo a la realización de colposcopia y toma de biopsia. Los resultados encontrados en las citologías fueron hallazgos benignos (atrofia o inflamación) en 8.9% de los casos, ASCUS (células atípicas de significado incierto) en el 26.7% de los casos, NIC I en 55.6%, NIC II en 2.2% y NIC III en 6.7% de las pacientes.

El estudio histopatológico de LEIAG confirmó una lesión de alto grado indicada en el hallazgo citológico únicamente en 2 casos (NIC II o NICIII) (Tabla 4). Al comparar estos datos, no fueron estadísticamente significativos.

Tabla 4. Resultados de biopsia cervical en relación con los resultados de citología

RHP	Resultados citología cervical				
	Hallazgos benignos	ASCUS	NIC I	NIC II	NIC III
Cervicitis	12.5% (n=2)	37.5% (n=6)	50% (n=8)	0	0
LIEBG	10.5% (n=2)	26.3% (n=5)	52.6% (n=10)	0	10.5% (n=2)
LIEAG	0	10% (n=1)	70% (n=7)	10% (n=1)	10% (n=1)

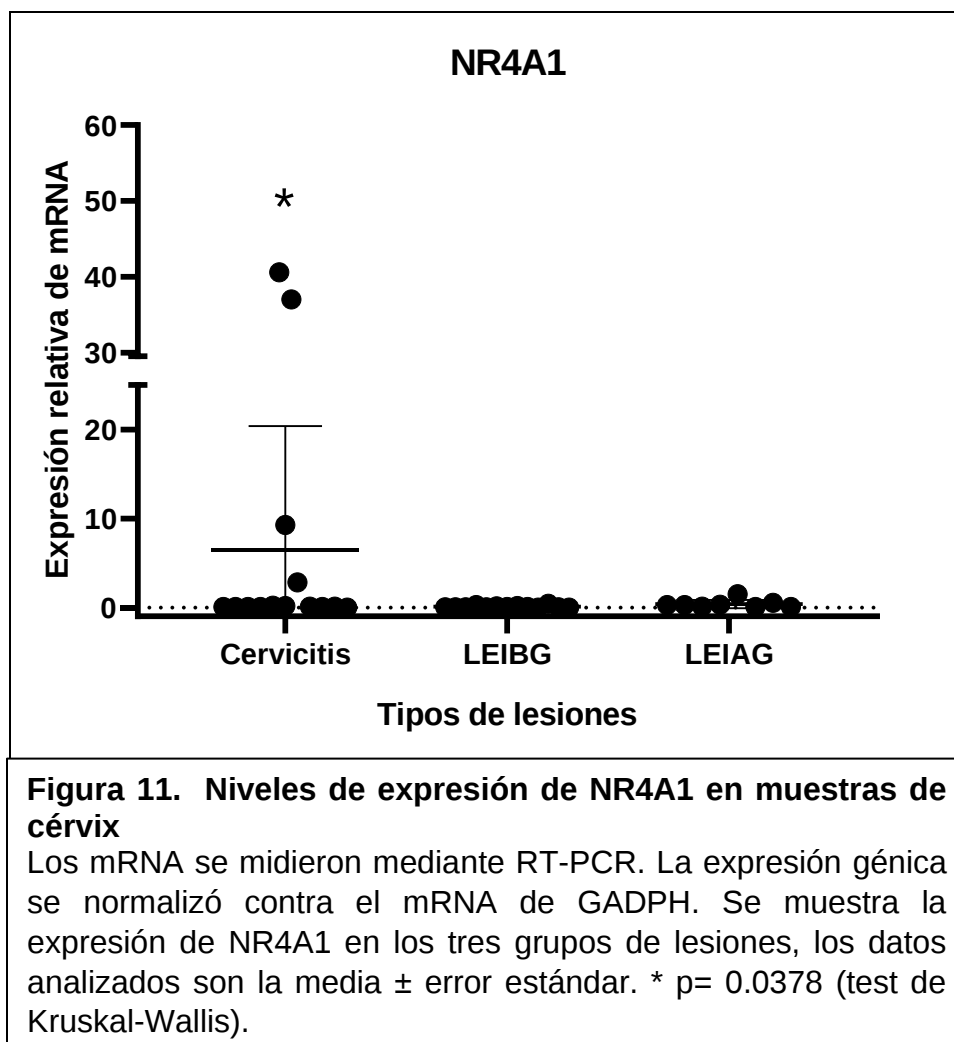
* RHP: Resultado Histopatológico

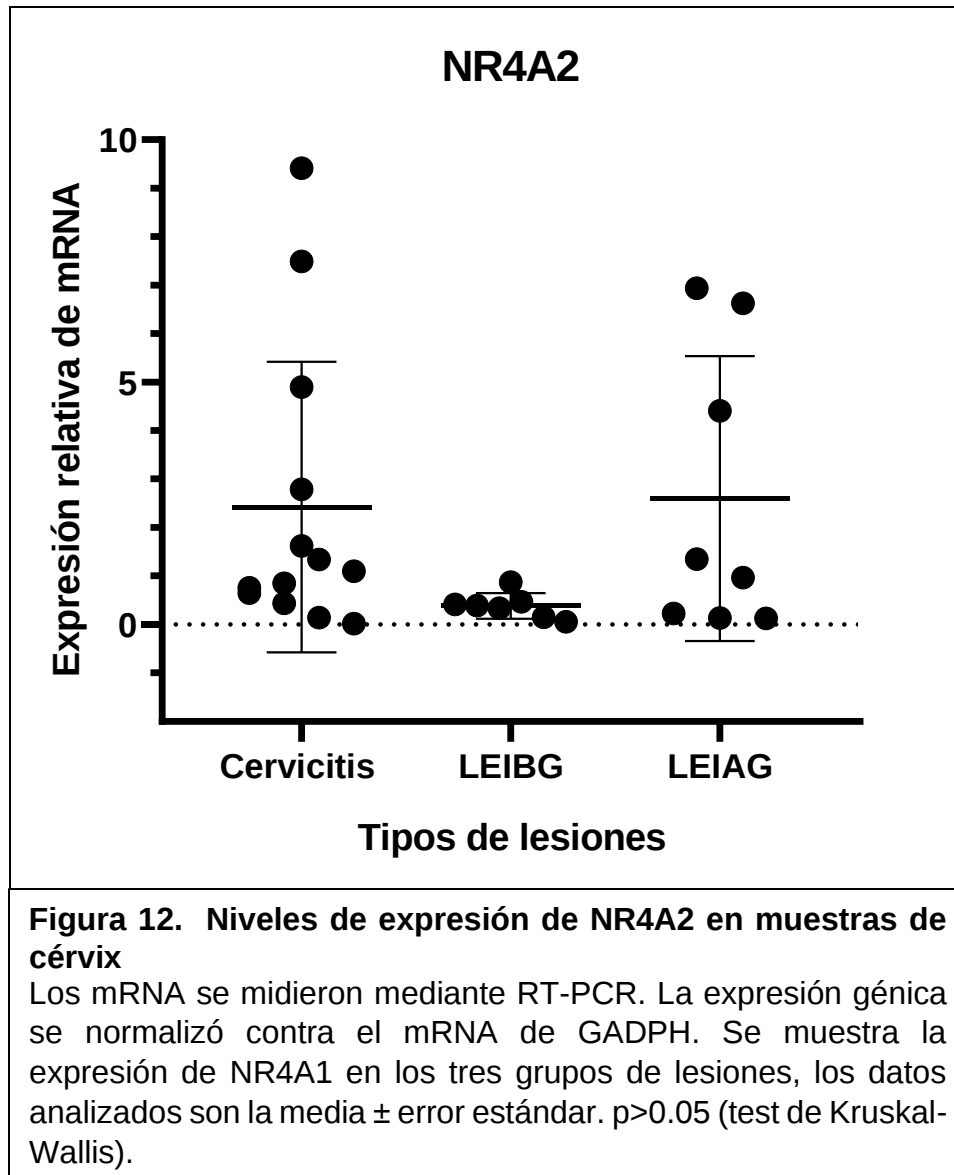
** NIC: Neoplasia Intraepitelial cervical

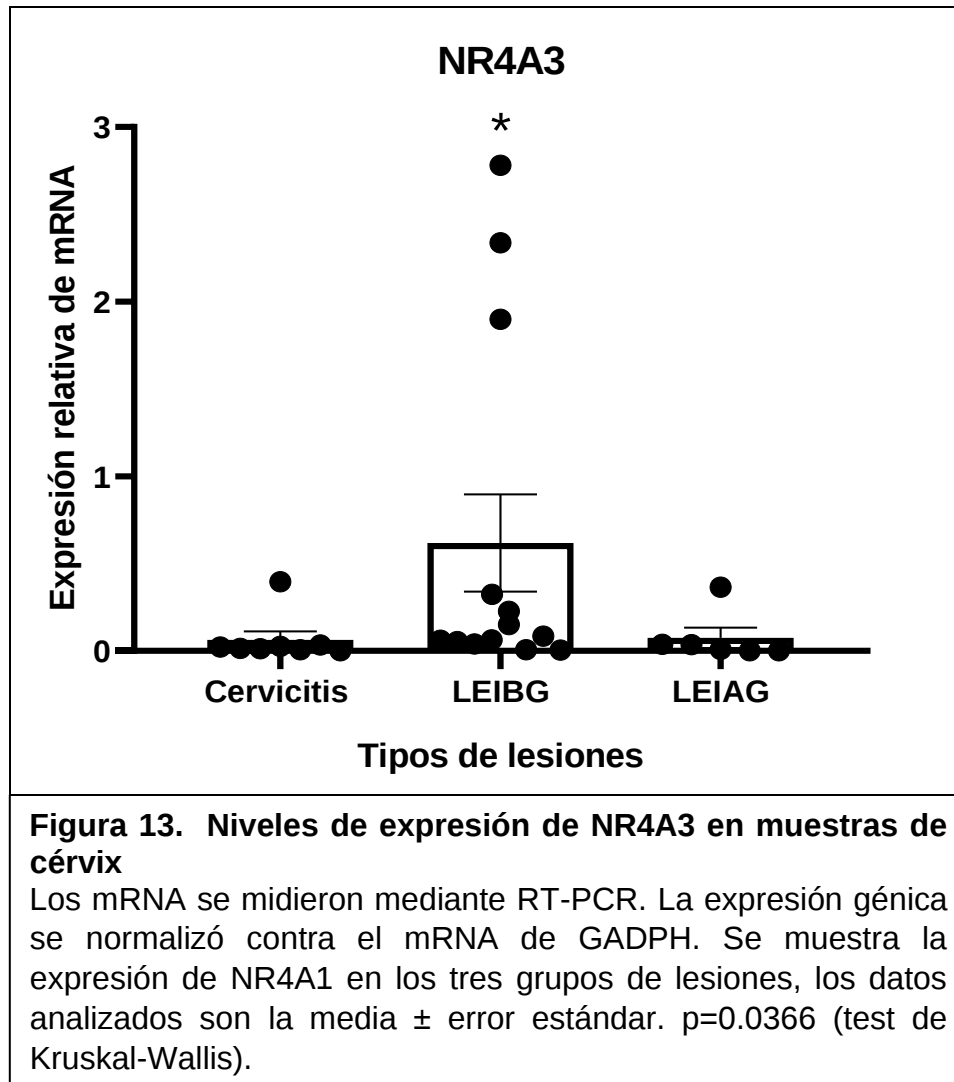
8.3 Expresión de los receptores NR4A1, NR4A2 y NR4A3

Los receptores huérfanos NR4A1, NR4A2 y NR4A3 son expresados en tejido cervical. NR4A1 se ve sobre expresado significativamente en cervicitis al compararla con LIEBG y LIEAG ($p=0.0378$) (figura 10). NR4A2 se encontró expresado tanto en cervicitis como en LIEAG, en comparación con las LIEBG, pero

este resultado no fue estadísticamente significativo (figura 11). NR4A3 se encontró significativamente expresado en LIEBG con una $p = 0.0366$ (figura 12).







9. Discusión

El presente estudio describe por primera vez el análisis de la expresión génica de los receptores NR4A en muestras de cérvix con lesiones premalignas obtenidas de pacientes a las que se les realizó colposcopia y toma de biopsia cervical, indicada debido a que presentaron previamente alteraciones en el resultado de la citología cervical. Los receptores NR4A1, NR4A2 y NR4A3 conforman una subfamilia de receptores nucleares que pueden ser activados por hormonas peptídicas, factores de crecimiento, citocinas, estímulos fisiológicos, estrés celular e inflamación (Safe et al., 2021). Estos receptores son capaces de detectar cambios en las células y generar cambios genómicos mediante la represión o activación de genes que

resultan en cambios fisiológicos y patológicos como la inflamación y, posteriormente, el cáncer (Herring et al., 2019). El mecanismo por el cual estos receptores son capaces de regular la expresión génica es mediante la formación de monómeros o heterodímeros, estas moléculas se unen directamente a las regiones promotoras de los genes en donde se encuentra un elemento de respuesta, lo que resulta en un aumento o disminución en la expresión de genes que participan en el control de vías de señalización relacionadas con la inflamación crónica y el cáncer (Crean & Murphy, 2021; Safe & Karki, 2021). Por lo tanto, los niveles de expresión, localización celular, y el ambiente celular tienen influencia en el funcionamiento y expresión tejido-específico de los receptores de esta familia (Crean & Murphy, 2021).

En nuestro estudio, la gran mayoría de estas pacientes presentaron cervicitis, otras presentaron LEIBG y, en menor proporción, LEIAG. La edad media de las pacientes con cervicitis fue de 32.3 años, mientras que la de las pacientes con LEIBG fue de 34.9 y la de las LEIAG fue de 29.8, encontrando que tenemos una población afectada a edades más tempranas en comparación con otros estudios en el que las LEIBG se encuentran a los 41 años y las LEIAG a los 45.8 años, esto probablemente porque nos encontramos en un país con altos índices de infección por VPH en la que las mujeres se exponen más tempranamente (Jahic & Hadzimehmedovic, 2020). A su vez, observamos que estas pacientes comparten los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de cáncer cervicouterino como lo son un IVSA temprano, con una media de 16 años y la falta de uso a un método anticonceptivo de barrera, ya que únicamente el 13.3% reportó usarlo. Con base en la antropometría, gran parte de nuestras pacientes tuvieron un IMC elevado, con el 31.1% de la población clasificada como sobrepeso y el 44.4% como obesidad., lo cual está fuertemente relacionado con un screening ineficaz, lo cual puede retardar la detección de cáncer cervicouterino (Gnade et al., 2020).

Respecto a la expresión génica, observamos que existe un aumento de la expresión de NR4A1 en mujeres con cervicitis en comparación con las mujeres que

presentaron LEIBG y LEIAG. El mRNA de NR4A1, usualmente, es inducido de manera rápida pero transitoria, por múltiples estímulos, mientras que la expresión proteica es más lenta pero persistente. Una de las vías que ha sido identificada en la respuesta inflamatoria del sistema inmune, es a través de NFkB (Lith & de Vries, 2021), por lo cual proponemos que este aumento en la expresión de NR4A1 podría ser estimulada por la respuesta inflamatoria en células inmunes como linfocitos y macrófagos del tejido cervical, ya que su sobreexpresión que ha visto relacionada con una respuesta inflamatoria aguda en varios tejidos, en donde se ha descrito un papel ambivalente de este receptor en procesos inflamatorios, promoviendo la respuesta aguda en procesos agudos pero regulando la respuesta a largo plazo (Muntinga et al., 2022).

Por otra parte, diversos estudios han reportado que la función desordenada de las células del estroma, la alteración en la señalización celular y la secreción de factores paracrinós se han relacionado con la inflamación y, en consecuencia, con la aparición de diversos tipos de cáncer incluyendo el CaCU (Hiwa et al., 2021; Li et al., 2015; Moss & Blaser, 2005).

No hubo cambios significativos respecto al receptor NR4A2, aunque se observa una tendencia a la sobreexpresión en cervicitis y LEIAG en contraste con NR4A3, el cual se muestra importantemente expresado en LEIBG, pero no en cervicitis ni en LEIAG, esto pudiera explicarse por la redundancia funcional que presentan estos receptores (Cheng et al., 1997; Dubey et al., 2018).

Adicionalmente existe evidencia de que los receptores NR4A son capaces de generar cambios celulares y modificar el microambiente celular generando respuestas inflamatorias, angiogénesis y alterar la inmunidad de células cancerosas lo que probablemente explique el aumento en la expresión génica que observamos en los tejidos que analizamos en este estudio y no podemos descartar que los receptores estén participando no solo en el desarrollo de cáncer sino también en el desarrollo de lesiones premalignas (Han & Cao, 2012; Safe et al., 2014).

10. Conclusión

En resumen, concluimos que los receptores huérfanos NR4A1, NR4A2 y NR4A3 se expresaron en muestras de cuello uterino y que su expresión puede verse modificada en contextos de inflamación o bien, en lesiones premalignas. Es la primera vez que se analiza la expresión de estos receptores en muestras de tejido de cérvix humano en lesiones premalignas y debe considerarse que participan en los mecanismos involucrados en inflamación y en el desarrollo de cáncer cervicouterino.

11. Bibliografía

- Baamer, W. O., Anfinan, N., Sait, M., Baghlaf, O., AlDardir, N., Sebghatallah, A., Alkhalili, B., Sulaimani, M., Alghamdi, R., & Sait, K. H., Sr. (2022). The Diagnosis of Cervical Dysplasia in a University Hospital Using Pap Smear and Colposcopy in the Western Region of Saudi Arabia: A Correlational Study. *Cureus*, 14(3), e23242. <https://doi.org/10.7759/cureus.23242>
- Bedell, S. L., Goldstein, L. S., Goldstein, A. R., & Goldstein, A. T. (2020). Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. *Sex Med Rev*, 8(1), 28-37. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.09.005>
- Bhatla, N., Aoki, D., Sharma, D. N., & Sankaranarayanan, R. (2021). Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet*, 155 Suppl 1(Suppl 1), 28-44. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13865>
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Cheng, L. E. C., Chan, F. K. M., Cado, D., & Winoto, A. (1997). Functional redundancy of the Nur77 and Nor-1 orphan steroid receptors in T-cell apoptosis. *The EMBO Journal*, 16(8), 1865-1875-1875. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/emboj/16.8.1865>
- Crean, D., & Murphy, E. P. (2021). Targeting NR4A Nuclear Receptors to Control Stromal Cell Inflammation, Metabolism, Angiogenesis, and Tumorigenesis. *Front Cell Dev Biol*, 9, 1-10. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.589770>
- Crosbie, E. J., Einstein, M. H., Franceschi, S., & Kitchener, H. C. (2013). Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*, 382(9895), 889-899. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60022-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60022-7)
- Dubey, R., Malhotra, S. S., & Gupta, S. K. (2018). Forskolin-mediated BeWo cell fusion involves down-regulation of miR-92a-1-5p that targets dysferlin and protein kinase cAMP-activated catalytic subunit alpha. *Am J Reprod Immunol*, 79(6), e12834. <https://doi.org/10.1111/aji.12834>

Gnade, C. M., Hill, E. K., Botkin, H. E., Hefel, A. R., Hansen, H. E., Sheets, K. A., Mott, S. L., Hardy-Fairbanks, A. J., & Stockdale, C. K. (2020). Effect of Obesity on Cervical Cancer Screening and Outcomes. *J Low Genit Tract Dis*, 24(4), 358-362. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000570>

Han, Y. F., & Cao, G. W. (2012). Role of nuclear receptor NR4A2 in gastrointestinal inflammation and cancers. *World J Gastroenterol*, 18(47), 6865-6873. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i47.6865>

Herring, J. A., Elison, W. S., & Tessem, J. S. (2019). Function of Nr4a Orphan Nuclear Receptors in Proliferation, Apoptosis and Fuel Utilization Across Tissues. *Cells*, 8(11), 1-32. <https://doi.org/10.3390/cells8111373>

Hetemaki, I., Saari, V., Yohannes, D. A., Holopainen, E., Holster, T., Jokiranta, S., Mayranpaa, M. I., Virtanen, S., Makitie, O., Kekalainen, E., & Laakso, S. (2024). Increased type 1 inflammation in gynecologic cervicovaginal samples in patients with APS-1. *J Allergy Clin Immunol*, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.02.012>

Hibino, S., Kawazoe, T., Kasahara, H., Itoh, S., Ishimoto, T., Sakata-Yanagimoto, M., & Taniguchi, K. (2021). Inflammation-Induced Tumorigenesis and Metastasis. *Int J Mol Sci*, 22(11), 1-37. <https://doi.org/10.3390/ijms22115421>

Hiwa, R., Nielsen, H. V., Mueller, J. L., Mandla, R., & Zikherman, J. (2021). NR4A family members regulate T cell tolerance to preserve immune homeostasis and suppress autoimmunity. *JCI Insight*, 6(17), 1-22. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.151005>

Ibeanu, O. A. (2011). Molecular pathogenesis of cervical cancer. *Cancer Biol Ther*, 11(3), 295-306. <https://doi.org/10.4161/cbt.11.3.14686>

Jahic, M., & Hadzimehmedovic, A. (2020). Cytological, Colposcopic and Pathohistological Correlation of HSIL and ASC H Findings. *Med Arch*, 74(5), 381-383. <https://doi.org/10.5455/medarh.2020.74.381-383>

Ji, L., Gong, C., Ge, L., Song, L., Chen, F., Jin, C., Zhu, H., & Zhou, G. (2017). Orphan nuclear receptor Nurr1 as a potential novel marker for progression in human pancreatic ductal adenocarcinoma. *Exp Ther Med*, 13(2), 551-559. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3968>

Ke, N., Claassen, G., Yu, D. H., Albers, A., Fan, W., Tan, P., Grifman, M., Hu, X., Defife, K., Nguy, V., Meyhack, B., Brachat, A., Wong-Staal, F., & Li, Q. X. (2004). Nuclear hormone receptor NR4A2 is involved in cell transformation and apoptosis. *Cancer Res*, 64(22), 8208-8212. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-2134>

Kurakula, K., Koenis, D. S., van Tiel, C. M., & de Vries, C. J. (2014). NR4A nuclear receptors are orphans but not lonesome. *Biochim Biophys Acta*, 1843(11), 2543-2555. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2014.06.010>

Li, X. M., Lu, X. X., Xu, Q., Wang, J. R., Zhang, S., Guo, P. D., Li, J. M., & Wu, H. (2015). Nur77 deficiency leads to systemic inflammation in elderly mice. *J Inflamm (Lond)*, 12, 40. <https://doi.org/10.1186/s12950-015-0085-0>

Lith, S. C., & de Vries, C. J. M. (2021). Nuclear receptor Nur77: its role in chronic inflammatory diseases. *Essays Biochem*, 65(6), 927-939. <https://doi.org/10.1042/EBC20210004>

Ma, F., Liu, J., Lv, X., Liu, H. Z., Yang, P. C., & Ning, Y. (2022). Characterization of allergic inflammation in chronic uterine cervicitis. *Clin Exp Immunol*, 207(1), 44-52. <https://doi.org/10.1093/cei/uxab026>

Maxwell, M. A., & Muscat, G. E. (2006). The NR4A subgroup: immediate early response genes with pleiotropic physiological roles. *Nucl Recept Signal*, 4, e002. <https://doi.org/10.1621/nrs.04002>

McEvoy, A. N., Murphy, E. A., Ponnio, T., Conneely, O. M., Bresnihan, B., FitzGerald, O., & Murphy, E. P. (2002). Activation of nuclear orphan receptor NURR1 transcription by NF-kappa B and cyclic adenosine 5'-monophosphate response element-binding protein in rheumatoid arthritis synovial tissue. *J Immunol*, 168(6), 2979-2987. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.6.2979>

McMorrow, J. P., & Murphy, E. P. (2011). Inflammation: a role for NR4A orphan nuclear receptors? *Biochem Soc Trans*, 39(2), 688-693. <https://doi.org/10.1042/BST0390688>

Misund, K., Selvik, L.-K. M., Rao, S., Nørsett, K., Bakke, I., Sandvik, A. K., Lægreid, A., Bruland, T., Prestvik, W. S., & Thommesen, L. (2013). NR4A2 Is Regulated by Gastrin and Influences Cellular Responses of Gastric Adenocarcinoma Cells. *PLoS ONE*, 8(9), e76234. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076234>

Mix, K. S., McMahon, K., McMorrow, J. P., Walkenhorst, D. E., Smyth, A. M., Petrella, B. L., Gogarty, M., Fearon, U., Veale, D., Attur, M. G., Abramson, S. B., & Murphy, E. P. (2012). Orphan nuclear receptor NR4A2 induces synoviocyte proliferation, invasion, and matrix metalloproteinase 13 transcription. *Arthritis Rheum*, 64(7), 2126-2136. <https://doi.org/10.1002/art.34399>

Mohan, H. M., Aherne, C. M., Rogers, A. C., Baird, A. W., Winter, D. C., & Murphy, E. P. (2012). Molecular pathways: the role of NR4A orphan nuclear receptors in cancer. *Clin Cancer Res*, 18(12), 3223-3228. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2953>

Moss, S. F., & Blaser, M. J. (2005). Mechanisms of Disease: inflammation and the origins of cancer. *Nature Clinical Practice Oncology*, 2(2), 90-97. <https://doi.org/10.1038/ncponc0081>

Muntinga, C. L. P., de Vos van Steenwijk, P. J., Bekkers, R. L. M., & van Esch, E. M. G. (2022). Importance of the Immune Microenvironment in the Spontaneous Regression of Cervical Squamous Intraepithelial Lesions (cSIL) and Implications for Immunotherapy. *J Clin Med*, 11(5), 1-21. <https://doi.org/10.3390/jcm11051432>

Safe, S., Jin, U. H., Hedrick, E., Reeder, A., & Lee, S. O. (2014). Minireview: role of orphan nuclear receptors in cancer and potential as drug targets. *Mol Endocrinol*, 28(2), 157-172. <https://doi.org/10.1210/me.2013-1291>

Safe, S., & Karki, K. (2021). The Paradoxical Roles of Orphan Nuclear Receptor 4A (NR4A) in Cancer. *Mol Cancer Res*, 19(2), 180-191. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-20-0707>

Safe, S., Shrestha, R., & Mohankumar, K. (2021). Orphan nuclear receptor 4A1 (NR4A1) and novel ligands. *Essays Biochem*, 65(6), 877-886. <https://doi.org/10.1042/EBC20200164>

Small, W., Jr., Bacon, M. A., Bajaj, A., Chuang, L. T., Fisher, B. J., Harkenrider, M. M., Jhingran, A., Kitchener, H. C., Mileskin, L. R., Viswanathan, A. N., & Gaffney, D. K. (2017). Cervical cancer: A global health crisis. *Cancer*, 123(13), 2404-2412. <https://doi.org/10.1002/cncr.30667>

Solomon, D., Davey, D., Kurman, R., Moriarty, A., O'Connor, D., Prey, M., Raab, S., Sherman, M., Wilbur, D., Wright, T., Jr., Young, N., Forum Group, M., & Bethesda, W. (2002). The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*, 287(16), 2114-2119. <https://doi.org/10.1001/jama.287.16.2114>

Sun, L., Liu, M., Sun, G. C., Yang, X., Qian, Q., Feng, S., Mackey, L. V., & Coy, D. H. (2016). Notch Signaling Activation in Cervical Cancer Cells Induces Cell Growth Arrest with the Involvement of the Nuclear Receptor NR4A2. *J Cancer*, 7(11), 1388-1395. <https://doi.org/10.7150/jca.15274>

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

Vallejo-Ruiz, V., Gutierrez-Xicotencatl, L., Medina-Contreras, O., & Lizano, M. (2024). Molecular aspects of cervical cancer: a pathogenesis update. *Front Oncol*, 14, 1-8. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1356581>

Wang, Z., Benoit, G., Liu, J., Prasad, S., Aarnisalo, P., Liu, X., Xu, H., Walker, N. P., & Perlmann, T. (2003). Structure and function of Nurr1 identifies a class of ligand-independent nuclear receptors. *Nature*, 423(6939), 555-560. <https://doi.org/10.1038/nature01645>

Anexos

Anexo A. Acta de aprobación del Comité de Ética en Investigación



ENTIDAD: INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD
PÚBLICA DEL ESTADO DE B. C.
SECCIÓN: Hospital Materno Infantil de Mexicali.
NUMERO DE OFICIO: CDEI-0008-21

Asunto: Dictamen del Comité de Ética en Investigación

Dictamen

Tomando como base el título Segundo del reglamento de la Ley General de Salud, en materia de Investigación para la Salud, sobre los aspectos éticos de la Investigación en Seres Humanos, la cual en su artículo 13 a la letra dice: " Toda Investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respecto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar "y considerando como campo obligatorio el recibir analizar y dictaminar los protocolos de investigación canalizados por la autoridad competente, como marca el artículo 14, de la misma ley, Una vez analizado y discutido en la reunión del Comité de Enseñanza e Investigación el trabajo denominado:

"Análisis de la Expresión y Función de los receptores huérfanos NR4A2 y NR4A3 en Cancer Uterino", presentado por la M.en C. Rosa Patricia Cruz Nieves, Medico Especialista en Gineco-Obstetricia.

Se emite el siguiente dictamen:

- Este comité no encuentra impedimento para la realización del protocolo mencionado dada la naturaleza metodológica del proyecto de investigación, mismo que NO requiere muestras biológicas tomadas exprofeso para la realización del protocolo.
- Se dictamina por parte de este comité la aprobación para llevar a cabo el trabajo de investigación bajo consentimiento informado de quienes participen.

Se emite el presente dictamen a los Dieciseis días del mes de diciembre del dosmil veintiuno.

Dra. Isadora Clark Ordoñez
Presidenta del Comité Hospitalario de Ética en Investigación
del Hospital Materno Infantil de Mexicali

C.c.p Expediente

Av. De la Claridad s/n Col. Plutarco Elías Calles, C.P. 21376, Mexicali, B.C. Tel (686)564-16-40 Ext. 1641



Anexo B. Formato de la Carta de Consentimiento Informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPANTES DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Mexicali, B.C. Fecha:

Buen día, ISESALUD – UNEME y UABC estamos participando en una investigación la cual su objetivo es analizar que receptores participan en el cáncer cervicouterino. El propósito de esta ficha de consentimiento es dar a conocer a los participantes en esta investigación una explicación de cuál será su rol de participación.

La investigación es llevada a cabo por la doctora **Rosa Patricia Cruz Nieves**. El objetivo principal de este estudio es: **analizar los receptores huérfanos en pacientes con lesiones del cuello uterino, en la población de Baja California**. El estudio no tardará más de 45 minutos. Toda la información recopilada será estrictamente confidencial y quedarán bajo resguardo del investigador responsable, quien a su vez omitirá variables que hagan identificable a todos los participantes incluyendo a su familiar, variables como el nombre y dirección.

Le haremos una encuesta para obtener datos como su edad, género, talla, peso, enfermedades que padezca, medicamentos que tome, etc. La información que recopilamos se guardará por escrito, de modo que el investigador pueda utilizar estos datos en su investigación. Posteriormente le realizaremos una colposcopia (exploración vía vaginal para observar conducto vaginal y cuello del útero) la cual no tomará más de 10 minutos y no generará dolor, su propósito es para evaluar si existen lesiones en esta área y tomar muestras necesarias para su análisis y estudio. En algún momento de la investigación te ofreceremos una prueba para detección del virus de papiloma en sangre de manera gratuita. En caso de aceptar, se te sacará sangre de alguna vena del brazo para analizarla.

La participación en este estudio es **estrictamente voluntaria**. La información que se recoja será **confidencial** y de **manera anónima**, además de que no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación. Sus respuestas al cuestionario serán codificadas usando un número de identificación y por lo tanto, serán anónimas.

No vamos a pagarte por participar, es sólo si tú quieres. Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas en cualquier momento durante su participación en él. Si ya estando en el estudio, decides que no quieres seguir, sólo tienes que decirlo. Participes o no, puedes seguir viniendo a esta clínica y recibir todos los servicios como siempre.

Le agradecemos su participación.

Nombre completo y firma del participante:

Acepto participar voluntariamente en esta investigación, conducida por la doctora Rosa Patricia Cruz Nieves. He sido informado (a) sobre el objetivo del estudio.

*(la información obtenida en este estudio sobre la identidad del participante, así como todos los datos personales, representan información confidencial, y serán

manejados de conformidad con el artículo 18, 19 y 21 de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública y Gubernamental).

.

Firma del participante

Firma del testigo

Formulario de consentimiento

1. Confirmando que he leído y entendido la hoja de información, con fecha en la Ciudad de Mexicali a, ____ de _____ del 2022. Del proyecto: "receptores huérfanos acoplados a proteínas g en pacientes con diagnóstico o no de cáncer cervicouterino, en la población de Baja California." He tenido la oportunidad de considerar la información, hacer preguntas y que dichas preguntas se contesten de manera satisfactoria.

☐

2. Doy mi consentimiento para formar parte de este estudio, mediante la realización de una encuesta y exploración vía vaginal.

☐

3. Mi participación es voluntaria y he sido informado que puedo retirarme en cualquier momento de la investigación si así lo deseo.

☐

4. Autorizo que se registre de manera anónima cualquier opinión que exprese y se utilice en informes y análisis posteriores.

☐

5. Entiendo que el equipo de investigación/las autoridades regulatorias y/o pueden consultar cualquiera de los datos recolectados durante el estudio, Autorizo a estas personas a tener acceso a mis datos.

☐

Nombre del
participante

Firma

Fecha

Nombre Testigo 1

Firma Testigo 2

Fecha

AVISO DE PRIVACIDAD

El presente Aviso de Privacidad tiene como objeto informarle sobre el tratamiento que se le dará a sus datos personales cuando los mismos son recabados, utilizados y almacenados; conforme a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, vigente en México a la fecha.

Responsable del tratamiento de sus datos personales:

El responsable de protección de datos personales, así como de los datos que se recaban en los consultorios con motivo de la consulta médica, es la dra. Rosa Patricia Cruz Nieves, titular del desarrollo del proyecto: "Análisis de la expresión y función de los receptores huérfanos NRF4A1,2 y 3 en cáncer cervicouterino" con domicilio en la Facultad de Medicina Campus Mexicali de la Universidad autónoma de Baja California, con domicilio en Humberto Torres Sanginés, s/n, 21100, centro cívico Mexicali, B.C. México.

Usted podrá ejercer sus derechos de Acceso, Rectificación, Cancelación y/u Oposición contactando directamente al responsable en el correo electrónico: cruz.rosa@uabc.edu.mx o en la dirección mencionada. La solicitud deberá contener y acompañar lo que señala la ley en su artículo 29.

Datos personales que se recaban:

Los datos que se podrán recabar y, en su caso, tratar, son los siguientes:

- Nombre completo de usted, de su cónyuge (si aplica) y/o familiar responsable (si aplica).
- Edad de usted y de su cónyuge o del familiar responsable (si aplica)
- Fecha de nacimiento de usted y de su cónyuge.
- Estado Civil.
- Domicilio.
- Correo electrónico.
- Teléfono particular, del trabajo y celular.
- Forma de contacto preferida.
- Información sobre cómo se enteró de los servicios médicos profesionales de la Dra. Rosa Patricia Cruz Nieves

Estos datos son considerados como sensibles según la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

Podrán tratarse otros datos personales, sensibles y no sensibles, que no se incluyan en las listas anteriores siempre y cuando dichos datos se consideren de la misma naturaleza y no sean excesivos respecto a las finalidades para las cuales se recaban.

En la recolección de datos personales se siguen todos los principios que marca la ley (art. 6): Licitud, calidad, consentimiento, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad.

Finalidades del tratamiento de los datos personales:

Se recaban, utilizan y almacenan sus datos personales, en la medida en que las leyes aplicables lo permiten, para llevar a cabo lo siguiente:

- Cumplimiento con obligaciones de salud y otras obligaciones legales.
- Contacto con usted para:
 - Concertar citas, así como informarle de cambios de fecha, horario y ubicación de las consultas médicas.
 - Proporcionar información sobre exámenes médicos practicados.

- Ampliar información sobre su padecimiento.
- Evaluar la calidad del servicio brindado.
- Conformación del expediente médico.

No se podrá hacer uso de sus datos personales para otras finalidades diferentes a las descritas a menos que dichas finalidades sean compatibles y puedan considerarse análogas a las anteriores- salvo que medie un cambio en este aviso de privacidad.

En caso de que exista algún cambio en este aviso de privacidad, lo comunicaremos de la siguiente manera: (a) enviándole un correo electrónico a la cuenta que ha registrado en este portal, su expediente y/o (b) publicando una nota visible en nuestra sede. No seremos responsables si usted no recibe la notificación de cambio en el aviso de privacidad debido a algún problema con su cuenta de correo electrónico o de transmisión de datos por internet. Por su seguridad, revise en todo momento que así lo desee el contenido de este aviso de privacidad en nuestra sede. El administrador del proyecto se reserva el derecho de cambiar este Aviso de Privacidad en cualquier momento.

Seguridad de los datos personales:

Se han implementado las medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger sus datos personales y evitar su daño, pérdida, alteración, destrucción, transferencia o el uso, acceso o tratamiento no autorizado.

Únicamente el personal autorizado, que ha cumplido y observado los correspondientes requisitos de confidencialidad, podrá participar en el tratamiento de sus datos personales. El personal autorizado tiene prohibido permitir el acceso de personas no autorizadas y/o utilizar sus datos personales para fines distintos a los establecidos en el presente Aviso de Privacidad.

Sus datos personales serán tratados únicamente por el tiempo necesario a fin de cumplir con las finalidades descritas y/o de conformidad con lo que establezcan las disposiciones legales aplicables.

Comunicaciones y Transferencias de datos personales:

No se cederán, venderán o transferirán sus datos personales a terceros, sin su consentimiento previo.

Derechos que le corresponden:

Usted como titular de datos personales podrá ejercitar sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición respecto al tratamiento de sus datos personales. Asimismo, podrá revocar, en todo momento, el consentimiento que haya otorgado y que fuere necesario para el tratamiento de sus datos personales. A manera de referencia, a continuación, se describen los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición:

A través de su derecho de acceso usted podrá solicitar se le informe qué tipo de datos personales están siendo tratados en el proyecto médico de la dra. Rosa Patricia Cruz Nieves, el origen de dichos datos y las comunicaciones que se hayan realizado con los mismos.

Por virtud del derecho de rectificación usted puede solicitar se corrijan o completen los datos personales que sean incorrectos o estén incompletos y que obren en su expediente médico. Usted tendrá la obligación de informar al responsable de

proyecto cuando deba hacerse un cambio o corrección en sus datos personales y este hecho sólo sea de su conocimiento.

Cuando sus datos personales hayan dejado de ser necesarios para los fines para los cuales se recabaron, usted podrá solicitar, por medio de su derecho de cancelación, que los mismos sean cancelados si es que aún se conservaran en las bases de datos del responsable del proyecto. El proceso de cancelación irá precedido de un periodo de bloqueo mediante el cual únicamente se almacenarán sus datos por un tiempo, equivalente al plazo de prescripción de las acciones que dieron origen al tratamiento de sus datos personales o el periodo que por ley se establezca. Existen casos en que los datos personales no pueden ser cancelados por disposición de ley.

Por virtud de su derecho de oposición, podrá oponerse al tratamiento de sus datos personales, cuando exista una causa legítima para ello, incluso habiendo expresado anteriormente su consentimiento para dicho tratamiento.

Cambios al Aviso de Privacidad:

El proyecto médico de la Dra. Cruz Nieves se reserva el derecho de enmendar o modificar el presente Aviso de Privacidad como estime conveniente, por ejemplo, para cumplir con cambios a la legislación sobre protección de datos o de salud. El responsable del proyecto le informará y pondrá a su disposición el Aviso de Privacidad actualizado cuando se le hagan cambios significativos al mismo, así como cuando se requiera recabar su consentimiento. La versión actualizada del Aviso de Privacidad estará disponible en la sede del proyecto.

Departamento de Protección de Datos:

Usted podrá dirigir cualquier pregunta o comentario respecto del presente Aviso de Privacidad o ejercitar los derechos que por la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares le correspondan, ante el responsable de los datos. Este Aviso de Privacidad cumple con los requisitos que marca la ley (arts. 15 y 16).

Mexicali, Baja California a 3 de enero del 2022.

FECHA: ____ / ____ / 2022

**CUESTIONARIO DE HISTORIAL DE SALUD PARA PARTICIPANTES DEL
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN “ANÁLISIS DE RECEPTORES NUCLEARES
HUÉRFANOS EN CÁNCER CERVICOUTERINO”**

FICHA IDENTIFICACIÓN:

NOMBRE: _____. EDAD: _____.

LUGAR DE NACIMIENTO: _____. FECHA DE NACIMIENTO:

_____. ESTADO CIVIL: ☐ SOLTERA ☐ CASADA ☐

DIVORCIADA ☐ VIUDA. OCUPACIÓN: _____. NÚMERO DE

TELÉFONO: _____

ANTECEDENTES HEREOFAMILIARES

**PATOLOGIA SI FAMILIAR AFECTADO (MADRE, PADRE,
ABUELOS, HIJOS)**

DIABETES ☐

HIPERTENSIÓN ARTERIAL ☐

CÁNCER CERVICOUTERINO ☐

CÁNCER DE MAMA ☐

OTRO TIPO DE CÁNCER ☐

OTRA /ESPECIFIQUE ☐

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS

☐ **CIRUGIAS:**

☐ **HOSPITALIZACIONES:**

☐ **ALERGIAS:**

ENFERMEDADES:

☐ HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA, ☐ ARTRITIS, ☐ DIABETES MELLITUS,

☐ PATOLOGÍA RENAL, ☐ PATOLOGÍA HEPATICA, ☐ PATOLOGÍA CARDIACA,

☐ PATOLOGÍA PULMONAR, ☐ TRASTORNO COAGULACIÓN, ☐ TRASTORNO

TIROIDES, ☐ ENFERMEDAD TRANSMISIÓN SEXUAL, ☐ VIH+, ☐ CÁNCER

(ESPECIFIQUE) _____.

☐ OTRO (ESPECIFIQUE): _____

EN CASO DE MARCAR UNA CASILLA ESPECIFIQUE DE QUE PATOLOGIA SE TRATA DE SER NECESARIO:

MEDICAMENTOS:

MEDICAMENTO	DOSIS	FRECUENCIA

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS

TABAQUISMO: ☐ NUNCA, ☐ ANTES: _____ CUÁNTOS AÑOS / _____ #
CIGARRILLOS, ☐ SÍ: _____ AÑOS / _____ PAQUETES AL DÍA / _____ SEMANA.

ALCOHOL: ☐ NUNCA, ☐ ANTES: _____ CUANTOS AÑOS / _____ CANTIDAD
APROXIMADA, ☐ SÍ: _____ AÑOS / _____ CANTIDAD AL DÍA / SEMANA.

DROGAS: ☐ NUNCA, ☐ ANTES, ☐ SÍ

TIPO: _____

CONSUMO DE CAFEÍNA: ☐ SÍ: CANTIDAD AL DÍA EN TAZAS _____ ☐ NO

ESTILO DE VIDA: ¿ESTÁ SIGUIENDO UNA DIETA ESPECÍFICA? ☐ SÍ ☐ NO
SI LA RESPUESTA ES AFIRMATIVA, ¿QUÉ TIPO DE DIETA ES?

¿HACE EJERCICIO REGULARMENTE? ☐ SÍ ☐ NO

SI LA RESPUESTA ES AFIRMATIVA, ¿QUÉ TIPO DE EJERCICIO?

_____ DÍAS/SEMANA: _____ HORAS/DÍA:

INMUNIZACIONES: ☐ COMPLETAS, ☐ INCOMPLETAS

ANTECEDENTES GINECOBSTETRICOS

HISTORIA MENSTRUAL

1. MENARCA: _____ AÑOS.

2. PERÍODO MENSTRUALES: ☐ REGULARES ☐ IRREGULARES,
ESPECIFIQUE: _____

3. ¿HAY SANGRADO O MANCHADO ENTRE LOS PERÍODOS? ☐ SÍ ☐ NO

4. ¿HAY SANGRADO O MANCHADO DESPUÉS DE LAS RELACIONES
SEXUALES? ☐ SÍ ☐ NO

5. PRIMER DÍA DEL ÚLTIMO PERÍODO MENSTRUAL: _____

6. ¿TIENE DOLOR CON LOS PERÍODOS? ☐ SÍ ☐ NO ☐ DE VEZ EN CUANDO
SÍ ES ASÍ, ES: ☐ ANTES DE LA MENSTRUACIÓN ☐ DURANTE LA
MENSTRUACIÓN ☐ AMBAS

HISTORIA SEXUAL

1. INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA: _____
2. NÚMERO DE PAREJAS SEXUALES: _____
3. ¿ACTUALMENTE TIENE UNA PAREJA SEXUAL? ☐ NO ☐ SÍ, ☐ HOMBRE ☐ MUJER
4. EMBARAZOS ☐ NO ☐ SÍ, # EMBARAZOS: _____

HISTORIA ANTICONCEPTIVA

A QUÉ EDAD COMENZÓ A UTILIZAR MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS:

_____.

MÉTODO ANTICONCEPTIVO	AÑOS DE USO

¿QUÉ MÉTODO(S) ANTICONCEPTIVO(S) USA ACTUALMENTE?

HISTORIAL DE PAPANICOLAOU/MAMOGRAFÍA

1. FECHA DEL ÚLTIMO PAPANICOLAOU: _____ ☐ NORMAL ☐ ANORMAL
2. ¿HA TENIDO UN PAPANICOLAOU ANORMAL? ☐ NO ☐ SÍ
3. ¿HA RECIBIDO TRATAMIENTO PARA UN PAPANICOLAOU ANORMAL? ☐ NO ☐ SÍ
4. SI ES ASÍ, ¿QUÉ TIPO(S) DE TRATAMIENTO HA RECIBIDO?

5. FECHA DE LA ÚLTIMA MAMOGRAFÍA: _____ ☐ NORMAL ☐ ANORMAL

6. ¿HA TENIDO UNA MAMOGRAFÍA ANORMAL? ☐ NO ☐ SÍ

EXPLORACIÓN FÍSICA

SIGNOS VITALES TA _____ FC _____ FR _____ TEMP _____
SATO2 _____

ANTROPOMETRÍA: PESO _____, TALLA _____

HALLAZGOS COLPOSCOPIA:

RESULTADOS DE PCR DE VPH

Anexo C. Artículo de Investigación

Ref.: Ms. No. **EUROX-24-182R1**, Title: Analysing the Gene Expression Profiles of the Orphan Nuclear Receptors NR4A1, NR4A2 and NR4A3 in Premalignant L

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology: X

Dear Dr Ruiz,

I am pleased to tell you that your work has now been accepted by the Editor-in-Chief for the European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology: X that we process your paper in the correct journal that you have chosen.

Your manuscript is now forwarded to Elsevier Production.

We appreciate and value your contribution to European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology: X. We regularly invite authors of recently the journal's reviewer pool, you have now been added to it. We look forward to your continued participation in our journal, and we hope you will consider us again.

We encourage authors of original research papers to share the research objects – including raw data, methods, protocols, software, hardware and other outputs journals can help you do this is available at https://www.elsevier.com/authors/tools-and-resources/research-elements-journals?dgcid=ec_em_research_element

With kind regards,

Professor Janesh Gupta, MSc, MD, FRCOG
Editor-in-Chief
European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology: X

Articles in press

Articles in press are accepted, peer reviewed articles that are not yet assigned to volumes/issues, but are citable using DOI. [Note to users](#)

Actions for selected articles

[Select all](#) / [Deselect all](#)

 Download PDFs

 Export citations

 Show all article previews

Receive an update when the latest issues in this journal are published

 [Sign in to set up alerts](#)

☐ Research article  Open access

A new uterine endometrium preservation hysteroscopic myomectomy: Introduction of improved procedures and a retrospective analysis of 94 cases.

Wataru Isono, Masanori Maruyama
In Press, Journal Pre-proof, Available online 14 November 2024

 [View PDF](#) [Article preview](#) 

☐ Research article  Open access

Analysing the Gene Expression Profiles of the Orphan Nuclear Receptors NR4A1, NR4A2 and NR4A3 in Premalignant Lesions of the Cervix and Cervicitis

Rosa P. Cruz-Nieves, Gladys E. Ramírez-Rosales, Javier González-Ramírez, Fausto Sánchez-Muñoz, Armando Ruiz-Hernández
In Press, Journal Pre-proof, Available online 13 November 2024

 [View PDF](#) [Article preview](#) 

Journal Pre-proof

Analysing the Gene Expression Profiles of the Orphan Nuclear Receptors NR4A1, NR4A2 and NR4A3 in Premalignant Lesions of the Cervix and Cervicitis

Rosa P. Cruz-Nieves, Gladys E. Ramírez-Rosales, Javier González-Ramírez, Fausto Sánchez-Muñoz, Armando Ruiz-Hernández



PII: S2590-1613(24)00075-9

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurox.2024.100355>

Reference: EUROX100355

To appear in: *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology: X*

Received 7 August 2024

date:

Revised 1 November 2024

date:

Accepted 11 November 2024

date:

Please cite this article as: Rosa P. Cruz-Nieves, Gladys E. Ramírez-Rosales, Javier González-Ramírez, Fausto Sánchez-Muñoz and Armando Ruiz-Hernández, Analysing the Gene Expression Profiles of the Orphan Nuclear Receptors NR4A1, NR4A2 and NR4A3 in Premalignant Lesions of the Cervix