



**BENEMÉRITA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

**EVALUACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE
SIALILTRANSFERASAS Y DE ÁCIDO SIÁLICO ASOCIADA
CON LA SEÑALIZACIÓN ESTROGÉNICA EN CÉLULAS DE
CÁNCER DE CÉRVIX ESCAMOSO**

Tesis que para obtener el título de

LICENCIADA EN BIOTECNOLOGÍA

PRESENTA:

CAMPOS TZOMPANTZI JACQUELINE

DIRECTORA: DRA. MARTINEZ MORALES LAURA

PATRICIA

CO DIRECTORA: DRA. MILFLORES FLORES

LORENA



ENERO, 2026

AGRADECIMIENTOS

En palabras de Cicerón “La gratitud no sólo es la mayor de las virtudes, si no que engendra todas las demás” deseo expresar mi profundo agradecimiento a mis directoras de tesis la Dra. Laura Patricia Martínez Morales y a la Dra. Lorena Milflores Flores que me acompañaron, guiaron, apoyaron y confiaron en mí durante este camino.

Así mismo, agradezco a la Dra. Verónica Vallejo Ruiz por brindarme todo su apoyo y facilidades en los equipos y reactivos para realizar la etapa experimental en el Centro de Investigaciones Biomédicas de Oriente IMSS, Metepec.

A lo largo de este proceso de formación, encontré personas cuyo apoyo fue esencial, muchas gracias a mis compañeros de laboratorio por todos sus comentarios alentadores durante este tiempo, así como reconozco y agradezco a mi universidad por brindarme las instalaciones y equipos para poder realizar mi trabajo.

A cada uno de ustedes, les manifiesto mi sincera gratitud debido a que no habría sido posible sin la colaboración, guía y respaldo de cada uno durante este proceso académico.

DEDICATORIA

Con profundo respeto, cariño y gratitud quiero dedicar este logro a quienes han sido mi pilar en este camino.

A mi mamá, cuyo amor, sacrificio y apoyo incondicional fue la base de mi resiliencia en este camino. Gracias por estar en cada etapa de este proceso, por involucrarte tanto y enseñarme que todo es posible siempre y cuando tu confíes en ti mismo.

A mis abuelitos Fer y Lupita, por todo el cariño, el gran apoyo que me han brindado y por ser parte fundamental de la persona que soy hoy.

A mis compañeros de vida Dani y Gael, por formar parte fundamental de mi historia y hacer de esta etapa algo más fácil.

Gracias familia por ser el cimiento firme sobre el cual construí cada paso de este camino. Sus palabras de aliento, su ejemplo silencioso y su presencia constante han sido tan esenciales como cualquier conocimiento aprendido. Este trabajo no es solo un reflejo de mi esfuerzo, sino también del amor, los valores y el respaldo incondicional que siempre encontré en ustedes.

A mis amigos, porque sin duda siempre estuvieron ahí para darme una mano y el mejor consejo.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	2
DEDICATORIA	3
ABREVIATURAS	9
RESUMEN	13
MARCO TEÓRICO	15
1. CÁNCER DE CÉRVIX	15
1.1 INCIDENCIA Y MORTALIDAD	15
1.2 FACTORES DE RIESGO	16
1.3 ANATOMÍA DEL CUELLO UTERINO	18
1.4 ESTADIFICACIÓN Y TRATAMIENTOS	21
1.5 CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA	25
1.6 CLASIFICACIÓN MOLECULAR	25
2. ESTRÓGENO	26
2.1 CARACTERIZACIÓN	26
2.2 BIOSÍNTESIS DE ESTRÓGENOS	28
2.3 RECEPTORES ESTROGÉNICOS	30
2.4 SEÑALIZACIÓN ESTROGÉNICA	33
2.4.1 SEÑALIZACIÓN ESTROGÉNICA GENÓMICA DIRECTA	34
2.4.2 SEÑALIZACIÓN ESTROGÉNICA GENÓMICA INDIRECTA	35
2.4.3 VÍA INDEPENDIENTE DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENO	36
2.4.4 VÍA INDEPENDIENTE DEL ESTRÓGENO	36
2.4.5 FOXP1 Y PGR COMO GENES DIANA DE LA SEÑALIZACIÓN ESTROGÉNICA	37
2.5 MODIFICACIONES EPIGENÉTICAS MEDIADAS POR ESTRÓGENO	38
2.5.1 METILACIÓN Y DESMETILACIÓN DEL ADN POR ESTRÓGENO	38

2.5.2 MODIFICACIÓN POSTRADUCCIONAL DE HISTONAS POR ESTRÓGENO	41
2.6 SEÑALIZACIÓN ESTROGÉNICA EN CÉRVIX, CÁNCER Y CÁNCER DE CÉRVIX	42
3. GLICOSILACIÓN	43
3.1 CLASIFICACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS GLICANOS	45
4. SIALILACIÓN	46
4.1 SÍNTESIS DEL ÁCIDO SIÁLICO	49
4.2 SIALILTRANSFERASAS	51
4.3 SIALILACIÓN EN CÁNCER DE CÉRVIX	53
ANTECEDENTES	55
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	58
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	58
HIPÓTESIS	59
OBJETIVO GENERAL	59
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	59
MATERIAL Y MÉTODOS	60
ESTRATEGIA EXPERIMENTAL	60
ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO	60
POBLACIÓN DE ESTUDIO DE CÁNCER DE CÉRVIX	60
CREACIÓN DE BASE DE DATOS DE GENES DE SIALILTRANSFERASAS Y DE GENES DIANA DE LA	
SEÑALIZACIÓN ESTROGÉNICA A ANALIZAR	61
MAPAS DE CALOR Y AGRUPAMIENTO JERÁRQUICO	61
DIAGRAMA DE VENN	62
IDENTIFICACIÓN DE POSIBLES ERES EN LAS REGIONES PROMOTORAS DE GENES DE	
SIALILTRANSFERASAS	62

ANÁLISIS <i>IN VITRO</i>	63
CULTIVO DE LÍNEAS CELULARES	63
TINCIÓN FLUORESCENTE DE ÁCIDO SIÁLICO CON LECTINAS	63
TRATAMIENTO DE LAS CÉLULAS CON ESTRADIOL	65
ANÁLISIS DE IMÁGENES DE TINCIONES FLUORESCENTES	65
ANÁLISIS ESTADÍSTICOS	66
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	67
IDENTIFICACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE GENES QUE CODIFICAN PARA SIALILTRANSFERASAS ASOCIADAS A LOS COMPONENTES DE LA SEÑALIZACIÓN ESTROGÉNICA EN CÁNCER DE CÉRVIX	67
IDENTIFICACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE GENES DE SIALILACIÓN ASOCIADOS AL GRUPO MOLECULAR HORMONAL EN CÁNCER DE CÉRVIX	70
IDENTIFICACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE GENES DE SIALILACIÓN ASOCIADOS AL GRUPO MOLECULAR HORMONAL QUE SEAN EXCLUSIVAS DE CARCINOMA ESCAMOSO EN MUESTRAS DE CÁNCER DE CÉRVIX	72
IDENTIFICACIÓN DE POSIBLES EREs EN LAS REGIONES PROMOTORAS DE GENES QUE CODIFICAN PARA SIALILTRANSFERASAS ASOCIADAS A LA SEÑALIZACIÓN ESTROGÉNICA EN CÁNCER DE CÉRVIX	81
EVALUACIÓN DEL EFECTO DEL ESTRÓGENO SOBRE EL CONTENIDO DE ÁCIDO SIÁLICO EN CÉLULAS DE CARCINOMA ESCAMOSO DE CÉRVIX	84
CONCLUSIONES	90
REFERENCIAS	91
ANEXO	114

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Anatomía del cuello uterino	18
Figura 2. Representación esquemática e histológica de los epitelios cervicales	20
Figura 3. Descripción de los tratamientos de acuerdo con estadio de la enfermedad de cáncer	23
Figura 4. Representación de la estructura química de los estrógenos endógenos	28
Figura 5. Biosíntesis de estrógeno	29
Figura 6. Representación gráfica de la organización estructural de los receptores nucleares de estrógeno	33
Figura 7. Vía de señalización estrogénicas genómicas y no genómicas	34
Figura 8. Proceso de metilación del ADN por estrógeno	40
Figura 9. Proceso de desmetilación del ADN por estrógeno	41
Figura 10. Clasificación estructural de glicoproteínas	45
Figura 11. Representación química de los ácidos siálicos más abundantes en mamíferos	47
Figura 12. Importancia del ácido siálico a nivel biológico y biotecnológico	48
Figura 13. Ruta de biosíntesis del ácido siálico y sialilación de glicoproteínas	50
Figura 14. Mapa de calor de la expresión génica de sialiltransferasas y componentes de la señalización estrogénica en muestras de cáncer cervicouterino	69
Figura 15. Mapa de calor sobre la expresión de genes codificantes para sialiltransferasas y componentes de la vía estrogénica en el grupo molecular hormonal en CaCu	71
Figura 16. Mapa de calor sobre la expresión de genes codificantes para sialiltransferasas y componentes de la vía estrogénica en el grupo molecular hormonal que son exclusivos de carcinoma escamoso en CaCu	73
Figura 17. Mapa de calor sobre la expresión de genes codificantes para sialiltransferasas y componentes de la vía estrogénica en el grupo molecular hormonal que son exclusivos de adenocarcinoma en CaCu	74
Figura 18. Diagrama de Venn de genes codificantes para sialiltransferasas compartidos en los tres experimentos	75
Figura 19. Identificación de Elementos de Respuesta a Estrógeno (EREs) en las regiones promotoras de genes que codifican para sialiltransferasas seleccionados	83
Figura 20. Detección de residuos de ácido siálico α -2,3 y α -2,6 en células SiHa	85
Figura 21. Detección de residuos de ácido siálico α -2,3 en células SiHa tratadas con 17 β - estradiol mediante el uso de <i>Maackia Amurensis</i> (MAL II)	86
Figura 22. Detección de residuos de ácido siálico α -2,6 en células SiHa tratadas con 17 β - estradiol mediante el uso de <i>Sambucus Nigra</i> (SNA)	87
Figura 23. Efecto del tratamiento con 17 β -estradiol sobre la sialilación en células SiHa analizadas mediante <i>Maackia Amurensis</i> y <i>Sambucus Nigra</i>	88
Figura 24. Efecto del tratamiento con 17 β -estradiol sobre la sialilación en células SiHa evaluadas en Rstudio.	90

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Información molecular relevante sobre los genes codificantes para sialiltransferasas identificados asociados a la señalización estrogénica	78
Tabla 2. Genes identificados como asociados a la señalización estrogénica y su implicación en diversos tipos de cáncer	80

Abreviaturas	Significado
5hmC	Hidroxilación de un residuo de citosita metilado
5hmU	5-hidroximetil-uracilo
5mC	5-metilcitosina
AC	Adenocarcinomas
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AF-1	Función de activación 1
AF-2	Función de activación 2
AID/APOBEC	Citidina desaminasa/apolipoproteína B
AMP	Adenosín monofosfato
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
Asn	Asparagina
B4GALNT1	Beta-1,4-Nacetilgalactosaminiltransferasa 1
BER	Complejo de ecisión de bases
BSA	Solución de albúmina sérica bovina
CaCu	Cáncer cervicouterino
CCE	Carcinoma de células escamosas
CIN	Neoplasias intraepiteliales cervicales
CMAS	CMP-sialato sintetasa
CMP-Neu5Ac	Citidina monofosfato-N-acetilneuramínico
CRT	Quimioradioterapia
CTP	Citidina trifosfato
DAPI	Tinte fluorescente 4',6-diamidino-2-fenilindol
DBD	Domio de unión al ADN
DNMT	ADN metiltransferasas
DNMT3	ADN metiltransferasa 3
E1	Estrona
E2	17β- estradiol
E3	Estriol
E4	Estetrol
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
EPD	Eukaryotic Promoter Database
ER	Receptor de estrógeno
ERE	Elementos de Respuesta a Estrógeno
ERα	Receptor de estrógeno alpha
ERβ	Receptor de estrógeno beta

ESR1	Gen codificante para el receptor de estrógeno alpha
ESR2	Gen codificante para el receptor de estrógeno beta
EZH2	Potenciador del homólogo zeste 2
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos
FIGO	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
FOXP1	Forkhead Box P1
FSH	Hormona Folículo Estimulante
Fuc	Fucosa
Gal	Galactosa
GalNAc	N-acetilgalactosamina
Glc	Glucosa
GlcNAc	N-acetilglucosamina
GM3/GD3/GD2	Gangliósidos mono-y disialilados
GNE	UDP-N-acetilglucosamina2-epimerasa/N-acetilmanosamina quinasa
GPI	Glicosilfosfatodilinositol
GPR30	Receptor de estrógeno acoplado a proteína G
GSL	Glicoesfingolípidos
GT	Glicosiltransferasas
H3K27	Residuo de lisina 27 de la histona 3
HDAC1	Histona desacetilada
HSP	Proteínas de choque térmico
IGFR	Receptor del factor de crecimiento similar a la insulina
IMF	Intensidad media de fluorescencia
Kdn	Ácido desaminoneuramínico
LBD	Dominio de unión al ligando
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LEEP	Escisión electroquirúrgica con asa
LH	Hormona Luteinizante
MAL II	Maackia Amurensis
Man	Manosa
ManNAc	N-acetilmannosamina
ManNAc-6P	N-acetilmannosamina-6-fosfato
MTA1/MTA3	Factores asociados a metástasis
MUC	Mucinas
MV	Microbiota vaginal
NANP	N-acetilneuraminato-9-fosfato fosfatasa
NANS	N-acetilneuraminato sintasa

NEU 1-4	Neuraminidasa1-4
Neu5Ac	N-acetilneuramínico
Neu5Ac-9P	N-acetilneuramínico-9-fosfato
Neu5Gc	Ácido N-glicolilneuráminico
NHR	Receptores Nucleares de hormonas reguladoras de transcripción
NIF	Proteínas transportadoras
NLS	Secuencia de localización nuclear
NRPI1	Proteína de interacción con el receptor nuclear
NTD	Amino-terminal
OMS	Organización Mundial de la Salud
P450Arom	Aromatasa CYP19A1
PBS	Solución salina tamponada con fosfato
PEP	Fosfoenolpiruvato
PGR	Receptor de progesterona
PI3K	Fosfoinositol-3-kinasa
PLND	Disección de ganglio linfático de la pelvis
PRC2	Complejo polycomb 2
PSA	Ácido polisiálico
RE	Retículo endoplasmático
REA	Represor de la actividad estrogénica
ROI	Regiones de interés
RT	Radioterapia
S6TGALNAC1-6	Sialiltransferasa que añade Sia en enlace α 2,6 a N-acetilgalactosamina
SAM	S-adenil metionina
Ser	Serina
SFB	Suero fetal bovino
Sia	Ácido siálico
SNA	Sambucus Nigra
SNL	Biopsia de ganglio linfático centinela
ST	Sialiltransferasas
ST3GAL1-6	Sialiltransferasa que añade Sia en enlace α 2,3 a galactosa
ST6GAL1-2	Sialiltransferasa que añade Sia en enlace α 2,6 a galactosa;
ST8SIA1-6	Sialiltransferasa que añade Sia en enlace α 2,8 a otro Sia
ST-PE	Estreptavidina-ficoeritrina
TC	Tomografía computarizada
TCGA	Atlas del Genoma del Cáncer

TDG	Complejo timina AN glicosilasa
TEM	Transición Epitelio Mesénquima
TET 1-TET3	Enzimas de translocación diez-once
Thr	Treonina
TRH	Terapia de Reemplazo Hormonal
UDP-GlcNAc	UDP-N-acetilglucosamina
UDP-GlcNAc	Uridina difosfato-N-acetilglucosamina
UEC	Unión escamocolumnar
VIH	Virus de inmunodeficiencia humano
VPH	Virus del papiloma humano

RESUMEN

El cáncer de cuello uterino (CaCu) constituye una amenaza significativa para la salud femenina a nivel mundial. El carcinoma escamoso de cérvix (CCE), es el tipo histológico de CaCu más frecuente y puede ser clasificado molecularmente como tipo Hormonal, una clasificación caracterizada por la expresión del receptor de estrógeno *alpha* (ER α). A nivel de glicosilación, una alteración característica del CaCu es el aumento de la sialilación, la cual está asociada a la expresión aberrante de sialiltransferasas como ST6Gal1 y ST3Gal3. En cáncer, el incremento de la sialilación en los enlaces tipo α 2,6 se ha vinculado con las primeras etapas de la transformación epitelial, la metástasis y a un pronóstico desfavorable.

La evidencia indica que el estrógeno puede incrementar la expresión de *ST6GAL1* en modelo animales de artritis reumatoide, mientras que en cáncer de mama ER α ⁺ esta hormona esteroidea aumenta la sialilación de la IgG Fc. No obstante, se desconoce si esta hormona es capaz de modular la sialilación en el CaCu, especialmente en tumores ER α ⁺. El objetivo de esta investigación fue evaluar el efecto del estrógeno sobre la expresión de sialiltransferasas y el contenido de ácido siálico en células de CCE.

La metodología empleada consistió en un enfoque dual. Primero, se realizó un análisis bioinformático *in silico* de los datos del *The Cancer Genome Atlas Program* (TCGA) usando los datos de expresión de los ARNm que codifican para sialiltransferasas considerando la clasificación molecular de los tumores de las pacientes con CaCu. Seguido de esto, se llevó a cabo un análisis experimental *in vitro*, utilizando células SiHa, que se derivan de CCE, que fueron tratadas con 17 β -

estradiol para evaluar la sialilación mediante el uso de las lectinas *Sambucus Nigra* y *Maackia Amurensis*.

Los resultados bioinformáticos revelaron una asociación entre diez sialiltransferasas, incluida *ST6GAL1*, con la expresión de componentes de la señalización estrogénica, el ARNm del ER α y de tres genes activados por estrógeno. Además, ocho de estos genes que codifican para sialiltransferasas presentan Elementos de Respuesta a Estrógeno (EREs) en sus regiones promotoras, lo cual sugiere que el estrógeno podría estar modulando la expresión de sialiltransferasas que participan en la sialilación tipo α -2,3 y α -2,6. Los análisis *in vitro*, mostraron que el tratamiento con estrógeno aumentó el contenido de ácido siálico tipo α -2,3 y α -2,6 en el citoplasma en comparación con el control. En conclusión, estos resultados, junto con los análisis *in silico*, sugieren que el estrógeno podría estar incrementando la presencia de ácido siálico α -2,3 y α -2,6 al promover la expresión de sialiltransferasa específicas como *ST3GAL2* y *ST3GAL5* para enlaces α -2,3 y *ST6GALNAC1*, *ST6GALNAC2*, *ST6GALNAC3*, *ST6GALNAC4*, *ST6GALNAC6* y *ST6GAL1* para enlaces α -2,6. Sin embargo, se requieren experimentos posteriores para la demostración definitiva de esta hipótesis.

MARCO TEÓRICO

1. CÁNCER DE CÉRVIX

1.1 INCIDENCIA Y MORTALIDAD

El Cáncer Cervicouterino (CaCu) es una neoplasia que se origina en las células que revisten el cuello uterino y donde se observa una proliferación de células malignas sin control alguno (Fowler et al., 2023). En el año 2022 a nivel mundial, CaCu fue ubicado en el cuarto lugar de incidencia en la población femenina y en tercer lugar como causa de mortalidad por cáncer, afectando especialmente en regiones de medianos y bajos ingresos, como América Latina (Arango-Bravo et al., 2022). En México, el CaCu es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en mujeres ocupando el segundo lugar tanto en incidencia como en mortalidad (Sung et al., 2021). Además, se estima que la edad en la que se hace el diagnóstico no influye en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de la enfermedad; y se estima una tasa de supervivencia a 10 años del 60%, independientemente de la edad al momento del diagnóstico (Isla-Ortiz et al., 2020).

A pesar de que es un tipo de cáncer prevenible a través de la vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) y de que existen pruebas para la detección de etapas precancerosas, las desigualdades en el acceso a los servicios de vacunación, cribado, tratamiento y la falta de seguimiento de esta han limitado la efectividad en el mundo (Stelzle et al., 2021; Guida et al., 2022). Así mismo, estos datos subrayan la importancia de fortalecer no solo la detección temprana, si no personalizar los tratamientos de CaCu para reducir su incidencia y mortalidad.

1.2 FACTORES DE RIESGO

El principal factor de riesgo asociado a CaCu es la infección persistente por ciertos genotipos del VPH en el cérvix, que es la parte fibromuscular encargada de conectar la cavidad uterina con la vagina (Figura 1). Así, la infección persistente por los VPH tipos 16 o 18, considerados de alto riesgo, favorece el desarrollo de lesiones precancerosas del cérvix, denominadas neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN), que de no ser tratadas pueden progresar a CaCu (Zhang et al., 2020). Si la infección por VPH de alto riesgo perdura muchos años, se pueden llegar a producir cambios en las células del cérvix, debido a la actividad oncogénica de las proteínas E6 y E7 del VPH provocando la aparición de lesiones precancerosas, que si no se detecta y extirpa a tiempo pueden dar lugar al CaCu (Yim & Park, 2005).

Asimismo, la presencia del microbiota vaginal (MV) proporciona mecanismos de defensa para mantener un ambiente saludable y prevenir la proliferación de microorganismos potencialmente patógenos (Martin, 2012; Kalia et al., 2020; Nuñez Troconis, 2022; Núñez-Troconis & Molero, 2024). El CaCu se ha asociado con alteraciones de la MV, en donde la escasez de lactobacilos o de bacilos de Döderlein en MV se asocia con la infección del VPH y el desarrollo de CaCu (Mitra et al., 2015; Brusselaers et al., 2019; Curty et al., 2019; H. Wang et al., 2019; Norenhag et al., 2020). Se ha detectado la presencia de *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Candida albicans*, Bacteroides y también diferentes bacterias anaerobias en la infección por VPH de alto riesgo (McNicol et al., 1994), también se ha descrito que otro factor de riesgo asociado a la alteración de la MV es el

cambio del pH ácido ($\text{pH} > 4.5$), el cual es producto de los lactobacilos y se ha correlacionado con las lesiones intraepiteliales y el CaCu (Łaniewski et al., 2018).

Además de la infección por VPH, existen otros factores de riesgo relacionados con la actividad sexual que son determinantes para el aumento de riesgo de CaCu como la iniciación de vida sexual a una edad temprana y tener o haber tenido varias parejas sexuales (S. Zhang et al., 2020). Por otra parte, el tabaquismo proporciona el doble de probabilidad de desarrollar CaCu debido a que se ha encontrado subproductos del tabaco en el moco cervical de pacientes con CaCu (American Cancer Society, 2025). Asimismo, la infección con el virus de inmunodeficiencia humano (VIH) al debilitar el sistema inmunológico provoca que no haya una destrucción de células cancerosas y frena el crecimiento celular y propagación de las mismas, asimismo, pacientes con VIH con etapas de lesiones precancerosas cervicales tienen mayor probabilidad de progresar a cáncer invasivo de manera más rápida (S. Zhang et al., 2020).

Por último, el uso de píldoras anticonceptivas y fármacos hormonales son factores de riesgo para el desarrollo del CaCu donde se ha descrito que el riesgo relativo aumenta en relación con el aumento del tiempo del uso del anticonceptivo oral (Smith Jennifer S et al., 2003). Asimismo, el uso en específico de dietilestilbestrol, un estrógeno sintético no esteroideo administrado entre 1938-1971 con el fin de prevenir abortos espontáneos, hace que las hijas, productos de ese embarazo, sean más susceptibles a desarrollar adenocarcinoma de cérvix (American Cancer Society, 2025). Se ha descrito que, a nivel molecular, las hormonas sexuales pueden favorecer el desarrollo de lesiones precancerosas

cervicales, en parte, a través de incrementar la expresión de oncoproteínas del VPH (GADDUCCI et al., 2020) (Delvenne et al., 2007).

1.3 ANATOMÍA DEL CUELLO UTERINO

El cérvix mide aproximadamente 4 cm de largo y 3 cm de diámetro y tiene una estructura cilíndrica compuesta por estroma y epitelio. Este órgano puede dividirse en ectocérnix y endocérnix de acuerdo con los revestimientos que posee, y a la unión donde se encuentran ambos epitelios se le llama unión escamocolumnar (UEC) (Figura 1).

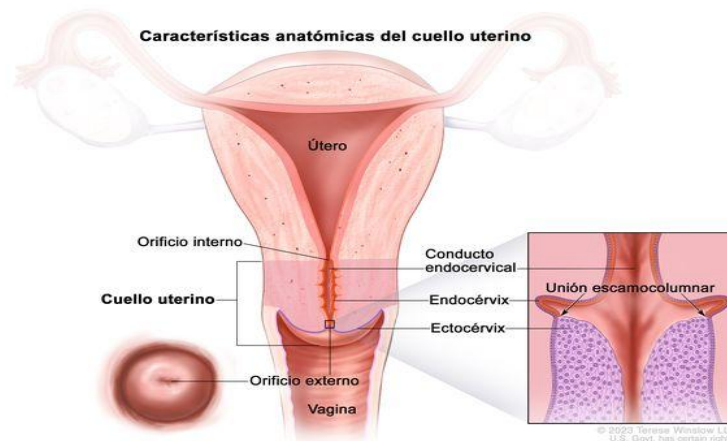


Figura 1. Anatomía del cuello uterino. Representación anatómica del cérvix que se encuentra localizado entre el útero y la vagina. El endocérnix se localiza proximalmente al útero, mientras que el ectocérnix se localiza proximalmente a la vagina. La unión entre los dos tipos de epitelios conforma la unión escamocolumnar. *Imagen tomada del Instituto Nacional del Cáncer (2023).*

Una de las principales funciones del cérvix es actuar como un conducto entre el útero y la vagina. A través de él pasa la sangre menstrual y algunos otros fluidos hacia el exterior. Durante la concepción, el cérvix facilita el paso de los espermatozoides hacia el útero. Asimismo, en el trabajo de parto, este tiene la capacidad de dilatarse y ensancharse para permitir el paso del bebé (Prendiville & Sankaranarayanan, 2017; Dong et al., 2023). Además, este órgano se caracteriza

por producir un moco cervical, que es producido por células caliciformes y/o secretoras que están presentes en el canal endocervical cuya función principal se basa en la producción y liberación de mucinas (MUC), componente principal del moco cervical, y que contribuyen a la protección, lubricación y regulación del paso de espermatozoides y microorganismos (De Tomasi et al., 2019; Izadifar et al., 2024). El moco cervical contiene inmunoglobulinas, proteínas plasmáticas, lípidos, agua, esteroides, glicanos y proteínas tipo MUC (Dong et al., 2023). Respecto a la composición de glicanos, se ha descrito que los glicanos más abundantes en el cérvix son glicanos tipo O-glicanos sialilados, N-glicanos sialilados y los sialofucosilados (Izadifar et al., 2024). Además, tanto la estructura y composición del moco cervical puede cambiar en función de las alteraciones ambientales y de las alteraciones hormonales (Izadifar et al., 2024).

Anatómicamente, el cérvix se divide en ectocérnix y endocérnix. El ectocérnix, localizado en la parte externa del cuello uterino, al igual que gran parte de la longitud vaginal, están cubiertos por un epitelio escamoso, estratificado y no queratinizante (Figura 1). A nivel celular este epitelio está conformado por varias capas de células planas (Figura 2a). En la capa más profunda se encuentran células basales redondeadas, las cuales presentan escaso citoplasma y núcleos grandes bien diferenciados. Las células basales forman las siguientes capas celulares donde a través de su división y diferenciación se transforman en células parabasales. Progresivamente, gracias a la diferenciación de las células parabasales y su maduración, se da lugar a capas intermedias con forma poligonal donde se puede observar núcleos pequeños y redondos, donde además son ricos en el área

citoplasmática. Finalmente, una vez maduras las células, estas forman las capas superficiales con células grandes, orientadas paralelamente a la membrana basal, núcleos pequeños y citoplasma transparente. Este proceso de maduración epitelial está regulado en gran medida por los estrógenos (Prendiville & Sankaranarayanan, 2017; Devins et al., 2020).

Por otro lado, el endocérnix comprende la parte interna del cuello uterino que va desde el ectocérnix hasta la cavidad uterina (Figura 1). Esta región está cubierta por epitelio columnar o también llamado epitelio glandular (Figura 2b), conformado por células columnares mucinosas productoras de moco cervical. El endocérnix está conformado por una capa única de células columnares mucinosas que tienen la característica de tener núcleos densos, ovalados y uniformes cerca de la membrana basal (Figura 2b) (Prendiville & Sankaranarayanan, 2017; Devins et al., 2020).

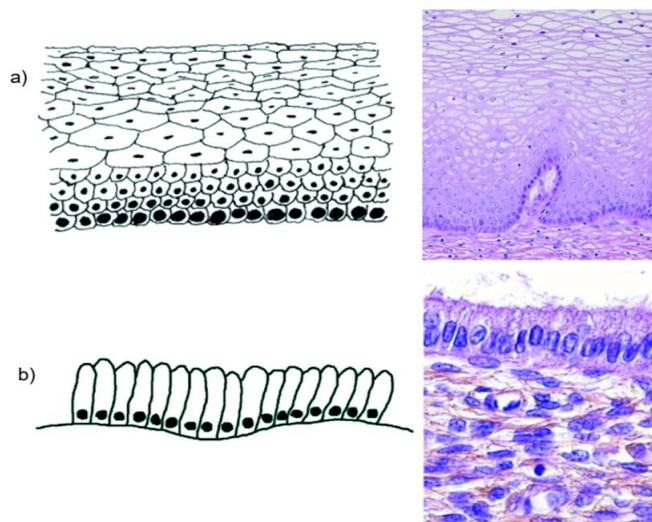


Figura 2. Representación esquemática e histológica de los epitelios cervicales. a) Epitelio escamoso ectocervical; en la parte más interna, se representan las células basales con núcleo grande, que progresivamente se diferencian en células más grandes en la capa intermedia y terminan diferenciándose en células escamosas en la parte más apical, en contacto con el lumen del canal cervical. b) Epitelio columnar del canal endocervical. *Imágenes tomadas de Prendiville & Sankaranarayanan (2017).*

Entre el ectocérvix y el endocérvix se localiza la unión escamo columnar (UEC) (Figura 1), la cual marca el límite entre las células columnares del endocérvix y las células escamosas del ectocérvix. En esta región ocurre la metaplasia escamosa que es un proceso de reemplazo celular en donde, además la mayoría de los cánceres de cuello uterino se originan, en especial en las células escamosas de la UEC (Instituto Nacional del Cáncer, 2023). Estas particularidades estructurales y funcionales convierten al cérvix en una zona anatómica susceptible a procesos infecciosos y/o de transformaciones celulares, en particular la zona UEC (Izadifar et al., 2024). En este contexto, la infección persistente por el VPH en este sitio puede provocar la aparición de lesiones precancerosas que progresivamente pueden dar lugar al CaCu, si las lesiones precursoras no se detectan y tratan a tiempo.

1.4 ESTADIFICACIÓN Y TRATAMIENTOS

Para realizar el diagnóstico de CaCu es importante la determinación del grado de avance de la enfermedad y para ello se utiliza la estadificación clínica según el sistema de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). Para la estadificación se consideran parámetros como el tamaño del tumor, la extensión a los ganglios linfáticos, la afectación de tejidos subyacentes y la presencia de metástasis a distancia y comprende los Estadios I, II, III y IV (Bhatla et al., 2021). En la estadificación, un número menor indica que existe una menor propagación del cáncer y un número mayor indica un cáncer avanzado, así mismo el uso de letras A/B denotan la diferencia entre el avance de la enfermedad, pero en el mismo estadio (Bhatla et al., 2021). Así, en el Estadio I el cáncer está limitado al

cuello uterino mientras que el Estadio IV indica que el cáncer se extiende más allá de la pelvis y/o afecta a órganos distantes (Bhatla et al., 2021).

Además, la estadificación del cáncer es relevante para determinar la estrategia de tratamiento que se necesita (Figura 3). Por excelencia, los tratamientos ya conocidos incluyen desde una cirugía para la extirpación del tumor hasta la quimioterapia para estadios avanzados (Burmeister et al., 2022).

En el caso de que se detecten células anormales por la prueba de Papanicolau y la presencia de VPH de alto riesgo, se toma una biopsia para su análisis por los servicios de patología. En los casos en los cuales se detectan lesiones precancerosas, como la neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado (CIN1), no se requiere un tratamiento de manera inmediata, por ello, que se opta por tener un control hacia la observación y el seguimiento periódico. En contraste, cuando se hace la identificación de lesiones como CIN2 o CIN3, el riesgo de progresión a cáncer es mayor, por lo que se recomienda como tratamiento una conización cervical, escisión electroquirúrgica con asa (LEEP) o crioterapia, en donde la elección del procedimiento va en función del tamaño de la lesión, localización y el deseo de conservar la fertilidad del paciente (Marth et al., 2017).

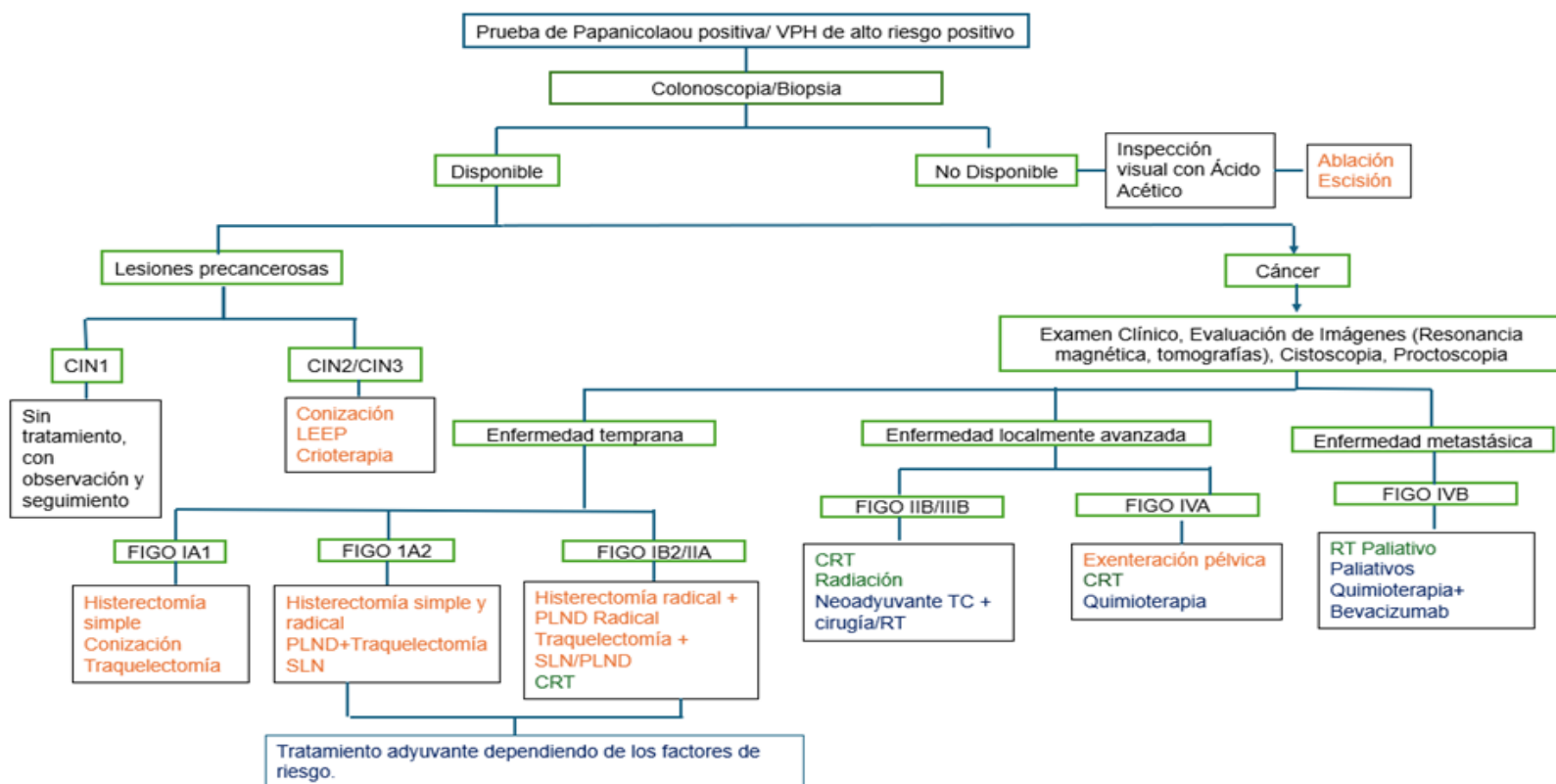


Figura 3. Descripción de los tratamientos de acuerdo con estadio de la enfermedad de cáncer de cuello uterino. CIN: Neoplasia intraepitelial; FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, PLND: disección de ganglio linfático de la pelvis; SLN: biopsia de ganglio linfático centinela; TC:tomografía computarizada; CRT: quimiorradioterapia; RT: radioterapia. *Imagen tomada y traducida de Burmeister et al. (2022).*

Cuando se diagnostica CaCu, el tratamiento terapéutico se establece de acuerdo con la clasificación FIGO (Figura 3). En estadios tempranos de la detección: IA1 y IA2, se consideran intervenciones quirúrgicas como la histerectomía simple, radical o acompañada con una evaluación ganglionar a través de linfadenectomía pélvica (PLND) o biopsia del ganglio centinela (SLN). En estadios aún tempranos, pero con mayor volumen de tumor, como en IB2 o IIA, el tratamiento además puede incluir quimiorradioterapia concomitante (CRT). La elección entre una intervención quirúrgica o CRT dependerá de la extensión tumoral, condiciones clínicas del paciente, así como del tamaño del tumor (Marth et al., 2017; Burmeister et al., 2022).

Cuando la enfermedad alcanza un grado localmente avanzado, como en los estadios IIB, IIIB o IVA, se caracteriza por la localización del tumor con invasión parametrial hasta incluso propagarse a los órganos adyacentes pélvicos. Como tratamiento se combina radioterapia dirigida con quimioterapia basada en compuestos de platino, así como en algunos casos, se puede considerar la quimioterapia neoadyuvante que es complementada con radioterapia dependiente de la respuesta inicial del paciente. En estadios avanzados como IVA, en donde el tumor ha invadido órganos vecinos, el tratamiento sugiere la exenteración pélvica que puede ser complementada con quimioterapia (Burmeister et al., 2022).

Finalmente, en casos más avanzados como los estadios IVB, en donde el tumor se ha propagado a órganos distantes o se ha producido una metástasis, el objetivo del tratamiento es paliativo, en donde se busca mejorar la calidad de vida y controlar la sintomatología del paciente. Generalmente se realiza quimioterapia

paliativa en combinación con un tratamiento de bevacizumab (Burmeister et al., 2022).

1.5 CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

La estadificación clínica de CaCu es un factor importante para definir el avance del tumor y el abordaje terapéutico más adecuado; sin embargo, la clasificación histológica del tumor tiene una participación fundamental en la toma de decisiones clínicas (Höhn et al., 2021). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), los tumores malignos presentes en el cuello uterino se agrupan en tres categorías principales de acuerdo con su histología: los carcinomas de células escamosas, los adenocarcinomas y otros tumores epiteliales (Jhingran et al., 2003). El carcinoma de células escamosas (CCE) representa aproximadamente el 70-75% de los casos de CaCu, los cuales se clasifican en queratinizantes y no queratinizantes que se diferencian por la presencia de cuerpos de queratina y su comportamiento biológico. Por su parte, los adenocarcinomas (AC) constituyen el 10-25% de los casos y se origina en las células glandulares. Finalmente, el carcinoma adenoescamoso contiene características de CCE y de AC y representan entre 3-5% de los casos (Jhingran et al., 2003; Gallardo Alvarado et al., 2022).

1.6 CLASIFICACIÓN MOLECULAR

En 2017 la Red de Investigación del Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA) realizó la clasificación molecular a partir de 306 muestras de CaCu, se tomaron 155 para la caracterización molecular y genómica en pacientes de Estados Unidos (The Cancer Genome Atlas Research Network [TCGA], 2017). Así, se identificaron tres grupos moleculares principales con características distintivas en función de la

expresión génica, marcas epigenéticas y alteraciones genómicas: a) grupo escamoso con expresión alta de genes de queratina: b) grupo escamoso con baja expresión de genes de queratina y c) grupo adenocarcinoma (TCGA, 2017). De estos grupos, es importante mencionar que tumores histológicamente clasificados como escamosos, son clasificados como tipo molecular adenocarcinoma por las características moleculares que exhiben. Además de esta clasificación, de acuerdo con su proteoma, los tumores de cérvix se pueden clasificar en los grupos moleculares: a) Transición Epitelio Mesénquima (TEM); b) Fosfoinositol-3-kinasa (PI3K) y c) Hormonal. Este grupo, se caracteriza por la expresión enriquecida del receptor de estrógeno α (ER α), y del receptor de progesterona y está constituido por los tipos histológicos AC y CCE (TCGA, 2017). Estos datos sugieren que este tipo molecular podría estar respondiendo a la señalización hormonal tipo estrógeno.

2. ESTRÓGENO

2.1 CARACTERIZACIÓN

El término estrógeno deriva del griego *oistros* que significa frenesí-en celo y *gennan* que se refiere a producir (Fuentes & Silveyra, 2019). Dichas hormonas se descubrieron a principios del siglo XX cuando a roedores se les inyectaron extractos ováricos de bovinos y porcinos donde se identificó que estas hormonas eran funcionales para inducir el estro o la actividad sexual; sin embargo, fue hasta años posteriores donde se llegó a la determinación sobre el estrógeno y su papel en la producción de este por folículos ováricos maduros en especímenes hembras (Fuentes & Silveyra, 2019). Debido a que existe una notable relevancia fisiológica y de predominio durante los años reproductivos, el 17 β -estradiol es el estrógeno que

se usa para referirse hacia este tipo de hormona esteroidea, el cual, en humanos, es secretado por células de la granulosa de los folículos ováricos y de los cuerpos lúteos principalmente (Hu et al., 2010).

A partir de descubrimientos históricos, actualmente se entiende que los estrógenos se sintetizan a partir del colesterol mediante una serie de reacciones en las células esteroideogénicas del ovario (Hu et al., 2010). Así, el estrógeno es una hormona esteroidea y está estrechamente relacionada con el desarrollo de las características sexuales femeninas y con el funcionamiento de los órganos reproductores femeninos. El uso del estrógeno ha sido autorizado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) como tratamiento para la terapia de reemplazo hormonal (TRH) en la sintomatología asociada a la menopausia. De acuerdo con su composición química, los estrógenos pertenecen a la familia de los esteroides, los cuales poseen una estructura central que está compuesta por diecisiete enlaces carbono-carbono agrupados en cuatro anillos fusionados (Figura 4). Además, el estrógeno puede presentarse en forma de estrona, estradiol, estriol o estetrol que se conocen como esteroides C18 por contener dieciocho carbonos ($C_{18}H_{24}O_2$). Se distinguen entre sí por el número y tipo de grupos funcionales presentes en su estructura: la estrona (E_1) posee un grupo cetona en uno de sus extremos y no cuenta con grupos hidroxilo, el estradiol (E_2) contiene un grupo hidroxilo, el estriol (E_3) presenta dos grupos hidroxilo y el estetrol (E_4) se caracteriza por la presencia de tres grupos hidroxilo (Figura 4) (Fuentes & Silveyra, 2019; Delgado & Lopez Ojeda, 2023).

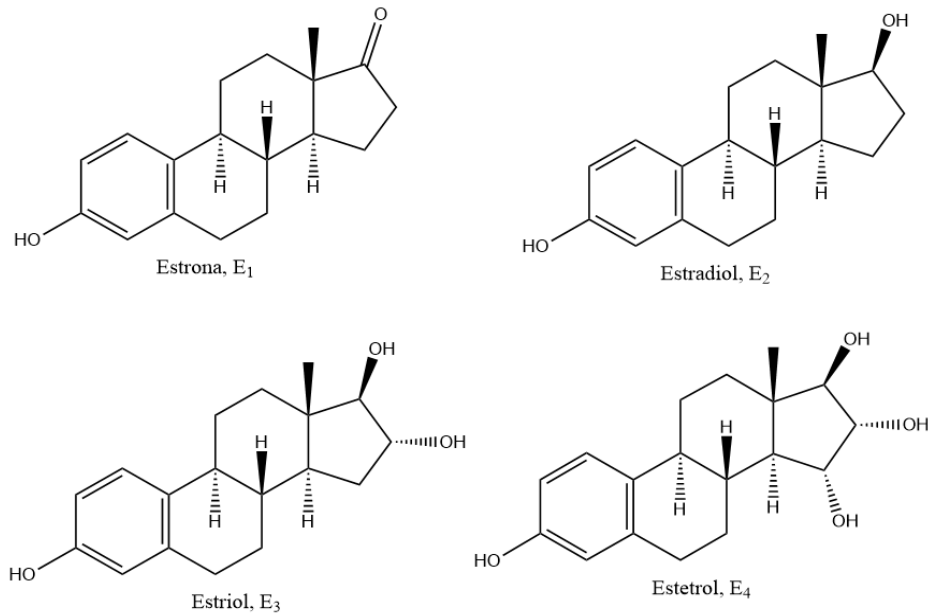


Figura 4. Representación de la estructura química de los estrógenos endógenos. Estrona (E₁); Estradiol (E₂); estriol (E₃); Estetrol (E₄). Estas hormonas esteroideas derivadas del colesterol se diferencian por el número y posición de grupos hidroxilo. *(Imagen de autoría propia).*

2.2 BIOSÍNTESIS DE ESTRÓGENOS

El colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) es uno de los principales sustratos para que se lleve a cabo la esteroidogénesis. En este proceso, el colesterol se transforma en hormonas esteroideas (Figura 5) como los pregnanos y progestágenos de 21 carbonos, en androstanos de 19 carbonos y en estranos de 18 carbonos localizados en la corteza suprarrenal, el tejido adiposo y en las gónadas (Carr et al., 1982).

Los principales sitios de síntesis de estrógenos son los ovarios y en específico las células de granulosa donde una de las características esenciales de los ovarios sanos es la síntesis de estrógenos en mujeres en etapa reproductiva donde se encuentran células teca y células granulosas (Figura 5) (Fuentes & Silveyra, 2019). La biosíntesis del estrógeno ocurre en varios pasos. En primer

lugar, la hormona liberadora de gonadotropina es la encargada de desencadenar la secreción de la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH) localizadas en la glándula pituitaria menor. Posterior a esto, las hormonas LH y FSH hacen que el folículo ovárico produzca cantidades de estrógeno (Xu et al., 2022). Durante el crecimiento folicular, se producen andrógenos que se liberan de las células tecales, los cuales son transportados a las células de la granulosa donde es metabolizado por la enzima aromatasa CYP19A1 (P450Arom) para su conversión en estradiol y así este proceso coordinado asegura la producción cíclica de estrógenos durante la fase folicular del ciclo menstrual (Cui et al., 2013).

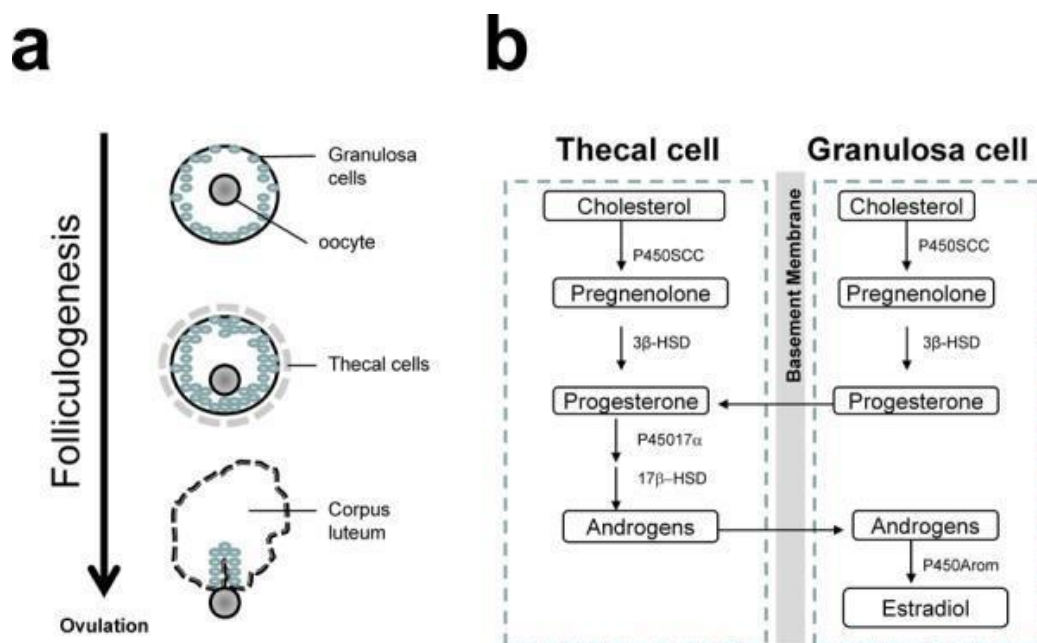


Figura 5. Biosíntesis de estrógeno. a) *Foliculogénesis*. Representación del proceso de crecimiento del folículo ovárico hasta la ovulación. Las células que participan en este proceso son las células de la granulosa que rodean al ovocito y juegan un papel importante en el desarrollo y maduración de este y las células de la teca que se localizan en la capa externa del folículo. b) *Síntesis de estrógeno en el ovario*. El proceso de producción de estrógenos comienza con la conversión del colesterol en pregnenolona, gracias a la enzima P450scc. Posteriormente, la pregnenolona se transforma en progesterona tanto en las células de la teca como en las de la granulosa. Durante la fase folicular, las células de la teca convierten la progesterona en andrógenos mediante las enzimas P45017 α y 17 β -HSD. Finalmente, los andrógenos formados cruzan la membrana basal hacia las células de la granulosa donde la enzima aromatasa convierte los andrógenos en estradiol. *Imagen tomada de Cui et al. (2013).*

2.3 RECEPTORES ESTROGÉNICOS

Una vez sintetizados, los estrógenos son secretados y ejercen sus funciones biológicas mediante su unión a receptores específicos. El descubrimiento del receptor de estrógeno (ER) fue en el año 1958 por Elwood Jensen quién demostró que tejidos reproductivos femeninos pueden captar estrógeno uniéndose a proteínas. Años más tarde, en 1985 se clonó el gen que codifica para el ER humano alpha (ER α) haciendo uso de la línea celular MCF-7 proveniente de cáncer de mama y diez años más tarde se describió el segundo receptor de estrógeno beta (ER β) por Jan-Ake Gustafsson (Fuentes & Silveyra, 2019; Chen et al., 2022).

En los últimos años, se identificó un tercero, el receptor de estrógeno acoplado a proteína G (GPR30) debido a que se demostró que E₂ induce vías de señalización celulares a través de GPR30 en células de cáncer de mama que carecen de receptores alpha de estrógeno pero que expresan GPR30 (Maggiolini et al., 2004). Tiempo después, se refutó esta investigación con datos experimentales que indicaron la existencia de una unión directa a GPR30 por E₂ que sugiere un papel como receptor de estrógeno unido a la membrana (Thomas et al., 2005).

Con respecto a los ER α y ER β , ambos son receptores a estrógeno con alta homología y son parte de la familia de receptores nucleares de hormonas de reguladores de transcripción (NHR) (Fuentes & Silveyra, 2019). Estos tipos de receptores son factores de transcripción activados por ligando, así, en presencia de estrógeno, los NHR se acumulan en el núcleo para modular la expresión de sus genes diana (Ortega-Domínguez et al., 2015). Específicamente, el ER α consta de 595 aminoácidos y tiene una masa molecular de 67 kDa, mientras que el ER β es de

530 aminoácidos de longitud y tiene una masa molecular de 59 kDa (Fuentes & Silveyra, 2019). Estos receptores están codificados por dos genes distintos; sin embargo, se pueden expresar en el mismo tejido. El gen que codifica para el ER α humano (*ESR1*) abarca 300kb, tiene 8 exones y se ubica en la posición q24-q27 del cromosoma 6, mientras que el gen *ESR2* que codifica para el ER β está formado por 254 kb y ocho exones y está ubicado en la posición q22-24 del cromosoma 14 (Yaşar et al., 2017).

Los ER tienen características estructurales similares; sin embargo, difieren principalmente en el dominio amino terminal, donde en ER β es más corto en comparación de ER α (Figura 6). Los ER constan de seis dominios A/B, C, D y E/F que se localizan en ambas estructuras de longitud del receptor (Figura 6). El dominio A/B corresponde al dominio amino-terminal (NTD) y participa en la interacción del ligando con los factores de transcripción; dentro de esta región se localiza la función de activación (AF-1), que tiene la capacidad de activar la transcripción de genes de manera independiente del ligando. El dominio C corresponde al dominio de unión al ADN (DBD, por sus siglas en inglés), este dominio está formado por dos dedos de zinc, cada uno coordinado a cuatro residuos de cisteína, que estabilizan la estructura y permiten la interacción con los elementos de respuesta a estrógeno (EREs, localizados en la secuencia de ADN) y median la dimerización del receptor; el dominio C es altamente conservado estructuralmente. El dominio D cumple una función de bisagra, conecta el DBD con el dominio de unión al ligando (LBD) este dominio cuenta con un segmento de aminoácidos que son reconocidos por proteínas transportadoras (NIF), que, gracias a su reconocimiento, pueden

interactuar con los componentes del complejo de poro. Gracias a esto, el complejo hormona-receptor puede ser transportado hacia el interior del núcleo, a esa secuencia de aminoácidos se le ha denominado como secuencia de localización nuclear (NLS). El dominio E/F corresponde a la región carboxiterminal, en el dominio E, se encuentra la región de aminoácidos (LBD) la cual permite la unión de la hormona en una forma estéreo-específica al receptor, la secuencia LBD tiene funciones específicas como la unión del ligando y la interacción con proteínas. Además, en este dominio se pueden unir proteínas que inducen una variación estructural del complejo, es especial las proteínas de choque térmico (HSP), cuya función es estabilizar el receptor que se encuentra en espera del ligando. Adicionalmente el dominio E/F contiene la función de activación 2 (AF-2) la cual es dependiente del ligando y es activada tras su unión al receptor permitiendo así que exista el reclutamiento de coactivadores (Aguilar Setién et al., 2005; Fuentes & Silveyra, 2019).

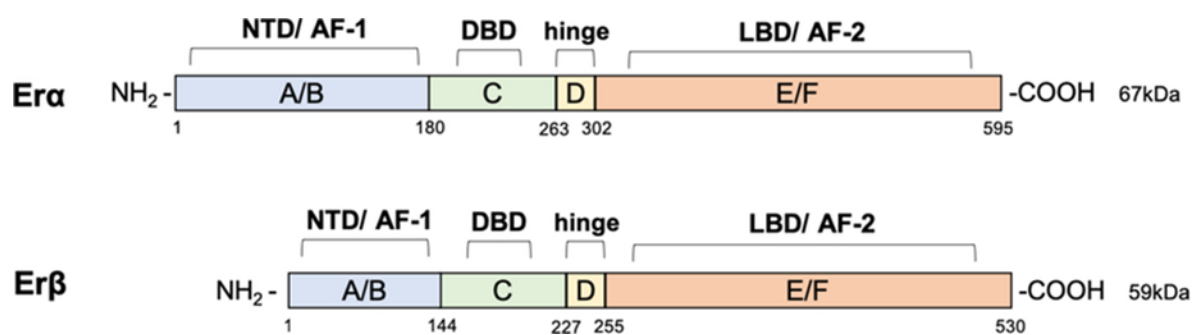


Figura 6. Representación gráfica de la organización estructural de los receptores nucleares de estrógeno. Los receptores de estrógeno ERα y ERβ contienen seis dominios estructurales y funcionales: dominio A/B (NTD), función de activación 1 (AF1); dominio C (DBD); dominio D y dominio E/F. *Imagen tomada de Fuentes y Silveyra (2019).*

Cuando los estrógenos se unen a sus receptores, no solo activan su función biológica, sino que también inician una serie de mecanismos de señalización dentro de la célula que participan en la regulación de diversos procesos tanto fisiológicos como patológicos (Locia Espinoza et al., 2013).

2.4 SEÑALIZACIÓN ESTROGÉNICA

Los receptores de estrógeno son capaces de desplazarse entre el citoplasma y el núcleo, así mismo, se requieren de diferentes vías para dirigirse al ER nuclear o ER citoplasmático (Figura 7). Si bien, se ha descrito que por excelencia las vías de señalización estrogénicas dependen de los ER, existen también mecanismos de señalización que son independientes (Khan et al., 2022). Además, se pueden encontrar mecanismos interrelacionados que son dependientes de ER, clasificados como genómicos a aquellos en donde existe la migración de los complejos estrógeno-receptor al núcleo celular y este tiene una interacción directa con la cromatina, por otro lado, los eventos no genómicos son aquellos que tienen una regulación indirecta de la expresión de genes mediante diferentes eventos de señalización intracelular (Cui et al., 2013; Fuentes & Silveyra, 2019).

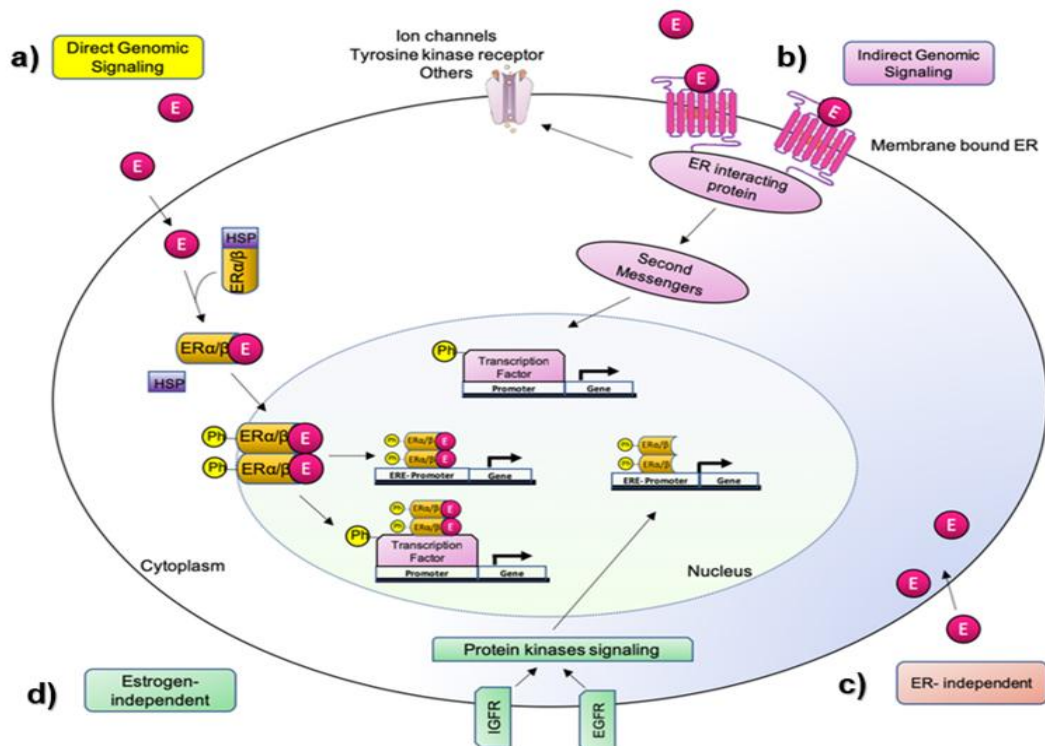


Figura 7. Vías de señalización estrogénicas genómicas y no genómicas. a) Señalización genómica directa, se realiza la expresión génica mediante la unión del complejo estrógeno-receptor directamente en las secuencias EREs localizada en las regiones promotoras de sus genes blanco; b) Señalización genómica indirecta, el receptor unido a la membrana plasmática desencadena la activación de proteínas y la liberación de segundos mensajeros que fosforilan a los factores de transcripción en el núcleo y que gracias a su modificación activan o reprimen la expresión génica; c) Señalización independiente del ER; d) Señalización independiente del estrógeno, causa la activación del receptor y la transcripción génica de genes diana a través de la fosforilación de ER o sus correguladores que estén asociados. E: estrógeno; ERE: elemento de respuesta a estrógeno; ER: receptor de estrógeno; HSP: proteína de choque térmico; IGFR: receptor del factor de crecimiento similar a la insulina; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico. *Imagen tomada de Fuentes & Silveyra (2019).*

2.4.1 SEÑALIZACIÓN ESTROGÉNICA GENÓMICA DIRECTA

La señalización estrogénica genómica directa corresponde al mecanismo clásico mejor caracterizado (Figura 7a). Esta vía estrogénica se activa cuando el estrógeno ingresa a la célula a través de la membrana lipídica, donde se une a su receptor estrogénico, ya sea ERα o ERβ, que en estado inactivo se encuentran acoplados a proteínas HSP. La unión del estrógeno al receptor induce un cambio conformacional que provoca la liberación de la HSP y la activación del receptor (Klinge, 2001; Vrtačnik et al., 2014; Fuentes & Silveyra, 2019). Una vez conformado

el complejo estrógeno-receptor, el receptor se transloca al núcleo y sufre dimerización, donde posteriormente se hace la unión a los elementos de respuesta a estrógeno (EREs), localizadas en las regiones promotoras o cercanas a los genes diana (Figura 7a) (Klinge, 2001). En este proceso, los receptores nucleares ejercen un papel fundamental como factores de transcripción que son activados por su ligando, es decir, el estrógeno. También, esta unión desencadena la aparición de correguladores en donde se ve alterada la estructura de la cromatina y así se facilita el reclutamiento de los factores transcripcionales y su maquinaria participante de la ARN polimerasa II, por lo tanto, este complejo actúa como activador de la transcripción que, además promueve la expresión de genes (Lodish et al., 2004).

2.4.2 SEÑALIZACIÓN ESTROGÉNICA GENÓMICA INDIRECTA

A pesar de que la señalización estrogénica directa es la más descrita, también se ha demostrado que la transcripción de genes que no contienen EREs en sus regiones promotoras puede ser reguladas por estradiol, sin que exista la unión directa de los receptores al ADN (Björnström & Sjöberg, 2005; Fuentes & Silveyra, 2019). La señalización estrogénica genómica indirecta inicia en la membrana o citoplasma y se basa en la activación de la expresión génica por parte de los ER de membrana, los cuales no se unen directamente al ADN (Figura 7b). En su lugar, los complejos estrógeno-receptor actúan mediante las interacciones proteína-proteína con otros factores de transcripción, los cuales sí se unen a sus correspondientes elementos de respuesta. De tal forma que, esta acción permite la activación o represión de la transcripción génica de genes diana, regulando así

múltiples funciones celulares (Björnström & Sjöberg, 2005; Vrtačnik et al., 2014; Fuentes & Silveyra, 2019).

2.4.3 VÍA INDEPENDIENTE DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENO

En la vía independiente de ER, el estrógeno no se une a dicho receptor; en su lugar, puede regular actividades enzimáticas o proteger contra daños celulares interactuando con los receptores nucleares de hormonas esteroideas no sexuales (Figura 7c) (Cui et al., 2013). De la misma forma existe evidencia que respaldan esta vía, como las reportadas por Cui et al. (2013) donde enlistan las diversas acciones biológicas del estrógeno, incluyendo su efecto antioxidante, el cual se asocia con el anillo A fenólico de su estructura. También es capaz de suprimir el estrés oxidativo inducido por prooxidantes, entre otros efectos relevantes.

2.4.4 VÍA INDEPENDIENTE DEL ESTRÓGENO

La vía independiente del estrógeno ha sido descrita como una forma alternativa de activación del ER, en la cual no es necesaria la unión directa del ligando. Esta activación está mediada por la fosforilación del receptor a través de proteínas quinasas celulares, así como la fosforilación de residuos específicos como serina y tirosina de los propios receptores de proteínas asociadas, incluyendo corre reguladores (Figura 7d) (Cui et al., 2013). Así mismo, esta vía puede ser inducida por diversos factores extracelulares, como neurotransmisores, factores de crecimiento o activadores de vías de señalización intracelular particulares, que convergen en la activación del ER y así modulan la transcripción de genes (Fuentes & Silveyra, 2019).

El conocimiento de la señalización estrogénica y sus vías de activación son un paso clave para el entendimiento de cómo esta hormona puede influir en la regulación de genes diana.

2.4.5 *FOXP1* Y *PGR* COMO GENES DIANA DE LA SEÑALIZACIÓN ESTROGÉNICA

La señalización estrogénica es punto clave para el control de procesos fisiológicos distintos, esto lo hace mediante la regulación directa o indirecta de la transcripción de genes diana (Vrtačnik et al., 2014). Entre estos genes, destacan Forkhead Box P1 (*FOXP1*) y el receptor de progesterona (*PGR*), ambos genes modulados por la señalización estrogénica y están estrechamente vinculados con procesos como la proliferación celular, diferenciación y respuestas inflamatorias (Shigekawa et al., 2011; Fuentes & Silveyra, 2019).

FOXP1 es un factor de transcripción de la familia *forkhead* (FOX) cuya expresión ha estado asociada con cáncer de mama, así como otros tipos de cáncer. En líneas celulares de cáncer de mama ER α ⁺, *FOXP1* fue identificado como un gen cuya expresión de ARNm fue aumentada tras la estimulación estrogénica. La sobreexpresión de *FOXP1* da como resultado la proliferación celular y la transcripción dependiente de EREs. Clínicamente, la expresión de la proteína *FOXP1* con localización nuclear se correlaciona con la expresión de ER α y con la de *PGR* y con una mejor supervivencia en cáncer de mama tratado con tamoxifeno (Shigekawa et al., 2011).

Por otro lado, el gen *PGR* ha sido identificado como un gen diana principal regulado por ER en estudios de genómica en líneas celulares de cáncer de mama

ER α ⁺. El ARNm del gen se sobreexpresa tras la exposición a estradiol, además, su región reguladora contiene ERES, lo que sugiere un reclutamiento de forma directa del receptor a la región reguladora del ADN (Lin et al., 2004).

Así, la regulación de genes diana como *FOXP1* y *PGR* pone en evidencia la capacidad del estrógeno para modular la expresión génica. Estas modulaciones pueden conducir a cambios como la proliferación, diferenciación y ser un punto clave para un mejor diagnóstico en el paciente (Shigekawa et al., 2011; Chen Siru et al., 2023). En este sentido, comprender cómo la señalización estrogénica impacta en la modificación de la expresión génica es esencial para el estudio de sus efectos biológicos y su posible aprovechamiento médico.

2.5 MODIFICACIONES EPIGENÉTICAS MEDIADAS POR ESTRÓGENO

2.5.1 METILACIÓN Y DESMETILACIÓN DEL ADN POR ESTRÓGENO

La activación del ER α por estradiol puede reclutar enzimas ADN metiltransferasas (DNMTs) y promover metilación en islas CpG de ciertos genes. Las DNMTs se encargan de transferir un grupo metilo de la S-adenil metionina (SAM) al carbono 5 de la citosina para formar 5-metilcitosina (5mC) en islas CpG. En particular, el estrógeno puede activar indirectamente la función de la DNMT3b, una metiltransferasa de novo que es capaz de establecer nuevos patrones de metilación en el ADN que no ha sido modificado, además, se ha reportado que estradiol es capaz de alterar la expresión de ARNm y proteína de DNMT3b (Figura 8) (Kovács et al., 2020). Para iniciar la metilación, una vez que el ER α se une a sus EREs, el receptor recluta a correguladores, como el represor de la actividad

estrogénica (REA), la proteína de interacción con el receptor nuclear (NRIP1) y factores asociados a la metástasis (MTA1, MTA3). Una vez que estos se han reclutado, el complejo proteico reúne a correpresores adicionales como el complejo polycomb 2 (PRC2), la cual contiene a su parte enzimática conocida como el potenciador del homólogo zeste 2 (EZH2) y la histona desacetilasa (HDAC1) que son los encargados de desacetilar las marcas de histonas activadoras y adicional a esto, colocar un grupo metilo represor en los residuos de lisina de la histona en los nucleosomas del promotor (Gurevich et al., 2007; Kovács et al., 2020). Posteriormente, estradiol tiene la capacidad de inducir la expresión del gen *EZH2* el cual, en conjunto con el complejo, activan la DNMT3. La activación del complejo de la DNMT no es suficiente, adicional a esto se necesita la metilación de las histonas, así como la remodelación de la cromatina para así poder bloquear la transcripción génica (Kovács et al., 2020).

La interacción entre el receptor, correpresores y los distintos complejos proteicos son los que conducen a la metilación de los sitios CpG dentro de los EREs con el fin de silenciar genes específicos en ausencia del ligando o en condiciones de señalización aberrante (Wiley & Haraldsen, 2014; Kovács et al., 2020).

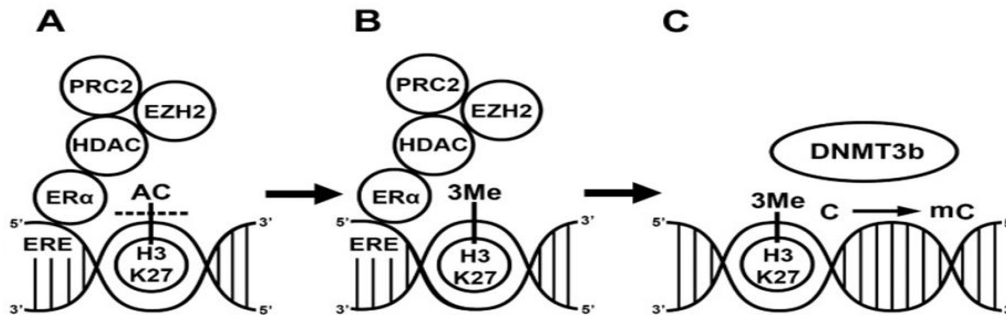


Figura 8. Proceso de metilación del ADN por estrógeno. Una vez que las secuencias EREs se encuentran unidas al ERα; a) El receptor reúne a HDAC, PRC2 y al potenciador de homólogo zeste (EZH2), que es la parte enzimática de PCR2; b) La HDAC elimina a los grupos acetilo de H3K27 y EZH2 coloca a tres grupos metilo (3Me) en H3K27; c) La DNMT3b reconoce la H3K27 metilada y metila la citosina en la posición 5 del carbono de la isla CpG. H3K27; residuo de lisina 27 de la histona 3; DNMT3b; ADN metiltransferasa 3b. *Imagen tomada de Kovács et al. (2020).*

Por el contrario, el estrógeno puede promover la desmetilación activa, pasiva o en combinación. La más reportada es la desmetilación activa de dos maneras diferentes (Figura 9). La primera se realiza por medio de la oxidación de un residuo de metil citosina (5mC) a la hidroxilación de un residuo de citosina metilado (5hmC) mediada por enzimas de translocación diez-once (TETs: TET1-TET3). Una vez oxidado 5mC, se reoxida a 5-formil.citosina (5fmC) y posterior a este a 5-carboxil citosina (5caC) (Figura 9A) (Melamed et al., 2018; Kovács et al., 2020). La segunda forma de desmetilación activa es por medio de la desaminación de 5mC que es mediada por la enzima de edición del ARNm de la citidina desaminasa/apolipoproteína B inducida por activación (AID/APOBEC) para así formar 5-hidroximetil-uracilo (5hmU) (Figura 9B) (Prochnow et al., 2007; Vasudevan et al., 2013; Kovács et al., 2020).

Tanto las modificaciones mediadas por TET y las mediadas por AID/APOBEC son reconocidas y son reparadas por el complejo de escisión de bases (BER), cuya función se basa en reemplazar los residuos de citosina modificados por una citosina

sin modificación química (Bayraktar & Kreutz, 2018). Además, el complejo timina ADN glicosilasa (TDG) es esencial para el paso final de la desmetilación activa debido a que la enzima de TDG elimina la timina modificada, 5hmU, 5fmC y los reemplaza por citosinas para así promover la expresión génica a través del proceso de desmetilación. (He et al., 2011; Kohli & Zhang, 2013; Kovács et al., 2020).

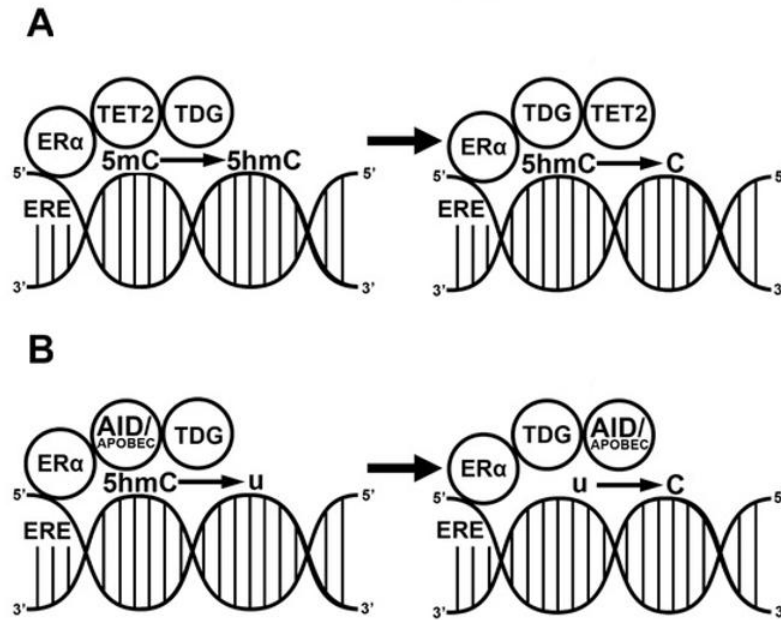


Figura 9. Proceso de desmetilación del ADN por estrógeno. a) Una vez que el ERα se encuentra unido a las secuencias EREs, el receptor recluta a TET2, que es el encargado de hidroxilar al residuo 5mC y convertirlo en una hidroximetilcitosina (5hmC) y a TDG que es el encargado de reemplazar a 5hmC con una citosina sin modificación química; b) TDG reemplaza el uracilo con una citosina que no posee modificación química. ERα:receptor de estrógeno alpha;ERE:elementos de respuesta a estrógeno; TET2:translocasa diez-once 2;TDG:timina-ADN glicosilasa ;5hmC: hidroxilación de un residuo de citosina metilado;5mC: residuo de citosina metilada; AID/APOBEC:enzima de edición de ARNm de la citidina desaminasa/apoliproteína B inducida por activación. *Imagen tomada de Kovács et al. (2020).*

2.5.2 MODIFICACIÓN POSTRADUCCIONAL DE HISTONAS POR ESTRÓGENO

La acetilación y metilación de histonas son los dos mecanismos postraduccionales más comunes que permiten que aumente o reduzca la expresión génica (Wiley & Haraldsen, 2014).

La acetilación de histonas ocurre usualmente en los residuos de lisina y funciona como señal de activación de la transcripción. Este proceso inicia cuando ER α recluta acetilasas de histonas y junto con la familia de proteínas de unión a los EREs a AMPc y los coactivadores del receptor de esteroides p160. En la acetilación, un grupo acetilo de acetil-CoA se coloca en una histona. Por otro lado, la metilación de histonas está asociada con la represión o activación de la transcripción de genes, que como su nombre lo dice, se basa en la adición de un grupo metilo en la histona (Kovács et al., 2020).

Estos mecanismos mediados por el receptor de estrógeno reflejan la capacidad de la hormona para modular de forma precisa la expresión génica mediante modificaciones epigenéticas. En el caso del cérvix, la exposición sostenida a estrógenos y la activación de ER α pueden contribuir a alteraciones epigenéticas en los genes que favorezcan la progresión de lesiones cervicales (Wiley & Haraldsen, 2014).

2.6 SEÑALIZACIÓN ESTROGÉNICA EN CÉRVIX, CÁNCER Y CÁNCER DE CÉRVIX

Los receptores estrogénicos están presentes comúnmente en el epitelio cervical, en particular se expresan en células del ectocérnix y del endocérnix mediando los efectos transcripcionales tras la unión con su ligando. A través de la señalización estrogénica, el ligando participa en la producción del moco cervical, la regeneración del epitelio en eventos de inflamación o infección, así como en la regulación del ciclo celular (Mustafa & Elhanbaly, 2020).

En la región UEC la señalización estrogénica contribuye a mantener la homeostasis del epitelio, pero, su disrupción puede favorecer procesos de transformación neoplásica en especial cuando ya están presentes factores de riesgo como la infección persistente de VPH (Chung et al., 2010; Prendiville & Sankaranarayanan, 2017; Mustafa & Elhanbaly, 2020).

En CaCu, la función del estrógeno parece depender de una compleja interacción entre los tipos de receptores a estrógeno, en donde ER α inhibe la actividad oncogénica de las proteínas virales de VPH, mientras que el tipo ER α -36 estimula su actividad; en contraste la estimulación de los receptores de membrana acoplados a proteínas G inhibe el crecimiento celular a través de inhibir la expresión de ciclina D1 (Z. Xu et al., 2021; Rani et al., 2025).

Además, de su impacto en la regulación del ciclo celular y en la interacción con proteínas virales, la señalización estrogénica también influye en la expresión de genes que codifican para enzimas implicadas en la glicosilación, lo cual sugiere que las hormonas esteroideas podrían modular indirectamente la composición y estructura de los glicanos de superficie mediante la regulación transcripcional de glicosiltransferasas (Z. Xu et al., 2021).

3. GLICOSILACIÓN

A nivel molecular, el cáncer de cérvix sufre expresión alterada de glicanos, así como de proteínas y enzimas que participan en la síntesis de dichos glicanos. Los glicanos son una estructura completa de monosacáridos como la fucosa (Fuc), la galactosa (Gal), la glucosa (Glc) la N-acetilglucosamina (GlcNAc), la manosa

(Man), el ácido siálico, entre otros, y están conectados por enlaces glicósidos (Z. Xu et al., 2021). Estos glicanos se encuentran unidos a otras moléculas tales como las proteínas y lípidos en donde desempeñan funciones biológicas importantes tales como contribuciones estructurales en paredes celulares, matrices extracelulares, plegamiento y función de proteínas, también funge como fuentes de carbono para almacenamiento y como portadores de información, es decir, patrones moleculares pueden ser reconocidos por proteínas de unión a glicanos (Z. Xu et al., 2021; Hartig et al., 2024).

Una gran parte de los glicanos se localizan en la superficie externa de las células, la transferencia de estos monosacáridos implica la formación de estructuras más complejas a través de la glicosilación que ocurre dentro de la célula principalmente en el retículo endoplasmático (RE) y en el aparato de Golgi, especialmente en los compartimentos cis, medial y trans del Golgi (Reily et al., 2019).

El proceso de glicosilación inicia con la transferencia de glicanos en el RE y se continúa en el aparato de Golgi; durante este proceso diversas glicosiltransferasas (GT) y glicosidasas participan en la síntesis y maduración del glicano. Así, los diferentes monosacáridos se unen coordinadamente en el espacio y tiempo para constituir estructuras de glicanos tridimensionales, es decir, se forman patrones oligoméricos y ramificados que poseen configuraciones estereoquímicas de tipo α y β para formar estructuras únicas (Reily et al., 2019; M. He et al., 2024).

3.1 CLASIFICACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS GLICANOS

Se le llaman glicoconjugados a aquellos que se forman con la adición de los monosacáridos a las proteínas y lípidos. En proteínas, la glicosilación más común consiste en la adición de N-glicanos con enlaces de asparagina (Asn), la O-glicosilación con enlace de serina (Ser) y treonina (Thr), glicanos fosforilados, glicosaminoglicanos y anclajes de glicosilfosfatidilinositol (GPI). Por otro lado, en lípidos la glicosilación incluye a los glicosfingolípidos (GSL) (Figura 10). Entre estos tipos estructurales, la N-glicosilación y la O-glicosilación son las más comúnmente estudiada y, además, su desregulación está relacionada con la patogénesis y progresión de diversas enfermedades (Reily et al., 2019; Z. Xu et al., 2021; M. He et al., 2024).

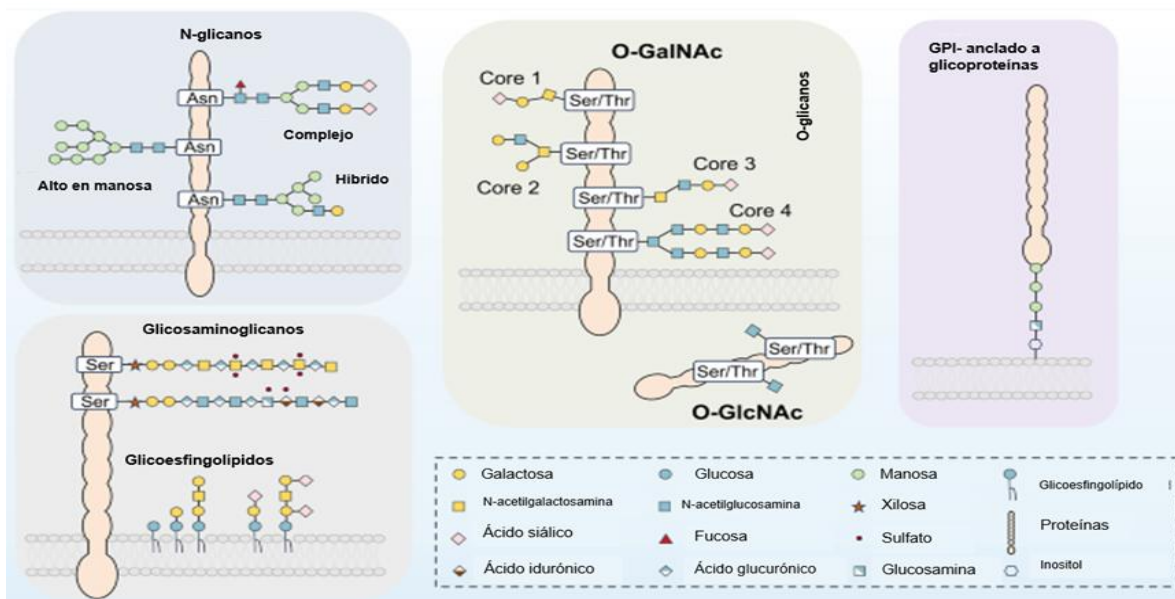


Figura 10. Clasificación estructural de glicoproteínas. Las principales clases de glicoproteínas consisten en: N-glicanos que pueden ser altos en manosa, complejos o híbridos que están unidos covalentemente a residuos de asparagina, O-glicanos unidos a Ser/Thr, las glicoproteínas ancladas a glicosilfosfatidilinositol (GPI) que se conectan a un fosfatidilinositol, glicosaminoglicanos y los glicosfingolípidos. *Imagen tomada y traducida de He et al. (2024).*

La N-glicosilación hace referencia a la unión de N-acetilglucosamina (GlcNAc) al átomo de Nitrógeno de los residuos de Asn en el RE mediante un enlace β -1N. Este tipo de glicosilación se puede clasificar en tres subtipos que poseen un núcleo de GlcNAc y manosa (Man) pero que son diferenciados por la ramificación de su cadena lateral en complejos, híbridos y altos en manosa (Figura 10), esta diferenciación se debe a adiciones como la galactosilación, GINAcilación, sialilación y la fucosilación. La N-glicosilación ocurre generalmente en el RE y el aparato de Golgi (Reily et al., 2019; Z. Xu et al., 2021; M. He et al., 2024).

La O-glicosilación se basa en la unión de un oxígeno de los glicanos a residuos de Ser o Thr continuando con una adición gradual de monosacáridos, este proceso ocurre en el núcleo y el citoplasma de la célula. Existen diversos subtipos; sin embargo, son solo dos los más comunes: la O-acetilgalactosamina (O-GalNAc) y la O-acetilglucosamina (O-GlcNAc) (Reily et al., 2019).

Entre las modificaciones terminales más relevantes de los N y O glicanos se encuentra la sialilación en donde se ha visto que cambios en los residuos de ácido siálico y de fucosa se hacen presentes en una etapa temprana de CaCu (Z. Xu et al., 2021).

4. SIALILACIÓN

La sialilación es un tipo de glicosilación en donde se adiciona ácido siálico a los residuos terminales de glicoproteínas o de oligosacáridos. El ácido siálico (Sia) está conformado por nueve carbonos que, además posee un grupo funcional cetoácido el cual ya en conjunto posee una carga negativa a un pH fisiológico (Varki

et al., 2009). A lo largo del tiempo, se han descubierto diversas especies de ácido siálico en donde destaca el ácido N-acetilneuramínico (Neu5Ac), el ácido N-glicolilneuramínico (Neu5Gc), el ácido desaminoneuramínico (Kdn) así como derivados de estos, sin embargo, Neu5Ac y Neu5Gc son los ácidos siálicos más predominantes en mamíferos (Figura 11) (Zhu et al., 2024; Wang et al., 2025).

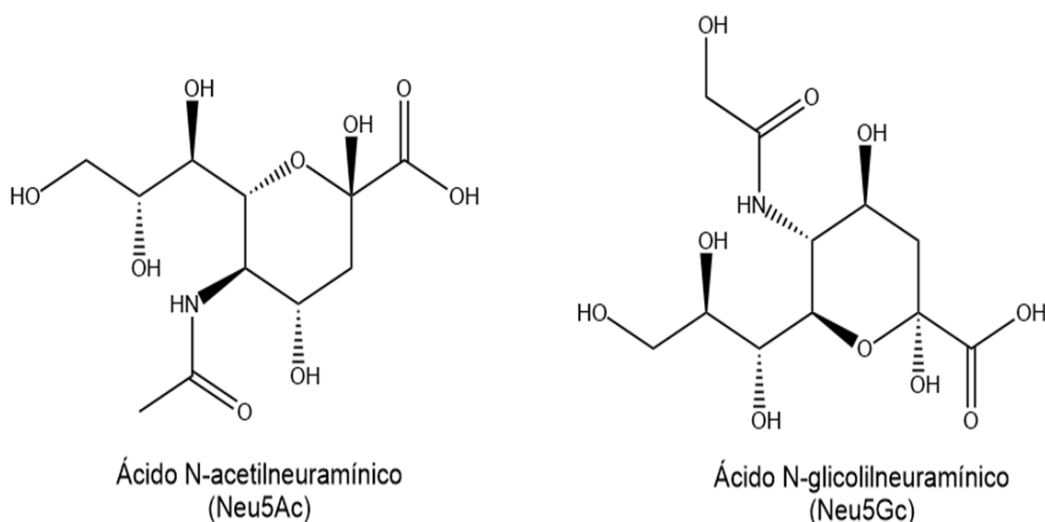


Figura 11. Representación química de los ácidos siálicos más abundantes en mamíferos. Estructuras químicas del ácido N-acetilneuramínico (Neu5Ac) y del ácido N-glicolilneuramínico (Neu5Gc), los dos tipos de ácido siálico más comunes en vertebrados. Ambos derivados de la neuramina se diferencian por el grupo N-acetilo (Neu5Ac) o N-glicolilo (Neu5Gc) en la posición 5. *Imagen de autoría propia.*

En mamíferos, los ácidos siálicos se encuentran de forma individual o como cadenas de ácido polisiálico (PSA) en N-glicanos y O-glicanos. El proceso de sialilación ocurre a través de enlaces $\alpha 2,3$ y $\alpha 2,6$ a unidades tanto de galactosa (Gal) como de N-acetilgalactosamina (GalNac) de los glicanos (Zhu et al., 2024). En cuanto a su función, los ácidos siálicos participan en la adhesión y comunicación celular, la respuesta inmunológica, la interacción con patógenos y el desarrollo neural y se han descrito como potenciales biomarcadores y blancos terapéuticos para el cáncer (Figura 12).

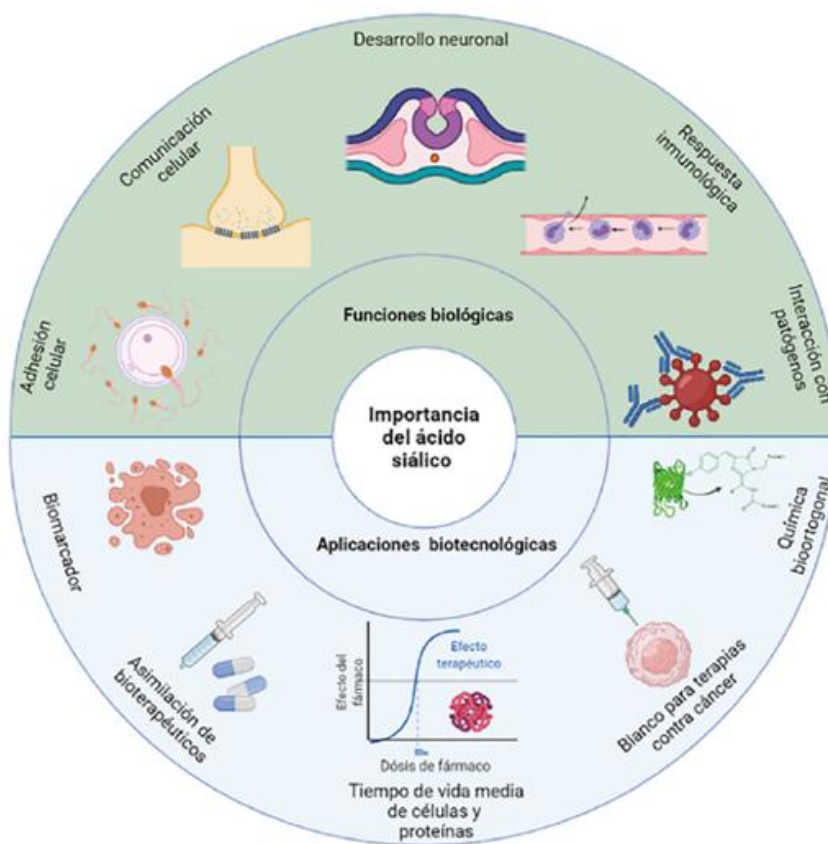


Figura 12. Importancia del ácido siálico a nivel biológico y biotecnológico. El ácido siálico participa en funciones importantes como el desarrollo del sistema nervioso, la comunicación entre células, la respuesta del sistema inmune y la interacción con virus. En biotecnología, se usa para mejorar tratamientos médicos, aumentar el tiempo de acción de los fármacos, diseñar terapias contra el cáncer y crear mejores biomarcadores. *Imagen tomada de Zapata et al. (2023).*

4.1 SÍNTESIS DEL ÁCIDO SIÁLICO

En procesos fisiopatológicos como el cáncer, el ácido siálico participa en la progresión tumoral, y por ello es de suma importancia comprender las rutas de biosíntesis y su regulación a nivel intracelular. La síntesis de ácido siálico ocurre principalmente en el citoplasma, a partir de la conversión de glucosa por la vía de la glucólisis a fructosa-6-fosfato para la obtención de UDP-N-acetilglucosamina (UDP-GlcNAc) y culminar con la activación del Neu5Ac para incorporarlo a los glicoconjugados (Figura 12) (Zhu et al., 2024).

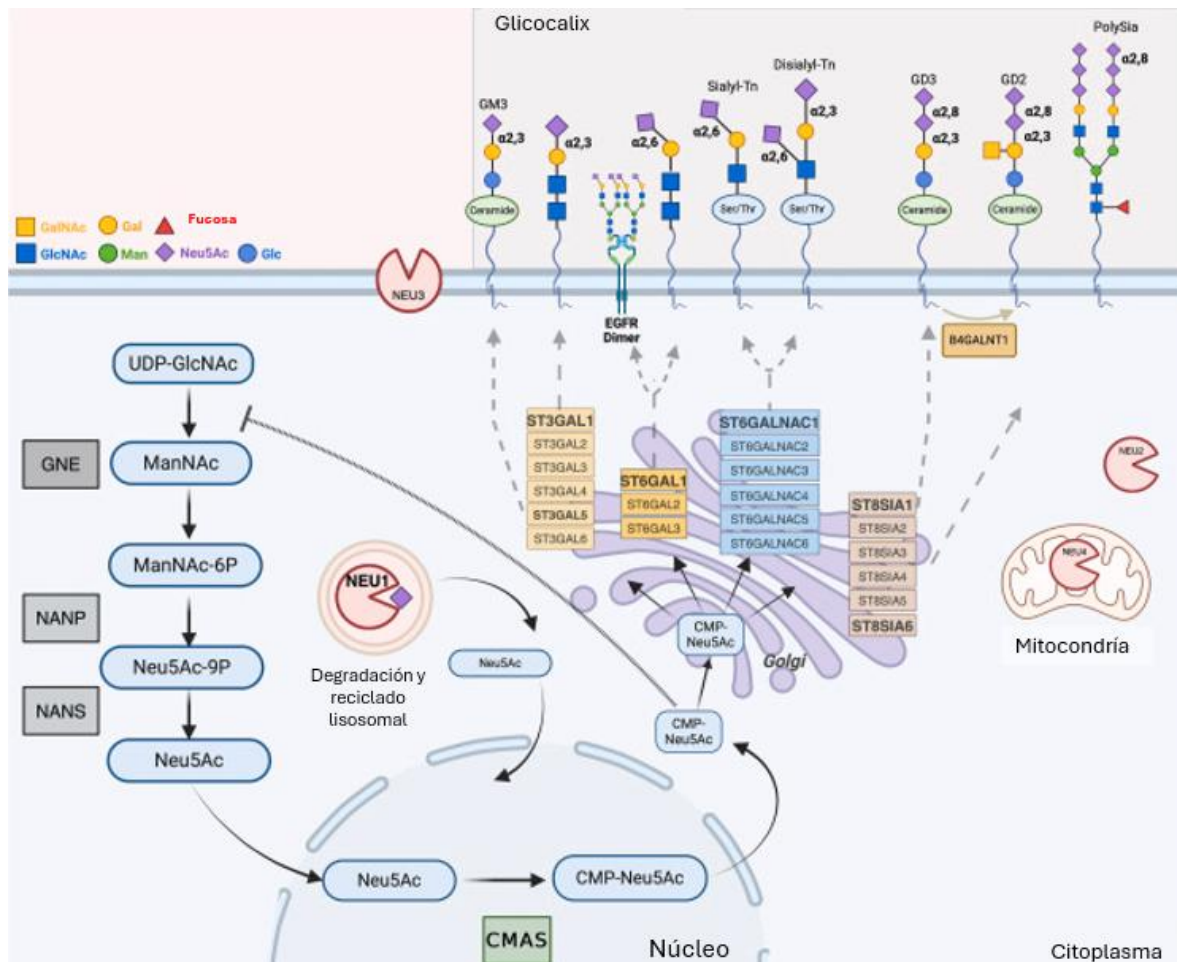


Figura 13. Ruta de biosíntesis del ácido siálico y sialilación de glicoproteínas. Biosíntesis del ácido siálico a partir de glucosa, destacando las principales enzimas implicadas y su incorporación en glicoconjugados por sialiltransferasas localizadas en el aparato de Golgi. Sia: ácido siálico; GNE: UDP-N-acetilglucosamina2-epimerasa/N-acetilmanosamina quinasa; NANP: N-acetilneuraminato-9-fosfato fosfatasa; NANS: N-acetilneuraminato sintasa; CMAS: CMP-sialato sintetasa; NEU 1-4: Neuraminidasa; ST3GAL1-6: Sialiltransferasa que añade Sia en enlace $\alpha 2,3$ a galactosa; ST6GAL1-2: Sialiltransferasa que añade Sia en enlace $\alpha 2,6$ a galactosa; S6TGALNAC1-6: Sialiltransferasa que añade Sia en enlace $\alpha 2,6$ a N-acetilgalactosamina; ST8SIA1-6: Sialiltransferasa que añade Sia en enlace $\alpha 2,8$ a otro Sia; B4GALNT1: Beta-1,4-Nacetilgalactosaminiltransferasa 1; UDP-GlcNAc: Uridina difosfato-N-acetilglucosamina; ManNAc: N-acetilmanosamina; ManNAc-6P: N-acetilmanosamina-6-fosfato; Neu5Ac-9P: N-acetilneuramínico-9-fosfato; Neu5Ac: ácido siálico; CMP-Neu5Ac: Citidina monofosfato-N-acetilneuramínico; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; GM3/GD3/GD2: Gangliósidos mono-y disialilados. *Imagen tomada, adaptada y traducida de Filipsky & Läubli (2024).*

La biosíntesis de Sia inicia cuando la glucosa citosólica se convierte en UDP-GlcNAc a través de varios pasos en la vía glucolítica, el UDP-GlcNAc sirve como precursor para la formación de N-acetilmanosamina (ManNAc) que está a cargo de la enzima bifuncional GNE, que posee actividades de UDP-GlcNAc 2-epimerasa y

de ManNAc quinasa (Figura 13). La enzima UDP-N-acetilglucosamina 2-epimerasa/ N-acetilmannosamina quinasa (GNE) es la encargada de transformar UDP-GlcNAc en ManNAc y, de manera consecutiva se fosforila para generar ManNAc-6-P. Posteriormente, el producto se condensa con fosfoenolpiruvato (PEP) y da lugar a Neu5Ac-9-P, el cual es desfosforilado para formar el ácido N-acetilneuramínico libre. Posteriormente, el Neu5Ac es transportado al núcleo en donde la CMP-Neu5Ac sintasa (CMAS) cataliza su activación mediante la formación de CMP-Neu5Ac con el uso de citidina trifosfato (CTP) como fuente de energía. Para finalizar, el CMP-Neu5Ac es transportado al aparato de Golgi en donde el ácido siálico se dona para las reacciones de sialilación; las enzimas sialiltransferasas son las encargadas de incorporar el ácido siálico tanto a las proteínas como a los lípidos (Figura 12) (Galeano et al., 2007; Carrillo et al., 2018). Esta modificación confiere a los glicoconjugados ciertas propiedades fisicoquímicas y les permite participar en el reconocimiento y la señalización celular. En cáncer, estas modificaciones que no solo son estructurales, sino que son capaces de alterar las interacciones celulares, pueden favorecer la progresión tumoral (Zhu et al., 2024).

4.2 SIALILTRANSFERASAS

Las sialiltransferasas son las enzimas encargadas de catalizar la transferencia de residuos de Sia hacia glicoproteínas o glicolípidos en terminaciones con galactosa (Gal), N-acetilgalactosamina (GalNAc) o algún otro residuo de Sia (Li & Chen, 2012). En mamíferos, los ácidos siálicos se encuentran en las posiciones no reductoras de las cadenas de los glicoconjugados que están unidos en enlaces α 2,3 o α 2,6 a residuos de β -D-galactopiranosil (Gal) o α 2,6 a residuos de β -D-

acetilgalactosaminilo (GalNAc) o β -D-galactopiranosil (Gal) (Harduin-Lepers et al., 2001; Li & Chen, 2012). Sin embargo, los Sia se encuentran también unidos en enlaces α 2,8 reportados en gangliósidos y en el ácido polisialílico (PSA) (Li & Chen, 2012; Zhu et al., 2024).

Se han reportado alrededor de veinte sialiltransferasas (ST) en mamíferos, aunque enzimas homólogas, también se han identificado en otros eucariotas (Petit et al., 2018). Estas enzimas pertenecen a la familia glicosiltransferasa 29 (CAZy GT29), que, además, debido a su diversidad se han clasificado en cuatro grupos según el tipo de enlace formado, así como de la naturaleza del aceptor del monosacárido. Esta clasificación incluye a las seis β -galactósido α 2,3-sialiltransferasa (ST3Gal I-VI), a dos β -galactósido α 2,6-sialiltransferasa (ST6Gal I-II), seis GalNAc α 2,6-sialiltransferasas (ST6GalNAc I-V) y, por último, seis α 2,8-sialiltransferasas (ST8Sia-I-VI). Las ST se localizan en el aparato de Golgi y se caracterizan porque contienen un dominio citoplasmático N-terminal, un dominio transmembrana corto (16 a 20 residuos de aminoácidos) y un dominio catalítico C-terminal que es soluble y que contiene alrededor de 300 residuos de aminoácidos en el lumen del aparato de Golgi (Harduin-Lepers et al., 2001; Li & Chen, 2012; Zhu et al., 2024).

La actividad y expresión de las sialiltransferasas condicionan tanto la cantidad, tipo y en qué posición estarán los residuos de Sia en la superficie celular. En varios tipos de cáncer se han descrito alteraciones en la sialilación, que pueden ser debida a cambios en la actividad, mutaciones o cambios en la expresión de ST. Es por ello, que el estudio de las alteraciones en la sialilación ha cobrado

importancia en cáncer y en el caso del CaCu su desregulación parece ser relevante (Li & Chen, 2012; Zhu et al., 2024).

4.3 SIALILACIÓN EN CÁNCER DE CÉRVIX

En cáncer, la hipersialilación se ha implicado en la resistencia de las células tumorales a la apoptosis y promoción de la proliferación y supervivencia de estas (Habeeb et al., 2024; Zhu et al., 2024).

En CaCu se ha considerado que los cambios en los patrones de sialilación inciden en una etapa temprana del cáncer (Zhu et al., 2024). Así, existe un incremento en el contenido de ácido siálico tipo $\alpha 2,3$ y $\alpha 2,6$ conforme las lesiones precancerosas avanzan de CIN1 a CIN2 y a CIN3 (López-Morales et al., 2010). Además, en cérvix sano, la expresión de ácido siálico tipo $\alpha 2,3$ y $\alpha 2,6$ se localiza en la capa basal del ectocérvix, mientras que en lesiones precancerosas CIN1 y CIN2 su expresión está presente en las capas intermedias (López-Morales et al., 2010). En CIN3, algunas lesiones precancerosas presentan ausencia de expresión de ácido siálico tipo $\alpha 2,6$ en las capas basales del ectocérvix, pero se presenta en las capas medias y apicales (López-Morales et al., 2010). Para ácido siálico tipo $\alpha 2,3$, las lesiones precancerosas CIN3 está presente en todas las capas del ectocérvix (López-Morales et al., 2010). Estos datos sugieren que existe un cambio en la sialilación del cérvix antes del desarrollo del cáncer y que puede estar teniendo un papel importante en la transformación celular (López-Morales et al., 2010).

Por otra parte, en CaCu se ha descrito incremento en la expresión del ARNm de *ST6GAL1* y disminución en la expresión de *ST3GAL1*, *ST3GAL3* y *ST3GAL4* en CCE en comparación con cérvix sano (Wang et al., 2001). En cuanto a la sialilación,

se ha descrito que, en general, la sialilación tipo $\alpha 2,6$ se encuentra reducida en el tejido de cáncer de cérvix en comparación con tejidos de cérvix sano (Z. Xu et al., 2021). Sin embargo, hasta ahora no se han descrito si hay diferencias entre los tipos histológicos o si la expresión de las sialiltransferasas y del contenido de ácido siálico podría estar relacionada con los tipos moleculares de CaCu.

Con respecto a su importancia clínica, la sobreexpresión de la proteína ST6Gal1 y ST3Gal3, codificadas por los genes *ST6GAL1* y *ST3GAL3* respectivamente, está asociada a la invasión del cáncer al estroma y al espacio linfovascular, así como a la metástasis a nódulos linfáticos; es decir su sobreexpresión está asociada con mal pronóstico de las pacientes de CaCu (Yang et al., 2023).

Es importante hacer mención sobre la sialiltransferasa ST6Gal1, que al ser inhibida, aumenta la sensibilidad al cisplatino en células CaCu (Zhang et al., 2016). Asimismo, en modelos celulares, la disminución de la expresión de ST6gal1 promueve la apoptosis celular, inhibe la capacidad invasiva, así como inhibe el crecimiento tumoral en modelos animales (X. Zhang et al., 2016; Z. Xu et al., 2021).

Algunos datos indican que las oncoproteínas del VPH podrían tener un efecto sobre la sialilación, ya que, la proteína E6 del VPH es capaz de incrementar los niveles de ácido siálico tipo $\alpha 2,6$, aumentando a su vez la expresión de los genes *ST6GAL1* y *ST6GAL2*, que codifican para enzimas encargadas en la sialilación (Martínez-Morales, 2024).

En resumen, la evidencia actual indica que la alteración en la sialilación es un componente clave en la progresión del cáncer cervical. Por ello, el estudio de su regulación podría ser relevante, ya que podría ser un blanco terapéutico.

En este estudio, se analizará la posible participación del estrógeno en la regulación de la expresión de las sialiltransferasas y en el contenido de ácido siálico en células de cáncer de cérvix. A continuación, se presentarán los antecedentes que sugieren el posible efecto del estrógeno en la sialilación del cáncer de cérvix y que constituyen la base para el planteamiento del presente estudio.

ANTECEDENTES

Estudios en donde se usaron chips de órgano de cérvix, es decir, un modelo que recrea la interfaz epitelial-estromal del cérvix humano con una barrera epitelial y producción de moco con respuesta hormonal similar al de un cérvix vivo, indican que las células de cérvix expresan ER α y el receptor de progesterona, que se caracteriza por su alto contenido de O-glicanos sialilados, N-glicanos sialilados y sialofucosilados (Izadifar et al., 2024). Además, los altos niveles de estrógeno incrementan el contenido de glicanos tipo o-mucina y la expresión del gen *MUC5B*, que codifica para la proteína Mucin-5B altamente o-glicosilada presente en el moco cervical (Izadifar et al., 2024; Tajadura-Ortega et al., 2025).

En CaCu, se han identificado la expresión alterada de al menos quince genes implicados en glicosilación en comparación de un cérvix normal, en donde se destaca el incremento en la expresión de *ST6GAL1* (Martínez-Morales et al., 2021). En adición, se identificó que la expresión de genes implicados en la glicosilación difiere entre los tipos histológicos AC y el CCE (Martínez-Morales et al., 2021). Con

respecto a los genes que codifican para sialiltransferasas, se identificó que AC presenta incremento en la expresión de *ST3GAL4*, *ST6GAL1*, *ST6GALNAC1*, *ST6GALNAC4* y *ST6GALNAC6* y disminución en *ST6GALNAC2*, mientras que CCE presenta aumento en la expresión de *ST3GAL3*, *ST3GAL4*, *ST3GAL2*, *ST6GAL2*, *ST6GALNAC3*, *ST6GALNAC5* y *ST8SIA2* y disminución en *ST3GAL5*, *ST8SIA1* y *ST8SIA4* (Martinez-Morales et al., 2021). Hasta ahora se desconoce las señales si la expresión de estas sialiltransferasas podría estar asociada a la señalización estrogénica en CaCu.

El tipo molecular Hormonal de CaCu, constituido por los tipos histológico AC y CCE (TCGA) presenta una firma de activación de la señalización vía ER α (TCGA). Este tipo de señalización podría estar ejerciendo un efecto sobre la expresión de sialiltransferasas o sobre el contenido de ácido siálico en células de CaCu, ya que diversos estudios han demostrado que las hormonas sexuales son capaces de regular la expresión de genes implicados en la glicosilación, en específico en la sialilación.

En células tumorales de cáncer de próstata, se han identificado veinticinco genes que codifican para enzimas implicadas en la glicosilación y que están regulados por andrógeno, precursor del estrógeno (Munkley, 2017). Los genes modificados por andrógenos incluyen los genes de sialiltransferasas *ST6GAL1* y *ST6GALNAC1*; esta última implicada en la síntesis del antígeno sialil-Tn que está vinculado a mal pronóstico, promoción del crecimiento tumoral y metástasis (Munkley, 2017). Así mismo, en cáncer de mama se demostró que la sialilación de las inmunoglobulinas tipo IgG aumenta en respuesta al tamoxifeno, un inhibidor selectivo de ER α (Rapčan et al., 2024).

Por otro lado, en modelos animales y en pacientes con artritis reumatoide se demostró que el estradiol es capaz, por una parte, de inducir la expresión de *ST6GAL1* y, por otra parte, aumentar la sialilación las inmunoglobulinas tipo IgG (Engdahl et al., 2018).

Estudios en líneas celulares de CaCu, en donde se demuestra que el estradiol induce la disfunción mitocondrial y que permite la supervivencia celular bajo estrés metabólico, también es capaz de modificar la expresión génica, incluyendo la de genes implicados en la glicosilación (Leal et al., 2020). En el caso específico de genes que codifican para sialiltransferasas, en líneas celulares derivadas de CCE, el estradiol disminuye la expresión génica de *ST3GAL1*, *ST3GAL2*, *ST6GALNAC4* y *ST6GALNAC6* (Leal et al., 2020).

Por otra parte, en un estudio *in silico* realizado por el grupo de trabajo en donde se analizó la posible asociación de la expresión de glicogenes con la señalización estrogénica usando la base de datos del estudio de TCGA en CaCu, se evidenció que 43 genes de glicosilación están asociados al tipo hormonal y que presentan alta expresión de *ESR1* y de los genes diana de la señalización estrogénica *PGR* y *FOXP1* (Cortés-Peralta 2025). De los 43 genes, resaltan los genes *ST6GAL1*, *ST6GALNAC1*, *ST6GALNAC4* y *ST6GALNAC6* implicados en la sialilación tipo $\alpha 2,6$ (Cortés-Peralta 2025). Estos hallazgos remarcen la posibilidad de que la señalización estrogénica en CaCu tenga un papel relevante en la expresión de sialiltransferasas o en el contenido de ácido siálico de las células cancerosas. Por ello, resulta relevante evaluar si el estrógeno modifica la expresión de genes que codifican para sialiltransferasas o en el contenido de Sia en CaCu.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El CaCu representa una significativa amenaza para la salud femenina a nivel mundial, porque es la causa de miles de muertes cada año. El CaCu a nivel molecular se caracteriza por la alteración de los patrones de glicosilación, específicamente la sialilación. Los mecanismos moleculares que regulan la sialilación no han sido estudiado ampliamente en CaCu, en donde particularmente en el CCE, se ha reportado un aumento en la sialilación y expresión aberrante de sialiltransferasas, tales como *ST6GAL1* y *ST3GAL3*, que están asociadas con mal pronóstico.

Por otra parte, se ha demostrado que el estrógeno es capaz de modular la expresión de genes que están relacionados con la sialilación en distintos modelos celulares y líneas tumorales de mama y de próstata. En algunos casos, se ha observado que el estradiol incrementa la expresión de *ST6GAL1* y la sialilación de IgG. De igual manera, en la línea celular SiHa derivada de CCE de cáncer cervicouterino, se ha documentado la capacidad del estradiol para alterar la expresión de genes codificantes para sialiltransferasas. Sin embargo, existe un desconocimiento respecto a si esta hormona regula directamente la expresión de sialiltransferasas y el contenido de ácido siálico en células de carcinoma escamoso.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué efecto tiene el estrógeno en la expresión de sialiltransferasas y el contenido de ácido siálico en células de cáncer de cérvix escamoso?

HIPÓTESIS

El estrógeno modifica la expresión de sialiltransferasas y el contenido de ácido siálico de las células de cáncer escamoso de cérvix.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la expresión de sialiltransferasas y de ácido siálico asociada con la señalización estrogénica en células de cáncer de cérvix escamoso.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar las sialiltransferasas cuya expresión está asociada con la de los componentes de la señalización estrogénica en muestras de cáncer de cérvix.
2. Identificar los genes de sialiltransferasas cuya expresión está asociada con el grupo molecular hormonal en muestras de cáncer de cérvix.
3. Identificar los genes de sialiltransferasas que se expresan en el grupo molecular hormonal que sean exclusivas de carcinoma escamoso en muestras de cáncer de cérvix.
4. Identificar posibles EREs en las regiones promotoras de genes seleccionados que codifican para sialiltransferasas asociadas a la señalización estrogénica en cáncer de cérvix.
5. Evaluar el efecto del estrógeno sobre el contenido de ácido siálico en células de carcinoma escamoso de cérvix.

MATERIAL Y MÉTODOS

ESTRATEGIA EXPERIMENTAL

Para este estudio se implementaron dos enfoques complementarios: a) un análisis *in silico* utilizando la base de datos de ARNseq del TCGA de pacientes con CaCu de genes que codifican para glicosiltransferasas; y b) un análisis experimental *in vitro* donde se cultivaron células en presencia de estradiol para analizar el contenido de ácido siálico en células de CCE.

ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO

Población de estudio de cáncer de cérvix

Se usó la base de datos del proyecto del TCGA de CaCu a través del portal “cBioPortal for Cancer Genomics” (<https://www.cbioportal.org/>). Se obtuvo un total de 306 muestras, de las cuales 256 corresponden a CCE, 27 a AC, 17 a carcinoma mucinoso y 6 a carcinoma adenoescamoso. Para los análisis se excluyeron a las pacientes con carcinoma adenoescamoso. La edad de las pacientes al momento del diagnóstico se encontraba entre los 40 y 55 años.

Como parte del análisis de la población, se realizó una búsqueda de muestras de pacientes con CaCu del TCGA, específicamente aquellas que contaban con clasificación molecular (The Cancer Genome Atlas Research Network [TCGA], 2017). Debido a que el proyecto presenta el subtipo molecular hormonal, así como el análisis de la expresión de genes de glicosilación. Se obtuvo un total de 155 muestras, de las cuales 37 corresponden al subtipo molecular TEM, todas

identificadas como carcinoma escamoso; 51 muestras pertenecían al subtipo PI3K, de las cuales 49 eran carcinomas escamosos y 2 adenocarcinoma; y finalmente, 67 muestras estaban clasificadas dentro del subtipo hormonal que está constituido por 44 carcinomas escamosos, 20 adenocarcinomas y 3 adenoescamosos.

Creación de base de datos de genes de sialiltransferasas y de genes diana de la señalización estrogénica a analizar

Se realizó una búsqueda en la base de datos “GlyCosmos Portal” (<https://glycosmos.org/>) con el objetivo de identificar y extraer todos los genes de las sialiltransferasas reportadas hasta la fecha. Se encontró un total de 20 genes : *ST3GAL1*, *ST3GAL2*, *ST3GAL3*, *ST3GAL4*, *ST3GAL5*, *ST3GAL6*, *ST6GAL1*, *ST6GAL2*, *ST6GALNAC1*, *ST6GALNAC2*, *ST6GALNAC3*, *ST6GALNAC4*, *ST6GALNAC5*, *ST6GALNAC6*, *ST8SIA1*, *ST8SIA2*, *ST8SIA3*, *ST8SIA4*, *ST8SIA5* y *ST8SIA6*.

Además, para evaluar el comportamiento de los genes de las sialiltransferasas con respecto a la vía estrogénica, se agregaron a los genes diana Forkhead Box P1 (*FOXP1*) y el receptor de progesterona (*PGR*) que han sido reportados como genes capaces de ser modulados por estrógeno como control positivo (Lin et al., 2004; Shigekawa et al., 2011).

Mapas de calor y agrupamiento jerárquico

Se extrajeron los datos de expresión de ARNm de los genes codificantes para sialiltransferasas y genes diana participantes en la vía estrogénica (RNA-Seq V2 RSEM) Genes del estudio del TCGA de CaCu de los tipos histológicos AC y CCE

de la plataforma “cBioPortal for Cancer Genomics” (<https://www.cbioportal.org/>). Los datos de expresión génica tuvieron un umbral de puntuación de $z \pm 2.0$.

Con estos datos se realizó un mapa de calor con agrupamiento jerárquico, utilizando como métrica la correlación de Pearson menos uno y el método de agrupamiento basado en el promedio (*average linkage method*). El análisis se realizó considerando genes codificantes para sialiltransferasas y genes diana de la señalización estrogénica. Los datos se agruparon con el objetivo de identificar genes de sialiltransferasas asociados con la expresión de los ARNm de *ESR1*, *PGR* y *FOXP1* o asociados al grupo molecular hormonal en muestras de AC y CCE. Para ello, se utilizó el software “Morpheus” (<https://software.broadinstitute.org/morpheus/>).

Diagrama de Venn

Para identificar glicogenes que codifican para sialiltransferasas que se expresan en común en presencia de genes diana de la señalización estrogénica, en el grupo Hormonal y que sea exclusiva de CCE, se elaboró un diagrama de Venn utilizando el software “Bioinformatics & evolutionary genomics” (<https://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>).

Identificación de posibles EREs en las regiones promotoras de genes de sialiltransferasas

Para identificar posibles elementos de respuesta a estrógenos (ERE) en las regiones promotoras, se consultó la base de datos “Eukaryotic Promoter Database (EPD)” (<https://epd.expasy.org/epd/>) utilizando los genes participantes en la

sialilación resultantes del panel previamente identificado. Posteriormente, se realizó la búsqueda de motivos de factores de transcripción, específicamente aquellos correspondientes a *ESR1* (valor $p=0.001$), para cada uno de los genes analizados.

ANÁLISIS *IN VITRO*

Cultivo de líneas celulares

La línea celular de CCE humana SiHa son positivas a VPH tipo 16. Las células fueron donadas por el Centro de Investigación Biomédica de Oriente (CIBIOR) ubicado en Metepec, Puebla. Estas fueron gentilmente proporcionadas por la Dra. Verónica Vallejo Ruiz, investigadora del Laboratorio de Biología Molecular del Centro de Investigación Biomédica de Oriente del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Atlixco-Metepec, Puebla.

Las células se cultivaron en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) con alta concentración de glucosa (D6429; Sigma-Aldrich), además fue suplementado con 5% de suero fetal bovino (SFB) (F4135; Sigma-Aldrich) y 1% de antibióticos/ antimicóticos. El cultivo celular se mantuvo en incubación a 37°C en una atmósfera humidificada con 5% de CO₂. Para los experimentos, las células se cultivaron hasta alcanzar una confluencia del 80%, momento en el cual se realizaba pasaje celular con tripsina al 0.25%.

Tinción fluorescente de ácido siálico con lectinas

La detección de residuos de ácido siálico con enlaces $\alpha 2,3$ y $\alpha 2,6$ se llevó a cabo utilizando lectinas vegetales biotiniladas: *Sambucus Nigra* (SNA B-1305-2; Vector Lab) que identifica el enlace $\alpha 2,6$ y *Maackia Amurensis* (MAL II 1265; Vector

Lab) capaz de identificar el enlace α 2,3 a una concentración de 20 ug/mL, el protocolo se realizó conforme a las recomendaciones del fabricante.

Para el experimento, se sembraron 20,000 células SiHa por pocillo de una laminilla de ocho pocillos (177402; Thermo Scientific™ Nunc™ Lab-Tek™ Chamber Slide™). Después de 48 horas de sembrado teniendo una confluencia de 75-80%, las células fueron fijadas con formaldehído al 4% para preservar el contenido celular y detener su ciclo celular. Posterior a la fijación, las células se lavaron con solución salina tamponada con fosfato (PBS1X) y se realizó el bloqueo con una solución de albúmina sérica bovina (BSA) 1x con PBS para evitar uniones inespecíficas durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se colocaron las lectinas MAL II y SNA biotiniladas durante toda la noche a 4°C protegido de la luz. Al día siguiente, las células se lavaron con PBS, se añadió estreptavidina conjugada con el fluoróforo ficoeritrina (ST-PE) a una concentración de 10 ug/mL durante una hora a temperatura ambiente protegido de la luz. El uso de lectinas biotiniladas facilita la detección del ácido siálico, debido a que las lectinas se unen al ácido siálico, y la biotina de estas lectinas es reconocida por la ST-PE por su alta afinidad, quedando así marcado y permitiendo su detección a una longitud de onda de emisión de ~575-585 nm. Como control de especificidad, a unas muestras no se le añadió las lectinas biotiniladas, pero sí ST-PE.

Para la visualización nuclear se realizó una tinción nuclear fluorescente con el tinte fluorescente 4',6-diamidino-2-fenilindol (DAPI) (D9542; Sigma-Aldrich) a 1 ug/mL durante 15 minutos a temperatura ambiente, en condiciones de oscuridad. Finalmente, los portaobjetos teñidos se montaron con una mezcla de glicerol-PBS

a pH 8 en una proporción 1:10 y se cubrieron con un cubreobjetos limpio para su visualización en un microscopio de fluorescencia de la marca Motic (BA410).

Tratamiento de las células con 17 β - estradiol

Se sembraron 15,000 células por pocillo en un portaobjetos de 8 pocillos (177402; Thermo Scientific™ Nunc™ Lab-Tek™ Chamber Slide™). Las células fueron cultivadas en medio DMEM alto en glucosa suplementado con 5% de SFB, 1% de antibióticos/antimicóticos en una incubadora a 37°C en una atmósfera humidificada con 5% de CO₂.

Tras 24 horas después del sembrado, se añadió una solución de 17 β -estradiol (E 2758-1G; Sigma-Aldrich) a 10nM disuelto en etanol absoluto. Después de 48 horas de tratamiento, las células se fijaron con formaldehído al 4% y se continuó con el procedimiento de tinción con lectinas previamente descrito. Como control, se incubaron las células en ausencia de 17 β -estradiol, pero en presencia de etanol.

Análisis de imágenes de tinciones fluorescentes

Las imágenes de las tinciones se obtuvieron utilizando un microscopio trinocular de fluorescencia de la marca Motic (BA410), con el objetivo p/contraste de fase CCIS EC-H PL Ph40x y con la cámara de la marca JENOPTIK (ProgRes C14 plus). Estos equipos se localizan en la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP) en el edificio Multiaulas 6 (EMA 6) laboratorio 305 en el laboratorio de Biotecnología Molecular y de Cultivos.

La cuantificación de la señal de fluorescencia se realizó con ayuda del software “ImageJ” (<https://imagej.net/ij/>), midiendo la intensidad media de fluorescencia (IMF) en regiones de interés (ROIs) seleccionadas manualmente sobre las imágenes adquiridas, por cada pocillo del experimento, se tomaron tres fotos.

Para asegurar la consistencia, todas las imágenes fueron capturadas bajo los mismos parámetros de exposición y ganancia, así como se aseguró que el perímetro de la cuantificación fuera constante.

Análisis estadísticos

Se realizaron 3 ensayos independientes de tratamiento con 17β -estradiol y cada ensayo se hizo por duplicado. Los valores de IMF se analizaron estadísticamente con el software “GraphPad Prism” (versión 8.0.2) (<https://www.graphpad.com/features>). Se aplicaron pruebas de normalidad y la prueba de t de Student y se utilizaron métodos de detección de *outliers*. Se comparó la IMF promedio por pozo entre los grupos tratados y el control sin tratamiento.

Adicionalmente, las diferencias entre los grupos tratados con 17β - estradiol y el control se evaluaron en un modelo lineal generalizado con distribución gaussiana (GLM) para estimar el efecto de este tratamiento en términos de coeficientes (β), así como para evaluar formalmente la variabilidad y el ajuste del modelo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Identificación de la expresión de genes que codifican para sialiltransferasas asociadas a los componentes de la señalización estrogénica en cáncer de cérvix

Para identificar glicogenes codificantes para sialiltransferasas que estén potencialmente asociados a la señalización estrogénica, se construyeron mapas de calor con agrupamiento jerárquico usando los datos de expresión de los ARNm de 20 sialiltransferasas y de los ARNm de *ESR1*, *PGR* y *FOXP1* usando 306 muestras de CaCu de los tipos histológicos AC y CCE. Este tipo de análisis nos permite detectar aquellos genes de sialilación cuya expresión es similar a la de *ESR1*, *PGR* y *FOXP1*. Los resultados indican que, aunque existe un patrón heterogéneo de expresión de genes codificantes para sialiltransferasas (Martinez Morales., et al 2021), existe un grupo de genes que se expresan de forma similar a *FOXP1* y un segundo grupo que se expresa de forma similar a *ESR1* y *PGR* en muestras de CaCu (Figura 14). El primer grupo, cuya expresión muestra un comportamiento similar a *FOXP1* (en recuadro azul), comprende a los genes *ST6GAL1*, *ST6GALNAC1*, *ST6GALNAC4*, *ST6GALNAC6*, *ST8SIA3*, *ST3GAL4*, *ST8SIA6* y *ST8SIA2*. El segundo grupo con patrón de expresión génica similar a *ESR1* y *PGR* (en recuadro rojo), incluye los genes *ST8SIA1*, *ST3GAL5*, *ST8SIA4*, *ST3GAL2*, *ST6GALNAC3*, *ST6GAL2*, *ST6GALNAC5*, *ST8SIA5* y *ST3GAL3*.

En estudios transcriptómicos se ha confirmado que el gen *ESR1* se expresa en tejido colónico de ratones, además, los genes *ST3GAL1*, *ST3GAL3*, *ST6GALNAC1*, *ST6GALNAC2* y *ST6GALNAC4* tienen una asociación positiva con

la expresión de *ESR1*. Se ha demostrado que la expresión de *ESR1* es la responsable de los aumentos en la expresión de genes codificantes para sialiltransferasas en el colon proximal de murinos silvestres (Bennett et al., 2024). Los resultados de este estudio *in silico* sugieren que existe un posible patrón de expresión similar entre genes que codifican para sialiltransferasas y componentes participantes en la señalización estrogénica en CaCu.

Identificación de la expresión de genes de sialilación asociados al grupo molecular hormonal en cáncer de cérvix

Para identificar la expresión de genes codificantes para sialiltransferasas que estén asociados al grupo molecular hormonal, primero, se construyó un mapa de calor con agrupamiento jerárquico usando los datos de expresión de los ARNm de 20 sialiltransferasas y de los ARNm de *ESR1*, *PGR* y *FOXP1* solo de 155 muestras que estaban clasificadas molecularmente por el TCGA. En este estudio se incluyó a los tres grupos moleculares; sin embargo, no mostraba un perfil único de genes codificantes para sialiltransferasas. (DATOS NO MOSTRADOS).

A continuación, usando exclusivamente las muestras de CaCu con clasificación molecular Hormonal, se construyó un mapa de calor con el objetivo detectar genes que codifican para sialiltransferasas que se comportan de forma similar a los componentes de la señalización de la vía estrogénica (Figura 15). En los resultados se pueden destacar la presencia de dos grupos, uno nuevamente asociado a la expresión de *FOXP1* y un segundo grupo relacionado con la expresión de *ESR1* y *PGR*. En el primer clúster (remarcado en color azul) se destacan los genes *ST3GAL1*, *ST8SIA3*, *ST8SIA6*, *ST3GAL4*, *ST6GAL1*, *ST6GALNAC1*, *ST6GALNAC4* y *ST6GALNAC6* cuya expresión génica es similar a *FOXP1*, lo que sugiere una posible coexpresión. Por otro lado, el segundo grupo (remarcado en rojo), se destacan los genes *ST3GAL2*, *ST8SIA1*, *ST3GAL5*, *ST8SIA4*, *ST6GALNAC3*, *ST6GAL2* y *ST6GALNAC5* que tienen un patrón de expresión génica similar a los genes *ESR1* y *PGR*.

En estudios en cáncer de mama se ha encontrado que existe una vinculación funcional entre sialiltransferasas y la señalización estrogénica: en específico, *ST3GAL1* regula y es regulada por distintas vías que activan a ER α (Fan et al., 2018). Además, diversos estudios indican que la expresión de sialiltransferasas varía según el estado del receptor hormonal (Dobie & Skropeta, 2021; Dorsett et al., 2021). En este estudio, se identifican dos clústeres bien diferenciados asociados a *ESR1/PGR* y a *FOXP1* respectivamente, que podría deberse a dos tipos de rutas de señalizaciones estrogénica diferentes.

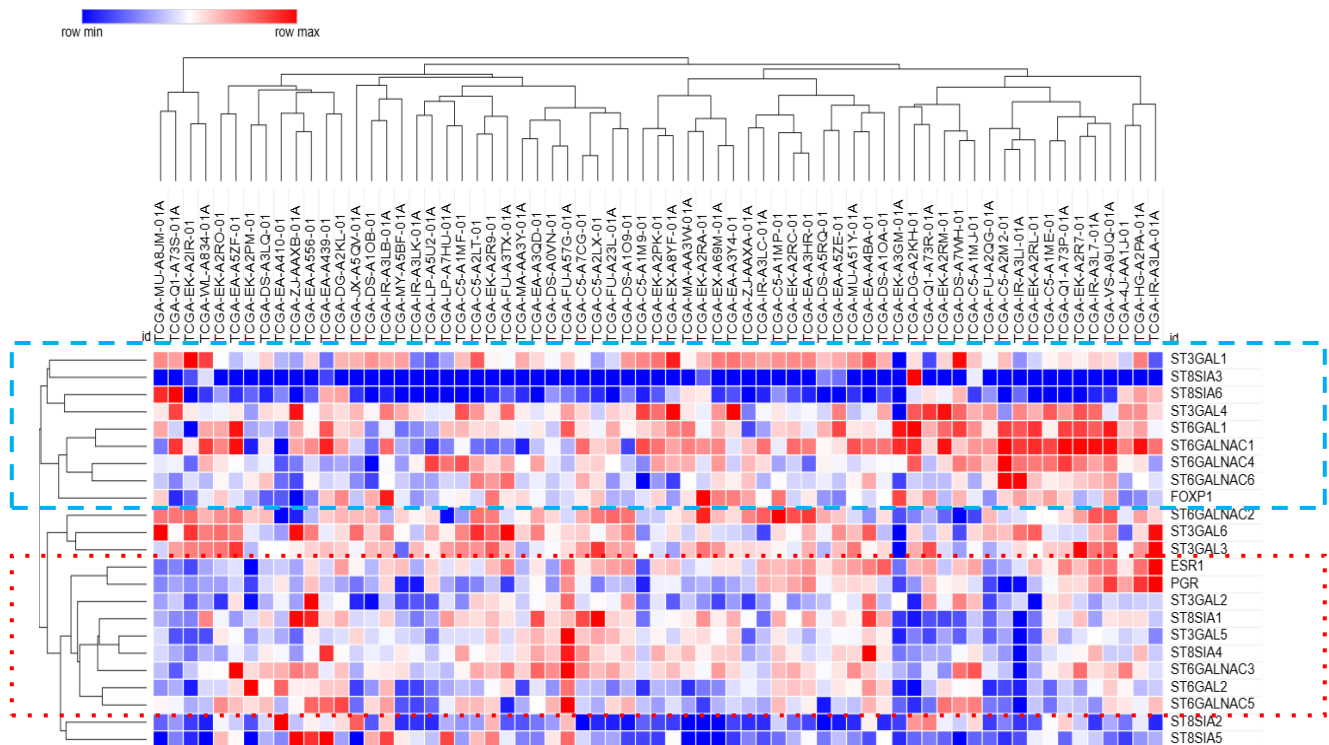


Figura 15. Mapa de calor sobre la expresión de genes codificantes para sialiltransferasas y componentes de la vía estrogénica en el grupo molecular hormonal en CaCu. Se hizo la identificación de dos clusters: el primero corresponde a genes que tienen un patrón de expresión similar a *FOXP1* remarcado en azul; el segundo corresponde a genes que tienen un patrón de expresión similar a *ESR1* y *PGR* remarcado en rojo. El color rojo indica alta expresión y el azul indica baja expresión.

Identificación de la expresión de genes de sialilación asociados al grupo molecular Hormonal que sean exclusivas de carcinoma escamoso en muestras de cáncer de cérvix

Para descartar posibles diferencias en la expresión de sialiltransferasas y de componentes de la señalización estrogénica debido a los tipos histológicos, se realizaron mapas de calor de forma independiente con aquellas muestras pertenecientes al grupo hormonal con CCE (Figura 16) y al grupo Hormonal con AC (Figura 17).

En el primer caso que corresponde al análisis exclusivo de CCE, se identificaron dos clústeres principales. El primer clúster, destacado en color azul, agrupa a los genes *ST3GAL2*, *ST3GAL5*, *ST8SIA4*, *ST8SIA1*, *ST6GALNAC3*, *ST6GALNAC4*, *ST6GALNAC6*, *ST3GAL3* y *ST3GALNAC2* junto con los genes *ESR1* y *FOXP1* (Figura 16). Por otro lado, se identificó un segundo clúster marcado en rojo, donde se agrupan los genes *ST8SIA6*, *ST6GAL1*, *ST3GAL4* y *ST6GALNAC1* junto con *PGR*.

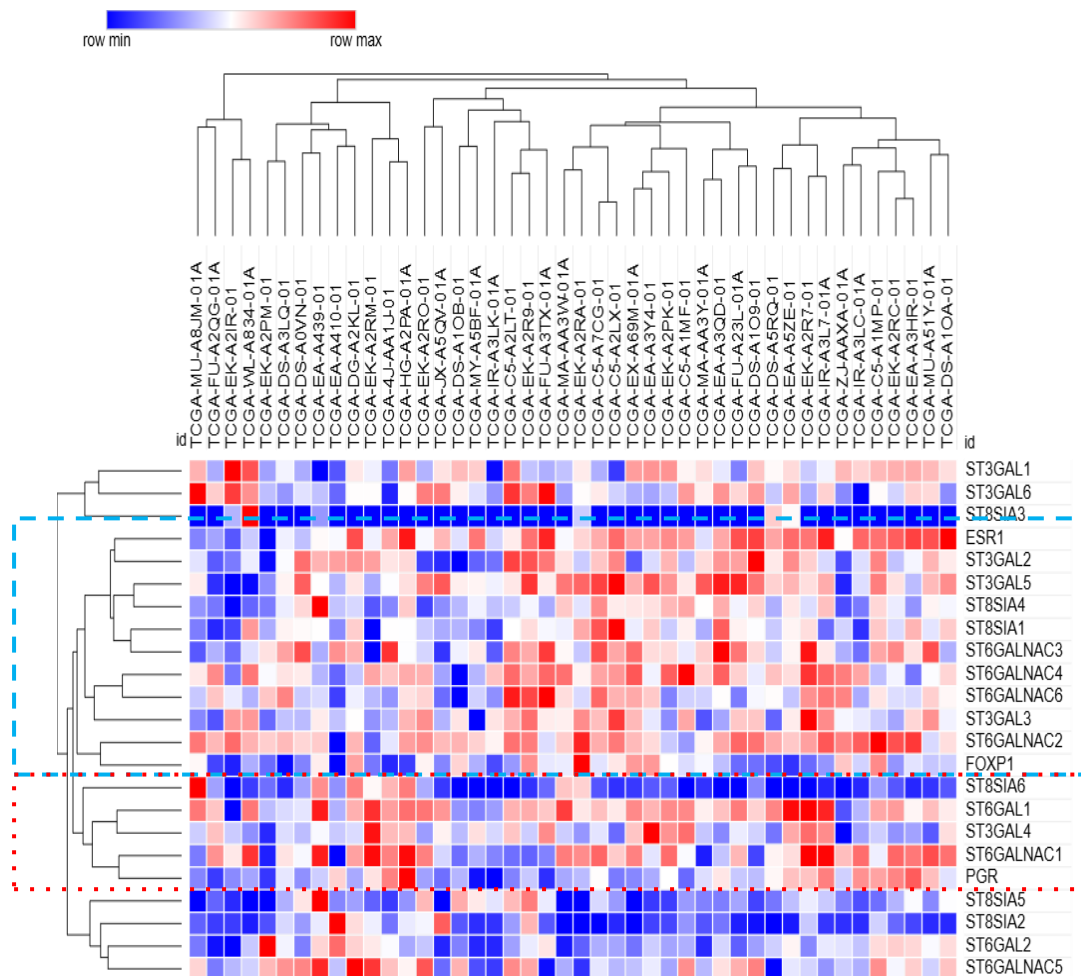


Figura 16. Mapa de calor sobre la expresión de genes codificantes para sialiltransferasas y componentes de la vía estrogénica en el grupo molecular hormonal que son exclusivos de carcinoma escamoso en CaCu. Se muestran dos clusters bien definidos: El primero corresponde a genes que están asociados con un patrón similar de expresión de *ESR1* y *FOXP1* y el segundo a un comportamiento similar a *PGR*.

Para el caso de las muestras pertenecientes al tipo histológico AC, se identificaron dos clústeres definidos (Figura 17). En el primer clúster se agrupan los genes *ST3GAL6*, *ST8SIA1*, *ST8SIA5*, *ST3GAL1*, *ST3GAL2*, *ST3GAL5*, *ST8SIA4*, *ST6GALNAC3*, *ST6GAL2*, *ST6GALNAC5*, *ST8SIA2* y *ST3GAL3* junto con *ESR1* y *PGR*; mientras que en el segundo grupo se encuentran los genes *ST6GAL1*, *ST6GALNAC1*, *ST6GALNAC4* y *ST6GALNAC6* junto con *FOXP1*.

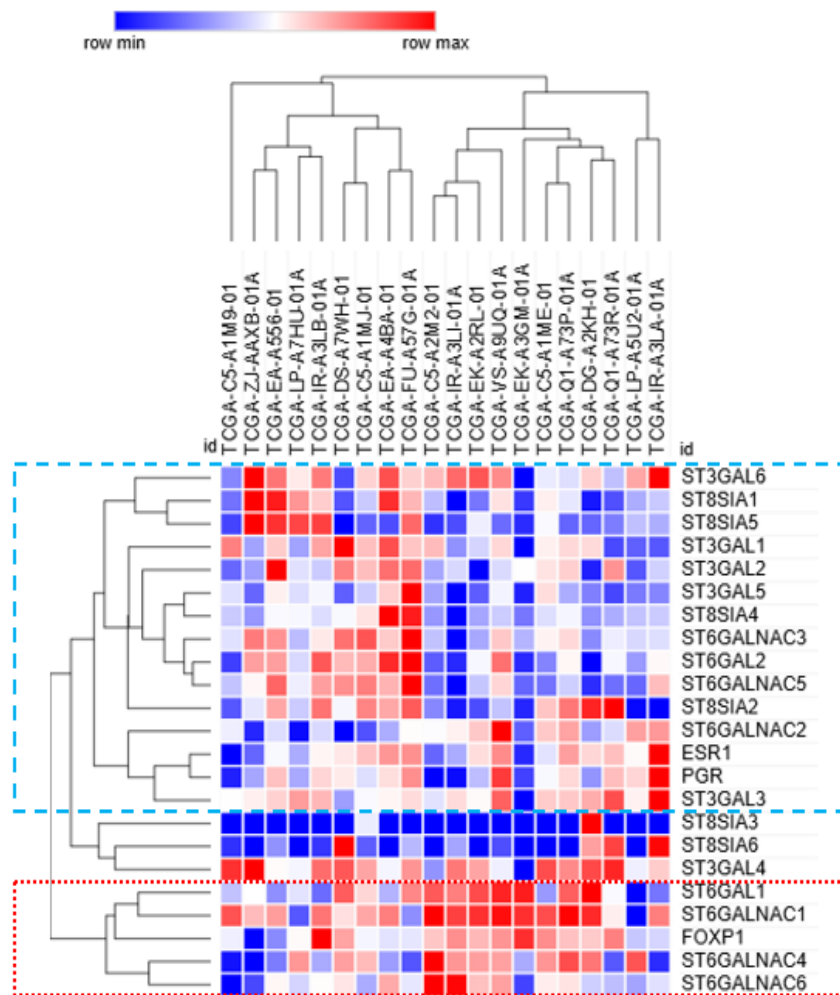


Figura 17. Mapa de calor sobre la expresión de genes codificantes para sialiltransferasas y componentes de la vía estrogénica en el grupo molecular hormonal que son exclusivos de adenocarcinoma en CaCu. Se hace la división de dos clusters bien definidos: El primero corresponde a genes que están asociados con un patrón similar de expresión de *ESR1* y *PGR* y el segundo a un comportamiento similar a *FOXP1*.

Para la identificación de un panel de genes implicados en la sialilación comúnmente expresados entre los tipos histológicos AC y CCE así como en el grupo molecular hormonal, se elaboró un diagrama de Venn (Figura 18). Los resultados muestran que del total de 20 genes implicados en la sialilación analizados en relación con los componentes de la señalización estrogénica, existen diez genes:

ST3GAL5, *ST6GALNAC1*, *ST3GAL2*, *ST6GALNAC3*, *ST6GAL1*, *ST8SIA1*,
ST6GALNAC4, *ST8SIA4*, *ST6GALNAC2* y *ST6GALNAC6*.

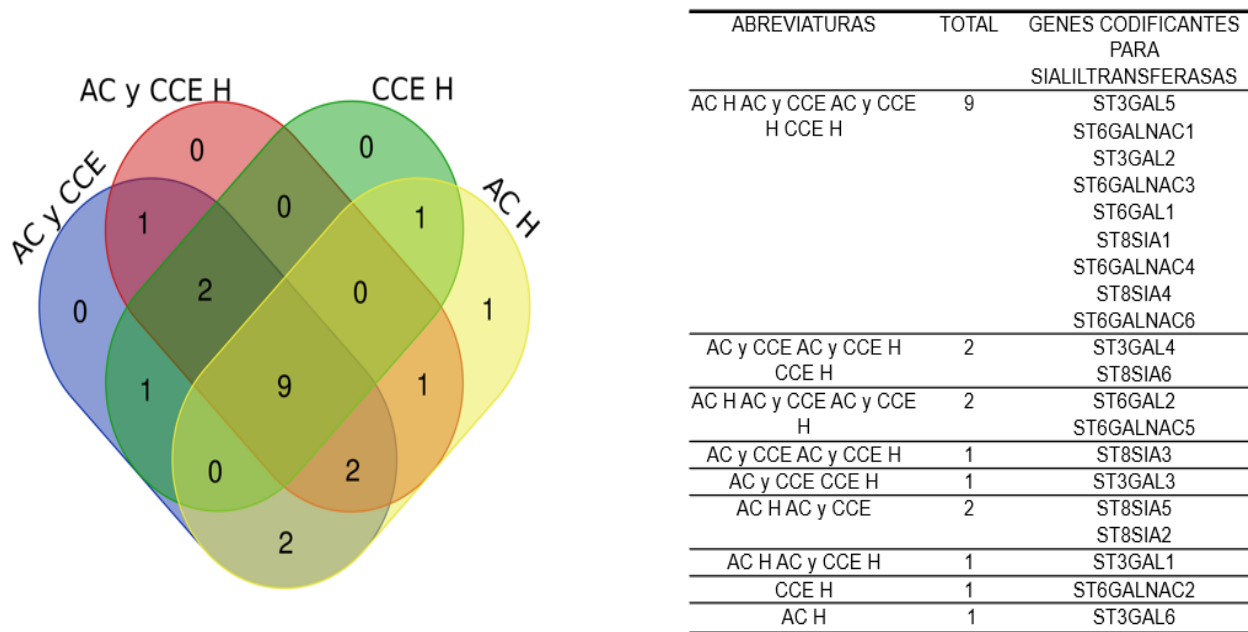


Figura 18. Diagrama de Venn de genes codificantes para sialiltransferasas compartidos en los tres experimentos. ACC y CC: genes codificantes para sialiltransferasas asociados con los componentes de la vía estrogénica; ACC y CCE H: genes codificantes para sialiltransferasas que se asocian con la señalización estrogénica y que además las muestras pertenecen a la clasificación molecular hormonal; CCE H: genes codificantes para sialiltransferasas de muestras de carcinoma escamoso y clasificación molecular hormonal; AC H: genes codificantes para sialiltransferasas de muestras de adenocarcinoma y clasificación molecular hormonal.

Estos datos revelan a diez genes que están presentes en AC como en CCE y pertenecientes al grupo molecular Hormonal previamente mencionados lo cual puede sugerir que dichos genes tienen una regulación en común independiente del tipo histológico. Además, se ha podido identificar gracias a este estudio que el gen *ST6GALNAC2* es exclusivo de pacientes con CCE y con clasificación molecular Hormonal.

Estos diez genes identificados como asociados al tipo hormonal se pueden clasificar de acuerdo con el tipo de enlace glicosídico que catalizan (Tabla 1). Así, mientras que la familia de genes *ST3GAL* codifica para enzimas que transfieren residuos de Sia en enlace $\alpha 2,3$ a residuos terminales de galactosa, la familia *ST6Gal* une Sia a enlaces $\alpha 2,6$ a residuos de galactosa (Tabla 1). Los genes tipo *ST6GALNAC* codifican para sialiltransferasas que transfiere Sia a los residuos de N-galactosamina en un enlace $\alpha 2,6$ y la familia de enzimas codificada por genes tipo *ST8SIA* realizan la transferencia de ácido siálico a algún otro ácido siálico en enlace $\alpha 2,8$ (Tabla 1). Además, los diez genes que codifican para sialiltransferasas asociadas al tipo Hormonal y expresión de los componentes de la señalización estrogénica se han implicado en procesos de cáncer (Tabla 2). Entre los genes identificados se encuentran *ST3GAL5*, *ST8SIA1* y *ST8SIA4*, que su función está ligada a la biosíntesis de gangliósidos GM3 y GD3, que son glicoesfingolípidos complejos con residuos de ácido siálico, que han sido reportados por modular procesos como la proliferación, apoptosis y la migración celular (Ishii et al., 1998; Berselli et al., 2006; Gu & Yu, 2008). En particular, *ST8SIA1* y *ST3GAL5* son genes asociados a la señalización membranal, así como a la proliferación celular (National Center for Biotechnology Information [NIH], 2025). Así mismo, se identificaron genes de la familia *ST6GALNAC*, entre los cuales se destaca *ST6GALNAC3*, *ST6GALNAC4* y *ST6GALNAC6* que tienen un papel importante en la O-sialilación de glicoproteínas y mucinas, cuya participación se ha basado en la modificación de la matriz extracelular, la adhesión celular y la formación de estructuras como el antígeno sialil-Tn, que se ha reportado en múltiples tipos de cáncer (Lee et al., 1999; Tsuchida et al., 2003; NIH, 2025). Asimismo, entre los genes ya mencionados,

ST6GALNAC2, identificado como exclusivo en carcinoma escamoso tipo Hormonal, se ha reportado como sobreexpresado en líneas celulares ginecológicas (Wang et al., 2002). Por otra parte, se ha reportado un aumento en los niveles de ARNm de *ST6GAL1* en CCE y una mayor presencia en los cánceres de cuello uterino con metástasis en ganglios linfáticos (Wang et al., 2002; Y. Zhang et al., 2020). En resumen, el perfil de estos diez genes que codifican para sialiltransferasas asociado al tipo Hormonal y a la expresión de componentes de la vía de la señalización estrogénica podría sugerir su potencial regulación por esta vía hormonal. En el caso de artritis reumatoide el estrógeno puede incrementar la expresión de *ST6GAL1* y aumentar la sialilación de la inmunoglobulina IgG (Engdahl et al., 2018). Adicionalmente a esto, se ha reportado en su mayoría el papel de estrógeno en el incremento de la expresión de genes codificantes para sialiltransferasas (Damian-Matsumura et al., 1999; Peyrat et al., 2000; Gupta et al., 2023).

Tabla 1. Información molecular relevante sobre los genes codificantes para sialiltransferasas identificados asociados a la señalización estrogénica. Información adaptada de UniProt y NIH (UniProt Consortium, 2025; National Center for Biotechnology Information, 2025).

GEN	ENLACE	FUNCIÓN PRINCIPAL	SUSTRATO	RELEVANCIA BIOLÓGICA
<i>ST3GAL5</i>	α 2,3	Biosíntesis de glicolípidos y biosíntesis del gangliósido GM3.	Lactosilceramida	La alteración de <i>ST3GAL5</i> conlleva una modificación en la síntesis de GM3 lo que impacta en la señalización membranal, la adhesión y proliferación celular.
<i>ST3GAL2</i>		Glicosilación de proteínas y sialilación de glicoproteínas.	Galactosa (N-glicanos)	La alteración de <i>ST3GAL2</i> afecta en procesos como el reconocimiento y adhesión celular. Además, puede alterar la sialilación de glicoproteínas de superficie.
<i>ST6GALNAC1</i>	α 2,6	Glicosilación de proteínas, O-sialilación de mucinas y O-glicanos.	GalNac (O-ligado)	<i>ST6GALNAC1</i> es catalizadora de la síntesis del antígeno sialil-Tn que está presente en células caliciformes intestinales y en diversos tipos de cáncer. Además, puede alterar la adhesión celular favoreciendo así la diseminación.
<i>ST6GALNAC2</i>			GalNac (O-ligado)	En la superficie celular, sus modificaciones contribuyen a cambios en el perfil de los O-glicanos que esto afecta en la comunicación celular, adhesión bacteriana y a la fijación de proteínas.
<i>ST6GALNAC3</i>			GalNac (O-ligado)	Tiene una alta expresión en el tracto gastrointestinal, sistema nervioso, glándulas salivales, entre otras. También, participa en la formación de glicanos sialilados , la alteración de <i>ST6GALNAC3</i> se asocia con cambios en la adhesión y migración celular, lo que facilita la metástasis de células cancerosas.
<i>ST6GALNAC4</i>			GalNac (Gal β 1-3GalNac) en O-glicanos	Una alteración de <i>ST6GALNAC4</i> impacta en la terminación de cadenas O-glicanos lo que altera las interacciones de la célula con la matriz extracelular. Además, contribuye a la formación de la barrera mucinosa.

<i>ST6GALNAC6</i>			GalNac en O-glicanos	<i>ST6GALNAC6</i> genera Lc4Cer que conduce la síntesis de disialil Lewis a, un antígeno reportado en cáncer.
<i>ST6GAL1</i>		Glicosilación de proteínas y sialilación de glicoproteínas.	Galactosa (N- glicanos)	Una alta expresión de <i>ST6GAL1</i> conlleva a tumores malignos. Este además es un motivo por el cual se podría aumentar la resistencia a la apoptosis y la proliferación celular.
<i>ST8SIA1</i>	$\alpha 2,8$	Biosíntesis de glicolípidos y biosíntesis del gangliósido GM3.	Gangliósido GM3	Está implicada en procesos de migración celular, neurogénesis, reconocimiento celular, así como en procesos de apoptosis por GD3 en células tumorales.
<i>ST8SIA4</i>		Glicosilación de proteínas y polisialilación de glicanos.	Residuos de ácido siálico (cadenas largas de polisialilado (PSA)	Participa en la elongación de cadenas polisialiladas, además, puede interferir con la adhesión celular y facilitar la diseminación tumoral.

Tabla 2. Genes identificados como asociados a la señalización estrogénica y su implicación en diversos tipos de cáncer.

Familia	Gen	Implicación en cáncer	Referencias
<i>ST3GAL</i>	<i>ST3GAL2</i>	La expresión de su ARNm está relacionada con estadios avanzados y mal pronóstico en cáncer. Aumento en la expresión en células de cáncer de mama se vincula con un aumento en la expresión de gangliósidos.	Liang et al., 2013 ; Aloia et al., 2015 ; Mehta et al., 2020 ; Hugonnet et al., 2021
	<i>ST3GAL5</i>	Baja expresión de <i>ST3GAL5</i> en cáncer de vejiga asociada a una disminución de la supervivencia de pacientes. Aumento en la expresión en células de cáncer de mama se vincula con un aumento en la expresión de gangliósidos.	Liang et al., 2013 ; Ouyang et al., 2020 ; Hugonnet et al., 2021
<i>ST6GAL</i>	<i>ST6GAL1</i>	Expresión incrementada en tumores sólidos como cáncer pancreático, ovárico, gástrico, cervical. La alta expresión de este gen en carcinoma de ovario se correlaciona con estadios clínicos avanzados del cáncer, metástasis a distancia y una supervivencia inferior	Hugonnet et al., 2021 ; Filipsky & Läubli, 2024
<i>ST6GAL NAC</i>	<i>ST6GALNAC 1</i>	Asociado a mal pronóstico clínico y su sobreexpresión de <i>ST6GALNAC1</i> promueve el crecimiento tumoral y metástasis en modelos animales.	Victorzon et al., 1996 ; Leivonen et al., 2001 ; Hugonnet et al., 2021
	<i>ST6GALNAC 2</i>	En cáncer de colon se correlaciona con un mal pronóstico, mientras que en cáncer de mama actúa como supresor de metástasis y se correlaciona además con mayor supervivencia.	Murugaesu et al., 2014 ; Hugonnet et al., 2021 ; Filipsky & Läubli, 2024
	<i>ST6GALNAC 3 y 4</i>	Asociado con mal pronóstico clínico y con inducción de la transformación mesenquimal epitelial.	Filipsky & Läubli, 2024
	<i>ST6GALNAC 6</i>	Baja expresión en cáncer de colon. Asociado con mal pronóstico clínico y con inducción de la transformación mesenquimal epitelial.	Miyazaki et al., 2004 ; Filipsky & Läubli, 2024
<i>ST8SIA</i>	<i>ST8SIA1</i>	Se ha reportado aumento en la expresión en células de cáncer de mama y se vincula con un aumento en la expresión de gangliósidos. Por otra parte, la alta expresión en cáncer de mama y cáncer renal se ha correlacionado con baja supervivencia global y baja supervivencia libre de enfermedad y en cáncer de ovario se relaciona con un mal pronóstico clínico.	Liang et al., 2013 ; Kan et al., 2020 ; Hugonnet et al., 2021 ; Filipsky & Läubli, 2024
	<i>ST8SIA4</i>	Se ha reportado aumento en la expresión en células de cáncer de mama y se vincula con un aumento en la expresión de gangliósidos. Por otra parte, la alta expresión en cáncer de mama y cáncer renal se ha correlacionado con baja supervivencia global y baja supervivencia libre de enfermedad y en cáncer de ovario se relaciona con un mal pronóstico clínico.	Filipsky & Läubli, 2024 ; Hugonnet et al., 2021 ; Kan et al., 2020 ; Liang et al., 2013

Identificación de posibles EREs en las regiones promotoras de genes que codifican para sialiltransferasas asociadas a la señalización estrogénica en cáncer de cérvix

Se analizó la posible presencia de elementos de respuesta a estrógenos (EREs) en sus regiones promotoras (Figura 19) que son los responsables de activar la transcripción génica por la vía genómica directa de ER α . Los resultados anteriores sugieren que los diez genes que codifican para sialiltransferasas asociados a la señalización estrogénica podrían estar regulados por estradiol. Nuestros resultados de los análisis de las regiones promotoras indican que, de los diez genes analizados, ocho de ellos poseen ERES en sus regiones promotoras (Figura 19), lo que indica una posible regulación hormonal por ER α . Los genes que presentaron ERES fueron: *ST3GAL5*, *ST6GALNAC1*, *ST6GALNAC2*, *ST6GALNAC4*, *ST6GALNAC6*, *ST6GAL1*, *ST8SIA1* y *ST8SIA4*. Por otro lado, el gen *ST6GALNAC3* fue el único gen en donde no se identificaron ERES en la región promotora, esto sugiere que su expresión podría no estar directamente relacionada con la vía genómica directa de estrógeno. Además, de los 10 genes, no se encontró su información en la base de datos EPD para *ST3GAL2* y por tal razón, se desconoce la posible presencia de ERES, sin embargo, será necesario usar otras plataformas para verificar si en verdad carece de estos elementos de respuesta.

Entre los genes con más ERES se destaca el gen *ST6GALNAC6* con cinco sitios localizados en las posiciones (84, 46, -106, -132, -705, -802 y -294), así como de los genes *ST3GAL5* y *ST6GAL1* que reportan cuatro sitios ERES en las posiciones (-14, -129, -172 y -801) y (-747, -603, -410 y -294), respectivamente. Los

genes *ST6GALNAC1*, *ST6GALNAC2* y *ST6GALNAC4* contienen tres sitios EREs así como *ST8SIA1* y *ST8SIA4* que contienen únicamente una región (p-value=0.001).

En general se ha reportado que, para que ER α active la transcripción génica con un solo sitio ERE es necesario para ser funcional, que esté localizado en la región reguladora del gen (Klinge, 2001; Yaşar et al., 2017). A pesar de que la secuencia consenso de ERE fue descrita en 1989, solo se han reportado siete EREs naturales que han sido analizados en función de la afinidad que este posee por ER α y su capacidad de inducir la transcripción génica (Klinge, 2001). Entre esos siete genes se encuentra *vitelogenina*, *c-Jun*, *c-fos* y *pS2* humano y su actividad se ha demostrado en células de cáncer cervical y cáncer de mama (Klinge, 2001).

Por otra parte, se ha descrito que, no es clave el número absoluto de ERE lo que explica la respuesta transcripcional, si no, la afinidad, el contexto genómico, el acceso a la cromatina y la cooperación de cofactores como FOXF1 (Klinge, 2001; Lin et al., 2007; Shigekawa et al., 2011). Por otro lado, Lin et al. en sus estudios de cartografía genómica del ER α en cáncer de mama demostró que la mayoría de los sitios de unión de ER se localizan en regiones distantes al promotor. En este sentido, la detección de EREs en las regiones promotoras de genes codificantes para sialiltransferasas asociadas al tipo Hormonal de CaCu sugiere que podrían participar como blancos transcripcionales de la señalización genómica directa de estrógeno independiente del tipo histológico. De igual forma, los sitios identificados en nuestros genes parecen estar en regiones distales de regulación como se observa en el promotor del gen *ST6GALNAC6* y *ST6GAL1*.

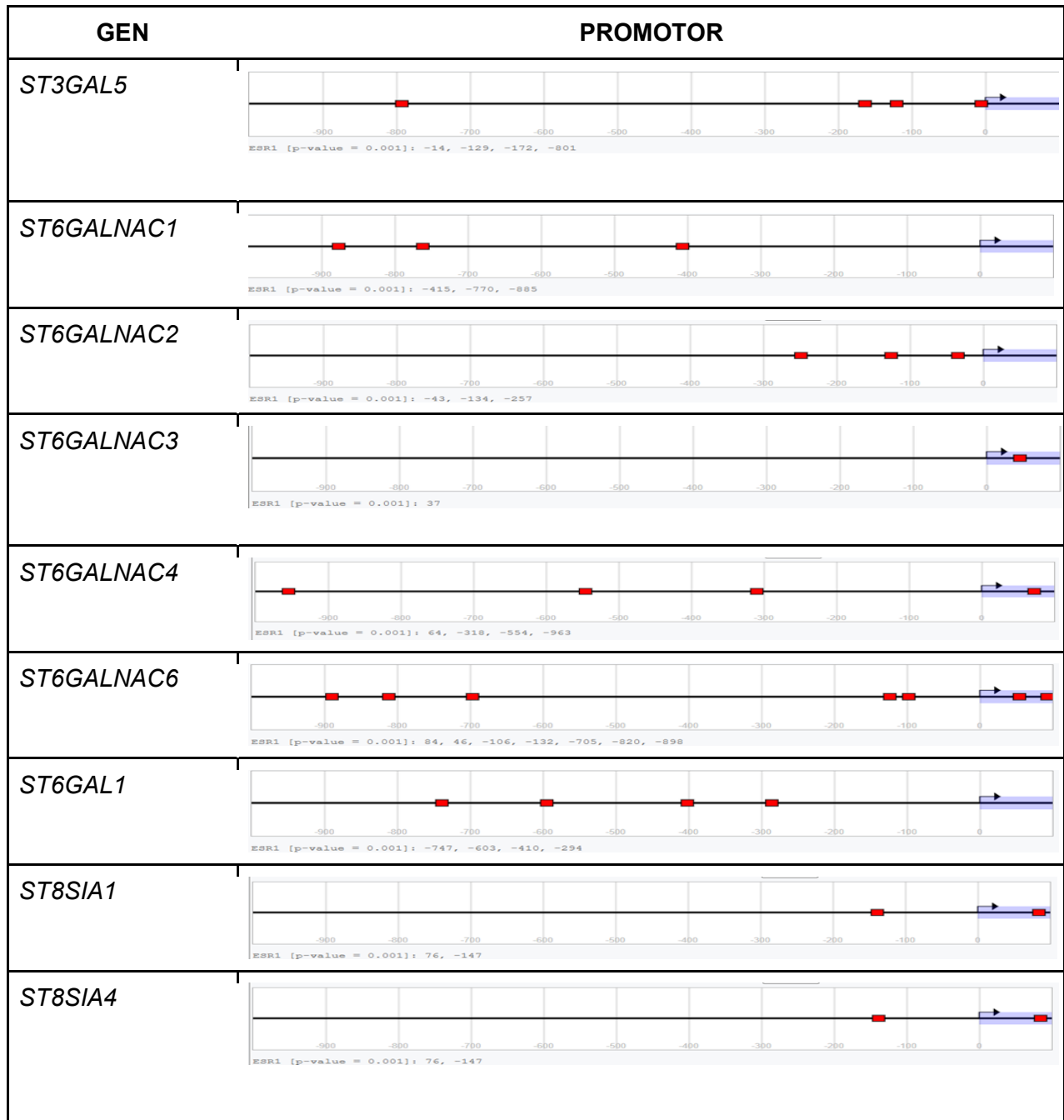


Figura 19. Identificación de Elementos de Respuesta a Estrógeno (EREs) en las regiones promotoras de genes que codifican para sialiltransferasas seleccionados. Se muestra la localización relativa de los EREs predichos (cuadros rojos) respecto al sitio de inicio de la transcripción (flecha azul) de cada gen.

Evaluación del efecto del estrógeno sobre el contenido de ácido siálico en células de carcinoma escamoso de cérvix

Para evaluar el efecto del estrógeno sobre el ácido siálico, se realizaron incubaciones en las líneas celulares SiHa. Se observó que los resultados obtenidos en el enfoque bioinformático revelan la posibilidad de un incremento en el contenido de ácido siálico tipo α 2,3 y α 2,6 asociada a la señalización estrogénica (Tabla 1; Figura 18; Figura 19). Así, los resultados anteriores sugerían que los genes de la familia *ST3GAL*, *ST6GALNAC* y el gen *ST6GAL1*, cuyas enzimas transfieren Sia en enlaces α 2,3 y α 2,6, respectivamente, podrían estar activadas por la señalización estrogénica. Por lo tanto, se evaluó el efecto del estrógeno sobre el contenido de ácido siálico en estos tipos de enlaces en líneas celulares de CCE.

En primer lugar, se evaluó la presencia de ácido siálico con enlaces tipo α -2,6 y α -2,3 en la línea celular SiHa derivadas de CCE, usando las lectinas biotiniladas *Maackia Amurensis* (MAL II) y *Sambucus Nigra* (SNA), que reconocen dichos enlaces respectivamente (Figura 20). Los resultados muestran que el ácido siálico en enlaces α -2,3 y α -2,6, se localiza predominante en la membrana plasmática, sin embargo, se puede observar expresión en la región del citoplasma (Figura 20). Estos resultados, en células derivadas de CCE, concuerdan con lo ya descrito en otros tipos de cáncer, en donde la presencia Sia en enlaces α -2,3 y α -2,6 están presentes en la membrana plasmática en otros tipos de cáncer (Dobie & Skropeta, 2021). Además, la presencia en citoplasma podría corresponder a glicoproteínas sialiladas que se encuentran en tránsito celular en la vía secretora hacia la membrana plasmática.

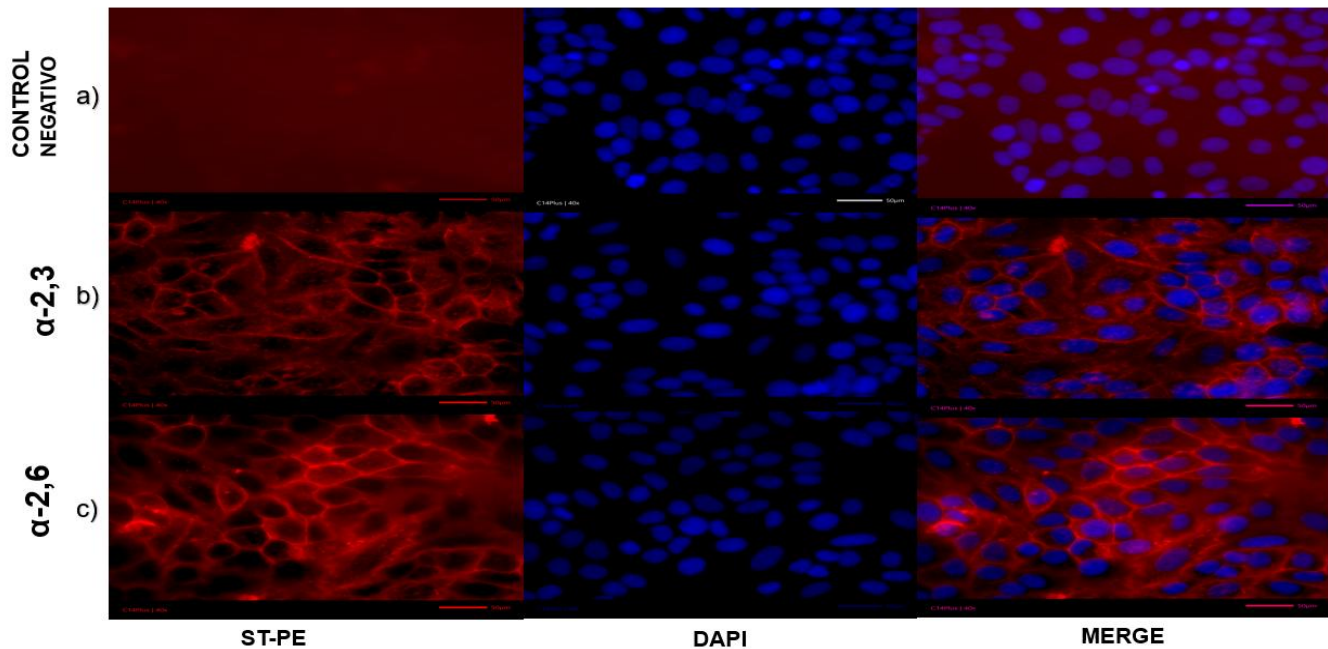


Figura 20. Detección de residuos de ácido siálico α -2,3 y α -2,6 en células SiHa. Se muestran imágenes representativas de los experimentos donde se realizó: a) un control negativo; b) residuos α -2,3 (MAL II) y c) α -2,6 (SNA). La detección se realizó mediante el uso de estreptavidina-ficoeritrina (ST-PE, canal rojo), los núcleos celulares se tiñeron con DAPI (canal azul), la imagen compuesta (MERGE) Barra de escala: 50 μ m con el objetivo 40x.

Una vez confirmada la presencia de ácido siálico en las células, se evaluó el efecto del estradiol sobre el contenido de ácido siálico con residuos α 2,3 y α 2,6. Los resultados muestran que, en comparación con el control, las células tratadas con estradiol tienen aumento en la señal ácido siálico α 2,3 y α 2,6 en el citoplasma, sin embargo, en ninguno de los dos casos se observa en la membrana (Figura 21 y Figura 22). El incremento en ácido siálico tipo α 2,6 detectado con SNA ya se ha reportado como incrementado en CaCu con respecto a cérvix normal (Jin et al., 2016); sin embargo, también se ha reportado reducción de la sialilación tipo α 2,6 detectado con SNA de proteínas citosólicas de tejido cervical humano con CaCu en comparación de un tejido normal (KIM et al., 2014a). Se desconoce si los cambios observados se deben a alteraciones en el proceso de la expresión de sialiltransferasas, al proceso enzimático de la sialilación o a los efectos que también

puede ejercer el estradiol en la biología celular (Leal et al., 2020), que podría ser a través de otras vías (Fuentes & Silveyra, 2019).

La localización predominante en citoplasma podría indicar una acumulación intracelular de glicoproteínas sialiladas en proceso de maduración o un retraso en el tráfico intracelular hacia la membrana celular. Estos hallazgos concuerdan con lo ya reportado en otros tipos de cáncer, en donde la sialilación es inducida por hormonas esteroides que participan en la reprogramación de rutas secretoras y en la remodelación del glicocálix (Habeeb et al., 2024; Liu et al., 2017).

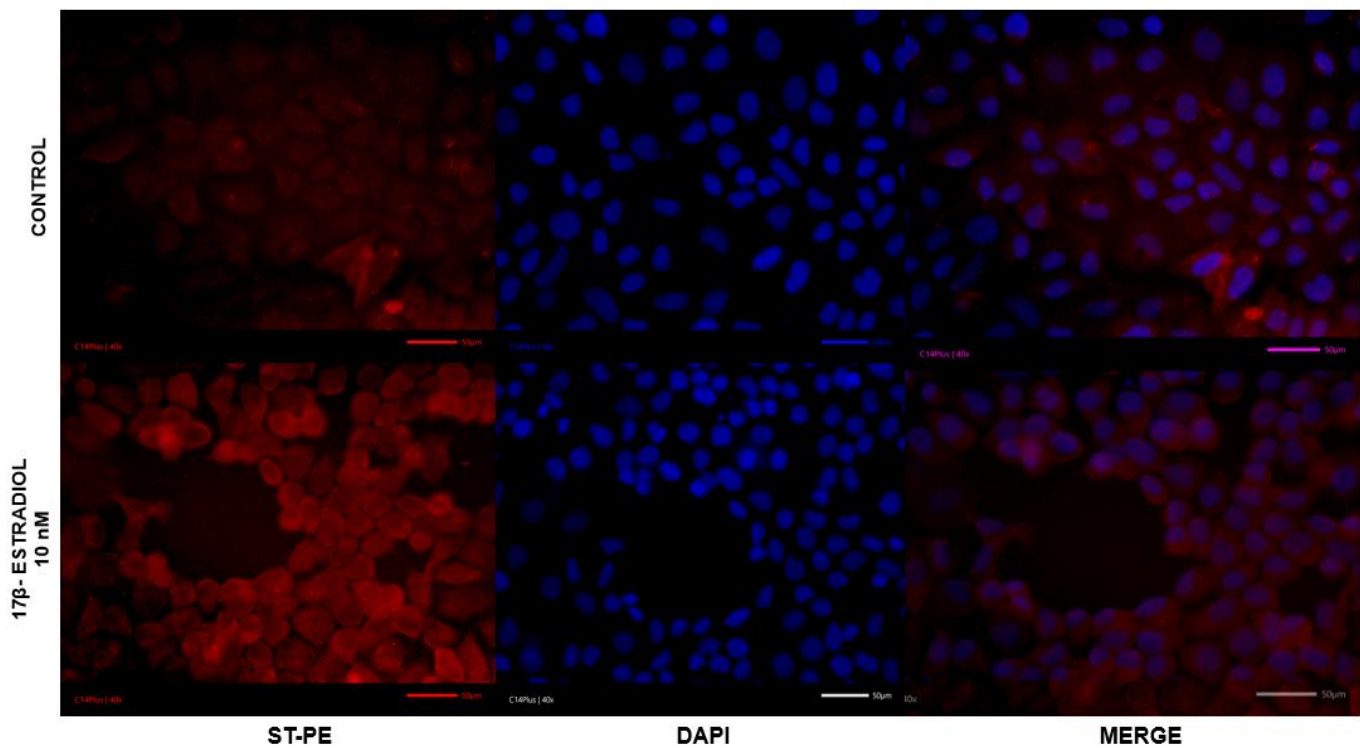


Figura 21. Detección de residuos de ácido siálico α -2,3 en células SiHa tratadas con 17β -estradiol mediante el uso de *Maackia Amurensis* (MAL II). Se muestran imágenes representativas de los experimentos realizados donde se demuestra la unión de la lectina MAL II a residuos α 2,3 de ácido siálico (ST-PE, canal rojo), la tinción nuclear (DAPI, canal azul) y la imagen compuesta (MERGE). Barra de escala: 50 μ m con el objetivo 40x.

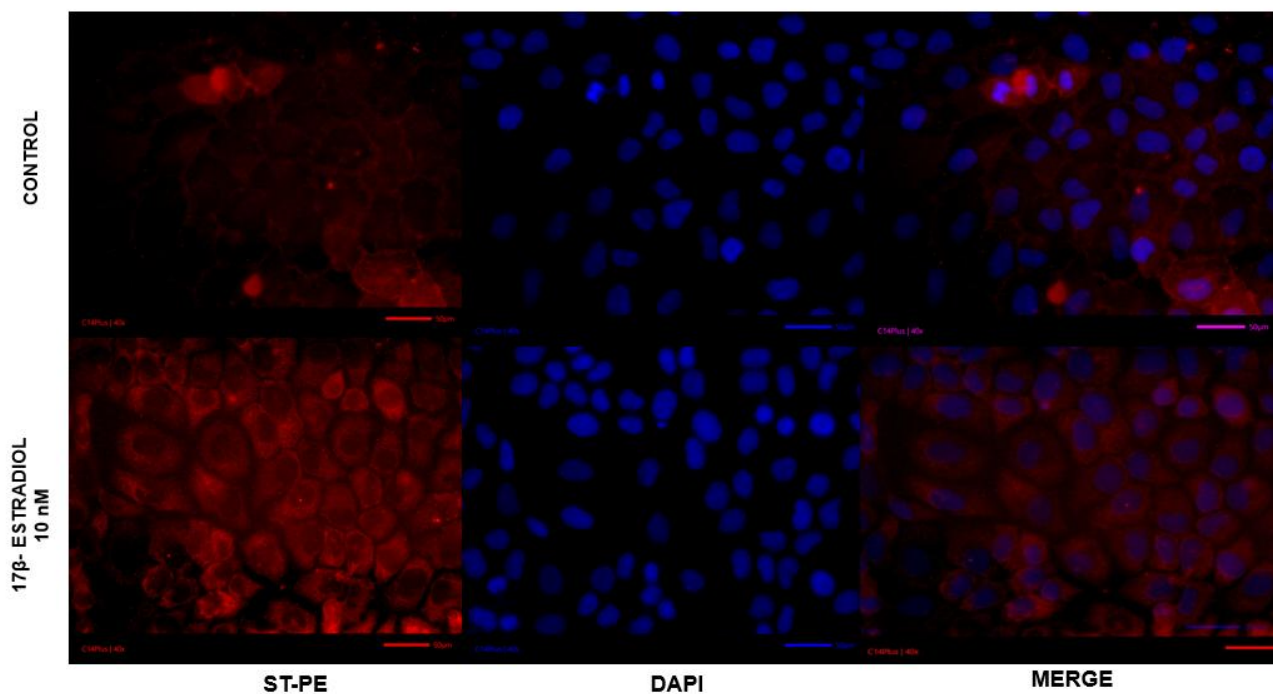


Figura 22. Detección de residuos de ácido siálico α -2,6 en células SiHa tratadas con 17β -estradiol mediante el uso de *Sambucus Nigra* (SNA). Se muestran imágenes representativas de los experimentos realizados donde se demuestra la unión de la lectina SNA a residuos α 2,6 de ácido siálico (ST-PE, canal rojo), la tinción nuclear (DAPI, canal azul) y la imagen compuesta (MERGE). Barra de escala: 50 μ m con el objetivo 40x.

Para confirmar los datos anteriores, se evaluó la intensidad media de fluorescencia (IMF) de las uniones específicas para residuos de ácido siálico α 2,3 y α 2,6 (Figura 23). Así, se observó un aumento significativo en ácido siálico con tipo de enlace α 2,3 la IMF en el grupo tratado con 17β -estradiol con respecto al grupo control ($p < 0.05$) (Figura 23a). De manera igual, los resultados muestran un aumento significativo en el contenido de ácido siálico en enlace tipo α 2,6 en el grupo tratado con 17β -estradiol con respecto al control (Figura 23b). Estos resultados concuerdan con estudios realizados en tejidos con cáncer cervical en donde hubo cambios significativos en la α 2,6-sialilación y la fucosilación de glicoconjugados citosólicos en comparación de tejidos cervicales sanos (KIM et al., 2014). Además, se ha descrito que, a lo largo del tiempo, el estrógeno es capaz de modificar la

concentración de ácido siálico (Rodríguez-López et al., 2022). De acuerdo con Habeeb et al. (2024) la sobreexpresión de sialiltransferasas son las responsables de impulsar la sialilación aberrante y, en consecuencia, la hipersialilación en las superficies celulares cancerosas lo que además se relaciona con el aumento en la agresividad tumoral.

Estos resultados juntos con los resultados *in silico*, sugieren que el estrógeno podría estar incrementando la presencia de ácido siálico α -2,3 y α 2,6 a través de promover la expresión de sialiltransferasas tipo *ST3GAL2* y *ST3GAL5* para enlaces α -2,3 y *ST6GALNAC1*, *ST6GALNAC2*, *ST6GALNAC3*, *ST6GALNAC4*, *ST6GALNAC6* y *ST6GAL1* para enlaces α -2,6.

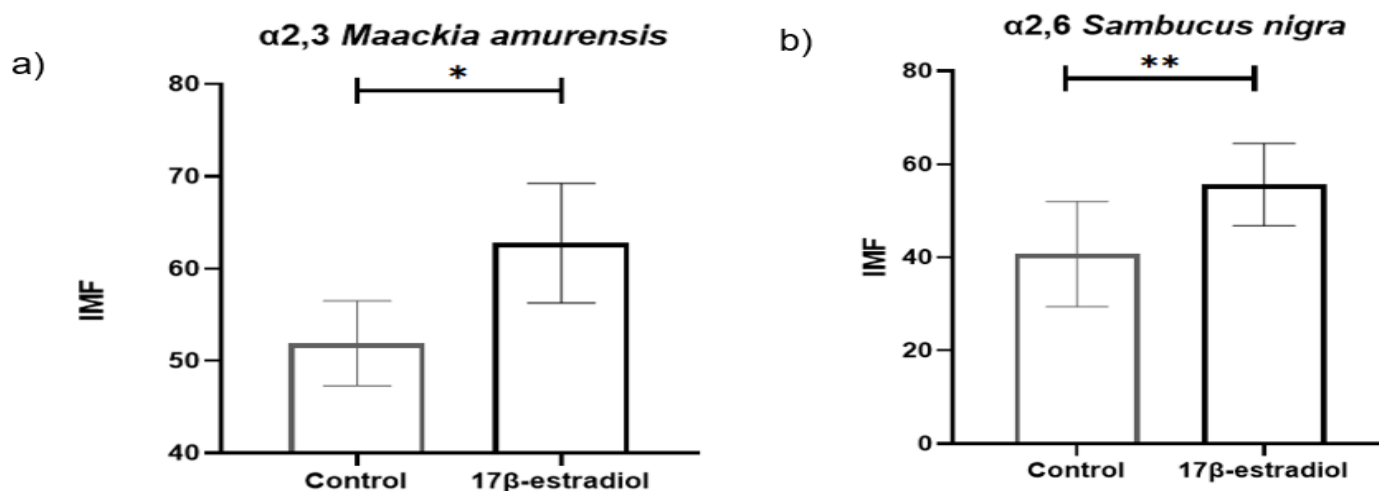


Figura 23. Efecto del tratamiento con 17β-estradiol sobre la sialilación en células SiHa analizadas mediante *Maackia Amurensis* y *Sambucus Nigra*. a) Intensidad media de fluorescencia (IMF) de células marcadas con *Maackia amurensis* en condiciones como control y tras tratamiento con 17β-estradiol. b) IMF de células marcadas con *Sambucus nigra* bajo las mismas condiciones. Los datos se presentan como media $\pm$ DE. Se utilizó la prueba t de Student para comparar los grupos, n = 5 por grupo.

Adicionalmente, para evaluar el efecto del tratamiento con 17β -estradiol, se ajustó en Rstudio un modelo lineal generalizado con distribución gaussiana, considerando el tratamiento como factor explicativo. El análisis reveló un efecto significativo del tratamiento, observándose un incremento en la IMF en las células tratadas con 17β -estradiol en comparación con el grupo control ($p = 0.007$, $\beta = 10.87 \pm 3.25EE$) en ácido siálico con tipo de enlace $\alpha 2,3$ (Figura 24 a). De la misma manera, en ácido siálico con tipo de enlace $\alpha 2,6$ el análisis mostró un aumento significativo del tratamiento, en donde se observa un incremento de la IMF en las células tratadas con 17β -estradiol en comparación con el control ($p = 0.0288$, $\beta = 14.94 \pm 5.86EE$) (Figura 24b). Estos resultados concuerdan con la representación gráfica (Figura 23), en la que se observa una mayor media de IMF en la condición tratada con 17β -estradiol, aun cuando las barras de error presentan un empalme parcial.

Los datos se presentan como media $\pm$ error estándar (EE). La significancia estadística se evaluó mediante un modelo lineal generalizado con distribución gaussiana, considerando el tratamiento como factor explicativo, utilizando el software RStudio (R).

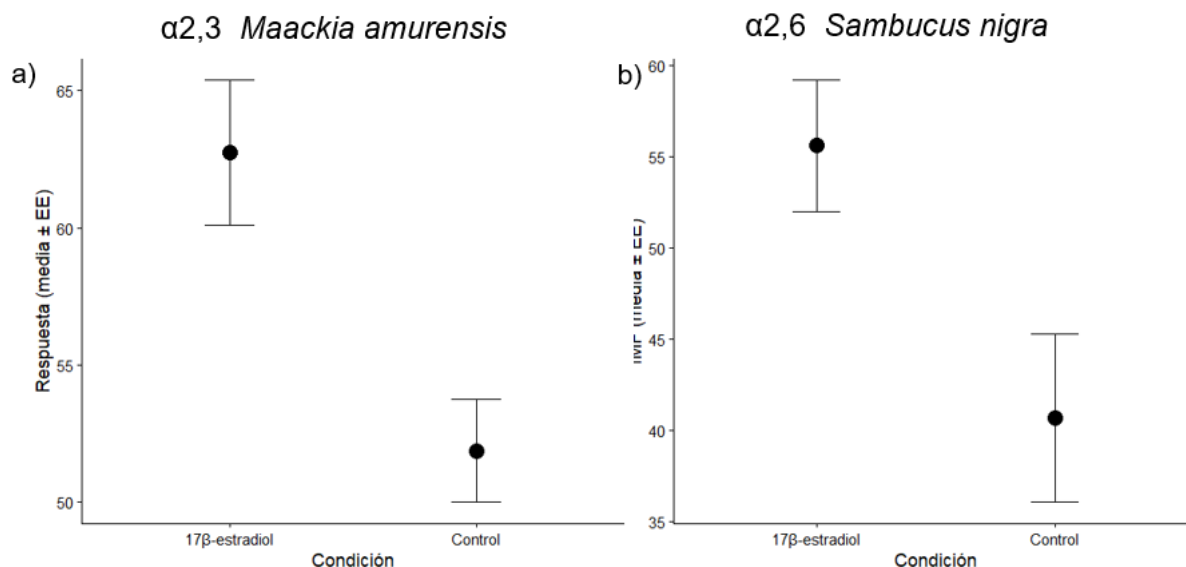


Figura 24. Efecto del tratamiento con 17β-estradiol sobre la sialilación en células SiHa evaluadas en Rstudio. a) Intensidad media de fluorescencia (IMF) de células marcadas con *Maackia amurensis*, lectina específica para residuos de ácido siálico α2,3, en condiciones control y tras tratamiento con 17β-estradiol. b) Intensidad media de fluorescencia (IMF) de células marcadas con *Sambucus nigra*, lectina específica para residuos de ácido siálico α2,6. Bajo las mismas condiciones experimentales.

Si bien los resultados presentados en esta tesis son consistentes y estadísticamente significativos, actualmente, el grupo de trabajo se encuentra realizando experimentos adicionales con el fin de confirmar y ampliar los resultados obtenidos en este trabajo.

CONCLUSIONES

El cáncer cervicouterino es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en mujeres a nivel mundial y a nivel América Latina, a pesar de los avances en programas de prevención y tratamiento. Su etiología se asocia mayoritariamente con la infección persistente del virus del papiloma humano, sin embargo, existen otros factores hormonales, epigenéticos y alteraciones moleculares que contribuyen de manera significativa en el desarrollo y progresión

de este cáncer. Entre estos mecanismos, las modificaciones postraduccionales como la sialilación, desempeñan un papel crucial al modificar la estructura y función de glicoproteínas que están implicados en la señalización, adhesión y la evasión inmune.

Los resultados *in vitro* muestran un aumento del contenido de ácido siálico en el citoplasma tras tratamiento con estradiol. Este efecto puede explicarse principalmente por el aumento en la expresión de sialiltransferasas, como sugieren los análisis *in silico*.

Esta investigación aporta evidencia sobre el papel de la señalización estrogénica como un modulador de la sialilación en cáncer cervicouterino escamoso, integrando datos moleculares, bioinformático y experimentales, los cuales abren nuevas líneas de investigación sobre su papel en la progresión de la enfermedad.

REFERENCIAS

- Aguilar Setién, J. Á., Villa Godoy, A., & Serrano, H. (2005). Relación entre estructura y función de receptores para hormonas esteroidales: Receptores estrogénicos Relationship between structure and function of receptors for steroid hormones: Estrogen receptors. In *Vet. Méx* (Vol. 36, Number 4).
- Aloia, A., Petrova, E., Tomiuk, S., Bissels, U., Déas, O., Saini, M., Zickgraf, F. M., Wagner, S., Spaich, S., Sütterlin, M., Schneeweiss, A., Reitberger, M., Rüberg, S., Gerstmayer, B., Agorku, D., Knöbel, S., Terranegra, A., Falleni, M., Soldati, L., ... Hardt, O. (2015). The sialyl-glycolipid stage-specific embryonic antigen 4

marks a subpopulation of chemotherapy-resistant breast cancer cells with mesenchymal features. *Breast Cancer Research*, 17(1), 146. <https://doi.org/10.1186/s13058-015-0652-6>

American Cancer Society. (2025). *Cervical Cancer Causes, Risk Factors, and Prevention*. <https://www.cancer.org/cancer/types/cervical-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>

Arango-Bravo, E. A., Cetina-Pérez, L. del C., Galicia-Carmona, T., Castro-Eguiluz, D., Gallardo-Rincón, D., Cruz-Bautista, I., & Duenas-Gonzalez, A. (2022). The health system and access to treatment in patients with cervical cancer in Mexico. In *Frontiers in Oncology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1028291>

Bayraktar, G., & Kreutz, M. R. (2018). The Role of Activity-Dependent DNA Demethylation in the Adult Brain and in Neurological Disorders. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00169>

Bennett, A. R., Mair, I., Muir, A., Smith, H., Logunova, L., Wolfenden, A., Fenn, J., Lowe, A. E., Bradley, J. E., Else, K. J., & Thornton, D. J. (2024). Sex drives colonic mucin sialylation in wild mice. *Scientific Reports*, 14(1), 6954. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-57249-x>

Berselli, P., Zava, S., Sottocornola, E., Milani, S., Berra, B., & Colombo, I. (2006). Human GM3 synthase: a new mRNA variant encodes an NH2-terminal extended form of the protein. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene*

Structure and Expression, 1759(7), 348–358.
<https://doi.org/10.1016/j.bbaexp.2006.07.001>

Bhatla, N., Aoki, D., Sharma, D. N., & Sankaranarayanan, R. (2021). Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 155(S1), 28–44. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13865>

Björnström, L., & Sjöberg, M. (2005). Mechanisms of estrogen receptor signaling: Convergence of genomic and nongenomic actions on target genes. In *Molecular Endocrinology* (Vol. 19, Number 4, pp. 833–842). <https://doi.org/10.1210/me.2004-0486>

Brusselaers, N., Shrestha, S., van de Wijert, J., & Verstraelen, H. (2019). Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 221(1), 9-18.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.12.011>

Burmeister, C. A., Khan, S. F., Schäfer, G., Mbatani, N., Adams, T., Moodley, J., & Prince, S. (2022). Cervical cancer therapies: Current challenges and future perspectives. In *Tumour Virus Research* (Vol. 13). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.tvr.2022.200238>

Carr, B. R., Macdonald, P. C., & Simpson, E. R. (1982). *The role of lipoproteins in the regulation of progesterone secretion by the human corpus luteum** (Vol. 38, Number 3).

Carrillo, N., Malicdan, M. C., & Huizing, M. (2018). GNE Myopathy: Etiology, Diagnosis, and Therapeutic Challenges. *Neurotherapeutics*, 15(4), 900–914. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0671-y>

Chen, P., Li, B., & Ou-Yang, L. (2022). Role of estrogen receptors in health and disease. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.839005>

Chen Siru, Li Xuerou, He Tingting, Chen Xin, Tang Xiaoyu, Lu Qin, Yu Minmin, & Lin Changsong. (2023). Development of a novel transcription factor signature for accurate cervical cancer prognosis. *European Journal of Gynaecological Oncology*, 44(5). <https://doi.org/10.22514/ejgo.2023.079>

Chung, S. H., Franceschi, S., & Lambert, P. F. (2010). Estrogen and ER α : Culprits in cervical cancer? In *Trends in Endocrinology and Metabolism* (Vol. 21, Number 8, pp. 504–511). <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.03.005>

Cui, J., Shen, Y., & Li, R. (2013). Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: From periphery to brain. In *Trends in Molecular Medicine* (Vol. 19, Number 3, pp. 197–209). <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2012.12.007>

Curty, G., de Carvalho, P. S., & Soares, M. A. (2019). The Role of the Cervicovaginal Microbiome on the Genesis and as a Biomarker of Premalignant Cervical Intraepithelial Neoplasia and Invasive Cervical Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(1), 222. <https://doi.org/10.3390/ijms21010222>

Damian-Matsumura, P., Zaga, V., Maldonado, A., Sanchez-Hernandez, C., Timossi, C., & Ulloa-Aguirre, A. (1999). Oestrogens regulate pituitary α 2,3-

sialyltransferase messenger ribonucleic acid levels in the female rat. *Journal of Molecular Endocrinology*, 23(2), 153–165.
<https://doi.org/10.1677/jme.0.0230153>

De Tomasi, J. B., Opata, M. M., & Mowa, C. N. (2019). Immunity in the cervix: Interphase between immune and cervical epithelial cells. In *Journal of Immunology Research* (Vol. 2019). Hindawi Limited.
<https://doi.org/10.1155/2019/7693183>

Delgado, B. J., & Lopez Ojeda, W. (2023). *Estrogen Continuing Education Activity*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538260/>

Devins, K., Schwartz, L., Board Member, E., Parra-Herran, C., & Zynger, D. L. (2020). *Cervix General Histology Editor-in-Chief*.
<https://www.pathologyoutlines.com/topic/cervixnormalhistology.html>.

Dobie, C., & Skropeta, D. (2021). Insights into the role of sialylation in cancer progression and metastasis. In *British Journal of Cancer* (Vol. 124, Number 1, pp. 76–90). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01126-7>

Dong, M., Dong, Y., Bai, J., Li, Huanrong, Ma, X., Li, B., Wang, C., Li, Huiyang, Qi, W., Wang, Y., Fan, A., Han, C., & Xue, F. (2023). Interactions between microbiota and cervical epithelial, immune, and mucus barrier. In *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1124591>

Dorsett, K. A., Marciel, M. P., Hwang, J., Ankenbauer, K. E., Bhalerao, N., & Bellis, S. L. (2021). Regulation of ST6GAL1 sialyltransferase expression in cancer cells. *Glycobiology*, 31(5), 530–539. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwaa110>

Engdahl, C., Bondt, A., Harre, U., Raufer, J., Pfeifle, R., Camponeschi, A., Wuhrer, M., Seeling, M., Mårtensson, I. L., Nimmerjahn, F., Krönke, G., Scherer, H. U., Forsblad-d'Elia, H., & Schett, G. (2018). Estrogen induces St6gal1 expression and increases IgG sialylation in mice and patients with rheumatoid arthritis: A potential explanation for the increased risk of rheumatoid arthritis in postmenopausal women. *Arthritis Research and Therapy*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1586-z>

Filipsky, F., & Läubli, H. (2024). Regulation of sialic acid metabolism in cancer. *Carbohydrate Research*, 539, 109123. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2024.109123>

Fowler, J. R., Maani, E. V., Dunton, C. J., Gasalberti, D. P., & Jack, B. W. (2023). *Cervical Cancer*.

Fuentes, N., & Silveyra, P. (2019). Estrogen receptor signaling mechanisms. In *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology* (Vol. 116, pp. 135–170). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.01.001>

GADDUCCI, A., COSIO, S., & FRUZZETTI, F. (2020). Estro-progestin Contraceptives and Risk of Cervical Cancer: A Debated Issue. *Anticancer Research*, 40(11), 5995–6002. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14620>

Galeano, B., Klootwijk, R., Manoli, I., Sun, M. Sen, Ciccone, C., Darvish, D., Starost, M. F., Zervas, P. M., Hoffmann, V. J., Hoogstraten-Miller, S., Krasnewich, D. M., Gahl, W. A., & Huizing, M. (2007). Mutation in the key enzyme of sialic acid biosynthesis causes severe glomerular proteinuria and is rescued by N-acetylmannosamine. *Journal of Clinical Investigation*, 117(6), 1585–1594. <https://doi.org/10.1172/JCI30954>

Gallardo Alvarado, L., Cantú de León, D., Ramirez Morales, R., Santiago-Concha, G., Barquet-Muñoz, S., Salcedo-Hernandez, R., Reyes, C., Perez-Alvarez, S., Perez-Montiel, D., Perez-Plasencia, C., Trejo-Duran, E., & Galicia, J. P. (2022). Tumor histology is an independent prognostic factor in locally advanced cervical carcinoma: A retrospective study. *BMC Cancer*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09506-3>

Gu, Y., & Yu, R. K. (2008). Identification and analysis of novel functional sites in human GD3-synthase. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 370(1), 67–71. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.03.029>

Guida, F., Kidman, R., Ferlay, J., Schüz, J., Soerjomataram, I., Kithaka, B., Ginsburg, O., Mailhot Vega, R. B., Galukande, M., Parham, G., Vaccarella, S., Canfell, K., Ilbawi, A. M., Anderson, B. O., Bray, F., dos-Santos-Silva, I., & McCormack, V. (2022). Global and regional estimates of orphans attributed to maternal cancer mortality in 2020. *Nature Medicine*, 28(12), 2563–2572. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02109-2>

- Gupta, P., Sághy, T., Nordqvist, J., Nilsson, J., Carlsten, H., Horkeby, K., Henning, P., & Engdahl, C. (2023). Impact of estrogen on IgG glycosylation and serum protein glycosylation in a murine model of healthy postmenopause. *Frontiers in Endocrinology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1243942>
- Gurevich, I., Flores, A. M., & Aneskievich, B. J. (2007). Corepressors of agonist-bound nuclear receptors. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 223(3), 288–298. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2007.05.019>
- Habeeb, I. F., Alao, T. E., Delgado, D., & Buffone, A. (2024). When a negative (charge) is not a positive: sialylation and its role in cancer mechanics and progression. *Frontiers in Oncology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1487306>
- Harduin-Lepers, A., Vallejo-Ruiz, V., Krzewinski-Recchi, M.-A., Samyn-Petit, B., Julien, S., & Delannoy, P. (2001). The human sialyltransferase family. *Biochimie*, 83(8), 727–737. [https://doi.org/10.1016/S0300-9084\(01\)01301-3](https://doi.org/10.1016/S0300-9084(01)01301-3)
- Hartig, J., Lyndsay, E. A., Grimsley, G., Anand, S. M., & Ippolito, J. (2024). *The glycosylation landscape of prostate cancer tissues and biofluids* (pp. 1–30). <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2024.04.005>
- He, M., Zhou, X., & Wang, X. (2024). Glycosylation: mechanisms, biological functions and clinical implications. In *Signal Transduction and Targeted Therapy* (Vol. 9, Number 1). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01886-1>

He, Y.-F., Li, B.-Z., Li, Z., Liu, P., Wang, Y., Tang, Q., Ding, J., Jia, Y., Chen, Z., Li, L., Sun, Y., Li, X., Dai, Q., Song, C.-X., Zhang, K., He, C., & Xu, G.-L. (2011). Tet-Mediated Formation of 5-Carboxylcytosine and Its Excision by TDG in Mammalian DNA. *Science*, 333(6047), 1303–1307. <https://doi.org/10.1126/science.1210944>

Höhn, A. K., Brambs, C. E., Hiller, G. G. R., May, D., Schmoeckel, E., & Horn, L. C. (2021). 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, 81(10), 1145–1153. <https://doi.org/10.1055/a-1545-4279>

Hu, J., Zhang, Z., Shen, W. J., & Azhar, S. (2010). Cellular cholesterol delivery, intracellular processing and utilization for biosynthesis of steroid hormones. In *Nutrition and Metabolism* (Vol. 7). <https://doi.org/10.1186/1743-7075-7-47>

Hugonnet, M., Singh, P., Haas, Q., & von Gunten, S. (2021). The Distinct Roles of Sialyltransferases in Cancer Biology and Onco-Immunology. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.799861>

Ishii, A., Ohta, M., Watanabe, Y., Matsuda, K., Ishiyama, K., Sakoe, K., Nakamura, M., Inokuchi, J., Sanai, Y., & Saito, M. (1998). Expression Cloning and Functional Characterization of Human cDNA for Ganglioside GM3 Synthase. *Journal of Biological Chemistry*, 273(48), 31652–31655. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.48.31652>

Isla-Ortiz, D., Palomares-Castillo, E., Mille-Loera, J. E., Ramírez-Calderón, N., Mohar-Betancourt, A., Meneses-García, A. A., & Reynoso-Noverón, N. (2020). Cervical Cancer in Young Women: Do They Have a Worse Prognosis? A

Retrospective Cohort Analysis in a Population of Mexico. *The Oncologist*, 25(9), e1363–e1371. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0902>

Izadifar, Z., Cotton, J., Chen, S., Horvath, V., Stejskalova, A., Gulati, A., LoGrande, N. T., Budnik, B., Shahriar, S., Doherty, E. R., Xie, Y., To, T., Gilpin, S. E., Sesay, A. M., Goyal, G., Lebrilla, C. B., & Ingber, D. E. (2024). Mucus production, host-microbiome interactions, hormone sensitivity, and innate immune responses modeled in human cervix chips. *Nature Communications*, 15(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-48910-0>

Jhingran, A., Eifel, P., & Wharton JT. (2003). *A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health*. BC Decker. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12450/>

Jin, Y., Kim, S. C., Kim, H. J., Ju, W., Kim, Y. H., & Kim, H.-J. (2016). Increased sialylation and reduced fucosylation of exfoliated cervical cells are potential markers of carcinogenesis in the cervix. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 54(11), 1811–1819. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-1014>

Kalia, N., Singh, J., & Kaur, M. (2020). Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 19(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s12941-020-0347-4>

Kan, J.-Y., Moi, S.-H., Hung, W.-C., Hou, M.-F., Chen, F.-M., Shih, S.-L., Shiau, J.-P., Li, C.-L., & Chiang, C.-P. (2020). Comprehensive Transcriptomic Analysis

Identifies ST8SIA1 as a Survival-Related Sialyltransferase Gene in Breast Cancer. *Genes*, 11(12), 1436. <https://doi.org/10.3390/genes11121436>

Khan, M. Z. I., Uzair, M., Nazli, A., & Chen, J. Z. (2022). An overview on Estrogen receptors signaling and its ligands in breast cancer. In *European Journal of Medicinal Chemistry* (Vol. 241). Elsevier Masson s.r.l. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114658>

KIM, H. J., KIM, S. C., JU, W., KIM, Y. H., YIN, S. Y., & KIM, H.-J. (2014). Aberrant sialylation and fucosylation of intracellular proteins in cervical tissue are critical markers of cervical carcinogenesis. *Oncology Reports*, 31(3), 1417–1422. <https://doi.org/10.3892/or.2013.2938>

Klinge, C. M. (2001). Estrogen receptor interaction with estrogen response elements. *Nucleic Acids Research*, 29(14), 2905–2919. <https://doi.org/10.1093/nar/29.14.2905>

Kohli, R. M., & Zhang, Y. (2013). TET enzymes, TDG and the dynamics of DNA demethylation. *Nature*, 502(7472), 472–479. <https://doi.org/10.1038/nature12750>

Kovács, T., Szabó-Meleg, E., & Ábrahám, I. M. (2020). Estradiol-induced epigenetically mediated mechanisms and regulation of gene expression. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Number 9). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21093177>

Łaniewski, P., Barnes, D., Goulder, A., Cui, H., Roe, D. J., Chase, D. M., & Herbst-Kralovetz, M. M. (2018). Linking cervicovaginal immune signatures, HPV and

microbiota composition in cervical carcinogenesis in non-Hispanic and Hispanic women. *Scientific Reports*, 8(1), 7593. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25879-7>

Leal, A. R., Ortiz-Lazareno, P. C., Jave-Suárez, L. F., De Arellano, A. R., Aguilar-Lemarro, A., Ortiz-García, Y. M., Barrón-Gallardo, C. A., Solís-Martínez, R., De Anda, S. L., Muñoz-Valle, J. F., & Pereira-Suárez, A. L. (2020). 17 β -estradiol-induced mitochondrial dysfunction and Warburg effect in cervical cancer cells allow cell survival under metabolic stress. In *International Journal of Oncology* (Vol. 56, Number 1, pp. 33–46). Spandidos Publications. <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4912>

Lee, Y.-C., Kaufmann, M., Kitazume-Kawaguchi, S., Kono, M., Takashima, S., Kurosawa, N., Liu, H., Pircher, H., & Tsuji, S. (1999). Molecular Cloning and Functional Expression of Two Members of Mouse NeuAc α 2,3Gal β 1,3GalNAc GalNAc α 2,6-Sialyltransferase Family, ST6GalNAc III and IV. *Journal of Biological Chemistry*, 274(17), 11958–11967. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.17.11958>

Leivonen, M., Nordling, S., Lundin, J., von Boguslawski, K., & Haglund, C. (2001). STn and Prognosis in Breast Cancer. *Oncology*, 61(4), 299–305. <https://doi.org/10.1159/000055337>

Li, Y., & Chen, X. (2012). Sialic acid metabolism and sialyltransferases: Natural functions and applications. In *Applied Microbiology and Biotechnology* (Vol. 94, Number 4, pp. 887–905). <https://doi.org/10.1007/s00253-012-4040-1>

Liang, Y.-J., Ding, Y., Levery, S. B., Lobaton, M., Handa, K., & Hakomori, S. (2013).

Differential expression profiles of glycosphingolipids in human breast cancer stem cells vs. cancer non-stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(13), 4968–4973. <https://doi.org/10.1073/pnas.1302825110>

Lin, C.-Y., Ström, A., Berlian Vega, V., Kong, S. L., Yeo, A. L., Thomsen, J. S., Chan, W. C., Doray, B., Bangarusamy, D. K., Ramasamy, A., Vergara, L. A., Tang, S., Chong, A., Bajic, V. B., Miller, L. D., Gustafsson, J.-Å., & Liu, E. T. (2004). *Open Access Discovery of estrogen receptor α target genes and response elements in breast tumor cells*. <http://genomebiology.com/2004/5/9/R66>

Lin, C.-Y., Vega, V. B., Thomsen, J. S., Zhang, T., Kong, S. L., Xie, M., Chiu, K. P., Lipovich, L., Barnett, D. H., Stossi, F., Yeo, A., George, J., Kuznetsov, V. A., Lee, Y. K., Charn, T. H., Palanisamy, N., Miller, L. D., Cheung, E., Katzenellenbogen, B. S., ... Liu, E. T. (2007). Whole-Genome Cartography of Estrogen Receptor α Binding Sites. *PLoS Genetics*, 3(6), e87. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0030087>

Liu, Y., Tian, L.-B., Yang, H.-Y., & Zhang, H.-P. (2017). *Effects of estradiol and progesterone on the growth of HeLa cervical cancer cells*.

Locia Espinoza, J., Aranda Abreu, G. E., Hernández Aguilar, M. E., Rojas Duran, F., Manzano Denes, J., Coria Avila, G. A., Yerena Aguilar, C. E., & Soto Cid, A. H. (2013). *El papel de los estrógenos y sus receptores en la prevención y promoción de enfermedades proliferativas de la glándula prostática*.

<https://www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2013/8/locia/html.html#correspondencia>

Lodish, H., Berk, A., Matsudaira, P., Kaiser, C., Krieger, M., Scott, M. P., Lawrencezipursky, •, & Darnell, J. (2004). *Molecular Cell Biology Fifth Edition*.
www.pdfactory.com

López-Morales, D., Reyes-Leyva, J., Santos-López, G., Zenteno, E., & Vallejo-Ruiz, V. (2010). Increased expression of sialic acid in cervical biopsies with squamous intraepithelial lesions. *Diagnostic Pathology*, 5(1), 74.
<https://doi.org/10.1186/1746-1596-5-74>

Maggiolini, M., Vivacqua, A., Fasanella, G., Recchia, A. G., Sisci, D., Pezzi, V., Montanaro, D., Musti, A. M., Picard, D., & Andò, S. (2004). The G protein-coupled receptor GPR30 Mediates c-fos up-regulation by 17 β -estradiol and phytoestrogens in breast cancer cells. *Journal of Biological Chemistry*, 279(26), 27008–27016. <https://doi.org/10.1074/jbc.M403588200>

Marth, C., Landoni, F., Mahner, S., McCormack, M., Gonzalez-Martin, A., & Colombo, N. (2017). Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 28, iv72–iv83.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdx220>

Martin, D. H. (2012). The Microbiota of the Vagina and Its Influence on Women's Health and Disease. *The American Journal of the Medical Sciences*, 343(1), 2–9. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31823ea228>

Martínez-Morales, P. (2024). Pathogen-Induced Glycosylation Alterations: Untangling the Host Cell's Sweet Response. In *Pathogens Associated with the Development of Cancer in Humans* (pp. 513–534). Springer Nature Switzerland. https://doi.org/10.1007/978-3-031-62558-9_22

Martínez-Morales, P., Cruz, I. M., Roa-De la Cruz, L., Maycotte, P., Salinas, J. S. R., Zamora, V. J. V., Quiroz, C. T. G., Montiel-Jarquin, A. J., & Vallejo-Ruiz, V. (2021). Hallmarks of glycogene expression and glycosylation pathways in squamous and adenocarcinoma cervical cancer. *PeerJ*, 9. <https://doi.org/10.7717/peerj.12081>

McNicol, P., Paraskevas, M., & Guijon, F. (1994). Variability of polymerase chain reaction-based detection of human papillomavirus DNA is associated with the composition of vaginal microbial flora. *Journal of Medical Virology*, 43(2), 194–200. <https://doi.org/10.1002/jmv.1890430218>

Mehta, K. A., Patel, K. A., Pandya, S. J., & Patel, P. S. (2020). “Aberrant sialylation plays a significant role in oral squamous cell carcinoma progression.” *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 49(3), 253–259. <https://doi.org/10.1111/jop.12976>

Melamed, P., Yosefzon, Y., David, C., Tsukerman, A., & Pnueli, L. (2018). Tet Enzymes, Variants, and Differential Effects on Function. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00022>

Mitra, A., MacIntyre, D. A., Lee, Y. S., Smith, A., Marchesi, J. R., Lehne, B., Bhatia, R., Lyons, D., Paraskevaidis, E., Li, J. V., Holmes, E., Nicholson, J. K., Bennett, P. R., & Kyrgiou, M. (2015). Cervical intraepithelial neoplasia disease

progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Scientific Reports*, 5(1), 16865. <https://doi.org/10.1038/srep16865>

Miyazaki, K., Ohmori, K., Izawa, M., Koike, T., Kumamoto, K., Furukawa, K., Ando, T., Kiso, M., Yamaji, T., Hashimoto, Y., Suzuki, A., Yoshida, A., Takeuchi, M., & Kannagi, R. (2004). Loss of Disialyl Lewisa, the Ligand for Lymphocyte Inhibitory Receptor Sialic Acid-Binding Immunoglobulin-Like Lectin-7 (Siglec-7) Associated with Increased Sialyl Lewisa Expression on Human Colon Cancers. *Cancer Research*, 64(13), 4498–4505. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-03-3614>

Munkley, J. (2017). Glycosylation is a global target for androgen control in prostate cancer cells. In *Endocrine-Related Cancer* (Vol. 24, Number 3, pp. R49-S64). BioScientifica Ltd. <https://doi.org/10.1530/ERC-16-0569>

Murugaesu, N., Iravani, M., van Weverwijk, A., Ivetic, A., Johnson, D. A., Antonopoulos, A., Fearn, A., Jamal-Hanjani, M., Sims, D., Fenwick, K., Mitsopoulos, C., Gao, Q., Orr, N., Zvelebil, M., Haslam, S. M., Dell, A., Yarwood, H., Lord, C. J., Ashworth, A., & Isacke, C. M. (2014). An *In Vivo* Functional Screen Identifies ST6GalNAc2 Sialyltransferase as a Breast Cancer Metastasis Suppressor. *Cancer Discovery*, 4(3), 304–317. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-0287>

Mustafa, F. E. Z. A., & Elhanbaly, R. (2020). Distribution of estrogen receptor in the rabbit cervix during pregnancy with special reference to stromal elements: an

immunohistochemical study. *Scientific Reports*, 10(1).
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-70323-4>

Norenhag, J., Du, J., Olovsson, M., Verstraelen, H., Engstrand, L., & Brusselaers, N. (2020). The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 127(2), 171–180. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15854>

Núñez Troconis, J. (2022). Microbiota de la vagina. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, 82(01), 103–117.
<https://doi.org/10.51288/00820113>

Núñez-Troconis, J., & Molero, A. (2024). Microbiota vaginal y cáncer de cuello uterino. *Investigación Clínica*, 65(1), 109–119.
<https://doi.org/10.54817/IC.v65n1a10>

Ortega-Domínguez, B., Herrera-Ramírez, M., & Tecalco-Cruz, A. C. (2015). RECEPTORES NUCLEARES: DEL NÚCLEO AL CITOPLASMA. *TIP*, 18(2), 131–143. <https://doi.org/10.1016/j.recqb.2015.09.005>

Ouyang, S., Liu, J., Ni, Z., Ding, G., & Wang, Q. (2020). Downregulation of ST3GAL5 is associated with muscle invasion, high grade and a poor prognosis in patients with bladder cancer. *Oncology Letters*, 20(1), 828–840.
<https://doi.org/10.3892/ol.2020.11597>

- Petit, D., Teppa, E., Cenci, U., Ball, S., & Harduin-Lepers, A. (2018). Reconstruction of the sialylation pathway in the ancestor of eukaryotes. *Scientific Reports*, 8(1), 2946. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20920-1>
- Peyrat, J.-P., Recchi, M.-A., Hebbar, M., Pawlowski, V., Hornez, L., Dong-Lebouhris, X., Hondermarck, H., Harduin-Lepers, A., & Delannoy, P. (2000). Regulation of Sialyltransferase Expression by Estradiol and 4-OH-Tamoxifen in the Human Breast Cancer Cell MCF-7. *Molecular Cell Biology Research Communications*, 3(1), 48–52. <https://doi.org/10.1006/mcbr.2000.0185>
- Prendiville, Walter., & Sankaranarayanan, R. . (2017). *Colposcopy and treatment of cervical precancer*. International Agency for Research on Cancer.
- Prochnow, C., Bransteitter, R., Klein, M. G., Goodman, M. F., & Chen, X. S. (2007). The APOBEC-2 crystal structure and functional implications for the deaminase AID. *Nature*, 445(7126), 447–451. <https://doi.org/10.1038/nature05492>
- Rani, J., Yadav, S., Yadav, R., & Chhabra, R. (2025). Hormonal Dynamics of Cervical Cancer: Role of Estrogen and Progesterone. *Cell Biochemistry and Function*, 43(5). <https://doi.org/10.1002/cbf.70082>
- Rapčan, B., Fančović, M., Pribić, T., Kirac, I., Gaće, M., Vučković, F., & Lauc, G. (2024). Anastrozole and Tamoxifen Impact on IgG Glycome Composition Dynamics in Luminal A and Luminal B Breast Cancers. *Antibodies*, 13(1). <https://doi.org/10.3390/antib13010009>

- Reily, C., Stewart, T. J., Renfrow, M. B., & Novak, J. (2019). Glycosylation in health and disease. In *Nature Reviews Nephrology* (Vol. 15, Number 6, pp. 346–366). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0129-4>
- Rodríguez-López, A. G., Córdova-Serrano, M. L., González-Bolaños, A. L., Téllez-Blanco, K. B., Marín-Jaureguí, L. S., Santoyo-Treviño, Ma. J., & Hernández-Arteaga, A. C. (2022). Evaluation of sialic acid concentrations and its association with the use of hormonal contraceptives. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 21(3). <https://doi.org/10.24875/j.gamo.22000081>
- Shigekawa, T., Ijichi, N., Ikeda, K., Horie-Inoue, K., Shimizu, C., Saji, S., Aogi, K., Tsuda, H., Osaki, A., Saeki, T., & Inoue, S. (2011). FOXP1, an Estrogen-Inducible Transcription Factor, Modulates Cell Proliferation in Breast Cancer Cells and 5-Year Recurrence-Free Survival of Patients with Tamoxifen-Treated Breast Cancer. *Hormones and Cancer*, 2(5), 286–297. <https://doi.org/10.1007/s12672-011-0082-6>
- Smith Jennifer S, Green Jane, Berrington de Gonzalez Amy, Appleby Paul, Peto Prof Julian, & Plummer Martyn. (2003). Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *The Lancet*, 361, 1159–1167. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)12949-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)12949-2)
- Stelzle, D., Tanaka, L. F., Lee, K. K., Ibrahim Khalil, A., Baussano, I., Shah, A. S. V, McAllister, D. A., Gottlieb, S. L., Klug, S. J., Winkler, A. S., Bray, F., Baggailey, R., Clifford, G. M., Broutet, N., & Dalal, S. (2021). Estimates of the global burden

of cervical cancer associated with HIV. *The Lancet Global Health*, 9(2), e161–e169. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30459-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30459-9)

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: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

Tajadura-Ortega, V., Chai, W., Roberts, L. A., Zhang, Y., Di Maio, A., Decout, A. C., Pinheiro, B. A., Palma, A. S., De Nicola, G., Riaposova, L., Gimeno-Molina, B., Lee, Y. S., Cao, H., Piskarev, V., Akune, Y., Costa, T. R. D., Amin, H., Sykes, L., Bennett, P. R., ... MacIntyre, D. A. (2025). Identification and characterisation of vaginal bacteria-glycan interactions implicated in reproductive tract health and pregnancy outcomes. *Nature Communications*, 16(1), 5207. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-60404-1>

The Cancer Genome Atlas Research Network [TCGA]. (2017). Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature*, 543(7645), 378–384. <https://doi.org/10.1038/nature21386>

Thomas, P., Pang, Y., Filardo, E. J., & Dong, J. (2005). Identity of an Estrogen Membrane Receptor Coupled to a G Protein in Human Breast Cancer Cells. *Endocrinology*, 146(2), 624–632. <https://doi.org/10.1210/en.2004-1064>

Tsuchida, A., Okajima, T., Furukawa, Keiko, Ando, T., Ishida, H., Yoshida, A., Nakamura, Y., Kannagi, R., Kiso, M., & Furukawa, Koichi. (2003). Synthesis of

Disialyl Lewis a (Lea) Structure in Colon Cancer Cell Lines by a Sialyltransferase, ST6GalNAc VI, Responsible for the Synthesis of α -Series Gangliosides. *Journal of Biological Chemistry*, 278(25), 22787–22794. <https://doi.org/10.1074/jbc.M211034200>

Varki, A., Cummings RD, & Esko JD. (2009). *Essentials of Glycobiology*. (2nd ed., Vol. 14). 2009.

Vasudevan, A. A. J., Smits, S. H. J., Höppner, A., Häussinger, D., Koenig, B. W., & Münk, C. (2013). Structural features of antiviral DNA cytidine deaminases. *Bchm*, 394(11), 1357–1370. <https://doi.org/10.1515/hsz-2013-0165>

Victorzon, M., Nordling, S., Nilsson, O., Roberts, P. J., & Haglund, C. (1996). Sialyl Tn antigen is an independent predictor of outcome in patients with gastric cancer. *International Journal of Cancer*, 65(3), 295–300. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19960126\)65:3<295::AID-IJC3>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19960126)65:3<295::AID-IJC3>3.0.CO;2-V)

Vrtačnik, P., Ostanek, B., Mencej-Bedrač, S., & Marc, J. (2014). The many faces of estrogen signaling. In *Biochemia Medica* (Vol. 24, Number 3, pp. 329–342). Biochemia Medica, Editorial Office. <https://doi.org/10.11613/BM.2014.035>

Wang, B., Zhang, T., Tang, S., Liu, C., Wang, C., & Bai, J. (2025). The physiological characteristics and applications of sialic acid. In *npj Science of Food* (Vol. 9, Number 1). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41538-025-00390-2>

Wang, H., Ma, Y., Li, R., Chen, X., Wan, L., & Zhao, W. (2019). Associations of Cervicovaginal Lactobacilli With High-Risk Human Papillomavirus Infection,

Cervical Intraepithelial Neoplasia, and Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Infectious Diseases*, 220(8), 1243–1254.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jiz325>

Wang, P. H., Lo, W. L., Hsu, C. C., Lin, T. W., Lee, W. L., Wu, C. Y., Yuan, C. C., & Tasi, Y. C. (2002). *Different enzyme activities of sialyltransferases in gynecological cancer cell lines*. 23, 221–226.
<https://doi.org/10.12892/ejgo200203221>

Wang, P.-H., Feng Li, Y., Juang, C.-M., Lee, Y.-R., Chao, H.-T., Tsai, Y.-C., & Yuan, C.-C. (2001). Altered mRNA Expression of Sialyltransferase in Squamous Cell Carcinomas of the Cervix. *Gynecologic Oncology*, 83(1), 121–127.
<https://doi.org/10.1006/gyno.2001.6358>

Wiley, T. S., & Haraldsen, J. T. (2014). The effects of steroid hormone exposure on direct gene regulation. *Medical Hypotheses*, 83(4), 436–440.
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.07.010>

Xu, X. L., Huang, Z. Y., Yu, K., Li, J., Fu, X. W., & Deng, S. L. (2022). Estrogen Biosynthesis and Signal Transduction in Ovarian Disease. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.827032>

Xu, Z., Zhang, Y., Ocansey, D. K. W., Wang, B., & Mao, F. (2021a). Glycosylation in Cervical Cancer: New Insights and Clinical Implications. In *Frontiers in Oncology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2021.706862>

- Xu, Z., Zhang, Y., Ocansey, D. K. W., Wang, B., & Mao, F. (2021b). Glycosylation in Cervical Cancer: New Insights and Clinical Implications. In *Frontiers in Oncology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.706862>
- Yang, S.-T., Liu, C.-H., Chao, W.-T., Liu, H.-H., Lee, W.-L., & Wang, P.-H. (2023). The role of sialylation in gynecologic cancers. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 62(5), 651–654. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2023.07.034>
- Yaşar, P., Ayaz, G., User, S. D., Güpür, G., & Muyan, M. (2017). Molecular mechanism of estrogen–estrogen receptor signaling. In *Reproductive Medicine and Biology* (Vol. 16, Number 1, pp. 4–20). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12006>
- Yim, E.-K., & Park, J.-S. (2005). The Role of HPV E6 and E7 Oncoproteins in HPV-associated Cervical Carcinogenesis. In *Cancer Res Treat* (Vol. 37, Number 6).
- Zhang, S., Xu, H., Zhang, L., & Qiao, Y. (2020). Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chinese Journal of Cancer Research*, 32(6), 720–728. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.05>
- Zhang, X., Pan, C., Zhou, L., Cai, Z., Zhao, S., & Yu, D. (2016). Knockdown of ST6Gal-I increases cisplatin sensitivity in cervical cancer cells. *BMC Cancer*, 16(1), 949. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2981-y>
- Zhang, Y., Wang, R., Feng, Y., & Ma, F. (2020). The role of sialyltransferases in gynecological malignant tumors. *Life Sciences*, 263, 118670. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118670>

Zhu, W., Zhou, Y., Guo, L., & Feng, S. (2024). Biological function of sialic acid and sialylation in human health and disease. In *Cell Death Discovery* (Vol. 10, Number 1). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02180-3>

ANEXO

Los resultados de esta tesis se presentaron en el Primer Congreso Nacional de Biotecnología Multidisciplinaria, obteniendo el Tercer Lugar en el concurso de cartel. Asimismo, se presentó en el 2° Congreso Multidisciplinario IEEE-CINVESTAV.



Registro:
DGEC - Bt
Folio: 63,
Del libro:



Registro: BUAP-VIEP/PCNBM/25
Folio: 1786

La Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
A través de la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado
otorga la presente

CONSTANCIA

A: **Jacqueline Campos Tzompantzi**

Por haber asistido al Primer Congreso Nacional de
Biotecnología Multidisciplinaria
Realizado del 03 al 05 de septiembre de 2025
Con una duración de 20 horas

La Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
A través de la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado,
otorgan la presente

CONSTANCIA

A: **Jacqueline Campos Tzompantzi, Oswaldo Cortés Peralta,
Verónica Vallejo Ruiz, Lorena Milflores Flores y
Patricia Martínez Morales**

Por haber obtenido el Tercer Lugar de la categoría licenciatura en el concurso de cartel del
"Primer Congreso Nacional de Biotecnología Multidisciplinaria", con el tema: *Efecto del
estrógeno en la sialilación de células de cáncer de cérvix escamoso.*

"Pensar bien, para vivir mejor"

H. Puebla de Z., a 5 de septiembre de 2025.


Dr. Ygnacio Martínez Laguna
Vicerrector de Investigación y
Estudios de Posgrado



El comité del 2° Congreso Multidisciplinario IEEE-Cinvestav
otorgan el presente:



RECONOCIMIENTO A

**Jacqueline Campos Tzompantzi, Oswaldo Cortés Peralta, Verónica Vallejo-Ruiz,
Lorena Milflores-Flores, Patricia Martínez-Morales**

Por presentar el trabajo titulado

“Señalización estrogénica y su rol en la glicosilación en el cáncer de cérvix: un análisis in silico e in vitro”

en la modalidad de poster en el Simposio de Biotecnología e Ingeniería de Bioprocesos del 2° Congreso Multidisciplinario IEEE-Cinvestav, celebrado del 26 al 28 de noviembre de 2025 en las instalaciones del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México.

M.C. José Josué Rodríguez Pizano

Presidente

Simposio de Biotecnología e ingeniería de bioprocesos

M.C. Ramon Eduardo Cortina

Presidente

Rama Estudiantil IEEE-Cinvestav

