

EFECTO DE LA EXPRESIÓN DE GPR81 (HCAR1) EN EL CÁNCER DE MAMA

GRADO EN CIENCIAS DE LA ACTIVIDAD FÍSICA Y EL DEPORTE

Universidad Miguel Hernández



Curso académico 2024/2025

Estudiante: Nerea Lucia Campos

Tutor académico: Adolfo Aracil Marco

ÍNDICE

1	RESUMEN Y PALABRAS CLAVE	1
2	CONTEXTUALIZACIÓN.....	1
2.1	Biología y factores de riesgo	1
2.2	El cáncer en datos.....	2
2.3	Cáncer de mama.....	3
2.4	Lactato y receptor GPR81	4
2.5	Lactato y cáncer.....	5
3	OBJETIVOS	6
4	PROCEDIMIENTO DE REVISIÓN. METODOLOGÍA.....	6
4.1	Estrategia de búsqueda, selección de estudios y fuente de información.....	6
4.2	Criterios de elegibilidad: Criterios de inclusión y exclusión	7
4.3	Diagrama de flujo	7
4.4	Aspectos éticos.....	8
5	RESULTADOS.....	8
6	DISCUSIÓN	11
7	CONCLUSIONES	16
8	PERSPECTIVAS DE FUTURO	16
9	REFERENCIAS.....	17
10	ANEXOS	21
10.1	Anexo I: Licencia BioRender	21
10.2	Anexo II: Autorización COIR.....	22
10.3	Anexo III: Tabla complementaria de análisis de los estudios incluidos en la revisión... ..	23

1 RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Antecedentes: El receptor de membrana GPR81 (HCAR1) se encuentra sobreexpresado en diversos tipos de cáncer, especialmente en el cáncer de mama, una enfermedad cuya incidencia continúa aumentando año tras año. El lactato no es un simple producto metabólico, sino que funciona como molécula de señalización para GPR81, desencadenando una serie de respuestas a nivel celular.

Objetivo: Identificar y analizar la literatura previamente publicada para comprender la influencia de la activación de GPR81 en las células de cáncer de mama, junto a los mecanismos implicados.

Método: La búsqueda se realizó en Pubmed en febrero de 2025, utilizando la conjugación de palabras “lactate receptor and breast cancer” e incluyendo los artículos publicados en los últimos 5 años con contenido específico de GPR81 en el cáncer de mama.

Resultados: De los 488 artículos identificados se incluyeron 7 en la revisión, junto a 4 estudios que se incorporaron por su relevancia en el tema. Las publicaciones analizaban los efectos del receptor GPR81 en las células cancerosas para encontrar una relación con la progresión del cáncer de mama. Especialmente análisis basados en proliferación celular, metástasis, sistema inmune, angiogénesis y reprogramación metabólica.

Discusión: El receptor GPR81 parece tener un papel clave en la progresión del cáncer de mama. Su activación y sobreexpresión se asocia con una mayor supervivencia y agresividad por parte de las células cancerosas, porque promueve la proliferación, metástasis, evasión inmune, reprogramación metabólica y resistencia a fármacos en las células de cáncer de mama.

Conclusión: Existe una relación significativa entre el receptor de lactato GPR81 y la progresión del cáncer de mama. Altos niveles de lactato en el microambiente tumoral desencadenan múltiples mecanismos que favorecen la supervivencia de las células cancerosas.

Perspectivas de futuro: Investigar la relación entre los efectos de GPR81 en el cáncer de mama y la práctica de ejercicio físico, con especial atención a la influencia de la intensidad.

Palabras clave: GPR81, HCAR1, cáncer de mama, lactato, microambiente tumoral, proliferación, metástasis, angiogénesis, evasión inmune y metabolismo.

2 CONTEXTUALIZACIÓN

2.1 Biología y factores de riesgo

El Instituto Nacional del Cáncer define el cáncer como “enfermedad en la que algunas células del cuerpo crecen sin control y se propagan a otras partes del cuerpo”. Además, es “un crecimiento o proliferación descontrolada de células que tienen la capacidad de propagarse a otras partes del cuerpo” (Brown et al., 2023). En este sentido, las células cancerosas desarrollan una serie de características y experimentan una transformación evolutiva que permite incrementar la absorción de recursos a través de la activación de fibroblastos y neoangiogénesis, tomar control de células normales, eludir el sistema inmunológico, activar componentes que favorecen la malignidad del tumor o crear/tolerar un ambiente ácido (Maley et al., 2017; Brown et al., 2023).

Dichas adaptaciones, resultado de un proceso de evolución por selección natural, son responsables de las características distintivas del cáncer. De esta manera, la definición de cáncer completa y actualizada debería incluir el impacto de la selección natural en la iniciación y progresión de células malignas, definiéndose como: “Enfermedad de proliferación descontrolada por parte de células transformadas sujetas a la evolución por selección natural” (Brown et al., 2023). Para una mayor especificidad, se puntualiza el grado de descontrol en el desequilibrio a nivel tisular (Brown et al., 2023; Hanahan & Weinberg, 2011).

El cáncer, a nivel biológico, se caracteriza por la adquisición de seis habilidades clave a lo largo de su desarrollo. La complejidad de las múltiples etapas que dan lugar al desarrollo de los tumores humanos malignos dificulta su comprensión. Estas destrezas adquiridas por las células cancerosas, les permiten mantener señales que favorecen la proliferación, evadir los mecanismos que controlan el crecimiento, resistir la muerte celular, ampliar la capacidad de replicación, inducir la formación de vasos sanguíneos y potenciar la invasión y metástasis. La inestabilidad genética impulsa la diversidad celular y la aparición de estas particularidades. También se ha observado que la inflamación facilita diversas funciones tumorales. Además, la alteración del metabolismo energético y la capacidad de evadir la respuesta del sistema inmunológico son factores que favorecen el desarrollo tumoral (Instituto Nacional del Cáncer, 2015).

Sin embargo, el riesgo de desarrollar cáncer no depende únicamente de mecanismos biológicos, sino que puede verse afectado significativamente por agentes externos, como la alimentación, el estilo de vida y el ambiente. Los cambios genéticos que alteran el funcionamiento de nuestras células pueden ocurrir de forma natural, ante fallos en la replicación del ADN durante la división celular o ser resultado de exposiciones ambientales que dañan el ADN. Se predice que entre el 30 y el 50% de los casos de cáncer se podrían evitar considerando los factores de riesgo modificables. Factores exógenos como la dieta, el alcohol, la obesidad, el tabaco, las radiaciones (rayos X, rayos gamma, radón, formas de radiación de alta energía) y la falta de actividad física, tienen una función relevante en la probabilidad de aparición y pronóstico desfavorable del crecimiento tumoral (Instituto Nacional del Cáncer, 2015; Faury et al., 2023).

2.2 El cáncer en datos

El Instituto Nacional de Cáncer (*National Cancer Institute*, NCI) muestra los efectos importantes que tiene el cáncer en la sociedad. Las estadísticas proporcionan una descripción de los fenómenos que ocurren en grandes grupos de individuos y ofrecen una visión cronológica de la carga que representa esta enfermedad para la sociedad.

A nivel mundial el cáncer es una de las causas principales de muerte. En 2022 se registraron 20 millones de casos nuevos junto a 9,7 millones de fallecimientos por dicha enfermedad. La previsión futura para el año 2040, estima que el número de nuevos casos por año aumentará a 29,9 millones, como podemos ver en la Figura 1, y el número de muertes por dicha causa incrementará hasta 15,3 millones (Instituto Nacional del Cáncer, 2025; World Health Organization, 2025).

Según la Sociedad Española de Oncología Médica (2025), se estima que el número de diagnósticos con cáncer en nuestro país durante el año 2025 alcanzará los 296.103 casos, suponiendo un incremento del 3,3% respecto al 2024, que registró 286.664 casos. Dado el incremento esperado a nivel mundial, en España se estima que en 2050 la incidencia supere los 350.000 casos.

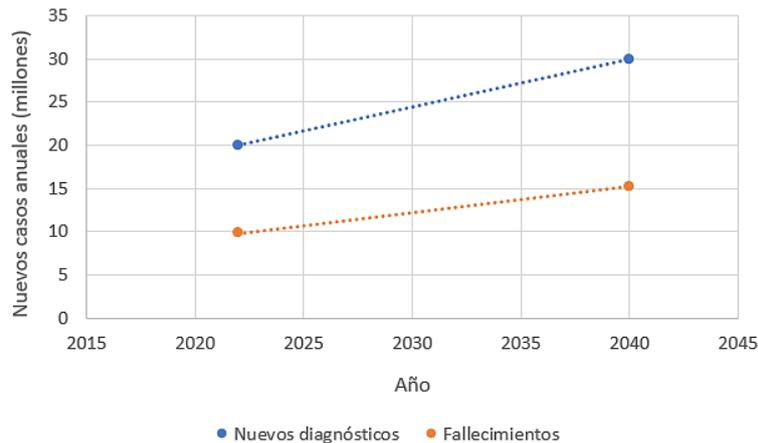


Figura 1: Evolución prevista de la prevalencia global del cáncer entre los años 2022 y 2040.

Se representa el número de nuevos casos de cáncer anuales a nivel mundial en color azul y el número de fallecimientos por cáncer en el mundo, cada año, en color naranja. La línea discontinua que une los puntos anuales refleja la preocupante evolución de esta enfermedad.

Nota. Elaboración propia a partir de datos del Instituto Nacional del Cáncer (2025).

2.3 Cáncer de mama

El cáncer de mama es uno de los tipos de cáncer más comunes. Según el Instituto Nacional del Cáncer, menos del 1% de los diagnósticos cada año son en hombres, afectando mayoritariamente a las mujeres. Sin embargo, aunque es mucho menos frecuente en hombres, el pronóstico en estos pacientes presenta diferencias notables en relación con las mujeres, en especial en relación al diagnóstico (Saha et al., 2017).

Basado en evidencias moleculares, el cáncer de mama puede clasificarse en tres grupos, según los receptores que presentan sus células. Estos tres grupos incluyen el cáncer de mama que expresa receptores hormonales (receptor de estrógeno, ER+, o de progesterona, PR+), el cáncer de mama que expresa el receptor 2 del factor de crecimiento (HER2+) y el cáncer triple negativo (ER-, PR-, HER-). Los mecanismos patológicos por los cuales se desarrolla cada uno de ellos todavía no están claros. El cáncer de mama que expresa receptores hormonales (HR), es el más prevalente, representando el 60-70% de los casos de cáncer de mama en países desarrollados, especialmente en mujeres premenopáusicas (Barzaman et al., 2020). Sin embargo, el que destaca por su agresividad, escasez de tratamientos eficaces y pronóstico desfavorable, es el triple negativo (He et al., 2024).

Con el objetivo de comprender el impacto de cada tipo de cáncer de mama, debe hacerse hincapié en su prevalencia y el porcentaje de población afectada con dicha enfermedad, Tabla 1 (Fajardo-Gutiérrez, 2017).

Tabla 1

Prevalencia de los tipos de cáncer de mama

Tipo	Receptores presentes	Prevalencia (%)
Triple negativo	ER-, PR- y HER2-	10 – 20
Hormona positiva	ER+ o PR+	60
HER2 positivo	HER2+	20

Nota. Tabla modificada de Barzaman et al., 2020.

2.4 Lactato y receptor GPR81

En 1860 Louis Pasteur descubrió las fermentaciones en los microorganismos, y ochenta años después, se explicó la vía glucolítica completa con estudios combinados de científicos, entre ellos Otto Fritz Meyerhof, que detalló que la energía que se incorpora a través de la alimentación sufre una serie de transformaciones hasta que se disipa en forma de calor. Para el estudio de esas transformaciones energéticas, y los cambios químicos de la función celular, utilizó el músculo, afirmando que el glucógeno se transforma en ácido láctico cuando no hay presencia de oxígeno y en cambio, cuando está presente, se oxida una pequeña cantidad del ácido láctico y el resto vuelve a convertirse en glucógeno, siendo la primera evidencia del carácter cíclico de la energía en las células. Junto con Warburg, Jacob Parnas, Carl Neuberg, Gerti y Karl Cori, y Hans von Euler, detalló el proceso de glucólisis, conocido actualmente como la vía de Embden-Meyehof o vía glucolítica (Kresge et al., 2005).

Diferentes científicos, a lo largo de la historia, han demostrado el papel del lactato en diferentes procesos como la contracción muscular. En 1780, el químico Karl Wilhelm Scheele describió por primera vez el ácido láctico en la leche agria. Años más tarde, Justus von Liebig demostró su presencia en el tejido muscular. En 1858, Carl Folwarczny demostró por primera vez la aparición de ácido láctico en la sangre de un humano vivo. Estudios más específicos buscaban comprender la función del ácido láctico en la contracción muscular, llevados a cabo por científicos como Emil Heinrich du Bois-Reymond o Araki y Zillesen, mostraron que, en ausencia de oxígeno en los músculos, aumentaba el ácido láctico. Esta fue la primera demostración de la formación de lactato y la hipoxia en los tejidos. Por ello un aumento del ácido láctico en sangre, conocido como hiperlactatemia, indica una enfermedad severa en la que dicho aumento puede estar provocado por la producción anaeróbica o aeróbica o una menor aclaramiento de lactato (Kompanje et al., 2007).

El lactato es la forma ionizada del ácido láctico, un compuesto químico que genera el cuerpo cuando descompone la glucosa sin utilizar el oxígeno, durante la glucólisis anaeróbica. Es un intermediario metabólico que se puede intercambiar de forma rápida entre diferentes tejidos, para su reutilización en la producción de energía. Dicha molécula tiene un papel clave en varios procesos metabólicos, es un combustible transportable para el metabolismo aeróbico y un regulador del equilibrio redox entre diversos compartimentos, tanto en el interior como en el exterior celular (Gladden, 2004).

El receptor 1 del ácido hidroxicarboxílico, HCAR1, o también denominado GPR81, es un receptor de proteína acoplado a G (*G protein coupled receptor*, GPCR) que se encuentra en la membrana plasmática de la célula y pertenece a una subfamilia de GPCR nombrada como receptores de ácido hidroxicarboxílico (HCAR), formada por HCAR1 (GPR81), HCAR2 (GPR109A) y HCAR3 (GPR109B) (Offermanns et al., 2011). Este receptor presenta siete dominios transmembrana y transduce señales del exterior de la célula a través de proteínas G heterotriméricas. Es responsable de diversas funciones fisiológicas y celulares del lactato.

Se comporta como receptor de L-lactato, estableciendo una comunicación entre el interior y exterior celular. Está asociado a funciones implicadas en procesos celulares como la angiogénesis, inflamación, función cardiovascular, proliferación de células madre y participación en el proceso de desarrollo de enfermedades como el cáncer. Su gen se descubrió en 2001 y analizando su expresión genética en diversos tejidos, se observa la alta especificidad en el tejido mamario (Mohammad Nezhady et al., 2023; Uniprot, s.f.; *GeneCards*, s.f.; Atlas de Proteínas Humanas, s.f.; Mohammad Nezhady et al., 2023).

En relación al cáncer de mama, existe una relación directa entre el aumento en la expresión de HCAR1 y el aumento en el crecimiento de las células cancerosas (Mohammad Nezhady et al., 2023).

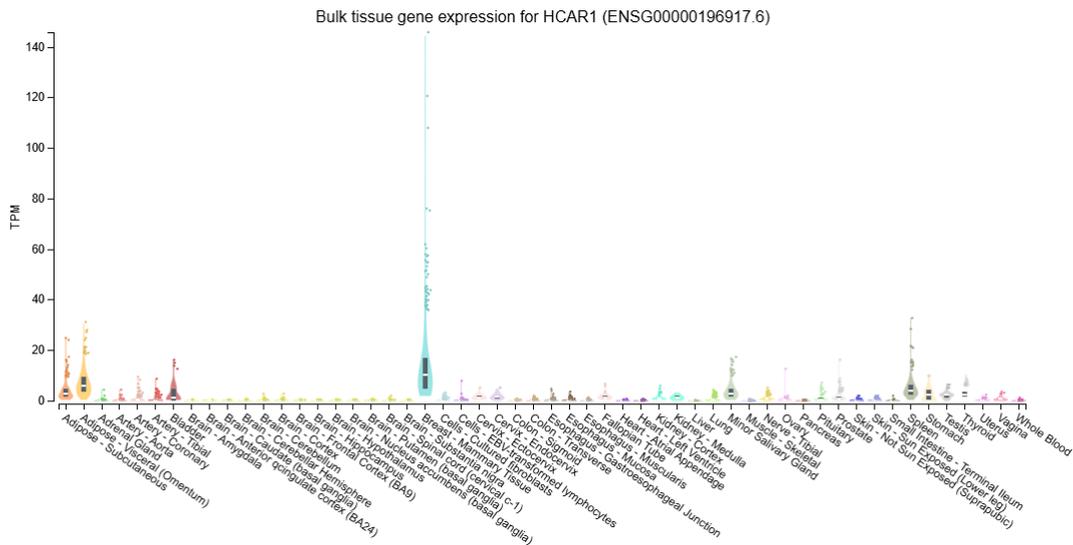


Figura 2: Expresión génica del receptor GPR81 en diferentes tejidos.

Adaptado de *Expresión génica tisular masiva para HCAR1*, por Instituto Broad del MIT y Harvard. Esta imagen se obtiene del Portal de Expresión Genotipo-Tisular (Portal GTEx, s.f.), con el número de acceso phs000424.v2.p1.

2.5 Lactato y cáncer

Las células tumorales crecen, se multiplican y se expanden de forma rápida. Dicho proceso requiere gran cantidad de oxígeno y un mal suministro del mismo crea un ambiente tumoral de hipoxia. Esa falta de oxígeno crea la necesidad de adaptar y modificar su metabolismo. Las células cancerosas utilizan el metabolismo anaeróbico de la glucosa, generando una alta cantidad de lactato. El conocido “Efecto Warburg”, una disfunción mitocondrial, explica la acidez del microambiente tumoral, ya que, tanto en presencia, como ausencia de oxígeno, las células cancerosas finalizan su proceso de obtención de energía con la glucólisis, no se realiza el ciclo de Krebs ni se utiliza la cadena transportadora acoplada a la fosforilación oxidativa en la mitocondria (S. Liu et al., 2022; Guerrero Amelín & Mateos Gómez, 2020).

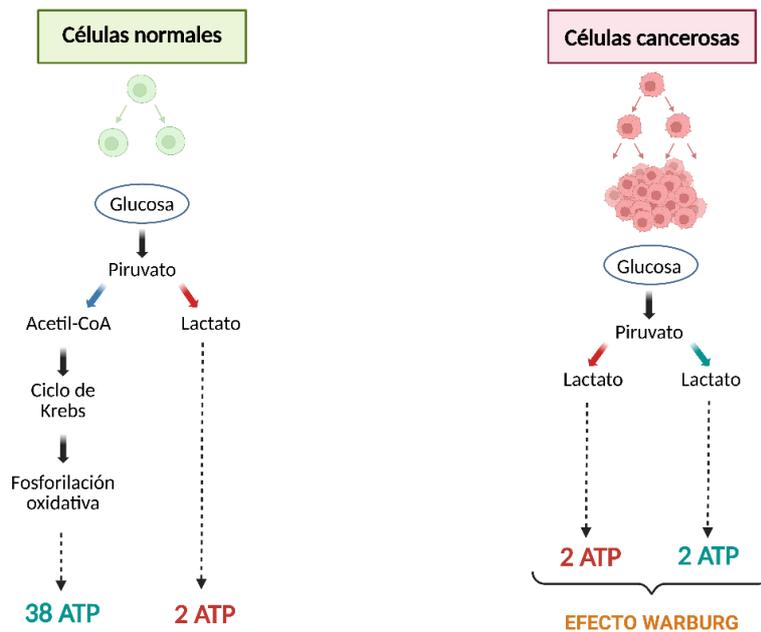


Figura 3: Proceso de glucólisis en células normales y cancerosas.

Figura de elaboración propia a partir de Guerrero Amelín & Mateos Gómez, 2020. Representa la degradación de la glucosa para extraer energía y las diferencias en proceso de células normales y cancerosas. Se aprecia la baja eficiencia energética de las células tumorales. Producen 36 moléculas menos de trifosfato de adenosina (ATP), fuente de energía, que las células normales que realizan el proceso en presencia de oxígeno.

Nota. Imagen creada mediante BioRender. Ver **Anexo I**.

3 OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica que permita identificar la relación entre el receptor de lactato y el cáncer de mama. Para llevar a cabo este objetivo principal se plantean los siguientes objetivos específicos:

- Conocer la influencia del receptor HCAR1 en las células del cáncer de mama.
- Identificar el mecanismo molecular que envuelve al receptor HCAR1 en el desarrollo de cáncer de mama.
- Dar respuesta a la siguiente pregunta: ¿La presencia del receptor de lactato en las células del cáncer de mama influye en su proceso? Si es así, ¿cómo lo hace?

4 PROCEDIMIENTO DE REVISIÓN. METODOLOGÍA.

4.1 Estrategia de búsqueda, selección de estudios y fuente de información.

La presente revisión sistemática se realizó según las directrices establecidas por la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), una guía diseñada para estandarizar la elaboración y publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis, con el objetivo de garantizar la transparencia, la rigurosidad metodológica y la reproducibilidad del proceso (Yepes-Nuñez et al., 2021).

El método de búsqueda se basó en la base de datos PubMed, seleccionada por su amplia cobertura en el área científica. La identificación y selección de los estudios a revisar se llevó a cabo en febrero de 2025, tras varios análisis exploratorios orientados a concretar la búsqueda.

Se aplicaron restricciones con las palabras clave y el periodo de publicación. Dado que PubMed utiliza el inglés como idioma principal, la combinación de las palabras clave utilizadas, conocida como *booleano*, fue: (LACTATE RECEPTOR AND BREAST CANCER). Inicialmente se buscaron los términos entrecomillados y esto otorgó un número bajo de resultados. Con el objetivo de corregir este aspecto, se eliminaron las comillas y se buscaron los términos de nuevo para concretar la búsqueda definitiva, que dio como resultado 488 publicaciones. Aplicando los filtros en cuanto a los años de publicación, 5 años, y excluyendo los preprints, el número de resultados se redujo a 159. Tras la lectura del título y el abstract de cada uno de ellos, los resultados quedaron reducidos a 7, artículos considerados relevantes para la revisión, por incluir aspectos relacionados con los objetivos planteados.

4.2 Criterios de elegibilidad: Criterios de inclusión y exclusión

Se establecieron criterios específicos para determinar la relevancia de los estudios incluidos en la revisión, así como para descartar aquellos que no tenían relación con los objetivos del trabajo.

Los criterios de inclusión utilizados para seleccionar los artículos fueron los siguientes: el contenido debe centrarse en el receptor GPR81 en el contexto del cáncer de mama, publicados en los últimos cinco años, tienen que abordar el receptor GPR81 y tienen que estar publicados en inglés o español.

Los criterios de exclusión utilizados para descartar los artículos fueron los siguientes: estudios publicados como preprints, contenido de otros tipos de cáncer diferentes al cáncer de mama, publicaciones que no analizan la función del receptor GPR81 y aquellas enfocadas a la farmacología o tratamientos.

4.3 Diagrama de flujo

El método de búsqueda seguido para concretar los estudios incluidos en esta revisión se resume gráficamente en el diagrama de flujo que se muestra en la siguiente figura.

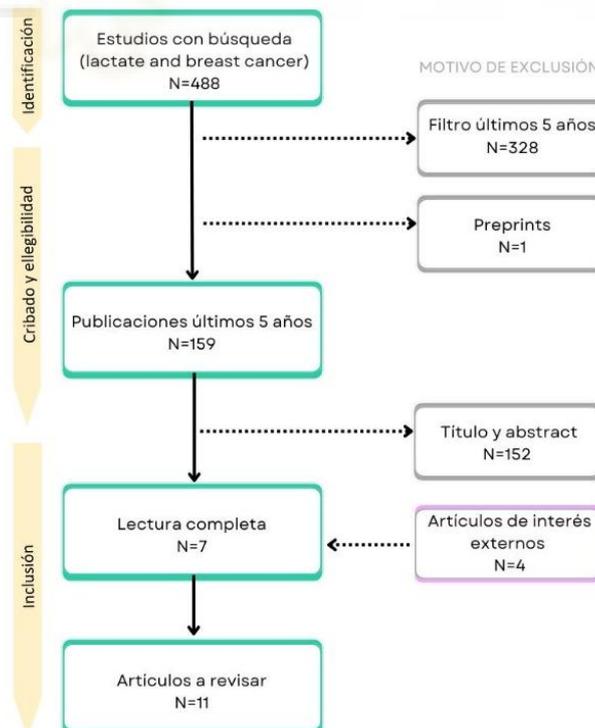


Figura 4: Diagrama de búsqueda para seleccionar los artículos incluidos en la revisión.

Durante la aplicación práctica del método de búsqueda se identificaron 488 artículos, de los cuales 7 fueron seleccionados para su lectura completa. Adicionalmente, a partir de las referencias de algunos de estos estudios, se incorporaron 4 artículos más, dando como resultado 11 estudios para analizar.

4.4 Aspectos éticos

Este trabajo se ha realizado con la autorización de la Oficina de Investigación Responsable de la UMH (COIR: TFG.GAF.AAM.NLC.241011). Ver **Anexo II**.

5 RESULTADOS

Como se aprecia en la Figura 5, en los últimos años ha aumentado significativamente la investigación sobre la temática seleccionada, llegando a cifras de hasta 44 publicaciones anuales. Este crecimiento evidencia el interés creciente en el estudio del receptor GPR81 en el contexto del cáncer de mama y justifica la necesidad de realizar una revisión actualizada para adquirir información y poder contrastar estudios para extraer conclusiones útiles para futuras investigaciones.

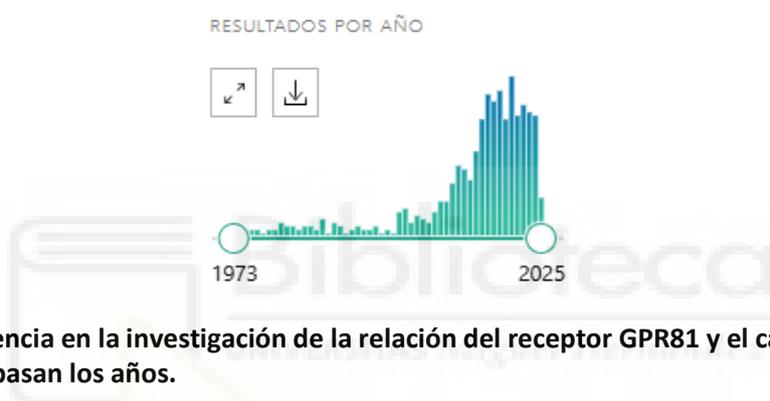


Figura 5: Tendencia en la investigación de la relación del receptor GPR81 y el cáncer de mama a medida que pasan los años.

Al realizar la búsqueda en la base de datos PubMed aparece una gráfica que justifica el aumento significativo de la investigación en los últimos años sobre la temática seleccionada, la expresión de GPR81 en el cáncer de mama, llegando a cifras de hasta 44 publicaciones anuales.

De los 11 artículos incluidos en la revisión, los obtenidos con la estrategia de búsqueda establecida, y dos externos incluidos para complementar la información, son publicaciones recientes, de los años 2020, 2022 y 2023 (Brown et al., 2020; Brown & Ganapathy, 2020; Lundø et al., 2020; Ishihara et al., 2022; Jin et al., 2022; Longhitano et al., 2022; Guo et al., 2023; Mohammad Nezhady et al., 2023; Lundø et al., 2023). Sin embargo, dos de los estudios que se incorporan son publicaciones previas (Lee et al., 2016; Sun et al., 2017).

De los artículos encontrados, sorprende la investigación con líneas celulares humanas en 7 de los estudios, especialmente con líneas celulares MCF-7, que contienen ER+ y PR+, y MDA-MB-231, correspondientes al tipo de cáncer triple negativo (Lundø et al., 2023; Ishihara et al., 2022; Jin et al., 2022; Longhitano et al., 2022; Lee et al., 2016). En el caso de Guo et al. (2023), realizan análisis tanto con cultivos celulares humanos de cáncer de mama triple negativo como con tumores murinos.

En todos los artículos se identifica una clara sobreexpresión de GPR81 en el cáncer de mama (Lundø et al., 2023; Guo et al., 2023; Ishihara et al., 2022; Jin et al., 2022; Longhitano et al., 2022; Brown et al., 2020; Lundø et al., 2020; Mohammad Nezhady et al., 2023; Sun et al., 2017; Brown & Ganapathy, 2020; Lee et al., 2016). A pesar de ello, existe una contradicción entre dos de las publicaciones en relación a la expresión de GPR81 y el tipo de cáncer de mama. Según Lundø et al. (2023), la expresión más alta del receptor aparece en el tipo de cáncer de mama Luminal A, característico por presentar receptores de estrógeno (ER) y progesterona (PR)

positivos, y la más baja en el triple negativo. Por el contrario, según Ishihara et al. (2022), el cáncer de mama triple negativo expresa la cantidad más alta de GPR81.

En relación con los efectos del receptor GPR81 en el cáncer de mama, objetivo de análisis en este estudio, hay una clara evidencia del impacto negativo que tiene dicho receptor en el cáncer de mama. Excepto Guo et al. (2023), todos los estudios coinciden en la relación entre GPR81 y una mayor proliferación y metástasis celular (Lundø et al., 2023; Ishihara et al., 2022; Jin et al., 2022; Longhitano et al., 2022; Brown et al., 2020; Brown & Ganapathy, 2020; Lundø et al., 2020; Mohammad Nezhady et al., 2023; Sun et al., 2017; Lee et al., 2016). La Tabla 2 resume los trabajos principales que han estudiado este efecto, y se encuentra desarrollada en el **Anexo III**. Respecto al efecto en el sistema inmune, el estudio de Guo et al. (2023) es específico, y en seis estudios más mencionan la influencia del receptor en las células inmunes, como se aprecia en la Tabla 3, con mayor detalle en el **Anexo III** (Jin et al., 2022; Brown et al., 2020; Brown & Ganapathy, 2020; Lundø et al., 2020; Mohammad Nezhady et al., 2023; Sun et al., 2017). Otro efecto que produce GPR81 en las células cancerosas es la angiogénesis, respaldado por cinco de los estudios revisados (Lee et al., 2016; Lundø et al., 2020; Brown et al., 2020; Brown & Ganapathy, 2020; Mohammad Nezhady et al., 2023). El análisis de este efecto aparece reflejado en la Tabla 4 y detallado en el **Anexo III**. Además, también existe evidencia del papel del receptor GPR81 en la reprogramación metabólica de las células cancerosas (Ishihara et al., 2022; Jin et al., 2022; Longhitano et al., 2022; Lee et al., 2016). En la tabla 5 aparecen los estudios que mencionan dicho efecto y en el **Anexo III** aparece una tabla descriptiva. Brown & Ganapathy (2020) nombran el “efecto Warburg inverso”, un cambio metabólico en los fibroblastos inducido por las células cancerosas.

Referente a los mecanismos de los efectos analizados, encontramos una gran variabilidad y una consistente falta de investigación que confirme la relación directa de los mecanismos de GPR81 con el cáncer de mama. Como indican Mohammad Nezhady et al. (2023) en su revisión, los efectos que se le atribuyen a GPR81 en algunos casos no son consistentes.

Dos revisiones incluidas en este trabajo presentan un contenido detallado relacionado con los efectos de GPR81 en el cáncer de mama. Revelan información detallada y actualizada muy útil para comprender la temática analizada (Brown & Ganapathy, 2020; Lee et al. 2016).

Tabla 2

Estudios que evidencian el efecto de GPR81 en la **proliferación** y la **metástasis** celular.

Referencia	Conclusiones
<i>Estudios en líneas celulares humanas</i>	
(Lundø et al., 2023)	Las células del cáncer de mama dependen de GPR81 para crecer y el efecto de dicho receptor aumenta la motilidad de las células cancerosas y la metástasis.
(Ishihara et al., 2022)	La expresión de GPR81 aumenta la proliferación celular e impulsa la migración de las células cancerosas.
(Jin et al., 2022)	GPR81 aumenta la proliferación y migración celular.
(Longhitano et al., 2022)	La estimulación de GPR81 promueve el crecimiento de células de cáncer de mama.
(Lee et al., 2016)	GPR81 promueve la proliferación y estimula la angiogénesis a través de la secreción de varios factores proangiogénicos, que promueven la supervivencia tumoral y la metástasis mediante vías de señalización autocrina o paracrina.

<i>Estudios en líneas celulares de modelos murinos</i>	
(Lundø et al., 2020)	El lactato active GPR81 y promueve el crecimiento y la metástasis.
(Brown et al., 2020)	GPR81 promueve el crecimiento del tumor.
<i>Revisiones de la literatura</i>	
(Brown & Ganapathy, 2020)	La señalización de GPR81 está involucrada en el crecimiento tumoral y la metástasis.
(Mohammad Nezhady et al., 2023)	Entre los efectos fisiológicos de GPR81 en el cáncer de mama existe un mayor crecimiento tumoral y un aumento de la metástasis.
(Sun et al., 2017)	La acidosis láctica en pacientes con cáncer se correlaciona con un crecimiento rápido del cáncer y un aumento de la metástasis.

Información sintetizada de Tabla complementaria (Ver **Anexo III**)

Tabla 3

Estudios que evidencian el efecto de GPR81 en el **sistema inmune**.

Referencia	Conclusiones
<i>Estudios en líneas celulares humanas</i>	
(Guo et al., 2023)	Existe una correlación negativa entre GPR81 y la infiltración de células inmunes.
(Jin et al., 2022)	El lactato controla la evasión inmunitaria mediante la activación de HCAR1 en las células dendríticas estromales de forma paracrina.
<i>Estudios en líneas celulares de modelos murinos</i>	
(Brown et al., 2020)	GPR81 impide la presentación de antígenos del tumor a otras células inmunitarias.
(Lundø et al., 2020)	El lactato controla la evasión inmunitaria activando GPR81 en las células dendríticas del estroma.
<i>Revisiones de la literatura</i>	
(Brown & Ganapathy, 2020)	El lactato generado por las células cancerosas activa GPR81 en las células inmunes, las células endoteliales y los adipocitos presentes en el estroma tumoral.
(Mohammad Nezhady et al., 2023)	Uno de los efectos fisiológicos de GPR81 es la evasión inmune en células cancerosas.
(Sun et al., 2017)	El ácido láctico también contribuye a la competencia inmunitaria reducida de los macrófagos y linfocitos hospedadores infiltrados en tumores

Información sintetizada de Tabla complementaria (Ver **Anexo III**)

Tabla 4Estudios que evidencian el efecto de GPR81 en la **angiogénesis**.

Referencia	Conclusiones
<i>Estudios en líneas celulares humanas</i>	
(Lee et al., 2016)	GPR81 estimula la secreción de diversos factores angiogénicos
<i>Estudios en líneas celulares de modelos murinos</i>	
(Lundø et al., 2020)	GPR81 aumenta la expresión de anfiregulina proangiogénica.
(Brown et al., 2020)	La activación de GPR81 en células tumorales aumenta la secreción de factores que promueven la angiogénesis.
<i>Revisiones de la literatura</i>	
(Brown & Ganapathy, 2020)	La activación de GPR81 promueve la angiogénesis.
(Mohammad Nezhady et al., 2023)	Uno de los efectos de GPR81 en el cáncer de mama es el aumento de angiogénesis.

Información sintetizada de Tabla complementaria (Ver **Anexo III**)**Tabla 5**Estudios que evidencian el efecto de GPR81 en la reprogramación del **metabolismo energético**.

Referencia	Conclusiones
<i>Estudios en líneas celulares humanas</i>	
(Ishihara et al., 2022)	GPR81 desempeña un papel en la regulación del metabolismo del lactato, regulando la producción de ATP glucolítico.
(Jin et al., 2022)	GPR81 aumenta la velocidad de la glucólisis y controla metabólicamente el cáncer de mama al favorecer la glucólisis sobre OXPHOS.
(Longhitano et al., 2022)	GPR81 modula el metabolismo mitocondrial de las células cancerosas.
(Lee et al., 2016)	GPR81 produce cambios metabólicos que pueden influir parcialmente en la supervivencia de las células cancerosas.

Información sintetizada de Tabla complementaria (Ver **Anexo III**)

6 DISCUSIÓN

Este trabajo tiene como objetivo principal determinar la relación entre el receptor GPR81 (HCAR1) y el cáncer de mama a través de una revisión sistemática de la literatura científica. Para ello se analizan estudios que exploran la función de este receptor en las células tumorales, describiendo mecanismos celulares implicados en su expresión y activación. Los artículos revisados coinciden en que la expresión del receptor HCAR1 se asocia con efectos negativos en la progresión del cáncer de mama (Figura 6), lo que enfatiza su valor como posible diana terapéutica para frenar el desarrollo del cáncer de mama.

Entre los diferentes tipos de cáncer, el de mama presenta la expresión más alta de GPR81, especialmente en aquellos tumores que expresan el receptor de estrógeno (ER+) (Lee et al., 2016; Roland et al., 2014; Stäubert et al., 2015; Jin et al., 2022; Guo et al., 2023; Longhitano

et al., 2022; (Brown & Ganapathy, 2020); Lundø et al., 2023; Mohammad Nezhady et al., 2023). Los adipocitos también expresan GPR81 (Ge et al., 2008; C. Liu et al., 2009; Jin et al., 2022; Lundø et al., 2023), especialmente relevante en el contexto del cáncer de mama, ya que los tumores crecen en un entorno rico en tejido adiposo (Brown & Ganapathy, 2020). Por el contrario, el tipo de cáncer triple negativo es el que menos GPR81 expresa, según Lundø et al. (2023). A pesar de esta tendencia general, la expresión de GPR81 en el tejido tumoral es altamente variable entre pacientes en cada tipo de cáncer. Esta variabilidad está relacionada con la especificidad de cada microambiente tumoral y las características de cada uno de los carcinomas (Lundø et al., 2023). Esta acumulación de lactato se debe, en parte, a la necesidad de las células cancerosas de reducir la acidificación intracelular, lo que las conduce a exportar ácido láctico al medio extracelular. Como consecuencia, se incrementa la concentración de lactato en el microambiente, y tanto el lactato como los protones liberados tienen efectos moduladores sobre la progresión tumoral, promoviendo el crecimiento y la agresividad del cáncer de mama (Brown & Ganapathy, 2020).

A pesar de disponer de oxígeno, las células cancerosas utilizan mayoritariamente la glucólisis anaeróbica para obtener energía, acumulando lactato en el microambiente tumoral. Este lactato interviene en la regulación del metabolismo celular y la supervivencia tumoral a través de la activación autocrina de GPR81 (Jin et al., 2022; Longhitano et al., 2022).

El lactato, un metabolito clave generado por las células tumorales, desempeña un papel decisivo en el crecimiento de la masa cancerosa al actuar como una señal para GPR81, receptor que regula vías implicadas en la evasión inmune, la proliferación celular, la metástasis, la quimiorresistencia y la supervivencia de las células cancerosas (Lundø et al., 2023; Guo et al., 2023; Ishihara et al., 2022; Jin et al., 2022; Longhitano et al., 2022; Brown et al., 2020; Lundø et al., 2020; Sun et al., 2017; Brown & Ganapathy, 2020; Mohammad Nezhady et al., 2023; Lee et al., 2016).

En base a los once estudios revisados en este trabajo, los efectos más prominentes de la activación del receptor se relacionan con la proliferación celular y la metástasis, lo que indica que estos procesos son las funciones más documentadas de la activación de GPR81 en el ambiente tumoral. Cuando el receptor GPR81 está presente y activo en las células tumorales del cáncer de mama tiene un efecto en ellas que hace que se multipliquen más rápidamente, aumenta la velocidad de división y por lo tanto favorece el crecimiento de la masa tumoral (Longhitano et al., 2022; Brown et al., 2020; Jin et al., 2022; Ishihara et al., 2022; Mohammad Nezhady et al., 2023). Un resultado que refuerza este efecto en el crecimiento tumoral proviene del estudio de Brown et al. (2020), que observaron una mayor latencia tumoral y una disminución en el número total de tumores en ratones al suprimir la activación de GPR81 en las células cancerosas. En ese mismo estudio, se detectó un mayor porcentaje de metástasis pulmonar en los ratones con GPR81 activo, lo que indica el efecto negativo de su expresión en la propagación tumoral.

Otro efecto negativo asociado a GPR81 respaldado por todos los estudios incluidos en la revisión (Sun et al., 2017; Brown & Ganapathy, 2020; Lundø et al., 2020; Mohammad Nezhady et al., 2023; Lundø et al., 2023; Guo et al., 2023; Jin et al., 2022; Longhitano et al., 2022; Brown et al., 2020), excepto los de Ishihara et al. (2022) y Lee et al. (2016), es su papel en la evasión inmune del tumor. Este receptor regula la infiltración de células inmunitarias en los cánceres de mama. Tanto en modelos murinos como en humanos, se ha demostrado que la acidez del microambiente tumoral compromete la función de las células T efectoras, que son responsables de reconocer y eliminar células cancerosas (Calcinotto et al., 2012).

La angiogénesis, un proceso en el que GPR81 tiene un efecto negativo, implica la formación de nuevos capilares a partir de vasos sanguíneos existentes. Este proceso es clave en el crecimiento continuo de tumores, la metástasis y la progresión del cáncer de mama (Carmeliet

y Jain, 2000; Roodink y Leenders, 2010; Valastyan y Weinberg, 2011; Potente et al., 2011; Lee et al., 2016; Apte et al., 2019; Brown et al., 2020; Jin et al., 2022; Longhitano et al., 2022).

GPR81 también tiene un papel clave en la reprogramación metabólica del cáncer de mama. Su activación favorece la glucólisis sobre la fosforilación oxidativa mitocondrial (OXPHOS), lo que promueve la vía metabólica característica de las células cancerosas, generando altas cantidades de ácido láctico. Se ha observado que bloquear GPR81 reduce la actividad de enzimas clave en la glucólisis, lo que ralentiza este proceso. Entre estas enzimas se encuentran la hexoquinasa, que cataliza la fosforilación de la glucosa, y la fosfofructoquinasa, que regula la velocidad de la ruta glucolítica. Una mayor actividad de la hexoquinasa está relacionada con un metabolismo acelerado, común en varios tipos de cáncer, como el de mama. GPR81 contribuye a este desequilibrio al aumentar la glucólisis en las células cancerosas, que se caracterizan por entornos hipóxicos o de alta demanda energética (Jin et al., 2022; Clínica Universidad de Navarra, s.f.).

Tras recoger los efectos negativos que se han reportado del GPR81 en las células de cáncer de mama, a continuación, se detallan los mecanismos implicados en la patogénesis. El lactato generado por las células tumorales promueve el crecimiento tumoral a través de mecanismos tanto autocrinos, activando GPR81 en las células cancerosas, como paracrinos, activando este receptor en las células inmunes, células endoteliales y los adipocitos presentes en el estroma tumoral. Dado que la presencia de lactato en el microambiente tumoral se asocia con efectos que promueven la progresión del cáncer de mama, se puede interpretar que la señalización mediada por GPR81, tanto autocrina como paracrina, contribuye a la promoción del crecimiento tumoral, metástasis y evasión inmunitaria (Brown & Ganapathy, 2020).

Uno de los mecanismos por los que el cáncer evade el sistema inmunitario es a través de cambios metabólicos que generan un entorno ácido alrededor del tumor. Esta acidez dificulta el funcionamiento normal de las células T, interfiriendo en procesos fundamentales como su capacidad para proliferar, liberar sustancias que destruyen células tumorales y producir citoquinas, necesarias para coordinar una respuesta inmune efectiva (Calcinotto et al., 2012). Otro mecanismo de evasión inmune es la expresión del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) en las células cancerosas, una proteína que al unirse al receptor PD-1 en las células T del sistema inmune, inhibe su actividad, evitando que el sistema inmunológico ataque al tumor (Lundø et al., 2023). Además, el aumento del flujo glucolítico y la producción de lactato se produce también en las células inmunitarias y se crea una competencia entre las células tumorales y las inmunes en el microambiente tumoral para realizar una eliminación efectiva del ácido láctico. Las células T no son capaces de eliminar el ácido láctico porque suprimen dicha capacidad las células tumorales, se produce una acidificación intracelular en ellas y no pueden proliferar, siendo una oportunidad para las células tumorales de evadirse del ataque inmunitario (Brown et al., 2020; Mendler et al., 2012).

Por otro lado, el lactato controla la evasión inmunitaria mediante la activación paracrina de GPR81 en las células dendríticas del estroma, lo que suprime su capacidad de presentar antígenos tumorales. En ausencia de GPR81, se observa una mayor infiltración de células T y dendríticas y un perfil de vigilancia inmunitaria aumentado (Lundø et al., 2020; Brown et al., 2020). Sin embargo, Guo et al., (2023) observaron que la activación de GPR81 disminuye la expresión de PD-L1 en células de cáncer de mama, especialmente en líneas celulares con fenotipo glucolítico, aspecto que podría mejorar la vigilancia inmunológica al reducir la capacidad del tumor para escapar del sistema inmunitario, por lo tanto, esa discordancia entre los resultados de ambos estudios resalta la necesidad de un análisis más profundo en investigaciones futuras.

Podemos vincular los efectos del GPR81 en el cáncer de mama con la expresión de IGFBP6, una proteína que se une a un tipo de factor de crecimiento (IGF-II) y modula su actividad.

En el cáncer de mama triple negativo se ha comprobado que cuando se activa IGFBP6, aumenta significativamente la producción de lactato y la expresión de GPR81, favoreciendo el crecimiento de las células cancerosas. También se aprecia una mayor proliferación celular cuando aumenta la acción de IGFBP6, junto a una mejora del funcionamiento de las mitocondrias. Además, se reducen los niveles de ROS (moléculas que dañan la célula si se acumulan), lo que puede facilitar que las células cancerosas tengan mayor resistencia frente a agentes que producen estrés mitocondrial como pueden ser fármacos y terapias para tratar el cáncer (Longhitano et al., 2022).

Las vías relacionadas con la angiogénesis y la metástasis también tienen una influencia de la activación de GPR81 en el cáncer de mama. El lactato producido por las células tumorales promueve la activación de las células endoteliales, que recubren el interior de los vasos sanguíneos, activándolas para que se multipliquen, migren y formen nuevos vasos sanguíneos. Este fenómeno, conocido como angiogénesis, se favorece a través de vías dependientes e independientes del factor inducible por hipoxia (HIF), una proteína que se activa cuando los niveles de oxígeno son bajos (Brown & Ganapathy, 2020). Por otro lado, GPR81 activa la vía PI3K/Akt-CREB, implicada en funciones esenciales como el crecimiento, la supervivencia y la proliferación celular. Esta vía involucra la activación de las proteínas PI3K, Akt y CREB, siendo esta última un factor de transcripción que estimula la producción de proteínas como los factores angiogénicos, entre los que destaca la amfirogulina (AREG) (Mohammad Nezhady et al., 2023; Lundø et al., 2020). Por otro lado, la liberación del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (FCEV) es un mecanismo adicional que incrementa la angiogénesis. Esta proteína señalizadora, producida por las células, estimula la formación de nuevos vasos sanguíneos y se encuentra elevada en entornos tumorales (Sun et al., 2017; Apte et al., 2019). Los mecanismos que regulan la angiogénesis también se relacionan con el efecto de GPR81 en la metástasis. No sorprende esta relación teniendo en cuenta que en el caso de la metástasis, células cancerosas se distribuyen por diversos órganos del cuerpo a través del torrente sanguíneo. De esta manera, un mayor número de vasos sanguíneos facilita el movimiento de las células por el medio extracelular, favoreciendo su diseminación. Además, un mecanismo específico de la metástasis es la inhibición de la adhesión célula-célula, que incrementa la motilidad y separación entre las células cancerosas. Esta pérdida de unión celular, inducida por la actividad de GPR81, contribuye a un crecimiento mayor, una mayor capacidad de migración y un mejor acceso a nutrientes (Lundø et al., 2023).

En cuanto a la quimiorresistencia, uno de los mecanismos es la sobreexpresión del *ABCB1*. El aumento en la expresión de dicho gen, que codifica la glicoproteína P (P-gp), responsable de la resistencia a múltiples fármacos durante la quimioterapia en el cáncer de mama, contribuye a que las células tumorales sean más resistentes al tratamiento (Brown et al., 2020).

Un mecanismo relacionado con el efecto de GPR81 manifestado a nivel metabólico en el cáncer de mama es la regulación positiva de la actividad de la lactato deshidrogenasa (LDHA), una enzima responsable de la producción de ácido láctico. La LDHA, sobreexpresada en diversos tipos de cáncer, al ser inhibida parece tener efectos perjudiciales en la supervivencia de las células tumorales. Cuando se bloquea la conversión de piruvato en lactato, el NADH producido durante la glucólisis no puede transformarse de nuevo en NAD^+ . Esta acumulación de NADH dentro de la célula impide que funcione correctamente una enzima clave de la glucólisis, la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH), lo que ralentiza este proceso. Como resultado, se interrumpe el efecto Warburg, una estrategia metabólica común de las células cancerosas, y se reduce la producción de compuestos necesarios para otras rutas anaeróbicas que ayudan al crecimiento y supervivencia del tumor (Thangaraju et al., 2006; Thangaraju et al., 2009). Por estas razones, la LDHA se ha propuesto como una diana terapéutica prometedora, y diversos estudios han demostrado que sus inhibidores poseen efectos anticancerígenos (Miao

et al., 2013 ; Sheng y Tang, 2016). Sin embargo, la LDHA también cumple funciones fisiológicas esenciales en los glóbulos rojos y las células musculares esqueléticas durante el ejercicio, por lo que su inhibición podría llevar efectos no deseados a nivel fisiológico (Brown & Ganapathy, 2020).

Un mecanismo adicional que contribuye al papel de GPR81 en la agresividad del cáncer de mama es la regulación de DLL4, un ligando clave de la vía de señalización Notch, cuya expresión está directamente controlada por el receptor GPR81. Por ello, la inhibición de DLL4 produce efectos similares a la inhibición de GPR81, reduciendo la capacidad de crecimiento, migración e invasión de las células cancerosas. Este efecto es especialmente apreciable en los tumores de mama positivos para los receptores de estrógeno (ER+) y progesterona (PR+), y negativos para HER2 (Lundø et al., 2023).

Podemos asociar los fibroblastos como mecanismos asociados al efecto de GPR81 en el cáncer de mama, por el conocido “efecto Warburg inverso”, en el que los fibroblastos satisfacen las propias necesidades metabólicas de las células tumorales. En el microambiente tumoral no solo existe una interacción metabólica entre células cancerosas sino también entre células tumorales y células estromales (tejido conectivo), especialmente fibroblastos. Estas células parecen ser dirigidas por las células cancerosas para modificar su metabolismo y pasar a realizar una glucólisis aeróbica, un proceso metabólico que suele asociarse a células cancerosas. Como resultado, los fibroblastos empiezan a producir lactato, lo que favorece el crecimiento y supervivencia del tumor. Pero los mecanismos exactos a través de los cuales las células cancerosas inducen este cambio en los fibroblastos aún se desconocen (Martinez-Outschoorn et al., 2014; Brown & Ganapathy, 2020).

A nivel clínico, diversos estudios indican que la alta expresión del receptor GPR81 se asocia con un pronóstico desfavorable y una mala supervivencia de la persona afectada (Lundø et al., 2020; Sun et al., 2017; Brown et al., 2020). Precisamente esta asociación, dentro de los tres tipos de cáncer de mama más prevalentes, parece ser evidente en el tipo de cáncer de mama positivo para receptores de estrógeno y progesterona, y negativo para HER2 (Lundø et al., 2023). Aunque la evidencia actual señala una asociación entre la alta expresión del receptor y un peor pronóstico en el cáncer de mama, se requieren más análisis que clarifiquen esta relación para establecer conclusiones más sólidas (Lundø et al., 2020). No obstante, considerando el impacto negativo evidenciado que tiene GPR81 a nivel fisiológico y celular que empeora la progresión tumoral, es razonable suponer que su alta expresión puede influir directamente de forma negativa en la evolución clínica de la enfermedad.

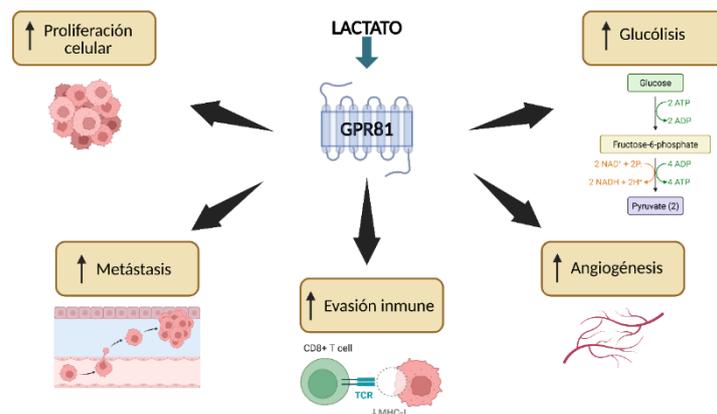


Figura 6: Efectos del receptor GPR81 en las células del cáncer de mama.

Esta figura pretende resumir los efectos significativos del receptor de lactato GPR81 en el cáncer de mama reunidos durante esta revisión.

Nota. Imagen creada mediante BioRender. Ver **Anexo I**.

7 CONCLUSIONES

Los estudios revisados evidencian una relación clara y significativa entre el receptor de lactato GPR81 y la progresión del cáncer de mama. Los altos niveles de lactato en el microambiente tumoral actúan como una señal clave que, mediante la activación autocrina y paracrina de GPR81, desencadena múltiples mecanismos que favorecen la supervivencia de las células cancerosas. Entre los efectos observados se encuentran la proliferación celular, la metástasis, la evasión de la respuesta inmune y la quimiorresistencia. Estos procesos están mediados por diversos mecanismos, como alteraciones metabólicas, desregulación de células inmunes, angiogénesis, sobreexpresión de proteínas PD-L1, IGFBP6, LDHA y DLL4, del gen ABCB1 y cambios metabólicos en los fibroblastos asociados al tumor.

8 PERSPECTIVAS DE FUTURO

Como perspectivas de futuro y limitaciones del estudio, se necesitan nuevas terapias y estudios que relacionen estos efectos de GPR81 con el ejercicio físico. Los mecanismos descritos abren nuevas posibilidades para el desarrollo de terapias dirigidas, ya que intervenir a este nivel podría frenar o ralentizar el desarrollo del cáncer. Actualmente, existen fármacos que actúan sobre moléculas específicas. Un ejemplo de ello es el Bevacizumab, que inhibe la angiogénesis al unirse al Factor de Crecimiento Endotelial Vacular (FCEV), mencionado anteriormente en los mecanismos. Del mismo modo, se considera que futuras investigaciones deberían centrarse en identificar y bloquear de forma específica cada uno de los mecanismos mediante los cuales GPR81 contribuye a la agresividad tumoral.

A partir de la información analizada, se considera relevante plantear una hipótesis en el ámbito específico del ejercicio físico. Dado que este influye directamente en los niveles de lactato en el organismo, y sabiendo que esta molécula actúa como activador del receptor GPR81 en el entorno de las células cancerosas, podría ser relevante controlar los niveles de lactato en personas con cáncer de mama. En este sentido, sería interesante que futuros estudios examinaran si determinadas concentraciones de lactato inducidas por el ejercicio físico pueden influir en la activación de GPR81, y en consecuencia, en procesos que favorecen la progresión tumoral. Aunque no se han revisado investigaciones específicas sobre esta relación, se sugiere que mantener niveles de lactato dentro de un rango fisiológico que permita su reciclaje muscular sin provocar acumulación, puede minimizar el riesgo de estimular los mecanismos perjudiciales de GPR81. Este enfoque hipotético abre una línea potencial de investigación en la interacción entre ejercicio y metabolismo tumoral.

Además, varios estudios de la revisión focalizan su atención en el tipo de cáncer de mama triple negativo, probablemente por tratarse del más agresivo, al no responder a terapias dirigidas por no disponer de receptores que actúen como dianas terapéuticas. La implicación de GPR81 en este contexto, especialmente por su papel en la evasión del sistema inmune, refuerza el interés en su análisis. No obstante, es una limitación en esta revisión, la escasa diferenciación de los efectos de GPR81 según los diferentes tipos de cáncer de mama, lo que plantea la necesidad de estudios más precisos que tengan en cuenta esas variedades.

9 REFERENCIAS

- Apte, R. S., Chen, D. S., & Ferrara, N. (2019). VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. *Cell*, 176(6), 1248–1264. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.021>
- Atlas de Proteínas Humanas. (s.f.). Resumen de la expresión de la proteína HCAR1. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000196917-HCAR1>
- Barzaman, K., Karami, J., Zarei, Z., Hosseinzadeh, A., Kazemi, M. H., Moradi-Kalbolandi, S., Safari, E., & Farahmand, L. (2020). Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *International Immunopharmacology*, 84, 106535. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106535>
- BioRender. (s.f.). Software de imágenes e ilustraciones científicas. <https://www.biorender.com/>
- Brown, J. S., Amend, S. R., Austin, R. H., Gatenby, R. A., Hammarlund, E. U., & Pienta, K. J. (2023). Updating the Definition of Cancer. *Molecular Cancer Research*, 21(11), 1142–1147. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-23-0411>
- Brown, T. P., Bhattacharjee, P., Ramachandran, S., Sivaprakasam, S., Ristic, B., Sikder, M. O. F., & Ganapathy, V. (2020). The lactate receptor GPR81 promotes breast cancer growth via a paracrine mechanism involving antigen-presenting cells in the tumor microenvironment. *Oncogene* 2020 39:16, 39(16), 3292–3304. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-1216-5>
- Brown, T. P., & Ganapathy, V. (2020). Lactate/GPR81 signaling and proton motive force in cancer: Role in angiogenesis, immune escape, nutrition, and Warburg phenomenon. *Pharmacology & Therapeutics*, 206, 107451. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.107451>
- Calcinotto, A., Filipazzi, P., Grioni, M., Iero, M., De Milito, A., Ricupito, A., Cova, A., Canese, R., Jachetti, E., Rossetti, M., Huber, V., Parmiani, G., Generoso, L., Santinami, M., Borghi, M., Fais, S., Bellone, M., & Rivoltini, L. (2012). Modulation of microenvironment acidity reverses anergy in human and murine tumor-infiltrating T lymphocytes. *Cancer Research*, 72(11), 2746–2756. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-1272>
- Clínica Universidad de Navarra. (s.f.). *Diccionario médico. Términos médicos*. <https://www.cun.es/diccionario-medico>
- Fajardo-Gutiérrez, A. (2017). Medición en epidemiología: prevalencia, incidencia, riesgo, medidas de impacto. *Revista Alergia México*, 64(1), 109–120. <https://doi.org/10.29262/ram.v64i1.252>
- Faury, S., Aurouet, P., Quintard, B., & Foucaud, J. (2023). A Systematic Review on Reporting of Methods in National Surveys about Adults' Attitudes to Lifestyle and Environmental Risk Factors for Cancer. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(9), 5755. <https://doi.org/10.3390/IJERPH20095755>
- Ge, H., Weiszmann, J., Reagan, J. D., Gupte, J., Baribault, H., Gyuris, T., Chen, J. L., Tian, H., & Li, Y. (2008). Elucidation of signaling and functional activities of an orphan GPCR, GPR81. *Journal of Lipid Research*, 49(4), 797–803. <https://doi.org/10.1194/jlr.M700513-JLR200>
- GeneCards. (s.f.). *HCAR1 Gene*. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=HCAR1&keywords=HCAR1>
- Gladden, L. B. (2004). Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *The Journal of Physiology*, 558(Pt 1), 5. <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.2003.058701>
- Guerrero Amelín, C., & Mateos Gómez, P. A. (2020). Estudio bibliográfico sobre la posible relación entre la regulación de la expresión de la ADN polimerasa theta y la desregulación

- metabólica en células tumorales. *Dianas: Revista de Dianas Terapéuticas*, 9(2), 9. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=9785092&info=resumen&idioma=SPA>
- Guo, S., Zhou, J., Lou, P., Weng, L., Ye, X., Guo, J., Liu, H., & Ma, R. (2023). Potentiated effects of lactate receptor GPR81 on immune microenvironment in breast cancer. *Molecular Carcinogenesis*, 62(9), 1369–1377. <https://doi.org/10.1002/MC.23582>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2011.02.013>
- He, C., Peng, M., Zeng, X., Dong, H., Sun, Z., Xu, J., Liu, M., Liu, L., Huang, Y., Peng, Z., Qiu, Y.-A., Jiang, C., Xu, B., & Yu, T. (2024). Microenvironmental G protein-coupled estrogen receptor-mediated glutamine metabolic coupling between cancer-associated fibroblasts and triple-negative breast cancer cells governs tumour progression. *Clinical and Translational Medicine*, 14(12), e70131. <https://doi.org/10.1002/CTM2.70131>
- Instituto Nacional del Cáncer. (7 de mayo de 2025). *Estadísticas del cáncer*. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>
- Instituto Nacional del Cáncer. (23 de diciembre de 2015). *Factores de riesgo de cáncer*. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo>
- Ishihara, S., Hata, K., Hirose, K., Okui, T., Toyosawa, S., Uzawa, N., Nishimura, R., & Yoneda, T. (2022). The lactate sensor GPR81 regulates glycolysis and tumor growth of breast cancer. *Scientific Reports*, 12(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/S41598-022-10143-W>;SUBJMETA=1347,45,631,67,80;KWRD=BIOCHEMISTRY,BREAST+CANCER,CELL+BIOLOG Y
- Jin, L., Guo, Y., Chen, J., Wen, Z., Jiang, Y., & Qian, J. (2022). Lactate receptor HCAR1 regulates cell growth, metastasis and maintenance of cancer-specific energy metabolism in breast cancer cells. *Molecular Medicine Reports*, 26(2). <https://doi.org/10.3892/MMR.2022.12784>
- Kompanje, E. J. O., Jansen, T. C., van der Hoven, B., & Bakker, J. (2007). The first demonstration of lactic acid in human blood in shock by Johann Joseph Scherer (1814–1869) in January 1843. *Intensive Care Medicine*, 33(11), 1967. <https://doi.org/10.1007/S00134-007-0788-7>
- Kresge, N., Simoni, R. D., & Hill, R. L. (2005). Otto Fritz Meyerhof and the elucidation of the glycolytic pathway. *The Journal of Biological Chemistry*, 280(4), e3. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(20\)76366-0](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(20)76366-0)
- Lee, Y. J., Shin, K. J., Park, S. A., Park, K. S., Park, S., Heo, K., Seo, Y. K., Noh, D. Y., Ryu, S. H., & Suh, P. G. (2016). G-protein-coupled receptor 81 promotes a malignant phenotype in breast cancer through angiogenic factor secretion. *Oncotarget*, 7(43), 70898. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.12286>
- Liu, C., Wu, J., Zhu, J., Kuei, C., Yu, J., Shelton, J., Sutton, S. W., Li, X., Su, J. Y., Mirzadegan, T., Mazur, C., Kamme, F., & Lovenberg, T. W. (2009). Lactate inhibits lipolysis in fat cells through activation of an orphan G-protein-coupled receptor, GPR81. *Journal of Biological Chemistry*, 284(5), 2811–2822. <https://doi.org/10.1074/jbc.M806409200>
- Liu, S., Zhao, H., Hu, Y., Yan, C., Mi, Y., Li, X., Tao, D., & Qin, J. (2022). Lactate promotes metastasis of normoxic colorectal cancer stem cells through PGC-1 α -mediated oxidative phosphorylation. *Cell Death and Disease*, 13(7). <https://doi.org/10.1038/S41419-022-05111-1>
- Longhitano, L., Forte, S., Orlando, L., Grasso, S., Barbato, A., Vicario, N., Parenti, R., Fontana, P., Amorini, A. M., Lazzarino, G., Li Volti, G., Di Rosa, M., Liso, A., Tavazzi, B., & Tibullo, D. (2022). The Crosstalk between GPR81/IGFBP6 Promotes Breast Cancer Progression by

- Modulating Lactate Metabolism and Oxidative Stress. *Antioxidants*, 11(2).
<https://doi.org/10.3390/ANTIOX11020275>
- Lundø, K., Dmytriyeva, O., Spøhr, L., Goncalves-Alves, E., Yao, J., Blasco, L. P., Trauelsen, M., Ponniah, M., Severin, M., Sandelin, A., Kveiborg, M., Schwartz, T. W., & Pedersen, S. F. (2023). Lactate receptor GPR81 drives breast cancer growth and invasiveness through regulation of ECM properties and Notch ligand DLL4. *BMC Cancer*, 23(1).
<https://doi.org/10.1186/S12885-023-11631-6>
- Lundø, K., Trauelsen, M., Pedersen, S. F., & Schwartz, T. W. (2020). Why Warburg Works: Lactate Controls Immune Evasion through GPR81. *Cell Metabolism*, 31(4), 666–668.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.03.001>
- Maley, C. C., Aktipis, A., Graham, T. A., Sottoriva, A., Boddy, A. M., Janiszewska, M., Silva, A. S., Gerlinger, M., Yuan, Y., Pienta, K. J., Anderson, K. S., Gatenby, R., Swanton, C., Posada, D., Wu, C. I., Schiffman, J. D., Hwang, E. S., Polyak, K., Anderson, A. R. A., ... Shibata, D. (2017). Classifying the evolutionary and ecological features of neoplasms. *Nature Reviews Cancer*, 17(10), 605–619. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.69>
- Martinez-Outschoorn, U. E., Lisanti, M. P., & Sotgia, F. (2014). Catabolic cancer-associated fibroblasts transfer energy and biomass to anabolic cancer cells, fueling tumor growth. *Seminars in Cancer Biology*, 25, 47–60.
<https://doi.org/10.1016/J.SEMCANCER.2014.01.005>
- Mohammad Nezhady, M. A., Modaresinejad, M., Zia, A., & Chemtob, S. (2023a). Versatile lactate signaling via HCAR1: a multifaceted GPCR involved in many biological processes. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 325(6), C1502–C1515.
<https://doi.org/10.1152/AJPCELL.00346.2023>
- Offermanns, S., Colletti, S. L., Lovenberg, T. W., Semple, G., Wise, A., & Ijzerman, A. P. (2011). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXII: Nomenclature and Classification of Hydroxy-carboxylic Acid Receptors (GPR81, GPR109A, and GPR109B). *Pharmacological Reviews*, 63(2), 269–290. <https://doi.org/10.1124/PR.110.003301>
- Portal GTEEx. (s.f.). HCAR1.
<https://www.gtexportal.org/home/aboutAdultGtex#staticTextPublicationPolicy>
- Roland, C. L., Arumugam, T., Deng, D., Liu, S. H., Philip, B., Gomez, S., Burns, W. R., Ramachandran, V., Wang, H., Cruz-Monserrate, Z., & Logsdon, C. D. (2014). Cell surface lactate receptor GPR81 is crucial for cancer cell survival. *Cancer Research*, 74(18), 5301–5310. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-0319>
- Saha, D., Tannenbaum, S., & Zhu, Q. (2017). Treatment of Male Breast Cancer by Dual Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Blockade and Response Prediction Using Novel Optical Tomography Imaging: A Case Report. *Cureus*.
<https://doi.org/10.7759/CUREUS.1481>
- Sociedad Española de Oncología Médica. (225). *El cáncer en cifras*. <https://seom.org/prensa/el-cancer-en-cifras>
- Stäubert, C., Broom, O. J., & Nordström, A. (2015). Hydroxycarboxylic acid receptors are essential for breast cancer cells to control their lipid/fatty acid metabolism. *Oncotarget*, 6(23), 19706–19720. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.3565>
- Sun, S., Li, H., Chen, J., & Qian, Q. (2017). Lactic acid: No longer an inert and end-product of glycolysis. *Physiology*, 32(6), 453–463.
<https://doi.org/10.1152/PHYSIOL.00016.2017/ASSET/IMAGES/LARGE/PHY0061704010002.JPG>

UniProt. (s.f.). *HCAR1*. <https://www.uniprot.org/uniprotkb/Q9BXC0/entry#function>

World Health Organization. (3 de febrero de 2025). *Cáncer*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

Yepes-Nuñez, J. J., Urrútia, G., Romero-García, M., & Alonso-Fernández, S. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Revista Española de Cardiología*, 74(9), 790–799. <https://doi.org/10.1016/J.RECESP.2021.06.016>



10 ANEXOS

10.1 Anexo I: Licencia BioRender

Determinadas figuras incluidas en este trabajo fin de grado se elaboraron utilizando BioRender (Software de Imágenes e Ilustraciones Científicas | BioRender), bajo la licencia académica con el número de registro AA27NR4JCD.

Dicha licencia permite utilizar el contenido de BioRender, incluyendo iconos, plantillas y diseños originales en publicaciones académicas. Todos los derechos sobre este material son propiedad exclusiva de BioRender. El uso del contenido de este trabajo está limitado estrictamente a fines académicos, quedando excluidos propósitos comerciales.

Todas las imágenes presentadas en este documento han sido debidamente referenciadas como “Imagen creada mediante BioRender”, en conformidad con los términos de la licencia académica de la plataforma.



10.2 Anexo II: Autorización COIR

INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 14/10/2024

Nombre del tutor/a	ADOLFO ARACIL MARCO
Nombre del alumno/a	NEREA LUCIA CAMPOS
Tipo de actividad	Sin implicaciones ético-legales
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Expresión del receptor del lactato en células del cáncer de mama.
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	241011035841
Código de autorización COIR	TFG.GAF.AAM.NLC.241011
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Expresión del receptor del lactato en células del cáncer de mama**, ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,



Alberto Pastor Campos
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/tfg-tfm/>



10.3 Anexo III: Tabla complementaria de análisis de los estudios incluidos en la revisión.

Referencia	Objetivos	Muestra	Metodología	Resultados	Efectos	Conclusiones
(Lundø et al., 2023)	Investigar el papel de GPR81 en el crecimiento 3D e in vivo de células de cáncer de mama y estudiar los mecanismos moleculares implicados en ello.	<ul style="list-style-type: none"> - Células de cáncer de mama humano MCF-7 - Células epiteliales mamarias 	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibición estable de GPR81 en las células (KD), sometidas a análisis de secuenciación de ARN, crecimiento tridimensional, análisis in situ e inmunofluorescencia. - Ensayos de viabilidad y motilidad celular, en combinación con KD de genes clave regulados por GPR81. 	<ul style="list-style-type: none"> - GPR81 se sobreexpresó en múltiples tipos de cáncer humano. - La inhibición del receptor aumentó la necrosis esferoide, redujo la invasión y el crecimiento tumoral in vivo. Además, alteró la expresión de genes relacionados con la matriz extracelular, adhesión celular y señalización Notch. - La señalización Notch, en particular el ligando Notch Delta-like-4 (DLL4), se sobreexpresó notablemente con GPR81 KD, y DLL4 KD provocó necrosis esferoide e inhibió la invasión de forma similar a GPR81 KD. - La expresión de GPR81 en las células inmunitarias asociadas al tumor puede contribuir a la evasión inmunitaria. 	<ul style="list-style-type: none"> - Proliferación y metástasis celular. 	<ul style="list-style-type: none"> - GPR81 contribuye a la agresividad del cáncer de mama a través de DLL4, un nuevo mecanismo impulsado por GPR81 en el cáncer de mama, una diana terapéutica prometedora. - GPR81 regula la infiltración de células inmunitarias en los cánceres de mama. - Las células del cáncer de mama dependen de GPR81 para crecer y el efecto de dicho receptor aumenta la motilidad de las células cancerosas y la metástasis.
(Guo et al., 2023)	Explorar los efectos de la activación de GPR81 en células y macrófagos de células de cáncer de mama triple negativo.	<ul style="list-style-type: none"> - Línea celular MDA-MB-231 de BeNa Culture Collection - Líneas celulares BT-459, MDA-MB-453, THP-1 de Procell Life Science & Technology Co., Ltd - Línea celular 4T1-GFP de ratón de Zhong Qiao Xin Zhou Biotechnology Co 	<ul style="list-style-type: none"> - La expresión y la relación con la infiltración inmunitaria de GPR81 se analizaron con la base de datos TCGA. - Los puntos de control y las citocinas se evaluaron con citometría de flujo o ELISA. 	<ul style="list-style-type: none"> - En los tejidos mamarios normales, GPR81 tuvo una correlación negativa con varios puntos de control inmunitarios; sin embargo, esta tendencia se debilitó junto con la reducción de GPR81. - La estimulación con GPR81 tuvo una influencia inhibitoria significativa en la exposición a PD-L1 en las líneas celulares BT-549 y MDA-MB-231, pero no en la línea celular MDA-MB-453. - Se observó poco efecto de la activación de GPR81 en la expresión de PD-L1 en células THP-1 inducidas por forbol-12-miristato-13-acetato (PMA). - El agonista 1 de GPR81 no ejerció un impacto significativo en la secreción de citocinas en células THP-1. 	<ul style="list-style-type: none"> - Evasión inmune. 	<ul style="list-style-type: none"> - GPR81 puede facilitar el monitoreo inmunitario a través de la reducción de PD-L1 en TNBC con fenotipo glucolítico. - Correlación negativa de GPR81 y la infiltración de células inmunitarias en el cáncer de mama.

<p>(Ishihara et al., 2022)</p>	<p>Determinar la sobreexpresión del receptor en células cancerosas y evaluar los efectos del silenciamiento de GPR81.</p>	<p>Líneas celulares humanas: MCF7 y MDA-MB-231.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Western blot - Inmunocitoquímica - Supresión de GPR81 - Ensayo de proliferación celular Premix WST-1 - Inyección de células humanas a ratones - Cicatrización de heridas y microarray de tejido 	<ul style="list-style-type: none"> - Las células con GPR81 silenciado (shGPR81) mostraron una liberación reducida de lactato en el medio de cultivo en comparación con las células control. - La proliferación de células se redujo significativamente con el receptor silenciado. - Las células shGPR81 mostraron una expresión disminuida de enzimas glucolíticas limitantes de la velocidad, incluyendo hexoquinasa 2 (HK2), PFK1 y LDHA. - El número de osteoclastos multinucleados positivos para fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP) en la interfaz tumor-hueso disminuyó significativamente en el hueso inyectado con células shGPR81. - Varios genes asociados con la motilidad de las células cancerosas disminuyeron en las células shGPR81. 	<ul style="list-style-type: none"> - Proliferación y metástasis celular - Reprogramación metabólica 	<ul style="list-style-type: none"> - GPR81 desempeña un papel en la regulación del metabolismo del lactato y se asocia con la agresividad del cáncer de mama. - La expresión de GPR81 aumenta la proliferación celular. - GPR81 regula la producción de ATP glucolítico. - GPR81 desempeña un papel importante en el desarrollo de la osteólisis y el crecimiento del tumor mamario en el hueso. GPR81 contribuye a la invasión y migración de células cancerosas.
<p>(Jin et al., 2022)</p>	<p>Suprimir la acción de GPR81 en células de diversos tipos de cáncer para observar cambios y atribuir efectos en el cáncer de mama.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Líneas celulares de diversos tipos de cáncer. En el caso de cáncer de mama, líneas celulares MCF7. 	<ul style="list-style-type: none"> - El ARN total de todas las líneas celulares de cáncer se erradicó utilizando TRIZOL - Eliminación de HCAR1 mediada por CRISPR/Cas9 (KO) - Análisis de inmunotransferencia - Ensayo del kit de recuento celular 8 (CCK-8) - Ensayo de formación de colonias - Ensayo de migración Transwell 	<ul style="list-style-type: none"> - Menor acidificación extracelular y mayor consumo de oxígeno en células con GPR81 suprimido. - La disminución de HCAR1 en las células MCF7 resultó en una reducción significativa de la migración celular. - La eliminación de HCAR1 inhibe la supervivencia y proliferación de células de cáncer de mama. - HCAR1 promueve la metástasis de células de cáncer de mama. - La eliminación de HCAR1 revierte el efecto Warburg en células MCF7. 	<ul style="list-style-type: none"> - Proliferación y metástasis celular - Evasión inmune - Reprogramación metabólica 	<ul style="list-style-type: none"> - GPR81 aumenta la proliferación celular. - Los altos niveles de lactato en el microambiente tumoral desempeñan un papel crítico en la promoción de la migración e invasión celular. - GPR81 activa enzimas clave que aumentan la velocidad de la glucólisis. - HCAR1 podría controlar metabólicamente el cáncer de mama al favorecer la glucólisis sobre OXPHOS. El lactato controla la evasión inmunitaria mediante la activación

			- Ensayo de fosforilación oxidativa (OXPHOS) y glucólisis			de HCAR1 en las células dendríticas estromales de forma paracrina.
(Longhitano et al., 2022)	Estudiar la relación entre GPR81 y la proteína IGFBP6 en la proliferación celular, la cicatrización de heridas y el metabolismo mitocondrial.	- Línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-231.	<ul style="list-style-type: none"> - Análisis de la proliferación celular en tiempo real, la capacidad de formación de colonias y la cicatrización de heridas. - Las células se trataron con lactato o con el agonista y antagonista del receptor GPR81, 3,5-DHBA y 3-OBA, respectivamente 	<ul style="list-style-type: none"> - El tratamiento con el antagonista del receptor solo no produjo efectos significativos en comparación con las células control. - El co-tratamiento lactato/3-OBA redujo significativamente la proliferación celular y el número de colonias. - La exposición tanto al lactato como a 3,5-DHBA durante 24 h da como resultado un aumento significativo en los niveles de expresión de ARNm del coactivador 1 alfa de PPARG (<i>PGC1α</i>) y de la sirtuina 1 (<i>SIRT1</i>), involucrados en la biogénesis mitocondrial. También en los niveles de expresión de ARNm de la subunidad 4 de la Citocromo C Oxidasa (<i>COX IV</i>) y ATP sintasa (<i>ATPsyn</i>), involucrados en la fosforilación oxidativa. - El tratamiento con lactato en células MDA-MB-231 resultó en un aumento significativo en la expresión relativa del ARNm de IGFBP6. - El tratamiento con IGFBP6 indujo un aumento significativo en la producción de lactato y de la expresión de GPR81. 	<ul style="list-style-type: none"> - Proliferación y metástasis celular - Reprogramación metabólica 	<ul style="list-style-type: none"> - La estimulación de GPR81 promueve el crecimiento de células de cáncer de mama y modula la expresión génica del metabolismo mitocondrial. - La activación del receptor GPR81 modula el metabolismo mitocondrial de las células analizadas. - IGFBP6 está involucrado en la proliferación de células MDA-MB-231 y el aumento del metabolismo mitocondrial. - GPR81 participa en procesos biológicos que guían y apoyan la carcinogénesis. - Existe controversia sobre los efectos de IGFBP6, pero los resultados confirman que el tratamiento con IGFBP6 resultó en un aumento de la proliferación celular, la cicatrización de heridas y la expresión génica de los transportadores de lactato (MCT1 y 4) y del receptor GPR81.

(Brown et al., 2020)	Estudiar la función paracrina del lactato a través de la activación de GPR81 en células del microambiente tumoral.	- Línea celular de cáncer de mama de ratón	<ul style="list-style-type: none"> - Secuenciación de ARN, generación de FL-DC y GM-DC - Estimulación TLR y citometría de flujo - Ensayo de activación y supresión de células T - Ensayo de conversión FoxP3⁺ CD4⁺ Treg in vitro - Ensayo in vitro de activación y supresión de células T y de proliferación de células T 	<ul style="list-style-type: none"> - La activación de GPR81 suprime la presentación de MHCII en la superficie celular. - Reduce las citocinas proinflamatorias IL-6 e IL-1p40. - Activación de GPR81 favorece la secreción de factores promotores de la angiogénesis. - Los ratones con GOR81 desactivado demostraron un aumento significativo de la latencia tumoral. Además, induce PD-L1 en la superficie de las células tumorales para facilitar la evasión inmunitaria. - Secreción factores proangiogénicos como anfiregulina. - Inducción de PD-L1 en la superficie de las células tumorales para facilitar la evasión inmunitaria. 	<ul style="list-style-type: none"> - Proliferación y metástasis celular - Evasión inmune - Angiogénesis 	<ul style="list-style-type: none"> - El lactato derivado de las células tumorales activa el GPR81 en las células dendríticas e impide la presentación de antígenos específicos del tumor a otras células inmunitarias. - La activación de GPR81 impide la infiltración de células T y células inmune en la célula cancerosa. - GPR81 promueve el crecimiento del tumor.
(Lundø et al., 2020)	Explorar las funciones reguladoras de GPR81 en el cáncer de mama, especialmente en el sistema inmunitario.	- Experimentación en modelos murinos	- Inhibición de GPR81 en células de cáncer de mama.	<ul style="list-style-type: none"> - GPR81 tiene efectos tanto con activación autocrina como paracrina. - Desarrollo tumor más rápido y metástasis con GPR81 expresado. - Inhibir GPR81 en células cancerosas disminuye la expresión de anfiregulina proangiogénica. - Al inhibir GPR81 mayor latencia del tumor y menor capacidad de desarrollar metástasis. - El crecimiento tumoral reducido en ratones con GPR81 inhibido se asoció con un número mayor de células T infiltrantes y células dendríticas, junto a un mayor perfil de vigilancia inmunitaria. - La expresión de GPR81 suprime la secreción de citocinas proinflamatorias IL-6 e IL-12. 	<ul style="list-style-type: none"> - Proliferación y metástasis celular. - Evasión inmune. - Angiogénesis 	<ul style="list-style-type: none"> - El lactato controla la evasión inmunitaria mediante la activación paracrina de GPR81 en las células dendríticas del estroma. - A través de la activación autocrina de GPR81, el lactato impulsa mecanismos de supervivencia de las células cancerosas. - GPR81 promueve el crecimiento y la metástasis en células cancerosas. - La expresión de GPR81 en las células del estroma es necesaria para el crecimiento del tumor. - Cuando el lactato producido por las células tumorales activa GPR81 en las mismas aumenta la secreción de factores que promueven la angiogénesis.

<p>(Mohammad Nezhady, et al., 2023)</p>	<p>Revisar la literatura sobre la importancia y relevancia de GPR81 en varios fenómenos biológicos.</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>No especifica la metodología en la que basa la revisión de estudios.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Efecto de GPR81 en procesos inflamatorios, la glucólisis, procesos neuronales, en la retina, en los músculos, en el sistema renal, en la microbiota y en el cáncer. - Retina: Formación de la vasculatura retiniaria interna, revascularización de la isquemia y desarrollo de la vía retinotalámica. - Riñón: Disminución del flujo sanguíneo renal y aumento de la presión arterial. - Lipólisis: Disminuye la liberación de glicerol y ácidos grasos libres. - Músculo: Aumenta la acumulación de triglicéridos, el mantenimiento mitocondrial y el diámetro. - Cerebro: Excitabilidad neuronal, actividad neuronal espontánea, angiogénesis, neurogénesis, desarrollo vascular posnatal y protección contra ictus. - Inflamación: Reduce los efectos de TLR4, inhibe la expresión de factores proinflamatorios durante el parto e inhibe la unión de monocitos a las células endoteliales. - Intestino: Segrega grelina, proliferación y diferenciación de células madre intestinales y hematopoyesis y eritropoyesis mediante la regulación de células madre mesenquimales. - Sistema vascular: Permeabilidad vascular de la médula ósea, atracción de neutrófilos. - CÁNCER: Mayor crecimiento tumoral, supervivencia de las células cancerosas, incremento de la angiogénesis, de la metástasis y la evasión inmune. 	<ul style="list-style-type: none"> - Proliferación y metástasis celular - Evasión inmune - Angiogénesis 	<p>Los efectos fisiológicos de GPR81 en el cáncer de mama son mayor crecimiento tumoral, supervivencia de las células cancerosas, incremento de la angiogénesis, de la metástasis y la evasión inmune.</p>
---	---	-----------------------------	---	--	--	--

(Sun et al., 2017)	Resumir los hallazgos clave sobre la señalización del ácido láctico y sus funciones.	Revisión de literatura	No especifica la metodología en la que se basa la revisión.	<ul style="list-style-type: none"> - La alcalinización intracelular promueve la transformación celular y altera su metabolismo energético, favoreciendo el crecimiento tumoral. - En los linfocitos T infiltrados en tumores, la acidificación extracelular disminuye la activación de STAT5 y ERK, y la expresión de IL-2Rα (CD25) y TLR, lo que induce un estado anérgico. 	<ul style="list-style-type: none"> - Proliferación y metástasis celular - Evasión inmune - Angiogénesis 	<ul style="list-style-type: none"> - La activación de GPR81 inducida por lactato es una vía de supervivencia para el cáncer. - La acidosis láctica en pacientes con cáncer se correlaciona con un crecimiento rápido del cáncer, metástasis y una baja tasa de supervivencia. - El ácido láctico también contribuye a la competencia inmunitaria reducida de los macrófagos y linfocitos hospedadores infiltrados en tumores.
(Brown & Ganapathy, 2020)	Revisar la literatura sobre la relevancia biológica y metabólica del ácido láctico generado por las células cancerosas y el amplio espectro de efectos que son críticos para la progresión tumoral y la metástasis.	Revisión de literatura.	No especifica la metodología en la que se basa la revisión	<ul style="list-style-type: none"> - En la vía autocrina, el lactato activa GPR81 en las propias células cancerosas. - En la vía paracrina, el lactato generado por las células cancerosas activa GPR81 en las células inmunes, las células endoteliales y los adipocitos presentes en el estroma tumoral. - La simbiosis metabólica ocurre no solo entre diferentes tipos de células cancerosas dentro del tumor, sino también entre células cancerosas con disponibilidad de oxígeno y células estromales asociadas al tumor, particularmente fibroblastos. - El lactato estimula a los macrófagos a producir el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y promueve la angiogénesis. - El ácido láctico amortigua predominantemente la respuesta inmunitaria al cáncer, y en general hay mecanismos dependientes de H⁺ y dependientes del lactato por los cuales el ácido láctico puede permitir que los tumores evadan la destrucción mediada por el sistema inmunitario. 	<ul style="list-style-type: none"> - Proliferación y metástasis celular - Evasión inmune - Angiogénesis 	<ul style="list-style-type: none"> - La activación de GPR81 promueve la angiogénesis, la evasión inmunitaria y la quimiorresistencia. - Las células cancerosas aparentemente "instruyen" a los fibroblastos asociados al cáncer para que cambien a un fenotipo metabólico de "glucólisis aeróbica" y se transformen en productores de lactato dentro del ambiente tumoral. - La capacidad de las células tumorales oxidativas para inducir "glucólisis aeróbica" en fibroblastos adyacentes para satisfacer sus propias necesidades metabólicas se ha denominado "efecto Warburg inverso". - La señalización de GPR81, ya sea autocrina o paracrina, está involucrada en la promoción del crecimiento tumoral y/o metástasis.

(Lee et al. 2016)	Describir el papel de GPR81 en la patogénesis del cáncer de mama humano.	<ul style="list-style-type: none"> - Líneas celulares de cáncer de mama MCF7, T47D, MDA-MB-231, SK-BR-3, MDA-MB-453, MDA-MB-468, Hs578T y MCF10A - Muestras de tejido mamario normal adyacente al tumor y de tejido agresivo 	<ul style="list-style-type: none"> - Detección de factores angiogénicos derivados de tumores mediante matrices de anticuerpos. - Sistema de imágenes de células vivas IncuCyte™ (Essen BioScience, Ann Arbor, MI, EE. UU.) para monitorizar la cinética del crecimiento celular. - Detección de factores angiogénicos derivados de tumores mediante matrices de anticuerpos. - Análisis de inmunoprecipitación de cromatina (ChIP). 	<ul style="list-style-type: none"> - GPR81 promueve la proliferación de células de cáncer de mama e inhibe la apoptosis in vitro. - GPR81 promueve la migración e invasión de células de cáncer de mama. - La señalización de GPR81 induce angiogénesis a través de la activación de la vía PI3K/Akt y la producción de factor proangiogénico. - La activación de GPR81 inhibe posteriormente la lipólisis y la β-oxidación y aumenta los niveles de expresión de ARNm de genes críticos para el metabolismo del lactato. 	<ul style="list-style-type: none"> - Proliferación y metástasis celular - Angiogénesis - Reprogramación metabólica 	<ul style="list-style-type: none"> - GPR81 promueve la proliferación mediante la inhibición de la apoptosis y estimula la secreción de diversos factores angiogénicos de forma dependiente de la vía de señalización PI3K/Akt-CREB. - GPR81 promueve la supervivencia de las células cancerosas y la angiogénesis. Nuestros resultados indican que GPR81 es un posible gen promotor de tumores que promueve la angiogénesis y la supervivencia de las células de cáncer de mama en el microambiente tumoral. - GPR81 produce cambios metabólicos que pueden influir parcialmente en la supervivencia de las células cancerosas.
-------------------	--	--	---	--	---	--