

Sección: Hot Science

Mucinas: ¿Los guardianes invisibles del organismo?

Mucins: The Invisible Guardians of the Body?

Jayro Javier Salas-Ibañez^{1,2*}Marisa Hernández-Barrales²Jorge Luis Ayala-Luján^{1,2}

¹Maestría en Ciencias Biomédicas, Unidad Académica de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Zacatecas, Zacatecas, México.

²Laboratorio de Patología y Diagnóstico Molecular, Unidad Académica de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Zacatecas, Zacatecas, México.

*Autor para la correspondencia: jayro.jsi@gmail.com

RESUMEN

Las mucinas son glicoproteínas fundamentales para la protección de los órganos y el mantenimiento de la homeostasis del organismo. Forman parte del moco, barrera que recubre distintas superficies y las protege frente a daños físicos, químicos y biológicos. Su estructura, rica en O-glicanos, les confiere funciones únicas desde la lubricación hasta la modulación de señales celulares. Aunque están presentes en condiciones fisiológicas normales, su expresión se altera en enfermedades como el cáncer, lo que las convierte en marcadores tumorales y potenciales blancos terapéuticos. El estudio de las mucinas abre nuevas oportunidades para mejorar el diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades.

Palabras clave: Mucinas, proteínas, cáncer.

SUMMARY

Mucins are fundamental glycoproteins for organ protection and the maintenance of homeostasis. They constitute part of the mucus, a barrier that coats distinct surfaces and protects them against physical, chemical, and biological insults. Their structure, rich in O-glycans, endows them with unique functions, from lubrication to the modulation of cellular signaling. While there are present in normal physiological conditions, their expression becomes aberrant in diseases like cancer, turning them into tumor markers and potential therapeutic targets. Research into mucins opens new opportunities to enhance the diagnosis and treatment of diverse pathologies.

Keywords: Mucins, proteins, cancer.

¿Qué son las mucinas?

Al interior de nuestro organismo, existe una diversidad de proteínas que son poco conocidas, pero llevan a cabo funciones muy importantes, que contribuyen al mantenimiento de la homeostasis. Dentro de este conjunto de proteínas se encuentran las mucinas, una amplia familia de glicoproteínas que comparte elementos estructurales en común, como la presencia de largas cadenas de azúcares de tipo O-glicanos.

La presencia de modificaciones postraduccionales como los O-glicanos es un elemento clave en todas las mucinas. Esto permite que puedan llevar a cabo una función protectora en las células contra elementos extraños o dañinos, funcionando como un filtro y actuando como primera línea de defensa en diversos tejidos y órganos.

Actualmente, se sabe que las mucinas están presentes tanto en condiciones normales como en condiciones patológicas durante el curso de diversas enfermedades. Tienen un papel clave en el mantenimiento del equilibrio, entre el entorno externo y los tejidos internos del organismo. Ya que forman parte de la capa de moco que recubre los diferentes órganos y tejidos del organismo.

Además, las mucinas se caracterizan por tener un gran tamaño molecular, que va desde 200 mil hasta 10 millones de Daltons. Algunas de estas proteínas son producidas normalmente por células especializadas conocidas como células caliciformes. Estas células son las encargadas de producir el moco que recubre los tractos respiratorio, digestivo, gastrointestinal y genitourinario.

Debido a que se expresan ampliamente a lo largo de todo el organismo, cumplen funciones que son muy esenciales. Evitando deshi-

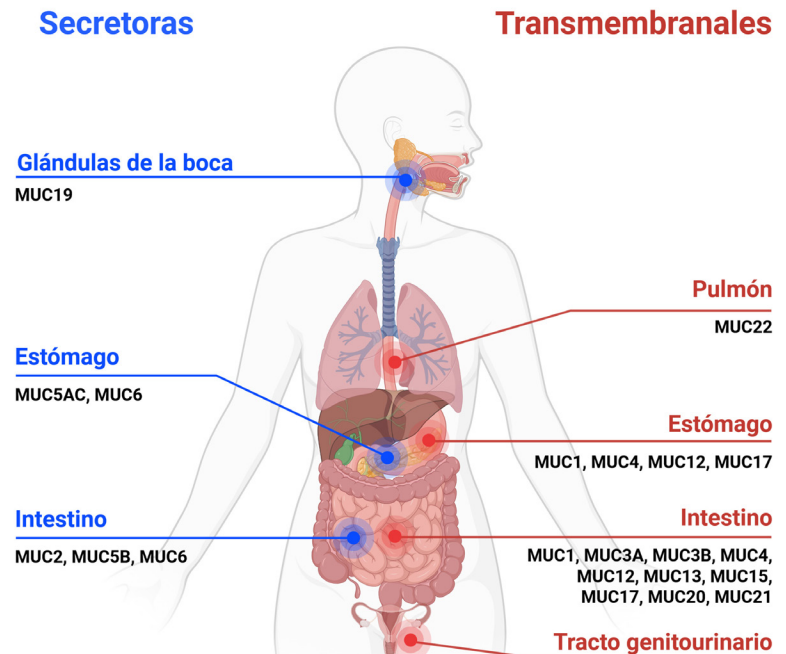


Figura 1. Clasificación principal de las mucinas en el organismo. Creada en BioRender.

dratación o daño en las células en presencia de algún tipo de daño físico o químico, y además facilitan el movimiento de partículas actuando como lubricante natural, como en el caso de la mucosa que tenemos en la nariz [1].

Clasificación de las mucinas

Hasta el momento, se han identificado 22 genes humanos que codifican para la síntesis de las mucinas, presentando una organización molecular compleja debido a su expresión variable en el organismo. Esta clasificación ha permitido entender cómo sus características estructurales y su localización determinan su función biológica, clasificándolas en dos grupos:

Mucinas secretoras. Responsables principalmente de la formación del moco, proporcionando propiedades viscoelásticas a las células epiteliales.

Mucinas transmembranales. Forman un ancla con la superficie celular, participando principalmente en procesos de señalización

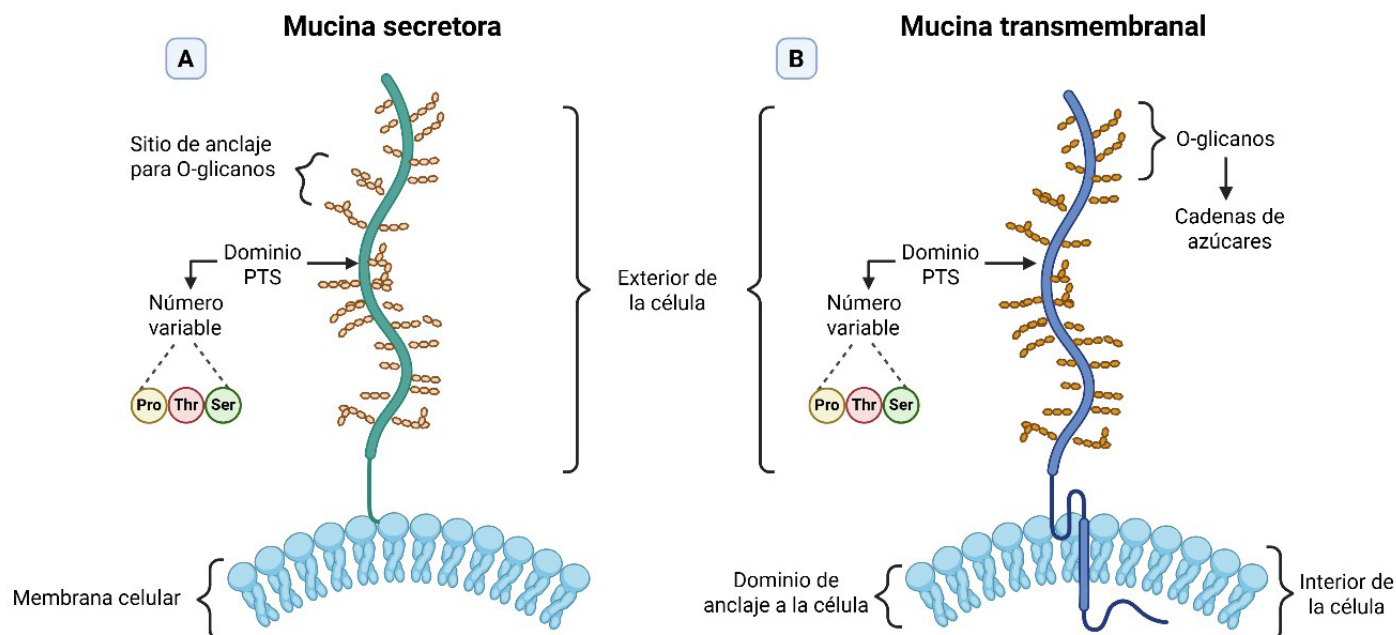


Figura 2. Comparación estructural de mucinas secretoras y transmembranales.
A: Mucina secretora. B: Mucina transmembranal. Creada en BioRender.

celular, y además ayudan a mantener la forma y polaridad de los epitelios.

Cada mucina se identifica por el uso de la sigla MUC seguido de un número, abarcando desde MUC1 hasta MUC22. Cada una de estas proteínas cuenta con un patrón de expresión específico, ya sea en un tejido u órgano del cuerpo (Figura 1) [7].

Algunas de estas proteínas se han clasificado como mucinas atípicas, como MUC10, MUC14 y MUC18, ya que se desconoce su función en el organismo. Incluso se han identificado moléculas similares en organismos como parásitos, virus y hongos.

Principales características moleculares de las mucinas

Las mucinas se expresan ampliamente en diversos tejidos y órganos del organismo, y gracias a ello, se les relaciona directamente con procesos patológicos como el cáncer.

Donde por más de 5 décadas se ha empleado a estas proteínas como marcadores tumorales para el seguimiento y monitoreo de diversos tipos de cáncer, entre ellos cáncer de mama, cáncer de ovario y cáncer de páncreas.

Estructuralmente, las mucinas comparten un núcleo proteico conocido como “core” que presenta un gran número de repeticiones en tándem de los aminoácidos prolina, treonina y serina, conformando el dominio PTS (por las siglas de estos aminoácidos). Este dominio es el sitio principal de O-glicosilaciones, proceso que consiste en la adición de cadenas de azúcares a los grupos hidroxilo de serina y treonina. El número y tipo de O-glicanos es variable en cada mucina (Figura 2) [6].

Imaginemos un cepillo para lavar biberones: un tallo o estructura principal en la cual se unen múltiples filamentos de plástico. Teniendo esta idea en mente, es como se representan las mucinas estructuralmente, un core con dominios PTS, donde se unirá un determinado número de O-glicanos dependiendo el tipo de mucina.

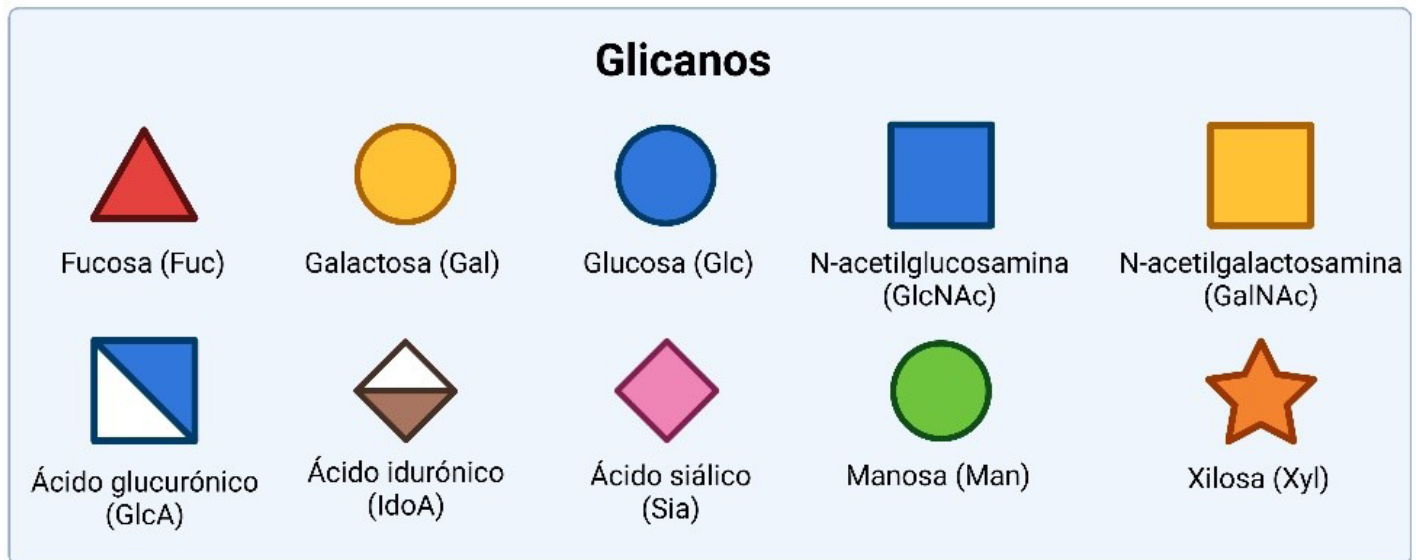


Figura 3. Principales azúcares (glicanos) presentes en las mucinas. Creada en BioRender.

Cerca del 80% de la estructura de las mucinas corresponde a las cadenas de azúcares presentes, con una conformación de glicanos específica (Figura 3). Estos aportan distintas funciones a las mucinas, y las protegen de la degradación por acción de enzimas.

Los glicanos son un elemento de gran importancia en las mucinas, por ejemplo, el ácido siálico aporta carga negativa a la proteína, proporcionando estabilidad y rigidez para la unión de un gran número de cadenas de azúcares. Por otro lado, la fucosa al poseer carga negativa, aporta una mayor viscosidad a las mucinas. La alteración en la composición de los glicanos presentes en las cadenas de azúcares, puede modificar las propiedades de las células epiteliales, fenómeno que se observa en los distintos procesos patológicos [5].

El moco como barrera de protección en el organismo

La característica principal de las mucinas secretoras MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6 y MUC19 es su participación en la formación

de redes tridimensionales también llamadas moco gracias a la presencia de dominios de polimerización. Estos dominios son regiones que favorecen la unión de múltiples mucinas secretoras, creando una estructura similar a una malla. Por el contrario, la MUC7 y MUC9 aunque son mucinas secretoras, no son formadoras de moco ya que carecen de dominios de polimerización.

De manera general, sabemos que el moco actúa como una barrera que impide el paso de sustancias tóxicas del exterior, permitiendo el paso sólo de moléculas necesarias para el organismo (Figura 4A).

Gracias a las propiedades fisicoquímicas que presenta el moco, se considera un intermediario entre los epitelios y el mundo exterior, favoreciendo la lubricación de un gran número de sitios. Por ejemplo, en el ojo hay presencia de una capa de mucosa que lo lubrica; mientras que, en estómago, la capa mucosa protege a este órgano de las sustancias ácidas del jugo gástrico. De tal forma que la función del moco cambia según sea su localización en el organismo [4].

Mucinas como sensores extracelulares

Las mucinas transmembranales entre ellas MUC1, MUC4 y MUC16, además de las características estructurales antes mencionadas, presentan un dominio de anclaje a membrana, mostrando una estructura muy similar. Asimismo, presentan otras regiones en común, como el dominio SEA y EGF-like.

Una de las características más relevantes de este grupo de proteínas, es la presencia de 2 regiones principales, la región amino terminal que contiene los dominios antes descritos. Por otro lado, una región carboxilo terminal, compuesta por un dominio transmembranal y una pequeña región conocida como cola citoplásmica, la cual está en comunicación con el interior de la célula.

Se considera que, gracias a la presencia del dominio de anclaje a membrana, este grupo de proteínas actúan como un sensor extracelular. Es decir, las mucinas transmembranales son capaces de detectar cambios en el exterior celular (Figura 4B) y transmitir estas señales en respuesta a estímulos hacia el interior de la célula. Esto desencadena una serie de señales que finalmente llevan a procesos celulares como la diferenciación, proliferación, y apoptosis [3].

Mucinas: ¿amigas o enemigas del organismo?

Al estar íntimamente relacionadas con diversos procesos celulares, de forma normal favorecen la proliferación celular luego de una lesión que ponga en peligro al organismo. Sin embargo, en cáncer debido a una expresión anormal, funcionan como un sistema que captura moléculas esenciales (Figura 4C), favoreciendo la proliferación y metástasis celular. Es decir, ayudan a la reproducción de células malignas y una vez que se generan tumores, los ayudan a viajar a otros sitios para propagar la enfermedad [3,7].

En las últimas décadas, las mucinas han captado el interés de científicos que realizan investigaciones relacionadas con cáncer. Ya que se ha observado que en esta enfermedad hay una alteración en la expresión de las mucinas, donde algunas de ellas aumentan mientras que por el contrario otras disminuyen. Lo que ha permitido su uso en pruebas de laboratorio para el seguimiento y monitoreo del cáncer, a través de los marcadores tumorales CA-125, CA-15.3 y CA-19.9 [2]. Además, diversos estudios han demostrado la participación de las mucinas en el desarrollo de diversas enfermedades, gracias al papel que tienen en distintos procesos celulares esenciales para el organismo [2].

Asimismo, se ha demostrado que esta familia de proteínas regula señales de respuesta del sistema inmunológico. Disminuyendo la función de elementos clave como las células Natural Killer, las cuales son las encargadas de generar la muerte de células dañadas o que comprometan al organismo. Esto permite a las células cancerosas tener un sistema de evasión contra la apoptosis, es decir el proceso de muerte celular [8].

Perspectivas a futuro

Gracias a las características que presentan las mucinas y a su papel en procesos esenciales, su estudio abre las puertas para la generación de nuevas estrategias terapéuticas en diversas patologías. Prometiendo la generación de tratamientos novedosos y específicos que modifiquen su expresión, sin embargo, aún falta mucho por explorar acerca de su implicación en el desarrollo de procesos patológicos.

Actualmente el número de investigaciones donde se estudian las mucinas ha incrementado, siendo de interés y de gran necesidad para la comunidad científica, el estudiar cómo están involucradas en diferentes procesos del organismo. Su estudio representa una oportunidad valiosa al campo biomédico para

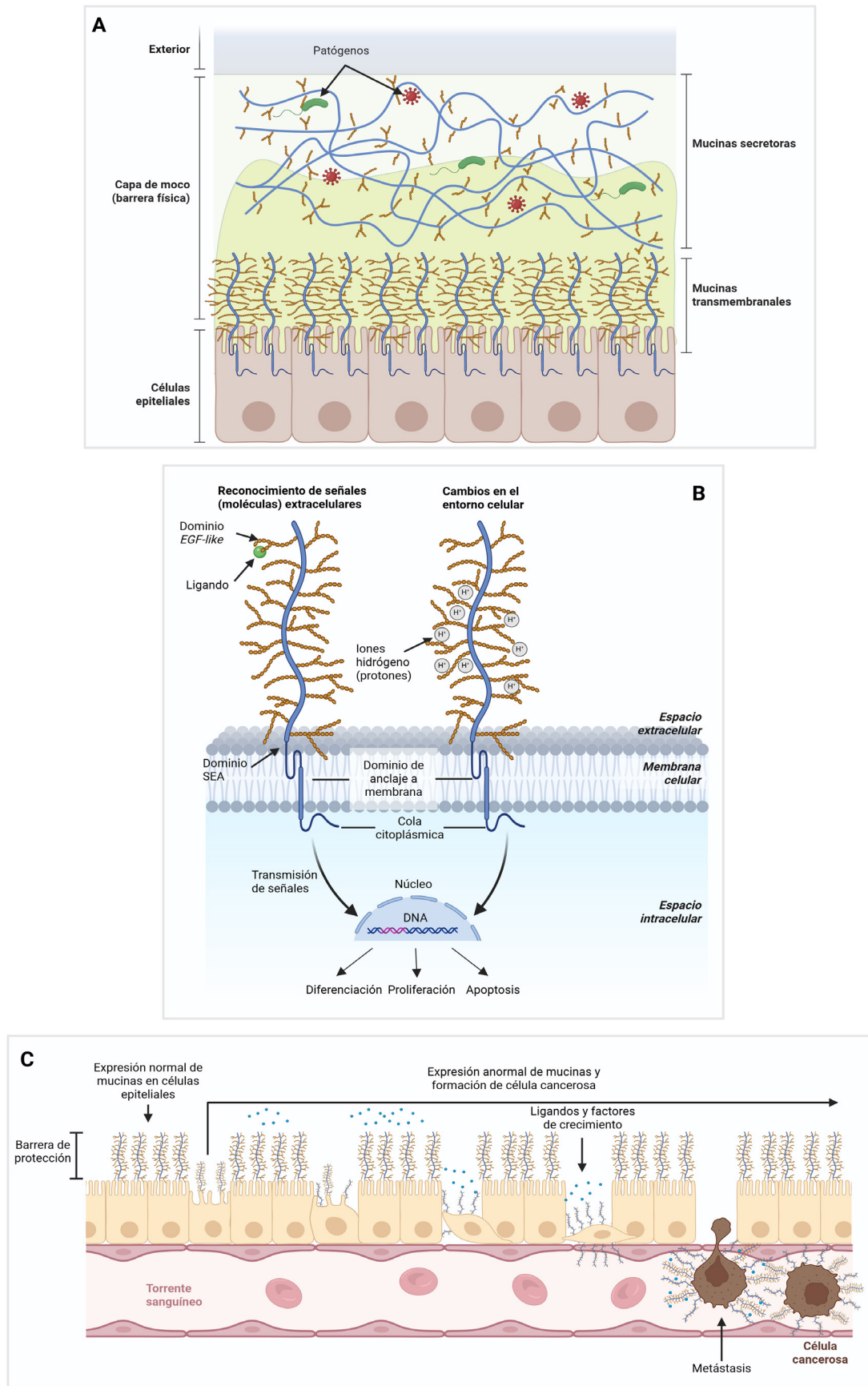


Figura 4. Papel de las mucinas en el organismo. A. Mucinas como barrera física de protección del organismo. B. Actividad de las mucinas como sensores extracelulares del organismo. C. Expresión de mucinas en células normales y su relación con cáncer. Creado en BioRender.

el desarrollo de estrategias terapéuticas más específicas y menos agresivas, permitiendo una mejor calidad de vida a los pacientes.

Referencias

- [1] Sun, L., et al. (2023). Mucin Glycans: A Target for Cancer Therapy. *Molecules*, 28(20): 7033. <https://doi.org/10.3390/molecules28207033>
- [2] Song, Y., Yuan, M., & Wang, G. (2023). Update value and clinical application of MUC16 (cancer antigen 125). *Expert Opin Ther Targets*, 27(8): 745–756. <https://doi.org/10.1080/14728222.2023.2248376>
- [3] Sheng, Y. H., & Hasnain, S. Z. (2022). Mucus and Mucins: The Underappreciated Host Defence System. *Front Cell Infect Microbiol*, 12: 856962. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.856962>
- [4] McShane, A., et al. (2021). Mucus. *Curr Biol*, 31(15): R938–R945. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.06.093>
- [5] Jonckheere, N., et al. (2013). Membrane-bound mucin modular domains: From structure to function. *Biochimie*, 95(6): 1077–1086. <https://doi.org/10.1016/J.BIOCHI.2012.11.005>
- [6] Hollingsworth, M. A., & Swanson, B. J. (2004). Mucins in cancer: Protection and control of the cell surface. *Nat Rev Cancer*, 4(1): 45–60. <https://doi.org/10.1038/nrc1251>
- [7] Dhanisha, S. S., et al. (2018). Mucins: Structural diversity, biosynthesis, its role in pathogenesis and as possible therapeutic targets. *Crit Rev Oncol Hematol*, 122: 98–122. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.12.006>
- [8] Aithal, A., et al. (2018). MUC16 as a novel target for cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets*, 22(8): 675–686. <https://doi.org/10.1080/14728222.2018.1498845>