

Mucinas: nuevas herramientas para el diagnóstico y tratamiento del cáncer

Celia Sanz García, Paula Montero Magalló, Inés Roger Laparra y J. Cortijo Gimeno.

Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universitat de Valencia.

Las mucinas son glucoproteínas que crean una selectiva barrera protectora en la superficie epitelial de distintos territorios del organismo frente a distintos agentes patógenos físicos, químicos y biológicos, además, son receptores de membrana que transmiten la señal extracelular al interior de la célula. No obstante, su expresión genética anormal puede dar lugar a patologías como el cáncer, lo que las convierte en posibles dianas para su tratamiento.

RESUMEN

Existen dos grandes grupos de mucinas denominadas mucinas secretoras que no tienen estructura transmembrana y mucinas unidas a la membrana o transmembrana.

En su biosíntesis tiene un papel esencial el proceso de glicosidación, la O-glicosilación y la N-glicosilación (O-GalNAc glicosilación y N-glicosilación) que las van a definir y conferir sus funciones. La expresión genética anormal de las mucinas puede conducir a la aparición de enfermedades como cáncer, enfermedades inflamatorias, oculares, etc., por lo que el mantenimiento de su normal homeostasis tiene una gran importancia. Se describe el papel de las mucinas anormales en el desarrollo del cáncer y en el diagnóstico y tratamiento de distintos tipos de cáncer.

Existen diferentes agentes terapéuticos basados en las mucinas como son: vacunas, anticuerpos, miRNAs, terapia basada en células, fármacos inhibidores y nanopartículas dirigidas sobre todo hacia las glicoproteínas de las mucinas.

ABSTRACT

There are two major groups of mucins: secretory mucins, which do not have a transmembrane structure, and membrane-bound or transmembrane mucins.

Glycosylation, including O-glycosylation and N-glycosylation (O-GalNAc glycosylation and N-glycosylation), plays an essential role in their biosynthesis, defining them and conferring their functions. Abnormal genetic expression of mucins can lead to the development of diseases such as cancer, inflammatory diseases, eye diseases, etc., making the maintenance of their normal homeostasis critically important. The role of abnormal mucins in cancer development, as well as in the diagnosis and treatment of various types of cancer, is described.

There are various therapeutic agents based on mucins, including vaccines, antibodies, miRNAs, cell-based therapy, inhibitory drugs, and nanoparticles, primarily targeting mucin glycoproteins.

INTRODUCCIÓN

Las mucinas se pueden clasificar en dos tipos según su estructura y localización, mucinas secretoras y mucinas unidas a la membrana (transmembrana), las mucinas secretoras forman un lecho protector en los órganos que están en contacto con el medio externo y crean una barrera física contra los patógenos, las mucinas transmembrana están retenidas en la membrana plasmática por la presencia de dominios hidrofóbicos transmembrana e intervienen en distintas rutas de señalización como receptores.

Las cavidades del organismo como el tracto gastrointestinal y pulmones están envueltas por superficies mucosas que las protegen de agentes patógenos, previenen su deshidratación y las proveen de lubricación, las células epiteliales que tapizan la mucosa producen una secreción compuesta por agua, sales, proteínas y glicoproteínas que interactúan para formar un producto viscoelástico que juega un papel importante en la respuesta inmune innata (Bansil and Turner, 2006). Las glicoproteínas son mucinas secretoras que tienen un elevado peso molecular, y forman un estrato mucoso muy viscoso que cubre la mayoría de las superficies y previenen la penetración de las bacterias además proporcionan al moco su naturaleza hidrofóbica, mucoadhesiva y viscoelástica, de ese modo protegen al epitelio de daños químicos, enzimáticos y mecánicos, la característica mucoadhesiva ayuda a que otras sustancias se adhieran por medio de enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas e hidrofóbicas que acaban formando agregados de gel.

Las células epiteliales de la mucosa incluyendo las células caliciformes y enterocitos también expresan mucinas unidas a la membrana llamadas mucinas transmembrana que son grandes glucoproteínas localizadas en las superficies apicales de las células epiteliales y están en contacto con ambientes hostiles. Se encuentran expresadas en el tracto gastrointestinal, estómago, sistema respiratorio, células epiteliales secretoras

del hígado, páncreas, vesícula biliar, riñón, glándulas salivares, glándulas lagrimales y ojo. Este tipo de mucinas transmembrana se diferencian en longitud, composición de dominios y dominios citoplásmicos (Van Putten and Strijbis, 2017).

PAPEL FISIOLÓGICO DE LAS MUCINAS

Las mucinas secretoras forman una capa protectora sobre el revestimiento epitelial del tracto respiratorio, genitourinario, gastrointestinal y óculo-vestibular. El complejo mucina gel captura y retiene compuestos activos biológicamente como inmunoglobulinas que promueven la restauración y regeneración de la mucosa donde esté dañada, también retienen agentes antimicrobianos como histatina y estaterina que proporcionan protección del entorno de la mucosa, impidiendo la acción de patógenos y partículas extrañas activando el sistema inmune.

Todas las mucinas contienen serina, prolina y treonina en los tándems de repetición, la O-glicosilación de estos aminoácidos aumenta la adhesión bacteriana y estimula la respuesta inmune, además, expulsan de forma directa a los patógenos o contaminantes inhalados ya que los atrapan en el gel viscoelástico y son eliminados por el transporte mucociliar. Por otro lado, las mucinas normalmente están restringidas a las superficies epiteliales, pero en ciertas condiciones patogénicas pueden pasar a la circulación general y ser reconocidas como biomarcadores diagnósticos (Chauhan et al, 2006).

Las mucinas transmembrana son receptores situados en la superficie celular que responden a diferentes estímulos externos como crecimiento celular, diferenciación, proliferación o apoptosis.

Los diferentes tipos de mucinas están presentes en todo el organismo en localizaciones específicas manteniendo la homeostasis y promoviendo la supervivencia de las células epiteliales, por ejemplo, en la cavidad oral, cuando disminuyen las mucinas, la incidencia

"Las mucinas son glicoproteínas con múltiples funciones fisiológicas como la de retener compuestos activos biológicamente como inmunoglobulinas que promueven la restauración y regeneración de la mucosa donde esté dañada, también retienen agentes antimicrobianos como histatina y estaterina que proporcionan protección del entorno de la mucosa, impidiendo la acción de patógenos y partículas extrañas activando el sistema inmune".

de candidiasis y caries dental aumenta, las mucinas salivares como MUC5B y MUC7 interactúan con los microorganismos orales y facilitan su eliminación, por tanto, disminuyen su patogenicidad (Frenkel and Ribbeck, 2015). El moco gástrico compuesto por MUC2, MUC5A y MUC6 forma una capa protectora que actúa como barrera selectiva del CIH y mantiene un gradiente de pH entre la superficie del epitelio y la luz gástrica, también interviene en el transporte del pepsinógeno y su activación/inhibición, además, el moco actúa como barrera de la pepsina luminal y protege a la mucosa de la digestión proteolítica. En el intestino delgado el moco se segrega de forma constante en las criptas y contiene péptidos antibacterianos y lisosomas de las células de Paneth, MUC2 es el mayor componente del moco del intestino delgado y grueso. El intestino grueso tiene una organización del moco diferente ya que tiene dos sistemas estratificados, el interior formado por células caliciformes, continuamente renovado que protege al epitelio del huésped de las bacterias comensales y acoplado al sistema inmune. Las mucinas oculares se producen en las células caliciformes de la conjuntiva y tienen como papel lubricación y defensa ocular, en el síndrome del ojo seco en el que el ojo no produce suficientes lágrimas o se evaporan rápidamente, se ha observado una disminución en los niveles de producción de mucina (Dhanisha, 2018).

En los pulmones los componentes del moco son sobre todo MUC5AC, que responde a los factores infecciosos y MUC5B que es esencial para la motilidad ciliar, concentraciones elevadas de MUC5AC pueden contribuir al desarrollo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Ballester et al, 2019) (Ballester et al, 2021a). En el tracto reproductor femenino las mucinas transmembrana son MUC1 y MUC4, y secretoras MUC5B y MUC5AC. Todo esto indica que la expresión de las mucinas es específica de los distintos órganos y de las distintas células (Sun et al, 2023).

TIPOS DE MUCINAS Y ESTRUCTURA

Las mucinas son codificadas por genes representados en humanos como MUC seguidos de un número que corresponde al orden en que fueron descubiertos, hasta la fecha se han identificado 24 genes de mucina. El gen de mucina es transformado en una proteína, la apomucina con forma de varilla que está rodeada de una extensa glicosilación, la glicoproteína está compuesta por un 80% de hidratos de carbono y un 20% por un núcleo de proteínas, las fracciones de hidratos de carbono que incluyen N-acetilgalactosamina, N-acetilglucosamina, galactosa, fucosa, ácido siálico

(ácido N-acetilneuramínico) y trazas de sulfato y manosa, se fijan al núcleo protéico de la mucina. Las glicoproteínas de la mucina tienen una peculiar característica en su estructura y es la presencia de tándems de repetición con alta proporción de prolina, treonina y serina que forman el dominio PTS que es a su vez extensamente O-glicosilado por O-enlaces de N-acetilgalactosamina (GalNAcO-enlaces) en los residuos de treonina y serina que se configuran alrededor del núcleo protéico de forma característica como un “cepillo de lavar botellas”.

Las mucinas secretoras son producidas por las células caliciformes, tienen alto peso molecular (5-40 MDa) y gran tamaño (600-900 nm) además, la proporción de glicosilación es alta (50-80%) y tienen la capacidad de formar viscogeles elásticos, a su vez se dividen en mucinas formadoras de gel MUC2, MUC5A, MUC5B, MUC6 y MUC19 y mucinas no formadoras de gel MUC7, MUC8 y OVGP1 o MUC9 (Dhanisha et al, 2018). Las mucinas formadoras de gel se segregan en intestino, superficie del estómago, glándulas salivares, glándulas del estómago, etc., y se caracterizan por tener un gran dominio central PTS glicosilado, una región carboxi ligeramente glicosilada y una región amino terminal rica en cisteína (dominio CYS), que está compuesta por dominios N-terminal (tripsina inhibidor-like) y dominios C8 (tienen 8 cisteínas). Otros dominios incluyen el factor von Willebrand tipo D y C, N y/o C terminal (vWD/vWC) que tiene una secuencia similar al factor von Willebrand y al dominio C terminal del nudo de cisteína. Estos dominios intervienen en la síntesis de las mucinas mediante la dimerización por puentes disulfuro en el retículo sarcoplásmico y su consecuente polimerización en el retículo de Golgi para formar polímeros. Las mucinas MUC6 y MUC 19 tienen la misma estructura, pero carecen de la unidad C-terminal VWD-C8-TIL, las MUC2 y MUC5 contienen un dominio adicional CysD que está presente en la región PTS (Lang et al, 2007). MUC2, MUC5AC, MUC5B y MUC6 se codifican por un grupo de genes localizados en el brazo corto del cromosoma 11. Las mucinas secretoras formadoras de gel tienen la propiedad de formar un denso gel mucoso viscoelástico que cubre muchos epitelios actuando como barrera física para proteger el epitelio que recubre el tracto respiratorio e intestinal formando una matriz donde se atrapa a las bacterias (Thornton et al, 2008). Las mucinas secretoras no formadoras de gel son MUC7, MUC8 y MUC9 no pueden oligomerizar ya que carecen de dominios ricos en cisteína y por tanto son monómeros.

Las mucinas transmembrana son MUC1, MUC3A, MUC3B, MUC4, MUC11, MUC12, MUC13, MUC15, MUC16, MUC17, MUC20, MUC21, MUC22, son proteínas ancladas a la membrana formadas por un dominio que abarca toda la membrana plasmática, una región o dominio extracelular aminoterminal con glicanos y una cola carboxiterminal en el citoplasma (intracelular).

El dominio extracelular de las mucinas transmembrana está formado por un número variable de dominios en tándem de repetición (TR) y un dominio SEA formado por proteína espermática de urquín del mar, enteroquinasa y agrina o dominio EGF-like (factor de crecimiento epidérmico-like). Los tándems que se repiten son regiones altamente glicosiladas ricas en serina, treonina y prolina que son características del núcleo de proteínas de la mucina, tienen polimorfismos en cuanto a su longitud y sus secuencias son muy variables repitiéndose múltiples veces, el número de repeticiones y la secuencia varía para cada mucina. El dominio SEA está formado por unos 100 aminoácidos cercanos a la parte luminal de la membrana, se identificó en el MUC1 y tiene un papel importante en la glucosilación de las proteínas, tiene un anclaje autoproteolítico que separa la mucina en dos subunidades, una subunidad grande extracelular formada por un número variable de tándems de repetición y una subunidad pequeña extracelular que contiene el módulo SEA y el dominio EGF-like, ambas unidas de forma no covalente. El EGF-like es homólogo al factor de crecimiento epidérmico y a otros factores de crecimiento y citoquinas, e interviene en la interacción entre las subunidades de mucina y los receptores ErbB (eritroblastosis oncogen B), además, la mucina está formada por el dominio transmembrana y una cola citoplasmática cuyo número de aminoácidos varía entre las distintas mucinas (por ejemplo: 22 aminoácidos en MUC4 y 80 aminoácidos en MUC17). La clave que diferencia a las mucinas de otras proteínas transmembrana es la presencia de los tándems de repetición.

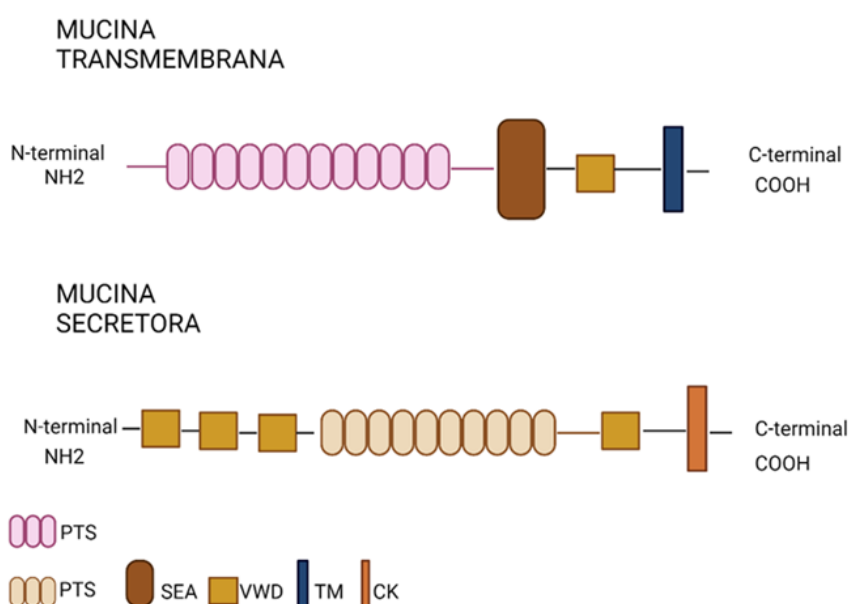


Figure 1: Descripción esquemática de la estructura de las mucinas transmembrana y mucinas secretoras. Las dos tienen cola citoplasmática C-terminal, secuencia N-terminal y el dominio protéico VWD (von Willebrand D). La parte central está formada por los dominios PTS que contienen tándem de repetición ricos en prolina, serina y treonina que varían en número de unas mucinas a otras y son los que sufren la O-glicosilación. Las mucinas transmembrana además tienen el dominio estructural transmembrana (TM) pero carecen de dominio CK (nudo de cistina) mientras que las secretoras no tienen dominio TM pero si varios dominios vWD.

Tabla 1: Clasificación de la familia de las mucinas y localización en el organismo.

GENES DE MUCINA	BANDA CITOGENÉTICA	NOMBRE ALTERNATIVO	TIPO	LOCALIZACIÓN
MUC1	1q22	Episialina, CA15.3. Mucina epitelial polimórfica (MEP). Antígeno epitelial de membrana (AEM). Antígeno DF3.	Mucina transmembrana.	Vías aéreas, glándulas salivares, glándula mamaria, esófago, estómago, duodeno, páncreas, tracto reproductor hombre y mujer.
MUC2	11p15.5		Mucina secretora formadora de gel.	Intestino delgado, colon, recto, vías aéreas.
MUC3A	7q22.1		Mucina transmembrana.	Colon, duodeno, vejiga de la orina, epitelio del oído medio.
MUC3B	7q22		Mucina transmembrana.	Colon, duodeno, vejiga, epitelio del oído medio.
MUC4 (4a/4β)	3q29		Mucina transmembrana.	Bronquios, endocérvix, próstata, epitelio conjuntival, colon, epitelio gástrico e intestino delgado, superficie epitelial de la cavidad oral, ojo, glándulas lagrimales, oído medio, glándulas salivares, tracto reproductor femenino, glándula prostática, pulmones, glándulas mamarias.
MUC5AC	11p15.5		Mucina secretora formadora de gel.	Epitelio bronquial, epitelio gástrico, conjuntiva ocular, endocérvix, vejiga de la orina.
MUC5B	11p15.5	Mucina salivar de alto peso molecular (MG1) o mucina de la vejiga urinaria humana.	Mucina secretora formadora de gel.	Glándulas bronquiales, endocérvix, vejiga de la orina, páncreas.
MUC6	11p15.5		Mucina secretora formadora de gel.	Fundus, antro y cardias gástrico, glándulas de Brunner del duodeno, ileon terminal, colon ascendente, páncreas, vejiga de la orina, vesículas seminales, tracto reproductor femenino.
MUC7	4q13.3	Mucina salivar humana de bajo peso molecular (MG2).	Mucina secretora no formadora de gel.	Glándulas salivares submandibulares, sublinguales y labiales, tracto respiratorio, epitelio oído medio.
MUC8	12q24.33		Mucina secretora no formadora de gel	Glándulas submucosas de la tráquea, placenta, testículos, cervix, endometrio, vesícula seminal, epidídimo, tropa de Falopio, ovario y útero.
MUC9	1p13.2	Glicoproteína 1 oviductal.	Mucina secretora no formadora de gel.	Tracto reproductor femenino.
MUC11			Mucina transmembrana.	Colon.
MUC12	7q22		Mucina transmembrana.	Colon, páncreas, intestino delgado, estómago, pulmón, riñón, próstata, útero.
MUC13	3q21.2		Mucina transmembrana.	Tráquea, esófago, epitelio gástrico, intestino delgado, intestino grueso y riñón.
MUC14	4q24	Endomucina, sialomucina endotelial, EMCN o sialoglicoproteína mucina-like.	Mucina transmembrana.	Tejido vascular del corazón, pulmones y riñón. Células endoteliales de las vénulas postcapilares.
MUC15	11p14		Mucina transmembrana.	Placenta, tiroides, glándulas salivares, pulmón y riñón.
MUC16	19p13.2	CA125.	Mucina transmembrana.	Epitelio del tracto respiratorio superior, superficie ocular, revestimiento mesotelial de las cavidades del cuerpo como pleura, peritoneo y cavidades pélvicas, órganos internos y órganos reproductores masculinos y femeninos.
MUC17	7q22		Mucina transmembrana.	Duodeno, colon e ileon terminal.
MUC18	11q23.3	Proteína mucina-like. CD146. Molécula de adhesión celular del melanoma (MCAM).	Mucina transmembrana.	
MUC19	12q12		Mucina secretora formadora de gel.	Glándulas submandibulares, glándulas sublinguales, tracto respiratorio, ojo y epitelio del oído medio.
MUC20	3q29		Mucina transmembrana.	Riñón, esófago, estómago, duodeno.
MUC21	6p21.33	Epiglicanina.	Mucina transmembrana.	Pulmón, timo, intestino grueso y testículos.
MUC22	6p21.33	Mucina-like asociada a panbronquiolitis (PBMUCL1).	Mucina transmembrana.	Pulmón, placenta, testículos.
MUC24	6q21		Mucina transmembrana.	

SÍNTESIS Y GLICOSIDACION DE LAS MUCINAS

El producto translacional de los genes de mucinas secretoras (MUC2, MUC5AC, MUC5B y MUC6) es sintetizado cotranslacionalmente y rápidamente dimerizado en el retículo endoplásmico de las células caliciformes usando el dominio nudo de cisteína C-terminal (CK) que contiene 215 residuos de cisteína, inmediatamente después de la formación de dímeros ocurre la N-glicosilación en el aparato de Golgi donde se encuentra la N-acetilgalactosaminiltransferasa que induce los enlaces de la N acetilgalactosamina con serina y treonina (GalNAc-Ser/Thr) en los dominios PTS. Después se realiza la elongación de los oligosacáridos con la ayuda del enzima glicosiltransferasa, se forman puentes disulfuro en los dominios D N-terminales y finalmente se organizan en anillos concatenados, todo ello se realiza en condiciones de pH ligeramente ácido y altas concentraciones de calcio, se forman agregados de mucina que son empaquetados en gránulos.

Tanto las mucinas secretoras como las mucinas transmembrana son transformadas en polipéptidos, durante el proceso postranslacional de las mucinas transmembrana (MUC1, MUC3, MUC16 y MUC17) una proteasa escinde el polipéptido en dos subunidades, esta escisión ocurre en el dominio SEA, estas subunidades quedan unidas por enlaces no covalentes y finalmente se transportan a la superficie celular. En el caso de las mucinas secretoras (MUC2, MUC4; MUC5AC) es diferente ya que conservan el dominio SEA y se escinden en otra secuencia específica llamada GDpH (Gli-Asp-Pro-His), el pH del retículo endoplásmico es muy importante porque determina su escisión (Dhanisha et al, 2018).

Las mucinas tienen diferentes estructuras debido a los distintos patrones de glicosilación, este proceso consiste en la unión de los hidratos de carbono y proteínas, y juega un papel crucial en su estructura y función, sus niveles de expresión y patrones de glicanos varían dependiendo de su organización y de las especies. La complejidad de la estructura de las mucinas se debe a su larga cadena polipeptídica y sus modificaciones postranslacionales que son: glicosilación, sulfatización y fosforilación, la glicosilación es la más importante, la O-glicosilación ocurre en el aparato de Golgi, mientras que la N-glicosilación y la formación de glicoesfingolípidos se inicia en el retículo endoplásmico y acaba en el aparato de Golgi, otros tipos como O-fucosilación, O-galactosilación, O-manosilación, formación de proteoglicanos, etc., ocurre en el retículo endoplásmico y la O-GlcNAcilación ocurre en el citoplasma.

La O-glicosilación consiste en transferir una molécula de azúcar al grupo hidroxilo de los aminoácidos treonina (thr) y serina (Ser), mientras que la N-glicosilación consiste en transferir la molécula de azúcar al grupo amino de la asparraginasa (Asn). Los segmentos extracelulares de las mucinas transmembrana son secuencias repetidas de treonina, serina y prolina que han sufrido O-glicosilación lo que sirve para proteger la estructura protéica del dominio extracelular de la posible degradación producida por acción bacteriana o por las proteasas del huésped, creando una barrera protectora. Las mucinas pueden tener distintas estructuras de oligosacáridos cuya composición variará dependiendo de los tipos de células debido a la diferente expresión de las glicosiltransferasas. En células cancerígenas la alteración en la regulación de estos enzimas da lugar a glicoproteínas anormales y con frecuencia disminuidas en número.

La O-glicosilación de las mucinas comienza con la acción de la familia de las N-acetilgalactosaminiltransferasas (GALNT) que añade N-acetilgalactosamina (GalNAc) a la serina y treonina de los dominios PTS, este proceso da lugar al antígeno Tn que es la estructura inicial de la O-unión, la adición de galactosamina (Gal) genera el O-glicano core 1, también conocido como antígeno T que es el precursor de los O-glicanos más extensos. En células epiteliales normales el O-glicano core 1 se elonga por la adición de N-acetilgalactosamina.

La alteración de estos mecanismos puede llevar a la aparición de enfermedades, la modificación de estos patrones podría ser debida a cambios en la tipología, función y expresión de las glicosiltransferasas y sus moléculas chaperonas que conducen a la pérdida de glicanos lo que daría lugar a cadenas de glicanos aberrantes. Por ejemplo, la expresión aberrante de varios tipos de O-glicanos truncados se produce sobre todo por diferencias en la expresión de la actividad de las glicosiltransferasas, los más frecuentes se producen en el antígeno T (Gal β 1-3GalNAc α 1-O-Ser/Thr), el antígeno Tn (GalNAc α 1-O-Ser/Thr), y el antígeno TSn (Neu5Ac α 2-6GalNAc α 1-O-Ser/Thr), que son causados por mutaciones en la molécula chaperona (COSMC) que es requerida para la formación de la 1 β 1,3-galactosiltransferasa. Estas glicosiltransferasas y O-glicanos truncados están relacionados con la aparición y progresión del cáncer y sirven como importantes biomarcadores para su diagnóstico y tratamiento, alteran la función celular y participan en la proliferación celular, invasión, metástasis y angiogénesis. Se ha observado que las modificaciones de los glicanos de las mucinas se pueden asociar con:

alteraciones intestinales que dan lugar a disbiosis y enterocolitis, alteraciones de los glicanos de MUC2 que aparecen en la colitis ulcerosa, desarrollo de cáncer en el que los patrones de glicosilación de las mucinas cambian, por ejemplo, las mucinas normales de las células epiteliales de mama contienen una mezcla de O-glicanos donde la mayoría tienen una estructura core 2, pero en el cáncer de mama disminuye esta estructura y aumenta el antígeno siálico de Lweis, lo que conduce al aumento de la adhesión de las células cancerígenas a las células endoteliales (Reily et al, 2019).

El 80% de la glicosilación de las mucinas es O-glicosilación y su producción normal interviene en diversos procesos biológicos, procesos celulares como transporte específico de proteínas, procesos moleculares como conformación de proteínas y resistencia de las proteínas a la hidrólisis, y procesos de comunicación intercelular célula-célula o célula-sustrato. Por otro lado, pueden inhibir la virulencia de patógenos, por ejemplo, los O-glicanos de la mucina salivar MUC5B pueden inhibir la virulencia oral del *Streptococcus mutans*. En el ojo, contribuyen a mantener la estructura rígida en la superficie ocular y forman un entramado protector en la córnea. Por último, la O-glicosilación de las mucinas es fundamental en el desarrollo del cáncer, por ejemplo, MUC1 se llama clínicamente antígeno carbohidratado 15.3 (CA 15.3), es designado como marcador de cáncer de mama, la expresión de MUC1 y su aberrante O-glicosilación promueve la expresión aberrante de O-glicanos truncados y alteraciones en estructuras que dan lugar a la aparición, progresión y metástasis del cáncer (Sun et al, 2023).

La N-glicosilación es importante para la dimerización y multimerización de las mucinas y les confiere estabilidad de forma que se pueden plegar e inhibe su degradación, es fundamental para la secreción. Por ejemplo, debido a la inhibición de la N-glicosilación en las células epiteliales de córnea humana con tunicamicina, la expresión de MUC16 disminuyó, así como la función de barrera de glucocálix. La N-glicosilación anormal también es un marcador de cáncer, la expresión de β 1-6 unido a N-glicanos está aumentada significativamente en varios tipos de cáncer y está relacionada con la aparición, progresión y aparición de metástasis. También se ha observado que los N-glicanos pueden favorecer la unión de MUC16 a la glicoproteína mesotelina lo que promueve la metástasis peritoneal del cáncer de ovario (Sun et al, 2023).

FORMACIÓN DE MUCINAS ANORMALES

La glicosilación normal de las mucinas contribuye al mantenimiento de la salud del organismo, cuando se altera este proceso se afecta la expresión de las mucinas y sus funciones. Existen varios mecanismos que contribuyen a la anormal glicosilación como:

- ◇ Alteración en la actividad y localización de las glicosiltransferasas: se localizan en el aparato de Golgi y son fundamentales para la síntesis de O-glicanos, su expresión anormal es un factor para el desarrollo de cáncer. Por ejemplo, la N-acetilgalactosamiltransferasa 7 (GALNT7) está sobreexpresada en el cáncer de próstata y puede favorecer su proliferación modificando la O-glucosilación de las células cancerígenas (Scott et al, 2023).
- ◇ Cambios en el pH del aparato de Golgi: es esencial para la correcta glicosilación, transporte y organización de proteínas y lípidos in las organelas. El pH elevado parece estar directamente relacionado con la expresión de antígeno T en células cancerígenas y también puede afectar a la distribución y localización de las glicosiltransferasas en el aparato de Golgi lo que produce una síntesis incorrecta de O-glicanos y N-glicanos (Rivinoja et al, 2006).
- ◇ Eficiencia de los transportadores de los nucleótidos: antes de que ocurra la reacción de glicosilación, los azúcares deben ser translocados al aparato de Golgi o al retículo endoplásmico para ser utilizados como sustratos por las glicosiltransferasas, de esto se encarga la familia de transportadores protéicos de nucleótidos, las mutaciones en estos transportadores o la ineficacia del transporte se asocia con una glicosilación alterada (Sun et al, 2023).

En el proceso de carcinogénesis se altera el papel protector y de reparación de las mucinas en las células epiteliales, por lo que los glicanos anormales juegan un papel importante en la proliferación de células cancerígenas, en su adhesión y capacidad invasiva. Por ejemplo, la expresión de MUC1 está aumentada en muchos tipos de cáncer tanto en la membrana plasmática como en el citoplasma de las células cancerígenas, además tiene una glicosilación aberrante (Sun et al, 2023). Por tanto, para la aparición de cáncer se producen los siguientes cambios en las características de las mucinas:

- ◇ Capacidad proliferativa: la mayoría de las células epiteliales mamarias normales tienen un MUC1 formado por una estructura core 2, en el desarrollo de cáncer de mama, esta estructura desaparece y aumenta la estructura core 1. Para demostrar si este cambio conduce a la proliferación de las células del cáncer de mama *in vivo*, Mungul et al, realizaron líneas celulares de MUC1 expresando core 1 y core 2 respectivamente y los resultados obtenidos mostraron que las células que tenían estructura core 1, proliferaron mucho más rápido que las células con estructura core 2.
 - ◇ Pérdida de adhesión: las moléculas de adhesión celular (integrinas, cadherinas, inmunoglobulinas y selectinas) son unas proteínas localizadas en la superficie de las células que median el contacto y la unión célula-célula y célula-medio ambiente que inducen a la adhesión reconociendo receptores específicos de adhesión. La disminución de cadherinas y el aumento de integrinas, inmunoglobulinas y selectinas conduce a una pérdida de la adhesión de las células cancerígenas en su sitio primario promoviendo las metástasis. La estructura de los O-glicanos de las mucinas es uno de los factores más importante de la adhesión celular, en la mayoría de las células cancerígenas está cambiada de forma que tapan las moléculas de adhesión de las células cancerígenas, lo que se ha confirmado en diferentes tipos de cáncer (Burdick et al, 1997).
 - ◇ Producción de metástasis: La expresión aumentada de SLe^x (estructura ampliada en la cadena de glicanos) se asocia con peor pronóstico, además en el MUC1 el ácido siálico se puede unir a las lectinas para promover la adhesión de las células cancerígenas a las células del endotelio vascular o permitir la formación de un microambiente tumoral que conduce a la progresión del cáncer y formación de metástasis (Rambaruth et al, 2011).
 - ◇ Escape inmune del cáncer: es esencial para asegurar la supervivencia de las células cancerígenas que escapan al reconocimiento y ataque del sistema inmune debido a distintos factores como pérdida o alteración de antígenos anticancerígenos, debilidad en la inmunogenicidad del cáncer, cambios epigenéticos o cambios en las vías de señalización intracelular en las células cancerígenas. Existen muchas evidencias que sugieren que el aumento de las mucinas y su glicosilación anormal en la mayoría de los adenocarcinomas, es el principal blindaje para evadir la vigilancia del sistema inmune, esto es mediado por lectinas que modifican el reconocimiento de los antígenos tumorales por el sistema inmune uniéndose a los glicanos aberrantes (Rabinovich and Toscano, 2009).
 - ◇ Producción de Quimiorresistencia: La barrera mucosa es una de las causas de quimiorresistencia en las células cancerígenas, la mayoría de las mucinas están cargadas negativamente y pueden interactuar electrostáticamente con fármacos con carga positiva de forma que inhiban su difusión por el organismo, pequeñas moléculas inhibitoras pueden entorpecer la síntesis de mucinas y ayudar a los fármacos a alcanzar sus objetivos. Rao et al encontraron que la síntesis de mucina puede ser bloqueada usando un inhibidor de la glucosaminiltransferasa 3, que puede ser usado solo o en combinación con gencitabina para inhibir el crecimiento celular del cáncer. Por otro lado, hay una relación directa entre la resistencia química y la expresión anormal de glicanos en las células cancerígenas, la inhibición de la N-glicosilación puede afectar la expresión del receptor del factor de crecimiento epitelial y aumentar la sensibilidad en el cáncer de páncreas a la quimioterapia. También los O-glicanos truncados pueden producir quimiorresistencia (Sun et al, 2023).
 - ◇ Patógenos carcinogénicos: los más importantes definidos como carcinógenos de Clase I por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer en el 2018 son *Helicobacter pylori* (Hp), papillomavirus humano (VPH), virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC).
- La infección por *Helicobacter pylori* es el factor de riesgo más importante del cáncer gástrico, aproximadamente un 75% se asocia con esta infección, por eso la Agencia Internacional para la Investigación del cáncer clasificó al *Helicobacter pylori* como carcinógeno tipo 1. Se ha observado que la eliminación de la fucosiltransferasa 2 da lugar a la disminución en la expresión de estructuras α 1,2 fucosiladas y aumento de la expresión de SLe^a en el MUC5AC, lo que ayudaría al *Helicobacter* a colonizar la mucosa gástrica (Magalhaes et al, 2016). En otros estudios (Skoog et al, 2017), al analizar los O-glicanos en la mucosa gástrica infectada y no infectada con *helicobacter*, se encontró que en los infectados la estructura de O-glicanos es más numerosa y compleja. Los análisis histológicos

muestran un aumento en la expresión de MUC6 y una disminución de MUC5AC.

El VPH puede conducir a la aparición de cáncer cervical, al estudiar los O-glicanos de las mucinas en esta situación se observa que la infección por VPH produce fucosilación anormal. También se ha observado que durante la infección por VHB y VHC la unión de los O-glicanos a la serina 204, disminuye el factor de crecimiento insulina-like que regula el factor de crecimiento celular, lo que puede dar lugar a la aparición de carcinoma hepatocelular (Ahmad et al, 2011).

El virus de Epstein Barr (VEB) es el primer virus humano asociado con cáncer, se ha asociado con el linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, y carcinoma nasofaríngeo, además relacionado con cáncer gástrico y cáncer de mama, puede aumentar la expresión de glucosaminiltransferasa 3 afectando la señalización del FN-kB lo que promueve la proliferación y migración de las células del cáncer gástrico (Sun et al, 2023).

EXPRESIÓN DE LAS MUCINAS EN EL CÁNCER

La regulación de las mucinas aumenta en diferentes tipos de cáncer, se usan como marcadores diagnósticos y también se reconocen como objetivos terapéuticos. La hipersecreción de mucinas favorece a las células cancerígenas de varias maneras, su patrón característico de glicosilación sirve como plataforma de unión para factores de crecimiento y citoquinas lo que promueve la proliferación y metástasis de dichas células a través de diferentes señalizaciones. La mucina transmembrana

MUC1, suprime la respuesta inflamatoria desarrollada durante la entrada de bacterias patógenas, se ha reportado la aberrante sobreexpresión de MUC1 en varias neoplasias hematológicas como linfomas, mieloma múltiple y leucemia mieloide. En la leucemia mieloblástica crónica MUC1 estabiliza el gen BCR-ABL (formado por fragmentos de cromosomas 9 y 22) de forma que aumenta la proliferación e inhibe la diferenciación y la apoptosis. El aumento de MUC1 en suero se usa como marcador de cáncer de mama y su localización aberrante en sitios no apicales de las membranas y en el citosol, indica un mal pronóstico. También se ha localizado en el núcleo celular en el cáncer de mama y en las mitocondrias lo que disminuye la apoptosis mediada por daño celular y por otros factores de activación, lo que promueve la proliferación. La mucina transmembrana MUC13 está sobreexpresada en cáncer de ovario y carcinoma colorrectal y MUC16 en el 80% de cáncer epitelial de ovario. La sobreexpresión de MUC4 se utiliza como biomarcador en el diagnóstico de la carcinogenicidad pancreática y su localización aberrante en la parte no apical de la membrana se encuentra en cáncer de páncreas, mama, pulmón, ovario y vesícula biliar. En ratones se ha observado que la inactivación específica del gen MUC2, induce tumores en colon, intestino delgado y recto lo que hace pensar en el importante papel de MUC2 en la supresión del tumor (Dhanisha et al, 2018). Las mucinas transmembrana son homólogas a la familia del factor de crecimiento epidérmico (EGF), la función exacta a este nivel no está clara, pero se ha postulado que el dominio transmembrana interactúa con el receptor EGF lo que se traduce en proliferación, diferenciación, crecimiento y cascadas relacionadas con la inflamación (Ballester et al, 2021b).

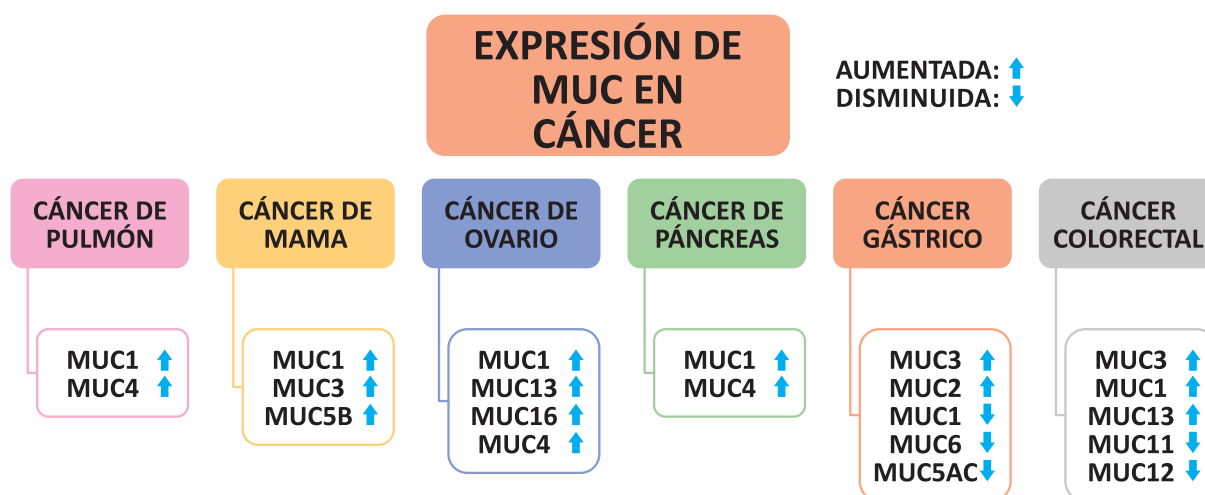


Figure 2: Resumen de la regulación sobreexpresada e infraexpresada de las mucinas en diferentes tipos de cáncer.

MUCINAS COMO OBJETIVOS TERAPÉUTICOS DEL CÁNCER

La glicosilación anormal y la sobreexpresión de las mucinas en células cancerígenas hacen que se conviertan en objetivo terapéutico, se han realizado diferentes ensayos clínicos en distintas fases cuyo objetivo es estudiar la seguridad y efectividad de agentes terapéuticos basados en mucinas, se han desarrollado diferentes formulaciones terapéuticas con dianas específicas de las diferentes mucinas.

Las vacunas son preparaciones biológicas que aumentan la respuesta inmune frente a enfermedades o tumores, con ellas se activa la inmunidad celular o humoral aumentando las células dendríticas que presentan el antígeno tumoral. MUC1 ha sido clasificada como una importante diana antigénica y las vacunas sintetizadas pueden ser, subunidades, vacunas ADN, vacunas ARN, vacunas con vectores virales, vacunas de células dendríticas y vacunas glicopeptídicas.

Anticuerpos monoclonales conjugados con fármacos anticancerígenos dirigidos contra un epítipo de la mucina, fórmula que puede mejorar los efectos adversos de la quimioterapia ya que los anticuerpos son más específicos para los antígenos tumorales y pueden desencadenar una potente respuesta de células T y de anticuerpos dependientes de la inmunidad celular. Además, los anticuerpos monoclonales pueden suscitar una respuesta anticancerígena al actuar sobre sitios específicos antigénicos de las mucinas sobreexpresadas en tumores.

Fármacos inhibidores que son pequeños péptidos que se unen de forma específica a las moléculas diana e inhiben su conducta oncogénica al impedir la homodimerización.

ARNmi son una clase de ARNs no codificados que regulan la expresión genética postranscripcional, pueden controlar la expresión genética del cáncer a través del silenciamiento del ARN, por tanto,

actúan como supresores del tumor, existen muchos ARNm dirigidos a diferentes genes MUC.

Utilización de células T con receptores antigénicos quiméricos (CAR-T) realizadas por ingeniería que tienen como objetivo los glicanos asociados al cáncer, su función es la de producir la muerte de las células cancerígenas al reconocer un antígeno específico. La terapia con CAR-T parece funcionar mejor en enfermedades malignas hematológicas que en tumores sólidos.

Los fármacos quimioterápicos utilizados como anticancerígenos tienen graves limitaciones debido a su alta toxicidad y sus efectos adversos sistémicos ya que tienen una distribución inespecífica, las nanopartículas pueden disminuir esta desventaja al llevar el fármaco directamente al sitio donde realiza su mecanismo de acción. El acoplamiento de anticuerpos monoclonales con nanopartículas genera anticuerpos nanoacoplados que aumentan la especificidad terapéutica.

Los diferentes ensayos clínicos de los que se han obtenido resultados beneficiosos para la terapia del cáncer con vacunas, anticuerpos y células dendríticas están reflejados en la tabla 2. Los estudios basados en terapia con ARNmi no codificado se representan en la tabla 3. Otros tipos de terapia se describen a continuación.

[Ver tablas páginas siguientes.](#)

"Cuando se altera la expresión genética de las mucinas, pueden participar en la producción de diferentes condiciones patológicas como procesos oncogénicos, enfermedades inflamatorias en diferentes órganos por ejemplo intestinales y enfermedades oculares ya que se altera su papel protector y de reparación celular".

Tabla 2: Descripción de ensayos clínicos realizados con anticuerpos, vacunas y células dendríticas dirigidos a diferentes mucinas.

OBJETIVO ANTIGÉNICO	FASE DEL ENSAYO CLÍNICO	NÚMERO DE PACIENTES	TIPO DE TERAPIA	TIPO DE CÁNCER	CONCLUSIONES	REFERENCIAS
MUC1	Fase I	20	Terapia basada en células.	Cáncer de páncreas.	Una respuesta completa, 5 enfermedad estable, media de supervivencia 9.8 meses.	Kondo H, 2008.
MUC1	Fase I	148	Anticuerpos.	Cáncer colorrectal.	Media de IgG antiMUC1 más alta en grupos con cáncer que en normales.	Silk AW, 2014.
MUC1	Fase I	74	Anticuerpos (PankoMab-GEX).	Carcinomas avanzados.	Es segura, bien tolerada, muestra actividad antitumoral en enfermedad avanzada.	Fiedler W, 2016.
MUC1	Fase I/II	17	Vacunas.	Cáncer de próstata.	Vacuna segura, induce respuestas significativas de células T. 11 de 16 pacientes evaluados mostraron un aumento del tiempo en que aumentaba el PSA.	Scheid E, 2016.
MUC1	Fase I	21	Vacunas.	Adenocarcinoma de mama, pulmón y ovario.	Vacuna con buena tolerabilidad, produce cambios inmunógenos en los pacientes.	Tan TJ, 2022.
MUC1	Fase I	10	Vacunas.	9 cáncer colorrectal y 1 colangiocarcinoma.	Vacuna segura, todos los pacientes desarrollaron respuestas a al menos un antígeno. El 83% desarrolló células T específicas para MUC1.	Gatti-Mays ME, 2020.
MUC1	Fase I	12	Vacunas.	Pacientes con cáncer metastásico o tumores sólidos avanzados con terapia no curativa.	La vacuna BN-CV301 es segura e indujo respuestas inmunes frente a su objetivo y resultados clínicos positivos, sobre todo en tumores gastrointestinales con mutación KRAS.	Gatti-Mays ME, 2019.
MUC1	Fase II	400	Vacunas.	Cáncer de mama.	Tecemótido es seguro, pero no aumento notablemente la eficacia del tratamiento en cáncer de mama temprano.	Singer CF, 2020.
MUC1	Fase IIIb	35	Vacunas.	Cáncer de pulmón de células no microcíticas.	La supervivencia aumenta de forma significativa en el grupo tratado con radioterapia y quimioterapia con L-BLP25 frente al grupo sin L-BLP25 (Tecemótido).	Butts C, 2014.
MUC1	Fase I/II	103	Vacunas.	Adenoma colorrectal recurrente.	El 25% de los receptores de la vacuna tienen mayores niveles de IgG MUC1 y las respuestas inmunes muestran una disminución del ratio de recurrencia de adenomas frente a placebo.	Schoen RE, 2023.
MUC1	Fase IIb/III	222	Vacunas.	Mama, colorrectal, riñón y próstata. Cáncer de pulmón de células no microcíticas.	TG4010 aumenta la supervivencia frente a placebo. El biomarcador TrPAL puede ser importante para predecir respuestas.	Quoix E, 2016. Arriola and Ottensmeier, 2016.
MUC1	Fase II		Vacuna TG4010+Nivolumab.	Cáncer de pulmón de células no microcíticas.	Sin resultados.	NCT02823990
MUC1	Fase III	31	Células dendríticas autólogas unidas a 5TRMUC1.	Cáncer de mama.	La inyección no mostró toxicidad. La recidiva en pacientes con placebo fue del 60% frente a los que recibieron inmunoterapia que fue del 12.5%.	Vassilaros S, 2013.
MUC1	Fase II	56	CVac, vacuna de células dendríticas antiMUC1.	Cáncer de ovario.	Terapia segura, notablemente aumento el tiempo de recidiva y aumento el tiempo de supervivencia.	Gray HJ, 2016.
MUC1	Fase I/II	33	MUC1-C inhibidor GO-203. MUC1-C inhibidor GO-203+decitabina.	Leucemia mieloide aguda.	Activo, no reclutando.	NCT02204085
Expresión aberrante de los epitopos STn y T	Fase I	15	Iodina I131 Ac. Monoclonal CC49-deltaCH2.	Cáncer de colon.	No se han dado datos.	NCT00023933
Expresión aberrante de los epitopos STn y T	Fase I	30	Radiolabeled Ac. Monoclonal, Paclitaxel, e Interferon Alfa.	Cáncer de ovario.	No se han dado datos.	NCT00002734
MUC16	Fase I	77	Anticuerpos.	Cáncer de ovario y cáncer de páncreas no resecable.	DMUC5754A muestra seguridad aceptable y actividad antitumoral en pacientes con alta expresión de MUC16.	Liu JF, 2016.
MUC16	Fase I	16	Anticuerpos.	Cáncer de ovario.	ACA125 produce respuesta inmune contra CA125 en 56% de pacientes con aumento de la supervivencia.	Wagner U, 1997.
MUC16	Fase I	111	Anticuerpos.	Cáncer de ovario.	Eficacia de Abagovomab vinculada a mayor número de células T CD8+ e interferón γ.	Battaglia A, 2017.
MUC16	Fase I	65	Anticuerpos.	Cáncer de ovario.	DMUC4064A fue bien tolerado, con un ratio de beneficio clínico del 42% y la mediana de supervivencia de 3.9 meses. Un cuarto de pacientes mostró una respuesta parcial a altas dosis.	Liu J, 2021.

Tabla 3: Esquema de la terapia basada en los diferentes ARNm utilizados.

ARNmi	OBJETIVO	MECANISMO DE ACCIÓN	RESULTADOS	REFERENCIAS
Rmi145	MUC1	Inhibe específicamente la expresión de MUC1.	Disminuye la invasión tumoral y metástasis.	Sachdeva M and MO Y, 2010.
Rmi29a y Rmi3305p	MUC1	Inhibe de la expresión de MUC1.	Cáncer de páncreas.	Trehoux S, 2015.
Rmi1291 al actuar sobre MUC1	MUC1	Inhibe de la expresión de MUC1.	Regula el crecimiento, invasión y apoptosis del cáncer esofágico.	Macao B, 2006.
Rmi21913p	MUC4	Inhibe la expresión aberrante de MUC4.	Supresor tumoral que actúa en células de cáncer de páncreas.	Jonnckheere N, 2015
Rmi200c	MUC4 MUC16	Inhibe la expresión de MUC4 y MUC16.	Cáncer de páncreas.	Radhakrishnan P, 2013.
Rmi-150	MUC4	Disminuye la expresión de MUC4.	Supresor tumoral en cáncer de páncreas y melanoma maligno.	Srivastava SK, 2011.
Rmi145 y Rmi 132	MUC13	Disminuye la expresión de MUC13.	Cáncer de páncreas.	Khan S, 2014

FÁRMACOS INHIBIDORES DE MUC1

GO-201 y GO-202: son pequeños polipéptidos desarrollados por Genew Oncology, reconocen el sitio CQC MUC1C responsable de la translocación de MUC1-C a varias organelas celulares. Estudios *in vivo* e *in vitro* han mostrado que tienen actividad antitumoral e impiden la localización de MUC1 en el núcleo o en las mitocondrias (Raina et al, 2009). Se ha visto que el tratamiento con GO-201 está asociado con la inhibición del crecimiento de células cancerígenas de cáncer de próstata y mama en modelos animales (Joshi et al, 2009).

GO-203: es inhibidor de MUC1C en linfoma cutáneo de células T e induce apoptosis por la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) (Jhosi et al, 2009). Actualmente, hay un ensayo clínico con MUC1-C inhibidor GO-203 que ha completado la fase I en pacientes con tumores sólidos y ahora se están reclutando pacientes para empezar un ensayo clínico en fase II en combinación con decitabina en pacientes con leucemia mieloide aguda (NCT02204085).

PMIP es un péptido inhibidor que actúa contra el dominio citoplásmico de MUC1C que es el sitio de unión de la β -catenina que actúa como sustrato del receptor de crecimiento epidérmico y además cuando existe una fosforilación aberrante promueve el acoplamiento de la β -catenina que induce la proliferación y supervivencia de las células malignas (Bitler et al, 2009).

Geldanamicina y 17-(amino-alil)-17-demetoxy geldanamicina: bloquean el camino de MUC1 hacia las mitocondrias y disminuyen la interacción de MUC1 con el receptor del factor de crecimiento fibroblástico (Yamada et al, 2010).

TERAPIA BASADA EN CÉLULAS

Células CAR-T dirigidas a MUC1-Tn que inhiben el crecimiento de células cancerígenas en modelos de ratones con leucemia y cáncer de páncreas. Por otro lado, también se han estudiado en el colangiocarcinoma intrahepático y se ha observado que las células CAR-T MUC1Tn, eliminan de forma específica las células del colangiocarcinoma positivas en MUC1-Tn, pero no actúan sobre las negativas tanto *in vivo* como *in vitro* (Posey et al, 2016).

"La regulación de las mucinas puede estar aumentada o disminuida en diferentes tipos de cáncer, esto hace que se puedan usar como marcadores diagnósticos y como objetivos terapéuticos".

"Existen múltiples ensayos clínicos que estudian la efectividad y seguridad de agentes terapéuticos con diferentes formulaciones terapéuticas que tienen como dianas específicas a las mucinas".

Células CAR-T cuyo objetivo son las metástasis, se ha evaluado la seguridad y viabilidad de c-Met-CAR-T en cáncer de mama metastático en un ensayo en fase 0, los resultados muestran una necrosis extensa del tumor en el sitio de inyección, restos de células tumorales y buena tolerancia (Tchou et al, 2017).

Células CAR-T MUC28z inhiben marcadamente el crecimiento de las células de cáncer de mama triple negativo con un mínimo daño a las células epiteliales normales de mama (Zhou et al, 2019).

Células CAR-T con dominio JAK-STAT (vía de señalización intracelular en la que participa una tirosincinasa intracelular (JAK) y proteínas transductoras de señal y activadoras de la transcripción (STAT)), estas nuevas células aumentan la eficacia de las CAR-T en los tumores sólidos ya que hasta ahora no era buena debido al microambiente tumoral que inhibía su acción. Estas células CAR-T MUC1 mejoradas tienen mayor efecto citotóxico e inhibitorio en cáncer de esófago (Zhang et al, 2020).

Receptor quimérico de citoquinas (ICR) es un dominio extracelular del factor de crecimiento tumoral β y un dominio intracelular del receptor de interleuquina 7 (IL-7) coexpresados en las células CAR-T, pueden tener como diana el antígeno de membrana específico de próstata lo que confiere mayor capacidad antitumoral y mayor supervivencia en ratones (Weimin et al, 2020).

INMUNOTERAPIA CON GEMCITABINA

Los investigadores de este estudio especifican que no es un ensayo clínico sino un tratamiento médico aprobado por el sistema de salud japonés, a 42 pacientes en etapas tardías de cáncer de páncreas se les administró células dendríticas autólogas transfectadas con MUC1-ARNm y linfocitos citotóxicos autólogos generados *in vitro* más gemcitabina (Shindo et al, 2014).

Actualmente hay 10 ensayos clínicos activos en Fase I/II de CAR cuya diana es MUC1 tanto en tumores sólidos como no sólidos, 9 usando células T α/β y uno usando células NK, algunos en combinación con terapia con punto final bloqueado (<https://clinicaltrials.gov>).

NANOPARTÍCULAS

El antagonista PCX del receptor de la quimioquina CXCR4, puede inhibir la migración de las células del colangiocarcinoma, el acoplamiento de PCX con nanopartículas antiRmi-210 inhibe significativamente la proliferación de estas células y aumenta su sensibilidad a los fármacos (Xie et al, 2018).

Para visualizar las nanopartículas se ha diseñado MUC1-Td-AS1411 para células de cáncer de mama que puede distinguir entre las células MUC1 positivas de las MUC1 negativas por fluorescencia (Liu et al, 2018).

TERAPIA COMBINADA

La terapia combinada se basa sobre todo en la utilización de vacunas con otros fármacos para aumentar el efecto antitumoral. Se han realizado estudios en tumores de mama con péptido core MUC1 asociado a indometacina para estimular la respuesta inmune específica antitumoral, esta combinación disminuye la proliferación celular tumoral y aumenta la apoptosis ya que hace a las células cancerígenas más susceptibles a ser atacadas por las células inmunes (Curry et al, 2019).

La radioterapia es una opción importante en el tratamiento tumoral de forma que es un foco importante en la investigación al combinarla con otros agentes como anti-MUC1-C/NPs puede aumentar la efectividad de la radiación en cáncer de mama (Detappe et al, 2020). También se ha demostrado que TG4010 combinada con radiación, aumenta la eficacia de TG4010 y es más efectiva aún si se administra antes de irradiar (Hillman et al, 2017).

"Los agentes terapéuticos estudiados son vacunas, anticuerpos monoclonales, fármacos inhibidores de mucinas, ARMmi (regulan la expresión genética postranscripcional), CAR-T (células T con receptores antigénicos quiméricos) y acoplamiento de anticuerpos monoclonales con nanopartículas".

CONCLUSIONES

Las mucinas son una barrera protectora frente a agentes patógenos que estimulan el sistema inmune y expulsan sustancias extrañas al organismo por medio del moco, cuando se produce una alteración en la formación de estas mucinas se ve afectada la normal homeostasis del organismo, la mayoría de las veces se debe a una sobreexpresión en sus patrones de glicosilación que se observa en diferentes tipos de cáncer lo que da lugar a un estímulo en la producción de factores de crecimiento y citoquinas que promueven la proliferación y metástasis de células cancerígenas a través de distintas cascadas de señalización celular. La localización aberrante de las mucinas como por ejemplo en las mitocondrias hace que disminuya la apoptosis celular y por tanto aumente la proliferación de los tumores.

Desde hace décadas se sabe que los glicanos aberrantes de las mucinas son importantes marcadores diagnósticos de células cancerígenas, por ello se han investigado ampliamente conociendo los mecanismos por los que los glicanos están implicados en el desarrollo de tumores, sobre esta base se han convertido en un objetivo para nuevas estrategias en el diagnóstico y tratamiento del cáncer. Muchos agentes terapéuticos basados en mucinas están bajo diferentes fases del ensayo clínico como: vacunas, anticuerpos, ARNm, fármacos inhibidores, nanopartículas, terapia basada en células, terapia combinada, por lo que se espera que en un futuro próximo existan nuevos tratamientos efectivos para el cáncer, aunque se necesita un aumento en la especificidad y sensibilidad de estas terapias para disminuir los efectos adversos y la toxicidad en las células normales. La terapia combinada puede aumentar significativamente el efecto terapéutico siendo más efectiva que la monoterapia para prolongar la supervivencia de los pacientes con enfermedad avanzada, aunque aún queda un largo camino para integrar definitivamente estos fármacos en la rutina terapéutica ya que se necesita diseñar nuevos ensayos clínicos para evaluar y mejorar los tratamientos emergentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ahmad W, Shabbiri K, Ijaz B, Asad S, Nazar N, Nazar S, Fouzia K, Kausar H, Gull S, Sarwar MT, *et al.* Serine 204 phosphorylation and O-GlcNAc interplay of IGFBP-6 as therapeutic indicator to regulate IGF-II functions in viral mediated hepatocellular carcinoma. *Virology*. 2011; 8: 208.
2. Arriola E, Ottensmeier C. TG4010: a vaccine with a therapeutic role in cancer. *Immunotherapy*. 2016; 8: 511–519.
3. Battaglia A, Fossati M, Buzzonetti A, Scambia G, Fattorossi A. A robust immune system conditions the response to abagovomab (anti-idiotypic monoclonal antibody mimicking the CA125 protein) vaccination in ovarian cancer patients. *Immunol Lett* (2017) 191:35–9.
4. Ballester B, Milara J, Cortijo J. Mucins as a New Frontier in Pulmonary Fibrosis. *J Clin Med*. 2019; 8(9):1447.
5. Ballester B, Milara J, Cortijo J. The role of mucin 1 in respiratory diseases. *Eur Respir Rev*. 2021(a); 30(159):200149.
6. Ballester B, Milara J, Montero P, Cortijo J. MUC16 Is Overexpressed in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Induces Fibrotic Responses Mediated by Transforming Growth Factor- β 1 Canonical Pathway. *Int J Mol Sci*. 2021(b); 22(12):6502.

7. Bansil R, Turner BS. Mucin structure, aggregation, physiological functions and biomedical applications. *Curr. Opin. ColloidInterface*. 2006; 11: 164–170.
8. Bitler BG, Menzl I, Huerta CL, Sands B, Knowlton W, Chang A, Schroeder JA. Intracellular MUC1 peptides inhibit cancer progression. *Clin Cancer Res*. 2009; 1;15(1):100-9.
9. Burdick, M.D, Harris A, Reid CJ, Iwamura T, Hollingsworth MA. Oligosaccharides expressed on MUC1 produced by pancreatic and colon tumor cell lines. *J. Biol. Chem*. 1997; 272: 24198–24202.
10. Butts, C., Socinski, M.A., Mitchell, P.L., Thatcher, N., Havel, L., Krzakowski, M. *et al.* Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15, 59–68.
11. Curry JM, Besmer DM, Erick TK, Steuerwald N, Das Roy L, Grover P, Rao S, Nath S, Ferrier JW, Reid RW *et al.*: Indomethacin enhances anti-tumor efficacy of a MUC1 peptide vaccine against breast cancer in MUC1 transgenic mice. *PLoS One*. 2019; 14(11): e0224309.
12. Chauhan SC, Singh AP, Ruiz F, Johansson SL, Jain M, Smith LM, Moniaux N, Batra SK. Aberrant expression of MUC4 in ovarian carcinoma: diagnostic significance alone and in combination with MUC1 and MUC16 (CA125). *Mod. Pathol*. 2006; 19: 1386–1394.
13. Detappe A, Mathieu C, Jin C, Agius MP, Diringer MC, Tran VL, Pivot X, Lux F, Tillement O, Kufe D *et al.*: Anti-MUC1-C Antibody-Conjugated Nanoparticles Potentiate the Efficacy of Fractionated Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020; 108(5):1380-1389.
14. Dhanisha SS, Guruvayoorappan C, Drishya S, Abeesh P. Mucins: Structural diversity, biosynthesis, its role in pathogenesis and as possible therapeutic targets. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018; 122:98-122.
15. Frenkel ES, Ribbeck K. Salivary mucins in host defense and disease prevention. *J. Oral Microbiol*. 2015; 7: 29759.
16. Fiedler, W., DeDosso, S., Cresta, S., Weidmann, J., Tessari, A., Salzberg, M. *et al.* A phase I study of PankoMab-GEX, a humanized glyco-optimised monoclonal antibody to a novel tumour-specific MUC1 glycopeptide epitope in patients with advanced carcinomas. *Eur. J. Cancer*. 2016; 63, 55–63.
17. Gatti-Mays ME, Redman JM, Donahue RN, Palena C, Madan RA, Karzai F, *et al.* A phase I trial using a multitargeted recombinant adenovirus 5 (CEA/MUC1/brachyury)-based immunotherapy vaccine regimen in patients with advanced cancer. *Oncologist*. 2020; 25(6):479–e899.
18. Gatti-Mays ME, Strauss J, Donahue RN, Palena C, Del Rivero J, Redman JM, *et al.* A phase I dose-escalation trial of BN-CV301, a recombinant poxviral vaccine targeting MUC1 and CEA with costimulatory molecules. *Clin Cancer Res*. 2019; 25 (16):4933–44.
19. Gray HJ, Benigno B, Berek J, Chang J, Mason J, Mileskin L, Mitchell P, Moradi M, Recio FO, Michener CM, Secord AA, Tchabo NE, Chan JK, Young J, Kohrt H, Gargosky SE, Goh JC. Progression-free and overall survival in ovarian cancer patients treated with CVac, a mucin 1 dendritic cell therapy in a randomized phase 2 trial. *J Immunother Cancer*. 2016; 21, 4:34.
20. Hillman GG, Reich LA, Rothstein SE, Abernathy LM, Fountain MD, Hankerd K, Yunker CK, Rakowski JT, Quemeneur E, Slos P: Radiotherapy and MVA-MUC1-IL-2 vaccine act synergistically for inducing specific immunity to MUC-1 tumor antigen. *J Immunother Cancer*. 2017; 5:4
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02823990>.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02204085>.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00023933>
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00002734>
21. Joshi MD, Ahmad R, Yin L, Raina D, Rajabi H, Bublely G, Kharbada S, Kufe D. MUC1 oncoprotein is a druggable target in human prostate cancer cells. *Mol Cancer Ther*. 2009; 8(11):3056-65.
22. Jonckheere N, Lahdaoui F, Van Seuning I, Targeting MUC4 in pancreatic cancer: miRNAs. *Oncoscience*. 2015; 2, 799–800.
23. Kondo H, Hazama S, Kawaoka T, Yoshino S, Yoshida S, Tokuno K, *et al.* Adoptive immunotherapy for pancreatic cancer using MUC1 peptide-pulsed dendritic cells and activated T lymphocytes. *Anticancer Res*. 2008; 28(1B):379–87.
24. Lang T, Hansson GC, Samuelsson T. Gelforming mucins appeared early in metazoan evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 2007; 104: 16209–16214.
25. Liu J, Burris H, Wang JS, Barroilhet L, Gutierrez M, Wang Y, *et al.* An openlabel phase I dose-escalation study of the safety and pharmacokinetics of DMUC4064A in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2021; 163(3):473–80.
26. Liu JF, Moore KN, Birrer MJ, Berlin S, Matulonis UA, Infante JR, *et al.* Phase I study of safety and pharmacokinetics of the anti-MUC16 antibody-drug conjugate DMUC5754A in patients with platinum-resistant ovarian cancer or unresectable pancreatic cancer. *Ann Oncol*. 2016; 27(11):2124–30.
27. Liu X, Wu L, Wang L, Jiang W. A dual-targeting DNA tetrahedron nanocarrier for breast cancer cell imaging and drug delivery. *Talanta*. 2018; 179: 356–363.
28. Macao B, Johansson DG, Hansson GC, Hard T. Autoproteolysis coupled to protein folding in the SEA domain of the membrane bound MUC1 mucin. *Nature Struct. Mol. Biol*. 2006; 13, 71–76.
29. Magalhaes A, Rossez Y, Robbe-Masselot C, Maes E, Gomes J, Shevtsova A, Bugaytsova J, Borén T, Reis CA. Muc5ac gastric mucin glycosylation is shaped by FUT2 activity and functionally impacts *Helicobacter pylori* binding. *Sci. Rep*. 2016; 6: 25575.
30. Mungul A, Cooper L, Brockhausen I, Ryder K, Mandel U, Clausen, H, Rughetti A, Miles DW, Taylor-Papadimitriou J, Burchell JM. Sialylated core 1 based O-linked glycans enhance the growth rate of mammary carcinoma cells in MUC1 transgenic mice. *Int. J. Oncol*. 2004; 25: 937–943.
31. Posey AD Jr, Schwab RD, Boesteanu AC, Steentoft C, Mandel U, Engels B, Stone JD, Madsen TD, Schreiber K, Haines KM, *et al.* Engineered CAR T Cells Targeting the Cancer-Associated Tn-Glycoform of the Membrane Mucin MUC1 Control Adenocarcinoma. *Immunity*. 2016; 44: 1444–1454.
32. Quoix E, Lena H, Losonczy G, Forget F, Chouaid C, Papai Z. *et al.* TG4010 immunotherapy and first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (TIME): results from the phase 2b part of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17: 212–223.
33. Rabinovich GA, Toscano MA. Turning ‘sweet’ on immunity: Galectin-glycan interactions in immune tolerance and inflammation. *Nat. Rev. Immunol*. 2009; 9: 338–352.

34. Radhakrishnan P, Mohr AM, Grandgenett PM, Steele MM, Batra SK, Hollingsworth MA. MicroRNA-200c modulates the expression of MUC4 and MUC16 by directly targeting their coding sequences in human pancreatic cancer. *PLoS One*. 2013; 8(10): e73356.
35. Raina D, Ahmad R, Joshi MD, Yin L, Wu Z, Kawano T, Vasir B, Avigan D, Kharbanda S, Kufe D. Direct targeting of the mucin 1 oncoprotein blocks survival and tumorigenicity of human breast carcinoma cells. *Cancer Res*. 2009; 69(12):5133-41.
36. Rambaruth ND, Dwek MV. Cell surface glycan-lectin interactions in tumor metastasis. *Acta Histochem*. 2011; 113: 591–600.
37. Rao, C.V.; Janakiram, N.B.; Mohammed, A. Molecular Pathways: Mucins and Drug Delivery in Cancer. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res*. 2017, 23, 1373–1378.
38. Reily C, Stewart TJ, Renfrow MB, Novak J. Glycosylation in health and disease. *Nat. Rev. Nephrol*. 2019; 15: 346–366.
39. Rivinoja, A.; Kokkonen, N.; Kellokumpu, I.; Kellokumpu, S. Elevated Golgi pH in breast and colorectal cancer cells correlates with the expression of oncofetal carbohydrate T-antigen. *J. Cell. Physiol*. 2006, 208, 167–174.
40. Sachdeva M, Mo Y. MicroRNA145 suppresses cell invasion and metastasis by directly targeting mucin 1. *Cancer Res*. 2010; 70: 378–387.
41. Scheid E, Major P, Bergeron A, Finn OJ, Salter RD, Eady R, *et al*. Tn-MUC1 DC vaccination of rhesus macaques and a phase I/II trial in patients with nonmetastatic castrate-resistant prostate cancer. *Cancer Immunol Res*. 2016; 4(10):881–92.
42. Schoen RE, Boardman LA, Cruz-Correa M, Bansal A, Kastenber D, Hur C, *et al*. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of MUC1 peptide vaccine for prevention of recurrent colorectal adenoma. *Clin Cancer Res*. 2023; 29(9):1678–88.
43. Scott E, Hodgson K, Calle B, Turner H, Cheung K, Bermudez A, Marques FJG, Pye H, Yo EC, Islam K, *et al*. Upregulation of GALNT7 in prostate cancer modifies O-glycosylation and promotes tumour growth. *Oncogene* 2023; 42: 926–937.
44. Shindo, Y., Hazama, S., Maeda, Y., Matsui, H., Iida, M., Suzuki, N. *et al*. Adoptive immunotherapy with MUC1-mRNA transfected dendritic cells and cytotoxic lymphocytes plus gemcitabine for unresectable pancreatic cancer. *J. Transl. Med*. 2014; 12, 175.
45. Silk AW, Schoen RE, Potter DM, Finn OJ. Humoral immune response to abnormal MUC1 in subjects with colorectal adenoma and cancer. *Mol Immunol*. 2014; 47(1):52–6.
46. Singer CF, Pfeiler G, Hubalek M, Bartsch R, Stoger H, Pichler A, *et al*. Efficacy and safety of the therapeutic cancer vaccine tecemotide (L-BLP25) in early breast cancer: Results from a prospective, randomised, neoadjuvant phase II study (ABC SG34). *Eur J Canc*. 2020; 132:43–52.
47. Skoog EC, Padra M, Åberg A, Gideonsson P, Obi I, Quintana-Hayashi MP, Arnqvist A, Lindén SK, BabA dependent binding of *Helicobacter pylori* to human gastric mucins cause aggregation that inhibits proliferation and is regulated via ArsS. *Sci. Rep*. 2017; 7: 40656.
48. Srivastava SK, Bhardwaj A, Singh S, Arora S, Wang B, Grizzle WE, Singh AP. MicroRNA-150 directly targets MUC4 and suppresses growth and malignant behavior of pancreatic cancer cells. *Carcinogenesis*. 2011; 32(12):1832-9.
49. Sun, L, Zhang, Y, Li, W, Zhang, J, Zhang, Y. Mucin Glycans: A Target for Cancer Therapy. *Molecules*. 2023; 28, 7033. <https://doi.org/10.3390/molecules28207033>.
50. Tan TJ, Ang WXG, Wang WW, Chong HS, Tan SH, Cheong R, *et al*. A phase I study of an adenoviral vector delivering a MUC1/CD40-ligand fusion protein in patients with advanced adenocarcinoma. *Nat Commun*. 2022; 13(1):6453.
51. Tchou J, Zhao Y, Levine BL, Zhang PJ, Davis MM, Melenhorst JJ, Kulikovskaya I, Brennan AL, Liu X, Lacey SF, *et al*. Safety and Efficacy of Intratumoral Injections of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells in Metastatic Breast Cancer. *Cancer Immunol. Res*. 2017; 5: 1152–1161.
52. Thornton DJ, Rousseau K, McGuckin MA. Structure and function of the polymeric mucins in airways mucus. *Annu. Rev. Physiol*. 2008; 70: 459–486.
53. Tréhoux S, Lahdaoui F, Delpu Y, Renaud F, Leteurtre E, Torrisani J, Jonckheere N, Van Seuning I. Micro-RNAs miR-29a and miR-330-5p function as tumor suppressors by targeting the MUC1 mucin in pancreatic cancer cells. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1853(10 Pt A):2392-403.
54. Van Putten JPM, and Strijbis K. Transmembrane mucins: Signaling receptors at the intersection of inflammation and cancer. *J. Innate Immun*. 2017; 9: 281-299.
55. Vassilaros S, Tsibanis A, Tsikkinis A, Pietersz GA, McKenzie IF, and Apostolopoulos V. Up to 15-year clinical follow-up of a pilot Phase III immunotherapy study in stage II breast cancer patients using oxidized mannan–MUC1. *Immunotherapy*. 2013; 5, 1177–1182.
56. Wagner U, Schlebusch H, Kohler S, Schmolling J, Grunn U, Krebs D. Immunological responses to the tumor-associated antigen CA125 in patients with advanced ovarian cancer induced by the murine monoclonal anti-idiotypic vaccine ACA125. *Hybridoma*. 1997; 16(1):33–40.
57. Weimin S, Abula A, Qianghong D, Wenguang W. Chimeric cytokine receptor enhancing PSMA-CAR-T cell-mediated prostate cancer regression. *Cancer Biol. Ther*. 2020; 21: 570–580.
58. Xie Y, Wang Y, Li J, Hang Y, Jaramillo L, Wehrkamp CJ, Phillippi MA, Mohr AM, Chen Y, Talmon GA, *et al*. Cholangiocarcinoma therapy with nanoparticles that combine downregulation of MicroRNA-210 with inhibition of cancer cell invasiveness. *Theranostics* 2018; 8: 4305–4320.
59. Yamada N, Nishida Y, Yokoyama S, Tsutsumida H, Houjou I, Kitamoto S, Goto M, Higashi M, Yonezawa S. Expression of MUC5AC, an early marker of pancreaticobiliary cancer, is regulated by DNA methylation in the distal promoter region in cancer cells. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010; 17(6):844-54.
60. Khan S, Ebeling MC, Zaman MS, Sikander M, Yallapu MM, Chauhan N, Yacoubian AM, Behrman SW, Zafar N, Kumar D, Thompson PA, Jaggi M, Chauhan SC. MicroRNA-145 targets MUC13 and suppresses growth and invasion of pancreatic cancer. *Oncotarget*. 2014; 5(17):7599-609.
61. Zhang H, Zhao H, He X, Xi F, Liu J. JAK-STAT Domain Enhanced MUC1-CAR-T Cells Induced Esophageal Cancer Elimination. *Cancer Manag. Res*. 2020; 12: 9813–9824.
62. Zhou R, Yazdanifar M, Roy LD, Whilding LM, Gavril A, Maher J, Mukherjee P. CAR T Cells Targeting the Tumor MUC1 Glycoprotein Reduce Triple-Negative Breast Cancer Growth. *Front. Immunol*. 2019; 10: 1149.