

Revisión de secuencias polimórficas para los genes MUC5B, MUC7 y MUC19 implicados en el control de las mucinas para agregar bacterias

Reviewing polymorphic sequences for genes MUC5B, MUC7 and MUC19 involved in the control of the mucin to add bacteria

Julio Cesar Osorio Patiño¹

RESUMEN

Objetivo: Revisión de secuencias polimórficas asociadas con un determinado fenotipo publicadas en las bases de datos de PubMed. **Método:** En la primera fase se utilizó como palabra clave el nombre de los genes evaluados y en la segunda fase se limitó la búsqueda con dos criterios; secuencias polimórficas exclusivas de humanos y secuencias publicadas en artículos incluidos en PubMed. **Resultados:** 1327 secuencias aportaban algún tipo de variación para el gen MUC5B pero solo 3 están reportadas en artículos de PubMed. De estas solo una variante presentó algún fenotipo asociado. Para el gen MUC7 el número de secuencias fue de 1269, de las cuales solo tres están reportadas en PubMed pero ninguna está asociada a un fenotipo. El gen MUC19 presentó 2356 secuencias pero ninguna de estas ha sido publicada en PubMed. **Conclusión:** A la fecha no hay ninguna SNP reportada para los genes MUC5B, MUC7 y MUC19 que muestre algún tipo de asociación con problemas orales o que genere algún cambio en el comportamiento de las mucinas en cavidad oral. La única SNP con alguna implicación fue el rs868903 que incrementa el riesgo de padecer cáncer de estómago.

Palabras clave: Genética. Mucinas. Polimorfismo

ABSTRACT

Objective: To search for polymorphic sequences associated to a particular phenotype published in PubMed data base. **Method:** In a first approach it was used as key Word the gene name and in a second phase two search criteria were added: only human polymorphic sequences and related in any article PubMed published. **Results:** 1327 sequences provide some kind of variability to the MUC5B gene but only 3 of them were reported in PubMed articles and only one had an associated phenotype. For the MUC7 gene the number of sequences was 1269, three of them reported in PubMed articles but none of them associated to a phenotype. For the MUC19 gene 2356 sequences were reported but none of them PubMed published. **Conclusion:** Until the present search date no SNP reported for MUC5B, MUC7 and MUC19 genes show any association to oral problems or is related to changes in oral cavity functions of mucins. The only SNP with some pathological involvement was rs868903 that increases the risk to suffer stomach cancer.

Key words: Genetics. Mucins. Polymorphism.

¹ Biólogo, Magister en Ciencias Básicas Biomédicas. Profesor del Centro de Investigación del Colegio Odontológico Cali.

Autor responsable de correspondencia: Julio Cesar Osorio

Correo electrónico: josorio@unicoc.edu.co

Citar como: Osorio JC. Revisión de secuencias polimórficas para los genes muc5b, muc7 y muc19 implicados en el control de la mucinas para agregar bacterias. Jour Odont Col 2012; 9: 8-10.

Presentado marzo 2012, aceptado mayo 2012.

INTRODUCCIÓN

Las mucosas de la cavidad bucal, el tracto gastrointestinal, el aparato respiratorio y el tracto reproductivo están cubiertas por una delgada capa de líquido viscoelástico, el mucus, que lubrica y protege las superficies epiteliales. El mucus mantiene la integridad epitelial y participa en los mecanismos no inmunológicos de defensa del organismo. El aumento de la secreción de mucus se observa durante los procesos inflamatorios y las alteraciones de las células epiteliales¹⁻⁵.

Las propiedades viscoelásticas del mucus se deben a su contenido en mucinas, que son glicoproteínas de alto peso molecular producidas por las células mucosas presentes en el epitelio o secretadas por glándulas. Las mucinas están conformadas por un polipéptido unido a cadenas laterales de oligosacáridos⁴.

Según los reportado por Derrien et al (2010) las mucinas que tienen expresión localizada en las glándulas salivares son MUC5B, MUC7, MUC19. Las dos primeras proteínas se codificadas bajo el locus 11p15.5, mientras MUC19 esta bajo el control del locus 12q12⁶.

La habilidad para determinar cómo la mucina agrega bacterias y asociar estas características al control ejercido por los genes MUC5B, MUC7 y MUC19 permitirá establecer cómo opera la primera línea de defensa que tiene el cuerpo en contra del ataque de microorganismos. Entender que cada grupo poblacional tiene variantes propias de estas rutas genéticas, que produce cambios en el metabolismo de la saliva y las mucinas, encaminara la investigación a descubrir marcadores genéticos propios para nuestras poblaciones y terminará repercutiendo en mejores tratamientos y medidas de salud pública.

Por tal razón, el objetivo esta revisión de secuencias polimórficas es determinar cuales de estas han sido asociadas con un determinado fenotipo y publicada en las bases de datos de PubMed.

METODOLOGÍA

La identificación de las secuencias que aporta variaciones polimórficas a los distintos genes fue realizada en dos fases. En la primera fase se realizó una búsqueda en PubMed sin ningún tipo límites y se utilizó como palabra clave el nombre de los genes “MUC5B”, “MUC7” y “MUC19”. De esta primera fase se obtuvo un determinado número de secuencias que se encontraban presente en archivos públicos de dbSNP (The Single Nucleotide Polymorphism Database). En esta revisión no resulta un criterio importante determinar si las secuencias dentro de las bases de datos cumplen con criterios metodológicos apropiados, nuestro real interés es determinar cuales son las variaciones polimórficas que a la fecha se le ha publicado una determinada fun-

ción. Por lo tanto, se realizó una segunda selección de secuencias utilizando dos nuevos criterios para limitarlas. El primero es que las secuencias polimórficas pertenezcan a *Homo sapiens* y el segundo es que estas secuencias hagan parte de publicaciones en PubMed. A partir de estos límites se obtienen las secuencias publicadas y se hace una descripción de la función que los investigadores le atribuyeron.

RESULTADOS

MUC5B

Se realizó la primera búsqueda sin filtros de selección y se obtuvieron 1327 secuencias que aportaban algún tipo de variación en el gen MUC5B. Después de realizar la búsqueda utilizando los criterios el número de secuencia bajo a 3. La referencia de las secuencias seleccionadas se muestra en la tabla 1.

Tabla 1	
Número de referencia para los SNP propios del gen MUC5B publicados en PubMed	
RefSNP	Citación PubMed
rs2943512	Ko, Shukla et al. 2009 (7)
rs868903	Jia, Persson et al. 2010 (8)
rs2014486	Jia, Persson et al. 2010 (8)

MUC7

Se realizó la primera búsqueda sin filtros de selección y se obtuvieron 1269 secuencias que aportaban algún tipo de variación en el gen MUC7. Después de realizar la búsqueda utilizando los criterios el número de secuencia bajo a 3. La referencia de las secuencias seleccionadas se muestra en la tabla 2.

Tabla 2	
Número de referencia para los SNP propios del gen MUC7 publicados en PubMed	
RefSNP	Citación PubMed
rs149873135	Wei, Walia et al. 2011 (9)
rs2306949	Hiller, Huse et al. 2006 (10)
rs1109501	Heath, Whitfield et al. 2011 (11)

MUC19

Se realizó la primera búsqueda sin filtros de selección y se obtuvieron 2356 secuencias que aportaban algún tipo de variación en el gen MUC19. Después de realizar la búsqueda utilizando los criterios no se encontró ninguna variación de la secuencia publicada en PubMed.

DISCUSIÓN

Para el gen MUC5B se encontraron 3 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que habían sido citados en PubMed. El SNP con referencia rs2943512 hace parte de un análisis con 2136 SNP que correlacionaron con la muerte de dos poblaciones de *Salmonella sp.* Este

SNP además pasó un segundo filtro de análisis que incluía aquellas variantes que tuvieron efectos funcionales sobre el gen, entre los que se examinaron cambios no sinónimos que se correlacionaron con los niveles de transcripción ⁷.

El SNP con referencia rs868903 hace parte de un estudio donde se genotificaron 6, 8 y 14 SNP para los genes MUC1, MUC5AC, y MUC6 respectivamente. Este estudio tenía como objetivo relacionar esta variante con el cáncer de estómago y en sus resultados encontraron que el SNP rs868903 estaba asociado significativamente con el incremento del riesgo en este tipo de cáncer (OR = 1.80, 95% CI = 1.22–2.63). El SNP con referencia rs2014486 también hizo parte de esta investigación y aunque tuvo un mayor riesgo al compararse con el grupo control no tuvo riesgo cuando se hicieron análisis con múltiples grupos ⁸.

En el caso de gen MUC7 también se encontraron 3 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que habían sido citados en PubMed. Estos tres SNP hicieron parte de baterías genómicas utilizadas en análisis que intentaban relacionar la presencia de la variación con algún aumento en el riesgo de padecer alguna patología. Ninguno de los tres SNP tuvieron ningún tipo de asociación ⁹⁻¹¹.

Por último, el gen MUC19 presentó una gran cantidad de variantes polimórficas pero ninguna resultó publicada en PubMed.

CONCLUSIONES

Resultó evidente el gran número de variantes polimórficas para cada uno de los SNP evaluados, pero en contraste las implicaciones que tienen estas variaciones sobre un fenotipo en particular esta todavía muy limitada.

De las variantes evaluadas solo el SNP rs868903 tiene implicaciones médicas importantes, ya que su presencia incrementa el riesgo para padecer cáncer de estómago.

A la fecha no hay ningún SNP reportado para los genes MUC5B, MUC7 y MUC19 que muestre algún tipo de asociación con problemas orales o que genere algún cambio en el comportamiento de las mucinas en la cavidad oral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Audie JP, Janin A, Porchet N, Copin MC, Gosselin B, Aubert JP. Expression of human mucin genes in respiratory, digestive, and reproductive tracts ascertained

by in situ hybridization. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 1993 October 1, 1993;41(10):1479-85.

2. Bai CH, Song S-Y, Kim Y-D. The inhibitory effect of the leukotriene receptor antagonist on leukotriene D4-induced MUC2/5AC gene expression and mucin secretion in human airway epithelial cells. *Auris, nasus, larynx*. 2007;34(2):203-6.
3. Becerra L, Soares RV, Bruno LS, Siqueira CC, Oppenheim FG, Offner GD, et al. Patterns of secretion of mucins and non-mucin glycoproteins in human submandibular/sublingual secretion. *Archives of oral biology*. 2003;48(2):147-54.
4. Bolscher JGM, Groenink J, van der Kwaak JS, van den Keijbus PAM, van't Hof W, Veerman ECI, et al. Detection and Quantification of MUC7 in Submandibular, Sublingual, Palatine, and Labial Saliva by Anti-peptide Antiserum. *Journal of Dental Research*. 1999 July 1, 1999;78(7):1362-9.
5. Busch L, Borda E. Signaling pathways involved in pilocarpine-induced mucin secretion in rat submandibular glands. *Life Sciences*. 2007;80(9):842-51.
6. Derrien M, van Passel MWJ, van de Bovenkamp JHB, Schipper R, de Vos W, Dekker J. Mucin-bacterial interactions in the human oral cavity and digestive tract. *Gut Microbes*. 2010;1(4):254-68.
7. Ko DC, Shukla KP, Fong C, Wasnick M, Brittnacher MJ, Wurfel MM, et al. A Genome-wide In Vitro Bacterial-Infection Screen Reveals Human Variation in the Host Response Associated with Inflammatory Disease. *American journal of human genetics*. 2009;85(2):214-27.
8. Jia Y, Persson C, Hou L, Zheng Z, Yeager M, Lissowska J, et al. A comprehensive analysis of common genetic variation in MUC1, MUC5AC, MUC6 genes and risk of stomach cancer. *Cancer Causes and Control*. 2010;21(2):313-21.
9. Wei X, Walia V, Lin JC, Teer JK, Prickett TD, Gartner J, et al. Exome sequencing identifies GRIN2A as frequently mutated in melanoma. *Nat Genet*. [10.1038/ng.810]. 2011;43(5):442-6.
10. Hiller M, Huse K, Szafranski K, Jahn N, Hampe J, Schreiber S, et al. Single-Nucleotide Polymorphisms in NAGNAG Acceptors Are Highly Predictive for Variations of Alternative Splicing. *American journal of human genetics*. 2006;78(2):291-302.
11. Heath AC, Whitfield JB, Martin NG, Pergadia ML, Goate AM, Lind PA, et al. A Quantitative-Trait Genome-Wide Association Study of Alcoholism Risk in the Community: Findings and Implications. *Biological psychiatry*. 2011;70(6):513-8.