

Mucinas salivales: estructura química, mecanismos de liberación y participación en la defensa no inmunológica de la cavidad bucal

LUCILA BUSCH*, ENRI BORDA**

*Profesora Adjunta.

**Profesor Emérito.

Cátedra de Farmacología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires.

resumen

En este artículo se describen: 1) Las características físico-químicas de las mucinas salivales, denominadas MG1 y MG2. 2) El mecanismo de secreción por estimulación simpática y parasimpática. 3) La distinta participación de MG1 y MG2, tanto en la actividad deglutoria como en los mecanismos de defensa de la cavidad bucal, en relación con sus propiedades físico-químicas. 4) El rol de las mucinas salivales en la protección de la mucosa del tracto gastrointestinal. 5) La relación entre las mucinas salivales y las patologías de la cavidad bucal.

abstract

The content of this article is the following: 1) Physical and chemical characteristics of oral mucins, MG1 and MG2. 2) The secretory mechanism under sympathetic and parasympathetic stimulation. 3) The different participation of MG1 and MG2 during swallowing and as defence mechanism of the oral cavity. 4) The participation of salivary mucins in the protection of the gastrointestinal tract mucosa. 5) The relation between salivary mucins and the disease of the oral cavity.

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 epiteliales.^{1,21}

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 (Fig. 1).

Se identificaron 17 genes de mucina humanos denominados MUC1-4, MUC5AC, MUC5B, MUC6-9, MUC11-13, MUC15-17 y MUC19.²⁴ Las mucinas presentes en la saliva están codificadas en los genes MUC7 y MUC5B.³³

ESTRUCTURA QUÍMICA DE LAS MUCINAS SALIVALES

En la saliva se identificaron 2 tipos de mucinas denominadas MG1 y MG2, codificadas en los genes MUC5B y MUC7 respectivamente.³² MG1 constituye el 30% de las mucinas de la saliva, tiene un alto peso molecular, mayor a 1000 kDa, un 12-15% de proteínas y un 80-85% de carbohidratos. MG2 constituye el 70% de las mucinas de la saliva, tiene bajo peso molecular, 200-300 kDa, un 20-22% de proteínas y un 68-72% de carbohidratos²⁶ (Cuadro 1).

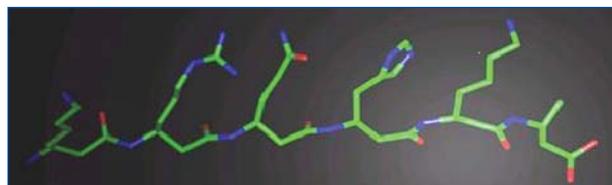


Fig. 1. Esquema de la estructura química de las mucinas.

Cuadro 1: Composición química de las mucinas salivales de alto y bajo peso molecular (Tomada de la cita 26)

Componente mg/100 mg	Forma de glicoproteína glucosa	
	Bajo PM (MG2)	Alto PM (MG1)
Fucosa	11.3	13.6
Galactosa	24.9	26.8
N-Acetilgalactosamina	11.8	13.7
N-Acetilglucosamina	17.6	23.4
Ácido siálico	3.9	3.8
Sulfato	3.5	3.6
Proteína	21.8	14.1
Á. grasos (unión covalente)	0.2	0.2

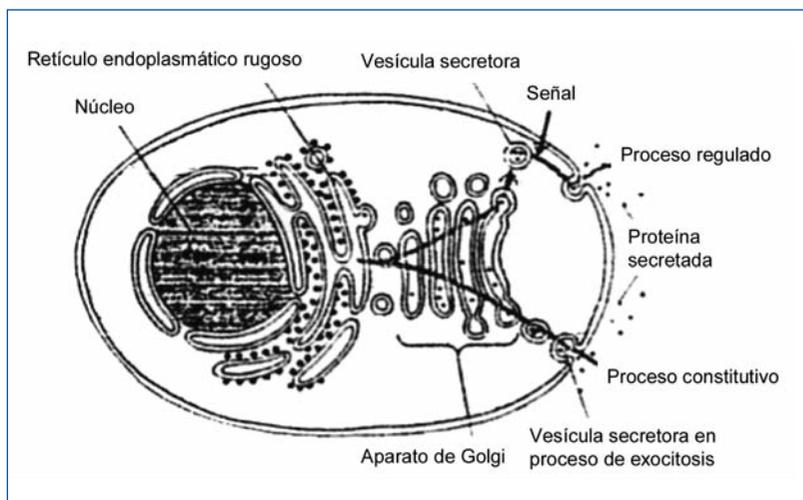


Fig. 2. Mecanismo de liberación del contenido de los gránulos secretorios, constitutivo y regulado por neurotransmisores u hormonas, en una célula glandular.

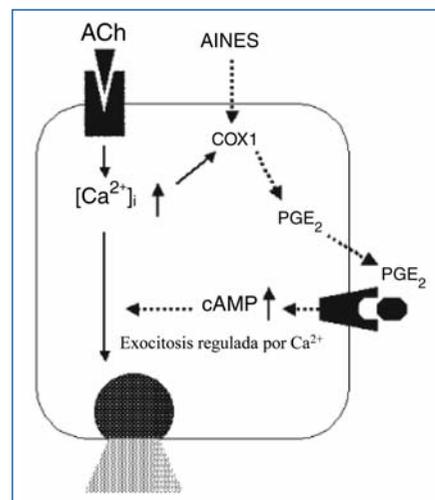


Fig. 3. Regulación autocrina de la exocitosis en las células mucosas del antro durante la estimulación colinérgica. ACh: acetilcolina; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; COX-1: ciclooxigenasa tipo 1; PGE₂: prostaglandina E₂; cAMP: adenosina monofosfato cíclico. (Adaptación de la cita 22).

SÍNTESIS Y ALMACENAMIENTO DE LAS MUCINAS

Los epitelios glandulares están constituidos por células que presentan como actividad característica la producción de secreciones líquidas de composición distinta de la del plasma sanguíneo o del líquido extra e intracelular.

Los procesos de secreción se acompañan de la síntesis intracelular de macromoléculas, en el retículo endoplásmico, que son acumuladas en el aparato de Golgi y liberados bajo la forma de pequeñas partículas denominadas gránulos secretorios.

La naturaleza de estas macromoléculas es variable desde el punto de vista de su composición química, pudiendo ser lípidos como el caso de las glándulas adrenales y sebáceas, proteínas como las secretadas por el páncreas o un complejo de hidratos de carbono y proteínas, las glicoproteínas, secretadas por las células mucosas y las glándulas salivales. Los gránulos secretorios pueden ser liberados al exterior en forma constitutiva, por fusión no regulada, o por el contrario ser liberado como respuesta a una señal activada por un neurotransmisor u hormona (Fig. 2).

Las mucinas salivales son sintetizadas por las células de los acinos de las glándulas submandibulares y sublinguales. También participan en la producción de mucina las glándulas salivales menores distribuidas por la mucosa palatina y yugal. La glándula parótida, en donde predominan los acinos serosos, no participa en la producción de mucina.³⁰

La expresión génica y la producción de mucina aumentan durante los procesos inflamatorios. La interleuquina 1β (IL-1β) estimula la producción de mucina en las células epiteliales del aparato respiratorio a través de un mecanismo ciclooxigenasa 2 (COX-2)/ prostaglandina E₂ (PGE₂) dependiente.⁸ El factor de crecimiento epidermal (EGF) también parecería ser el responsable del aumento en la producción de mucina que se observa en las patolo-

gías de las vías aéreas con hipersecreción.³¹ Además, el leucotrieno D₄ regula la expresión y secreción de mucina en las vías respiratorias.² El EGF también induce un aumento en la síntesis de mucina en las células de la mucosa gástrica por un mecanismo independiente de las prostaglandinas.²³ No hay muchos estudios sobre la regulación de la síntesis de mucina en las glándulas salivales. La apoptosis de las células de los acinos producida por la edad o por otros mecanismos como la exposición al óxido nítrico se acompaña de una inhibición en la síntesis de mucina.^{12,28}

MECANISMOS DE SECRECIÓN DE LAS MUCINAS

La secreción de mucinas en el tracto gastrointestinal se produce por exocitosis y está regulada por la concentración del calcio intracelular, las proteínas quinasas A y C, el ATP, el AMP cíclico, los que a su vez son regulados por el sistema nervioso autónomo.¹⁴ La estimulación colinérgica induce un aumento de calcio, y es el mecanismo más importante de secreción de mucina del antro gástrico. El aumento de calcio induce por sí mismo la exocitosis, pero a su vez activa a la COX-1 que provoca la síntesis de prostaglandinas (PGs)²² (Fig. 3). Las prostaglandinas, actuando sobre sus propios receptores EP₁ y EP₄, provocan la secreción de mucina a través del aumento de AMPc.¹⁷ La secreción a través del aumento de AMPc también se produce por acción de otros secretagogos como los agonistas β-adrenérgicos, la gastrina, la secretina y la histamina. El mecanismo involucrado en la secreción de mucina gástrica a través de la activación de los receptores β-adrenérgicos requiere, además del aumento del AMPc, la participación del receptor del EGF.²⁷

En la vesícula biliar la secreción de mucina puede ser inducida por las sales biliares, a través de una interacción con la membrana apical de las células epiteliales que llevaría a la fusión de las vesículas con la membrana acelerando la exocitosis.¹¹ Por otro lado, las células epiteliales de la vesícula, tratadas con lipopolisacárido, aumentan la secreción de mucina a través de la activación de la COX-2 y posterior síntesis de PGE₂.¹⁰

En la glándula submandibular la estimulación colinérgica induce la secreción de mucina a través de un mecanismo complejo en el cual participan las prostaglandinas el calcio y el AMPc^{5,15} (Fig. 4). Por otro lado, la estimulación simpática actuando sobre el receptor β-adrenérgico induce la activación de la adenilato ciclasa quien a su vez provoca un aumento de AMPc responsable de la secreción de mucina.⁶ El ácido araquidónico actúa como un regulador en el proceso de síntesis/ secreción en las células mucosas de los acinos de la glándula submandibular, a través de su acción sobre los movimientos del calcio.⁷ La secreción salival de mucina varía en respuesta a diversos estímulos como el gustatorio³ y además es secretada en forma constitutiva.¹⁸ La secreción constitutiva, presente en todas las células, presenta características de proceso continuo y se emplea para la liberación no regulada de diversas sustancias como los factores de crecimiento, enzimas, etc.

FUNCIÓN DE LAS MUCINAS SALIVALES

Como describimos anteriormente hay dos tipos de mucinas presentes en la saliva, un grupo compuesto por múltiples subunidades unidas por uniones covalentes denominado MG1, y otro grupo que consiste en cadenas polipeptídicas simples denominado MG2. Ambos grupos cumplen roles diferentes en la cavidad bucal. Las propiedades reológicas de las mucinas de alto peso molecular, MG1, hace que se adhieran a las superficies protegiéndolas mientras que las mucinas de bajo peso molecular, MG2, ejercen sus funciones en solución a través de la interacción con los microorganismos.³⁰

Los estímulos gustativos y masticatorios inducen un aumento del flujo salival así como de la secreción de los productos de los acinos, como las mucinas, quienes colaboran en la fase inicial de la deglución. La saliva actúa como lubricante facilitando la formación del bolo de comida, su deslizamiento por las superficies dentales durante la masticación, y posterior deglución. MG1 es mejor lubricante que MG2.³⁰

Las propiedades reológicas de las mucinas salivales contribuyen a la formación de un delgado film salival (estimado en 0,07 - 0,1 mm de espesor) que cubre toda la superficie interna de la cavidad bucal cumpliendo la misma función que otras mucinas, la de lubricar y proteger las mucosas. Las superficies mineralizadas de los dientes son vulnerables a la agresión microbiológica. La adsorción selectiva de las mucinas a la superficie de los

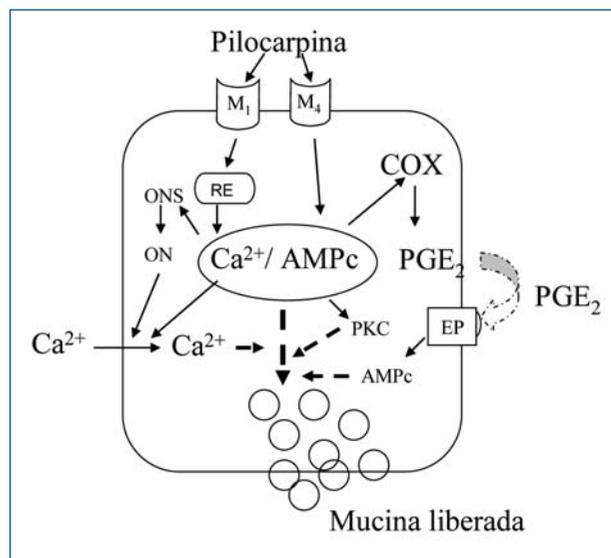


Fig. 4. Modelo describiendo las señales activadas por la pilocarpina que participan en la secreción de mucina por la glándula submandibular. M₁ y M₄: receptores muscarínicos tipo 1 y 4 respectivamente; RE: retículo endoplásmico; AMPc: adenosina monofosfato cíclico; COX: ciclooxigenasa; PGE₂: prostaglandina E₂; EP: receptor de prostaglandinas; PKC: proteína quinasa C; ONS: óxido nítrico sintasa; ON: óxido nítrico. (Adaptación de la cita 5).

dientes contribuye a la formación de una barrera permeable y ayuda a proteger el tejido duro de la desmineralización por la acción de los ácidos formados por la flora bacteriana adyacente. Por otro lado, la película también sirve como punto inicial de adhesión de los microorganismos que colonizan la superficie dental. MG1 tiene mayor afinidad por la hidroxiapatita que MG2 y no es competitivamente desplazada por las cistatinas.³⁰

La boca es una de las principales puertas de entrada de microorganismos. Una vez dentro de la cavidad bucal los microorganismos son envueltos con una cubierta de saliva. Hay evidencias de la interacción de macromoléculas salivales, como las mucinas, con microorganismos específicos. De esta manera las mucinas, junto con otros productos de la saliva, ayudan a modular tanto el número como el tipo de microorganismos que colonizan la boca, a través de favorecer la adhesión y proliferación de ciertos organismos y provocar la disminución de otros. MG2 interactúa con los estreptococos tanto cuando están en solución, provocando la aglutinación, como cuando están adsorbidos a una superficie sólida, provocando su adherencia, mientras que MG1 no parecería interactuar con los estreptococos. La saliva depleta de MG2, por métodos inmunoquímicos, no tiene capacidad de aglutinar estreptococos mientras que mantiene la actividad cuando MG1 es removida.³⁰

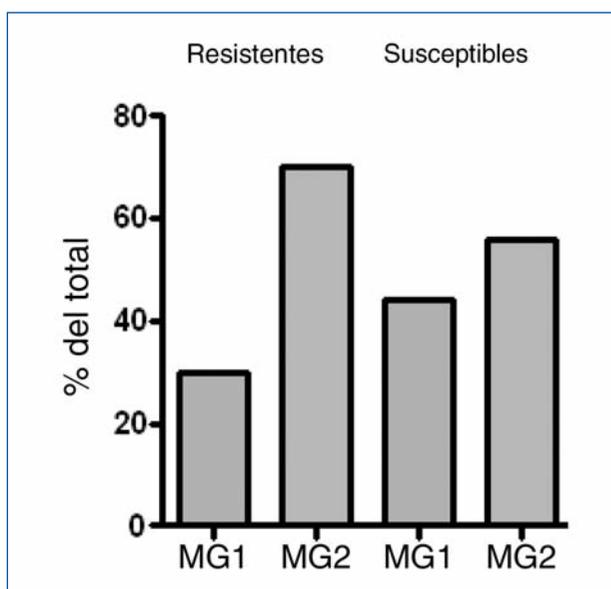
Las mucinas participan en los mecanismos de prevención de las caries. Existe una relación entre los niveles de MG2 en la saliva y la incidencia de caries. Los individuos donde predomina la forma MG1 son más susceptibles a la formación de caries que los individuos con

Cuadro 2: Efecto inhibitorio de MG1 y MG2 provenientes de la saliva de individuos con distinta susceptibilidad a las caries, sobre la aglutinación de los eritrocitos por el *S. mutans*. (Tomada de la cita 25)

Dilución de la saliva mg/ml	Inhibición de la agregación			
	MG1		MG2	
	No susceptibles	Susceptibles	No susceptibles	Susceptibles
2000	+/-	-	+	+/-
1000	-	-	+	+/-
500	-	-	+	-
250	-	-	+	-
125	-	-	+	-
62	-	-	+	-
31	-	-	+	-
15	-	-	+	-
7	-	-	+/-	-

Cuadro 3: Efecto inhibitorio de la MG2 humana, neutra y ácida sobre la aglutinación de los eritrocitos por el *S. mutans*. (Tomada de la cita 25)

Dilución μ /ml	MG2 intacta	MG2 neutra	MG2 ácida
2000	+	-	+
1000	+	-	+
500	+/-	-	+
250	-	-	+
125	-	-	+
62	-	-	+/-
31	-	-	-

**Fig. 5.** Distribución de los distintos tipos de mucinas en la cubierta mucosa de pacientes resistentes y susceptibles a las caries (Adaptación de la cita 25).

predominio de MG2. En la saliva se encuentra una proteasa, con actividad óptima a pH 7.0 - 7.4, capaz de degradar la mucina de alto peso molecular a mucina de bajo peso molecular. Los datos obtenidos de la saliva producida por la glándula submandibular de individuos con distinta susceptibilidad a la aparición de

caries indican que la actividad de la proteasa es 3,8 veces mayor en los individuos menos propensos a las caries y que la MG1 de dichos individuos es más susceptible a la acción de la proteasa.²⁵ La habilidad de las mucinas para agregar bacterias se estudia evaluando la capacidad de inhibir la aglutinación de los eritrocitos por el *S. mutans* y *S. sanguis*. En el Cuadro 2 se muestra el efecto inhibitorio de MG1 y MG2 proveniente de individuos con baja y alta susceptibilidad a las caries sobre la aglutinación de los glóbulos rojos inducida por el *S. mutans*. El sitio de adherencia de las bacterias está relacionado con las cadenas de carbohidratos, pero como estas cadenas son iguales en ambos tipos de mucina se asume que también participan las regiones libres no glicosiladas de la molécula.

Los grupos sulfato, que se encuentran en las cadenas de carbohidratos de las mucinas, les confieren carácter aniónico a las glicoproteínas, promueven la interacción con la mucosa bucal y el esmalte dental y afectan las propiedades fisicoquímicas y funcionales, como la viscosidad y la lubricación. En estudios comparativos se evaluó la habilidad agregante de la MG2 y de sus fracciones neutras y ácidas. Los resultados demostraron que la capacidad agregante de la mucina es debida a su fracción ácida (Cuadro 3).²⁵

Las mucinas se adhieren a la mucosa bucal e interactúan con otras moléculas formando una matriz que recluta otras proteínas protectoras como la IgA, la lactoferrina y la lisozima. Constituyen el 28,4% de la cubierta mucosa en los pacientes resistentes a las caries y el 25,3% en los pacientes susceptibles. La cubierta mucosa de los pacientes resistentes a las caries tiene mayor contenido de MG2 mientras que en los pacientes susceptibles se observa la misma proporción de ambos tipos de mucina (Fig. 5).²⁵

Se identificó un receptor para las mucinas salivales en la mucosa bucal con una Kd de 1.1 μ M y un Bmax de 7.68 nmol/mg de proteína. Las cadenas de carbohidratos son esenciales para la unión (Fig. 6). La ruptura de la interacción de las mucinas con la mucosa, por las glicosidasas bacterianas, deja el epitelio vulnerable al ambiente hostil de la cavidad bucal y facilita la formación de lesiones y ulceraciones.²⁵

El calcio es un importante elemento regulador de la actividad celular y su entrada a las células excitables y secretoras está finamente controlada a través de mecanismos que involucran canales voltaje o receptor dependientes. Los datos obtenidos en estudios con canales de calcio de la mucosa bucal indican que las mucinas provenientes de la saliva humana son capaces de modular la actividad de los canales de calcio del tejido mucoso de la boca.²⁵ Los estudios demostraron que

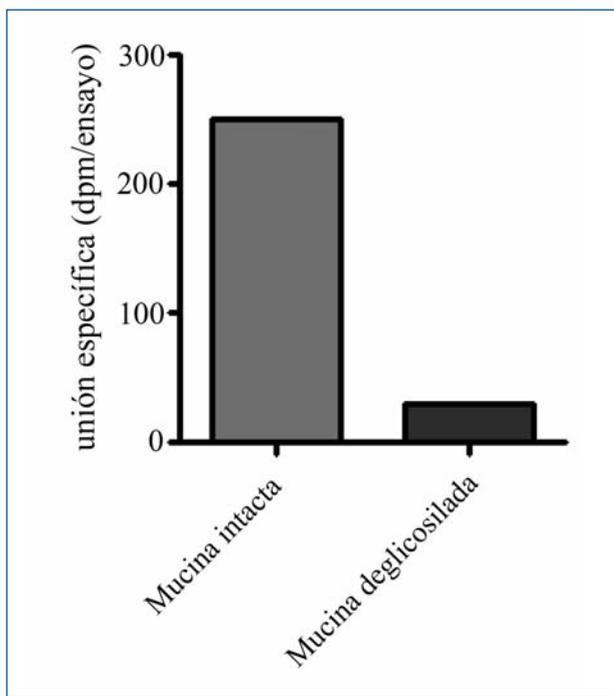


Fig. 6. Efecto de la deglicosilación sobre la unión de las mucinas a su receptor en la superficie mucosa (Adaptación de la cita 25).

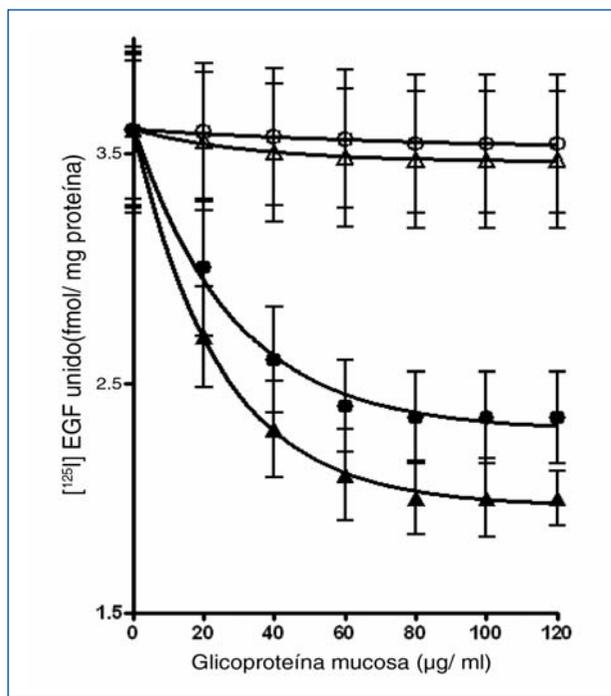


Fig. 7. Efecto de de las mucinas de alto y bajo peso molecular sobre la unión del EGF a los canales de calcio de la mucosa bucal. ○ MG1 intacta; ● MG2 intacta; ▲ MG1 ácida; p MG2 ácida. (Adaptación de la cita 25).

la capacidad de las mucinas de inhibir la entrada de calcio se relaciona con la fracción ácida de la molécula y la presencia del ácido siálico y el sulfato (Fig. 7).²⁵ La activación del receptor del EGF induce la entrada de calcio por los canales operados por el receptor y las mucinas, al unirse al EGF, impiden la activación del receptor y regulan la entrada de calcio previniendo la injuria de la mucosa (Fig. 8).²⁵

Las mucinas salivales no sólo participan en los mecanismos de defensa de la mucosa bucal sino que también intervienen en los mecanismos de defensa de la mucosa esofágica. Este hecho se demostró al comprobar que los estímulos intraluminales, químicos o mecánicos en el esófago, inducían un aumento de la secreción de mucinas salivales (Fig. 9).²⁰

Los epitelios del tracto gastrointestinal y respiratorio están expuestos a numerosas sustancias ambientales que pueden dar origen a la formación de radicales libres, que son los derivados oxigenados más dañinos producidos por los organismos vivos. Los estudios *in vitro* demostraron que las mucinas provenientes de la glándula submandibular bovina, son capaces de neutrali-

zar los radicales libres. La función protectora se debe a una interacción directa del radical libre con el ácido siálico presente en la molécula de mucina. De esta manera la secreción de mucinas constituye una respuesta biológica frente a la agresión oxidativa producida por sustancias contaminantes o xenobióticas del ambiente, que son barridas por la gran cantidad de residuos de ácido siálico presentes en la molécula de mucina que forma parte del mucus que cubre las superficies epiteliales del tracto respiratorio y gastrointestinal.¹⁶

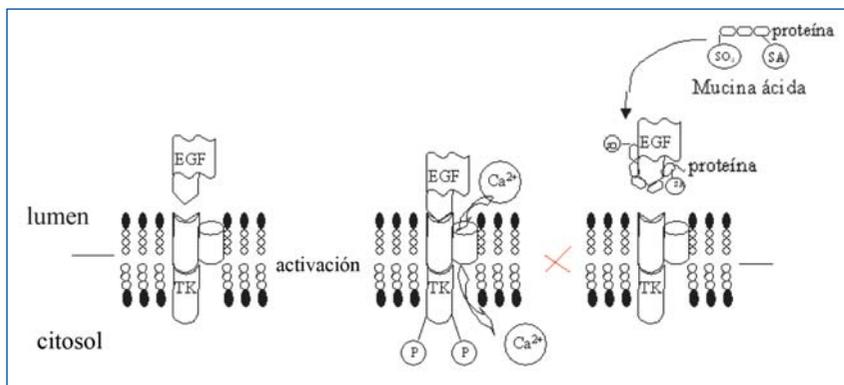


Fig. 8. Representación esquemática del mecanismo inhibitorio de las mucinas ácidas sobre la activación de los canales de calcio inducida por el EGF. La unión del EGF a su receptor en el complejo del canal de calcio provoca la activación de la tirosina quinasa que induce la apertura del canal. Las mucinas, al interactuar con el EGF, interfieren en la unión con el receptor e impiden la activación de la tirosina quinasa y la apertura del canal. (Adaptación de la cita 25).

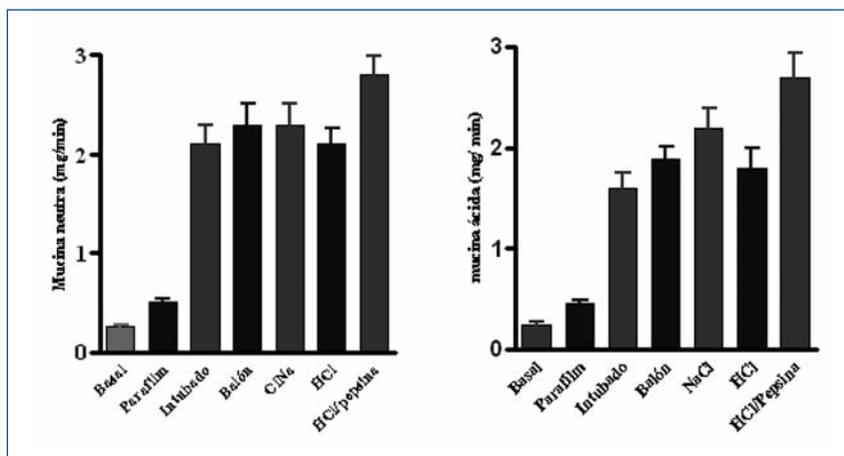


Fig. 9. Secreción de mucina neutra (A) y ácida (B) durante los estímulos mecánicos y químicos (NaCl; HCl) en el esófago de individuos sanos. (Adaptación de la cita 20).

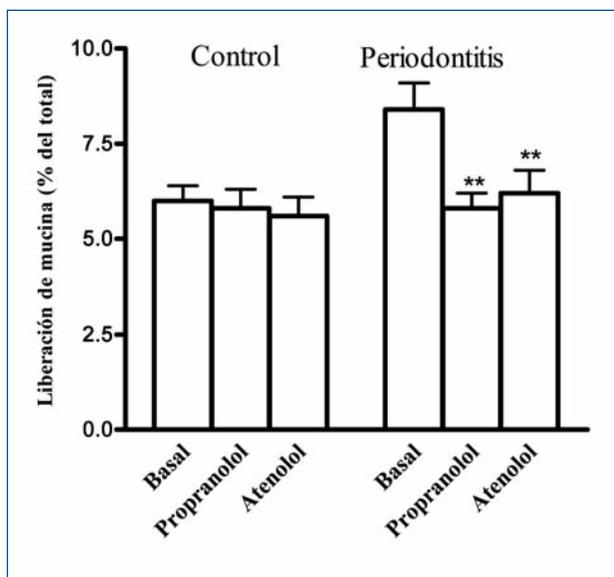


Fig. 10. Secreción basal de mucina por la glándula submandibular de ratas controles y con periodontitis experimental y efecto del propranolol y el atenolol ambos en una concentración de 5×10^7 M. (Tomada de la cita 6).

en el SS MG1 tiene disminuida su capacidad de retener líquido lo que afecta tanto la secreción como la retención de agua en la saliva.¹⁹

La fibrosis quística, otra enfermedad autoinmune con repercusión en la cavidad bucal, se caracteriza por disturbios en el transporte iónico y en la respuesta secretora de mucina a la estimulación β -adrenérgica.¹³

Los pacientes con enfermedad periodontal asociada al *Agreggati bacter actinomycetemcomitans* (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*) presentan una disminución en la concentración salival de MG2, lo cual estaría asociado a una

menor capacidad de defensa de la saliva, ya que las mucinas interactúan con estas bacterias impidiendo que se adhieran a la mucosa bucal. Este hecho aumentaría la susceptibilidad de estos pacientes para contraer la enfermedad.⁹ Por otro lado, estudios realizados con el lipopolisacárido de la *Porphyromonas gingivalis*, otra bacteria productora de enfermedad periodontal, demostraron que inhibe la síntesis de mucina por las células de los acinos de las glándula sublingual, comprometiendo el mecanismo de defensa pre-epitelial de la mucosa bucal y afectando la progresión de la enfermedad periodontal.²⁹

Utilizando un modelo de enfermedad periodontal en la rata se observó que a los 22 días de producida la periodontitis la secreción basal de mucina, secretada por la glándula submandibular, está aumentada (Fig. 10). Este aumento está relacionado con una estimulación de la rama simpática del sistema nervioso autónomo, provocada por los mediadores de la inflamación, siendo un ejemplo de la interacción del sistema nervioso simpático con el sistema inmune. Estos resultados podrían indicar que en una primera etapa de la enfermedad periodontal las glándulas salivales participan en los mecanismos de defensa aumentando la secreción de mucina.⁶

RELACIÓN ENTRE LAS MUCINAS SALIVALES Y LAS PATOLOGÍAS DE LA CAVIDAD BUCA

En los pacientes con síndrome de Sjögren (SS), en quienes se observa una marcada xerostomía, la concentración de MG1 es indirectamente proporcional al flujo salival en reposo. Esto podría deberse a un aumento relativo de la concentración de la mucina debido a la disminución del volumen líquido o bien, que la estructura de MG1 se haya alterado y como consecuencia de ello, haya perdido su capacidad de retener líquidos. Debido a que en los pacientes con SS no se encuentra la misma relación entre el flujo de saliva en reposo y la concentración de otras proteínas, se debe asumir que

CONCLUSIONES

1. En la saliva se encuentran 2 tipos de mucinas, MG1 y MG2, que difieren en su estructura química, están codificadas en distintos genes y cumplen distintas funciones de acuerdo a sus propiedades físico-químicas.
2. La estimulación simpática y parasimpática de la glándula submandibular provoca la secreción de mucina por mecanismos similares a los observados en el antro gástrico.
3. MG1, al igual que las mucinas de otros órganos, se adhiere a la superficie de la mucosa de la cavi-

- dad bucal formando una película que la protege y lubrica.
4. MG2 interactúa con los microorganismos en solución, provocando su aglutinación y cuando están absorbidos a una superficie sólida, provocan su adherencia.
 5. MG1 tiene más afinidad por la hidroxiapatita que MG2, no es desplazada por las cistatinas y contribuye a la formación de una barrera permeable que protege el tejido de la desmineralización.
 6. La mayor expresión de MG2 en la saliva se asocia con una mayor resistencia a las caries.
 7. En pacientes con enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren y la fibrosis quística, se observan alteraciones en la función y liberación de las mucinas salivales.
 8. Los pacientes con enfermedad periodontal presentan una disminución en la concentración salival de mucinas.
 9. Los estudios experimentales, que utilizan un modelo de enfermedad periodontal en la rata, demuestran un incremento en la secreción basal de mucina a los 22 días de provocada la periodontitis.
 10. Quedaría un interrogante frente a la relación de las mucinas con la enfermedad periodontal: ¿La disminución en la concentración de mucinas favorece la enfermedad periodontal? o ¿La disminución en la concentración de mucinas es una consecuencia de la enfermedad periodontal que altera el funcionamiento de las glándulas salivales?

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. *J Histochem Cytochem* 1993;41:1479-1485.
2. Bai CH, Song SY, Kim YD. 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;34:203-206.
3. Becerra L, Soares RV, Bruno LS, Siqueira CC, Oppenheim FG, Offner GD, Troxler RF. Patterns of secretion of mucins and non-mucin glycoproteins in human submandibular / sublingual secretion. *Arch Oral Biol* 2003;48:147-154.
4. Bolsher JGM, Groenik J, Van der Kwaak JS, Van der Keijbus PAM, Van't Hof W, Veerman ECI, Nieuw Amerongen. Detection and quantification of MUC7 in submandibular, sublingual, palatine, and labial saliva by anti-peptide antiserum. *J Dent Res* 1999;78:1362-1369.
5. Busch L, Borda E. Signaling pathways involved in pilocarpine-induced mucin secretion in rat submandibular glands. *Life Sci* 2007;80:842-851.
6. Busch L, Sterin-Borda L, Borda E. β -adrenoceptor alterations coupled with secretory response and experimental periodontitis in rat submandibular glands. *Arch Oral Biol* 2008;53:509-516.
7. Fleming N, Mellow L. Arachidonic acid stimulates intracellular calcium mobilization and regulates protein synthesis, ATP levels and mucin secretion in submandibular gland cells. *J Dent Res* 1995;74:1295-1302.
8. Gray T, Nettesheim P, Loftin Ch, Koo JS, Bonner J, Peddada S, Langenbach R. Interleukin-1 β -induced mucin production in human airway epithelium is mediated by cyclooxygenase-2, prostaglandin E₂ receptors, and cyclic AMP-protein kinase A signalling. *Mol Pharmacol* 2004;66:337-346.
9. Groenink J, Walgreen-Waterings E, Nazmi K, Bolsher JGM, Veerman ECI, van Winkelhoff AJ, Nieuw Amerongen AV. Salivary lactoferrin and low-M_r mucin MG2 in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. *J Clin Periodontol* 1999;26:269-275.
10. Hong-Ja K, Sung-Koo L, Myung-Hwan K, Dong-Wan S, Young li M. Cyclooxygenase-2 mediates mucin secretion from epithelial cells of lipopolysaccharide-treated canine gallbladder. *Digest Dis Sci* 2003;48:726-732.
11. Klinkspoor JH, Tytgat GNJ, Lee SP, Groen AK. Mechanism of bile salt-induced mucin secretion by cultured dog gallbladder epithelial cells. *Biochem J* 1996;316:873-877.
12. Liu P, Denny PA, Denny P. The effect of ageing on parenchymal cell populations in adult female mouse submandibular gland. *Arch Oral Biol* 2000;45:585-592.
13. McPherson MA, Pereira MMC, Mills CL, Murray KJ, Dormer RL. A cyclic nucleotide PDE5 inhibitor corrects defective mucin secretion in submandibular cells containing antibody directed against the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein. *FEBS Letters* 1999;464:48-52.
14. Nakahari T, Fujiwara S, Shimamoto Ch, Kojima K, Katsu KI, Imai Y. cAMP modulation of Ca²⁺-regulated exocytosis in Ach-stimulated antral mucous cells of guinea pig. *AJP- GI* 2002;282: 844-856.
15. Nakahari T, Ito S, Yoshida H, Furuya E, Imai Y. Accumulation of cAMP evoked by acetylcholine stimulation in rat submandibular acinar cells: observation of exocytosis, fluid secretion and [Ca²⁺]. *Exp Physiol* 2000;85:159-169.
16. Ogasawara Y, Namai T, Yoshino F, Lee M, Ishii K. Sialic acid is an essential moiety as a hydroxyl radical scavenger. *FEBS Letter* 2007; 581: 2473-2477.
17. Ohnishi A, Shimamoto Ch, Katsu KI, Ito S, Imai Y, Nakahari T. EP1 and EP4 receptors mediate exocytosis evoked by prostaglandin E₂ in guinea-pig antral mucous cells. *Exp Physiol* 2001;86:451-460.
18. Proctor GB, Carpenter GH, Segawa A, Garrett JR, Ebersole L. Constitutive secretion of immunoglobulin A and other proteins into lumina of unstimulated submandibular glands in anaesthetised rats. *Exp Physiol* 2003;88:7-12.
19. Saari H, Halinen S, Ganlöv K, Sorsa T, KontinenYT. Salivary mucous glycoprotein MG1 in Sjögren's syndrome. *Clin Chim Acta* 1997;259:83-96.
20. Sarosiek J, Rourk RM, Piascik R, Namiot Z, Hetzel DP, McCallum RW. The effect of esophageal mechanical and chemical stimuli on salivary mucin secretion in healthy individuals. *Am J Med Sci* 1994;308:23-31.
21. Schenkels LCPM, Gururaja TL, Levine JM. Salivary mucins: their role in oral mucosal barrier function and drug delivery. In: Rathbone MJ, editor. Oral mucosal drug delivery. Hamilton, New Zealand: Marcel Dekker, Inc; 1996, pp 19-220.
22. Shimamoto Ch, Fujiwara S, Kato M, Ito S, Katsu KI, Mori I, Nakahari T. Inhibition of Ach-stimulated exocytosis by NSAIDs in guinea pig antral mucous cells: autocrine regulation of mucin secretion by PGE₂. *AJP-GI* 2005;288:39-47.
23. Shimamoto Ch, Hirata I, Umegaki E, Takiuchi H, Hiraike Y, Fujiwara S, Katsu KI. Gastric mucosal cell production by epidermal growth factor in primary monolayer culture of guinea pig gastric mucous cells. *J Gastroenterol* 2003;38:727-733.
24. Shimin LI, Intini G, Bobek LA. Modulation of MUC7 mucin expression by exogenous factors in airway cells *in vitro* and *in vivo*. *Am J Respiratory Cell Mol Biol* 2006;35:95-101.

25. Slomiany BL, Murty LN, Piotrowski J, Slomiany A. Salivary mucins in oral mucosal defense. *Gen Pharmac* 1996;27:761-771.
26. Slomiany BL, Murty VLN, Slomiany A. Structural features of carbohydrate chains in human salivary mucins. *Int J Biochem* 1993;25:259-265.
27. Slomiany BL, Slomiany A. Gastric mucin secretion in response to β -adrenergic G protein-coupled receptor activation is mediated by SRC kinase-dependent epidermal growth factor receptor trans-activation. *J Physiol Pharmacol* 2005;56:247-258.
28. Slomiany BL, Slomiany A. Nitric oxide interferes with salivary mucin synthesis: involvement of ERK and P38 mitogen-activated protein kinase. *J Physiol Pharmacol* 2002;53:325-336.
29. Slomiany BL, Slomiany A. Platelet-activating factor mediates *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide interference with salivary mucin synthesis via phosphatidylinositol 3-kinase-dependent constitutive nitric-oxide synthase activation. *J Physiol Pharmacol* 2004;55:85-98.
30. Tabak LA. In defense of the oral cavity: structure, biosynthesis and function of salivary mucins. *Annu Rev Physiol* 1995;57: 547-564.
31. Takeyama K, Dabbagh K, Lee HM, Agusti C, Lausier JA, Ueki IF. Epidermal growth systems regulates mucin production in airways. *Proc Natl Acad Sci* 1999;96:3081-3086.
32. Wickström C, Christersson C, Davies JR, Carlstedt I. Macromolecular organization of saliva: identification of "insoluble" MUC5B assemblies and non-mucin proteins in the gel phase. *Biochem J* 2000;351:421-428.
33. Wickström C, Davies JR, Eriksen G, Veerman ECI, Carlstedt I. MUC5B is a major gel-forming oligomeric mucin from human salivary gland, respiratory tract and endocervix: identification of glycoforms and C-terminal cleavage. *Biochem J* 1998;334:685-693.

Dirección para correspondencia

Cátedra de Farmacología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires.

Marcelo T. de Alvear 2142 (C1122AAH)

E-mail: lucybusch@yahoo.es