

Biomédica

Revista del Instituto Nacional de Salud

PUBLICACIÓN ANTICIPADA EN LINEA

El Comité Editorial de *Biomédica* ya aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta los conceptos de los pares académicos que lo evaluaron. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo.

Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos pero, por favor, recuerde que la versión impresa final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Citación provisional:

Alwiraikat-Flores AF, Octavio-Aguilar P. Regulación del calcio por SERC-A antes y durante la enfermedad de Alzheimer. *Biomédica*. 2023;43 (1).

Recibido: 25-08-22

Aceptado: 20-02-23

Publicación en línea: 06-03-23

Regulación del calcio por SERC-A antes y durante la enfermedad de Alzheimer

Calcium regulation by SERC-A before and during Alzheimer disease

SERC-A en la enfermedad de Alzheimer

Alamira Farah Alwiraikat-Flores, Pablo Octavio-Aguilar

Laboratorio de Genética, Área Académica de Biología, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Hidalgo, México

Correspondencia:

Pablo Octavio-Aguilar, Laboratorio de Genética, Área Académica de Biología, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Carretera Pachuca-Tulancingo, km 4.5, Ciudad del Conocimiento, Col. Carboneras, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México. C.P. 42184.

pablo_aguilar9900@uaeh.edu.mx.

Tel: +527717229375

Contribución de los autores:

Alamira Farah Alwiraikat-Flores: investigación documental y redacción del manuscrito.

Pablo Octavio-Aguilar: análisis y redacción del manuscrito.

Hay muchos factores implicados en la incidencia de la Enfermedad de Alzheimer que, en combinación, terminan por impedir o dificultar las funciones neuronales normales. Actualmente, poco se conoce sobre la regulación del calcio, antes y durante la enfermedad. La inestabilidad interna de los niveles de calcio se asocia a un mayor riesgo vascular, condición prevalente en un alto número de individuos ya comprometidos por la Enfermedad de Alzheimer. Esta revisión proporciona una reevaluación de los mecanismos moleculares de la ATPasa dependiente de Ca^{2+} del retículo sarcoendoplásmico (SERC-A) en la enfermedad y analiza los aspectos más destacados de la función de los canales de calcio dependientes de voltaje, de esta manera se podrán abrir nuevas alternativas de tratamiento. Estos mecanismos de regulación son clínicamente relevantes ya que la función irregular de SERC-A ha sido implicada en patologías de la función cerebral.

Palabras clave: enfermedad de Alzheimer; ATPasas transportadoras de calcio; trastornos del metabolismo del calcio; receptor de N-Metil-D-aspartato; retículo endoplásmico.

There are many factors involved in the incidence of Alzheimer's disease that, in combination, impede or hinder normal neuronal functions. Little is currently known about calcium regulation before and during the disease. Internal instability of calcium levels is associated with increased vascular risk, a prevalent condition in a high number of individuals already compromised by Alzheimer's diseases. This review provides a reevaluation of the molecular mechanism of the sarco-endoplasmic reticulum calcium ATPase (SERCA) in the disease and discusses salient aspects of voltage-gated calcium channel function, in these ways new alternatives could be open for its treatment. These regulation mechanisms are clinically relevant since the irregular functions of SERCA have been implicated in pathologies of brain function.

Keywords: Alzheimer disease; calcium-transporting ATPases; calcium metabolism disorders; N-Methyl-D-aspartate receptor; endoplasmic reticulum.

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia humana, sobre todo en mayores de 60 años. Actualmente, más de 46 millones de personas en el mundo sufren de EA y se estima que para 2050 este número aumente a más de 131 millones (1,2).

Esta enfermedad se debe a la pérdida progresiva de neuronas en diferentes partes del cerebro, lo que causa atrofia neurológica principalmente del hipocampo, estructuras corticales y límbicas; modificaciones patológicas que solo pueden ser evaluadas post-mortem. Hay muchos factores implicados en la aparición de esta enfermedad, sobre todo si dificultan las funciones neuronales normales como los accidentes vasculares, condiciones de estrés prolongado, falta de estímulos externos de refuerzo en el aprendizaje (2-4). Además de factores ambientales que pueden provocar anomalías en el citoesqueleto (colchicina, genotoxicidad por plomo, etc.) o elementos endócrinos asociados con la expresión sexual, puesto que las mujeres presentan una mayor prevalencia (5,6); además de la edad, ya que aparece en un 50% de los casos en personas mayores de 80 años y en un 15% entre los 65-80 años (7).

Por lo tanto, la EA no es una patología que pueda ser explicada por un único evento anómalo, sino que es resultado de la conjunción entre factores extrínsecos, como los ya mencionados, y alteraciones intrínsecas de la proteína β -amiloide ($A\beta$) (no en todos los casos), la acumulación de agregados proteicos sobre vainas de mielina o núcleos nerviosos, procesos asociados con la cascada inflamatoria, daño neuronal oxidativo por disfunción mitocondrial, alteraciones proteicas de la molécula Tau, la formación de ovillos neurofibrilares, fallo sináptico y agotamiento de neurotransmisores, así como la herencia autosómica dominante del alelo 4 de

la apolipoproteína E (APOE ϵ 4) y mutaciones en las proteínas precursora amiloide (PPA) y presenilina-1 y 2; correlacionadas con casos de EA precoz familiar (4,8,9). En cualquier caso, la manifestación clínica de la patología se asocia con una compleja progresión neurodegenerativa que produce un deterioro de la memoria y pérdida de otros procesos cognitivos y no cognitivos (10).

En general, varios trastornos neurológicos, incluyendo Parkinson y Alzheimer, se vinculan por incidencia con desórdenes cardiovasculares, pero los elementos moleculares relacionados entre ambos procesos no se han delimitado apropiadamente, aunque se mencionan cambios osmóticos mediados por Ca $^{2+}$ posteriores a los desórdenes mencionados (11). De allí que la inestabilidad celular de los niveles de calcio se asocia con un mayor riesgo vascular y su regulación abre una amplia gama de tratamientos para enfermedades renales, trasplantes y problemas cardiacos (12-14), aunque, actualmente poco se conoce sobre la regulación del calcio antes y durante la EA y si esta se relaciona con la vascularización. En este trabajo se revisan los mecanismos moleculares de la regulación del Ca $^{2+}$ durante la enfermedad de Alzheimer con el fin de establecer si las ATPasas, específicamente la dependiente de Ca $^{2+}$ del retículo sarcoendoplásmico (SERCA) podría ser un posible blanco terapéutico para el tratamiento.

El calcio como regulador del potencial sináptico

La función neuronal parte de emitir y recibir señales que se propagan a través de la membrana celular por cambios en la permeabilidad plasmática. Como consecuencia, se desarrolla un potencial eléctrico que se propaga a lo largo de toda la neurona presináptica hasta la liberación de señales químicas en la

hendidura o sinapsis, que permiten la transición de la señal hacia las terminales dendríticas de la neurona postsináptica donde se encuentran los receptores de tales señales (15).

Durante este proceso, la llegada de un potencial de acción al terminal presináptico induce la despolarización de la membrana en esa zona, lo que provoca que se abran los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje (VGCC), receptores de N-metil-D-aspartato (NMDAR) y receptores de acetilcolina nicotínicos Alpha 7 (nAChR); generando que la concentración de Ca^{2+} citosólico de neuronas en reposo, que oscila entre 50 a 300 nM, aumente hasta el orden de μM en la zona activa durante algunos microsegundos. Este incremento súbito es necesario para la sincronización en la liberación de neurotransmisores a la hendidura presináptica. Después, para recuperar el potencial de reposo es necesario reducir el nivel de Ca^{2+} citosólico de nuevo, para lo cual se requiere la acción de bombas de Ca^{2+} como la bomba $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ de la membrana plasmática (NCX) y la ATPasa de Ca^{2+} de la membrana plasmática (PMCA). Además, es posible secuestrar el exceso del ion en la luz del Retículo Endoplásmico (RE) mediante bombas utilizan ATP para capturar el Ca^{2+} en estos depósitos intracelulares hasta alcanzar el potencial previo a la liberación (figura 1) (16,17).

Aun cuando las bombas de Ca^{2+} tienen una baja concentración en las células nerviosas, desempeñan un papel fundamental en el metabolismo y la fisiología de las mismas, controlando procesos que dependen de la amplitud, la frecuencia y la localización subcelular de las señales de Ca^{2+} (17,18), como la plasticidad neuronal, el impulso nervioso, el envejecimiento neuronal o la apoptosis (19). Numerosas enfermedades neurológicas, entre ellas la EA, llevan consigo una

alteración de la homeostasis de Ca^{2+} o deficiencias en el funcionamiento de las bombas (19).

Las ATPasas transportadoras de Ca^{2+} y su papel en las neuropatías degenerativas

La entrada capacitiva de Ca^{2+} (CCE, por sus siglas en inglés) es esencial para la homeostasis del Ca^{2+} . Mantiene el Retículo Endoplásmico (RE) con concentraciones adecuadas y funcionales, siendo así este orgánulo el principal reservorio de calcio celular, posibilitando una señalización sostenida por movilización del ion. La CCE se basa en un mecanismo de retroalimentación activado por la disminución del Ca^{2+} en el interior del RE que desencadena la entrada de Ca^{2+} a través de la membrana plasmática (20-22).

Las moléculas de interacción estromal (STIM por sus siglas en inglés) así como el producto de expresión del gen *Orai1*, proteína estructural del canal iónico selectivo de calcio activado por la liberación de calcio 1, son los principales actores en la CCE. STIM detecta el contenido de Ca^{2+} en el interior del RE y cuando disminuye, activa la transcripción de *Orai1* que traduce en un canal de calcio operado por almacenes intracelulares (SOC) en la membrana plasmática. El destino final del Ca^{2+} que entra no es el citosol sino el RE, que se rellena muy eficientemente con él (23,24). La ATPasa de Ca^{2+} del retículo sarcoendoplásmico (SERC-A) es el tercer elemento de la CCE, al que está estrechamente acoplado. La estrecha proximidad entre el SOC y la SERC-A favorece el rápido bombeo de Ca^{2+} desde los microdominios de alto Ca^{2+} generados en la boca citoplasmática del SOC hacia el RE (25) (figura 1).

Las ATPasas transportadoras de Ca^{2+} presentan una alta afinidad y son responsables del transporte activo del ion a expensas de la hidrólisis de ATP en distintos tipos de membranas celulares. Se han identificado tres familias: la Ca^{2+} -ATPasa de Retículo Sarcoplásmico (SERC-A), la Ca^{2+} -ATPasa de membrana plasmática (PMCA) y la Ca^{2+} -ATPasa de vías secretoras (SPCA), además de otros miembros de la familia especializados en el intercambio de iones H^+/K^+ , Na^+/K^+ (25,26).

SERC-A, es una proteína anfifílica, integrada en las membranas del retículo sarcoplásmico que transporta 2 iones Ca^{2+} desde el citoplasma al lumen de esos compartimentos utilizando la energía de hidrólisis del ATP en presencia de Mg^{2+} (26). Esta proteína se identificó y purificó por primera vez en retículo sarcoplásmico de músculo esquelético, en donde se encuentra la isoforma SERC-A1 que constituye el 90% del total de proteínas de membrana y desempeña un papel muy importante en la contracción/relajación muscular, aunque con el tiempo se han descrito varias otras isoformas en diferentes tejidos (27).

La proteína está constituida por unos 1000 aminoácidos con un peso molecular de 110 kDa. Presenta los extremos N-terminal y C-terminal hacia el citoplasma (SERC-A1, 2a y 3), ocasionalmente el C-terminal se orienta hacia el lumen (SERC-A2b), tiene 10 (SERC-A1, 2a y 3) a 11 (SERC-A 2b) dominios transmembranales que también conforman el canal de calcio, además de una cabeza globular constituida por 2 dominios citoplasmáticos, uno de los cuales es el dominio catalítico, que es donde se encuentra un residuo de ácido aspártico que se fosforila durante la activación y el sitio de unión de ATP (figura 2) (26-28).

Las isoformas 1, 2 y 3 se producen por tres genes altamente conservados localizados en diferentes cromosomas, que además generan diversidad adicional mediante el procesamiento alternativo de los RNA mensajeros a partir de tres dominios localizados en el extremo COOH terminal (26). Hasta la fecha, se han identificado hasta 10 isoformas de SERC-A a nivel de proteína con alta especificidad por tejido y por etapa del desarrollo (27).

La isoforma SERC-A1 es específica de adultos mientras que la forma B es propia de neonatos, ambas difieren en su región C-terminal (28). Son específicas del músculo esquelético de contracción rápida donde contribuyen al flujo de Ca^{2+} implicado en la contracción/relajación muscular, siendo la SERC-A1a el 90% de la proteína total en músculo estriado. Estas variantes son codificadas por el gen *ATP2A1* localizado en la región cromosómica 16p12 (29).

Mutaciones autosómicas recesivas en el gen *ATP2A1* se han asociado con la enfermedad de Brody en humanos (30), una miopatía rara y hereditaria caracterizada por un aumento perjudicial de la relajación del músculo esquelético durante el ejercicio y que produce rigidez y calambres. Llama la atención que la ataxia asociada con la EA tenga una sintomatología similar.

La SERC-A2b es la principal isoforma del tejido nervioso (31), aunque también se localiza en músculo liso y en tejidos no musculares como la piel. Mutaciones en SERC-A2b autosómicas dominantes están asociadas a la enfermedad de Darier en humanos (32), una alteración de la piel caracterizada por pérdida de adhesión entre las células epidérmicas y una queratinización anormal. En algunas familias con esta enfermedad se han descrito además problemas neuropsiquiátricos como epilepsia, esquizofrenia, desorden bipolar y depresión (33).

Llama la atención que los mRNA generados por recombinación de intrones alternativa para la isoforma SERC-A2a son mucho menos estables que sus contrapartes del tejido muscular, por lo que se asume que el sistema de transporte de calcio es mucho más sensible en tejido nervioso (34).

Por otro lado, la disminución en la expresión de este canal induce dolor neuropático. La inhibición del canal causa hiperexcitación neuronal, lesión nerviosa, estrés del RE, activación de células gliales satélite y alodinia mecánica (dolor debido a estímulos que normalmente no son dolorosos). Por lo anterior, los activadores de SERC-A2b tienen el potencial para el tratamiento terapéutico del dolor neuropático. Lo más importante de esta propuesta es que la sobreexpresión de SERC-A-2b después de lesiones por constricción crónica, produce un alivio a largo plazo de la alodinia mecánica y térmica acompañada de restauración morfológica y funcional del tejido nervioso a través del alivio del estrés del RE (35), por ello su uso en EA permitiría la recuperación neurológica funcional, al menos parcialmente.

Estrategia terapéutica para Alzheimer basada en la regulación de SERC-A

El bajo Ca^{2+} del RE, junto con el aumento del Ca^{2+} citosólico, se ha establecido como una de las principales causas de la apoptosis inducida por el estrés del RE (36). Aunque hay varias evidencias que muestran que $A\beta$ afecta a la homeostasis del Ca^{2+} , los datos emergentes sugieren que los almacenes de Ca^{2+} del RE están significativamente implicados en la producción de $A\beta$ y en la fosforilación de tau durante la EA.

Desafortunadamente hasta el momento no hay cura para la EA. Las únicas terapias aprobadas son los moduladores de neurotransmisores, que consisten en

inhibidores de la colinesterasa y el antagonista del NMDAR, la memantina.

Aunque estos tratamientos se dirigen a los síntomas de la EA y pueden proporcionar cierto alivio y comodidad a los pacientes, no detienen la progresión de la enfermedad en sí. La única característica que se ha correlacionado sistemáticamente con la progresión de la demencia es la pérdida de neuronas en los cerebros con la EA (37).

De hecho, los cerebros de personas con EA muestran un recuento de neuronas 3 veces menor en el hipocampo en comparación con los cerebros de edad normal (38). Por lo tanto, existe una clara necesidad de terapias que puedan dirigirse a este mecanismo de progresión de la EA. Recientemente se ha informado sobre la capacidad del activador alostérico de SERC-A, CDN1163, para aliviar la acinesia parkinsoniana en ratas (39) y se reporta de una eficacia convincente en el modelo de ratón transgénico para el precursor de la proteína amiloide y para la presenilina-1 (APP/PS1) con EA (40). Ambas proteínas se encuentran implicadas en la secreción del complejo gamma y la producción de A β en respuesta al estrés del RE que además induce una respuesta inflamatoria relacionada con la patogénesis de varias enfermedades (41). Recientemente, la administración de terapia génica a la SERC-A ha aliviado el estrés del RE en modelos animales (42,43).

El mencionado estrés induce la modificación del plegamiento de varias proteínas (UPR por sus siglas en inglés) que implica tanto respuestas inmediatas en los patrones de fosforilación celular, así como como cambios posteriores en la expresión de cientos de genes diana (44). El propósito de estos efectos adaptativos es restaurar la homeostasis celular, o al menos intentarlo. Sin

embargo, si el estrés provocado es prolongado, la UPR puede desencadenar el programa de muerte celular apoptótica dentro de la célula, que en caso de neuronas antecede incluso a la acumulación de A β y está directamente relacionado con la señalización proinflamatoria (45,46). En todo caso, la vía afectada inicia con SERC-A y termina con dos vías de muerte neuronal.

El aumento de la actividad de la SERC-A mantiene el calcio del RE y, por tanto, la función del RE, a pesar de los factores de estrés. Además, la activación de la SERC-A puede secuestrar más Ca $^{2+}$ citosólico y evitar la apoptosis inducida por la señalización mitocondrial. Todos estos factores apuntan a que la activación farmacológica de la SERC-A tendrá un impacto significativo en el tratamiento de la EA (42).

Esto ya ha sido probado en líneas celulares CSM14.1, obtenidas desde neuronas progenitoras estriatales de rata previamente tratadas con Tapsigargina (TG), un inductor conocido de estrés del RE que descarga los depósitos del lumen en el RE por inhibición específica de SERC-A (47). Un pretratamiento con el compuesto de quinolina-amida CDN11163, fármaco inductor de la actividad de SERC-A, mostró la capacidad de rescatar a las células del proceso apoptótico al reiniciar la función de la ATPasa. Este resultado se ha obtenido también en células HEK, HeLa y BMGK expuestas a TG y peróxido de hidrógeno como inductores de estrés del RE cuando se usa CDN1163 (47-49). De igual manera, al proporcionar el fármaco a ratas mutantes de SERC-A, que un principio aceleraron la pérdida de Ca $^{2+}$ por excitotoxicidad inducida por glutamato (un neurotransmisor estimulante de los canales NMDA); se logró atenuar el estrés del RE por agotamiento del ion (50). Por tanto, la estrategia terapéutica es clara: la activación de la SERC-A, con

CDN1163 o similares; rellenará las reservas de Ca^{2+} aliviando el estrés del RE y rescatará eficazmente a las neuronas lesionadas de la apoptosis.

Conclusión

El estrés ocasionado por una desregulación de los niveles de Ca^{2+} en el retículo endoplásmico de las neuronas ocasiona su apoptosis, por consecuencia es un factor determinante asociado con la E A. Por lo tanto, la estimulación de la ATPasa dependiente de Ca^{2+} del retículo sarcoendoplásmico (SERCA) podría ser un posible blanco terapéutico para el tratamiento de dicha enfermedad al reducir los niveles de Ca^{2+} en el citosol de las neuronas del hipocampo.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos que no existen conflictos de intereses con empresas, instituciones o personas y que este documento es producto de investigación original sin haber sido enviado previamente a ningún tipo de publicación.

Financiación

Esta investigación fue sustentada en su totalidad con recursos propios.

Referencias

1. **Prince M, Comas-Herrera A, Knapp M, Karagiannidou M.** World Alzheimer report 2016: improving healthcare for people living with dementia. London: Alzheimer's Disease International; 2016.
2. **Bermejo-Pareja F, Gómez de la CA, del Ser T, Contador I, Llamas-Velasco S, López-Arrieta JM, et al.** The health status: the ignored risk factor in dementia incidences. NEDICES cohort. Aging Clin Exp Res. 2022;34:1275-83. <https://doi.org/10.1007/s40520-021-02045-0>

3. **Delacourte A, Buee L.** Tau pathology: a marker of neurodegenerative disorders. *Curr Opin Neurol.* 2000;13:371-6.
<https://doi.org/10.1097/00019052-200008000-00002>
4. **Bondi MW, Edmonds EC, Salmon DP.** Alzheimer's disease: past, present, and future. *J Int Neuropsych Soc.* 2017;23:818-31.
<https://doi.org/10.1017/S135561771700100X>
5. **Cholerton B, Gleason CE, Baker LD, Asthana S.** Estrogens and Alzheimer's disease: the story so far. *Drugs Aging.* 2002;19:405-27.
<https://doi.org/10.2165/00002512-200219060-00002>
6. **Villarroya-Pastor MT** Alzheimer's disease: The women's profile. *Rev Neuro.* 2001;32:1178-81.
7. **Xu Z, Dong Y, Wang H, Culley DJ, Marcantonio ER, Crosby G, et al.** Age-dependent postoperative cognitive impairment and Alzheimer-related neuropathology in mice. *Sci Rep.* 2014;4:3766.
<https://doi.org/10.1038/srep03766>
8. **Creese B, Ismail Z.** Mild behavioral impairment: measurement and clinical correlates of a novel marker of preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2022;14:2. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00949-7>
9. **Ugbaja SC, Lawal MM, Kumalo HM.** An overview of beta-amyloid cleaving enzyme (BACE1) in Alzheimer's disease therapy: Elucidating its exosite-binding antibody and allosteric inhibitor. *Curr Med Chem.* 2022;29:114-35.
<https://doi.org/10.2174/0929867328666210608145357>

10. **Kim H, Fraser S.** Neural correlates of dual-task walking in people with central neurological disorders: a systematic review. *J Neurol.* 2022;269:2378-402
<https://doi.org/10.1007/s00415-021-10944-5>
11. **Firoz CK, Jabir NR, Khan MS, Mahmoud M, Shakil S, Damanhour GA, et al.** An overview on the correlation of neurological disorders with cardiovascular disease. *Saudi J Biol Sci.* 2015;22:19-23.
<https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2014.09.003>
12. **Akata T.** Cellular and molecular mechanism regulating vascular tone. Part 1: basic mechanisms controlling cytosolic Ca^{2+} concentration and the Ca^{2+} -dependent regulation of vascular tone. *J Anesth.* 2007;21:220-31.
<https://doi.org/10.1007/s00540-006-0487-5>
13. **Brandenburg VM, Krammann R, Gottsch C, Kaesler N.** Update on cardiovascular calcification. *Nephrologe.* 2017;12:168-72.
<https://doi.org/10.1007/s11560-017-0141-2>
14. **Severi S, Bolasco P, Badiali F, Concas G, Mancini E, Summa A, et al.** Calcium profiling in hemodiafiltration: a new way to reduce the calcium overload risk without compromising cardiovascular stability. *Int J Artif Organs.* 2014;37:206-14. <https://doi.org/10.5301/ijao.5000320>
15. **Haas JS.** A new measure for the strength of electrical synapses. *Front Cell Neurosci.* 2015; 9:378. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00378>
16. **Michaelis ML.** Ion transport systems and Ca^{2+} regulation in aging neurons. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;747:407-18. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1994.tb44425.x>

17. **Chami M, Checler F.** Alterations of the Endoplasmic Reticulum (ER) calcium signaling molecular components in Alzheimer's disease. *Cells.* 2020;1:2577.
<https://doi.org/10.3390/cells9122577>
18. **Berridge MJ.** Inositol trisphosphate and calcium signalling. *Nature.* 1993;361:315-25.
19. **Squier TC, Bigelow DJ.** Protein oxidation and age-dependent alterations in calcium homeostasis. *Front Biosci.* 2000;5:D504-26.
<https://doi.org/10.2741/squier>
20. **Mattson MP, LaFerla FM, Chan SL, Leissring MA, Shepel PN, Geiger JD.** Calcium signaling in the ER: its role in neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci.* 2000;23:222-9.
[https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)01548-4](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(00)01548-4)
21. **Pittman JK.** Vacuolar Ca²⁺ uptake. *Cell Calcium.* 2011;7:1-12.
<https://doi.org/10.1016/j.ceca.2011.01.004>
22. **Inesi G.** Sequential mechanism of calcium binding and translocation in sarcoplasmic reticulum adenosine triphosphatase. *J Biol Chem.* 1987;262:16338-42. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)49260-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)49260-5)
23. **Hasselbach W.** Relaxation and the sarcotubular calcium pump. *Fed Proc.* 1964; 23:909-12.
24. **MacLennan DH.** Purification and properties of an adenosine triphosphatase from sarcoplasmic reticulum. *J Biol Chem.* 1970;245:4508-18.
[https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)63820-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)63820-2)
25. **Manjarres IM, Rodríguez-García A, Alonso MT, García-Sancho J.** The Sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase (SERC-A) is the third element in

capacitative calcium entry. *Cell Calcium*. 2010;47:412-8.

<https://doi.org/10.1016/j.ceca.2010.03.001>

26. **Sweadner KJ, Donnet C.** Structural similarities of Na, k-ATPase and SERC-A, the Ca²⁺ ATPase of the sarcoplasmic reticulum. *Biochem J*. 2001;356:685-704. <https://doi.org/10.1042/0264-6021:3560685>
27. **Wuytack F, Raeymaekers L, Missiaen L.** Molecular physiology of the SERC-A and SPCA pumps. *Cell Calcium*. 2002;32:279-305.
<https://doi.org/10.1016/S0143416002001847>
28. **Periasamy M, Kalyanasundaram A.** SERC-A pump isoforms: Their role in calcium transport and disease. *Muscle Nerve*. 2007;35:430-42.
<https://doi.org/10.1002/mus.2074515>
29. **Callen DF, Baker E, Lane S, Nancarrow J, Thompson A, Whitmore S. et al.** Regional mapping of the Batten disease locus (CLN3) to human chromosome 16p12. *Am J Hum Genet*. 1991;49:1372–7.
30. **Odermatt A, Taschner PE, Khanna VK, Busch HF, Karpati G, Jablecki CK, et al.** Mutations in the gene-encoding SERC-A1, the fast twitch skeletal muscle sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase, are associated with Brody disease. *Nat Genet*. 1996;14:191-4. <https://doi.org/10.1038/ng1096-191>
31. **Salvador JM, Berengena M, Sepúlveda MR, Mata AM. et al.** Distribution of the intracellular Ca²⁺-ATPase isoform 2b in pig brain subcellular fractions and cross-reaction with a monoclonal antibody raised against the enzyme isoform. *J Biochem*. 2001;129:621-6.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a002899>

32. **Sakuntabhai A, Ruiz-Perez V, Carter S, Jacobsen N, Burge S, Monk S, et al.** Mutations in ATP2A2, encoding a Ca²⁺ pump, cause Darier disease. *Nat Genet.* 1999;21:271-7. <https://doi.org/10.1038/6784>
33. **Jones I, Jacobsen N, Green EK, Elvidge GP, Owen MJ, Craddock N.** Evidence for familial cosegregation of major affective disorder and genetic markers flanking the gene for Darier's disease. *Mol Psychiatry.* 2002;7:424-7. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000989>
34. **Misquitta CM, Ghosh P, Mwanjewe J, Grover AK.** Role of cis-acting elements in the control of SERC-A2b Ca²⁺ pump mRNA decay by nuclear proteins. *Biochem J.* 2005;388:291-7. <https://doi.org/10.1042/BJ20041568>
35. **Li SH, Zhao F, Tang QL, Xi CC, He J, Wang YJ, et al.** Sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase (SERC-A2b) mediates oxidation-induced endoplasmic reticulum stress to regulate neuropathic pain. *Br J Pharmacol.* 2022;179:2016-36. <https://doi.org/10.1111/bph.15744>
36. **Gallego-Sandín S, Alonso MT, García-Sancho J.** Calcium homeostasis modulator 1 (CALHM1) reduces the calcium content of the endoplasmic reticulum (ER) and triggers ER stress. *Biochem J.* 2011;437:469-75. <https://doi.org/10.1042/BJ20110479>
37. **Taipa R, Pinho J, Melo-Pires M.** Clinico-pathological correlations of the most common neurodegenerative dementias. *Front Neurol.* 2012;3:1-13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00068>
38. **West MJ, Coleman PD, Flood DG, Troncoso JC.** Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal ageing and Alzheimer's disease. *Lancet.* 1994;344:769-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)92338-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)92338-8)

39. **Dahl R.** A new target for Parkinson's disease: Small molecule SERCA activator CDN1163 ameliorates dyskinesia in 6-OHDA-lesioned rats. *Bioorg Med Chem.* 2017;25:53-7. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.10.008>
40. **Krajnak K, Dahl R.** A new target for Alzheimer's disease: A small molecule SERCA activator is neuroprotective in vitro and improves memory and cognition in APP/PS1 mice. *Bioorg Med Chem Lett.* 2018;28:1591-4. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.03.052>
41. **López OL.** The growing burden of Alzheimer's disease. *Am J Manag Care.* 2011;17 (Suppl. 13):S339-45.
42. **Park SW, Zhou Y, Lee J, Ozcan U.** Sarco(endo)plasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase 2b is a major regulator of endoplasmic reticulum stress and glucose homeostasis in obesity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:19320-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.1012044107>
43. **Lin JH, Walter P, Yen TSB.** Endoplasmic reticulum stress in disease pathogenesis. *Ann Rev Pathol.* 2008;3:399-425. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.151434>
44. **Ron D, Walter P.** Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8:519-29. <https://doi.org/10.1038/nrm2199>
45. **Kim I, Xu W, Reed JC.** Cell death and endoplasmic reticulum stress: disease relevance and therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7:1013-30. <https://doi.org/10.1038/nrd2755>

46. **Zhang K, Kaufman RJ.** From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response. *Nature*. 2008;454:455-62.
<https://doi.org/10.1038/nature07203>
47. **Thastrup O, Cullen PJ, Drobak BK, Hanley MR, Dawson AP.** Thapsigargin, a tumor promoter, discharges intracellular Ca^{2+} stores by specific inhibition of the endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87:2466-70. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.7.2466>
48. **Aulestia FJ, Redondo PC, Rodríguez-García A, Rosado JA, Salido GM, Alonso MT, et al.** Two distinct calcium pools in the endoplasmic reticulum of HEK-293T cells. *Biochem J*. 2011;435:227-35.
<https://doi.org/10.1042/BJ20101427>
49. **Sordi G, Goti A, Young HS, Palchetti I, Tadini-Buninsegni F.** Stimulation of Ca^{2+} -ATPase Transport Activity by a Small-Molecule Drug. *Chem Med Chem*. 2021;16:3293-99. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202100350>
50. **Zhang W, Ye F, Pang N, Kessi M, Xiong J, Chen S. et al.** Restoration of Sarco/Endoplasmic Reticulum Ca^{2+} -ATPase activity functions as a pivotal therapeutic target of anti-glutamate-induced excitotoxicity to attenuate endoplasmic reticulum Ca^{2+} depletion. *Front Pharmacol*. 2022;13:877175.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2022.877175>

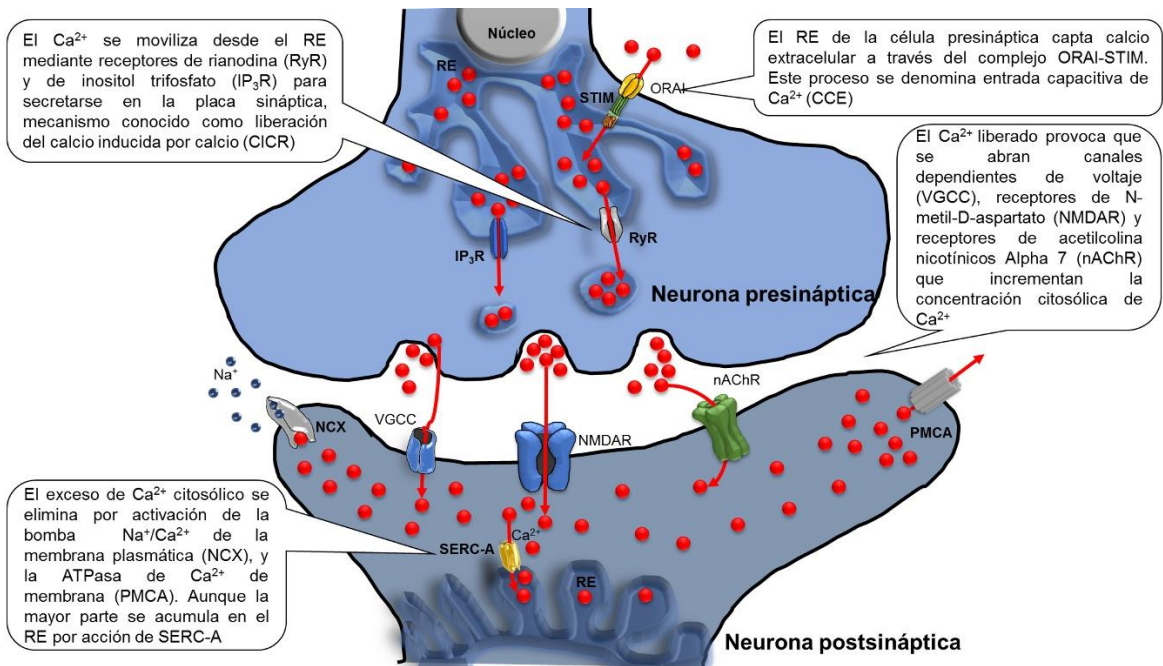


Figura 1. El calcio como regulador del potencial sináptico (Elaboración propia).

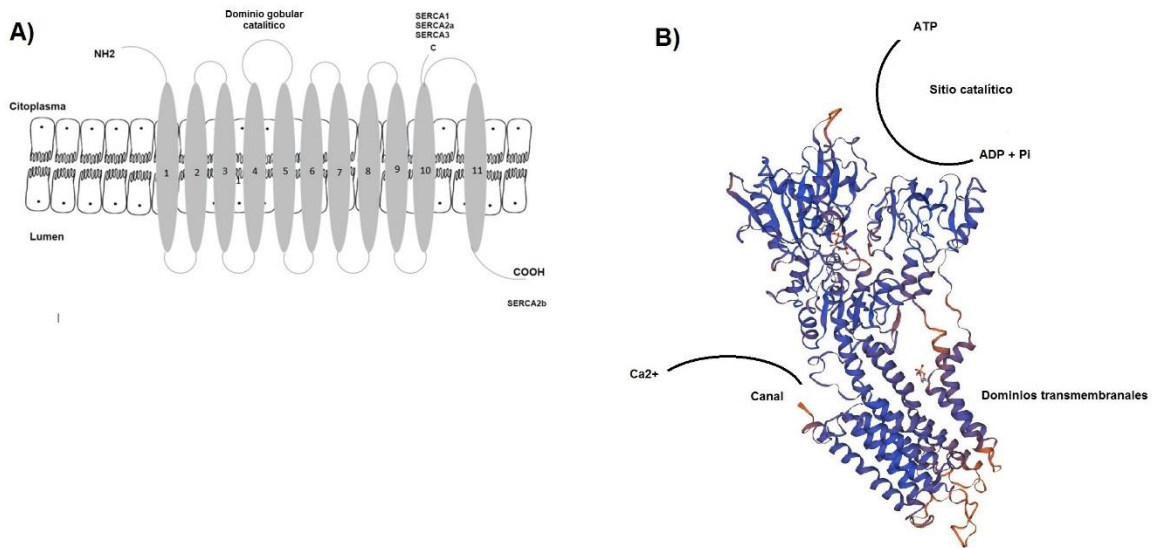


Figura 2. La Ca²⁺-ATPasa de retículo sarco (endo) plásmico. A) Representación esquemática de la estructura de SERC-A, mostrando los segmentos transmembranales numerados, el dominio catalítico, el sitio de fosforilación (P) y los extremos N y C-terminal para las distintas isoformas. B) Modelo tridimensional de la SERC-A1 (Elaboración propia).