SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS

Fisiología

• Boletín informativo de la SECF • Volumen 18 - nº 2 • Diciembre 2015

ISSN: 1989-4694

TITULARES

- **LA PROTECCIÓN CARDIOVASCULAR POR EL EJERCICIO FÍSICO CRÓNICO. MECANISMOS BÁSICOS Y FUTURAS DIRECCIONES.**
  Luis Such Miquel, Manuel Zarzoso Muñoz, Francisco Javier Chorro Gascó, Antonio Manuel Alberola Aguilar, Luis Such Belenguer.

- **PATOLOGÍAS DERIVADAS DE ALTERACIONES EN STIM1 Y ORAI1.**
  José Javier López, Letizia Albarrán, Raquel Diez e Isaac Jardin.

EDITORIAL

Coincidiendo con las entrañables fiestas navideñas tenemos el placer en publicar un nuevo ejemplar de la revista FISIOLOGÍA que, en esta ocasión, incluye dos artículos de revisión relacionados con la Fisiología del ejercicio físico y celular y que nos acercan, ambos, a la fisiopatología.

En la primera de las revisiones, los Dres Such Miquel, Zarzoso, Chorro, Alberola y Such Belenguer, de la Universitat de València y del Hospital Clínico Universitario de Valencia, ponen de manifiesto los mecanismos que subyacen a los efectos beneficiosos de la actividad física sobre la protección cardiovascular. Además de recopilar la información científica relacionada con los efectos beneficiosos del ejercicio físico a nivel cardiovascular y esbozar futuras líneas de investigación, este interesante artículo es una invitación a iniciar o mantener la práctica de ejercicio físico regular y aeróbico en 2016.

Este año se ha cumplido una década desde el descubrimiento de la proteína que activa la entrada capacitativa de calcio, STIM1, que comunica a los canales de calcio de la membrana plasmática información acerca del estado de relleno de los reservorios intracelulares. Este singular descubrimiento abrió el camino para identificar los canales capacitativos de calcio, así como para caracterizar el mecanismo de activación del influjo de calcio. Asimismo, la identificación de los principales componentes moleculares ha permitido identificar las bases moleculares de patologías de diversa índole. La segunda revisión, redactada por los Dres. López y Jardín, y las estudiantes de doctorado Letizia Albarrán y Raquel Diez, del Departamento de Fisiología de la Universidad de Extremadura, resume de manera concisa las alteraciones de la proteína STIM1 y del canal de calcio Orai1 responsables de enfermedades.

Con el presente número de la revista FISIOLOGÍA queremos, además, rendir un entrañable recuerdo de admiración para la Dra. Ana Isabel Alcalde que falleció el pasado mes de septiembre.

Como todos los años, espero que disfrutéis de las merecidas vacaciones de Navidad con el deseo de un feliz y próspero 2016.

Juan A Rosado

• Editor •

Juan Antonio Rosado Dionisio. Departamento de Fisiología, Universidad de Extremadura, 10.074 Cáceres
Teléfono: 927 25 71 39 • Fax: 927 25 71 10 • E-mail: jarosado@unex.es.

• Comité editorial

Ana Isabel Alcalde (Universidad de Zaragoza, aalcalde@unizar.es), Diego Álvarez (Universidad de La Laguna, dalrosa@ull.es), Teresa Giráldez (Universidad de La Laguna, tgiraldez@mac.com), Celestino González (Universidad de Oviedo, tinog@uniovi.es), Ana Ilundain (Universidad de Sevilla, ilundain@us.es), Juan Martínez-Pinna (Universidad de Alicante, juan.martinez-pinna@ua.es) y Carlos Villalobos (CSIC, carlosv@ibgm.uva.es).

Diseño, Maquetación e Impresión: Imprema Gráficas Jardín S.L. - 927 62 63 89 - impremagraficasjardin@gmail.com

GRUPOTAPER
TECNOLOGÍA SANITARIA Y CIENTÍFICA

GRUPO TAPER, S.A. se funda en junio de 1989 mediante la agregación de seis empresas que contaban con una experiencia de más de 25 años en la distribución de productos sanitarios y científicos.

Desde el año 2004, las actividades de las compañías que formaban el Grupo (Endoscopia Médica, Pacisa y Giralt, La Casa del Médico y Dissa) han sido absorbidas e integradas en un única empresa denominada Grupo Taper, S.A. Dentro de la estrategia de expansión del grupo, ha extendido sus actividades a Portugal, mediante la adquisición de tres empresas, lo que sitúa a GRUPO TAPER, S.A. entre las primeras compañías de distribución de productos sanitarios y científicos de la península ibérica, con un equipo de más de 140 profesionales y unos fondos propios de 24 millones de Euros.

Avda. Industria, 49 • Edificio Fresno. 2ª pl. - Pol. Ind. • 28108 **ALCOBENDAS (Madrid)**
Teléfono: **916 596 520** - Fax: **916 610 084** / e-mail: informacion@grupotaper.com

www.GRUPOTAPER.com

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS

- Presidente: Guillermo Álvarez de Toledo Naranjo
- Presidente Electo: Emilio Martínez de Victoria
- Presidente Saliente: Javier Cudeiro Mazaira
- Secretario: Alfonso Mate Barrero
- Tesorero: Antonio Felipe Campo
- Vocales: Casto Rivadulla Fernández y Paloma Alonso Magdalena

Direcciones de contacto en: http://www.secf.es/ · D.L.: SE-321-2000

CARTA DEL PRESIDENTE

Queridos socios y amigos,

El próximo Año 2016 es un año emblemático para la Fisiología. Se cumple el primer Centenario de la creación del Laboratorio de Fisiología dirigido por el Dr. Juan Negrín en la Residencia de Estudiantes ubicado en la calle Fortuny en Madrid. El fin de este laboratorio fue el de acercar y hacer partícipes a los estudiantes de la investigación y fomentar la interacción de profesores y estudiantes para el avance del conocimiento. No sólo se creó el Laboratorio de Fisiología, además hubo de Química General, Química Fisiológica, Anatomía Microscópica, Fisiología y Anatomía de los Centros nerviosos y de Histología, todos ellos dirigidos por excelentes científicos. Fruto del trabajo conjunto de estudiantes y profesores se formó un grupo de fisiólogos de una relevancia excepcional, como Severo Ochoa, Francisco Grande Covián, José María García Valdecasas, José María de Corral –Fundador de la SECF-, José Sopeña, etc.

La dirección del Dr. Juan Negrín del Laboratorio de Fisiología se prolongó hasta 1936 y sus objetivos eran claros, "El estudio experimental de aquéllos capítulos de la Fisiología susceptibles de ser tratados en un curso de índole general" para instruir mediante demostraciones o la involucración directa de los estudiantes a las tareas de investigación. Con motivo de esta efeméride, La Junta Directiva de la SECF ha decidido designar al próximo Año 2016, el Año de la Fisiología en conmemoración del Primer Centenario del Laboratorio de Fisiología del Dr. Negrín. Con este motivo animaremos a nuestros socios a organizar eventos locales donde muestren a los estudiantes universitarios o de bachillerato la importancia que tiene el trabajo conjunto de alumnos y profesores, como lo fue en esa época dorada de la Fisiología en España.

Siendo conscientes de la importancia de motivar a los jóvenes por la docencia y la investigación y crear vocaciones en Fisiología, vamos a trabajar en tres iniciativas más para fomentar el acercamiento entre alumnos y profesores, y así poder dar continuidad a la formación en Fisiología. De alguna manera establecer una guía de los pasos a seguir en una carrera académica en fisiología. La primera de ellas es la creación de unas Olimpiadas de Fisiología que pudieran coincidir con el Congreso de la Sociedad. En estas Olimpiadas participarán estudiantes de grado de los centros interesados que concursarán por equipos en preguntas orales. Asimismo, los estudiantes de grado estarán expuestos a los trabajos presentados por los científicos y conocer los avances de nuestra disciplina, así como fomentar la participación en nuestros congresos. En segundo lugar, hemos decidió crear un grupo de trabajo en la SECF que se encargue de recopilar y unificar prácticas de fisiología. Para ello solicitaremos la ayuda de los socios que quieran participar en esta iniciativa. En tercer lugar, crearemos un Premio a la Excelencia en la Docencia de la Fisiología para jóvenes fisiólogos mediante la presentación de forma clara y concisa en forma de video o escrita de conceptos de difícil asimilación por los estudiantes.

Para finalizar, animo a todos los miembros de la SECF a presentar simposios para nuestro XXXVIII Congreso, que tendrá lugar en Zaragoza del 13 al 16 de septiembre de 2016. Estamos convencidos de que será un gran éxito y que podremos disfrutar de un programa variado y atractivo. Sirva este Congreso, además, para homenajear a Ana Isabel Alcalde, editora de nuestra revista Fisiología e incansable fisióloga en Zaragoza que nos ha dejado recientemente.

Un fuerte abrazo,

Guillermo Alvarez de Toledo Naranjo
Presidente Ejecutivo de la SECF

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

A. Remisión de originales

La remisión de originales se hará exclusivamente por correo electrónico a la dirección del editor o de cualquiera de los miembros del comité editorial. Se puede utilizar cualquier procesador de texto, programa y formato gráfico, aunque es preferible remitir el manuscrito en formatos usuales. En todo caso deben indicarse en la carta de remisión los formatos empleados para texto, tablas, gráficos y fotografías. La utilización de formatos poco usuales retrasará la publicación. En caso de emplear algún sistema de compresión para fotografías o gráficos, debe comprobarse que la descompresión no deteriora la calidad de las imágenes. La carta de remisión debe incluirse en el cuerpo del mensaje electrónico y el original y las figuras en forma de archivos anexos. El texto del artículo debe adjuntarse como un único archivo, incluyendo la página con el título, el texto principal, bibliografía, etc. Cada tabla o figura debe remitirse en un anexo independiente, nombrando cada anexo con el nombre del primer autor y el número de tabla o figura que contenga (ejemplo: Cunqueiro-Fig.1).

Direcciones comité editorial:

Juan Antonio Rosado (jarosado@unex.es), Ana Isabel Alcalde (Universidad de Zaragoza, aalcalde@unizar.es), Diego Álvarez (Universidad de La Laguna, dalrosa@ull.es), Teresa Giráldez (Universidad de La Laguna, tgiraldez@mac.com), Celestino González (Universidad de Oviedo, tinog@uniovi.es), Ana Ilundain (Universidad de Sevilla, ilundain@us.es), Juan Martínez-Pinna (Universidad de Alicante, juan.martinez-pinna@ua.es) y Carlos Villalobos (CSIC, carlosv@ibgm.uva.es).

B. Composición de los originales

1. Primera página.

- Título
- Autores
- Filiación de los autores
- Autor y dirección para correspondencia si procede (incluir números de teléfono y fax, y una dirección de correo electrónico).

2. Segunda página.

Sumario, si procede, en una extensión un superior a 200 palabras, en el mismo idioma que el resto del artículo.

3. Cuerpo del texto.

Los artículos no deberán sobrepasar las 2.500 palabras e irán en folios numerados. Deberán estar escritos en un estilo claro y con pretensión divulgativa, de forma que puedan ser entendidos por cualquier fisiólogo, independientemente de su área de especialización. El procedimiento más simple es tomar como ejemplo cualquier artículo publicado previamente en Fisiología. En caso de no disponer de ningún ejemplar, puede solicitarse a cualquiera de los miembros del comité editorial o a la Secretaría (nadal@umh.es) para ser incluido en la lista de distribución. Alternativamente, pueden consultarse los artículos de los números anteriores en http://www.seccff.org

Los artículos podrán contener resultados ya publicados, siendo entonces responsabilidad exclusiva de los autores obtener los permisos correspondientes de las revistas o libros donde hayan sido publicados originalmente. Debido a la pretensión divulgativa, cada autor podrá organizar el texto en la forma que crea más oportuna, si bien se sugiere una división en secciones que facilite su lectura.

4. Otros.

a. Notas (si las hubiere) y agradecimientos.
b. Bibliografía. Las referencias, muy seleccionadas, se insertarán en el cuerpo del texto entre paréntesis (ejemplo: Chacón y Mairena, 1999). La relación completa de referencias bibliográficas deberá incluirse al final del texto, por orden alfabético y cronológico, de acuerdo a los formatos más habituales. Ejemplo: Gómez J, Belmonte J (1910) Deciphering bullfighting. J Taurom 57: 200-235.
c. Pies de figuras. Deberán incluirse a continuación de la bibliografía y en páginas aparte.
d. Figuras. Su número no deberá ser superior a 2-3 por artículo, y el tamaño máximo aceptado será el de una hoja impresa (DIN-A4). En el caso de figuras previamente publicadas, si fuere necesario, deberá acompañarse autorización para su reproducción en Fisiología.
e. Tablas.

OBITUARIO A ANA ISABEL ALCALDE HERRERO

Anabel Alcalde, profesora e investigadora.

De modo inesperado y prematuro, el pasado 1 de septiembre falleció Anabel Alcalde, Catedrática de Fisiología y persona muy querida y valorada en la Facultad de Veterinaria y en el Departamento de Farmacología y Fisiología de la Universidad de Zaragoza, por sus excelentes cualidades profesionales y humanas. Su pérdida nos ha sobrecogido a todos los que la conocimos y convivimos con ella y aún hoy nos cuesta creer que una persona tan llena de vitalidad y dinamismo ya no esté entre nosotros.

Anabel era natural de Zaragoza, la menor de una familia numerosa de cinco hermanos. En esa ciudad cursó sus estudios de enseñanza primaria, bachillerato y COU, para realizar posteriormente la Licenciatura en Farmacia en la Universidad de Navarra (1976-81). Allí nació ya su pasión por la investigación y consiguió una beca del Fondo de Investigaciones Sanitarias para realizar su Tesis Doctoral sobre el "Estudio del transporte de D-galactosa a través del borde serosal del intestino delgado de mamífero". Dicha tesis fue dirigida por el Dr. D. Jesús Larralde y la Dra. Dª Ana Ilundáin, en el Departamento de Fisiología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Navarra, y sus resultados fueron publicados en revistas científicas de prestigio internacional.

A finales de 1984, recién doctorada, regresó a su ciudad natal y se incorporó como Profesora Ayudante de Clases Prácticas a la Unidad de Fisiología de la Facultad de Veterinaria, a la que permanecería siempre vinculada y en la que desarrolló su actividad profesional a lo largo de 31 años. Los primeros fueron años difíciles, con una gran presión docente y escasos medios materiales y humanos. Sin embargo, a Anabel no le asustó esa situación y fue una más en el empeño, la ilusión y la motivación por mejorar la docencia y la investigación en nuestra Unidad, trabajando intensamente, con grandes dosis de optimismo, compañerismo y colaboración.

Consciente de la importancia de la formación posdoctoral, durante el curso 1986-1987 realizó una estancia en el Centre National de la Recherche Scientifique de Meudon (París), bajo la dirección del Dr. Francisco Alvarado y la Dra. Edit Brot-Laroche, para profundizar en los estudios de transporte intestinal de nutrientes. Esto le permitió establecer una valiosa colaboración científica y adquirir técnicas de investigación novedosas, que a su regreso incorporó a nuestro laboratorio. A finales de 1987 obtuvo la plaza de Profesora Titular de Universidad y más recientemente, en 2010, la de Catedrática de Universidad, tras una meritoria trayectoria académica.

Anabel demostró siempre una gran pasión por la investigación y por la formación de jóvenes investigadores, dedicando a ello gran parte de su energía y de su tiempo. Durante los últimos doce años desarrolló su labor científica liderando proyectos de investigación sobre el estudio del sistema serotoninérgico en la fisiología gastrointestinal, así como su implicación en las enfermedades inflamatorias intestinales crónicas. Fue un periodo fructífero en el que estableció colaboraciones con diversos especialistas de los Servicios de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Lozano Blesa y del Hospital Miguel Servet de la capital aragonesa, con el claro objetivo de acercar la investigación básica a la clínica. Durante este periodo dirigió 5 tesis doctorales, así como numerosos trabajos fin de Grado y de Máster, cuyos resultados se han publicado en prestigiosas revistas científicas. También cabe destacar entre los méritos de Anabel, su ingreso como académica numeraria en la Academia de Farmacia Reino de Aragón en marzo de 2011. El tema escogido para su discurso en el acto de recepción como académica, que desarrolló de forma brillante, fue precisamente la "Importancia del sistema serotoninérgico en la fisiopatología intestinal".

Su labor docente también ha sido muy importante. Ha enseñado Fisiología a 30 promociones de estudiantes de la Facultad de Veterinaria y a numerosas promociones de alumnos de la Facultad de Ciencias, en las titulaciones de Bioquímica y de Biotecnología, así como docencia más especializada de máster y doctorado. Ha sido una persona muy querida, respetada y valorada por sus alumnos, a los que siempre estaba dispuesta a ayudar, orientar y aconsejar.

Ha realizado además tareas de gestión relevantes, destacando su participación como evaluadora en revistas científicas, en la evaluación de proyectos de la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (ANEP), en comisiones de acreditación del profesorado de la Agencia Nacional de Evaluación de la Calidad y Acreditación (ANECA) y de otras agencias, y en el comité editorial de la revista de esta Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas.

Desgraciadamente, los que hemos trabajado y convivido cerca de Anabel sentimos ahora un vacío infinito. Echamos de menos su talento, su alegría, su energía, su dinamismo, y sus consejos. Nos falta una excelente profesional, una compañera ejemplar y sobre todo una gran persona. Sus hijas, Beatriz y Mónica, fruto de su matrimonio con Pedro, tendrán siempre en ella un gran referente, que sin duda les guiará para el ejercicio magistral de la Medicina, que es su gran vocación.

Nos has dejado una huella imborrable. Anabel, descansa en paz.

Zaragoza, a 18 de diciembre de 2015

Tus compañeros de Fisiología de la Facultad de Veterinaria de Zaragoza.

Mª Pilar Arruebo

Marta Castro

Laura Grasa

José Emilio Mesonero

Mª Divina Murillo

Miguel Ángel Plaza

Mª Jesús Rodríguez

Y todos tus discípulos.

LA PROTECCIÓN CARDIOVASCULAR POR EL EJERCICIO FÍSICO CRÓNICO. MECANISMOS BÁSICOS Y FUTURAS DIRECCIONES.

Luis Such-Miquel[1], Manuel Zarzoso Muñoz[1], Francisco Javier Chorro Gascó[1,2], Antonio Manuel Alberola Aguilar[1], Luis Such Belenguer[1]*.

[1]Universitat de València (Estudi General) e INCLIVA, [2]Hospital Clínico Universitario de Valencia.

* Autor para remitir correspondencia: Luis Such Belenguer. E-mail: Luis.such@uv.es

Avda./ Blasco Ibáñez 15, 46010 Valencia, España. Tlf.: +34 96 386 46 43.

Desde hace más de cuatro décadas se conoce la relación directa que hay entre la realización de ejercicio físico regular y su efecto protector cardiovascular frente a la muerte súbita de origen cardiaco. Pese a que han sido descritos algunos casos de muerte súbita en deportistas, la realización de ejercicio físico aerobio de resistencia ha sido propuesto como una maniobra antiarrítmica no farmacológica, ya que podría prevenir, de modo directo o indirecto, la instauración de fibrilación ventricular, arritmia letal, que en la mayor parte de los casos es el mecanismo desencadenante de la muerte súbita cardiaca. Sin embargo a día de hoy los mecanismos básicos por los cuales el ejercicio físico ejerce su efecto protector cardiovascular, siguen siendo objeto de debate e investigación. La presente es una muy somera revisión en la que se exponen mecanismos básicos propuestos, se descartan algunos y se discuten otros. Asimismo se propone algún punto de vista adicional para futuras investigaciones.

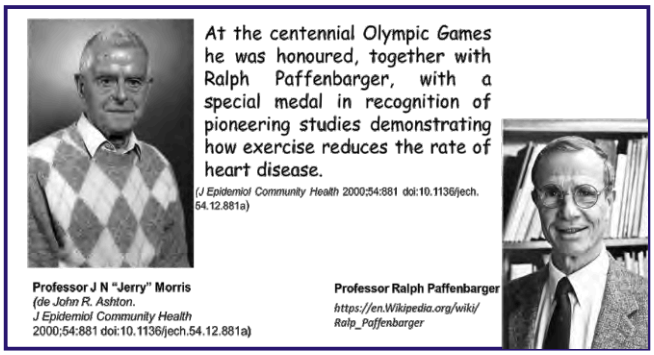


Figura 1. Fotografías de los pioneros que relacionaron salud cardiovascular con la práctica de ejercicio físico; **los profesores Morris y Paffenbarger.**

Desde que se dispone de la conocida información proporcionada por Morris y Paffenbarger (Fig 1) sobre salud y ejercicio físico, y a los que algún autor ha catalogado como gigantes de la epidemiología (para revisión ver referencia de Simon, 2015), pese a que con posterioridad se ha relatado la realidad del desencadenamiento de muerte súbita en deportistas de élite, se sabe que la realización de ejercicio físico regular y aeróbico podría plantearse como una maniobra antiarrítmica no farmacológica, dadas las observaciones tanto experimentales como en humanos acerca del efecto beneficioso de la práctica del mismo (Billman, 2002, Powers y col., 2014). De hecho tanto Morris (Morris y col., 1953 y 1973, citados por Simon, 2015) como Paffenbarger (Paffenbarger y col., 1970 y 1978, citados por Simon, 2015) investigando la relación entre nivel de actividad física y enfermedad coronaria y/o cerebrovascular, en personas con diferentes profesiones, encontraron una relación entre mejor nivel de salud y realización de ejercicio físico. Curiosamente, además, a nivel personal encontramos, en relación a si el ejercicio físico debe ser de gran intensidad o por el contrario ser moderado, que Morris vivió hasta casi los cien años, habiendo comenzado a caminar desde la infancia, y Paffenbarger que comenzó tardíamente, practicando carreras como la propia maratón y ultra maratones, murió antes (a los 84 años) pero además tras haber sufrido cardiopatía coronaria y ser sometido a cirugía de "bypass" (Simon, 2015).

La muerte súbita de origen cardiaco es debida a la instauración de taquiarritmias ventriculares de las que la fibrilación ventricular es con mucho la más frecuente (para revisión ver Billman, 2009). Si bien, como acabamos de preludiar, el ejercicio físico regular parece ejercer un efecto protector, la mayor parte de los investigadores coinciden en señalar que los mecanismos precisos por los que el ejercicio físico crónico ejerce dicho efecto protector no se hallan totalmente dilucidados en la actualidad (Hamer y Stamatakis, 2008, Powers y col., 2014). Varios son los factores postulados que podrían contribuir a tales adaptaciones en los seres humanos; entre otros el efecto sobre el síndrome metabólico, la reducción de la obesidad, la reducción de la incidencia de la diabetes no dependiente de insulina, la disminución de la presión arterial, la mejora de la perfusión miocárdica, el aumento de la actividad fibrinolítica del plasma y la alteración del perfil lipídico en sangre. Aunque el ejercicio puede mejorar beneficiosamente los factores de riesgo que acabamos de citar, se ha publicado que la reducción en la mortalidad puede ocurrir independientemente de los mismos (Billman, 2002), además de que los mecanismos fisiológicos por los que el ejercicio puede reducir el riesgo cardiovascular son complejos y no bien comprendidos. Otro factor propuesto, a través del que podría proteger la realización de ejercicio, ha sido el aumento de la actividad parasimpática (para revisión ver Billman et al., 2009). No obstante se reconocen incertidumbres al respecto y opiniones, entre los que apuntan a un efecto activador de la actividad vagal, acerca de que la protección por el entrenamiento puede no deberse sólo al efecto parasimpático tónico (Billman y Kukielka, 2006). También se ha planteado que la cardioprotección inducida por el ejercicio diario se asocia, en ciertas circunstancias, como es la hipertensión experimental, con normalización en la expresión de las proteínas implicadas en la homeostasis intracelular de calcio, previamente alteradas y a lo que se le atribuyó efectos antiarrítmicos (Collins y col. 2005). Otros autores han informado que el ejercicio mejora la eficiencia mecánica contráctil del miocardio *in vivo* durante los procesos de isquemia reperfusión y que esta protección del miocardio inducida por el ejercicio se asocia con un aumento tanto de las proteínas de choque térmico HSP72, así como de las defensas antioxidantes cardiacas. El entrenamiento se asocia con incrementos significativos en los niveles relativos de las proteínas de choque térmico (Hamilton y col. 2001, Such y col., 2008) así como de óxido nítrico sintasa inducible (Such y col., 2008) (Fig. 2). También se ha sugerido que el ejercicio regular resulta, en la isquemia miocárdica aguda, en una reducción de la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial sensible al calcio, en presencia de sustratos del complejo II (Marcill y col., 2006). Cabe asimismo pensar en el posible efecto protector debido a las adaptaciones funcionales de la circulación coronaria observadas por la realización regular de ejercicio físico aerobio (Laughlin y col., 2012). No obstante alguno de

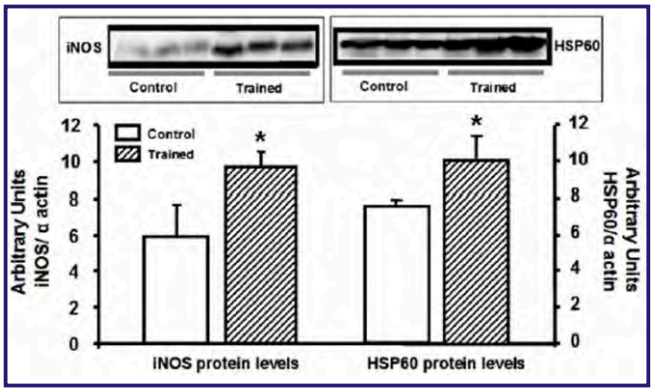


Figura 2. Western blot y análisis densitométrico de la HSP60 y la iNOS en una porción de citosol de músculo cardiaco de conejos controles (n=3) y entrenados (n=3). Los valores están expresados como media ± DE. *p<0.05 vs control (tomada de Such y col. 2008)

los mecanismos citados han sido puestos en cuestión e incluso desechados como bases de la acción protectora del ejercicio, como es el caso de las proteínas de choque térmico, las proteínas de estrés y la ciclooxigenesa-2; ésta última también propuesta inicialmente como candidata a través de los productos prostaglandina E2 y prostaciclina; ni siquiera los cambios en la circulación coronaria inducidos por el ejercicio parecen ser requeridos para la cardioprotección (para revisión ver Powers y col., 2014).

Desde hace aproximadamente una década se han venido planteando con fuerza, investigaciones dirigidas a conocer si el efecto del ejercicio podría modificar de alguna manera la corriente vehiculada por el canal K_{ATP}, sarcolémico y/o mitocondrial en el corazón isquémico (Jew y Moore, 2002, Powers y col., 2008, Quindry y col., 2012) y si ello podría relacionarse con el efecto protector del mismo. En opinión de gran número de autores, la activación de los canales de potasio sensibles al ATP sarcolemal de las células miocárdicas durante la isquemia miocárdica, promueve el flujo de salida de potasio, reducciones en la duración potencial de acción, y heterogeneidades en la repolarización, creando de este modo un sustrato para arritmias reentrantes (Di Diego y col., 1993, Billman, 2008, Flagg y col., 2010) y si bien para tales autores los fármacos que bloquean esta vía son agentes antiarrítmicos particularmente eficaces, y de hecho de tal modo se comportan (Farid y col., 2011), sorprendentemente para otros autores la activación de los canales K_{ATP} durante la isquemia es más bien cardioprotectora. En este último sentido Lederer y col. (1989), citado por Zhang y col. (2010), plantearon que al acortarse la duración del potencial de acción por activación del canal K_{ATP} sarcolémico, se reduce la entrada de calcio y en consecuencia se deprime el proceso contráctil, con el consiguiente ahorro energético, aminorándose también la sobrecarga celular de calcio, la cual va en contra de la viabilidad celular. Poco tiempo después McPherson y col. (1993) usando una sustancia abridora del canal K_{ATP}, el pinacidil, en un modelo de isquemia global de ventrículo derecho de cobayas, encontraron que se redujo la duración del potencial de acción y se inhibió la depleción de los niveles celulares de ATP y fosfocreatina, lo que probablemente se hallara ligado a su efecto sobre la contractura isquémica y a un fallo prematuro contráctil. Gross y Peart (2003) han publicado que la apertura farmacológica de los canales K_{ATP} del sarcolema permite la salida de K^+ desde el miocito y proporciona cardioprotección durante la isquemia-reperfusión. Importantes revisiones enfatizan el papel protector de la apertura del canal K_{ATP} frente a la agresión isquémica (Powers y col., 2008) y otras, concluyen que la inhibición del canal K_{ATP} mitocondrial mitiga la protección por el ejercicio en corazones isquémicos (Quindry y col., 2010).

Con todo lo expuesto nos sorprende que un gran número de autores atribuyen el efecto protector del ejercicio físico a mecanismos que implican una mayor actividad de la corriente vehiculada por el canal K_{ATP}, bien del sarcolema o bien de la mitocondria (Brown y col., 2005, Quindry y col., 2010, Zingman y col., 2011, Kraljevic y col., 2015). En relación con la posibilidad de que el ejercicio físico exhiba sus efectos protectores a través de la modulación del canal K_{ATP} (Quindry y col., 2012), parece que, según se desprende de ciertas investigaciones, el ejercicio físico crónico actúe, en cambio, desde el punto de vista electrofisiológico, más bien en sentido contrario; esto es, bloqueando la corriente vehiculada por el canal K_{ATP} del sarcolema, según entendemos que se desprende de las investigaciones realizadas por Jew y Moore (2002) y de algunas de nuestras últimas observaciones y resultados. En tales observaciones, de carácter electrofisiológico, en un modelo de corazón aislado de conejo, tanto los corazones procedentes de conejos entrenados con protocolos de carrera, como los corazones procedentes de animales no entrenados, y sometidos a la acción de un bloqueante del canal K_{ATP}, la glibenclamida, se comportaron de modo similar desde el punto de vista electrofisiológico tras provocarles isquemia miocárdica ventricular regional aguda (Del Canto y col., 2012, Soler y col., 2015). Efectivamente, cuando con los corazones portadores de isquemia regional aguda, a los que también se les provocó fibrilación ventricular, se trató de cuantificar la energía mínima necesaria para revertir el proceso fibrilatorio mediante la aplicación de choques eléctricos de ondas bifásicas, encontramos que los corazones entrenados y los tratados con el bloqueante de la corriente I_{KATP} requirieron una energía menor, y muy similar en ambos casos, para desfibrilar, que la necesaria en el grupo control. Por el contrario en los corazones tratados con un abridor del canal K_{ATP}, el pinacidil, la energía necesaria para desfibrilar fue muy superior y solamente se consiguió en un caso. Hay que decir no obstante, que el bloqueo los canales K_{ATP} con glibenclamida provocó signos de deterioro miocárdico tales como la caída de la frecuencia dominante de la fibrilación ventricular tras la oclusión arterial coronaria, que los autores han catalogado como indicador de malignidad (Strohmenger y col., 1997) y ligado a una perturbación del *estatus* metabólico del miocardio (Neumar y col., 1990) lo que como ha señalado algún autor podría repercutir también sobre la producción de arritmias (Shigematsu y col., 1995). Estas observaciones parecen estar en la misma dirección que las de los autores que fundamentalmente se refieren al tamaño del infarto experimental, cuando relatan el efecto protector que ejerce la apertura del canal K_{ATP}, indicando que efectivamente reduce la magnitud del miocardio necrosado. Pero pese a ello, en lo que a procesos directamente ligados a la arritmogénesis se refiere, la apertura del canal se ha manifestado clarísimamente deletérea en nuestras investigaciones, y por el contrario el bloqueo del mismo se ha asemejado, también estrechamente, a lo acontecido con el grupo de animales entrenados, y como es sabido ha sido claramente y clásicamente demostrado en humanos y experimentalmente, que el ejercicio físico exhibe un evidente efecto antiarrítmico.

¿Cómo casar que el ejercicio físico con probada actividad antiarrítmica, actúa mediante la apertura del canal K_{ATP} sarcolémico y/o mitocondrial, situación esta que en nuestra experiencia y en la de gran número de autores anteriormente citados se comporta como arritmogénica? En nuestra opinión tal cuestión no se halla suficientemente contestada.

Powers y col (2014), en una revisión al respecto enfatiza el papel de la mitocondria, que a través de alguna de las proteínas integradas en ella, además de las que componen el canal K_{ATP} mitocondrial, parece jugar un importante papel en el efecto protector del ejercicio, a la vista de las publicaciones que otorgan a la superóxido dismutasa 2 un efecto beneficioso, dismutando al superóxido y formando H_2O_2, actuando así a nivel de la formación de radicales libres derivados del oxígeno. Asimismo se exponen, en esta revisión, los trabajos en los que se demuestra un incremento de la glutatión reductasa por el ejercicio; ello compensaría la ausencia de efectos sobre los niveles de catalasa, glutatión peroxidasa, etc., necesarias para el metabolismo del peróxido de oxígeno.

Recientes investigaciones han enfocado la cuestión al papel que pueden jugar los micro ARNs. En la actualidad hay poco conocimiento sobre los mecanismos regulados por los micro ARNs que produce el ejercicio físico y que actúan a nivel de los fenómenos de remodelación fisiológica del corazón. Diversos estudios permiten disponer de datos que indican diferentes cambios fenotípicos en animales sometidos a entrenamiento físico mediante la aplicación de protocolos de natación o de carrera, que pueden ser regulados por una serie de micro ARNs (Fernandes y col., 2015). Los autores de tales estudios enfatizan sobre el posible papel cardioprotector de tales micro ARNs. No obstante aún se requieren muchas investigaciones para valorar la implicación de los micro ARNs en situaciones fisiológicas y patológicas.

Para finalizar queremos plantear como una más de las futuras líneas de investigación que puedan contribuir a esclarecer los mecanismos por los que el entrenamiento físico ejerce un efecto protector, la ligada a las modificaciones que el ejercicio crónico pueda operar sobre la corriente tardía de sodio ("late I_{Na}"), que está suscitando desde su descubrimiento (Saint y col., 1992) tantas investigaciones (para revisión ver Guasch y Mont, 2010, Tamargo y col., 2010, Belardinelli y col., 2013, Saad y col., 2015), por su interés en la fisiología, fisiopatología, farmacología y clínica humanas. Nuestro grupo investigador está tratando de conseguir financiación a través de las convocatorias públicas, para diseñar y ejecutar un proyecto cuyo objetivo fundamental esté en la dirección que acabamos de exponer. Y ello lo justificamos, no solamente por la ausencia de investigaciones en tal sentido, que también, sino por el papel de la citada corriente en las características morfológicas y temporales del potencial de acción y en la refractariedad miocárdica ventricular, cuyas modificaciones en uno u otro sentido podrían contribuir a explicar los efectos electrofisiológicos que produce el ejercicio físico crónico y que se hallan ligados a la instauración, mantenimiento y cese de las arritmias que amenazan la vida, como la propia fibrilación ventricular.

Finalizaremos haciendo énfasis en lo que señalan los investigadores en el campo de la cardioprotección por el ejercicio y es que pese a las investigaciones realizadas hasta la actualidad, los mecanismos precisos por los que la realización de ejercicio ejerce sus efectos beneficiosos a nivel cardiovascular, continúan siendo objeto de debate. Esta consideración debe mover, a nuestro entender, a incrementar en lo posible los recursos necesarios, en todos los órdenes, para potenciar las investigaciones iniciadas ya hace décadas, encaminadas a resolver una cuestión de enorme importancia tanto desde el punto de vista científico como desde el punto de vista de la Salud Pública.

Referencias

Belardinelli L, Liu G, Cathy Smith-Maxwel C, Wang WQ, El-Bizri N, Hirakawa R, erge Karpinski S, Li CH, Hu L, Li XJ, Crumb W, Wu L, Koltun D, Zablocki J, Yao L, Arvinder K. Dhalla AK, Rajamani S, Shryock JC (2013) A Novel, Potent, and Selective Inhibitor of Cardiac Late Sodium Current Suppresses Experimental Arrhythmias. J Pharmacol Exp Ther 344:23–32.

Billman GE (2002) Aerobic exercise conditioning: A nonpharmacological antiarrhythmic intervention. Journal of Applied Physiology 92(2), 446-454.

Billman GE, Kukielka M (2006) Effects of endurance exercise training on heart rate variability and susceptibility to sudden cardiac death: protections not due to enhanced cardiac vagal regulation. J Appl Physiol 100: 896–906.

Billman GE (2008) The cardiac sarcolemmal ATPsensitive potassium channel as a novel target for antiarrhythmic therapy. Pharmacology and Therapeutics 120, 54–70.

Billman, GE (2009) Cardiac autonomic neural remodeling and susceptibility to sudden cardiac death: effect of endurance exercise training. Am J Physiol Heart Circ Physiol 297:1171-1193.

Brown DA, Chicco AJ, Jew KN, Johnson MS, Lynch JM, Watson PA, Moore RL (2005) Cardioprotection afforded by chronic exercise is mediated by the sarcolemmal, and not the mitochondrial, isoform of the KATP channel in the rat. J. Physiol. 569:913–924.

Collins HL, Loka AM, Dicarlo SE (2005) Daily exercise-induced cardioprotection is associated with changes in calcium regulatory proteins in hypertensive rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol 288:H532-H540.

Del-Canto I, Brines L, Such-Miquel L, Parra G, Gallego N, Soler C, Alberola A, Chorro FJ, Guerrero J, Such L (2012) Effect of physical training and IKATP blockade on the energy to reverse ventricular fibrillation in the regional myocardial ischemia. An experimental study. Eur. Heart J., 33 Suppl., 1055.

Del-Canto I, Gallego N, Soler C, Brines L, Koninckx M, Such-Miquel L, Parra G, Guerrero J, Barber J, Chorro FJ, Alberola A, Such L (2012) Study of the effect of IKATP blockade with glibenclamide on physiological heterogeneity of the ventricular myocardium. An experimental research. Acta Physiologica., 206, Suppl. 693.

Di Diego JM, Antzelevitch C, Flagg TP, Enkvetchakul D, Koster JC, Nichols CG (1993) Pinacidil-induced electrical heterogeneity and extrasystolic activity in canine ventricular tissues. Does activation of ATP-regulated potassium current promote phase 2 reentry? Circulation 88:1177-1189.

Farid T, Nair K, Masse S, Ali Azam M, Maguy A, Lai PFH, Umapathy K, Dorian P, Chauhan V, Varró A, Al-Hesayen A, Waxman M, Nattel S, Nanthakumar K (2011) Role of KATP Channels in the Maintenance of Ventricular Fibrillation in Cardiomyopathic Human Hearts. Circ Res 109:1309-1318.

Fernandes T, Baraúna VG, Negrão CE, Phillips MI, Oliveira EM (2015). Aerobic exercise training promotes physiological cardiac remodeling involving a set of microRNAs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 309: H543–H552.

Flagg TP, Enkvetchakul D, Koster JC, Nichols CG (2010) Muscle KATP Channels: Recent Insights to Energy Sensing and Myoprotection. Physiol Rev 90: 799–829.

Gross GJ, Peart JN (2003) KATP channels and myocardial preconditioning: an update. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 285:H921–H930.

Guasch E, Mont L (2010) Ranolazina: ¿tratamiento potencial de las arritmias? Rev Esp Cardiol Supl.;10: 62B-72B.

Hamer M, Stamatakis E (2008) Physical Activity and Cardiovascular Disease: Directions for Future Research. *The Open Sports Sciences Journal 1*, 1-2.

Hamilton KI, Powers SK, Sugiura T, Kim S, Lennon S, Tumer N, Mehta JL (2001) Short-term exercise training can improve myocardial tolerance to I/R without elevation in heat shock proteins. Am J Physiol Heart Circ Physiol 281: H1346–H1352.

Jew KN, Moore RL (2002) Exercise training alters an anoxia-induced, glibenclamide sensitive current in rat ventricular cardiocytes. J Appl Physiol 92: 1473–1479.

Kraljevic J, Høydal MA, Ljubkovic M, Moreira JB, Jørgensen K, , Bækkerud FH, , Wisløff U, Marinovic J (2015) Role of KATP Channels in Beneficial Effects of Exercise in Ischemic Heart Failure. Med Sci Sports Exerc. 47:2504-12.

Laughlin MH, Bowles DK, Duncker DJ (2012) The coronary circulation in exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 302: H10–H23.

Marcil M, Bourduas K, Ascah A, Burelle, Y (2006) Exercise training induces respiratory substrate-specific decrease in Ca2_-induced permeability transition pore opening in heart mitochondria. Am J Physiol Heart Circ Physiol 290: H1549–H1557.

McPherson CD, Pierce GN, Cole WC (1993) Ischemic cardioprotection by ATP-sensitive K channels involves high-energy phosphate preservation. Am J Physiol Heart Circ Physiol 265: H1809–H1818.

Morris JN, Heady JA, Raffle (1953) PAB, y col. Coronary heart disease and physical activity at work. Lancet 265:1053-1057.

Morris JN, Chave SP, Adam C, y col (1973) Vigorous exercise in leisure-time and the incidence of coronary-heart disease. Lancet 1:333-339.

Neumar RW, Brown CG, Robitaille PM, Altschuld RA (1990) Myocardial high energy phosphate metabolism during ventricular fibrillation with total circulatory arrest. *Resuscitation 19*: 199-226.

Paffenbarger RS, Laughlin ME, Gima AS, y col (1970) Work activity of longshoremen as related to death from coronary heart disease and stroke. N Engl J Med 282:1109-1114.

Paffenbarger RS, Wing AL, Hyde RT, y col (1978) Physical activity as an index of heart attack risk in college alumni. Am J Epidemiol 108: 161-175.

Powers SK, Quindry J, Kavazis AN (2008) Exercise-induced cardioprotection against myocardial ischemia-reperfusion injury. Free Radic Biol Med 44: 193-201.

Powers, S.K, Smuder AJ, Kavazis AN, Quindry, JC (2014) Mechanisms of Exercise-Induced Cardioprotection Physiology, 29: 27–38.

Quindry JC, Schreiber L, Hosick P, Jenna Wrieden J, Irwin MI, Hoyt E (2010) Mitochondrial KATP channel inhibition blunts arrhythmia protection in ischemic exercised hearts. Am J Physiol Heart Circ Physiol 299(1).

Quindry JC, Miller L, McGinnis G, Kliszczewicz B, Irwin JM, Landram M, Urbiztondo Z, Nanayakkara G, & Amin R (2012) Ischemia reperfusion injury, KATP channels, and exercise-induced cardioprotection against apoptosis. *J Appl Physiol*. 113(3):498–506.

Saad M, Mahmoud A, Elgendy IY [2015 Epub ahead of print] Richard Conti C. Clin Cardiol. Oct 13. doi: 10.1002/clc.22476.

Saint D, Ju Y-K, Gage PW (1992) A persistent sodium current in rat ventricular myocytes. Journal of Physiology, 453, pp. 219-231.

Simon HB (2015) Exercise and Health: Dose and Response,Considering Both Ends of the Curve. The American Journal of Medicine 128: 1171-1177.

Soler C, del Canto I, Such-Miquel L, Guerrero J, Gallego N, Brines L, Alberola A, Such (2015) Participación del canal KATP en las modificaciones electrofisiológicas intrínsecas producidas por el ejercicio físico crónico sobre el miocardio sometido a isquemia regional aguda Rev Esp Cardiol, 68 (Supl. 1):1-1196.

Strohmenger HU, Lindner KH, Brown CG (1997) Analysis of the VF ECG signal amplitude and frequency parameters as predictors of countershock success in humans. Chest: 111:584-589.

Such L, Alberola AM, Such-Miquel L, López L, Trapero I, Pelechano F, y col (2008) Effects of chronic exercise on myocardial refractoriness: A study on isolated rabbit heart. Acta Physiologica, 193, 331-33.

Tamargo J, Amorós I, Barana A, González M, Dolz P, Gómez R, Caballero R, Delpón E (2010) Farmacología clínica de la ranolazina, un nuevo fármaco en el tratamiento de la angina crónica estable. Rev Esp Cardiol Supl.;10:41B-54B.

Zhang H, Flagg TP, Nichols CG (2010) Cardiac sarcolemmal KATP channels: Latest twists in a questing tale!. J Mol Cell Cardio. 48(1):71-5,

Zingman LV, Zhu Z, Sierra A, Stepniak E, Burnett C, Maksymov G, Anderson ME, Coetzee WA, Hodgson-Zingman DM (2011) Exercise-induced expression of cardiac ATP-sensitive potassium channels promotes action potential shortening and energy conservation. J Mol Cell Cardiol. 51 72–81.

PATOLOGÍAS DERIVADAS DE ALTERACIONES EN STIM1 Y ORAI1.

José Javier López, Letizia Albarrán, Raquel Diez e Isaac Jardin*.

Departamento de Fisiología (Cell Physiology Research Group). Universidad de Extremadura. 10003. Cáceres. España.

* Autor para remitir correspondencia: Dr. Isaac Jardin. E-mail: ijp@unex.es.

Departamento de Fisiología. Facultad de Veterinaria. Universidad de Extremadura.

Av. Universidad s/n 10003, Cáceres. España. Telf.: 0034 927257154; Fax: 0034 927257110.

El ión calcio es el segundo mensajero usado de forma predominante en las células eucariotas para su señalización intracelular, regulando numerosos procesos fisiológicos. Las proteínas STIM1 y Orai1 son dos de los principales componentes de la entrada capacitativa de calcio que median dichos procesos. La disfunción en la entrada capacitativa de calcio, bien por mutaciones o desregulaciones en la expresión de las proteínas implicadas derivan en numerosas enfermedades de diversa índole, como patologías inmunológicas, hematológicas o miopatías. En este trabajo de revisión hemos tratado de explicar de manera concisa y simplificada los mecanismos por los cuáles las alteraciones de las proteínas STIM1 y Orai1 son responsables del cuadro clínico de estas enfermedades.

Introducción.

El ión Ca^{2+} regula una miríada de procesos fisiológicos, ya sean de respuesta rápida (secreción, agregación y contracción muscular), a medio o largo plazo (crecimiento y reproducción) o terminales (apoptosis y finalmente la muerte celular). Para ello, las células eucariotas poseen una maquinaria altamente sofisticada que les permite regular, de una manera muy precisa, la concentración de Ca^{2+} en su citoplasma para realizar su función fisiológica. Entre las diferentes vías por las cuáles las células pueden incrementar la concentración citoplasmática de este ión, la entrada capacitativa de calcio (ECC) es la principal en células no excitables, además de tener un papel muy importante en células excitables. La unión de un agonista a su receptor en la membrana plasmática (MP) de una célula desencadena una serie de eventos que inducen el vaciamiento de depósitos intracelulares de Ca^{2+}, como el retículo endoplásmico (RE) o los gránulos acídicos, que a su vez estimulan la apertura de canales más o menos específicos para el ión Ca^{2+} en la MP. Tanto el vaciamiento de los reservorios como la subsecuente entrada masiva de Ca^{2+} desde el espacio extracelular son necesarios para alcanzar una concentración de Ca^{2+} citosólico crítica, que activará la respuesta al estímulo. Finalizada ésta, la célula se prepara para un nuevo estímulo reintroduciendo el Ca^{2+} en los almacenes intracelulares o expulsándolo al medio extracelular en un proceso mediado por bombas ATPasas (Putney, 1986; Berridge y col., 2003; Salido y col., 2011).

Aunque la ECC fue descubierta en los años 80 (Putney, 1986), la búsqueda de los actores involucrados en la comunicación entre el RE, la MP y la entrada de calcio no resultó fructífera hasta la primera década del siglo XXI. En 2005, la proteína Stromal Interaction Molecule 1 (STIM1) fue identificada como el sensor de Ca^{2+} en el RE, siendo además el trasmisor de la información del estado de relleno de los depósitos y el responsable de la activación de los canales en la MP (Roos y col., 2005; Zhang y col., 2005). Los otros componentes implicados en la ECC son los miembros de las familias de canales iónicos Transient Receptor Potential (TRPs) y Orai (Feske y col., 2006; Huang y col., 2006; Yuan y col., 2007; Jardin y col., 2008), ambos situados en la MP. La identificación de los canales TRPs se remonta a finales de los años 80 (Montell y Rubin, 1989; Hardie y Minke, 1992), y actualmente se encuentran clasificados en una superfamilia con numerosos miembros y diversas características. Para una revisión más extensa y detallada de los mismos recomendamos leer Smani y col., 2015. Los miembros de la familia de canales Orai tienen una selectividad muy alta para Ca^{2+} y fueron descubiertos poco tiempo después de la identificación de STIM1 (Feske y col., 2006).

STIM.

La familia de proteínas STIM está compuesta por dos miembros, STIM1 y STIM2, con estructuras muy conservadas entre ambas, aunque con una idiosincrasia diferente. Tras el vaciamiento de los depósitos STIM1 oligomeriza y se redistribuye formando puncta en zonas proximales de la MP (Luik y col., 2008; Cahalan, 2009).

Ambas proteínas se localizan en el RE principalmente (Zhang y col., 2005), pero también en gránulos acídicos (Zbidi y col., 2011) y en la MP (Lopez y col., 2006; Jardin y col., 2013), atravesando sus membrana una sola vez (Fig 1). El dominio N-terminal se encuentra situado en el espacio intraluminal del RE, donde presenta un dominio EF-hand (aa 63-128) que une Ca^{2+}, con mayor afinidad en STIM2 que STIM1 (Roos y col., 2005; Zhang y col., 2005; Stathopulos y col., 2009), siendo el sensor propiamente dicho. Próximo a esta región se localiza un segundo domino EF-hand oculto y la región steril-α-motif (SAM) (aa 132-200) que facilita la formación de dímeros de STIM. El dominio transmembrana (TM) (aa 214-343), que experimenta un cambio conformacional tras la activación de STIM1 (Ma y col., 2015), da paso a una larga región C-terminal ubicada en el citoplasma y que posee numerosos dominios para la interacción, activación y

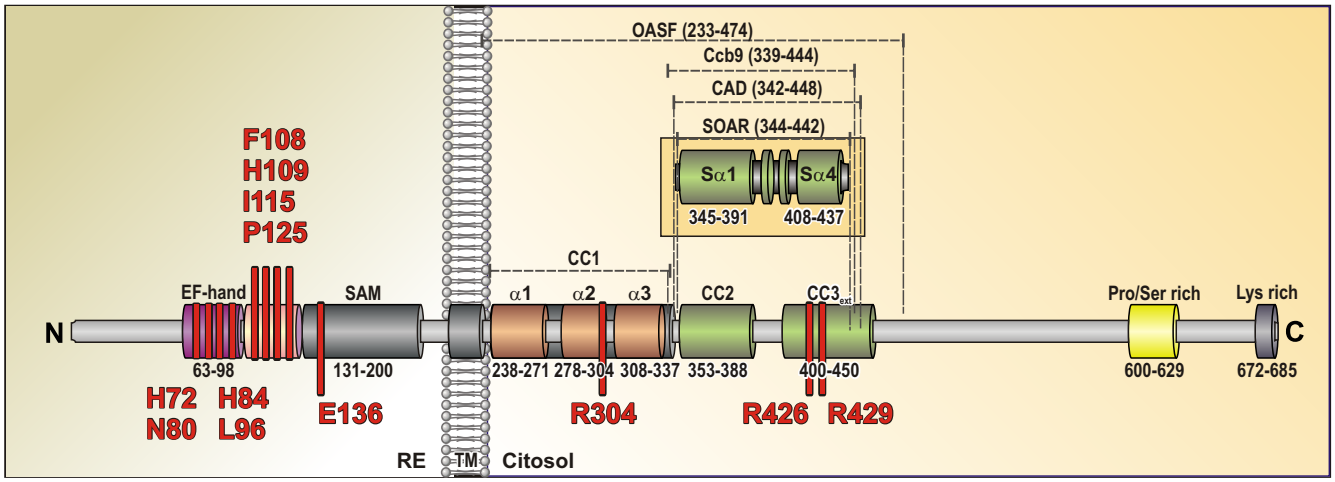


Figura 1. Estructura de STIM1. Representación de los diferentes dominios presentes en STIM1. En rojo se marcan la localización de cada una de las mutaciones descritas causantes de patologías.

regulación de los canales en la MP. Así, el extremo C-terminal de STIM comprende 3 dominios coiled-coil (CC1 (aa 238-343), CC2 (aa 363-389) y CC3 (aa 363-389)), una región moduladora de los canales (CMD, del inglés Ca^{2+} Modulatory Domain) (aa 448-530), que contiene a su vez un conjunto de residuos necesarios para la homomerización de STIM1 (SHD, del inglés STIM1 Homomerization Domain) (aa 420-450) , seguido de una zona rica en prolinas y serinas (aa 600-629) y justo en el extremo de la proteína, una región rica en lisinas (aa 671-685) que permitirá a STIM1 anclarse a la MP (Fahrner y col., 2013).

En 2009 cuatro laboratorios independientes identificaron, prácticamente al mismo tiempo, la zona de STIM1 que se une y activa a Orai1, conocidas como la región de activación de STIM1-Orai1 (SOAR, del inglés STIM1-Orai1 activating region) (aa 344-442) (Yuan y col., 2009) el domino activador de los canales CRAC (CAD, del inglés CRAC activation domain) (aa 342-448) (Park y col., 2009); el pequeño fragmento activador de Orai (OASF) (del inglés, Orai activating small fragment) (aa 233-450/474) (Muik y col., 2009) y el dominio Ccb9 (aa 339-44) (Kawasaki y col., 2009). Todos estos fragmentos contienen la región polibásica (aa 382-387) que confiere la capacidad a STIM1 de unirse y activar completamente a Orai1 (Yang y col., 2012) y de interaccionar con el canal TRPC1 (Yuan y col., 2007). Además CC1 puede ser dividido en $CC1_{á1}$, $CC1_{á2}$ y $CC1_{á3}$ (Soboloff y col., 2012; Yang y col., 2012). Y los dominios CC2 y CC3, se hallan diferenciados en 4 regiones, Sá1, Sá2, Sá3 y Sá4 (Yang y col., 2012).

Orai.

La familia de canales Orai está compuesta por 3 homólogos con una analogía entre ellos muy notable: Orai1, Orai2 y Orai3 (Feske y col., 2006; Mercer y col., 2006). Un monómero de Orai1 atraviesa 4 veces la MP (Fig 2A y 2B), exponiendo dos bucles al medio extracelular (1 y 3), mientras que sendos extremos N- y C-terminales, junto con un bucle intracelular (2) se hayan localizados en el citoplasma. Ambos extremos, C- y N- terminal, son necesarios para la asociación STIM1-Orai1 (Muik y col., 2009; Derler y col., 2013; Palty y col., 2015).

Con su descubrimiento se planteó la posibilidad que Orai1 formara tetrámeros con alta especificidad para Ca^{2+}, al igual que otros canales iónicos, como los mismos TRPs (Mignen y col., 2008; Maruyama y col., 2009). Sin embargo y ante el asombro de la comunidad científica, con la resolución de la estructura cristalina de Orai1 de *Drosophila*, se demostró que el canal está formado por seis subunidades de Orai1, con una permeabilidad para Ca^{2+} muy elevada así como para otros iones monovalentes (Hou y col., 2012; Thompson y Shuttleworth, 2013a). Por último, Orai1 puede formar parte de un canal heteropentamérico permeable a Ca^{2+}, formado por 3 subunidades de Orai1 y 2 de Orai3, siendo activados por ácido araquidónico e independientemente del estado de vaciamiento de los depósitos y regulados por la población de STIM1 situada en la MP (Thompson y Shuttleworth, 2013b; Zhang y col., 2014).

Actualmente, y a falta de conocer la estructura cristalina del canal Orai1 en humanos, se acepta que el canal formado por hOrai1 que participa en la ECC es un homohexámero. El poro está situado en el centro del mismo, conformado por los dominios TM1 de los seis monómeros y una pequeña extensión del extremo amino terminal (ETON, del inglés extended transmembrane Orai1 N-terminal) que contribuye con la interacción de STIM1 (Fig 2C) (Derler y col., 2013). El poro actúa a forma de embudo, con una serie de residuos cargados negativamente en la zona externa del mismo (aa D114, D112 y D110), que atraen Ca^{2+} a las cercanías del poro, formando la región acumuladora de Ca^{2+}, (CAR, del inglés, Ca^{2+} acumulating región) (en prensa (Frischauf y col., 2015)); seguidamente se encuentra un residuo que confiere selectividad al filtro (aa E106); una cavidad hidrofóbica (aa V102, F99 and L95) y una región de residuos básicos

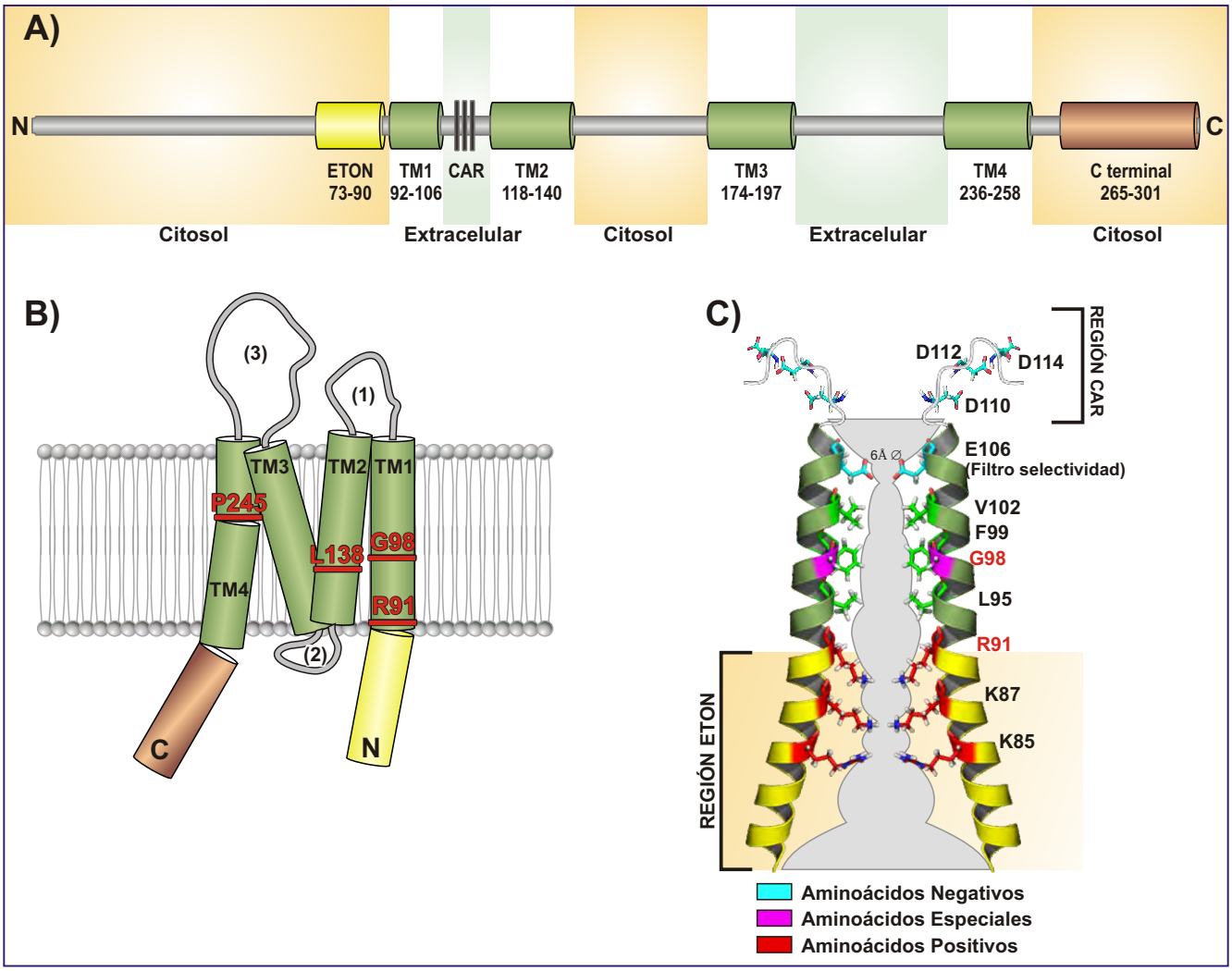


Fig 2: **A)** Estructura y localización de cada una de las regiones de Orai1, **B)** Representación de la proteína Orai1 en la membrana plasmática, en rojo se marcan la localización de cada una de las mutaciones causantes de patologías. **C)** Región formadora del poro de Orai1, indicando los aminoácidos susceptibles de mutación implicados en el desarrollo de patologías.

(aa R91, K87 y R83). El poro se haya rodeado por tres anillos concéntricos formados por los dominios TM2, TM3 y TM4 que incluyen aa importantes como aa L138 y aa L245 que mencionaremos posteriormente (Hou y col., 2012). Por último, el extremo C-terminal presenta, además de la región principal de unión entre STIM1 y Orai1, un dominio muy conservado que funciona a modo de bisagra permitiendo al interacción entre dos subunidades de Orai1 dentro del hexámero (Hou y col., 2012).

Mecanismo de asociación STIM1-Orai1

En una célula en reposo STIM1 forma dímeros y tiene unido Ca^{2+} a su dominio EF-hand, permaneciendo en un estado coalescente. Un estímulo que conduce al vaciamiento de los depósitos de Ca^{2+} y, por tanto, a la reducción de la concentración de Ca^{2+} intraluminal, rompe el enlace EF-hand-Ca^{2+}. Esta separación induce una serie de cambios conformacionales en STIM1: 1) los dominios SAM se alinean incrementando la dimerización de STIM1, 2) la energía viaja a través de los dominios TM que se encuentran cruzados y en posición antiparalela, reduciéndose el ángulo del aspa (Ma y col., 2015), 3) una vez en el citoplasma, el dominio CC1 que mantiene la molécula plegada la libera, reforzando el estado de oligomerización mediante el dominio SHD, y permitiendo el acceso de las regiones activadoras de STIM1 a los dominios C- y N- terminal de Orai1 (Derler y col., 2013; Stathopulos y col., 2013; Fahrner y col., 2014). Para una revisión más exhaustiva sobre el mecanismo de asociación entre STIM1 y Orai1 consultar Prakriya y Lewis, 2015.

Diez años después del descubrimiento de STIM1 y Orai1, y con más de 1000 estudios publicados, nuestro conocimiento sobre la interacción de estas proteínas nos ha permitido comenzar a entender la raíz de un número importante de enfermedades, abriendo el camino a nuevas terapias que puedan, en un futuro, conducir a la solución de las mismas. Dada la ubicuidad de STIM1 y Orai1 en casi todas las células del cuerpo humano, no es raro encontrar diferentes roles de la ECC en diferentes tejidos y sistemas: control de la expresión de genes, sistema inmune, homeostasis, músculo esquelético, desarrollo y funcionamiento del cerebro, migración celular y cáncer.

En esta revisión intentamos mostrar de manera sencilla las enfermedades derivadas de mutaciones, alteraciones en la expresión o la función de STIM1 y/o Orai1, sus causas y, si las hay, las terapias que se aplican en la actualidad.

Inmunodeficiencias y enfermedades autoinmunes.

La inmunodeficiencia combinada grave (SCID, del inglés severe combined immunodeficiency), también conocida como "la enfermedad del niño burbuja", es considerada como una enfermedad rara y mortal que se caracteriza por una deficiencia grave en el desarrollo y función de los linfocitos B y T, afectando por lo tanto de forma combinada a las respuestas inmunitarias humorales y celulares. Entre la larga lista de síntomas, que aparecen durante los primeros meses de vida en pacientes afectados de SCID, se incluyen infecciones virales, bacterianas y fúngicas que causan neumonía, infecciones de la piel, sepsis, diarrea, meningitis, encefalitis o hepatitis, y que de no ser tratadas correctamente puede provocar la muerte prematura. Se han identificado una docena de genes cuyas mutaciones están implicadas en la etiología de la SCID. La mutación más común entre estos pacientes está ligada al cromosoma X y afecta a la cadena ã de diversos receptores de interleucinas. En el resto de los casos, SCID está causada por mutaciones que se heredan con un patrón de transmisión autosómico recesivo y que afectan a las rutas de señalización de citocinas, al metabolismo de nucleótidos de purina, al proceso de maduración de los linfocitos y al mecanismo de presentación de antígenos y su posterior señalización también en linfocitos (Feske y col., 2006). Diversos estudios han demostrado que SCID también puede ser causada por mutaciones en las dos principales proteínas implicadas en el mecanismo de la ECC, Orai1 y STIM1, que provocan una reducción drástica de la apertura de los canales ECC (Feske y col., 2006; Thompson y col., 2009) y por tanto de flujo de Ca^{2+}. Como consecuencia, se impide la activación del factor de transcripción nuclear NFAT (del inglés, Nuclear factor of activated T-cells) y por tanto la transcripción de moléculas implicadas en la activación de los linfocitos y en el inicio de la respuesta inmunitaria, causando de esta forma el síndrome (Gwack y col., 2007). A diferencia de lo que ocurre en otros tipos de SCID, la mutación en Orai1 no modifica ni el recuento ni la distribución de linfocitos T ($CD4^+$ y $CD8^+$), células NK ($CD16^+$ y $CD56^+$) y linfocitos B ($CD19^+$ y $CD20^+$) (McCarl y col., 2009).

Durante un estudio basado en el análisis de ligamiento de polimorfismos de nucleótidos simples en individuos consanguíneos de una familia afectada por SCID se identificó la mutación *ORAI1* (12q24). Esta mutación genera una proteína alterada en el residuo R91 (Fig 2B y 2 C) provocada por la sustitución de un residuo conservado de arginina por otro de triptófano (aa R91W) que impide la apertura del canal Orai1 y la génesis de corriente de calcio a través de él. *In vitro*, la sobreexpresión de Orai1 no mutada en linfocitos T de pacientes de SCID restaura completamente el flujo de Ca^{2+} tras el vaciamiento de los depósitos (Feske y col., 2006). Por analogía con la estructura cristalina de dOrai1 se determinó que el residuo R91 forma parte del poro localizado en la región TM1. La cadena lateral de este residuo sobresale de la zona del poro, permitiéndole actuar como una compuerta que regula la entrada del Ca^{2+} a través del canal (Feske y col., 2006; Ji y col., 2008). La mutación Orai1 (aa R91W) no afecta ni al patrón de expresión de Orai1 ni a la asociación STIM1-Orai1 tras el vaciamiento de los depósitos intracelulares de calcio. Sin embargo, la gran cadena lateral aromática del triptófano constriñe el poro y bloquea el paso de iones Ca^{2+} a través de él (Derler y col., 2009; Thompson y col., 2009). Además, la naturaleza hidrofóbica del residuo de triptófano también está implicada en la disfunción de canal, ya que podría producir un cambio estructural en la región TM1 de Orai1. Estudios *in vitro* mediante las técnicas de patch clamp y FRET han demostrado que la sustitución del residuo R91 por un residuo hidrofóbico, entre los que se incluyen triptófano, leucina, valina y fenilalanina, originan mutantes no funcionales de Orai1 sin afectar su capacidad de homomultimerización y la localización del canal en la membrana plasmática, mientras que la sustitución del residuo de arginina por aminoácidos neutros o cargados negativamente no afecta ni la selectividad ni la activación de Orai1 (Derler y col., 2009). Por lo tanto, la mutación Orai1 aa R91W afecta a la apertura y la permeabilidad del canal sin modificar sus propiedades estructurales.

En cuanto a las implicaciones de STIM1 en las inmunodeficiencias, se ha comprobado que algunos pacientes expresan la proteína truncada (aa E136) (Fig 1) y muestran un cuadro clínico similar al de los pacientes de la SCID generada por mutaciones en Orai1 (Feske y col., 2010). Por otra parte, pacientes con mutaciones en STIM1 (aa P125Q y aa R426C) (Fig 1) presentan síntomas atenuados de la SCID, ya que estas mutaciones generan flujos de Ca^{2+} reducidos pero suficientes para activar los linfocitos T (Wang y col., 2014; Schaballie y col., 2015).

Enfermedades autoinmunes: La falta de expresión de STIM1 o la expresión de ésta de manera truncada (STIM1 (aa E136)) están involucradas en el desarrollo de respuestas autoinmunes que causan neutropenia y trombocitopenia. En raras ocasiones, estas mismas respuestas pueden darse en pacientes con la mutación en Orai1 (aa R91W). Esta inhibición de la entrada de Ca^{2+} altera la ruta de señalización activada por el receptor de linfocitos T. Como consecuencia, la población de linfocitos T reguladores disminuye, lo que conduce a una pérdida de control del sistema inmunitario y al ataque autoinmune (McCarl y col., 2009; Feske y col., 2010).

Miopatías.

Mientras que la base de las enfermedades inmunes se caracteriza por una pérdida de función de las proteínas mediadores de la ECC, las mutaciones que provocan ganancia de función de STIM1 y Orai1 se han asociado, generalmente, con enfermedades musculares y hemostáticas. La ECC es necesaria tanto para la diferenciación, ya que participan en la activación de factores de transcripción como NFAT (Hogan y col., 2003), como para la función de las fibras musculares esqueléticas, al facilitar el relleno de los depósitos intracelular de calcio y los ciclos de contracción-relajación muscular dependientes de la liberación de calcio de dichos depósitos (Launikonis y Rios, 2007).

Miopatías asociadas con agregados tubulares: (TAM, del inglés Tubular Aggregate Myopathy), es un tipo de enfermedad hereditaria autosómica dominante, aunque en raras ocasiones presenta un patrón hereditario recesivo, cuyos síntomas son dolores musculares, calambres y una progresiva debilidad muscular que se agrava con la edad del paciente (Jain y col., 2008; Endo y col., 2015).

Los agregados tubulares son acumulaciones de estructuras membranosas dentro de las fibras musculares, posiblemente como consecuencia de alteraciones en la asociación de los túbulos T con el retículo sarcoplasmático que constituye la denominada triada (Salviati y col., 1985; Chevessier y col., 2004; Chevessier y col., 2005; Schiaffino, 2012). Aunque se desconoce el mecanismo desencadenante de la formación de los agregados tubulares, diversos estudios han propuesto como candidato a las alteraciones en la homeostasis del Ca^{2+} (Endo y col., 2015). Esto ha sido probado por diversos estudios que han demostrado la presencia de mutaciones en la secuencia de Orai1 y STIM1 en individuos que padecen TAM.

Hasta la fecha se han identificado dos mutaciones de Orai1, (aa G98S y aa L138F), en pacientes de TAM. El residuo G98 se localiza en la región TM1 de Orai1 y su cadena lateral se sitúa enfrentada a la zona del poro del canal, por lo que se ha sugerido que este aminoácido ejerce de bisagra que regula la apertura del canal (Nesin y col., 2014; Endo y col., 2015; Palty y col., 2015). La sustitución de la glicina del residuo G98 Orai1 (aa G98S) por una serina le confiere un carácter hidrófilo, suficiente para provocar la apertura constitutiva del canal CRAC (Palty y col., 2015). Además, la larga cadena lateral del residuo de serina, en comparación con el de glicina, podría añadir tensión a la estructura en alfa-hélice de la región TM1 forzando al poro adquirir su configuración abierta (Zheng y col., 2013). Por su parte, el residuo de Orai1 L138 está situado en la región TM2 y próximo a los aminoácidos de la región TM1 que forman el poro, afectando de esta forma a la actividad del canal (Hou y col., 2012; Endo y col., 2015). La mutación Orai1 (aa L138F) (Fig 2B) induce la activación constitutiva del canal, y dada la cercanía de este residuo a los aa de la región TM1 que forman el poro, la adición de un grupo aromático modificaría la conformación del poro induciendo entrada constitutiva de Ca^{2+} y la patología (Endo y col., 2015). Ambas mutaciones no alteran el perfil de expresión de Orai1 ni su localización en la membrana plasmática. Sin embargo provocan un flujo elevado de entrada de Ca^{2+} debido a la activación constitutiva de Orai1, independientemente del vaciamiento de los depósitos (Nesin y col., 2014; Endo y col., 2015; Palty y col., 2015).

En comparación con las TAM asociadas a Orai1, con las mutaciones en STIM1 aparecen patologías como defectos en los movimientos de los ojos, mialgias, la miosis congénita, la diátesis hemorrágica y la trombocitopenia (Lacruz y Feske, 2015). Éstas se deben principalmente a una mutación en el sensor de Ca^{2+} de STIM1 que inhabilita la unión EF-hand-Ca^{2+}, induciendo su oligomerización de forma constitutiva y activación de Orai1. Entre estas mutaciones cabe destacar: STIM1 (aa H72Q, aa N80T, aa H84G, aa L96V, aa F108L, aa H109R y aa I115F) (Fig 1) (Bohm y col., 2014).

Síndrome de Stormorken: Es una enfermedad genética autosómica dominante que se caracteriza por un fenotipo patológico que incluye miosis, diátesis hemorrágica, plaquetas hiperactivadas, trombocitopenia y debilidad muscular. Recientemente se ha descubierto que esta enfermedad puede ser causada por una mutación en STIM1 (aa R304W) (Fig 1), que se halla localizado en el dominio CC1 del sensor de Ca^{2+} y que mantiene a las regiones de unión y activadoras de STIM1 ocultas de Orai1 cuando la célula está en reposo. Dicha mutación, cambia un aa con carga positiva por uno de naturaleza hidrofóbica y libera el extremo C-terminal de STIM1, lo que conduce a la activación constitutiva de Orai1 y a concentraciones elevadas de Ca^{2+} en el citosol, que deriva en pre-activación plaquetaria, coagulación y fibrinólisis con el consiguiente riesgo de problemas cardiovasculares (Misceo y col., 2014; Nesin y col., 2014; Nurden y Nurden, 2015).

Posteriormente, se relacionó una mutación en Orai1, P245L (Fig 2B), con un síndrome similar al Stormorken que cursa con miosis congénita y con miopatías asociadas con agregados tubulares, pero sin las típicas alteraciones hematológicas frecuentes en el mencionado síndrome. Estudios electrofisiológicos demostraron que la mutación de Orai1 (aa P245L) promueve una activación prolongada de los canales formados por Orai1 debido a la supresión del mecanismo de inactivación lenta dependiente de calcio de los mismos (Nesin y col., 2014; Lacruz y Feske, 2015). El residuo P245 se localiza formando un pliegue en la región TM4 de Orai1, cerca del dominio de unión a STIM1 del extremo C-terminal. La mutación del residuo P245 impide la formación del pliegue en la región TM4 y aumenta la estabilización de la interacción Orai1-STIM1, haciendo al canal insensible al mecanismo de inactivación lenta dependiente de Ca^{2+} (Misceo y col., 2014; Nesin y col., 2014; Palty y col., 2015).

Hipotonía muscular: Está causada por una disminución del tono muscular que provoca la falta de control muscular afectando a la capacidad de movimiento, dificultando la deglución, inhibiendo la midriasis e incrementando el riesgo de aparición de enfermedades pulmonares crónicas debido a la debilidad de los músculos respiratorios (McCarl y col., 2009; Lacruz y Feske, 2015)). Mientras que todas las patologías musculares anteriormente descritas presentan una ganancia en la función de Orai1, las hipotonías se caracterizan por una pérdida en la función de Orai1. La mutación Orai1 (aa R91W), también asociada a inmunodeficiencias, se ha identificado en el desarrollo de esta enfermedad.

Homeostasis.

Síndrome plaquetario de York (YPS): Caracterizado por trombocitopenia, plaquetas aberrantes que incluyen numerosas organelas gigantes y deficiencia para almacenar Ca^{2+} en los depósitos acídicos. Además de ello, los pacientes de YPS exhiben miopatías debidas a la presencia de vacuolas localizadas en el sarcolema entre las miofibrillas. El responsable de todos estos síntomas es una mutación del STIM1 (aa I115P) (Fig 1), localizada en la región del EF-hand oculto de STIM1 en el retículo, desestabilizando el dominio EF-hand e impidiendo la correcta unión de Ca^{2+}, lo que conduce a una activación intermitente de Orai1 y por lo tanto una elevación en la concentración de Ca^{2+} citoplasmática que mantiene las plaquetas pre-activadas y aberrantes (Markello y col., 2015). Además de la mutación en el dominio EF-hand oculto, los pacientes del síndrome de York poseen otra mutación, STIM1 (aa R304W), que comparten con los pacientes del síndrome de Stormorken explicado anteriormente.

Otras patologías.

La mutación Orai1 (aa R91W) está asociada, además, al desarrollo de displasia ectodérmica anhidrótica que cursa con una anormal formación del esmalte que recubre la capa externa de los dientes, la denominada amelogénesis imperfecta, y una fuertemente marcada anhidrosis que provoca una piel seca, intolerancia al calor y episodios de fiebre recurrente con termorregulación defectuosa (McCarl y col., 2009; Lacruz y Feske, 2015). Una sintomatología parecida se ha observado en pacientes que presentan las mutaciones STIM1 (aa R426C y aa R429C) (Fig 1) ambas localizadas en la región moduladora (CAD) de STIM1 impidiendo su unión con Orai1 (Picard y col., 2009; Maus y col., 2015). Por lo tanto, la ECC es esencial para la función y el desarrollo de las glándulas sudoríparas exocrinas, así como para el desarrollo y la participación de los ameloblastos durante el proceso de formación y organización del esmalte dental (McCarl y col., 2009; Wang y col., 2014; Zheng y col., 2015).

Recientemente STIM1 se ha relacionado con desórdenes neurodegenerativos. El plegamiento inadecuado de la proteína PrP^C, que se expresa de forma ubicua en el sistema nervioso central, es responsable de la enfermedad encefalopática espongiforme, también conocida como la enfermedad de las vacas locas. Además, se ha demostrado que PrP^C interacciona con complejos β-amiloide (βA) presentes en la enfermedad de Alzheimer, que derivan, entre otras cosas, en alteración de la homeostasis del Ca^{2+} y muerte de las neuronas. La relación entre PrP^C y la señalización de Ca^{2+} viene determinada por la modulación de la primera en la cascada de regulación de Fyn, un miembro de la familia de las proteínas Src Tyr cinasas (SFK) (De Mario y col., 2015). Esta familia de cinasas, a su vez, juega un papel fundamental en la activación de la ECC, ya que media la fosforilación de un residuo de tirosina en STIM1 (Lopez y col., 2012). En un reciente estudio, los autores proponen que PrP^C regula de manera negativa la ECC controlando la activación de Fyn, y por tanto la fosforilación de STIM1, evitando un exceso de Ca^{2+} en las neuronas. La adición de complejos βA conduce a un secuestro de PrP^C, una reducción en la activación de Fyn y STIM1 y una reducción en la ECC. Por desgracia, como en muchas otras enfermedades multifactoriales, el silenciamiento de esta proteína en ratones PrP-KO no generó un fenotipo neurodegenerativo que pudiera explicarse como la causa principal del Alzheimer. Sin embargo este estudio abre nuevos caminos en la comprensión de la enfermedad (De Mario y col., 2015).

El humo del tabaco contribuye y exacerba los problemas de enfermedades respiratorias, como el asma, que se caracterizan por la hiperreactividad e inflamación de las vías respiratorias y la

proliferación de las células musculares de éstas (ASM, del inglés airway smooth muscle), y que están reguladas entre otras rutas por la ECC (Wylam y col., 2015). La exposición de ASM a tabaco induce un aumento en la expresión de STIM1, Orai1, TRPC3 y CD38, generando además un aumento en la ECC, la proliferación y la síntesis de citocinas, que podría estar detrás del fenotipo de algunas enfermedades respiratorias, señalando a STIM1 y Orai1 como posibles objetivos terapéuticos para reducir los síntomas de las mismas (Wylam y col., 2015).

Por último, numerosos estudios han demostrado un papel de los actores de la ECC en procesos tumorales y lo que está llevando a considerar a éstos como posibles candidatos para la prognosis o la terapia de esta enfermedad, consultar Jardin y Rosado, 2015.

Conclusión.

El mecanismo de la entrada capacitativa de calcio juega un papel fundamental en la fisiología de muchos tipos celulares, tejidos y órganos. Desregulaciones o mutaciones en sus componentes esenciales, STIM1 y los canales Orai1 y TRPs, son la causa de numerosas patologías, convirtiendo a estas proteínas en objetivos claves para el diseño de terapias que puedan paliar, y en el futuro curar, las citadas enfermedades.

Agradecimientos.

Este trabajo ha sido financiado por el MINECO (Proyecto BFU2013-45564-C2-1-P) y el Gobierno de Extremadura-FEDER (GR15029). JJL, LA, RD e IJ están financiados por el programa Juan de la Cierva (JCI-2012-12934), MINECO (BES-2011-043356), MINECO (BES-2014-067819) and MINECO (Proyecto BFU2013-45564-C2-1-P) respectivamente.

Referencias.

Berridge MJ, Bootman MD y Roderick HL (2003). Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling. Nat Rev Mol Cell Biol 4, 517-529.

Bohm J, Chevessier F, Koch C, Peche GA, Mora M, Morandi L, Pasanisi B, Moroni I, Tasca G, Fattori F, Ricci E, Penisson-Besnier I, Nadaj-Pakleza A, Fardeau M, Joshi PR, Deschauer M, Romero NB, Eymard B y Laporte J (2014). Clinical, histological and genetic characterisation of patients with tubular aggregate myopathy caused by mutations in STIM1. J Med Genet 51, 824-833.

Cahalan MD (2009). STIMulating store-operated Ca(2+) entry. Nat Cell Biol 11, 669-677.

Chevessier F, Bauche-Godard S, Leroy JP, Koenig J, Paturneau-Jouas M, Eymard B, Hantai D y Verdiere-Sahuque M (2005). The origin of tubular aggregates in human myopathies. J Pathol 207, 313-323.

Chevessier F, Marty I, Paturneau-Jouas M, Hantai D y Verdiere-Sahuque M (2004). Tubular aggregates are from whole sarcoplasmic reticulum origin: alterations in calcium binding protein expression in mouse skeletal muscle during aging. Neuromuscul Disord 14, 208-216.

De Mario A, Castellani A, Peggion C, Massimino ML, Lim D, Hill AF, Sorgato MC y Bertoli A (2015). The prion protein constitutively controls neuronal store-operated Ca entry through Fyn kinase. Front Cell Neurosci 9, 416.

Derler I, Fahrner M, Carugo O, Muik M, Bergsmann J, Schindl R, Frischauf I, Eshaghi S y Romanin C (2009). Increased hydrophobicity at the N terminus/membrane interface impairs gating of the severe combined immunodeficiency-related ORAI1 mutant. J Biol Chem 284, 15903-15915.

Derler I, Plenk P, Fahrner M, Muik M, Jardin I, Schindl R, Gruber HJ, Groschner K y Romanin C (2013). The extended transmembrane Orai1 N-terminal (ETON) region combines binding interface and gate for Orai1 activation by STIM1. J Biol Chem 288, 29025-29034.

Endo Y, Noguchi S, Hara Y, Hayashi YK, Motomura K, Miyatake S, Murakami N, Tanaka S, Yamashita S, Kizu R, Bamba M, Goto Y, Matsumoto N, Nonaka I y Nishino I (2015). Dominant mutations in ORAI1 cause tubular aggregate myopathy with hypocalcemia via constitutive activation of store-operated Ca(2)(+) channels. Hum Mol Genet 24, 637-648.

Fahrner M, Derler I, Jardin I y Romanin C (2013). The STIM1/Orai signaling machinery. Channels (Austin) 7, 330-343.

Fahrner M, Muik M, Schindl R, Butorac C, Stathopulos P, Zheng L, Jardin I, Ikura M y Romanin C (2014). A Coiled-coil Clamp Controls Both Conformation and Clustering of Stromal Interaction Molecule 1 (STIM1). J Biol Chem 289, 33231-33244.

Feske S, Gwack Y, Prakriya M, Srikanth S, Puppel SH, Tanasa B, Hogan PG, Lewis RS, Daly M y Rao A (2006). A mutation in Orai1 causes immune deficiency by abrogating CRAC channel function. Nature 441, 179-185.

Feske S, Picard C y Fischer A (2010). Immunodeficiency due to mutations in ORAI1 and STIM1. Clin Immunol 135, 169-182.

Frischauf I, Zayats V, Deix M, Hochreiter A, Jardin I, Muik M, Lackner B, Svobodová B, Pammer T, Litviňuková M, Sridhar AA, Derler I, Bogeski I, Romanin C, Ettrich RH y Schindl R (2015). A calcium-accumulating region, CAR, in the channel Orai1 enhances Ca^{2+} permeation and SOCE-induced gene transcription. Sci Signal 8, Issue 408, pp. ra131 DOI: 10.1126/scisignal.aab1901

Gwack Y, Feske S, Srikanth S, Hogan PG y Rao A (2007). Signalling to transcription: store-operated Ca^{2+} entry and NFAT activation in lymphocytes. Cell Calcium 42, 145-156.

Hardie RC y Minke B (1992). The trp gene is essential for a light-activated Ca^{2+} channel in Drosophila photoreceptors. Neuron 8, 643-651.

Hogan PG, Chen L, Nardone J y Rao A (2003). Transcriptional regulation by calcium, calcineurin, and NFAT. Genes Dev 17, 2205-2232.

Hou X, Pedi L, Diver MM y Long SB (2012). Crystal structure of the calcium release-activated calcium channel Orai. Science 338, 1308-1313.

Huang GN, Zeng W, Kim JY, Yuan JP, Han L, Muallem S y Worley PF (2006). STIM1 carboxyl-terminus activates native SOC, I(crac) and TRPC1 channels. Nat Cell Biol 8, 1003-1010.

Jain D, Sharma MC, Sarkar C, Suri V, Sharma SK, Singh S y Das TK (2008). Tubular aggregate myopathy: a rare form of myopathy. J Clin Neurosci 15, 1222-1226.

Jardin I, Dionisio N, Frischauf I, Berna-Erro A, Woodard GE, Lopez JJ, Salido GM y Rosado JA (2013). The polybasic lysine-rich domain of plasma membrane-resident STIM1 is essential for the modulation of store-operated divalent cation entry by extracellular calcium. Cell Signal 25, 1328-1337.

Jardin I, Lopez JJ, Salido GM y Rosado JA (2008). Orai1 mediates the interaction between STIM1 and hTRPC1 and regulates the mode of activation of hTRPC1-forming Ca^{2+} channels. J Biol Chem 283, 25296-25304.

Jardin I y Rosado JA (2015). STIM and calcium channel complexes in cancer. Biochim Biophys Acta. pii: S0167-4889(15)00350-X. doi: 10.1016/j.bbamcr.2015.10.003.

Ji W, Xu P, Li Z, Lu J, Liu L, Zhan Y, Chen Y, Hille B, Xu T y Chen L (2008). Functional stoichiometry of the unitary calcium-release-activated calcium channel. Proc Natl Acad Sci U S A 105, 13668-13673.

Kawasaki T, Lange I y Feske S (2009). A minimal regulatory domain in the C terminus of STIM1 binds to and activates ORAI1 CRAC channels. Biochem Biophys Res Commun 385, 49-54.

Lacruz RS y Feske S (2015). Diseases caused by mutations in ORAI1 and STIM1. Ann N Y Acad Sci 1356, 45-79.

Launikonis BS y Rios E (2007). Store-operated Ca2+ entry during intracellular Ca2+ release in mammalian skeletal muscle. J Physiol 583, 81-97.

Lopez E, Jardin I, Berna-Erro A, Bermejo N, Salido GM, Sage SO, Rosado JA y Redondo PC (2012). STIM1 tyrosine-phosphorylation is required for STIM1-Orai1 association in human platelets. Cell Signal 24, 1315-1322.

Lopez JJ, Salido GM, Pariente JA y Rosado JA (2006). Interaction of STIM1 with endogenously expressed human canonical TRP1 upon depletion of intracellular Ca^{2+} stores. J Biol Chem 281, 28254-28264.

Luik RM, Wang B, Prakriya M, Wu MM y Lewis RS (2008). Oligomerization of STIM1 couples ER calcium depletion to CRAC channel activation. Nature 454, 538-542.

Ma G, Wei M, He L, Liu C, Wu B, Zhang SL, Jing J, Liang X, Senes A, Tan P, Li S, Sun A, Bi Y, Zhong L, Si H, Shen Y, Li M, Lee MS, Zhou W, Wang J, Wang Y y Zhou Y (2015). Inside-out Ca(2+) signalling prompted by STIM1 conformational switch. Nat Commun 6, 7826. doi: 10.1038/ncomms8826.

Markello T, Chen D, Kwan JY, Horkayne-Szakaly I, Morrison A, Simakova O, Maric I, Lozier J, Cullinane AR, Kilo T, Meister L, Pakzad K, Bone W, Chainani S, Lee E, Links A, Boerkoel C, Fischer R, Toro C, White JG, Gahl WA y Gunay-Aygun M (2015). York platelet syndrome is a CRAC channelopathy due to gain-of-function mutations in STIM1. Mol Genet Metab 114, 474-482.

Maruyama Y, Ogura T, Mio K, Kato K, Kaneko T, Kiyonaka S, Mori Y y Sato C (2009). Tetrameric Orai1 is a teardrop-shaped molecule with a long, tapered cytoplasmic domain. J Biol Chem 284, 13676-13685.

Maus M, Jairaman A, Stathopulos PB, Muik M, Fahrner M, Weidinger C,

Benson M, Fuchs S, Ehl S, Romanin C, Ikura M, Prakriya M y Feske S (2015). Missense mutation in immunodeficient patients shows the multifunctional roles of coiled-coil domain 3 (CC3) in STIM1 activation. Proc Natl Acad Sci U S A 112, 6206-6211.

Mccarl CA, Picard C, Khalil S, Kawasaki T, Rother J, Papolos A, Kutok J, Hivroz C, Ledeist F, Plogmann K, Ehl S, Notheis G, Albert MH, Belohradsky BH, Kirschner J, Rao A, Fischer A y Feske S (2009). ORAI1 deficiency and lack of store-operated Ca^{2+} entry cause immunodeficiency, myopathy, and ectodermal dysplasia. J Allergy Clin Immunol 124, 1311-1318 e1317.

Mercer JC, Dehaven WI, Smyth JT, Wedel B, Boyles RR, Bird GS y Putney JW, Jr. (2006). Large store-operated calcium selective currents due to co-expression of Orai1 or Orai2 with the intracellular calcium sensor, Stim1. J Biol Chem 281, 24979-24990.

Mignen O, Thompson JL y Shuttleworth TJ (2008). Orai1 subunit stoichiometry of the mammalian CRAC channel pore. J Physiol 586, 419-425.

Misceo D, Holmgren A, Louch WE, Holme PA, Mizobuchi M, Morales RJ, De Paula AM, Stray-Pedersen A, Lyle R, Dalhus B, Christensen G, Stormorken H, Tjonnfjord GE y Frengen E (2014). A dominant STIM1 mutation causes Stormorken syndrome. Hum Mutat 35, 556-564.

Montell C y Rubin GM (1989). Molecular characterization of the Drosophila trp locus: a putative integral membrane protein required for phototransduction. Neuron 2, 1313-1323.

Muik M, Fahrner M, Derler I, Schindl R, Bergsmann J, Frischauf I, Groschner K y Romanin C (2009). A Cytosolic Homomerization and a Modulatory Domain within STIM1 C Terminus Determine Coupling to ORAI1 Channels. J Biol Chem 284, 8421-8426.

Nesin V, Wiley G, Kousi M, Ong EC, Lehmann T, Nicholl DJ, Suri M, Shahrizaila N, Katsanis N, Gaffney PM, Wierenga KJ y Tsiokas L (2014). Activating mutations in STIM1 and ORAI1 cause overlapping syndromes of tubular myopathy and congenital miosis. Proc Natl Acad Sci U S A 111, 4197-4202.

Nurden AT y Nurden P (2015). Inherited disorders of platelet function: selected updates. J Thromb Haemost 13 Suppl 1, S2-9.

Palty R, Stanley C y Isacoff EY (2015). Critical role for Orai1 C-terminal domain and TM4 in CRAC channel gating. Cell Res 25, 963-980.

Park CY, Hoover PJ, Mullins FM, Bachhawat P, Covington ED, Raunser S, Walz T, Garcia KC, Dolmetsch RE y Lewis RS (2009). STIM1 clusters and activates CRAC channels via direct binding of a cytosolic domain to Orai1. Cell 136, 876-890.

Picard C, Mccarl CA, Papolos A, Khalil S, Luthy K, Hivroz C, Ledeist F, Rieux-Laucat F, Rechavi G, Rao A, Fischer A y Feske S (2009). STIM1 mutation associated with a syndrome of immunodeficiency and autoimmunity. N Engl J Med 360, 1971-1980.

Prakriya M y Lewis RS (2015). Store-Operated Calcium Channels. Physiol Rev 95, 1383-1436.

Putney JW, Jr. (1986). A model for receptor-regulated calcium entry. Cell Calcium 7, 1-12.

Roos J, Digregorio PJ, Yeromin AV, Ohlsen K, Lioudyno M, Zhang S, Safrina O, Kozak JA, Wagner SL, Cahalan MD, Velicelebi G y Stauderman KA (2005). STIM1, an essential and conserved component of store-operated Ca^{2+} channel function. J Cell Biol 169, 435-445.

Salido GM, Jardin I y Rosado JA (2011). The TRPC ion channels: association with Orai1 and STIM1 proteins and participation in capacitative and non-capacitative calcium entry. Adv Exp Med Biol 704, 413-433.

Salviati G, Pierobon-Bormioli S, Betto R, Damiani E, Angelini C, Ringel SP, Salvatori S y Margreth A (1985). Tubular aggregates: sarcoplasmic reticulum origin, calcium storage ability, and functional implications. Muscle Nerve 8, 299-306.

Schaballie H, Rodriguez R, Martin E, Moens L, Frans G, Lenoir C, Dutre J, Canioni D, Bossuyt X, Fischer A, Latour S, Meyts I y Picard C (2015). A novel hypomorphic mutation in STIM1 results in a late-onset immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 136, 816-819 e814.

Schiaffino S (2012). Tubular aggregates in skeletal muscle: just a special type of protein aggregates? Neuromuscul Disord 22, 199-207.

Smani T, Shapovalov G, Skryma R, Prevarskaya N y Rosado JA (2015). Functional and physiopathological implications of TRP channels. Biochim Biophys Acta 1853, 1772-1782.

Soboloff J, Rothberg BS, Madesh M y Gill DL (2012). STIM proteins: dynamic calcium signal transducers. Nat Rev Mol Cell Biol 13, 549-565.

Srikanth S y Gwack Y (2013). Orai1-NFAT signalling pathway triggered by T cell receptor stimulation. Mol Cells 35, 182-194.

Stathopulos PB, Schindl R, Fahrner M, Zheng L, Gasmi-Seabrook GM, Muik M, Romanin C y Ikura M (2013). STIM1/Orai1 coiled-coil interplay in the regulation of store-operated calcium entry. Nat Commun 4, 2963. doi: 10.1038/ncomms3963

Stathopulos PB, Zheng L y Ikura M (2009). Stromal interaction molecule (STIM) 1 and STIM2 calcium sensing regions exhibit distinct unfolding and oligomerization kinetics. J Biol Chem 284, 728-732.

Thompson JL, Mignen O y Shuttleworth TJ (2009). The Orai1 severe combined immune deficiency mutation and calcium release-activated Ca^{2+} channel function in the heterozygous condition. J Biol Chem 284, 6620-6626.

Thompson JL y Shuttleworth TJ (2013a). How many Orai's does it take to make a CRAC channel? Sci Rep 3, 1961.

Thompson JL y Shuttleworth TJ (2013b). Molecular basis of activation of the arachidonate-regulated Ca^{2+} (ARC) channel, a store-independent Orai channel, by plasma membrane STIM1. J Physiol 591, 3507-3523.

Wang S, Choi M, Richardson AS, Reid BM, Seymen F, Yildirim M, Tuna E, Gencay K, Simmer JP y Hu JC (2014). STIM1 and SLC24A4 Are Critical for Enamel Maturation. J Dent Res 93, 94S-100S.

Wylam ME, Sathish V, Vanoosten SK, Freeman M, Burkholder D, Thompson MA, Pabelick CM y Prakash YS (2015). Mechanisms of Cigarette Smoke Effects on Human Airway Smooth Muscle. PLoS One 10, e0128778.

Yang X, Jin H, Cai X, Li S y Shen Y (2012). Structural and mechanistic insights into the activation of Stromal interaction molecule 1 (STIM1). Proc Natl Acad Sci U S A 109, 5657-5662.

Yuan JP, Zeng W, Dorwart MR, Choi YJ, Worley PF y Muallem S (2009). SOAR and the polybasic STIM1 domains gate and regulate Orai channels. Nat Cell Biol 11, 337-343.

Yuan JP, Zeng W, Huang GN, Worley PF y Muallem S (2007). STIM1 heteromultimerizes TRPC channels to determine their function as store-operated channels. Nat Cell Biol 9, 636-645.

Zbidi H, Jardin I, Woodard GE, Lopez JJ, Berna-Erro A, Salido GM y Rosado JA (2011). STIM1 and STIM2 are located in the acidic Ca^{2+} stores and associates with Orai1 upon depletion of the acidic stores in human platelets. J Biol Chem 286, 12257-12270.

Zhang SL, Yu Y, Roos J, Kozak JA, Deerinck TJ, Ellisman MH, Stauderman KA y Cahalan MD (2005). STIM1 is a Ca^{2+} sensor that activates CRAC channels and migrates from the Ca^{2+} store to the plasma membrane. Nature 437, 902-905.

Zhang X, Zhang W, Gonzalez-Cobos JC, Jardin I, Romanin C, Matrougui K y Trebak M (2014). Complex role of STIM1 in the activation of store-independent Orai1/3 channels. J Gen Physiol 143, 345-359.

Zheng H, Zhou MH, Hu C, Kuo E, Peng X, Hu J, Kuo L y Zhang SL (2013). Differential roles of the C and N termini of Orai1 protein in interacting with stromal interaction molecule 1 (STIM1) for Ca^{2+} release-activated Ca^{2+} (CRAC) channel activation. J Biol Chem 288, 11263-11272.

Zheng L, Zinn V, Lefkelidou A, Taqi N, Chatzistavrou X, Balam T, Nervina J, Papagerakis S y Papagerakis P (2015). Orai1 expression pattern in tooth and craniofacial ectodermal tissues and potential functions during ameloblast differentiation. Developmental dynamics : an official publication of the American Association of Anatomists 244, 1249-1258.

Be brilliant...

Bigger faster images with the new ORCA®-Flash4.0LT

Introducing the newest member of Hamamatsu's Gen II scientific CMOS camera family, the ORCA-Flash4.0 LT.

The ORCA-Flash4.0 LT makes it easy to be brilliant – delivering excellent image quality and high reliability. It provides 2x the speed, 3x the field of view and up to 5x the signal-to-noise of even the best interline CCD cameras.

Designed to be an ideal workhorse digital camera and to bring research-grade performance to every imaging project.

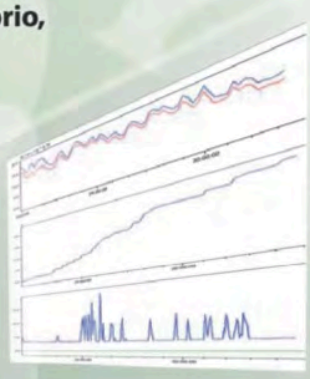
The ORCA-Flash4.0 LT delivers the high performance of sCMOS technology at the price of a scientific CCD.

HAMAMATSU
PHOTON IS OUR BUSINESS

Sistema Oxylet

Panlab | HARVARD APPARATUS

Sistema modular para la medición del Metabolismo Respiratorio, Ingesta y Actividad en animales de laboratorio



Metabolismo

Ingesta

Actividad

¡Consulte nuestra amplia gama de equipos para fisiología experimental!

www.panlab.com