

Recibido: 27.06.2024 • Aceptado: 28.10.2024

Palabras clave: Canal de calcio, mutaciones, enfermedades neurológicas, epilepsia, ataxia

El canal $Ca_v2.1$: un protagonista clave en enfermedades neurológicas

ULISES MEZA VILLANUEVA

umeza@uaslp.mx

DANIRA A. RAMÍREZ DE LEÓN

danira.ramirez@uaslp.mx

DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGIA Y BIOFÍSICA, FACULTAD DE MEDICINA, UASLP

Las técnicas de análisis genético permiten actualmente identificar proteínas involucradas en diversas enfermedades. Un caso ilustrativo es el canal de calcio $Ca_v2.1$, una proteína esencial de las neuronas. Cuando su actividad se ve alterada, se afecta el delicado control del sistema nervioso sobre la percepción sensorial, el movimiento y las capacidades cognitivas, lo que puede propiciar el desarrollo de enfermedades neurológicas. Este artículo explora los aspectos estructurales y funcionales del canal $Ca_v2.1$, así como el papel que desempeñan sus variantes disfuncionales en dichos padecimientos.

La epilepsia, la ataxia y la migraña son trastornos neurológicos conocidos, aunque sus causas moleculares no se comprenden por completo. Diversos estudios genéticos han revelado que estas enfermedades pueden estar relacionadas con el mal funcionamiento del canal de calcio $\text{Ca}_v2.1$, una proteína ubicada en la membrana de las neuronas. Este canal regula la entrada de iones de calcio en respuesta a estímulos eléctricos, un proceso esencial para la transmisión de señales entre neuronas. Cuando la actividad del canal $\text{Ca}_v2.1$ se altera, las funciones que dependen de la comunicación y coordinación neuronal se ven afectadas, lo que facilita el desarrollo de enfermedades neurológicas (Tyagi, *et al.*, 2020).

El canal $\text{Ca}_v2.1$, un componente de la membrana neuronal

Todas las células de nuestro organismo están delimitadas por una membrana compuesta principalmente de lípidos y proteínas, la cual regula el intercambio de moléculas entre el interior y el exterior de la célula (Meza,

et al., 2019). Entre estas proteínas se encuentran canales que controlan el paso de iones específicos a través de la membrana celular. En las neuronas, el canal $\text{Ca}_v2.1$ permite la entrada de iones de calcio en respuesta a estímulos eléctricos. El control del flujo de calcio a través de estos canales es esencial para el funcionamiento adecuado de las neuronas y de los circuitos neuronales que coordinan procesos sensoriales, motores y cognitivos.

Estructural del canal $\text{Ca}_v2.1$

El canal $\text{Ca}_v2.1$ pertenece a una extensa familia de proteínas en la membrana celular que se activa en respuesta a estímulos eléctricos. Este canal está formado por tres subunidades (Figura 1). La subunidad principal, conocida como α_{1A} , incluye una región que permite el paso de los iones de calcio y otra que detecta los estímulos eléctricos que activan el canal. Las otras subunidades auxiliares modulan la actividad del canal y aseguran su correcta localización y estabilidad en la membrana celular (Li, *et al.*, 2024).

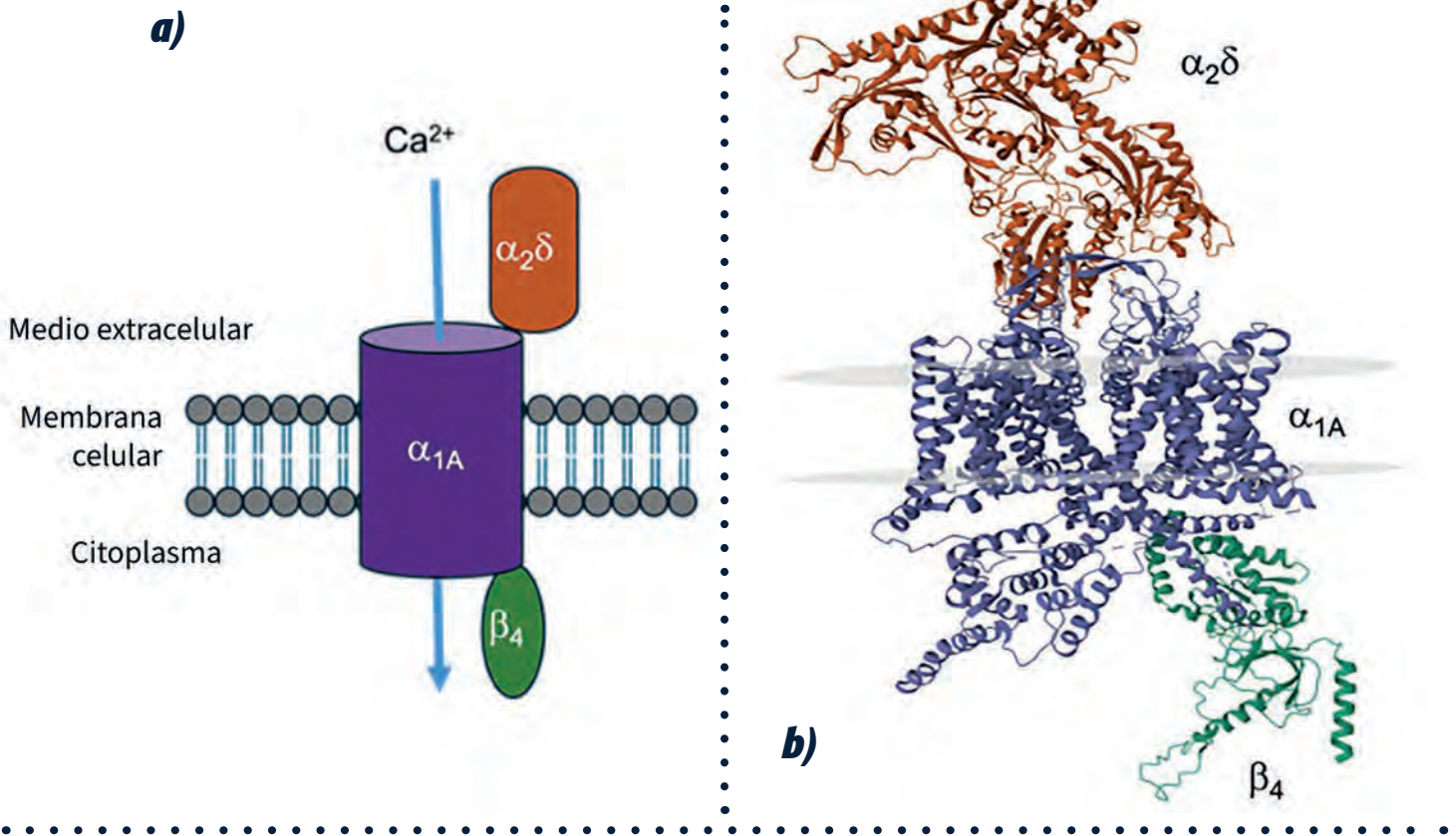


Figura 1. Los componentes del canal $\text{Ca}_v2.1$. a) Esquema de las subunidades constitutivas del canal. b) Vista lateral del modelo tridimensional del canal generado a partir de imágenes de alta resolución (<https://doi.org/10.2210/pdb8x91/pdb>)

Dentro de las enfermedades neurológicas asociadas a variantes del canal $\text{Ca}_v2.1$ se destacan la migraña hemipléjica familiar tipo 1 y la ataxia episódica tipo 2

Relevancia del canal $\text{Ca}_v2.1$

en el sistema nervioso

Como se ha mencionado, el canal $\text{Ca}_v2.1$ se expresa preferentemente en las neuronas del sistema nervioso, donde regula los circuitos neuronales responsables de funciones sensoriales, motoras y cognitivas. La función del canal es fundamental, pues la entrada de calcio a través de este, es la señal que desencadena la liberación de neurotransmisores, los mensajeros químicos necesarios para la transmisión de señales entre neuronas. Si la función del canal $\text{Ca}_v2.1$ se ve comprometida, la capacidad de las neuronas para responder a estímulos eléctricos y la sincronización de las señales en los circuitos neuronales se ven afectadas, lo que puede conducir al desarrollo de trastornos neurológicos. Es importante señalar que la mayoría de las enfermedades neurológicas asociadas al canal $\text{Ca}_v2.1$ involucran variantes disfuncionales de la subunidad principal α_{1A} (Tyagi et al., 2020; Striessnig, 2021).

Las variantes genéticas del canal $\text{Ca}_v2.1$

La subunidad α_{1A} del canal $\text{Ca}_v2.1$ es una de las muchas proteínas que nuestras neuronas pueden sintetizar y está codificada por el gen *CACNA1A*, que se encuentra en el cromosoma 19. La información contenida en este puede presentar cambios o mutaciones que generan diferentes variantes del canal (Lipman *et al.*, 2022). Se han identificado más de cien variantes genéticas de la subunidad α_{1A} , cada una con distintos efectos funcionales. Algunas presentan cambios leves, que resultan de la sustitución de un aminoácido por otro con propiedades similares, mientras que otras tienen efectos drásticos o deletéreos debido a la sustitución de aminoácidos con propiedades bioquímicas muy diferentes.

Enfermedades neurológicas asociadas a variantes del canal $\text{Ca}_v2.1$

El uso de técnicas avanzadas de secuenciación genética ha permitido asociar un número creciente de variantes de la subunidad α_{1A} del canal $\text{Ca}_v2.1$ con diversas enfermedades neurológicas (Figura 2). Entre estas destacan la migraña hemipléjica familiar tipo 1 y la ataxia episódica tipo 2 (Tyagi *et al.*, 2020; Lipman *et al.*, 2022).

La migraña hemipléjica familiar tipo 1 se caracteriza por episodios prolongados de migraña acompañados de aura y debilidad motora en un solo lado del cuerpo.

Además, los pacientes suelen presentar atrofia en estructuras del sistema nervioso y problemas en la coordinación de movimientos. A nivel molecular, esta enfermedad se asocia con mutaciones que aumentan la actividad del canal $Ca_v2.1$, lo que incrementa la entrada de calcio en las neuronas e intensifica su actividad eléctrica.

Los pacientes con ataxia episódica tipo 2 experimentan episodios de vértigo, movimientos oculares descontrolados y convulsiones. En la mayoría de los casos, las mutaciones reducen la función del canal $Ca_v2.1$, afectando la comunicación entre las neuronas y la coordinación de los circuitos neuronales encargados de regular estas funciones.

En años recientes, se han identificado nuevas alteraciones genéticas relacionadas con enfermedades que presentan modificaciones severas en el desarrollo neurológico. Estos trastornos, aunque comparten ciertas características con la ataxia episódica tipo 1, también presentan neurodegeneración y problemas cognitivos. La caracterización funcional de estas nuevas variantes ha desafiado la clasificación clásica de ganancia o pérdida de función del canal $Ca_v2.1$. En algunos casos, una misma mutación puede atenuar una propiedad funcional del canal mientras potencia otra, lo cual ha llevado a replantear el análisis y la clasificación de los mecanismos subyacentes de los trastornos neurológicos.

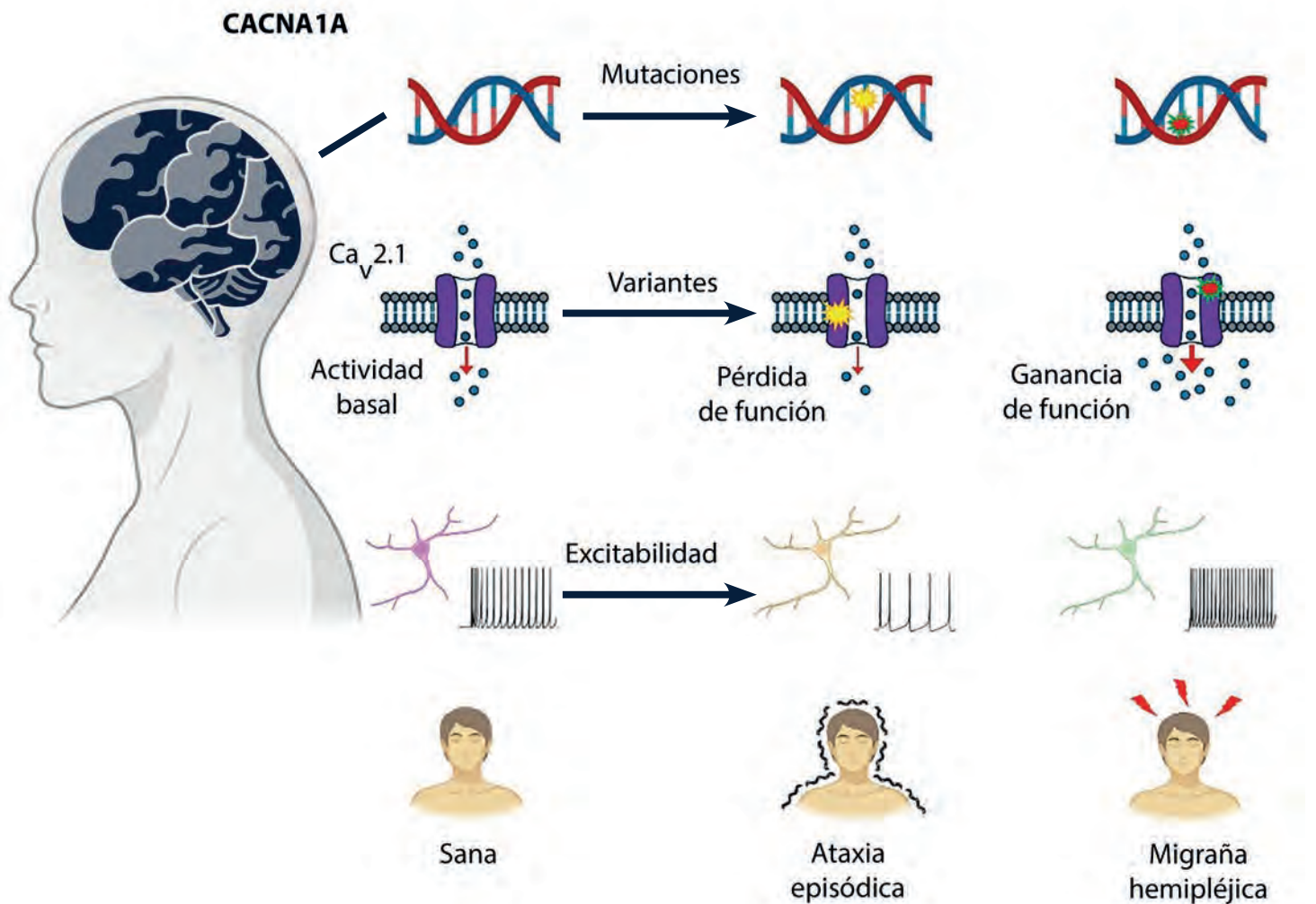
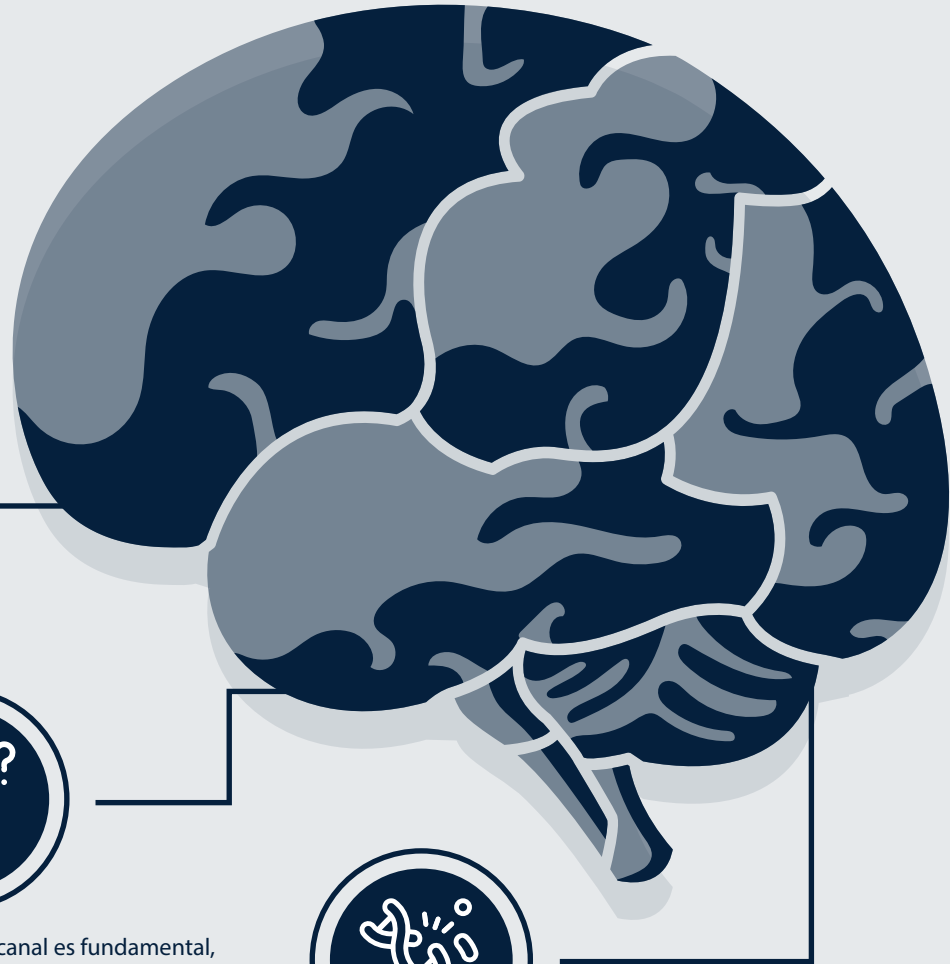


Figura 2. Enfermedades asociadas al mal funcionamiento del canal $Ca_v2.1$. El gen **CACNA1A** presenta mutaciones que resultan en variantes disfuncionales del canal $Ca_v2.1$, lo cual promueve diversas enfermedades neurológicas.

El canal $Ca_v2.1$: un protagonista clave en enfermedades neurológicas

La epilepsia, la ataxia y la migraña son trastornos neurológicos conocidos, aunque sus causas moleculares no se comprenden por completo. Diversos estudios genéticos han revelado que estas enfermedades pueden estar relacionadas con el mal funcionamiento del canal de calcio $Ca_v2.1$



El Canal de Calcio $Ca_v2.1$, es una proteína ubicada en la membrana de las neuronas, y regula la entrada de iones de calcio en respuesta a estímulos eléctricos, un proceso esencial para la transmisión de señales entre neuronas. Cuando la actividad del canal $Ca_v2.1$ se altera, las funciones que dependen de la comunicación y coordinación neuronal se ven afectadas, lo que facilita el desarrollo de enfermedades neurológicas.



La función del canal es fundamental, pues la entrada de calcio a través de este, es la señal que desencadena la liberación de neurotransmisores, los mensajeros químicos necesarios para la transmisión de señales entre neuronas. Si la función del canal $Ca_v2.1$ se ve comprometida, la capacidad de las neuronas para responder a estímulos eléctricos y la sincronización de las señales en los circuitos neuronales se ven afectadas, lo que puede conducir al desarrollo de trastornos neurológicos.



Las enfermedades neurológicas asociadas al canal $Ca_v2.1$ representan un desafío considerable debido a su complejidad y diversidad. La identificación de las mutaciones genéticas que afectan la función de este canal ha permitido una mejor comprensión de las bases moleculares de estas patologías, abriendo nuevas posibilidades para el desarrollo de terapias dirigidas. Avanzar en la investigación sobre el canal $Ca_v2.1$ y sus variantes disfuncionales es esencial para diseñar estas terapias y mejorar el tratamiento de las enfermedades neurológicas relacionadas.


Meza y Ramírez (2024), *Universitarios Potosinos*. 279, pp. 3-8



ULISES MEZA VILLANUEVA

Es Licenciado en Biología por la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional Autónoma de México. Maestría y Doctorado en Ciencias en el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional Posdoctorado, en la Universidad de Iowa, EEUU. Actualmente se desempeña como profesor-investigador de tiempo completo en la Facultad de Medicina, UASLP. Se encuentra trabajando en proyectos, tales como: Caracterización funcional y molecular de variantes del canal de calcio CaV2.1 asociadas con enfermedades neurodegenerativas (COPOCYT No. FME/2023/SE-08/08). Y Biofísica estructural y funcional de las membranas biológicas (CONAHCYT No. 975).

Comentario final

Las enfermedades neurológicas asociadas al canal CaV2.1 representan un desafío considerable debido a su complejidad y diversidad. La identificación de las mutaciones genéticas que afectan la función de este canal ha permitido una mejor comprensión de las bases moleculares de estas patologías, abriendo nuevas posibilidades para el desarrollo de terapias dirigidas. Avanzar en la investigación sobre el canal CaV2.1 y sus variantes disfuncionales es esencial para diseñar estas terapias y mejorar el tratamiento de las enfermedades neurológicas relacionadas. 

Agradecimientos

Este trabajo fue apoyado por el Consejo Potosino de Ciencia y Tecnología a través del convenio FME/2023/SE-08/08 otorgado a U.M.

Referencias bibliográficas:

- Li, Z., Cong, Y., Wu, T., Wang, T., Lou, X., Yang, X., & Yan, N. (2024). Structural basis for different ω -agatoxin IVA sensitivities of the P-type and Q-type CaV2.1 channels. *Cell Research*, 34: 455–457. <https://doi.org/10.1038/s41422-024-00940-5>
- Lipman, A. R., Fan, X., Shen, Y., & Chung, W. K. (2022). Clinical and genetic characterization of CACNA1A-related disease. *Clinical Genetics*, 102: 288–295. <https://doi.org/10.1111/cge.14180>
- Meza, U., Romero-Méndez A. C., & Sánchez-Armass, S. (2019). La membrana plasmática: frontera dinámica de la célula. *Universitarios Potosinos*, UASLP, 235: 12–17
- Striessnig J. (2021). Voltage-gated Ca²⁺ Channel $\alpha 1$ subunit de novo missense mutations: gain or loss of function - Implications for potential therapies. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 13: 634760. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2021.634760>
- Tyagi, S., Ribera, A. B., & Bannister, R. A. (2020). Zebrafish as a model system for the study of severe CaV2.1 ($\alpha 1A$) channelopathies. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 12, 329. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00329>

