

Imagen de: Indra Nicole Monge Hernández

Transportadores de Ca²⁺ y su papel en las características distintivas del cáncer

Ca²⁺ transporters and their role in the cancer hallmarks

Indra Nicole Monge-Hernández, Juan Santiago-García*

RESUMEN

El ion calcio (Ca²⁺) activa diversas vías de señalización importantes en diferentes procesos celulares como proliferación, progresión del ciclo celular, apoptosis y expresión génica. La homeostasis de Ca²⁺ depende de diversas proteínas, que actúan como canales, bombas, receptores, sitios de unión y almacenamiento de Ca²⁺, las cuales son de gran importancia porque regulan el flujo, compartimentación y concentración del Ca²⁺ celular, para que las vías de señalización dependientes de este catión funcionen adecuadamente. El objetivo del presente trabajo fue analizar la información existente sobre los cambios en la expresión de transportadores de Ca²⁺ en cáncer y su participación en las características distintivas de la enfermedad, principalmente la proliferación celular descontrolada, la resistencia a la apoptosis o la activación de la migración e invasión celular. La evidencia indica que múltiples canales de Ca²⁺ se sobreexpresan en cáncer, lo que se asocia con incremento del Ca²⁺ citoplásmico y activación de las vías de señalización CaM/CaN/NFAT, Akt o MAPK/ERK, situación que puede conducir a un incremento en la proliferación, transición epitelio-mesenquimal, mayor capacidad de migración e invasión celular. Por otro lado, la subexpresión de bombas de Ca²⁺ o sobreexpresión de canales mitocondriales contribuye a la evasión de la apoptosis, a la par que propicia la migración celular. El estudio de transportadores de Ca²⁺ con expresión alterada en cáncer puede contribuir a la identificación de potenciales biomarcadores o blancos terapéuticos que permitan el desarrollo de nuevas terapias.

PALABRAS CLAVE: cáncer, transportadores de calcio, proliferación celular, apoptosis, migración e invasión celular.

ABSTRACT

Calcium ion (Ca²⁺) activates crucial signaling pathways involved in different cellular processes, such as proliferation, cell cycle progression, apoptosis and gene expression. Ca²⁺ signaling depends on various proteins, including channels, pumps, receptors, and binding or storage proteins, which regulate Ca²⁺ influx, compartmentalization, and concentration for Ca²⁺ dependent signaling pathways to function properly. This work aimed to analyze evidence regarding the altered expression of Ca²⁺ transporters in cancer and their contribution to the hallmarks of the disease, mainly sustained cellular proliferation, apoptosis resistance, and activation of migration and invasion. Evidence suggests that overexpression of Ca²⁺ channels in cancer is associated with increased Ca²⁺ entry and activation of CaM/CaN/NFAT, Akt or MAPK/ERK signaling pathways, leading to cell proliferation, migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition. On the other hand, the downregulation of Ca²⁺ pumps or upregulation of mitochondrial channels contributes to apoptosis evasion and enhanced cellular migration. Research on Ca²⁺ transporters with deregulated expression in cancer may contribute to the identification of potential biomarkers and therapeutic targets for the development of new treatments.

KEYWORDS: cancer, calcium transporters, cell proliferation, apoptosis, cell migration and invasion.

*Correspondencia: jusantiago@uv.mx/Fecha de recepción: 14 de mayo de 2024/Fecha de aceptación: 22 de agosto de 2024/Fecha de publicación: 9 de septiembre de 2024.

Universidad Veracruzana, Instituto de Investigaciones Biológicas, Laboratorio de Biología Molecular, avenida Luis Castelazo Ayala s/n, Industrial Ánimas, Xalapa, Veracruz, México, C. P. 91190.

INTRODUCCIÓN

El ion calcio (Ca^{2+}) es un señalizador universal en las células eucariotas y participa en procesos celulares esenciales como proliferación, progresión del ciclo celular, apoptosis, expresión génica, contracción muscular, transmisión sináptica, entre otros (Berridge y col., 2003; Monteith y col., 2017). La transición a la vida pluricelular que ocurrió hace 2 000 millones de años, requirió un ion o molécula que actuara como segundo mensajero (los primeros mensajeros desarrollados fueron en general las hormonas) para que las células pudieran intercambiar señales entre sí y llevar a cabo funciones específicas dentro de un mismo organismo. El Ca^{2+} resultó un señalizador apto, ya que es capaz de interactuar con diversas proteínas y regular su actividad. Además, puede unirse a proteínas “amortiguadoras” que lo secuestran y mantienen su concentración citosólica ($[\text{Ca}^{2+}]_c$) en niveles nanomolares, o a proteínas “efectoras y/o sensores” que activan distintas vías de señalización (Carafoli y Krebs, 2016).

En condiciones normales, la $[\text{Ca}^{2+}]_c$ es de 100 nM a 200 nM, mientras que su concentración extracelular es de 1 mM a 1.5 mM (Berridge y col., 2003; Clapham, 2007; Monteith y col., 2007; Roderick y Cook, 2008; Marchi y col., 2020). La entrada o liberación de Ca^{2+} en respuesta a señales intra o extracelulares puede ocasionar el incremento de la $[\text{Ca}^{2+}]_c$ basal (hasta 1 μM a 2 μM), lo que activa diversas vías de señalización (Marchi y col., 2020). Una vez que el Ca^{2+} ha cumplido su función señalizadora, es necesario regresar a la $[\text{Ca}^{2+}]_c$ basal para que los procesos celulares no continúen activados de manera anormal (Roderick y Cook, 2008). Para mantener la $[\text{Ca}^{2+}]_c$ adecuada durante todo este proceso, se requiere la participación de distintas proteínas presentes en la membrana plasmática (MP), citosol, retículo endoplásmico (RE), mitocondria, aparato de Golgi (AG) y lisosomas, a las cuales se denominan en conjunto “maquinaria de la señalización de Ca^{2+} ” (Berridge y col., 2003; Clapham, 2007; Roderick y Cook, 2008) y que tienen funciones de:

Canales: atraviesan la MP y engloban a los

canales aniónicos dependientes de voltaje (VDAC, por sus siglas en inglés: Voltage-Dependent Anion Channels), que facilitan la entrada de Ca^{2+} al citoplasma, gracias a cambios en el potencial de membrana; los canales receptores de potencial transitorio (TRP, por sus siglas en inglés: Transient Receptor Potential), que permiten la entrada de Ca^{2+} al cambiar la polarización de membrana; los canales dependientes de depósito, que se activan por la depleción de Ca^{2+} en el RE, como ORAI (Modulador de calcio activado por la liberación de calcio); los canales receptores de inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3) (IP_3R) y los canales receptores de rianodina (RYR), que permiten la liberación de Ca^{2+} desde el RE; los canales de dos poros (TPC, por sus siglas en inglés: Two Pore Channels), que facilitan la salida de Ca^{2+} desde los lisosomas, y el uniportador de Ca^{2+} mitocondrial (MCU), el cual se encuentra en la membrana interna de la mitocondria y facilita la entrada de Ca^{2+} a este organelo.

Receptores: están presentes en la MP y comprenden a los receptores acoplados a proteínas G (GPCR, por sus siglas en inglés: G Protein-Coupled Receptors) y los receptores tirosina-cinasa (RTK, por sus siglas en inglés: Receptor Tyrosine Kinases). Su activación por diversos agonistas ocasiona la estimulación de fosfolipasas (fosfolipasa C β y γ), las cuales escinden al fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP_2) para formar al IP_3 . El IP_3 se une a los IP_3R , lo que provoca la liberación de Ca^{2+} del RE.

Bombas e intercambiadores: están presentes en la MP, RE, AG o mitocondria. Las bombas requieren de una molécula que les proporcione energía, en este caso el trifosfato de adenosina (ATP, por sus siglas en inglés: Adenosine Triphosphate) para transportar el Ca^{2+} al interior del organelo correspondiente o al espacio extracelular. Entre estas moléculas se encuentran las ATPasas de Ca^{2+} de MP (PMCA, por sus siglas en inglés: Plasma Membrane Calcium ATPase), las ATPasas de Ca^{2+} del RE (SERCA, por sus siglas en inglés: Sarco/Endoplasmic Reticulum Calcium ATPase) y las ATPasas de Ca^{2+} del AG (SPCA, por

sus siglas en inglés: Secretary Pathway Calcium ATPase). Por otro lado, los intercambiadores expulsan o introducen Ca^{2+} gracias a diferencias en el gradiente de concentración, entre ellos los intercambiadores de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX) y $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+} - \text{K}^+$ (NCKX) de la MP, y el intercambiador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ de la mitocondria (NCLX).

Moléculas efectoras/sensores: proteínas de unión a Ca^{2+} que detectan cambios en la $[\text{Ca}^{2+}]_c$, transducen dicha información y activan diversas vías de señalización, como la calmodulina (CaM), anexinas (ANXA), cinasas dependientes de CaM- Ca^{2+} (CAMK), la molécula de interacción estromal (STIM), las proteínas S100, entre otras.

Amortiguadores: proteínas de unión a Ca^{2+} presentes en citoplasma y RE, que se encargan de mantener la $[\text{Ca}^{2+}]_c$ en niveles bajos (100 nM a 200 nM). Comprende a la parvalbúmina (PV), calretinina (CALB2), calsecuestriana (CASQ), calreticulina (CALR), entre otras.

La alteración en la liberación y movilización del Ca^{2+} , que depende de los transportadores de este catión (canales, bombas e intercambiadores) (Figura 1), puede ocasionar efectos negativos en la célula y en los casos más extremos, contribuir al desarrollo de diversas patologías, entre ellas el cáncer (Hannah y Weinberg, 2011; Marchi y col., 2020).

El objetivo de este trabajo fue analizar los cambios en la expresión de transportadores de Ca^{2+} en cáncer y su contribución al mantenimiento de las características distintivas de esta enfermedad, principalmente la proliferación celular descontrolada, la resistencia a la apoptosis o la activación de la migración e invasión celular.

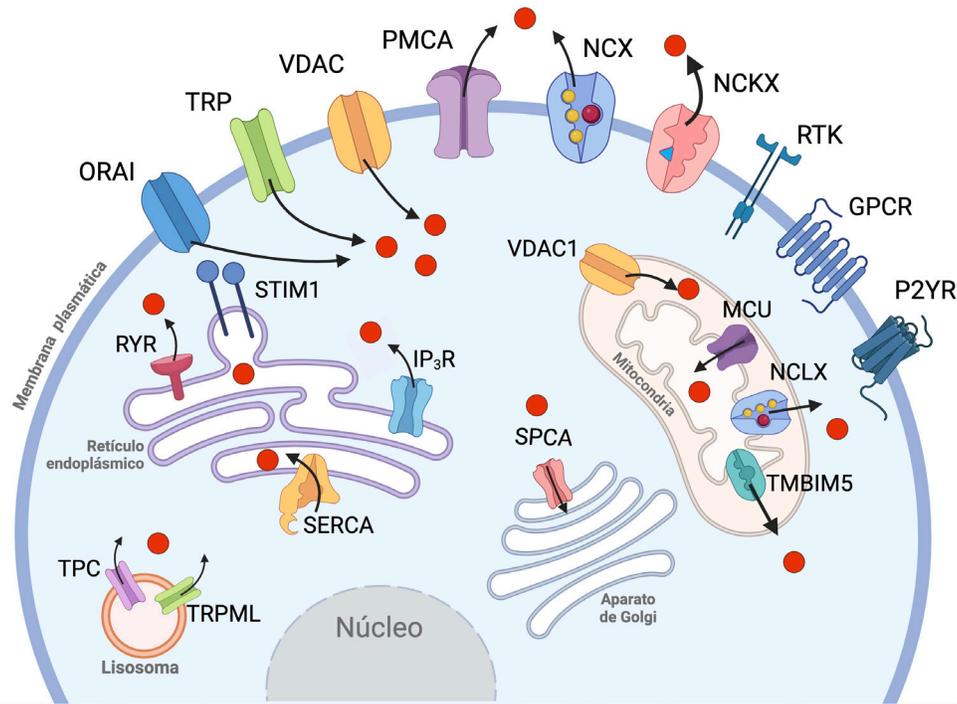
Procedimiento de búsqueda de la información

Los artículos consultados se obtuvieron mediante la búsqueda en PubMed con los siguientes términos: “señalización de calcio” (calcium signaling), “remodelación de calcio en cáncer” (calcium remodeling in cancer), “características distintivas del cáncer” (cancer hall-

marks), “expresión diferencial de genes en cáncer” (differential gene expression in cancer) y la abreviatura de cada transportador (canal, bomba o intercambiador) seguido de “proliferación” (proliferation), “apoptosis”, “migración e invasión celular” (cellular migration and invasion) y “cáncer” (cancer) (por ejemplo, “TRPC6 AND proliferation AND cancer”). Se incluyeron tanto artículos originales como revisiones publicadas en los últimos 15 años y algunas referencias clásicas, dando mayor énfasis a aquellos trabajos publicados en los últimos 5 años. Se realizó un resumen de cada artículo tomando en cuenta los resultados más relevantes, y posteriormente se clasificaron de acuerdo con la característica distintiva del cáncer analizada (proliferación celular, apoptosis y/o migración e invasión celular) y la vía de señalización descrita.

Expresión desregulada de transportadores de Ca^{2+} y su papel en la proliferación celular

En cáncer, la expresión alterada de diversos transportadores de Ca^{2+} se ha asociado con la activación de la proliferación celular, aunque la mayor parte de la evidencia apunta a la participación de canales de Ca^{2+} . Específicamente, la sobreexpresión de estos canales se relaciona con incremento de la $[\text{Ca}^{2+}]_c$, ya que facilitan la entrada de este catión desde el espacio extracelular o su liberación desde los reservorios intracelulares. Dicho aumento en la $[\text{Ca}^{2+}]_c$ activa diversas vías de señalización, como CaM/CaN/NFAT, MAPK/ERK (por sus siglas en inglés: Mitogen-Activated Protein Kinases/Extracellular-Signal-Regulated Kinase) o Akt. En el caso de la vía CaM/CaN/NFAT, el Ca^{2+} estimula a la CaM, que consecuentemente activa a la calcineurina (CaN), la cual fosforila al factor nuclear de células T activadas (NFAT, por sus siglas en inglés: Nuclear Factor of Activated T-cells) y facilita su translocación hacia el núcleo. Este factor induce la transcripción de genes como MYC y RAS (Figura 2), que activan a la cinasa dependiente de ciclina E (CDK2), lo que propicia la progresión del ciclo celular, específicamente de la fase G1 a S, y por consiguiente la proliferación celular (Humeau y col., 2018).



■ **Figura 1. Canales, receptores, bombas e intercambiadores que participan en la regulación del Ca^{2+} celular.**

Figure 1. Channels, receptors, pumps and exchangers that participate in cellular Ca^{2+} regulation.

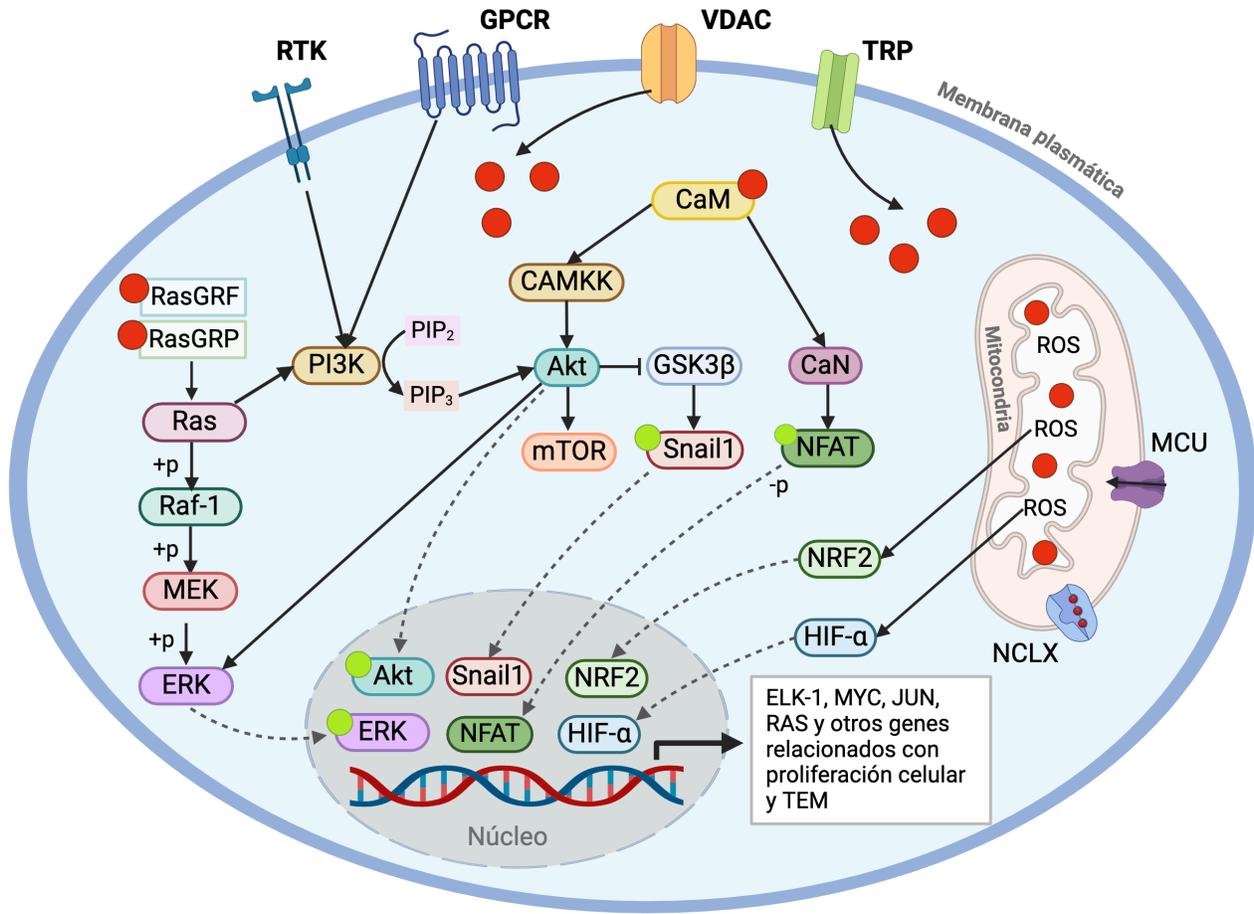
Canales: ORAI - Modulador de calcio activado por la liberación de calcio; TRP - canal receptor de potencial transitorio; VDAC - canal aniónico dependiente de voltaje; VDAC1 - canal aniónico mitocondrial dependiente de voltaje; MCU - uniportador de Ca^{2+} mitocondrial; TPC - canal de dos poros; TRPML - TRP mucolipina; RYR - receptor de rianodina; IP_3R - receptor de IP_3 . Receptores: RTK - receptor tirosina cinasa; GPCR - receptor acoplado a proteínas G; P2YR - receptor purinérgico P2. Bombas: PMCA - ATPasa de Ca^{2+} de la membrana plasmática; SERCA - ATPasa de Ca^{2+} de RE; SPCA - ATPasa de Ca^{2+} de la vía secretora. Intercambiadores: NCX - intercambiador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$; NCKX - intercambiador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}-\text{K}^+$; NCLX - intercambiador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ mitocondrial; TMBIM5 - intercambiador de $\text{H}^+/\text{Ca}^{2+}$ mitocondrial; Moléculas efectoras/sensores: STIM1 - proteína de interacción estromal 1. Los círculos rojos representan al Ca^{2+} , los círculos amarillos representan al Na^+ y el triángulo azul al K^+ .

Fuente: Modificado a partir de Lai y col. (2022) y creado con Biorender.com.

En este contexto, la sobreexpresión de los canales receptores de potencial transitorio (TRP, por sus siglas en inglés: Transient Receptor Potential Cation Channel) TRPV4 en cáncer nasofaríngeo, TRPM8 en cáncer esofágico, TRPC3 en cáncer gástrico, ORAI1 en cáncer orofaríngeo y ORAI3 en cáncer de próstata, se relaciona con aumento en la entrada de Ca^{2+} al citoplasma, lo que ocasiona la activación de CaN, translocación de diferentes isoformas de NFAT al núcleo y estimulación de la proliferación celular (Dubois y col., 2014; Lee y col., 2016; Lan y col., 2019; Lin y col., 2021a;

Zhang y col., 2022a). Asimismo, la sobreexpresión de los canales TRPV6 y TRPC6 se vincula con activación de la transcripción de NFAT en cáncer de próstata y cáncer ovárico (Thebault y col., 2006; Lehen'kyi y col., 2007; Bouchard y col., 2024).

La sobreexpresión de canales de Ca^{2+} , también se ha asociado con la activación de la vía MAPK/ERK en cáncer. Esta vía se regula por múltiples cinasas, donde el Ca^{2+} inicialmente activa a los factores intercambiadores de nucleótidos de guanina (RasGRF o



■ Figura 2. Vías de señalización de Ca²⁺ relevantes en proliferación celular y transición epitelio-mesenchimal (TEM).

Figure 2. Ca²⁺ signaling pathways relevant to cellular proliferation and epithelial-mesenchymal transition (EMT).

La entrada de Ca²⁺ al citoplasma puede ocasionar la activación de las vías CaM/CaN/NFAT, Akt y/o MAPK/ERK, lo que propicia la transcripción de genes relacionados con proliferación celular y TEM. La entrada de Ca²⁺ a la mitocondria ocasiona la acumulación de ROS, lo que propicia la transcripción de genes relacionados con la TEM. Las flechas punteadas representan la translocación al núcleo; los círculos rojos al Ca²⁺; los círculos verdes a la fosforilación de las proteínas indicadas; MCU - uniportador de Ca²⁺ mitocondrial; NCLX - intercambiador de Na⁺/Ca²⁺ mitocondrial; +p a la fosforilación dependiente de ATP, mediada por las proteínas indicadas; y -p representa a la desfosforilación mediada por las proteínas indicadas. RasGRF o RasGRP - factores intercambiadores de nucleótidos de guanina; Ras - GTPasa sarcoma de rata; Raf-1 - proteína cinasa de MEK; MEK - proteína cinasa de ERK; ERK - proteína cinasa regulada por señales extracelulares; PI3K - fosfoinositol 3-cinasa; PIP₂ - fosfatidilinositol-4,5-bifosfato; PIP₃ - fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato; CaM - calmodulina; CAMKK - cinasa de la proteína cinasa dependiente de Ca²⁺-CaM; Akt - proteína cinasa serina-treonina; mTOR - proteína diana de rapamicina en células de mamífero; GSK3β - glucógeno sintasa cinasa-3β; CaN - calcineurina; NFAT - factor nuclear de células T activadas; NRF2 - factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide 2; HIF-α - factor 1α inducible por hipoxia; Snail1 - represor transcripcional 1; ROS - especies reactivas de oxígeno; VDAC - canal aniónico dependiente de voltaje; TRP - canal receptor de potencial transitorio; RTK - receptor tirosina-cinasa; GPCR - receptor acoplado a proteínas G. Fuente: Creado con Biorender.com.

RasGRP), quienes posteriormente estimulan a las proteínas Ras y Raf-1 y desencadenan una cascada de señalización que culmina con la fosforilación y activación de la cinasa ERK. ERK-fosforilada (p-ERK) se transloca al núcleo y regula la transcripción de genes asociados con la progresión del ciclo celular, como ELK-1, MYC y JUN (Figura 2) (Bahar y col., 2023). En este sentido, la sobreexpresión de los canales TRPA1 en cáncer de pulmón y ORAI3 en cáncer de mama provoca el incremento de $[Ca^{2+}]_c$ y activación de ERK, lo que se relaciona con mayor proliferación y menor viabilidad celular (Faouzi y col., 2011; Schaefer y col., 2013). Asimismo, la sobreexpresión de TRPM2 en cáncer de páncreas se vincula con estimulación de la proliferación, probablemente porque el incremento en la entrada de Ca^{2+} ocasiona la activación de la proteína cinasa $C\alpha$ (PKC α), la cual fosforila a Raf-1 y consecuentemente activa a ERK (Lin y col., 2021b). Por otro lado, el silenciamiento del canal lisosomal TRPML1 se asocia con disminución de p-ERK, pero únicamente en tumores con mutaciones en el gen HRAS (Jung y col., 2019), mientras que el silenciamiento de la bomba de Ca^{2+} SPCA2 disminuye los niveles de p-ERK en células de cáncer de mama, lo que a su vez correlaciona con disminución en la translocación de NFAT al núcleo (Feng y col., 2010).

La expresión elevada de canales de Ca^{2+} también se ha relacionado con la activación de la vía Akt en la condición tumoral. Esta vía depende de la estimulación de receptores tirosina-cinasa (RTK) o receptores acoplados a proteínas G (GPCR), que posteriormente activan a la fosfoinositol 3-cinasa (PI3K), que convierte el PIP₂ (fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato) a PIP₃ (fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato). Subsecuentemente, el PIP₃ activa a Akt y dicha proteína estimula a mTOR, que participa en la síntesis de diversas proteínas (Revathidevi y Munirajan, 2019). Además, Akt puede activar a ERK u otros factores de transcripción que propician la expresión de genes relacionados con la proliferación celular, como CREB o NF- κ B. El aumento en $[Ca^{2+}]_c$ tam-

bién puede desencadenar esta vía mediante la estimulación de CAMKK (cinasa de la proteína cinasa dependiente de Ca^{2+} -CaM), que fosforila a Akt (Figura 2) (Revathidevi y Munirajan, 2019). En este contexto, la sobreexpresión de los canales RyR1 en carcinoma de útero, ORAI1 y ORAI2 en cáncer oral, y el intercambiador NCX1 en cáncer gástrico, se ha relacionado con mayor capacidad proliferativa, ya que ocasionan incremento en la $[Ca^{2+}]_c$ y activación de Akt (Singh y col., 2020; Wan y col., 2022; Zhang y col., 2022b). Asimismo, se ha demostrado que la sobreexpresión de TRPC3 en cáncer gástrico ocasiona incremento de p-Akt, inactivación de GSK3 β y translocación de NFATc2 al núcleo (Lin y col., 2021a). En contraste, la expresión ectópica del canal TRPC1 en líneas celulares de cáncer de mama se ha asociado con la disminución de PI3K, p-AKT y mTOR, y por lo tanto, con menor capacidad proliferativa (Zhang y col., 2020).

Además, el canal lisosomal TRPML2 se sobreexpresa en glioblastoma y su silenciamiento se asocia con la disminución de p-ERK y p-Akt, mientras que el silenciamiento de ORAI3 se relaciona con la disminución de p-Akt en cáncer de pulmón (Ay y col., 2013; Morelli y col., 2016). Por su parte, la sobreexpresión del canal ORAI1 en este tipo de cáncer se asocia con incremento en la entrada de Ca^{2+} , activación de Akt y ERK, y mayor proliferación celular (Jones y Hazlehurst, 2021). Sin embargo, aún se desconocen los genes relacionados con dicha característica distintiva que se activan mediante estas vías, o las proteínas activadas o desactivadas por p-ERK o p-Akt en esos casos.

Aunado a lo anterior, se ha demostrado que el Ca^{2+} propicia la proliferación celular mediante otras vías celulares. Por ejemplo, la sobreexpresión de TRPM2 en carcinoma hepatocelular (CHC) se vincula con la entrada de Ca^{2+} al citoplasma, activación de CaM y consecuente estimulación de la cinasa dependiente de calmodulina (CaMKII), que activa a las cinasas dependientes de ciclinas CDK2 y

CDK4, las cuales ocasionan la progresión de la fase G1 a S (Cai y col., 2023). Por otro lado, la sobreexpresión del canal TRPV6, en cáncer de próstata, se relaciona con mayor entrada de Ca^{2+} al citoplasma y consecuente aumento en la expresión de ciclina D1, CDK4 y el antígeno de proliferación nuclear (PCNA), lo que se asocia con activación de la proliferación (Bouchard y col., 2024). Adicionalmente, la sobreexpresión de ORAI1 en cáncer cervical propicia la expresión de interleucina 6 y proliferación celular (Pan y col., 2022), mientras que la sobreexpresión de MCU en cáncer colorrectal eleva la concentración de Ca^{2+} mitocondrial ($[\text{Ca}^{2+}]_m$), lo que se relaciona con formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y activación de NF- κ B (Liu y col., 2020).

Por otra parte, existen diversos transportadores de Ca^{2+} cuya expresión desregulada en cáncer correlaciona con la proliferación celular, pero se desconocen las vías celulares involucradas. En algunos casos únicamente se ha comprobado que su silenciamiento (por “*knock-down*”) o inhibición farmacológica, reduce la capacidad proliferativa, como TRPC6 en cáncer de mama (Diez-Bello y col., 2019; Jardin y col., 2021); TRPM8 en cáncer de próstata (Di-Donato y col., 2021); TPC2 y ORAI/STIM1 en CHC, cáncer de pulmón y glioblastoma (Ge y col., 2019; Karacicek y col., 2019; Tajada y Villalobos, 2020; Müller y col., 2021); ORAI2 en cáncer de mama (Sanchez-Collado y col., 2022) y $\text{CaV}_{3.1}$ en cáncer oral (Li y col., 2021).

Expresión desregulada de transportadores de Ca^{2+} y su papel en la apoptosis

En condiciones normales, cuando la $[\text{Ca}^{2+}]_c$ es mayor a ~ 400 nM este se transporta hacia la mitocondria, a través de sitios de la membrana externa mitocondrial que interactúan con zonas de la membrana del RE ricas en receptores de IP_3 . En dichas zonas existen canales mitocondriales que regulan la entrada de Ca^{2+} , como VDAC1 en la membrana externa y MCU en la membrana interna, el cual cuenta con múltiples subunida-

des reguladoras (MICU1/2/3, MCUR1, MCUb y EMRE). El aumento de la $[\text{Ca}^{2+}]_m$ por arriba de ~ 100 μM de manera prolongada desata la vía intrínseca de muerte celular programada, provocada por la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial (PTPm), consecuente liberación del citocromo C (Cyt-C) al citoplasma y activación de caspasas proapoptóticas 3, 6, 7 y 9 (Moon, 2023). Una característica de las células tumorales es la resistencia a la apoptosis gracias a la remodelación en la expresión de los principales reguladores de la concentración de Ca^{2+} citoplásmica y mitocondrial. Por ejemplo, los canales TRPV4 y TRPML1 se subexpresan en cáncer de pulmón y glioblastoma, respectivamente, y su sobreexpresión ectópica o activación farmacológica induce la apoptosis, probablemente porque propician la entrada de Ca^{2+} a citoplasma y subsecuente sobrecarga de Ca^{2+} mitocondrial (Morelli y col., 2019; Zhao y col., 2021). Asimismo, la activación farmacológica del canal TRPML1 en células de CHC y TRPV1 en cáncer de tiroides ocasiona la sobrecarga de Ca^{2+} mitocondrial y consecuente apertura de PTPm (Xu y col., 2020; Siow y col., 2022). Con base en lo anterior, se ha propuesto a la activación farmacológica de canales de Ca^{2+} en la condición tumoral como una alternativa terapéutica para desatar la apoptosis; sin embargo, esto también podría ocasionar la activación de transportadores relacionados con proliferación, migración e invasión celular.

En contraste, la bomba PMCA4 se sobreexpresa en cáncer de páncreas y se encarga de expulsar Ca^{2+} del citoplasma al espacio extracelular, por lo que evita el aumento sostenido de la $[\text{Ca}^{2+}]_c$ y se asocia con la evasión de la apoptosis provocada por sobrecarga de Ca^{2+} mitocondrial (Sritangos y col., 2020). No obstante, la evidencia sugiere que el incremento sostenido de Ca^{2+} en la mitocondria no siempre ocasiona la muerte celular en las células transformadas, también puede propiciar la migración e invasión, como se describe a continuación (Miao y col., 2021; Wang y col., 2022).

Expresión desregulada de transportadores de Ca^{2+} y su papel en la migración e invasión celular

Las células cancerígenas poseen la capacidad de migrar desde su lugar de origen hacia otros tejidos u órganos, lo que se conoce como metástasis (Hanahan y Weinberg, 2011; Jones y Hazlehurst, 2021). Uno de los mecanismos más estudiados que se asocia con esta característica es la transición epitelio-mesenquimal (TEM), que engloba a procesos como la separación de las células de la membrana basal, degradación de la matriz extracelular y pérdida de las uniones célula-célula. La E-cadherina es la principal proteína marcadora del fenotipo epitelial (no invasor), mientras que la N-cadherina, vimentina, metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP) y factores de transcripción como Snail1 y ZEB1/2 se asocian con el fenotipo mesenquimal (invasor) (Jones y Hazlehurst, 2021).

El incremento de Ca^{2+} en citoplasma, ocasionado por la expresión alterada de transportadores de Ca^{2+} , se suele relacionar con la presencia de marcadores mesenquimales en cáncer, por consiguiente, con la migración e invasión celular. Por ejemplo, la sobreexpresión de los canales TRPM8 en cáncer de vejiga y mama, TRPV2 en cáncer de próstata y TRPM7 en múltiples tipos de cáncer se asocia con mayor presencia de marcadores mesenquimales (vimentina, N-cadherina, Snail1, MMP2, MMP9) y menor expresión de marcadores epiteliales (E-cadherina), a la par que su silenciamiento ocasiona la reducción de la capacidad de migración e invasión celular (Monet y col., 2010; Liu y col., 2014; Wang y col., 2020a; Chen y col., 2022). Específicamente, la sobreexpresión de TRPM8 en cáncer de mama se relaciona con incremento del Ca^{2+} citoplásmico y consecuente fosforilación de Akt, inactivación de GSK3 β y traslocación de Snail1 al núcleo, lo que propicia la transcripción de los genes relacionados con la TEM (Figura 2) (Liu y col., 2014).

Adicionalmente, se ha demostrado que la sobreexpresión de STIM1/ORAI1 ocasiona in-

cremento en la migración e invasión celular en cáncer gástrico, cáncer de mama y glioblastoma (Yang y col., 2009; Motiani y col., 2013; Xia y col., 2016). En cáncer gástrico, su sobreexpresión se relaciona con mayor expresión de vimentina, mientras que su silenciamiento *in vivo* reduce el tamaño tumoral y la metástasis hacia los pulmones (Xia y col., 2016). En contraste, la subexpresión de PMCA4 en este tipo de cáncer provoca la acumulación de Ca^{2+} en citoplasma y consecuente translocación de NFATc1 al núcleo, lo que se asocia con la activación transcripcional de ZEB1 y aumento de vimentina (Wang y col., 2020b). Otros estudios se han enfocado únicamente en el papel de STIM1 en la migración celular, pero no existe una tendencia clara acerca de su función en este proceso. Por ejemplo, su sobreexpresión en cáncer de tiroides, cáncer de próstata y cáncer de pulmón correlaciona con mayor expresión de marcadores mesenquimales y capacidad de migración (Wang y col., 2017; Zhou y col., 2017; Asghar y col., 2021). Adicionalmente, su sobreexpresión parece estar involucrada en la formación de estructuras celulares relacionadas con la invasión, como invadopodia o podosomas (Sun y col., 2014; Chen y col., 2017). En cambio, la subexpresión de STIM1 se asocia con mayor capacidad de migración en CHC, ya que reduce la entrada de Ca^{2+} a citoplasma y ocasiona la transición de un metabolismo anabólico hacia uno catabólico, necesario para mantener el fenotipo invasor (Zhao y col., 2020).

Múltiples estudios relacionan la sobreexpresión del canal MCU con incremento de $[\text{Ca}^{2+}]_m$ y mayor capacidad de migración e invasión. Por ejemplo, la sobreexpresión de MCU en cáncer esofágico y gástrico se asocia con mayor presencia de marcadores mesenquimales (vimentina, N-cadherina, MMP2, HIF-1 α , TGF- β) y menor expresión de marcadores epiteliales (E-cadherina) (Wang y col., 2020c; Miao y col., 2021). Asimismo, la sobreexpresión de dicho canal y su subunidad reguladora MCUR1 en CHC y cáncer de mama se ha relacionado con mayor migración e invasión celular (Ren

y col., 2017; Jin y col., 2019; Gao y col., 2021). Específicamente, el incremento en la entrada de Ca^{2+} a la mitocondria inhibe a la enzima superóxido dismutasa 2, que se encarga de eliminar a las ROS. La acumulación de ROS correlaciona con la translocación del factor NRF2 hacia al núcleo (Figura 2), donde induce la transcripción de Notch1, lo que propicia la acumulación de marcadores mesenquimales como Snail1 y MMP2 (Jin y col., 2019). Igualmente, se ha demostrado la expresión elevada de MCU en cáncer de páncreas, donde ocasiona la sobreexpresión de NRF2 e incremento de la migración e invasión, aunque se desconoce si Notch1 está involucrado en esa respuesta (Wang y col., 2022). Lo anterior refleja la capacidad de las células tumorales para evadir la apoptosis que normalmente ocurre por la sobrecarga de Ca^{2+} mitocondrial.

En cáncer colorrectal, la subexpresión del intercambiador mitocondrial NCLX también se ha asociado con el incremento de $[\text{Ca}^{2+}]_m$ y consecuente acumulación de ROS y activación de HIF-1 α , que induce la expresión de la hexocinasa 2 (HK2), aldolasa A y lactato deshidrogenasa, lo que se relaciona con un aumento en el consumo de glucosa y producción de lactato (Pathak y col., 2020). Esto evidencia que en las células transformadas ocurre un aumento en la glucólisis, ya que requieren de un mayor consumo de energía para mantener el fenotipo invasor. La alta demanda de glucosa por parte de las células tumorales también se ha observado en cáncer uterino, aunque en este caso, la sobreexpresión del canal RyR1 induce la liberación de Ca^{2+} a citoplasma y consecuente activación de Akt, que propicia la sobreexpresión de HK2 (Zhang y col., 2022b).

Interesantemente, algunos trabajos sugieren la implicación de las vías MAPK/ERK y Akt en la migración e invasión de las células tumorales. Por ejemplo, la sobreexpresión del canal TRPM7 en cáncer ovárico, ORAI3 en cáncer de pulmón y TRPM2 en cáncer gástrico se relaciona con el aumento de la $[\text{Ca}^{2+}]_c$,

activación de Akt y presencia de marcadores mesenquimales (N-cadherina, vimentina, MMP1/2/3, Snail1) (Wang y col., 2014; Almasi y col., 2019; Liu y col., 2019; Daya y col., 2021). Por otro lado, se ha demostrado que la entrada de Ca^{2+} , ocasionada por la sobreexpresión de STIM1/ORAI1 en melanoma, propicia la activación de CaMKII, estimulación de Raf-1 y fosforilación de ERK, lo que se asocia con mayor capacidad de migración (Umemura y col., 2014).

Adicionalmente, la expresión desregulada de otros canales de Ca^{2+} , en cáncer, se ha asociado con la activación de la migración e invasión celular, pero se desconocen las vías celulares involucradas en esta respuesta. Tal es el caso de la sobreexpresión de ORAI1 y ORAI2 en cáncer oral (Singh y col., 2020), TPC2 en CHC y cáncer de vejiga (Müller y col., 2021), y la subexpresión de TPC2 en melanoma (D'Amore y col., 2020).

CONCLUSIONES

En la manifestación de tumores cancerosos se sobreexpresan diferentes transportadores de Ca^{2+} , particularmente y de forma desregulada, lo hacen los canales de Ca^{2+} . Esta condición ocasiona el aumento sostenido de $[\text{Ca}^{2+}]$ citoplásmico, lo cual se ha asociado con la activación aberrante de distintas vías de señalización, como Ca^{2+} -CaM/CaN/NFAT MAPK/ERK o Akt, situación que puede propiciar proliferación celular descontrolada, transición epitelio-mesenquimal, o migración e invasión celular, denominadas características distintivas del cáncer. Es importante realizar estudios que conduzcan al desarrollo de inhibidores farmacológicos con aplicación terapéutica en cáncer. La evidencia también sugiere que las células tumorales son capaces de evadir la apoptosis ocasionada por la sobrecarga de Ca^{2+} mitocondrial, pero pocos estudios se han enfocado a estudiar este fenómeno. Adicionalmente, la $[\text{Ca}^{2+}]_m$ por arriba de los niveles normales propicia la migración e invasión celular. En pocos casos es posible delimitar si la desregulación de la expresión de transportadores de Ca^{2+} es causa o consecuencia de la

enfermedad; sin embargo, la identificación de este tipo de genes/proteínas, con expresión alterada, resulta de gran utilidad para la comprensión de los mecanismos moleculares y celulares involucrados en el progreso y mantenimiento del cáncer, además de contribuir a identificar potenciales biomarcadores que faciliten el diagnóstico, pronóstico o predic-

ción de la respuesta al tratamiento, así como blancos terapéuticos que permitan el desarrollo de terapias específicas y eficaces.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declararon no tener conflictos de intereses de ningún tipo.

REFERENCIAS

- Almasi, S., Sterea, A. M., Wasundara, F., Clements, D. R., Marcato, P., Hoskin, D. W., Gujar, S., & El-Hiani, Y. (2019). TRPM2 ion channel promotes gastric cancer migration, invasion and tumor growth through the AKT signaling pathway. *Scientific Reports*, 9(1), 4182. <https://doi.org/10.1038/S41598-019-40330-1>
- Asghar, M. Y., Lassila, T., Paatero, I., Nguyen, V. D., Kronqvist, P., Zhang, J., Slita, A., Löf, C., Zhou, Y., Rosenholm, J., & Törnquist, K. (2021). Stromal interaction molecule 1 (STIM1) knock down attenuates invasion and proliferation and enhances the expression of thyroid-specific proteins in human follicular thyroid cancer cells. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 78(15), 5827-5846. <https://doi.org/10.1007/S00018-021-03880-0>
- Ay, A. S., Benzerdjeb, N., Sevestre, H., Ahidouch, A., & Ouadid-Ahidouch, H. (2013). Orai3 constitutes a native store-operated calcium entry that regulates non small cell lung adenocarcinoma cell proliferation. *PLoS One*, 8(9), 72889. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0072889>
- Bahar, M. E., Kim, H. J., & Kim, D. R. (2023). Targeting the RAS/RAF/MAPK pathway for cancer therapy: from mechanism to clinical studies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 455. <https://doi.org/10.1038/S41392-023-01705-Z>
- Berridge, M. J., Bootman, M. D., & Roderick, H. L. (2003). Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 4(7), 517-529. <https://doi.org/10.1038/nrm1155>
- Bouchard, M. J., Wang, Y., Deng, X., Zhang, R., Lyu, H., Xiao, S., Guo, D., Ali, D. W., Michalak, M., Zhou, C., Chen, X. Z., & Tang, J. (2024). The TRPV6 calcium channel and its relationship with cancer. *Biology (Basel)*, 13(3), 168. <https://doi.org/10.3390/BIOLOGY13030168>
- Cai, X., Yu, X., Yang, J., Lu, L., Hua, N., Duan, X., Ye, P., Ni, L., Jiang, L., Yang, W., Liang, T., & Yu, P. (2023). TRPM2 regulates cell cycle through the Ca²⁺-CaM-CaMKII signaling pathway to promote HCC. *Hepatology Communications*, 7(5), 1-15. <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000101>
- Carafoli, E. & Krebs, J. (2016). Why calcium? How calcium became the best communicator. *Journal of Biological Chemistry*, 291(40), 20849-20857. <https://doi.org/10.1074/jbc.R116.735894>
- Chen, T. M., Huang, C. M., Hsieh, M. S., Lin, C. S., Lee, W. H., Yeh, C. T., & Liu, S. C. (2022). TRPM7 via calcineurin/NFAT pathway mediates metastasis and chemotherapeutic resistance in head and neck squamous cell carcinoma. *Aging (Albany NY)*, 14(12), 5250-5270. <https://doi.org/10.18632/AGING.204154>
- Chen, Y. W., Chen, Y. F., Chiu, W. T., Chen, H. C., & Shen, M. R. (2017). STIM1-dependent Ca²⁺ signaling regulates podosome formation to facilitate cancer cell invasion. *Scientific Reports*, 7(1), 11523. <https://doi.org/10.1038/S41598-017-11273-2>
- Clapham, D. E. (2007). Calcium signaling. *Cell*, 131(6), 1047-1058. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.028>
- D'Amore, A., Hanbashi, A. A., Di-Agostino, S., Palombi, F., Sacconi, A., Voruganti, A., Taggi, M., Canipari, R., Blandino, G., Parrington, J., & Filippini, A. (2020). Loss of two-pore channel 2 (TPC2) expression increases the metastatic traits of melanoma cells by a mechanism involving the hippo signalling pathway and store-operated calcium entry. *Cancers*, 12(9), 2391. <https://doi.org/10.3390/cancers12092391>
- Daya, H. A., Kouba, S., Ouled-Haddou, H., Benzerdjeb, N., Telliez, M. S., Dayen, C., Sevestre, H., Garçon, L., Hague, F., & Ouadid-Ahidouch, H. (2021). Orai3-mediates cisplatin-resistance in non-

small cell lung cancer cells by enriching cancer stem cell population through PI3K/AKT pathway. *Cancers*, 13(10), 2314. <https://doi.org/10.3390/CANCERS13102314>

Di-Donato, M., Ostacolo, C., Giovannelli, P., Di Sarno, V., Monterrey, I. M. G., Campiglia, P., Migliaccio, A., Bertamino, A., & Castoria, G. (2021). Therapeutic potential of TRPM8 antagonists in prostate cancer. *Scientific Reports*, 11(1), 23232. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02675-4>

Diez-Bello, R., Jardin, I., Lopez, J. J., El-Haouari, M., Ortega-Vidal, J., Altarejos, J., Salido, G. M., Salido, S., & Rosado, J. A. (2019). (-)-Oleocanthal inhibits proliferation and migration by modulating Ca²⁺ entry through TRPC6 in breast cancer cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1866(3), 474-485. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2018.10.010>

Dubois, C., Vanden-Abeelee, F., Lehen'kyi, V., Gkika, D., Guarmit, B., Lepage, G., Slomianny, C., Borowiec, A. S., Bidaux, G., Benahmed, M., Shuba, Y., & Prevarskaya, N. (2014). Remodeling of channel-forming ORAI proteins determines an oncogenic switch in prostate cancer. *Cancer Cell*, 26(1), 19-32. <https://doi.org/10.1016/J.CCR.2014.04.025>

Faouzi, M., Hague, F., Potier, M., Ahidouch, A., Sevestre, H., & Ouadid-Ahidouch, H. (2011). Down-regulation of Orai3 arrests cell-cycle progression and induces apoptosis in breast cancer cells but not in normal breast epithelial cells. *Journal of Cellular Physiology*, 226(2), 542-551. <https://doi.org/10.1002/jcp.22363>

Feng, M., Grice, D. M., Faddy, H. M., Nguyen, N., Leitch, S., Wang, Y., Muend, S., Kenny, P. A., Sukumar, S., Roberts-Thomson, S. J., Monteith, G. R., & Rao, R. (2010). Store-independent activation of Orai1 by SPCA2 in mammary tumors. *Cell*, 143(1), 84-98. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.08.040>

Gao, P., Peng, T., Lin, S., Zhi, W., Cao, C., Wu, P., Xi, L., Wu, P., Yang, Q., & Ding, W. (2021). Key role of MCUR1 in malignant progression of breast cancer. *Onco Targets and Therapy*, 14, 4163-4175. <https://doi.org/10.2147/OTT.S306854>

Ge, C., Zeng, B., Li, R., Li, Z., Fu, Q., Wang, W., Wang, Z., Dong, S., Lai, Z., Wang, Y., Xue, Y., Guo, J., Di, T., & Song, X. (2019). Knockdown of STIM1 expression inhibits non-small-cell lung cancer cell proliferation in vitro and in nude mouse xenografts. *Bioengineered*, 10(1), 425-436. <https://doi.org/10.1080/21655979.2019.1669518>

[g/10.1080/21655979.2019.1669518](https://doi.org/10.1080/21655979.2019.1669518)

Hanahan, D. & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>

Humeau, J., Bravo-San-Pedro, J. M., Vitale, I., Nuñez, L., Villalobos, C., Kroemer, G., & Senovilla, L. (2018). Calcium signaling and cell cycle: Progression or death. *Cell Calcium*, 70, 3-15. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2017.07.006>

Jardin, I., Diez-Bello, R., Falcon, D., Alvarado, S., Regodon, S., Salido, G. M., Smani, T., & Rosado, J. A. (2021). Melatonin downregulates TRPC6, impairing store-operated calcium entry in triple-negative breast cancer cells. *Journal of Biological Chemistry*, 296, 100254. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.015769>

Jin, M., Wang, J., Ji, X., Cao, H., Zhu, J., Chen, Y., Yang, J., Zhao, Z., Ren, T., & Xing, J. (2019). MCUR1 facilitates epithelial-mesenchymal transition and metastasis via the mitochondrial calcium dependent ROS/Nrf2/Notch pathway in hepatocellular carcinoma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 38(1), 136. <https://doi.org/10.1186/S13046-019-1135-X>

Jones, C. A. & Hazlehurst, L. A. (2021). Role of Calcium Homeostasis in Modulating EMT in Cancer. *Biomedicines*, 9(9), 1200. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091200>

Jung, J., Cho, K., Naji, A. K., Clemons, K. N., Wong, C. O., Villanueva, M., Gregory, S., Karagas, N. E., Tan, L., Liang, H., Rousseau, M. A., Tomasevich, K. M., Sikora, A. G., Levental, I., van-der-Hoeven, D., Zhou, Y., Hancock, J. F., & Venkatachalam, K. (2019). HRAS-driven cancer cells are vulnerable to TRPML1 inhibition. *EMBO Reports*, 20(4), e46685. <https://doi.org/10.15252/embr.201846685>

Karacicek, B., Erac, Y., & Tosun, M. (2019). Functional consequences of enhanced expression of STIM1 and Orai1 in Huh-7 hepatocellular carcinoma tumor-initiating cells. *BMC Cancer*, 19(1), 751. <https://doi.org/10.1186/S12885-019-5947-Z>

Lai, H. T., Canoy, R. J., Campanella, M., & Vassetzky, Y. (2022). Ca²⁺ Transportome and the interorganelle communication in hepatocellular carcinoma. *Cells*, 11(5), 815. <https://doi.org/10.3390/cells11050815>

Lan, X., Zhao, J., Song, C., Yuan, Q., & Liu, X. (2019). TRPM8 facilitates proliferation and immune evasion of esophageal cancer cells. *Bioscience*

Reports, 39(10), BSR20191878. <https://doi.org/10.1042/BSR20191878>

Lee, S. H., Rigas, N. K., Lee, C. R., Bang, A., Srikanth, S., Gwack, Y., Kang, M. K., Kim, R. H., Park, N. H., & Shin, K. H. (2016). Orai1 promotes tumor progression by enhancing cancer stemness via NFAT signaling in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oncotarget*, 7(28), 43239-43255. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9755>

Lehen'kyi, V., Flourakis, M., Skryma, R., & Prevarskaya, N. (2007). TRPV6 channel controls prostate cancer cell proliferation via Ca⁽²⁺⁾/NFAT-dependent pathways. *Oncogene*, 26(52), 7380-7385. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210545>

Li, R. F., Man, Q. W., Liu, J. Y., Zheng, Y. Y., Gao, X., & Liu, H. M. (2021). Overexpression of T-type calcium channel Cav3.1 in oral squamous cell carcinoma: association with proliferation and anti-apoptotic activity. *Journal of Molecular Histology*, 52(3), 511-520. <https://doi.org/10.1007/S10735-020-09937-X>

Lin, D. C., Zheng, S. Y., Zhang, Z. G., Luo, J. H., Zhu, Z. L., Li, L., Chen, L. S., Lin, X., Sham, J. S. K., Lin, M. J., & Zhou, R. X. (2021a). TRPC3 promotes tumorigenesis of gastric cancer via the CNB2/GS K3β/NFATc2 signaling pathway. *Cancer Letters*, 519, 211-225. <https://doi.org/10.1016/J.CANLET.2021.07.038>

Lin, R., Bao, X., Wang, H., Zhu, S., Liu, Z., Chen, Q., Ai, K., & Shi, B. (2021b). TRPM2 promotes pancreatic cancer by PKC/MAPK pathway. *Cell Death & Disease*, 12(6), 585. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03856-9>

Liu, J., Chen, Y., Shuai, S., Ding, D., Li, R., & Luo, R. (2014). TRPM8 promotes aggressiveness of breast cancer cells by regulating EMT via activating AKT/GSK-3β pathway. *Tumour Biology*, 35(9), 8969-8977. <https://doi.org/10.1007/S13277-014-2077-8>

Liu, L., Wu, N., Wang, Y., Zhang, X., Xia, B., Tang, J., Cai, J., Zhao, Z., Liao, Q., & Wang, J. (2019). TRPM7 promotes the epithelial-mesenchymal transition in ovarian cancer through the calcium-related PI3K / AKT oncogenic signaling. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 38(1), 106. <https://doi.org/10.1186/S13046-019-1061-Y>

Liu, Y., Jin, M., Wang, Y., Zhu, J., Tan, R., Zhao, J., Ji, X., Jin, C., Jia, Y., Ren, T., & Xing, J. (2020). MCU-induced mitochondrial calcium uptake pro-

motes mitochondrial biogenesis and colorectal cancer growth. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1), 59. <https://doi.org/10.1038/S41392-020-0155-5>

Marchi, S., Giorgi, C., Galluzzi, L., & Pinton, P. (2020). Ca²⁺ Fluxes and Cancer. *Molecular Cell*, 78(6), 1055-1069. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.04.017>

Miao, Y., Wang, X., Lai, Y., Lin, W., Huang, Y., Yin, H., Hou, R., & Zhang, F. (2021). Mitochondrial calcium uniporter promotes cell proliferation and migration in esophageal cancer. *Oncology Letters*, 22(3), 686. <https://doi.org/10.3892/OL.2021.12947>

Monet, M., Lehen'kyi, V., Gackiere, F., Firlej, V., Vandenberghe, M., Roudbaraki, M., Gkika, D., Pournier, A., Bidaux, G., Slomianny, C., Delcourt, P., Rassendren, F., Bergerat, J. P., Ceraline, J., Cabon, F., Humez, S., & Prevarskaya, N. (2010). Role of cationic channel TRPV2 in promoting prostate cancer migration and progression to androgen resistance. *Cancer Research*, 70(3), 1225-1235.

Monteith, G. R., Prevarskaya, N., & Roberts-Thomson, S. J. (2017). The calcium-cancer signalling nexus. *Nature Reviews Cancer*, 17(6), 367-380. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.18>

Moon, D. O. (2023). Calcium's role in orchestrating cancer apoptosis: Mitochondrial-centric perspective. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(10), 8982. <https://doi.org/10.3390/ijms24108982>

Morelli, M. B., Amantini, C., Tomassoni, D., Nabissi, M., Arcella, A., & Santoni, G. (2019). Transient Receptor Potential Mucolipin-1 Channels in Glioblastoma: Role in Patient's Survival. *Cancers*, 11(4), 525. <https://doi.org/10.3390/CANCERS11040525>

Morelli, M. B., Nabissi, M., Amantini, C., Tomassoni, D., Rossi, F., Cardinali, C., Santoni, M., Arcella, A., Oliva, M. A., Santoni, A., Polidori, C., Mariani, M. P., & Santoni, G. (2016). Overexpression of transient receptor potential mucolipin-2 ion channels in gliomas: role in tumor growth and progression. *Oncotarget*, 7(28), 43654. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.9661>

Motiani, R. K., Hyzinski-García, M. C., Zhang, X., Henkel, M. M., Abdullaev, I. F., Kuo, Y. H., Mastrougui, K., Mongin, A. A., & Trebak, M. (2013). STIM1 and Orai1 mediate CRAC channel activity and are essential for human glioblastoma invasion. *Pflugers Archive: European Journal of Physio-*

logy, 465(9), 1249-1260. <https://doi.org/10.1007/s00424-013-1254-8>

Müller, M., Gerndt, S., Chao, Y. K., Zisis, T., Nguyen, O. N. P., Gerwien, A., Urban, N., Müller, C., Gegenfurtner, F. A., Geisslinger, F., Ortler, C., Chen, C. C., Zahler, S., Biel, M., Schaefer, M., Grimm, C., Bracher, F., Vollmar, A. M., & Bartel, K. (2021). Gene editing and synthetically accessible inhibitors reveal role for TPC2 in HCC cell proliferation and tumor growth. *Cell Chemical Biology*, 28(8), 1119-1131.e27. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2021.01.023>

Pan, Y., Huang, J., Liu, K., Xie, C., Chen, H., Guo, Z., Guo, S., & Chen, Y. (2022). Orai1-mediated store-operated Ca²⁺ entry promotes cervical cancer progression through IL-6 signaling. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 9, 1041674. <https://doi.org/10.3389/FMOLB.2022.1041674/BIBTEX>

Pathak, T., Gueguinou, M., Walter, V., Delierneux, C., Johnson, M. T., Zhang, X., Xin, P., Yoast, R. E., Emrich, S. M., Yochum, G. S., Sekler, I., Koltun, W. A., Gill, D. L., Hempel, N., & Trebak, M. (2020). Dichotomous role of the human mitochondrial Na⁺/Ca²⁺/Li⁺ exchanger NCLX in colorectal cancer growth and metastasis. *eLife*, 9, 1-41. <https://doi.org/10.7554/eLife.59686>

Ren, T., Zhang, H., Wang, J., Zhu, J., Jin, M., Wu, Y., Guo, X., Ji, L., Huang, Q., Zhang, H., Yang, H., & Xing, J. (2017). MCU-dependent mitochondrial Ca²⁺ inhibits NAD⁺/SIRT3/SOD2 pathway to promote ROS production and metastasis of HCC cells. *Oncogene*, 36(42), 5897-5909. <https://doi.org/10.1038/onc.2017.167>

Revathidevi, S. & Munirajan, A. K. (2019). Akt in cancer: Mediator and more. *Seminars in Cancer Biology*, 59, 80-91. <https://doi.org/10.1016/J.SEMCANCER.2019.06.002>

Roderick, H. L. & Cook, S. J. (2008). Ca²⁺ signaling checkpoints in cancer: remodelling Ca²⁺ for cancer cell proliferation and survival. *Nature Reviews Cancer*, 8(5), 361-375. <https://doi.org/10.1038/nrc2374>

Sanchez-Collado, J., Lopez, J. J., Cantonero, C., Jardin, I., Regodón, S., Redondo, P. C., Gordillo, J., Smani, T., Salido, G. M., & Rosado, J. A. (2022). Orai2 modulates store-operated Ca²⁺ entry and cell cycle progression in breast cancer cells. *Cancers*, 14(1), 114. <https://doi.org/10.3390/CANCERS14010114/S1>

Schaefer, E. A. M., Stohr, S., Meister, M., Aigner, A., Gudermann, T., & Buech, T. R. H. (2013). Stimulation of the chemosensory TRPA1 cation channel by volatile toxic substances promotes cell survival of small cell lung cancer cells. *Biochemical Pharmacology*, 85(3), 426-438. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.11.019>

Singh, A. K., Roy, N. K., Bordoloi, D., Padmavathi, G., Banik, K., Khwairakpam, A. D., Kunnumakkara, A. B., & Sukumar, P. (2020). Orai-1 and Orai-2 regulate oral cancer cell migration and colonisation by suppressing Akt/mTOR/NF-κB signalling. *Life Sciences*, 261, 118372. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2020.118372>

Siow, W. X., Kabiri, Y., Tang, R., Chao, Y. K., Plesch, E., Eberhagen, C., Flenkenthaler, F., Fröhlich, T., Bracher, F., Grimm, C., Biel, M., Zischka, H., Vollmar, A. M., & Bartel, K. (2022). Lysosomal TRPML1 regulates mitochondrial function in hepatocellular carcinoma cells. *Journal of Cell Science*, 135(6), jcs259455. <https://doi.org/10.1242/jcs.259455>

Sritangos, P., Pena Alarcon, E., James, A. D., Sultan, A., Richardson, D. A., & Bruce, J. I. E. (2020). Plasma membrane Ca²⁺ ATPase isoform 4 (PMCA4) has an important role in numerous hallmarks of pancreatic cancer. *Cancers*, 12(1), 1-22. <https://doi.org/10.3390/cancers12010218>

Sun, J., Lu, F., He, H., Shen, J., Messina, J., Mathew, R., Wang, D., Sarnaik, A. A., Chang, W. C., Kim, M., Cheng, H., & Yang, S. (2014). STIM1- and Orai1-mediated Ca²⁺ oscillation orchestrates invadopodium formation and melanoma invasion. *Journal of Cell Biology*, 207(4), 535. <https://doi.org/10.1083/JCB.201407082>

Tajada, S. & Villalobos, C. (2020). Calcium permeable channels in cancer hallmarks. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 968. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2020.00968>

Thebault, S., Flourakis, M., Vanoverberghe, K., Vandermoere, F., Roudbaraki, M., Lehen'kyi, V., Slomianny, C., Beck, B., Mariot, P., Bonnal, J. L., Mauroy, B., Shuba, Y., Capiod, T., Skryma, R., & Prevarskaya, N. (2006). Differential role of transient receptor potential channels in Ca²⁺ entry and proliferation of prostate cancer epithelial cells. *Cancer Research*, 66(4), 2038-2047. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-0376>

Umamura, M., Baljinnam, E., Feske, S., De-Lorenzo, M. S., Xie, L. H., Feng, X., Oda, K., Makino,

- A., Fujita, T., Yokoyama, U., Iwatsubo, M., Chen, S., Goydos, J. S., Ishikawa, Y., & Iwatsubo, K. (2014). Store-operated Ca^{2+} entry (SOCE) regulates melanoma proliferation and cell migration. *PloS One*, 9(2), e89292. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0089292>
- Wan, H., Gao, N., Lu, W., Lu, C., Chen, J., Wang, Y., & Dong, H. (2022). NCX1 coupled with TRPC1 to promote gastric cancer via Ca^{2+} /AKT/ β -catenin pathway. *Oncogene*, 41(35), 4169-4182. <https://doi.org/10.1038/S41388-022-02412-9>
- Wang, G., Cao, R., Qian, K., Peng, T., Yuan, L., Chen, L., Cheng, S., Xiong, Y., Ju, L., Wang, X., & Xiao, Y. (2020a). TRPM8 inhibition regulates the proliferation, migration and ROS metabolism of bladder cancer cells. *Onco Targets and Therapy*, 13, 8825-8835. <https://doi.org/10.2147/OTT.S257056>
- Wang, J., Liao, Q. J., Zhang, Y., Zhou, H., Luo, C. H., Tang, J., Wang, Y., Tang, Y., Zhao, M., Zhao, X. H., Zhang, Q. Y., & Xiao, L. (2014). TRPM7 is required for ovarian cancer cell growth, migration and invasion. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 454(4), 547-553. <https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2014.10.118>
- Wang, T., Li, N., Jin, L., Qi, X., Zhang, C., & Hua, D. (2020b). The calcium pump PMCA4 prevents epithelial-mesenchymal transition by inhibiting NFATc1-ZEB1 pathway in gastric cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1867(12), 118833. <https://doi.org/10.1016/J.BBAMCR.2020.118833>
- Wang, X., Li, Y., Li, Z., Lin, S., Wang, H., Sun, J., Lan, C., Wu, L., Sun, D., Huang, C., Singh, P. K., Hempel, N., Trebak, M., De-Nicola, G. M., Hao, J., & Yang, S. (2022). Mitochondrial calcium uniporter drives metastasis and confers a targetable cystine dependency in pancreatic cancer. *Cancer Research*, 82(12), 2254-2268. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-3230>
- Wang, X., Song, X., Cheng, G., Zhang, J., Dong, L., Bai, J., Luo, D., Xiong, Y., Li, S., Liu, F., Sun, Y., Wang, X., Li, Y., & Huang, Y. (2020c). The regulatory mechanism and biological significance of mitochondrial calcium uniporter in the migration, invasion, angiogenesis and growth of gastric cancer. *Onco Targets and Therapy*, 13, 11781-11794. <https://doi.org/10.2147/OTT.S262049>
- Wang, Y., Wang, H., Pan, T., Li, L., Li, J., & Yang, H. (2017). STIM1 silencing inhibits the migration and invasion of A549 cells. *Molecular Medicine Reports*, 16(3), 3283-3289. <https://doi.org/10.3892/MMR.2017.7010>
- Xia, J., Wang, H., Huang, H., Sun, L., Dong, S., Huang, N., Shi, M., Bin, J., Liao, Y., & Liao, W. (2016). Elevated Orai1 and STIM1 expressions upregulate MACC1 expression to promote tumor cell proliferation, metabolism, migration, and invasion in human gastric cancer. *Cancer Letters*, 381(1), 31-40. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.07.014>
- Xu, S., Cheng, X., Wu, L., Zheng, J., Wang, X., Wu, J., Yu, H., Bao, J., & Zhang, L. (2020). Capsaicin induces mitochondrial dysfunction and apoptosis in anaplastic thyroid carcinoma cells via TRPV1-mediated mitochondrial calcium overload. *Cellular Signalling*, 75, 109733. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109733>
- Yang, S., Zhang, J. J., & Huang, X. Y. (2009). Orai1 and STIM1 are critical for breast tumor cell migration and metastasis. *Cancer Cell*, 15(2), 124-134. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2008.12.019>
- Zhang, L., Au-Yeung, C. L., Huang, C., Yeung, T. L., Ferri-Borgogno, S., Lawson, B. C., Kwan, S. Y., Yin, Z., Wong, S. T., Thomas, V., Lu, K. H., Yip, K. P., Sham, J. S. K., & Mok, S. C. (2022b). Ryanodine receptor 1-mediated Ca^{2+} signaling and mitochondrial reprogramming modulate uterine serous cancer malignant phenotypes. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 41(1), 242. <https://doi.org/10.1186/S13046-022-02419-W>
- Zhang, L. Y., Zhang, Y. Q., Zeng, Y. Z., Zhu, J. L., Chen, H., Wei, X. L., & Liu, L. J. (2020). TRPC1 inhibits the proliferation and migration of estrogen receptor-positive Breast cancer and gives a better prognosis by inhibiting the PI3K/AKT pathway. *Breast Cancer Research and Treatment*, 182(1), 21-33. <https://doi.org/10.1007/S10549-020-05673-8/FIIGURES/7>
- Zhang, P., Li, K., Wang, Z., Wu, Y., Zhang, H., Ma, F., Liu, X. Y., Tong, M. C. F., Ru, X., Zhang, X., & Zeng, X. (2022a). Transient receptor potential vanilloid type 4 (TRPV4) promotes tumorigenesis via NFAT4 activation in nasopharyngeal carcinoma. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 9, 1064366. <https://doi.org/10.3389/FMOLB.2022.1064366/BIBTEX>
- Zhao, H., Yan, G., Zheng, L., Zhou, Y., Sheng, H., Wu, L., Zhang, Q., Lei, J., Zhang, J., Xin, R., Jiang, L., Zhang, X., Chen, Y., Wang, J., Xu, Y., Li, D., & Li, Y. (2020). STIM1 is a metabolic checkpoint regu-

lating the invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma. *Theranostics*, 10(14), 6483-6499. <https://doi.org/10.7150/THNO.44025>

Zhao, Y., Wang, J., & Liu, X. (2021). TRPV4 induces apoptosis via p38 MAPK in human lung cancer cells. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 54(12), e10867. <https://doi.org/10.1590/1414-431X2021E10867>

Zhou, Y., Gu, P., Li, J., Li, F., Zhu, J., Gao, P., Zang, Y., Wang, Y., Shan, Y., & Yang, D. (2017). Suppression of STIM1 inhibits the migration and invasion of human prostate cancer cells and is associated with PI3K/Akt signaling inactivation. *Oncology Reports*, 38(5), 2629-2636. <https://doi.org/10.3892/OR.2017.5961>