



Cárdenas Monroy C, González Andrade M, Guevara Flores A, Lara Lemus R, Matuz Mares D, Molina Jijón E, Torres Durán PV. **Mensaje Bioquímico**, Vol. XL, 51-66, Depto. de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Cd. Universitaria, CDMX., MÉXICO., (2016).

<http://bioq9c1.fmedic.unam.mx/TAB>

(ISSN-0188-137X)

## **CARDIOPROTECCIÓN, SEÑALIZACIÓN Y TRÁFICO DE CAVEOLAS A LA MITOCONDRIA**

### **CARDIOPROTECTION, SIGNALING AND CAVEOLAE TRAFFICKING TO MITOCHONDRIA**

Ana Cecilia Zazueta Mendizábal, Wyly Ramsés García Niño, Sauri Hernández Reséndiz, Francisco Correa Segura y Julia Isabel Rodríguez Barrena

Departamento de Biomedicina Cardiovascular. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

E-mail: azazuetam@yahoo.com.

Tel. 5573-2911 Ext. 1465

#### **Resumen**

El reclutamiento de los elementos de cascadas de señalización en módulos estructurales, facilita una respuesta celular eficiente y específica. Las caveolas, también conocidas como signalosomas, son invaginaciones de la membrana plasmática enriquecidas en colesterol y esfingolípidos, que contienen proteínas características y complejos de señalización. La disfunción mitocondrial es el sello de la fisiopatología del daño por reperfusión en el corazón y en otros órganos altamente metabólicos. Por lo tanto, la activación de vías de señalización celular integradas en plataformas de señalización, que interactúan selectivamente con las poblaciones submitocondriales dependiendo de su susceptibilidad al daño por reperfusión, es de suma importancia para conseguir cardioprotección.

**Palabras clave:** cardioprotección, mitocondrias, caveolas, vías de señalización

### **Abstract**

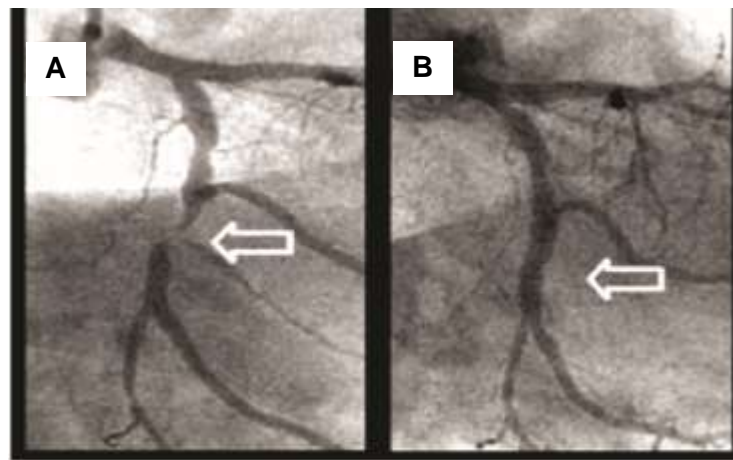
Recruitment of the elements of signaling cascades into modular structures, facilitate efficient and specific cellular responses. Caveolae, also well recognized as signalosomes, are cholesterol- and sphingolipid-enriched invaginations of the plasma membrane, that contain characteristic proteins and signaling complexes. Mitochondrial dysfunction is a hallmark of the pathophysiology of reperfusion injury in heart and in other highly metabolic organs. Therefore, the activation of cellular signaling pathways integrated into signaling platforms, that selectively interact with submitochondrial populations depending on their susceptibility to reperfusion damage, is paramount to achieve cardioprotection.

**Keywords:** cardioprotection, mitochondria, caveolae, signaling pathways

### **Introducción**

En nuestro país, las enfermedades del corazón, en particular el infarto agudo al miocardio (IAM) ocupan el primer lugar de muerte general, según reporte del Programa Sectorial de Salud, 2013-2018 (<http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/sinais/emortalidadgeneral>). El IAM se define como la muerte de tejido cardíaco por necrosis debido a un periodo de isquemia prolongada, que en la mayoría de los casos es la manifestación aguda de enfermedad coronaria asociada a procesos de aterosclerosis. La obstrucción del flujo coronario por la erosión, fisura o ruptura de las placas, puede desencadenar diversos cuadros clínicos, desde eventos coronarios menores hasta situaciones que comprometen la vida del paciente e inclusive desembocan en muerte repentina. El área afectada por necrosis durante la isquemia miocárdica, conocida como tamaño del infarto, es el determinante más importante en la prognosis del paciente. Su extensión depende del tamaño del territorio de perfusión de la arteria coronaria distal al sitio de su oclusión; de la duración de la isquemia y del flujo residual de sangre en el área en riesgo, es decir del flujo sanguíneo colateral. Se ha documentado que en Estados Unidos el 19% de los hombres y el 26% de las mujeres mayores de 45 años, mueren un año después de su primer infarto agudo. En México, las estadísticas señalan que entre el 15 y el 30% de los sujetos que sufren un evento agudo mueren en los siguientes treinta días [1]. Esto se relaciona con el aumento en la susceptibilidad a episodios isquémicos recurrentes tras el infarto agudo debido a la remodelación ventricular patológica, a la deficiencia en el aporte de oxígeno y al daño vascular [2].

Ante un evento de este tipo, el tratamiento indicado para restaurar el flujo sanguíneo a las zonas que han quedado sin aporte de oxígeno y nutrientes, es la revascularización o reperfusión del vaso afectado (Figura 1). Este procedimiento, que se ha optimizado notablemente mediante técnicas de intervención percutánea coronaria (IPC) y trombolisis, ha reducido notablemente el número de muertes en todo el mundo. Sin embargo, en muchos casos, la reperfusión activa mecanismos celulares que inducen la muerte adicional de cardiomiocitos y que se suma a la que sufrió el miocardio durante el periodo isquémico. Este fenómeno que se conoce como daño por reperfusión, se describió por primera vez en los años 70's por Kloner et al. [3] y es resultado principalmente de la sobrecarga de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular y mitocondrial, de la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y de la activación de neutrófilos, plaquetas y citosinas [4].



**Figura 1.** Infarto agudo al miocardio antes y después de la reperfusión. A) Territorio afectado por constricción de la arteria coronaria izquierda durante el infarto agudo al miocardio (IAM) y B) Imagen de la zona tras la intervención coronaria percutánea y restauración del flujo (reperfusión).

### **Daño por reperfusión**

El daño por reperfusión es una entidad clínica muy relevante, ya que como se mencionó anteriormente, el tamaño del infarto determina la prognosis del paciente. El daño por reperfusión se manifiesta al menos de cuatro formas distintas: el desarrollo de arritmias, el aturdimiento miocárdico, la obstrucción microvascular o fenómeno de no reflujo y el aumento en la muerte de cardiomiocitos que contribuyen a mantener elevada la tasa de mortalidad en

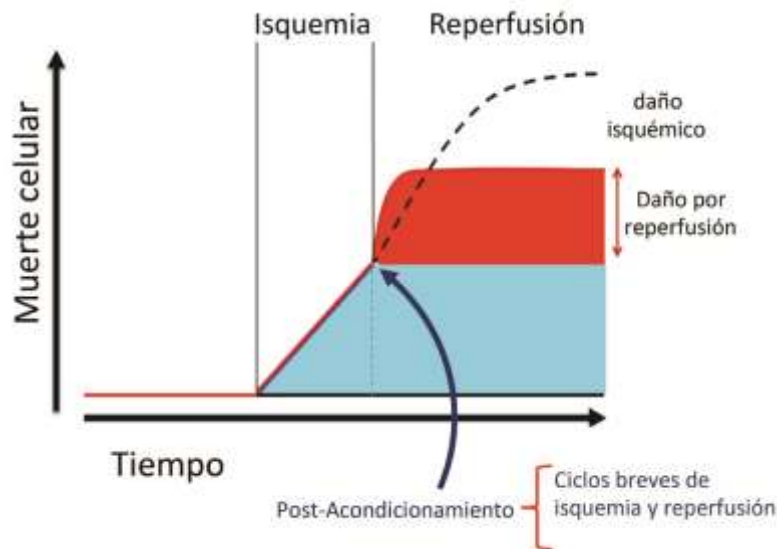
pacientes con IAM [5]. Tanto en la clínica como en modelos animales, se ha demostrado que como consecuencia del daño por reperfusión se incrementa hasta un 50% el tamaño final de la zona infartada [6], además de que se produce disfunción endotelial, lo que provoca una perfusión deficiente a nivel de la microvasculatura contribuyendo al daño del miocardio. La obstrucción microvascular o fenómeno de no-reflujo, se asocia con un incremento de hasta un 30% en la mortalidad dentro de los siguientes 30 días a la reperfusión. Por lo anterior, es evidente que la reducción del daño por reperfusión es "el objetivo" de las estrategias de cardioprotección para mejorar la prognosis del paciente tras un infarto agudo.

### **Post-acondicionamiento isquémico.**

Entre las estrategias más prometedoras para disminuir el daño por reperfusión destaca el post-acondicionamiento isquémico (PC), que consiste en la aplicación de episodios breves de anoxia-normoxia antes de re-establecer la reperfusión prolongada [7] y que disminuye el tamaño del infarto (Figura 2). El PC induce la liberación de metabolitos como la adenosina y bradicidina, que tras unirse a sus receptores membranales, activan cascadas de señalización, que a su vez regulan la función de diferentes organelos intracelulares, particularmente la de las mitocondrias que se sabe pueden integrar señales redox y/o de fosforilación activadas dentro de la célula [8]. El PC preserva la función cardiaca [9], disminuye el daño endotelial [10] y el tamaño del infarto [11], regulando la producción de ERO, preservando la función mitocondrial [12] y disminuyendo la muerte por apoptosis y necrosis [13]. Resultados de nuestro grupo de trabajo, indican que el acondicionamiento miocárdico también estimula la glucólisis produciendo reservas de energía que el corazón demanda durante la reperfusión temprana [14], conserva la función de los complejos respiratorios [15], mantiene la síntesis de ATP y evita la apertura del poro de la transición de la permeabilidad mitocondrial (PTPm) [16].

### **Señalización cardioprotectora.**

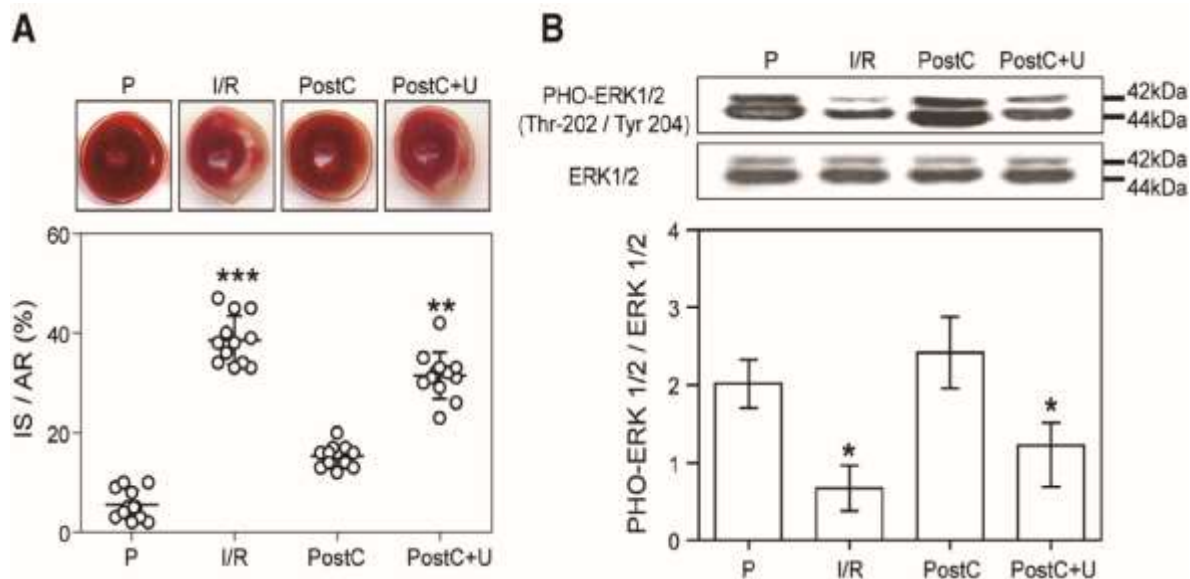
En cuanto a las señales que se generan en la célula, se sabe que existe una estrecha relación entre la protección miocárdica y la activación de cinasas de sobrevivencia al daño por reperfusión RISK por sus siglas en inglés (*reperfusion injury survival kinase*), como la vía de PI3K/Akt (*Phosphatidylinositol-3-kinase/Protein kinase B*) y la de MEK1/2-ERK1/2 (*mitogen-activated protein kinase / Extracelular signal-regulated kinase 1/2*) [17] (Figura 3). Aunque se ha propuesto que estas vías convergen en la mitocondria y que regulan la apertura del PTPm y la de los canales de potasio dependientes de ATP (mitoK<sub>ATP</sub>) a través de la fosfori-



**Figura 2.** El Post-acondicionamiento protege contra el daño por reperfusión. La muerte celular como consecuencia de un evento isquémico que no recibe la terapia de reperfusión se indica con la curva negra punteada. La reperfusión oportuna, garantiza que la muerte celular producida durante la isquemia se limite (área gris clara). Sin embargo, en muchos casos, la reperfusión causa daño extra al tejido (área gris oscura), por lo que, la utilización de estrategias dirigidas para evitar los efectos de la reperfusión es indispensable. Los ciclos alternos de hipoxia y reoxigenación (Post-acondicionamiento) aplicados durante los primeros minutos de reperfusión evitan este daño, disminuyendo el tamaño final de muerte celular. Modificado de Garcia-Dorado, D. y Piper, H.M. (2006) *Cardiovasc Res.* **69**, 1-3.

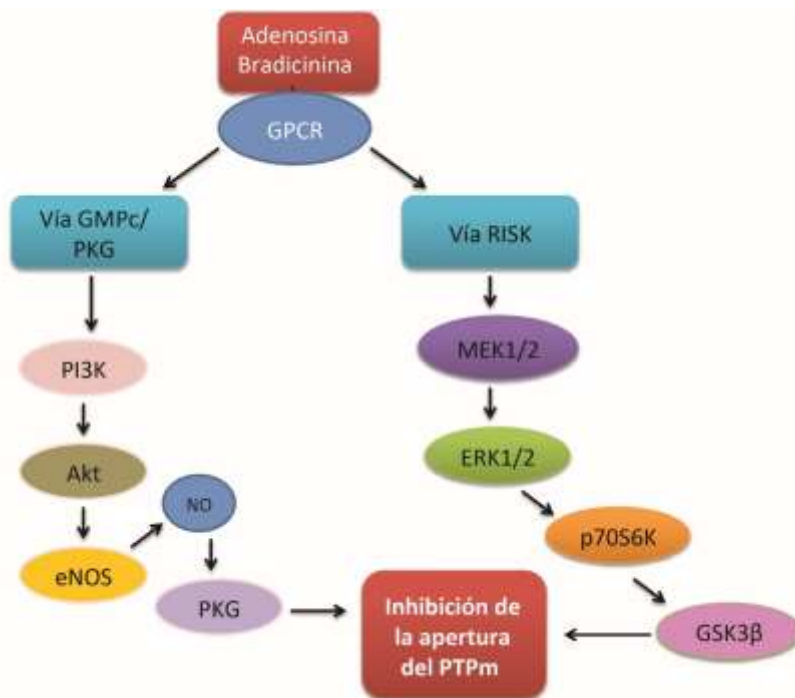
lación de cinasas, como la glicógeno sintasa  $3\beta$  (GSK $3\beta$ ), la proteína cinasa dependiente de GMPc (PKG) y la isoforma epsilon de la proteína cinasa C (PKC $\epsilon$ ) [18] (Figura 4), la forma en que estas señales son llevadas hasta estos organelos sigue siendo controversial. En este sentido, se ha reportado que la activación transgénica de PKC $\epsilon$  confiere cardioprotección a ratones sometidos a isquemia y reperfusión cardiaca, a través de la formación de moléculas de señalización conformadas por PKC $\epsilon$ -ERK1/2 y p38 MAPK, que al activarse, fosforilan e inactivan a la proteína pro-apoptótica Bad en las membranas mitocondriales [19]. La idea de que éstas u otras cinasas pueden alcanzar diferentes compartimentos subcelulares mediante el tráfico vesicular, ha tomado forma tras la demostración de que vesículas enriquecidas con proteínas de señalización (particularmente PKC $\epsilon$ ) aisladas de corazones post-acondicionados e incubadas con mitocondrias *in vitro* regulan la función de los mitoK<sub>ATP</sub> [20]. Recientemente, también se ha

sugerido que otras cinasas claves en cardioprotección como ERK1/2 aumentan en la fracción mitocondrial de corazones post-acondicionados mediante un mecanismo de translocación redox-sensible [21].



**Figura 3.** La cinasa ERK1/2 participa en la protección conferida por el Post-acondicionamiento. A) Se muestra el tamaño del infarto en relación al área de riesgo (%IS/AR) en corazones de rata perfundidos continuamente durante 90 minutos (P); en corazones sometidos a 30 min de isquemia global y 60 minutos de perfusión (I/R); en corazones I/R a los que se les aplicó la maniobra del Post-acondicionamiento (PostC) y en corazones PostC a los que previamente se les administró el compuesto U0126, inhibidor de ERK1/2 (PostC+U). B) Análisis mediante Western blot de la activación de ERK1/2 (forma fosforilada en la treonina 202 (Thr-202) y en la tirosina 204 (Tyr-204)) en cada uno de los grupos experimentales.





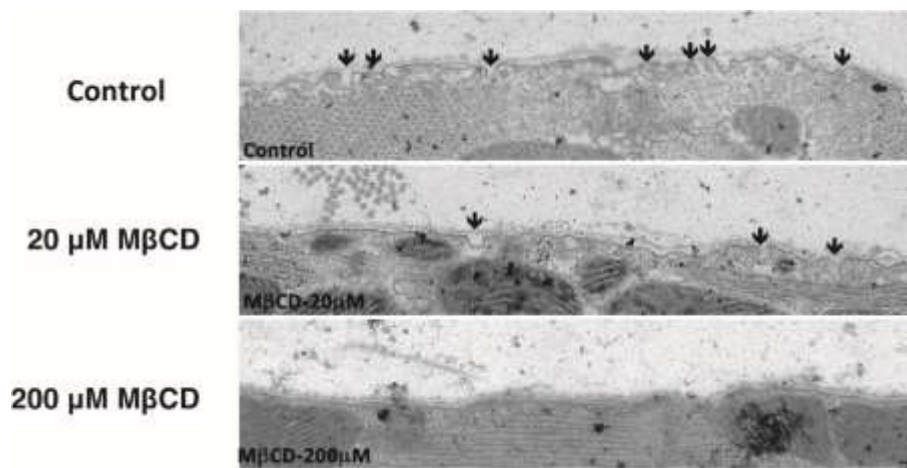
**Figura 4.** Vías de señalización activadas por el Post-acondionamiento. La liberación de ligandos específicos de receptores acoplados a proteínas G (GPCR), como la adenosina y bradicina, favorecen el reclutamiento y activación de dos vías de señalización: la vía GMPc/PKG y la vía RISK, que fosforilan otras proteínas y regulando la función mitocondrial, inhibiendo la apertura del poro de la transición de la permeabilidad mitocondrial.

### **Caveolas como plataformas de transducción de señales hacia la mitocondria**

Paralelamente se ha demostrado que en corazones acondicionados aumenta la formación de caveolas en la membrana plasmática, así como su asociación con mitocondrias [22]. Las caveolas son invaginaciones de la membrana plasmática enriquecidas con colesterol y esfingolípidos que son consideradas como un subtipo de "balsas lipídicas". Las proteínas estructurales esenciales para la formación de las caveolas son las caveolinas, que poseen dominios de andamiaje para el anclaje y regulación de diversas proteínas [23, 24]. Las caveolinas participan en diferentes procesos celulares incluyendo el transporte vesicular de colesterol, en la homeostasis del calcio y en la transducción de señales [25]. Se sabe que los receptores acoplados a proteínas G (GPCR) se localizan en las caveolas y que las caveolinas regulan a múltiples proteínas asociadas a estos receptores [26], por lo que existe la teoría de que la distribución de los componentes de señalización dentro y fuera de las caveolas, es un factor

importante para que se lleve a cabo la respuesta funcional tras la estimulación de receptores específicos. La sintasa endotelial de óxido nítrico (eNOS), es un excelente ejemplo de regulación por caveolinas y a la vez, de cómo la cascada de señalización puede transmitirse a proteínas fuera de la caveola. La palmitoilación de la eNOS la dirige a las caveolas, en donde interacciona con la caveolina que la mantiene en estado inactivo [27]. Al ser fosforilada, la eNOS produce óxido nítrico, que regula diferentes vías de señalización a través de la activación de fosfodiesterasas (PDE) y que también modula directamente la función de diversas proteínas mediante procesos de S-nitrosilación.

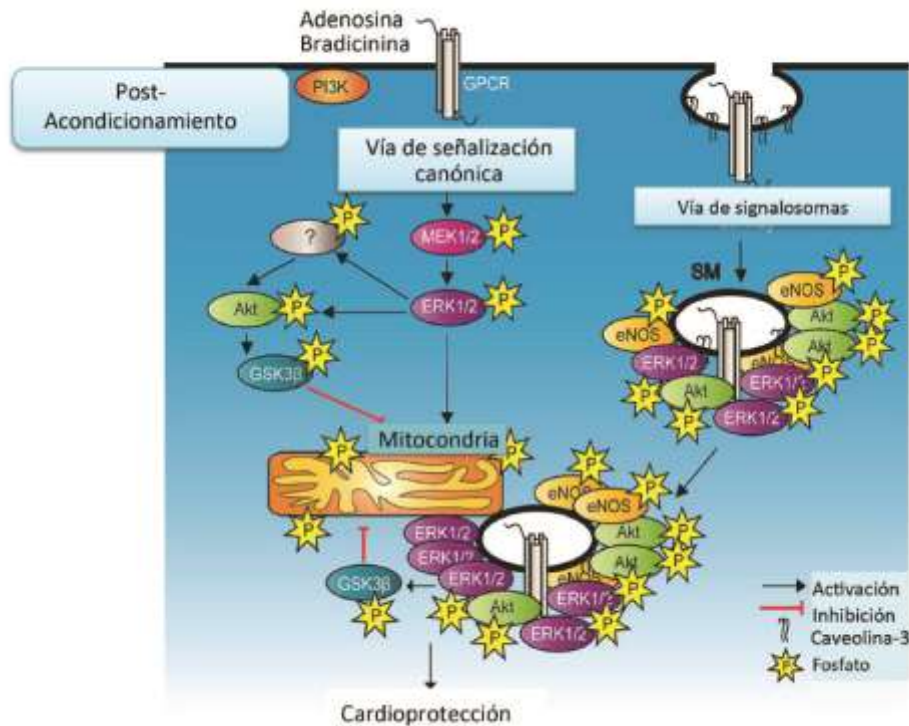
La estabilidad de las caveolas no sólo depende de sus componentes estructurales, sino también de la actividad de las cinasas que se asocian a estas estructuras. Se ha demostrado que el número de caveolas disminuye tanto en presencia del agente quelante de colesterol metil- $\beta$  ciclodextrina (M $\beta$ CD) [Figura 5], así como en ratones KO para caveolina [28] y que cuando la cinasa cardioprotectora ERK1/2 se inhibe farmacológicamente los niveles de caveolina disminuyen en asociación con la pérdida de cardioprotección en corazones post-acondicionados [29]. Adicionalmente, se ha reportado que la función mitocondrial se recupera en ratones que sobre-expresan caveolina a pesar de ser sometidos a estrés isquémico [22] y que es posible aislar vesículas de señalización asociadas a las membranas mitocondriales de corazones post-acondicionados enriquecidas con caveolina-3, ERK1/2, GSK3 $\beta$  y Akt (Figura 6) [29]. Estos datos sugieren que las caveolas agrupan y regulan la función de las proteínas responsables de la respuesta cardioprotectora en las mitocondrias.



**Figura 5.** Estructuras caveolares (flechas negras) en corazones tratados con el agente quelante de colesterol Metil- $\beta$ -ciclodextrina (M $\beta$ CD). Se muestran imágenes de



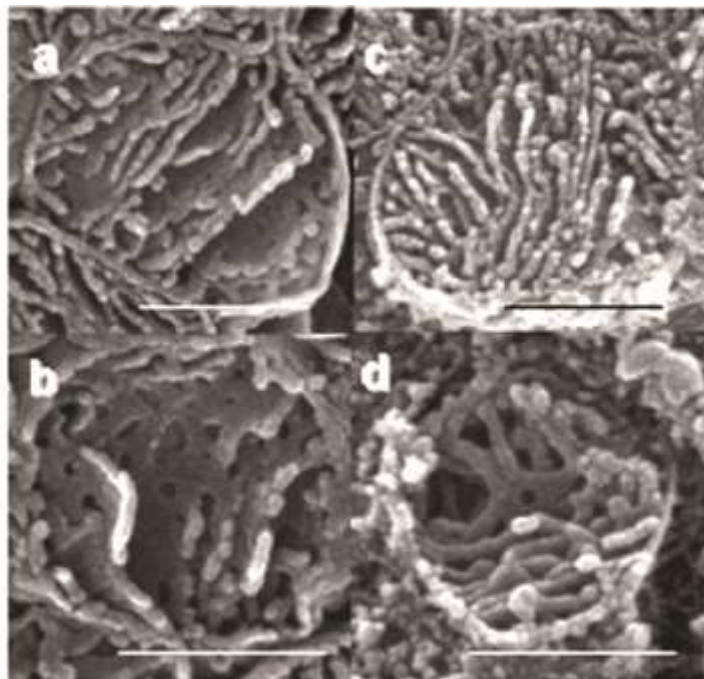
microscopía electrónica de corazones controles tratados con diferentes concentraciones de M $\beta$ CD. No se identifican estructuras morfológicas correspondientes a caveolas tras el tratamiento con 200  $\mu$ M de M $\beta$ CD. Tomado de See Hoe, L.E., et al. (2014) *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **307**, H895-H903.



**Figura 6.** La formación de complejos de señalización podría hacer más eficiente la interacción entre las cinasas y sus blancos a nivel mitocondrial. Se muestra la vía de señalización canónica de las cinasas de la vía RISK, así como la formación de complejos de señalización o signalosomas (SM) en los que se reclutan y transportan PHO-ERK, PHO-Akt, PHO-eNOS y caveolina hacia la mitocondria, produciendo cardioprotección (Hernández-Reséndiz et al., (2014) *Life Sci.* **108**, 13-21).

A la fecha no se ha definido si la señal mediada por caveolas afecta por igual a todas las mitocondrias en el corazón. En los cardiomiocitos existen dos poblaciones diferentes de mitocondrias; las que se localizan directamente bajo la membrana del sarcolema, denominadas subsarcolemales (SSM) y las que se encuentran alineadas entre las miofibrillas, llamadas interfibrilares (IFM). Las SSM representan aproximadamente el 10% del total de mitocondrias y tienen preferencialmente crestas de tipo lameliforme, mientras que las crestas de tipo

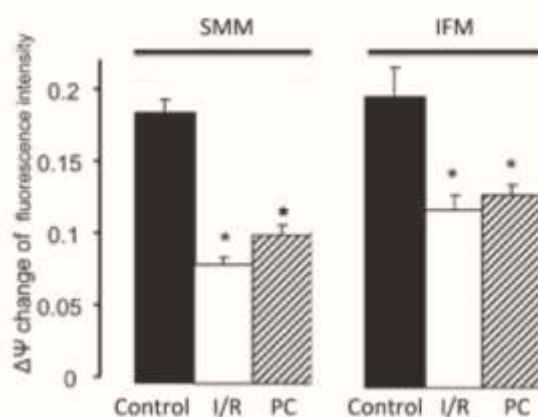
tubular o digitaliforme son más abundantes en las IFM [30]. Además de las diferencias estructurales entre las subpoblaciones (Figura 7), existen datos que sugieren que las SSM son más susceptibles al daño por reperfusión [31] debido a que están expuestas a más altas concentraciones de oxígeno que las IFM durante la reperfusión. Esto lleva a la pregunta de ¿qué tan importante es la susceptibilidad al daño por reperfusión de la relativamente escasa subpoblación de mitocondrias SSM en el contexto de la muerte celular. Se ha sugerido que las SMM juegan un papel relevante en la regulación de la homeostasis iónica y por tanto en la integridad de la membrana plasmática, por lo tanto, el daño a esta población podría ser suficiente para precipitar la pérdida de la integridad del sarcolema [32].



**Figura 7.** Diferencias estructurales de las subpoblaciones mitocondriales de tejido cardiaco. Se muestran imágenes de microscopía electrónica de alta resolución de mitocondrias extraídas *in situ*. a) Subsarcolemales (SMM) con crestas lameliformes; b) la vista frontal de una cresta lameliforme de SMM revela morfología fenestrada; c) Interfibrilares (IFM) con crestas digitaliformes o tubulares; d) algunas de las crestas tubulares en IFM forman estructuras reticulares. Escala 0.5  $\mu\text{m}$ . Tomado de Riva, A., et al. (2005) *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **289**, H868-H872.

Por otra parte, la subpoblación IFM es más resistente a la sobrecarga de  $\text{Ca}^{2+}$  ya que se encuentra en estrecho contacto con el retículo sarcoplásmico y,

por lo tanto, está expuesta a oscilaciones continuas de calcio durante el ciclo de contracción-relajación [33]. En este sentido, se ha demostrado que la susceptibilidad a la apertura del PTPm en las mitocondrias SSM es mayor que en las IFM, tras el aumento en la sobrecarga de  $\text{Ca}^{2+}$  inducida por diazóxido [34]. En vista de la proximidad de las SSM a las caveolas y al sarcolema, se ha evaluado si la señalización cardioprotectora mediada por caveolas tiene como blanco preferente a las SMM y no a las IFM. Los resultados del grupo de Chen (2012) indican que la señalización cardioprotectora inducida por el post-acondicionamiento recupera la capacidad respiratoria y el potencial transmembranal en ambas subpoblaciones mitocondriales, aunque las mitocondrias SSM son las que presentan mayor daño [35] (Figura 8). Estos datos concuerdan con nuestros resultados de que el estrés oxidante es mayor en las SMM que en las IFM de corazones isquémicos reperfundidos IFM (datos sin publicar). La comunicación de la señalización cardioprotectora a través de caveolas en ambas subpoblaciones se ha empezado a estudiar recientemente. Sun et al., (2015) reportaron el aumento en los niveles de la eNOS, de caveolina-3 y de conexina en la subpoblación SMM de corazones post-acondicionados, así como el incremento en la S-nitrosilación de proteínas mitocondriales [36]. Nuestros datos también muestran una distribución diferencial de la señalización cardioprotectora hacia las mitocondrias de las diferentes subpoblaciones, ya en corazones post-acondicionados, la cinasa ERK1/2 se activa y se recluta en caveolas que se asocian principalmente con las mitocondrias SMM, lo que se traduce en la inhibición del PTPm (datos sin publicar).



**Figura 8.** Potencial transmembranal en mitocondrias subsarcolemales (SMM) e interfibrilares (IFM) de corazones tras la isquemia y reperfusión. El potencial

transmembranal se midió utilizando metil-éster tetrametilrodamina (TMRM) como un indicador de la integridad de la membrana interna mitocondrial. Las mitocondrias SMM son más sensibles al daño por reperfusión y el PC restaura parcialmente el potencial transmembranal en ambas subpoblaciones. Los datos expresan la media  $\pm$  error estandar. \* $P < 0.05$  versus control. Modificado de Chen et al., (2012). *J. Cardiovasc. Pharmacol* **59**,101-108.

### Conclusiones

La localización y función de las caveolinas más allá de la membrana plasmática, particularmente en mitocondrias, parece representar una adaptación al estrés celular. Aunque no se conocen los mecanismos por los cuales la caveolina en miocitos protege contra el daño por isquemia-reperfusión, ni cuáles son los eventos que activa la interacción caveolina-mitocondria para promover la resistencia de las mitocondrias al estrés, se ha propuesto que es indispensable que interaccionen algunos componentes de la membrana plasmática con las mitocondrias cercanas para mantener su función y en consecuencia la homeostasis celular. Ya que la subpoblación SMM presenta una mayor susceptibilidad al daño por isquemia y reperfusión, es razonable suponer que también es blanco principal de la señalización activada por estrategias cardioprotectoras.

### Referencias

1. Velázquez-Monroy, O., Barinagarrementería-Aldatz, F.S., Rubio-Guerra, A.F., Verdejo, J., Méndez-Bello, M.A., Violante, R., Pavía, A., Alvarado-Ruiz, R. y Lara- Esqueda, A. (2007) *Arch. Cardiol. Mex.* **77**, 31-39.
2. Sharikabad, M.N., Aronsen, J.M., Haugen, E., Pedersen, J., Møller, A.S., Mørk, H.K., Aass, H.C., Sejersted, O.M., Sjaastad, I. y Brørs, O. (2009) *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **296**, H787-H795.
3. Kloner, R.A., Ganote, C.E. y Jennings, R.B. (1974) *J. Clin. Invest.* **54**,1496-1508.
4. Correa, F., Martínez-Abundis, E., Hernández-Reséndiz, S., García, N., Buelna-Chontal, M., Arreguín, F. y Zazueta, C. (2010) *Curr. Med. Chem.* **17**, 2261-2273.
5. Hausenloy, D.J. y Yellon, D.M. (2013) *J. Clin. Invest.* **123**, 92-100.
6. Yellon, D.M. y Hausenloy, D.J. (2007) *N. Engl. J. Med.* **357**, 1121-1135.
7. Zhao, Z.Q., Corvera, J.S., Halkos, M.E., Kerendi, F., Wang, N.P., Guyton, R.A. y Vinten-Johansen, J. (2003) *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **285**, H579-H588.
8. Mammucari, C. y Rizzuto, R. (2010) *Mech. Ageing Dev.* **131**, 536-543.
9. Mykytenko, J., Reeves, J.G., Kin, H., Wang, N.P., Zatta, A.J., Jiang, R., Guyton, R.A., Vinten-Johansen, J. y Zhao, Z.Q. (2008) *Basic Res. Cardiol.* **103**, 472-484.

10. Okorie, M.I., Bhavsar, D.D., Ridout, D., Charakida, M., Deanfield, J.E., Loukogeorgakis, S.P. y MacAllister, R.J. (2011) *Eur. Heart J.* **32**,1266-1274.
11. You, L., Li, L., Xu, Q., Ren, J. y Zhang, F. (2011) *Mol. Biol. Rep.* **38**, 437-443.
12. Heusch, G. (2015) *Circ. Res.* **116**, 674-699.
13. Dong, S., Teng, Z., Lu, F.H., Zhao, Y.J., Li, H., Ren, H., Chen, H., Pan, Z.W., Lv, Y.J., Yang, B.F., Tian, Y., Xu, C.Q. y Zhang, W.H. (2010) *Mol. Cell. Biochem.* **341**, 195-206.
14. Correa, F., García, N., Gallardo-Pérez, J., Carreño-Fuentes, L., Rodríguez-Enríquez, S., Marín-Hernández, A. y Zazueta, C. (2008) *Cell Physiol. Biochem.* **22**, 635-644.
15. Correa, F., García, N., Robles, C., Martínez-Abundis, E. y Zazueta, C. (2008) *J. Bioenerg. Biomembr.* **40**, 599-606.
16. Penna, C., Perrelli, M.G., y Pagliaro, P. (2013) *Antioxid. Redox Signal.* **18**, 556-599.
17. Tsang, A., Hausenloy, D.J., Mocanu, M.M. y Yellon, D.M. (2004) *Circ. Res.* **95**, 230-232.
18. Nishihara, M., Miura, T., Miki, T., Tanno, M., Yano, T., Naitoh, K., Otori, K., Hotta, H., Terashima, Y. y Shimamoto, K. (2007) *J. Mol. Cell. Cardiol.* **43**, 564-570.
19. Baines, C.P., Song, C.X., Zheng, Y.T., Wang, G.W., Zhang, J., Wang, O.L., Guo, Y., Bolli, R., Cardwell, E.M. y Ping P. (2013) *Circ Res.* **92**,873-880.
20. Quinlan, C.L., Costa, A.D., Costa, C.L., Pierre, S.V., Dos Santos, P. y Garlid, K.D. (2008) *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **295**, H953-H961.
21. Penna, C., Perrelli, M.G., Tullio, F., Angotti, C., Camporeale, A., Poli, V. y Pagliaro, P. (2013) *Basic Res. Cardiol.* **108**, 371-382.
22. Fridolfsson, H.N., Kawaraguchi, Y., Ali, S.S., Panneerselvam, M., Niesman, I.R., Finley, J.C., Kellerhals, S.E., Migita, M.Y., Okada, H., Moreno, A.L., Jennings, M., Kidd, M.W., Bonds, J.A., Balijepalli, R.C., Ross, R.S., Patel, P.M., Miyanochara, A., Chen, Q., Lesnefsky, E.J., Head, B.P., Roth, D.M., Insel, P.A. y Patel, H.H. (2012) *FASEB J.* **26**, 4637-4649
23. Chun, M., Liyanage, U.K., Lisanti, M.P. y Lodish, H.F. (1994) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* **91**,11728–11732.
24. Feron, O. y Balligand, J.L. (2006) *Cardiovasc. Res.* **69**,788–797.
25. Li, W.P., Liu, P., Pilcher, B.K. y Anderson, R.G. (2001) *J. Cell Sci.* **114**,1397–1408.
26. Liu, L. y Pilch, P. F. (2008). *J. Biol. Chem.* **283**, 4314–4322.
27. Balligand, J.L., Feron, O., Dessy, C. (2009) *Physiol. Rev.* **89**, 481–534.
28. Sun, J., Kohr, M.J., Nguyen, T., Aponte, A.M., Connelly, P.S., Esfahani, S.G., Gucek, M., Daniels, M.P., Steenbergen, C. y Murphy, E. (2012) *Antioxid. Redox Signal.* **16**,45-56.
29. Hernández-Reséndiz, S. y Zazueta, C. (2014) *Life Sci.* **108**, 13-21.

30. Riva, A., Tandler, B., Loffredo, F., Vazquez, E. y Hoppel, C. (2005) *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **289**, H868-H8672.
31. Palmer, J.W., Tandler, B. y Hoppel, C.L. (1986) *Am. J. Physiol.* **250**, H741–H748.
32. Hoppel, C.L., Tandler, B., Fujioka, H. y Riva, A. (2009) *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **41**, 1949–1956.
33. Ruiz-Meana, M., Fernandez-Sanz, C. y Garcia-Dorado, D. (2010) *Cardiovasc. Res.* **88**, 30-39.
34. Holmuhamedov, E.L., Oberlin, A., Short, K., Terzic, A. y Jahangir, A. (2012) *PLoS One* **7**:e44667.
35. Chen, Q., Paillard, M., Gomez, L., Li, H., Hu, Y. y Lesnefsky, E.J. (2012) *J. Cardiovasc. Pharmacol* **59**, 101-108.
36. Sun, J., Nguyen, T., Aponte, A.M., Menazza, S., Kohr, M.J., Roth, D.M., Patel, H.H., Murphy, E. y Steenbergen, C. (2015) *Cardiovasc. Res.* **106**, 227-236.



### **Semblanza de la Dra. Ana Cecilia Zazueta Mendizábal**



Nació en la Ciudad de México, el 22 de noviembre de 1961. Realizó la licenciatura en Biología en la Escuela Nacional de Estudios Profesionales Zaragoza, de la Universidad Nacional Autónoma de México; la maestría y el Doctorado en la Facultad de Ciencias también de la UNAM. Ingresó al Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez en 1987, donde actualmente es investigadora en Ciencias Médicas “F” y Jefe del Departamento de Biomedicina Cardiovascular. Fue investigador postdoctoral en el Departamento de Biología de la Universidad de San Diego, California en 2002-2003. Es miembro de la Academia Mexicana de Ciencias desde 2007 y del Sistema Nacional de Investigadores desde 1997 (Nivel 1 de 1997-2007; Nivel 2 de 2008 a 2011 y Nivel 3 desde 2012). Sus líneas de investigación incluyen el estudio de los mecanismos endógenos de protección y de las señales que los activan en corazones post-isquémicos. Es autora de 89 publicaciones en revistas indizadas de circulación internacional, de capítulos en libros internacionales y de artículos de divulgación. Es tutora acreditada en los programas de posgrado de Ciencias Biomédicas, de Ciencias Biológicas y de Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud de la UNAM. Bajo su dirección se han concluido 5 tesis de licenciatura, 1 de maestría y 6 de doctorado.

