

Mitofagia: una forma selectiva de autofagia que participa en la homeostasis de las células hematopoyéticas

Mitophagy: a selective form of autophagy that participates in hemopoietic cell homeostasis

Kornblihtt LI¹, Cavaliere V², Blanco GA²

¹División Hematología, Hospital de Clínicas San Martín, Universidad de Buenos Aires, Argentina

²Laboratorio de Inmunotoxicología (LaITo), Universidad de Buenos Aires, IDEHU-CONICET, Argentina

lauko09@gmail.com

Fecha de recepción: 13/06/2016
Fecha de aprobación: 12/07/2016



ARTÍCULO
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA
Volumen 20 n° 2: 216 - 223
Mayo - Agosto 2016

Palabras clave: Autofagia y mitofagia, BNIP3, Hematopoyesis y eritropoyesis, Homeostasis celular, Resistencia a drogas citotóxicas.

Keywords: Autophagy and mitophagy, BNIP3, Hematopoiesis and erythropoiesis, Cellular homeostasis, Resistance to cytotoxic drugs

Resumen

La autofagia es un proceso celular donde componentes citoplasmáticos y aún organelas completas son secuestrados en vesículas de doble membrana (autofagosomas) y luego degradados al fusionarse con los lisosomas. Tiene un rol importante en los cambios metabólicos que se necesitan para mantener la homeostasis celular. Existen formas selectivas de autofagia en las que se eliminan organelas específicas. Éste es el caso de la mitofagia, una autofagia selectiva de mitocondrias dañadas o que resultan ex-

cesivas para la demanda metabólica. En situaciones como la hipoxia, la respiración mitocondrial puede ser deficiente y producir daño por la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS). En este caso, la mitofagia opera como una respuesta adaptativa, reduciendo la masa de mitocondrias a la vez que la energía pasa a obtenerse de la glicólisis. En circunstancias fisiológicas como la maduración del eritrocito, la mitofagia elimina definitivamente la red mitocondrial. Las células madre hemopoyéticas (CMH)

están adaptadas a un ambiente hipóxico donde también la energía deriva de la glicólisis, reduciendo la producción de ROS al suprimir la fosforilación oxidativa. Esto requiere que la CMH mantenga niveles elevados de mitofagia y autofagia. La supresión génica de la mitofagia en modelos murinos incrementa el ROS en CMH, la pérdida de quiescencia y de

autorrenovación, induciendo citopenias y neoplasias hematológicas. La mitofagia y la autofagia también pueden estar exacerbadas en las neoplasias hematológicas para resistir en circunstancias hostiles, como la hipoxia y la depleción de nutrientes, teniendo importancia en la resistencia a fármacos citotóxicos.

Abstract

Autophagy is a cellular process where cytoplasmic components and even whole organelles are sequestered in double-membrane vesicles (autophagosomes), and further degraded upon fusion with lysosomes. It has an important role in the metabolic changes that are needed to maintain cellular homeostasis. There are selective forms of autophagy where specific organelles are eliminated. This is the case of mitophagy, a selective autophagy of mitochondria that are damaged or in excess for the metabolic demand. In situations like hypoxia, mitochondrial respiration can be deficient and produce damage because of the production of reactive oxygen species (ROS). In this case, mitophagy operates as an adaptive response, reducing the mitochondrial mass, while energy is then obtained through glycolysis.

In physiological circumstances like erythrocyte maturation, mitophagy ultimately eliminates the mitochondrial network. Hematopoietic stem cells (HSC) are adapted to a hypoxic environment, where energy is also derived from glycolysis, reducing the production of ROS while suppressing oxidative phosphorylation. This requires the HSC to keep high levels of mitophagy and autophagy. The genetic suppression of mitophagy in murine models increases ROS in HSC, loss of quiescence and self-renewal, inducing cytopenias and hematologic neoplasms. Mitophagy and autophagy can be also increased in hematologic neoplasms to resist in hostile environments such as hypoxia and nutrient depletion, thus having importance in resistance to cytotoxic drugs.

Introducción

La autofagia (“comerse a sí mismo”), término acuñado por Duve y Wattiaux (1966), es un proceso altamente conservado por el cual los componentes citoplasmáticos son secuestrados en autofagosomas (vacuolas con doble membrana) y entregados al lisosoma (autolisosomas) donde se degradan en un medio ácido^(1,2). Como principal vía de reciclaje intracelular, la autofagia es crucial en la homeostasis celular y en la remodelación durante el desarrollo. Los elementos a reciclar son identificados mediante ubiquitinas transferidas por ligasas. La biogénesis de los autofagosomas requiere la intervención de proteínas reguladoras de autofagia (ATG) que actúan en diferentes etapas, siendo algunas de las más importantes ULK1, ATG5, ATG7, el complejo PI3KIII (Beclin 1, VPS34, p150, ATG14) y LC3 (microtubule-associated light chain 3). La autofagia tiene un rol importante en la supervivencia celular al evitar el acúmulo de proteínas de larga duración y

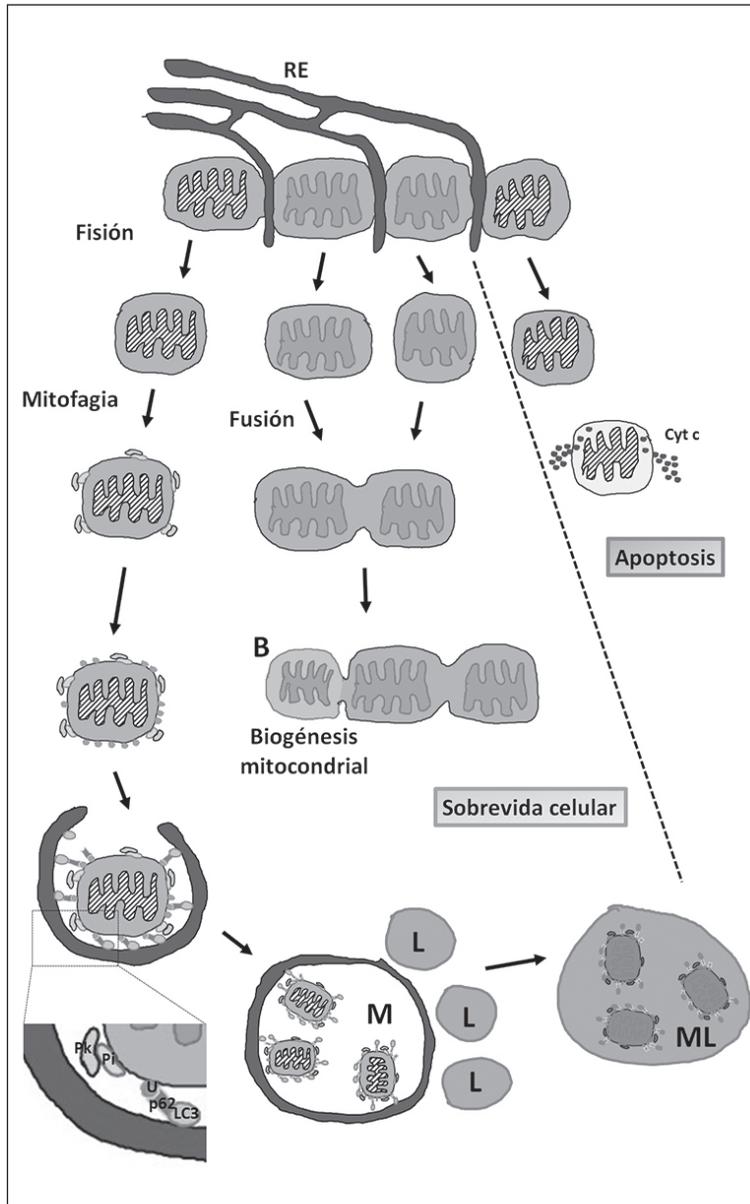
organelas defectuosas. Puede así contraponerse a estímulos proapoptóticos, mientras que su disfunción está asociada a patologías metabólicas, neurodegenerativas y neoplásicas. La autofagia forma parte de las respuestas celulares que tienen lugar durante las infecciones bacterianas y virales, inclusive participando en la eliminación del patógeno y/o regulando la respuesta inmune innata o adquirida⁽³⁾. La autofagia “no selectiva” es una respuesta catabólica que ocurre en situaciones como la depleción de nutrientes, para proporcionar aminoácidos y otras materias primas necesarias para la supervivencia celular. En estos casos no hay eliminación de organelas o complejos moleculares particulares de la célula⁽⁴⁾. Por el contrario, la autofagia selectiva consiste en la eliminación de “blancos” específicos: peroxisomas (pexofagia), retículo endoplásmico (ER, erfagia), ribosomas (ribofagia), lípidos (lipofagia), microorganismos (xenofagia) y mitocondrias (mitofagia)⁽⁵⁾.

Mitofagia, una forma selectiva de autofagia

La mitofagia conforma un potente sistema de resistencia a la toxicidad por daño mitocondrial. El rol de mantener la integridad y función mitocondrial es importante para el bienestar celular⁽⁶⁾. En primer lugar, requiere identificar las mitocondrias disfuncionales que serán eliminadas mediante un proceso de autofagia. Esto ocurre de manera integrada con

otros procesos como la creación de nuevas mitocondrias (biogénesis mitocondrial) y los reordenamientos morfológicos de la red mitocondrial (proceso de dinámica mitocondrial que comprende fusión y fisión de mitocondrias). Este sistema en su conjunto permite adaptar cantidad y calidad mitocondrial a las condiciones microambientales y demandas fisiológicas (**Figura 1**).

Figura 1



Mitofagia y su interacción con la dinámica y biogénesis mitocondrial

La fisión es el primer paso de un sistema de control de calidad mitocondrial. El retículo endoplásmico (RE) marca los sitios donde se ensamblan los complejos moleculares que dividen a las mitocondrias. El daño mitocondrial se refleja en una caída del potencial de membrana. Las unidades con bajo potencial se muestran con trama diagonal. Dependiendo de la extensión del daño, el balance puede inclinarse hacia la mitofagia y eliminación de las mitocondrias dañadas (izquierda) facilitando la supervivencia celular, o hacia la permeabilización de la membrana externa mitocondrial (MEM) con liberación de citocromo c (Cyt c) e inicio de la apoptosis intrínseca o mitocondrial (derecha). En el caso de la mitofagia la caída de potencial estabiliza Pink1 (Pi) y recluta Parkin (Pk) a la mitocondria. Parkin a su vez ubiquitina (U) masivamente las proteínas de la MEM, permitiendo que p62 establezca un puente con LC3 y se inicie la formación de la vesícula de doble membrana o mitofagosoma (M). El mitofagosoma finalmente se une a los lisosomas (L), para completar la degradación en un medio ácido formando un mitofago-lisosoma (ML). Por el contrario, las mitocondrias con potencial de membrana normal pueden volver a fusionarse. La biogénesis mitocondrial compensa la eliminación por mitofagia creando nuevas unidades respiratorias (B) en un proceso coordinado entre núcleo y mitocondria (recambio mitocondrial).

La mitofagia ocurre en situaciones como la hipoxia, donde las mitocondrias se convierten en fuentes de ROS intracelular por alteraciones en la fosforilación oxidativa (OXPHOS). Durante la respuesta adaptativa a la hipoxia la mitofagia elimina mitocondrias

a la vez que se estimula la producción de energía por medio de la glicólisis anaeróbica, pero si esta respuesta es insuficiente, la propia red mitocondrial puede iniciar el proceso de muerte programada (apoptosis intrínseca o mitocondrial)⁽⁷⁾. Un ejemplo

ilustrativo son las células cardíacas en situaciones de isquemia. La hipoxia es uno de los principales inductores de mitofagia mediada por BNIP3, una proteína de la familia bcl-2 del tipo BH3-only, cuya expresión está controlada por el factor de inducción de hipoxia-1 α (HIF-1 α)⁽⁸⁾. La mitofagia también participa en varios procesos fisiológicos como la eliminación de las mitocondrias paternas del óvulo fecundado, la hematopoyesis y la eritropoyesis. Su aumento conduce a reducciones en número y tamaño de las mitocondrias, como ocurre en las células madre quiescentes. La mitofagia es esencialmente una sucesión de transformaciones que culmina con la degradación lisosómica. Es entonces importante interpretarla como un flujo de mitocondrias en proceso de eliminación (flujo mitofágico), que está regulado en cada etapa por una gran variedad de mecanismos moleculares, desde la identificación de las mitocondrias a eliminar, hasta su remoción definitiva. La identificación inicial está relacionada con la dinámica mitocondrial, ya que las mitocondrias falladas presentan bajo potencial y no pueden volver a fusionarse (Figura 1).

La mitofagia como parte de un sistema de control de calidad mitocondrial

Las mitocondrias pasan por ciclos constantes de fusión y fisión en las que intervienen GTPasas de la superfamilia de las dinaminas⁽⁹⁾. La fusión está mediada por las GTPasas mitofusinas (Mfn) 1 y 2 ubicadas en la membrana externa mitocondrial (MEM) y otra dinamina denominada OPA1 en la membrana interna mitocondrial. La fisión está mediada por Drp1, una proteína citosólica que se localiza en la superficie mitocondrial durante la fisión. Las Mfn1 y 2 ubiquitinizadas pueden eliminarse vía proteasoma, bloqueándose así la fusión y dando lugar a la fisión. La fisión genera mitocondrias más pequeñas que, si son disfuncionales, no pueden volver a fusionarse entre sí. Las mitocondrias fragmentadas se incorporan fácilmente a los autofagosomas por su pequeño tamaño⁽¹⁰⁾. La fisión mitocondrial es indispensable para la mitofagia pero no suficiente, ya que, además, se deben activar mecanismos moleculares que detectan la falla mitocondrial e inician la formación del mitofagosoma. Estos mecanismos incluyen el reclutamiento de proteínas como Pink1 y Parkin, que inician modificaciones moleculares sobre la MEM, para posteriormente permitir la interacción

con complejos moleculares que comienzan el ensamblado del mitofagosoma⁽¹¹⁾. La falla mitocondrial puede originarse por múltiples causas, como mutaciones de proteínas mitocondriales o agentes con toxicidad directa sobre la mitocondria (arsénico, hierro y otros metales de transición, BH3-miméticos y otras drogas citotóxicas, pesticidas como la rotenona e inhibidores de la OXPHOS en general). Todas estas causas inducen aumento de ROS mitocondrial, con daño de los complejos respiratorios de la membrana interna y, finalmente, el colapso del potencial de membrana mitocondrial. Pink1 (kinasa de serina/treonina) se estabiliza en la MEM y recluta a Parkin, una E3 ligasa que ubiquitina decenas de proteínas de la MEM, incluyendo Mfn1 y Mfn2, y así bloquea la capacidad de fusión de las mitocondrias dañadas⁽¹¹⁾. La ubiquitinización de proteínas de la MEM permite que la proteína p62/SQSTM1 pueda unirse a los residuos de ubiquitina y actuar como puente con LC3, una de las principales moléculas de la membrana de los autofagosomas. Parkin también puede inducir mitofagia a través de la interacción con Ambra1. En estadios tempranos de la enfermedad de Parkinson se han identificado mutaciones en los genes Pink1 y Parkin. El complejo Parkin-p62-LC3 no es la única forma de ensamblado de mitofagosomas, sino que otras moléculas como BNIP3 y Nix también se trasladan a la MEM y funcionan de puente al interactuar directamente con LC3. Por esta razón BNIP3 y Nix se denominan además receptores mitofágicos⁽¹²⁾. Paradójicamente, BNIP3 también es una proteína proapoptótica del tipo "BH3-only" de la familia bcl2 cuando se bloquea el flujo mitofágico o se la sobreexpresa, predominando su rol inductor de muerte celular⁽¹³⁾.

La biogénesis de nuevas mitocondrias completa el recambio mitocondrial

Existe un sistema de comunicación recíproca entre el núcleo y las mitocondrias. El flujo mitofágico produce una reducción de la masa mitocondrial junto a señales regulatorias de transcripción nuclear para el ensamblado de nuevas mitocondrias (biogénesis mitocondrial)⁽¹⁴⁾. PGC-1 α es el principal factor de transcripción nuclear y regulador maestro de la biogénesis, controlando la expresión de numerosas proteínas mitocondriales⁽¹⁵⁾. Así no sólo se eliminan las mitocondrias falladas, sino que se mantiene una masa mitocondrial acorde con la demanda energéti-

ca de la célula. La coexistencia de mitofagia y biogénesis determina la tasa de recambio mitocondrial y es un efectivo sistema homeostático de control de calidad. La biogénesis y la etapa final de la mitofagia ocurren en la zona perinuclear, localización relacionada con la regulación recíproca núcleo-mitocondria. Desde allí las nuevas mitocondrias son transportadas a los puntos de mayor demanda energética por la red de microtúbulos. En los linfocitos normales, la distribución mitocondrial es periférica debido a la demanda energética de los reordenamientos del citoesqueleto. Pero en los linfomas agresivos con elevada mitofagia y biogénesis, y paradójicamente alta glicólisis, la red mitocondrial se acumula anormalmente alrededor del núcleo.

Autofagia en las células madre hematopoyéticas

Las células madre son únicas en su capacidad de autorrenovación y diferenciación⁽¹⁶⁾. Las células madre hematopoyéticas (CMH) forman parte de un sistema que se desarrolla jerárquicamente a partir de un pequeño número de células relativamente quiescentes. Éstas se dividen dando lugar a progenitores que a su vez proliferan y se diferencian en células maduras de distintos linajes. Mientras que las CMH son longevas y persisten a lo largo de la vida, las estirpes maduras son de corta vida y requieren una reposición continua. El mantenimiento de las CMH requiere un equilibrio permanente entre autorrenovación y diferenciación (características únicas de las CMH referidas como “stemness”)⁽¹⁷⁾. La mitofagia participa reduciendo la masa mitocondrial, tanto en la quiescencia y autorrenovación, como en la multipotencialidad y remodelación celular necesarias durante la diferenciación. La quiescencia, detención reversible del ciclo en fase G₀, asegura que la edad de la CMH avance más lentamente, con menos ciclos de replicación y con mínimo acortamiento del telómero. Las células quiescentes, resistentes y capaces de sobrevivir largos períodos con restricción de nutrientes, requieren cambios metabólicos muy particulares caracterizados por un reducido número de mitocondrias, con pocas crestas en membrana interna y un metabolismo dependiente de glicólisis y no de OXPHOS (efecto Warburg). La reducción de OXPHOS asegura un bajo nivel de ROS y permite a las CMH mantenerse en quiescencia o autorrenovarse. Una población que se renueva a sí misma luego de períodos prolongados de inactividad, debe

poseer sólidos mecanismos de defensa y reparación, para evitar daños que, a largo plazo, induzcan senescencia, apoptosis y diferenciación prematura. Los nichos hematopoyéticos de la médula ósea (MO), son compartimientos que alojan poblaciones celulares con inmunofenotipos, proliferación celular y capacidades migratorias distintas, indicando que la localización espacial de CMH en la MO es determinante para su destino. La mayoría de CMH reside en un nicho hipóxico, microambiente rico en células estromales con las características requeridas para mantenerse quiescente y con baja actividad mitocondrial, pues el aumento de biogénesis mitocondrial podría generar CMH defectuosas⁽¹⁸⁾. Según la demanda de células sanguíneas maduras, las CMH son estimuladas para generar otra igual (auto-renovación) o una célula progenitora. La migración de la CMH desde el nicho hipóxico hacia uno rico en oxígeno, promueve la transición de quiescencia a la proliferación y diferenciación⁽¹⁹⁾. Al diferenciarse, las CMH aumentan en forma significativa la tasa metabólica, la masa mitocondrial, el contenido de ATP y la producción de ROS como resultado del incremento de OXPHOS. En estas células pluripotenciales es esencial el control de calidad mitocondrial y la reprogramación metabólica en la que influyen en gran medida la autofagia y la mitofagia. En modelos murinos, al suprimir genes de autofagia selectivos sobre la CMH, se ha demostrado que, bloqueando la autofagia y mitofagia, se incrementa el nivel de ROS y el daño de DNA, y disminuye la autorrenovación. Más aún, la supresión condicional de genes como ATG7 en la CMH deriva en citopenias y neoplasias hematológicas⁽²⁰⁾. Resumiendo, las CMH se encuentran en un cuidadoso equilibrio entre quiescencia, autorrenovación y diferenciación que, si se pierde, trae severas consecuencias. Claramente, mantener la salud celular de las CMH previniendo el daño es vital para la hematopoyesis, y el rol del control de calidad mitocondrial y la autofagia degradando moléculas y organelas dañadas es esencial para mantenerlas sanas. Curiosamente, se encontró que GATA1, el principal regulador de la hematopoyesis y eritropoyesis, controla la expresión de varios genes de la autofagia y de biogénesis lisosomal.

La maduración de los eritrocitos involucra la eliminación de las mitocondrias

La depuración mitocondrial en la maduración del

eritrocito es uno de los mejores ejemplos del rol de la mitofagia en la diferenciación celular. La isla de eritroblastos, nicho para la diferenciación eritroide, consiste en un macrófago central rodeado por células eritroides de maduración sincrónica. El pronormoblasto (precursor eritroide más tempranamente reconocible), se divide alrededor del macrófago en normoblastos cada vez más pequeños, con menos RNA, cromatina más condensada y más hemoglobina. Finalmente, el núcleo expulsado del último normoblasto expone en su superficie fosfatidilserina y es fagocitado por los macrófagos de la isla eritroide. El reticulocito anucleado sale de la MO, circula en sangre periférica un par de días y luego madura, sobre todo en el bazo, dando lugar a un eritrocito. Los eritrocitos son células anucleadas y sin organelas, pues se eliminan durante la eritropoyesis. Entre las organelas eliminadas (ribosomas, vesículas endocíticas, cisternas de Golgi, ER), las mitocondrias son las más abundantes. En los eritroblastos de MO, la mitofagia ocurre luego de la despolarización regulada de las mitocondrias con formación del mitofagosoma y degradación en el lisosoma. Sin embargo, en los reticulocitos los mitofagosomas pueden expulsarse por exocitosis⁽²¹⁾. El receptor de mitofagia Nix, miembro de la familia bcl2 con localización mitocondrial, es responsable tanto de la pérdida regulada del potencial de membrana como del inicio de la formación del mitofagosoma al unirse a LC3. La despolarización por BH3 mimético (ABT-737)⁽²²⁾, o por desacoplante mitocondrial (CCCP) restaura el secuestro autofágico de la mitocondria, sugiriendo que Nix gatilla la mitofagia induciendo despolarización mitocondrial. La falta de mitofagia por silenciamiento del gen Nix provoca retención mitocondrial y graves defectos en el desarrollo y la función de los eritrocitos⁽²³⁾. Para circular adecuadamente por los capilares más pequeños, los eritrocitos deben deformarse y esto sólo puede lograrse con la presencia de hemoglobina y la ausencia de mitocondrias. Éste es un ejemplo convincente de la participación de la mitofagia en la remodelación celular necesaria para llevar a cabo las funciones especializadas.

Evaluación de la mitofagia y su modulación farmacológica

Varias técnicas como citometría de flujo, microscopía de fluorescencia y electrónica, inmunoquímica y biología molecular, nos permiten estudiar la mi-

tofagia en células normales o neoplásicas utilizando sondas y anticuerpos específicos. Existen marcadores para identificar autofagosomas y mitocondrias, permitiendo detectar su abundancia relativa y localización subcelular tanto en células vivas como en material fijado. Es posible cuantificar el flujo mitofágico utilizando bloqueantes y relacionarlo a otros parámetros como la apoptosis⁽⁵⁾. Si bien la despolarización mitocondrial fue considerada el inicio de la apoptosis, hoy se sabe que la mitofagia también puede suceder a la despolarización mitocondrial, pudiendo transformarse en un sistema de resistencia a fármacos citotóxicos como los que se utilizan en varias neoplasias hematológicas (fludarabina, cladribina, trióxido de arsénico, ácido transretinoico, doxorubicina, etopósido, son algunos ejemplos). Sin embargo, fármacos como vincristina, vinblastina y otros inhibidores de microtúbulos tienen un efecto bloqueante de la mitofagia al impedir el transporte de los mitofagosomas y su unión a los lisosomas⁽²⁴⁾. Otros fármacos como la cloroquina inhiben la degradación mitocondrial tanto bloqueando la unión lisosoma-mitofagosoma como inhibiendo las enzimas lisosomales. Los bloqueantes de la mitofagia pueden revertir la resistencia a fármacos inductores de apoptosis mitocondrial. Sin embargo, en linfomas agresivos la actividad del sistema ubiquitina-proteasoma puede compensar el bloqueo de la mitofagia y mantener la resistencia a la apoptosis. Esto explica el sinergismo observado entre bloqueantes de mitofagia e inhibidores de proteasoma. Por otra parte, la inducción de apoptosis mitocondrial se produce cuando se acumula un alto nivel de falla mitocondrial, cuya magnitud depende en gran medida del perfil bioenergético de la célula y de la masa mitocondrial. Los fármacos inductores de biogénesis mitocondrial como el ácido valproico, un inhibidor de histona deacetilasa que activa el factor de transcripción PGC-1 α , aumentan el nivel de daño mitocondrial cuando se combinan con bloqueantes de mitofagia e inductores de apoptosis intrínseca⁽²⁴⁾.

Conclusión

Los avances en el conocimiento de la mitofagia que han ocurrido principalmente en la última década han demostrado que se trata de “una moneda de doble cara”. En las células normales, constituye una respuesta adaptativa, junto a la biogénesis y dinámica mitocondrial, capaz de compensar el fallo mitocon-

drial promoviendo la sustitución por mitocondrias nuevas. También tiene un rol en procesos fisiológicos en los que se requiere la eliminación de mitocondrias como parte de un programa de maduración, teniendo una estrecha vinculación con perfiles bioenergéticos bien definidos como es el caso de los eritrocitos y las CMH. Sin embargo, la progresión de las neoplasias muchas veces conlleva el desarrollo de la mitofagia como parte de la adaptación a microambientes hostiles, como por ejemplo la hipoxia, la respuesta inmune antitumoral y el tratamiento quimioterápico. De manera similar a las células de mieloma múltiple que se vuelven adictas a una hiperactividad del sistema ubiquitina-proteasoma, los linfomas agresivos pueden volverse adictos a la mitofagia. Por esta razón es que estas adicciones pueden también constituir el talón de Aquiles, en particular cuando los bloqueantes de mitofagia se combinan con inductores de apoptosis mitocondrial, inhibidores de proteasoma o fármacos dirigidos a bloquear otros mecanismos de resistencia. Por lo tanto, la valoración de la mitofagia tendrá sin duda un rol importante en el diseño de terapias combinadas y personalizadas contra neoplasias agresivas y resistentes.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía

1. De Duve C, Wattiaux R. Functions of lysosomes. *Annu Rev Physiol* 1966; 28:435-92.
2. Parzych KR, Klionsky DJ. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation. *Antioxid Redox Signal* 2014; 20:460-73.
3. Deretic V, Saitoh T, Akira S. Autophagy in infection, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2013; 13:722-37.
4. Galluzzi L, Pietrocola F, Levine B, Kroemer G. Metabolic control of autophagy. *Cell* 2014; 159:1263-76.
5. Klionsky DJ, Abdelmohsen K, Abe A et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy* 2016; 12:1-222.
6. Stotland A, Gottlieb RA. Mitochondrial quality control: Easy come, easy go. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1853:2802-11.
7. Wu H, Chen Q. Hypoxia activation of mitophagy and its role in disease pathogenesis. *Antioxid Redox Signal* 2015; 22:1032-46.
8. Ney PA. Mitochondrial autophagy: Origins, significance, and role of BNIP3 and NIX. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1853:2775-83.
9. Labbe K, Murley A, Nunnari J. Determinants and functions of mitochondrial behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2014; 30:357-91.
10. Hamasaki M, Furuta N, Matsuda A et al. Autophagosomes form at ER-mitochondria contact sites. *Nature* 2013; 495:389-93.
11. Matsuda N, Sato S, Shiba K et al. PINK1 stabilized by mitochondrial depolarization recruits Parkin to damaged mitochondria and activates latent Parkin for mitophagy. *J Cell Biol* 2010; 189:211-21.
12. Hanna RA, Quinsay MN, Orogo AM, Giang K, Rikka S, Gustafsson AB. Microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3) interacts with Bnip3 protein to selectively remove endoplasmic reticulum and mitochondria via autophagy. *J Biol Chem* 2012; 287:19094-104.
13. Gustafsson AB. Bnip3 as a dual regulator of mitochondrial turnover and cell death in the myocardium. *Pediatr Cardiol* 2011; 32:267-74.
14. Jazwinski SM. The retrograde response: when mitochondrial quality control is not enough. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1833:400-9.
15. Xu R, Hu Q, Ma Q, Liu C, Wang G. The protease Omi regulates mitochondrial biogenesis through the GSK3beta/PGC-1alpha pathway. *Cell Death Dis* 2014; 5:e1373.
16. Arranz L, Urbano-Ispizua A, Mendez-Ferrer S. Mitochondria underlie different metabolism of hematopoietic stem and progenitor cells. *Haematologica* 2013; 98:993-5.
17. Pan H, Cai N, Li M, Liu GH, Ispizua Belmonte JC. Autophagic control of cell 'stemness'. *EMBO Mol Med* 2013; 5:327-31.

18. Chen C, Liu Y, Zheng P. The axis of mTOR-mitochondria-ROS and stemness of the hematopoietic stem cells. *Cell Cycle* 2009; 8:1158-60.
19. Simsek T, Kocabas F, Zheng J et al. The distinct metabolic profile of hematopoietic stem cells reflects their location in a hypoxic niche. *Cell Stem Cell* 2010; 7:380-90.
20. Mortensen M, Soilleux EJ, Djordjevic G et al. The autophagy protein Atg7 is essential for hematopoietic stem cell maintenance. *J Exp Med* 2011; 208:455-67.
21. Chen M, Sandoval H, Wang J. Selective mitochondrial autophagy during erythroid maturation. *Autophagy* 2008; 4:926-8.
22. Malik SA, Shen S, Marino G, BenYounes A, Maiuri MC, Kroemer G. BH3 mimetics reveal the network properties of autophagy-regulatory signaling cascades. *Autophagy* 2011; 7:914-6.
23. Schweers RL, Zhang J, Randall MS et al. NIX is required for programmed mitochondrial clearance during reticulocyte maturation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:19500-5.
24. Cavaliere V, Lombardo T, Costantino SN, Kornblihtt L, Alvarez EM, Blanco GA. Synergism of arsenic trioxide and MG132 in Raji cells attained by targeting BNIP3, autophagy, and mitochondria with low doses of valproic acid and vincristine. *Eur J Cancer* 2014; 50:3243-61.