

## Artículo de revisión

## Dinámica mitocondrial: un potencial nuevo blanco terapéutico para la insuficiencia cardiaca

Jovan Kuzmicic<sup>a</sup>, Andrea del Campo<sup>a</sup>, Camila López-Crisosto<sup>a</sup>, Pablo E. Morales<sup>a</sup>, Christian Pennanen<sup>a</sup>, Roberto Bravo-Sagua<sup>a</sup>, Jonathan Hechenleitner<sup>a</sup>, Ramiro Zepeda<sup>a</sup>, Pablo F. Castro<sup>b</sup>, Hugo E. Verdejo<sup>a,b</sup>, Valentina Parra<sup>a</sup>, Mario Chiong<sup>a</sup> y Sergio Lavandero<sup>a,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Centro Estudios Moleculares de la Célula, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, Santiago, Chile

<sup>b</sup> Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

<sup>c</sup> Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Historia del artículo:

On-line el 5 de agosto de 2011

Palabras clave:

Metabolismo cardiaco  
Mitocondria  
Dinámica mitocondrial  
Insuficiencia cardiaca

Keywords:

Cardiac metabolism  
Mitochondria  
Mitochondrial dynamics  
Heart failure

## RESUMEN

Las mitocondrias son organelos dinámicos, capaces de intercambiar su morfología entre redes elongadas e interconectadas y arreglos fragmentados y desconectados mediante los procesos de fusión y fisión mitocondrial, respectivamente. Estos eventos permiten la transmisión de moléculas de señalización y el intercambio de metabolitos dentro de la célula y participan en una amplia variedad de procesos biológicos, que incluyen el desarrollo embrionario, el metabolismo, la apoptosis y la autofagia. Aunque la mayoría de estos estudios se han realizado en células no cardíacas, la evidencia emergente indica que los cambios en la morfología mitocondrial participan en el desarrollo cardíaco, la respuesta al daño por isquemia-reperusión, la insuficiencia cardíaca y la diabetes mellitus. En este artículo se revisa cómo la dinámica mitocondrial se altera en diversas enfermedades cardíacas, con especial énfasis en la insuficiencia cardíaca, y cómo este conocimiento podría proporcionar nuevos blancos terapéuticos para su tratamiento.

© 2011 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Mitochondrial Dynamics: a Potential New Therapeutic Target for Heart Failure

## ABSTRACT

Mitochondria are dynamic organelles able to vary their morphology between elongated interconnected mitochondrial networks and fragmented disconnected arrays, through events of mitochondrial fusion and fission, respectively. These events allow the transmission of signaling messengers and exchange of metabolites within the cell. They have also been implicated in a variety of biological processes including embryonic development, metabolism, apoptosis, and autophagy. Although the majority of these studies have been confined to noncardiac cells, emerging evidence suggests that changes in mitochondrial morphology could participate in cardiac development, the response to ischemia-reperfusion injury, heart failure, and diabetes mellitus. In this article, we review how the mitochondrial dynamics are altered in different cardiac pathologies, with special emphasis on heart failure, and how this knowledge may provide new therapeutic targets for treating cardiovascular diseases.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

© 2011 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca es una afección compleja caracterizada por la incapacidad del corazón para responder con un gasto cardíaco acorde a la demanda metabólica del resto de los tejidos. Esta enfermedad representa el estado terminal de las cardiopatías isquémica, valvular o hipertensiva<sup>1</sup>. En los países industrializados, donde la esperanza de vida de la población y la supervivencia a otras enfermedades cardíacas es elevada, la insuficiencia cardíaca es una enfermedad de alta prevalencia<sup>2,3</sup>.

\* Autor para correspondencia: Centro Estudios Moleculares de la Célula, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, Olivos 1007, 8380492 Santiago, Chile.

Correo electrónico: [slavander@uchile.cl](mailto:slavander@uchile.cl) (S. Lavandero).

La comprensión de la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca ha permitido el establecimiento de la terapia estándar basada en el uso de bloqueadores beta combinado con el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona a través de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II, antagonistas del receptor de aldosterona y, en algunos casos, la terapia de resincronización<sup>4</sup>. A pesar de estos avances, la mortalidad anual asociada a insuficiencia cardíaca se mantiene cercana al 10%, y se desconoce la razón por la cual esta enfermedad progresa incluso con una terapia óptima<sup>5</sup>. Estos antecedentes ponen en evidencia la necesidad de desarrollar nuevos blancos terapéuticos dirigidos a otros mecanismos moleculares y celulares alterados en esta enfermedad.

Durante la década de los cincuenta se estableció, mediante estudios de microscopía electrónica, que las mitocondrias son

### Abreviaturas

AGL: ácidos grasos libres  
 Drp-1: proteína relacionada con la dinamina-1  
 Fis1: proteína de fisión 1  
 Mfn 1/2: mitofusinas 1 y 2  
 MIF: mitocondrias interfibrilares  
 OPA1: proteína de la atrofia óptica 1  
 $\Psi_{mt}$ : potencial de membrana mitocondrial

organelos individuales de doble membrana, cuya membrana interna presenta pliegues característicos denominados crestas mitocondriales<sup>6</sup>. Esta representación se ha replanteado con base en las evidencias recientes, que muestran que estos organelos conforman una red altamente interconectada y dinámica, cuya morfología varía dependiendo del tipo celular<sup>7</sup>. Como se muestra en la *figura 1A*, las mitocondrias en el corazón adulto se organizan en estructuras discretas y empaquetadas que se disponen a lo largo de las miofibrillas. Esta distribución característica es un fenotipo adquirido durante el desarrollo, dado que la red mitocondrial del cardiomiocito neonato (*fig. 1B*) se extiende por todo el citoplasma, con una distribución distinta que en el adulto y más parecida a la morfología observada en otras células no cardíacas<sup>8</sup>.

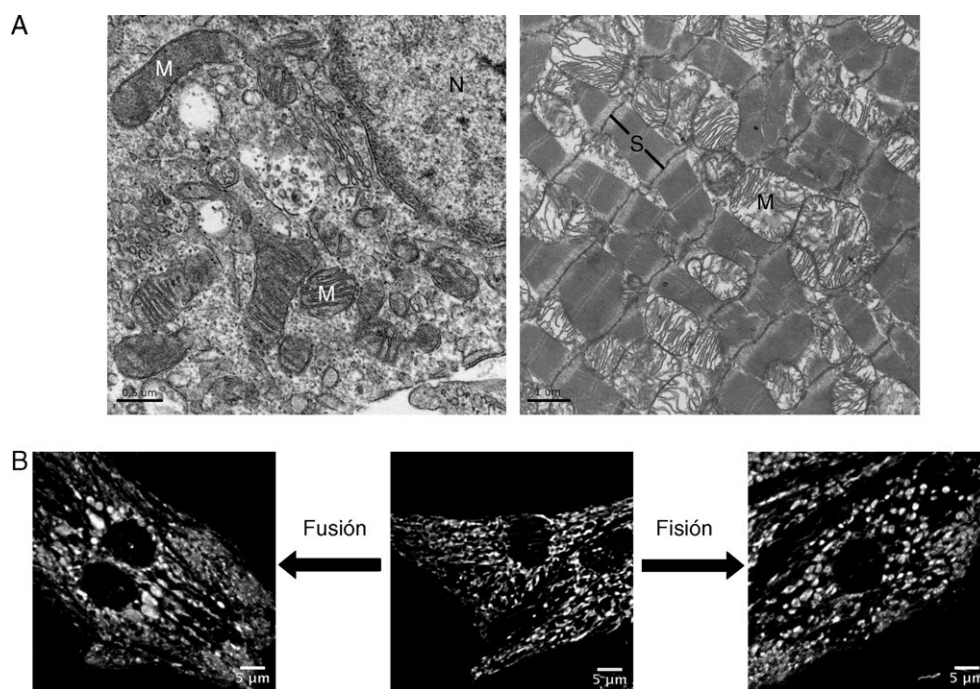
Recientes hallazgos indican que cambios en la morfología mitocondrial podrían ser relevantes en la fisiopatología cardiovascular, pues influyen en la capacidad metabólica celular<sup>9</sup>. En este artículo se revisa el concepto actual de «dinámica mitocondrial» y cómo se altera en diversas enfermedades cardiovasculares, con

especial énfasis en la insuficiencia cardíaca, y se destacan nuevos potenciales blancos terapéuticos.

### METABOLISMO CARDIACO

Para mantener la función contráctil, el corazón humano adulto normal requiere un suministro diario de trifosfato de adenosina (ATP) equivalente a ~30 kg, alrededor de 70 veces el peso del órgano<sup>10</sup>. Dado que el contenido de ATP cardíaco es muy bajo (5  $\mu\text{mol/g}$ ) y su tasa de hidrólisis es muy elevada (~30  $\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  en reposo), todo el ATP se recambia en aproximadamente 10 s, y se sintetiza en un 95% a través de la fosforilación oxidativa<sup>11</sup>. En el corazón humano adulto, ~70% del ATP celular deriva de la betaoxidación de ácidos grasos libres (AGL)<sup>11</sup>.

Los metabolitos generados en la betaoxidación y la glucólisis son incorporados al ciclo de Krebs, y se genera nicotinamida adenina dinucleótido reducido y flavina adenina dinucleótido reducido. Estos equivalentes reductores son oxidados por la cadena transportadora de electrones en la mitocondria, y se genera ATP. Una vez que la energía química se encuentra «almacenada» en el ATP, se transfiere a la creatina por fosforilación mediante la reacción catalizada por la creatincinasa mitocondrial. La fosfocreatina es una molécula de menor tamaño que el ATP, lo que facilita su difusión a través del aparato contráctil de la célula, donde cede su fosfato al difosfato de adenosina (ADP) y regenera ATP en el sitio mismo de utilización. Finalmente, la creatina vuelve a la mitocondria para así iniciar un nuevo ciclo<sup>12</sup>. En condiciones de alta demanda energética, el ciclo de la creatina permite generar ATP a una tasa 10 veces mayor que la máxima capacidad de la fosforilación oxidativa<sup>13</sup>.



**Figura 1.** Morfología mitocondrial del cardiomiocito. A: microscopía electrónica de cardiomiocito de rata neonata en cultivo (panel izquierdo) y tejido cardíaco de rata adulta (panel derecho); en el cardiomiocito neonato, las mitocondrias (M) se encuentran distribuidas en el citoplasma y alrededor del núcleo (N), mientras que en el corazón adulto las mitocondrias se encuentran alineadas entre las unidades sarcoméricas (S). B: microscopía confocal de cardiomiocitos neonatos vivos tratados con la sonda mitocondrial MitoTracker Green; la fotografía central muestra la morfología mitocondrial en condición control; la transducción del cardiomiocito con el adenovirus antisentido para la proteína mitofusina 2 (panel izquierdo) produce fragmentación de la red mitocondrial por una disminución en los procesos de fusión, mientras que la expresión adenoviral de una forma dominante negativa de la proteína relacionada con la dinamina-1 (panel derecho) produce fusión por disminución de los procesos de fisión.

Tanto estudios clínicos como modelos animales han mostrado que en el corazón insuficiente existen alteraciones en el manejo de los sustratos metabólicos, la producción de ATP y el ciclo de la creatina<sup>14</sup>. Los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen concentraciones cardiacas de fosfocreatina reducidas, lo que genera un estado de depleción energética que se correlaciona con la progresión clínica de la enfermedad<sup>14</sup>. Estos hallazgos han motivado estudiar el metabolismo energético cardiaco como un nuevo blanco terapéutico.

## DINÁMICA MITOCONDRIAL

Las mitocondrias, además de ser el compartimento para numerosas reacciones bioquímicas esenciales en la homeostasis energética, tienen un papel clave en la muerte y el envejecimiento celulares<sup>15</sup>. Este organelo constituye una red compleja, interconectada y altamente dinámica, mantenida por eventos permanentes, opuestos y balanceados de fusión y fisión mitocondrial<sup>9,16</sup>. Tanto el número de túbulos como sus conexiones, así como la distribución subcelular del organelo, son controlados activamente. De esta forma se ha acuñado el término «dinámica mitocondrial» para englobar, al menos, tres procesos distintos: a) el remodelado del retículo mitocondrial mediante procesos de fusión/fisión, el cual se encuentra estrechamente vinculado al estado metabólico celular y es controlado por la actividad de un grupo de proteínas hidrolasas de trifosfato de guanosina (GTPasas) relacionadas con la familia de las dinaminas (fig. 2); b) la motilidad mitocondrial subcelular, particularmente relevante en células polarizadas y que corresponde al desplazamiento de las mitocondrias dependiente de los motores kinesina 1 y 3 y de los adaptadores Milton y Miro<sup>17</sup>, lo que asegura el suministro local de ATP en procesos biológicos con elevados requerimientos energéticos y el uso de estos organelos como tampones de calcio<sup>18</sup>, y c) el remodelado de la ultraestructura mitocondrial y la condensación de su matriz, procesos considerados clásicamente como un reflejo del estado metabólico mitocondrial<sup>19</sup>. Así, un ejemplo de la interrelación entre los distintos estados funcionales de la mitocondria y su ultraestructura es el remodelado de las crestas mitocondriales

observado en las transiciones entre los diferentes estados respiratorios o durante la apoptosis<sup>20</sup>.

## LA MAQUINARIA DE FISIÓN MITOCONDRIAL

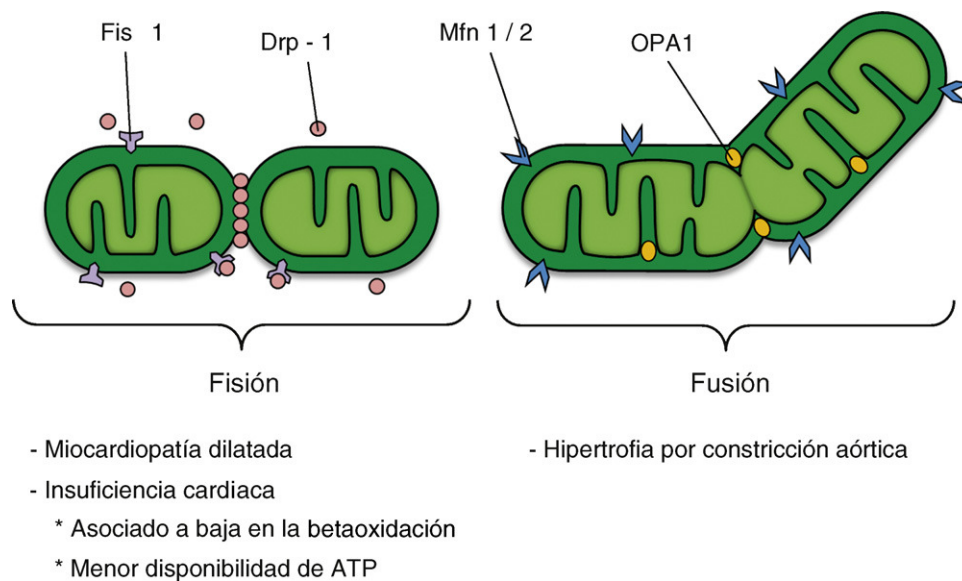
La fisión mitocondrial está regulada en mamíferos por, entre otras, las actividades de la proteína relacionada con la dinamina 1 (Drp-1) y la proteína de fisión 1 (Fis1). Drp-1 posee homología de secuencia con las dinaminas, GTPasas que regulan el tráfico vesicular y la endocitosis<sup>21</sup>. El mecanismo molecular preciso de las dinaminas y Drp-1 en este proceso es aún materia de debate. Sin embargo, uno de los modelos postula que estas proteínas actúan como mecanoenzimas que participan activamente en el corte de membranas por constricción<sup>21</sup>.

Drp-1 es una proteína de distribución principalmente citoplasmática, pero con una fracción que se localiza en puntos específicos de la membrana mitocondrial externa que representan futuros sitios de fisión (fig. 2). Drp-1 carece de una secuencia de destino mitocondrial, por lo que se recluta a la membrana a través de Fis1. Esta proteína adaptadora participa en el ensamblaje de complejos de fisión de alta masa molecular<sup>21</sup>. Actualmente, la interacción directa entre Fis1 y Drp-1 sólo se ha demostrado con proteínas recombinantes, a diferencia de lo observado en levaduras, en las que la localización mitocondrial de Dnm1p (homólogo de Drp-1) se pierde completamente en mutantes para Fis1p (homólogo de Fis1)<sup>22</sup>. Fis1p recluta a Dnm1p en la mitocondria a través de los adaptadores moleculares Mdv1p y Caf4p<sup>23</sup>; sin embargo, la existencia de estas proteínas en mamíferos aún no se ha demostrado.

Es importante aclarar que el proceso de fisión mitocondrial ocurre habitualmente en todas las células en condiciones normales. Sin embargo, la fisión mitocondrial también se ha asociado a condiciones de estrés metabólico<sup>24</sup>, así como a la autofagia<sup>25,26</sup> y la apoptosis<sup>27,28</sup>.

## LA MAQUINARIA DE FUSIÓN MITOCONDRIAL

Los principales reguladores de la fusión mitocondrial en el humano son las proteínas mitofusinas (Mfn) y la proteína de la atrofia óptica 1 (OPA1) (fig. 2). Mfn tiene dos isoformas



**Figura 2.** Potencial participación de la dinámica mitocondrial en la enfermedad cardiovascular; los factores que regulan la morfología mitocondrial se muestran en la sección superior de la figura. ATP: trifosfato de adenosina; Drp-1: proteína relacionada con la dinamina-1; Fis1: proteína de fisión 1; Mfn 1/2: mitofusinas 1 y 2; OPA1: proteína de la atrofia óptica 1.

(Mfn1 y Mfn2) que se localizan en la membrana mitocondrial externa con sus dominios N-terminal (dominio GTPasa) y C-terminal orientados hacia el citosol. Mientras que las Mfn 1 y 2 interactúan entre sí para coordinar la fusión de la membrana mitocondrial externa de mitocondrias opuestas<sup>29,30</sup>, OPA1 se localiza en el espacio intermembrana y asociada a la membrana mitocondrial interna y participa en el remodelado de las crestas mitocondriales y el acercamiento y la fusión de la membrana mitocondrial interna<sup>31,32</sup>. La fusión de ambas membranas mitocondriales parece funcionar como dos eventos independientes y separados. Mientras que la fusión de la membrana externa mitocondrial requiere baja concentración de GTP, la fusión de la membrana interna requiere de la hidrólisis de GTP, además de depender de un potencial de membrana mitocondrial ( $\Psi_{mt}$ ) intacto y, por lo tanto, de una alta síntesis de ATP<sup>33</sup>.

Evidencias recientes muestran que la fusión regula directamente el metabolismo mitocondrial<sup>34</sup>. De esta forma, la disminución de la concentración de la proteína OPA1 o de cualquiera de las dos Mfn mediante ARN de interferencia conduce a la formación de mitocondrias fragmentadas con menor consumo de oxígeno y menor  $\Psi_{mt}$ <sup>34</sup>. Aunque se conoce la función de estas proteínas (Mfn y OPA1) en la fusión y el remodelado mitocondrial, su relación con la maquinaria metabólica se desconoce, así como por qué la pérdida de algunas de estas proteínas interfiere directamente con la respiración celular. Por el contrario, la sobreexpresión de Mfn2 incrementa directamente la actividad de los complejos respiratorios, la oxidación mitocondrial y la utilización de glucosa<sup>35</sup>. La expresión de Mfn2 está disminuida en el músculo esquelético de ratas Zucker obesas y en pacientes obesos y diabéticos, lo que destaca la importancia patológica de las alteraciones en la dinámica y la morfología mitocondrial y evidencia que la plasticidad mitocondrial es crítica en el mantenimiento de la función de este organelo<sup>36,37</sup>.

## DINÁMICA MITOCONDRIAL EN CORAZÓN

Tejidos que presentan una alta demanda energética, como el corazón y el músculo esquelético, tienden a presentar una red mitocondrial fusionada, mientras que aquellos con baja demanda energética, como el hígado, presentan una red más fisionada<sup>38</sup>. La dinámica mitocondrial en tejido cardíaco se ha estudiado poco, posiblemente debido a la percepción de que no tiene un papel importante, dada la alta estructuración de la célula cardíaca<sup>39</sup>.

El cardiomiocito adulto posee 2 grupos de mitocondrias dependiendo de su ubicación citoplasmática. Las mitocondrias interfibrilares (MIF) están intercaladas en la maquinaria contráctil (fibra muscular), mientras que las mitocondrias subsarcolémicas se localizan bajo la membrana plasmática (sarcolema)<sup>40</sup>. La existencia de estas poblaciones implica que las mitocondrias del tejido cardíaco adulto no forman redes homogéneas como en el cardiomiocito neonato. Curiosamente, en el corazón adulto hay más cantidad de las proteínas de la dinámica mitocondrial que en otros tejidos<sup>41</sup>.

Debido a la elevada tasa oxidativa de los cardiomiocitos se ha estudiado la posible relación entre la dinámica mitocondrial, el metabolismo y la eficiencia mecánica del corazón. Los estudios de las mitocondrias en el cardiomiocito adulto se han centrado principalmente en evaluar el tamaño y la morfología del organelo en condiciones fisiopatológicas<sup>42,43</sup>. Por ejemplo, el daño producido por isquemia-reperfusión se asocia con una morfología mitocondrial fisionada y un aumento en la probabilidad de apertura del poro de transición mitocondrial<sup>43</sup>. Estos efectos son contrarrestados al inhibir la maquinaria de la fisión mitocondrial, lo cual disminuye el área infartada en ratones sometidos a oclusión de la arteria coronaria<sup>43</sup>.

De manera similar, en la miocardiopatía diabética existen alteraciones funcionales en la mitocondria, como disminución en la respiración y menor expresión de las proteínas involucradas en la fosforilación oxidativa y producción de ATP<sup>42</sup>.

En otro estudio de miocardiopatía diabética, se observó que las alteraciones mitocondriales ocurrían mayoritariamente en la subpoblación MIF<sup>44</sup>. En este modelo experimental, el tamaño, la actividad de los complejos mitocondriales I y III y la concentración de cardiolipina se encontraban reducidos, mientras que la producción de superóxido y la peroxidación lipídica estaban aumentados exclusivamente en las MIF<sup>44</sup>. Debido a que las MIF generan ATP para sustentar la contracción, la disminución de la actividad metabólica de esta subpoblación podría ser particularmente deletérea contribuyendo a la pérdida de eficiencia mecánica en corazones con miocardiopatía diabética<sup>44</sup>.

## INSUFICIENCIA CARDIACA Y MITOCONDRIA

Durante el desarrollo de la insuficiencia cardíaca, el corazón experimenta un profundo remodelado metabólico y se modifica su preferencia de sustratos energéticos. Así, a medida que progresa la enfermedad, la oxidación de AGL disminuye paulatinamente<sup>45</sup>, lo que se asocia a una pérdida progresiva de la cantidad de ATP en el corazón<sup>2,46</sup>. En las primeras etapas de la insuficiencia cardíaca aumentan las concentraciones de ADP y AMP, lo que promueve una mayor captación y utilización de la glucosa a través de la activación de la proteincinasa activada por AMP<sup>47</sup>. Este cambio reduce temporalmente las demandas metabólicas del cardiomiocito; sin embargo, la cantidad de ATP generado a través de la glucólisis es menor que la producida por la betaoxidación, por lo que el contenido de ATP cardíaco inevitablemente disminuye en las etapas terminales de la enfermedad<sup>47</sup>. Paralelamente, la acumulación de AGL no metabolizados se asocia a un deterioro de hasta un 30% en la eficiencia mecánica del miocardio<sup>48</sup>.

Las alternativas terapéuticas actuales para la insuficiencia cardíaca buscan potenciar la utilización de glucosa en el corazón inhibiendo directamente la oxidación de AGL o su importe mitocondrial vía carnitina palmitoil transferasa-1. Estas alternativas farmacológicas permitirían compensar la pérdida de ATP en el corazón<sup>46,47</sup>. Aunque la mayoría de los fármacos disponibles tienen mecanismos de acción complejos y aún no completamente dilucidados (tabla 1), todos bloquean la oxidación de AGL y promueven la utilización de glucosa<sup>46,47</sup>. Si bien el efecto de estas intervenciones en la insuficiencia cardíaca depende de la etiología o de la etapa de la enfermedad<sup>47</sup>, varios estudios clínicos indican que la inhibición parcial de la betaoxidación es una alternativa promisoriosa coadyuvante al bloqueo neurohumoral<sup>57,58</sup>.

Debido al elevado consumo energético del cardiomiocito, existe una estrecha relación entre la función cardíaca y la mitocondrial. La evidencia clínica señala que el metabolismo energético mitocondrial desempeña un papel crítico en diversas enfermedades cardíacas (tabla 2).

Mutaciones específicas de genes codificantes para proteínas mitocondriales como Ant (translocador de nucleótidos de adenina que intercambia ATP mitocondrial por ADP citosólico), subunidades de los complejos respiratorios, enzimas de la betaoxidación y moléculas relacionadas con el ensamblaje del complejo IV, entre otras, se detectan en pacientes con formas familiares de miocardiopatía dilatada<sup>59</sup>.

Resultados similares se han replicado en diversos modelos transgénicos, lo que reafirma la relación entre la función mitocondrial y la cardíaca<sup>62</sup>. La delección del gen murino que codifica para Ant produce defectos en la fosforilación oxidativa y un fenotipo caracterizado por hipertrofia cardíaca progresiva<sup>62</sup>. Además, la delección del factor transcripcional mitocondrial Tfam,



**Tabla 1**  
Fármacos que modifican la utilización de sustrato en corazón

Fármaco	Mecanismo propuesto	Efecto	Referencia
Etomoxir	Inhibición CPT-1	Mejora FE y calidad de vida en IC. Requiere más estudios en humanos	Palaniswamy et al <sup>49</sup> ; Schimdt et al <sup>50</sup>
Oxfenicina	Inhibición CPT-1	Inhibe remodelado en modelos animales de IC. Produce hipertrofia dependiente de la dosis por mecanismo desconocido	Greaves et al <sup>51</sup> ; Lionetti et al <sup>52</sup>
Perhexilina	Inhibición CPT-1 y CPT-2	Mejora FE y calidad de vida en IC. Neurohepatotóxico, requiere estudios de administración prolongada	Palaniswamy et al <sup>49</sup> ; Lee et al <sup>53</sup>
Ranolazina	Inhibición parcial de betaoxidación	Mejora FE en animales	Palaniswamy et al <sup>49</sup> ; McCormack et al <sup>54</sup>
Trimetazidina	Inhibición 3-CAT (CPT-1?)	Mejora FE y calidad de vida en IC. Requiere más estudios en humanos	Palaniswamy et al <sup>49</sup> ; Rosano et al <sup>55</sup> ; Wenmeng et al <sup>56</sup>

3-CAT: 3-cetoacil coenzima A tiolasa mitocondrial; CPT-1: carnitina palmitoiltransferasa 1; CPT-2: carnitina palmioiltransferasa 2; FE: fracción de eyección; IC: insuficiencia cardíaca.

esencial para la biogénesis y función del organelo, desencadena una miocardiopatía embrionaria letal, mientras que en los ratones heterocigotos se desarrolla miocardiopatía dilatada severa, y son viables sólo hasta los 20 días de desarrollo<sup>63</sup>.

### INSUFICIENCIA CARDIACA Y DINÁMICA MITOCONDRIAL

Durante los últimos años han surgido evidencias que vinculan los cambios en la morfología mitocondrial con el desarrollo de enfermedades cardíacas. Tanto en miocardiopatía dilatada<sup>64</sup> como en la hibernación miocárdica<sup>65</sup>, se observan mitocondrias pequeñas y desorganizadas. Hallazgos similares se describen en modelos experimentales de isquemia miocárdica, en los que la red

mitocondrial se fragmenta con disminución en el área del organelo junto con un incremento en el número de mitocondrias<sup>66</sup>.

En diversas miocardiopatías se han documentado cambios en la morfología mitocondrial de los cardiomiocitos. La hipertrofia cardíaca producida por constricción aórtica en la rata se acompaña de aumentos del tamaño mitocondrial y replicación del ADN mitocondrial<sup>67</sup>. De manera similar, en modelos caninos de insuficiencia cardíaca crónica, el número de mitocondrias pequeñas aumenta, lo que se acompaña de pérdida en la densidad de la matriz mitocondrial<sup>68</sup>. Esta morfología es similar a la descrita en biopsias musculares de pacientes con trastornos mitocondriales y en modelos de miocardiopatía dilatada, que se caracterizan por la presencia de mitocondrias fragmentadas y una reducción de OPA1<sup>69</sup>. Estos resultados ilustran una asociación entre las

**Tabla 2**  
Enfermedades cardíacas por trastornos mitocondriales

Deficiencia primaria	Locus afectado	Fenotipo cardíaco
<i>Fosforilación oxidativa</i>		
Mutaciones puntuales en ADNmt	Varios loci	MCD/MCH
Pérdida de ADNmt	Varios loci	MCD/MCH
Ensamblaje de enzimas COX	SCO2	MCH
SKS/pérdida de ADNmt	Mutación esporádica	MCD
<i>Oxidación de ácidos grasos</i>		
Deficiencia en CPT-2	CPT-2	MC/Arritmia
Deficiencia en SCAD	SCAD	MC infantil
Deficiencia en MTP (incluye defectos en LCHAD)	Subunidades MTPa, MTPb	MC infantil/arritmia
Deficiencia en VLCAD	VLCAD	MC infantil
Deficiencia en CPT-1	L-CPT-1	MC
Transporte de carnitina	OCTN2	MC infantil
Deficiencia en carnitina traslocasa	CAC	MC infantil/Arritmia
<i>Otros</i>		
Ataxia de Friedreich	Fraxina	MCH
Síndrome de Barth	G4,5	MCD
Mutación de transportador de fosfato mitocondrial (Mayr et al <sup>60</sup> )	SLC25A3	MCH
Mutación cadena liviana de la miosina (Poetter et al <sup>61</sup> )	MYL3	MCH
<i>Mutaciones ARNt mitocondrial</i>		
	Leu	MCD/MCH
	Ile	MCH/MC infantil
	Lis	MCH

ADNmt: ADN mitocondrial; ARNt: ARN de transferencia; COX: citocromo c oxidasa; CPT: carnitina palmitoiltransferasa; Ile: isoleucina; LCHAD: 3-hidroxiacil-CoA de cadena larga deshidrogenasa; Leu: leucina; Lis: lisina; MC: miocardiopatía; MCD: miocardiopatía dilatada; MCH: miocardiopatía hipertrófica; MTP: proteína mitocondrial trifuncional; SCAD: deshidrogenasa de acil coenzima A de cadena corta; SKS: síndrome Kearns-Sayre; VLCAD: deshidrogenasa de acil coenzima A de cadena muy larga. Adaptada de Marín-García et al<sup>59</sup>.

alteraciones morfológicas mitocondriales y los cambios en la capacidad bioenergética celular.

Por otro lado, en biopsias de pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática se observa la presencia de mitocondrias gigantes con una menor densidad de la matriz mitocondrial, asociado a un aumento en su número<sup>70</sup>. Resultados similares se han observado en modelos de hipoxia experimental<sup>71</sup>, lo que indica que la red mitocondrial en el cardiomiocito adulto efectivamente es dinámica y que su remodelado participa en el desarrollo patológico.

Aunque hasta la fecha no se dispone de un modelo integrado que dé cuenta de la participación de la red mitocondrial en la fisiología cardíaca, se ha empezado a estudiar la vinculación entre la dinámica mitocondrial y la enfermedad cardiovascular en los procesos de apoptosis, autofagia, regulación metabólica e isquemia-reperusión<sup>43</sup>, que se describen a continuación.

### Morfología mitocondrial y apoptosis

La fragmentación de la red mitocondrial en respuesta a estímulos apoptóticos es un hallazgo observado en un gran número de tipos celulares, por lo que se ha postulado una asociación entre la activación de la maquinaria de la fisión mitocondrial y este proceso de muerte celular<sup>27,72</sup>. Nuestro grupo ha investigado esta relación en cultivos primarios de cardiomiocitos de rata neonata, que han mostrado en primer término la existencia de la maquinaria molecular de la fisión mitocondrial en las células cardíacas y su relación con los eventos tempranos de la apoptosis inducida por ceramidas<sup>28</sup>. La pérdida de la integridad de la membrana mitocondrial produce la liberación de citocromo c, endonucleasa G, factor inductor de apoptosis y Smac que activan la vía apoptótica intrínseca<sup>73</sup>. Este evento está mediado por un proceso complejo que involucra a Drp-1, Mfn2 y la proteína proapoptótica BAX<sup>74</sup>. La sobreexpresión de las proteínas antiapoptóticas Bcl2 atenúa la apoptosis inducida por isquemia-reperusión<sup>75</sup> y disminuye la probabilidad de apertura del poro de transición mitocondrial frente a sobrecarga de calcio, mejorando el fenotipo contráctil en ratones miocardiopáticos<sup>76</sup>. Por otro lado, la disminución de la concentración de proteína de fusión Mfn2 se asocia a un incremento en la fragmentación mitocondrial, lo que promueve la liberación de citocromo c y señala a un papel protector de Mfn2 contra la muerte apoptótica inducida por ceramidas en este modelo<sup>28</sup>.

### Morfología mitocondrial y autofagia

La autofagia es una respuesta celular a condiciones de privación de nutrientes e hipoxia que permite la remoción de organelos y proteínas para la reutilización de aminoácidos y ácidos grasos en procesos celulares fundamentales<sup>77</sup>. Además, la autofagia cumple un papel en el «control de calidad» celular permitiendo la eliminación de organelos envejecidos y disfuncionales o proteínas dañadas<sup>78</sup>. La pérdida del  $\Psi$ mt parece ser la principal señal para la degradación de unidades mitocondriales individuales (mitofagia)<sup>25,79</sup>. A pesar de que los procesos de fisión y fusión mitocondrial parecen ser esenciales para la mitofagia<sup>80</sup>, aún resta por establecer si la regulación de la dinámica mitocondrial se asocia a cambios en el proceso de autofagia en el cardiomiocito<sup>26</sup>.

Distintos estudios han mostrado que la inhibición de la autofagia en el cardiomiocito promueve su muerte por apoptosis en respuesta a privación de nutrientes o en modelos de isquemia-reperusión, lo que puede contribuir al deterioro de la función contráctil característica de la insuficiencia cardíaca<sup>81,82</sup>.

### Morfología mitocondrial y metabolismo

Como ya se ha mencionado, las proteínas de la dinámica mitocondrial regulan la función mitocondrial. La disminución en la expresión de Mfn2 se asocia a una reducción en la oxidación de sustratos<sup>35</sup>, respiración y potencial mitocondrial, hallazgos similares a los descritos para modelos con silenciamiento génico de OPA1<sup>34</sup> y Drp-1<sup>83</sup>. Estos hallazgos se han replicado parcialmente en modelos animales y en muestras de miocardio de individuos con insuficiencia cardíaca, y se ha observado una significativa disminución de proteínas reguladoras de la dinámica mitocondrial<sup>66</sup>. En conjunto, estas evidencias indican que cualquier interrupción en la dinámica mitocondrial impacta negativamente en la función de este organelo<sup>43</sup>. Sin embargo, el papel patogénico de los cambios en la abundancia de estas proteínas y su posible relación con los cambios metabólicos del corazón insuficiente aún no se han dilucidado.

### Morfología mitocondrial en isquemia-reperusión cardíaca

La evidencia previamente señalada indica que el modelo de isquemia-reperusión corresponde a una condición en la cual los cambios en la morfología mitocondrial son particularmente relevantes. Ong et al<sup>43</sup> describieron que la inhibición de la fisión mitocondrial protege al cardiomiocito contra el daño por isquemia-reperusión en modelos *in vitro* e *in vivo*<sup>43</sup>. El tratamiento con mdivi-1, un inhibidor farmacológico de Drp-1, aumentó la proporción de cardiomiocitos adultos con mitocondrias elongadas y los protegió de la isquemia-reperusión simulada inhibiendo la apertura del poro de transición mitocondrial y disminuyendo el área infartada<sup>43</sup>. Estos hallazgos concuerdan con la reducción en la concentración de proteína de fusión OPA1 descrita en muestras de corazones con miocardiopatía isquémica<sup>66</sup>, que representa la primera evidencia directa de que la modulación de la morfología mitocondrial podría ser una nueva alternativa terapéutica en la enfermedad cardíaca. Sin embargo, el potencial papel protector de esta intervención en la insuficiencia aún no se ha evaluado.

### PERSPECTIVAS

Durante los últimos años la visión clásica de las mitocondrias como unidades discretas e independientes se ha modificado sustancialmente dando paso a un modelo de red mitocondrial, que se remodela dinámica y activamente por procesos de fusión y fisión en respuesta a numerosos estímulos fisiopatológicos. La «dinámica mitocondrial» constituye una parte integral de la flexibilidad metabólica celular. De hecho, a través de estudios de intervención de la maquinaria de dinámica mitocondrial, se ha evidenciado una fuerte asociación entre la morfología y la función de este organelo. En el sistema cardiovascular, hay consenso en que los procesos de dinámica mitocondrial participan en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. La alteración del equilibrio fusión/fisión es una característica común de numerosas enfermedades cardíacas, cuyo punto de confluencia es el síndrome de la insuficiencia cardíaca. Dada la estrecha relación existente entre la dinámica y la funcionalidad de la mitocondria, un blanco terapéutico emergente y complementario al bloqueo neurohumoral es la modulación del metabolismo cardíaco. Estudios iniciales se han basado en la intervención farmacológica del metabolismo de sustratos con resultados promisorios e independientes de la etiología de la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, no se ha aclarado si parte del beneficio de las terapias en la insuficiencia cardíaca, en las que se incluirían intervenciones metabólicas, se asocia a cambios en la red mitocondrial. Por otro lado, el desarrollo de intervenciones

específicas dirigidas a modular la dinámica mitocondrial podría ser clínicamente relevante y complementario. La investigación exhaustiva de los mecanismos moleculares de esta condición patológica promete revelar nuevas alternativas terapéuticas y es un desafío fundamental para la investigación cardiológica actual.

## FINANCIACIÓN

Jovan Kuzmivic, Andrea del Campo, Camila López-Crisosto, Pablo E. Morales, Christian Pennanen, Roberto Bravo-Sagua, Ramiro Zepeda, Hugo E. Verdejo y Valentina Parra son becarios CONICYT, Chile. Estas investigaciones han sido financiadas por los proyectos FONDECYT 1080436 (Sergio Lavandero), FONDAP 15010006 (Sergio Lavandero), FONDECYT 1090727 (Pablo F. Castro) y FONDECYT 1110180 (Mario Chiong).

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ramani GV, Uber PA, Mehra MR. Chronic heart failure: contemporary diagnosis and management. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:180-95.
- Castro P, Vukasovic JL, Garces E, Sepulveda L, Ferrada M, Alvarado S. Cardiac failure in Chilean hospitals: results of the National Registry of Heart Failure, ICARO. *Rev Med Chil.* 2004;132:655-62.
- Pons F, Lupón J, Urrutia A, González B, Crespo E, Díez C, et al. Mortalidad y causas de muerte en pacientes con insuficiencia cardíaca: experiencia de una unidad especializada multidisciplinaria. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:303-14.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2005; 112:e154-235.
- Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med.* 2003;348:2007-18.
- Detmer SA, Chan DC. Functions and dysfunctions of mitochondrial dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8:870-9.
- Zorzano A, Bach D, Pich S, Palacín M. Papel de nuevas proteínas mitocondriales en el balance energético. *Rev Med Univ Navarra.* 2004;48:30-5.
- Cereghetti GM, Stangherlin A, Martins de BO, Chang CR, Blackstone C, Bernardi P, et al. Dephosphorylation by calcineurin regulates translocation of Drp1 to mitochondria. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:15803-8.
- Parra V, Verdejo H, del Campo A, Pennanen C, Kuzmivic J, Iglewski M, et al. The complex interplay between mitochondrial dynamics and cardiac metabolism. *J Bioenerg Biomembr.* 2011;43:47-51.
- Taegtmeyer H. Energy metabolism of the heart: from basic concepts to clinical applications. *Curr Probl Cardiol.* 1994;19:59-113.
- Neely JR, Morgan HE. Relationship between carbohydrate and lipid metabolism and the energy balance of heart muscle. *Annu Rev Physiol.* 1974;36:413-59.
- Wallimann T, Wyss M, Brdiczka D, Nicolay K, Eppenberger HM. Intracellular compartmentation, structure and function of creatine kinase isoenzymes in tissues with high and fluctuating energy demands: the 'phosphocreatine circuit' for cellular energy homeostasis. *Biochem J.* 1992;281(Pt 1):21-40.
- Bittl JA, Ingwall JS. Reaction rates of creatine kinase and ATP synthesis in the isolated rat heart. A 31P NMR magnetization transfer study. *J Biol Chem.* 1985;260:3512-7.
- Neubauer S. The failing heart —an engine out of fuel. *N Engl J Med.* 2007;356:1140-51.
- Scheffler IE. A century of mitochondrial research: achievements and perspectives. *Mitochondrion.* 2001;1:3-31.
- Westermann B. Merging mitochondria matters: cellular role and molecular machinery of mitochondrial fusion. *EMBO Rep.* 2002;3:527-31.
- Hirokawa N, Takemura R. Molecular motors and mechanisms of directional transport in neurons. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6:201-14.
- Hollenbeck PJ, Saxton WM. The axonal transport of mitochondria. *J Cell Sci.* 2005;118:5411-9.
- Scalettar BA, Abney JR, Hackenbrock CR. Dynamics, structure, and function are coupled in the mitochondrial matrix. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88:8057-61.
- Germain M, Mathai JP, McBride HM, Shore GC. Endoplasmic reticulum BIK initiates DRP1-regulated remodelling of mitochondrial cristae during apoptosis. *EMBO J.* 2005;24:1546-56.
- Bossy-Wetzel E, Barsoum MJ, Godzik A, Schwarzenbacher R, Lipton SA. Mitochondrial fission in apoptosis, neurodegeneration and aging. *Curr Opin Cell Biol.* 2003;15:706-16.
- Yoon Y, Krueger EW, Oswald BJ, McNiven MA. The mitochondrial protein hFis1 regulates mitochondrial fission in mammalian cells through an interaction with the dynamin-like protein DLP1. *Mol Cell Biol.* 2003;23:5409-20.
- Griffin EE, Graumann J, Chan DC. The WD40 protein Caf4p is a component of the mitochondrial fission machinery and recruits Dnm1p to mitochondria. *J Cell Biol.* 2005;170:237-48.
- Yu T, Robotham JL, Yoon Y. Increased production of reactive oxygen species in hyperglycemic conditions requires dynamic change of mitochondrial morphology. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:2653-8.
- Twig G, Elorza A, Molina AJ, Mohamed H, Wikstrom JD, Walzer G, et al. Fission and selective fusion govern mitochondrial segregation and elimination by autophagy. *EMBO J.* 2008;27:433-46.
- Iglewski M, Hill JA, Lavandero S, Rothermel BA. Mitochondrial fission and autophagy in the normal and diseased heart. *Curr Hypertens Rep.* 2010;12:418-25.
- Lee YJ, Jeong SY, Karbowski M, Smith CL, Youle RJ. Roles of the mammalian mitochondrial fission and fusion mediators Fis1, Drp1, and Opa1 in apoptosis. *Mol Biol Cell.* 2004;15:5001-11.
- Parra V, Eisner V, Chiong M, Criollo A, Moraga F, Garcia A, et al. Changes in mitochondrial dynamics during ceramide-induced cardiomyocyte early apoptosis. *Cardiovasc Res.* 2008;77:387-97.
- Chen H, Detmer SA, Ewald AJ, Griffin EE, Fraser SE, Chan DC. Mitofusins Mfn1 and Mfn2 coordinately regulate mitochondrial fusion and are essential for embryonic development. *J Cell Biol.* 2003;160:189-200.
- Legros F, Lombes A, Frachon P, Rojo M. Mitochondrial fusion in human cells is efficient, requires the inner membrane potential, and is mediated by mitofusins. *Mol Biol Cell.* 2002;13:4343-54.
- Meeusen S, DeVay R, Block J, Cassidy-Stone A, Wayson S, McCaffery JM, et al. Mitochondrial inner-membrane fusion and crista maintenance requires the dynamin-related GTPase Mgm1. *Cell.* 2006;127:383-95.
- Olichon A, Emorine LJ, Descoins E, Pelloquin L, Bricchese L, Gas N, et al. The human dynamin-related protein OPA1 is anchored to the mitochondrial inner membrane facing the inter-membrane space. *FEBS Lett.* 2002;523:171-6.
- Malka F, Guillery O, Cifuentes-Diaz C, Guillou E, Belenguer P, Lombes A, et al. Separate fusion of outer and inner mitochondrial membranes. *EMBO Rep.* 2005;6:853-9.
- Chen H, Chomyn A, Chan DC. Disruption of fusion results in mitochondrial heterogeneity and dysfunction. *J Biol Chem.* 2005;280:26185-92.
- Pich S, Bach D, Briones P, Liesa M, Camps M, Testar X, et al. The Charcot-Marie-Tooth type 2A gene product, Mfn2, up-regulates fuel oxidation through expression of OXPHOS system. *Hum Mol Genet.* 2005;14:1405-15.
- Soubannier V, McBride HM. Positioning mitochondrial plasticity within cellular signaling cascades. *Biochem Biophys Acta.* 2009;1793:154-70.
- Bach D, Pich S, Soriano FX, Vega N, Baumgartner B, Oriola J, et al. Mitofusin-2 determines mitochondrial network architecture and mitochondrial metabolism. A novel regulatory mechanism altered in obesity. *J Biol Chem.* 2003;278:17190-7.
- Duchen MR. Mitochondria in health and disease: perspectives on a new mitochondrial biology. *Mol Aspects Med.* 2004;25:365-451.
- Hom J, Sheu SS. Morphological dynamics of mitochondria—a special emphasis on cardiac muscle cells. *J Mol Cell Cardiol.* 2009;46:811-20.
- Hoppel CL, Tandler B, Fujioka H, Riva A. Dynamic organization of mitochondria in human heart and in myocardial disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2009;41:1949-56.
- Stojanovski D, Koutsopoulos OS, Okamoto K, Ryan MT. Levels of human Fis1 at the mitochondrial outer membrane regulate mitochondrial morphology. *J Cell Sci.* 2004;117:1201-10.
- Boudina S, Sena S, Theobald H, Sheng X, Wright JJ, Hu XX, et al. Mitochondrial energetics in the heart in obesity-related diabetes: direct evidence for increased uncoupled respiration and activation of uncoupling proteins. *Diabetes.* 2007;56:2457-66.
- Ong SB, Subrayan S, Lim SY, Yellon DM, Davidson SM, Hausenloy DJ. Inhibiting mitochondrial fission protects the heart against ischemia/reperfusion injury. *Circulation.* 2010;121:2012-22.
- Dabkowski ER, Williamson CL, Bukowski VC, Chapman RS, Leonard SS, Peer CJ, et al. Diabetic cardiomyopathy-associated dysfunction in spatially distinct mitochondrial subpopulations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;296:H359-69.
- Van Bilsen M, Van Nieuwenhoven FA, Van der Vusse GJ. Metabolic remodelling of the failing heart: beneficial or detrimental? *Cardiovasc Res.* 2009;81:420-8.
- Kolwicz Jr SC, Tian R. Metabolic therapy at the crossroad: how to optimize myocardial substrate utilization? *Trends Cardiovasc Med.* 2009;19:201-7.
- Ingwall JS. Energy metabolism in heart failure and remodelling. *Cardiovasc Res.* 2009;81:412-9.
- Korvald C, Elvenes OP, Myrmet T. Myocardial substrate metabolism influences left ventricular energetics in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;278:H1345-51.
- Palaniswamy C, Mellana WM, Selvaraj DR, Mohan D. Metabolic modulation: a new therapeutic target in treatment of heart failure. *Am J Ther.* 2010.
- Schmidt-Schweda S, Holubarsch C. First clinical trial with etomoxir in patients with chronic congestive heart failure. *Clin Sci (Lond).* 2000;99:27-35.
- Greaves P, Martin J, Michel MC, Mompon P. Cardiac hypertrophy in the dog and rat induced by oxfenicine, an agent which modifies muscle metabolism. *Arch Toxicol Suppl.* 1984;7:488-93.

52. Lionetti V, Linke A, Chandler MP, Young ME, Penn MS, Gupte S, et al. Carnitine palmitoyl transferase-I inhibition prevents ventricular remodeling and delays decompensation in pacing-induced heart failure. *Cardiovasc Res.* 2005;66:454–61.
53. Lee L, Campbell R, Scheuermann-Freestone M, Taylor R, Gunaruwan P, Williams L, et al. Metabolic modulation with perhexiline in chronic heart failure: a randomized, controlled trial of short-term use of a novel treatment. *Circulation.* 2005;112:3280–8.
54. McCormack JG, Barr RL, Wolff AA, Lopaschuk GD. Ranolazine stimulates glucose oxidation in normoxic, ischemic, and reperfused ischemic rat hearts. *Circulation.* 1996;93:135–42.
55. Rosano GM, Vitale C, Sposato B, Mercuro G, Fini M. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebo-controlled study. *Cardiovasc Diabetol.* 2003;2:16.
56. Wenmeng W, Qizhu T. Early administration of trimetazidine may prevent or ameliorate diabetic cardiomyopathy. *Med Hypotheses.* 2011;76:181–3.
57. Bersin RM, Stacpoole PW. Dichloroacetate as metabolic therapy for myocardial ischemia and failure. *Am Heart J.* 1997;134:841–55.
58. Liao R, Jain M, Cui L, D'Agostino J, Aiello F, Luptak I, et al. Cardiac-specific overexpression of GLUT1 prevents the development of heart failure attributable to pressure overload in mice. *Circulation.* 2002;106:2125–31.
59. Marin-Garcia J, Goldenthal MJ. Understanding the impact of mitochondrial defects in cardiovascular disease: a review. *J Card Fail.* 2002;8:347–61.
60. Mayr JA, Merkel O, Kohlwein SD, Gebhardt BR, Bohles H, Fotschl U, et al. Mitochondrial phosphate-carrier deficiency: a novel disorder of oxidative phosphorylation. *Am J Hum Genet.* 2007;80:478–84.
61. Poetter K, Jiang H, Hassanzadeh S, Master SR, Chang A, Dalakas MC, et al. Mutations in either the essential or regulatory light chains of myosin are associated with a rare myopathy in human heart and skeletal muscle. *Nat Genet.* 1996;13:63–9.
62. Graham BH, Waymire KG, Cottrell B, Trounce IA, MacGregor GR, Wallace DC. A mouse model for mitochondrial myopathy and cardiomyopathy resulting from a deficiency in the heart/muscle isoform of the adenine nucleotide translocator. *Nat Genet.* 1997;16:226–34.
63. Larsson NG, Wang J, Wilhelmsson H, Oldfors A, Rustin P, Lewandoski M, et al. Mitochondrial transcription factor A is necessary for mtDNA maintenance and embryogenesis in mice. *Nat Genet.* 1998;18:231–6.
64. Schaper J, Froede R, Hein S, Buck A, Hashizume H, Speiser B, et al. Impairment of the myocardial ultrastructure and changes of the cytoskeleton in dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 1991;83:504–14.
65. Kalra DK, Zoghbi WA. Myocardial hibernation in coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2002;4:149–55.
66. Chen L, Gong Q, Stice JP, Knowlton AA. Mitochondrial OPA1, apoptosis, and heart failure. *Cardiovasc Res.* 2009;84:91–9.
67. Zak R, Rabinowitz M, Rajamanickam C, Merten S, Kwiatkowska-Patzer B. Mitochondrial proliferation in cardiac hypertrophy. *Basic Res Cardiol.* 1980;75:171–8.
68. Sharov VG, Goussev A, Lesch M, Goldstein S, Sabbah HN. Abnormal mitochondrial function in myocardium of dogs with chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol.* 1998;30:1757–62.
69. Duvezin-Caubet S, Jagasia R, Wagener J, Hofmann S, Trifunovic A, Hansson A, et al. Proteolytic processing of OPA1 links mitochondrial dysfunction to alterations in mitochondrial morphology. *J Biol Chem.* 2006;281:37972–9.
70. Baandrup U, Florio RA, Roters F, Olsen EG. Electron microscopic investigation of endomyocardial biopsy samples in hypertrophy and cardiomyopathy. A semi-quantitative study in 48 patients. *Circulation.* 1981;63:1289–98.
71. Sun CN, Dhalla NS, Olson RE. Formation of gigantic mitochondria in hypoxic isolated perfused rat hearts. *Experientia.* 1969;25:763–4.
72. Arnould D. Mitochondrial fragmentation in apoptosis. *Trends Cell Biol.* 2007;17:6–12.
73. Gustafsson AB, Gottlieb RA. Heart mitochondria: gates of life and death. *Cardiovasc Res.* 2008;77:334–43.
74. Karbowski M, Neutzner A, Youle RJ. The mitochondrial E3 ubiquitin ligase MARCH5 is required for Drp1 dependent mitochondrial division. *J Cell Biol.* 2007;178:71–84.
75. Chen Z, Chua CC, Ho YS, Hamdy RC, Chua BH. Overexpression of Bcl-2 attenuates apoptosis and protects against myocardial I/R injury in transgenic mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280:H2313–20.
76. Weisleder N, Taffet GE, Capetanaki Y. Bcl-2 overexpression corrects mitochondrial defects and ameliorates inherited desmin null cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:769–74.
77. Gottlieb RA, Mentzer RM. Autophagy during cardiac stress: joys and frustrations of autophagy. *Annu Rev Physiol.* 2010;72:45–59.
78. Kim I, Rodriguez-Enriquez S, Lemasters JJ. Selective degradation of mitochondria by mitophagy. *Arch Biochem Biophys.* 2007;462:245–53.
79. Elmore SP, Qian T, Grissom SF, Lemasters JJ. The mitochondrial permeability transition initiates autophagy in rat hepatocytes. *FASEB J.* 2001;15:2286–7.
80. Mouli PK, Twig G, Shirihai OS. Frequency and selectivity of mitochondrial fusion are key to its quality maintenance function. *Biophys J.* 2009;96:3509–18.
81. Hamacher-Brady A, Brady NR, Gottlieb RA, Gustafsson AB. Autophagy as a protective response to Bnip3-mediated apoptotic signaling in the heart. *Autophagy.* 2006;2:307–9.
82. Matsui Y, Takagi H, Qu X, Abdellatif M, Sakoda H, Asano T, et al. Distinct roles of autophagy in the heart during ischemia and reperfusion: roles of AMP-activated protein kinase and Beclin 1 in mediating autophagy. *Circ Res.* 2007;100:914–22.
83. Benard G, Bellance N, James D, Parrone P, Fernandez H, Letellier T, et al. Mitochondrial bioenergetics and structural network organization. *J Cell Sci.* 2007;120:838–48.