

NOVAQ10[®]

Distribution:

PHAONA

Kemp House - 152 City Road
London EC1V 2NX - Greay-Britain
Phone: +33 (0)6 83 16 60 78



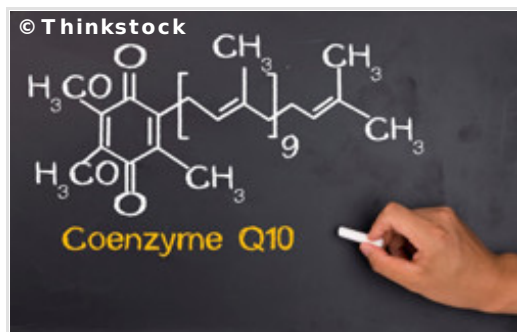


COQMITMEL Résultat en bref

Référence du projet: 246691
Financé au titre de: FP7-PEOPLE
Pays: Espagne

Le rôle de la coenzyme Q10

La recherche européenne a résolu une partie de la controverse entourant un supplément que l'on trouve dans de nombreux rayons de magasins bio, la coenzyme Q10 (CoQ10).



La coenzyme Q10 est un composé liposoluble qui agit sur les cascades biochimiques de la centrale énergétique cellulaire, la mitochondrie. La mitochondrie produit de l'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP) et de fait, près de 95 % de l'énergie du corps humain provient de cette molécule. La CoQ10 est un antioxydant très puissant.

La maladie génétique provoquée par une carence en CoQ10 est le résultat d'une production deux fois supérieure à la normale d'un gène récessif. Les symptômes cliniques du dysfonctionnement mitochondrial se manifestent la plupart du temps par une dégénérescence cérébrale et un dysfonctionnement de la fonction rénale et des muscles. Certains patients mais pas tous, répondent à une supplémentation en coenzyme Q10.

Les travaux antérieurs réalisés par l'un des partenaires du projet COQMITMEL («Mouse model of CoQ deficiency: Pathogenesis and treatment») ont permis d'identifier une première mutation sur le gène PDSS2 (sous unité 2 de la décaprényl-diphosphate synthase) associée à cette carence. D'autres recherches sur l'ADN incriminé ont montré que la bioénergétique mitochondriale, augmentation du stress oxydatif et déficience de la production de pyrimidine, était responsable des symptômes cliniques observés.

Pour clarifier les fonctions controversées du coenzyme Q (CoQ) et évaluer les thérapies potentielles permettant de traiter cette déficience, les partenaires du projet COQMITMEL ont généré un modèle knock-in (insertion d'un nouveau gène dans la séquence nucléotidique) de souris avec un gène de la biosynthèse du coenzyme Q, Coq9. L'insertion ciblée a ainsi permis l'étude des effets de ce nouveau gène.

Les résultats indiquent que la protéine Coq9 est nécessaire pour avoir des niveaux normaux de la protéine Coq7. La carence de la coenzyme Q10 provoquée par la perte de Coq9 génère une réduction de la respiration mitochondriale et par voie de conséquence la synthèse de l'ATP. Le dysfonctionnement mitochondrial mène ensuite à des lésions oxydatives et à l'initiation du programme de mort cellulaire dans le cerveau.

Avec comme objectif un traitement potentiel de l'encéphalopathie mitochondriale provoquée par cette carence en coenzyme Q, les chercheurs ont observé les effets d'une supplémentation en coenzyme Q par deux formes différentes de CoQ10. L'ubiquinol 10, la forme réduite, s'est révélée plus efficace que l'ubiquinone 10 pour accroître le poids corporel de l'animal et l'activité de la chaîne respiratoire dépendante du CoQ. Les chercheurs ont également pu observer une réduction des lésions oxydatives dans certaines zones essentielles du cerveau et dans une moindre mesure au niveau du tronc cérébral.

Les travaux du projet ont été publiés dans la revue Human Molecular Genetics et dans BBA Molecular Basis of Disease. L'ubiquinol 10 pourrait ainsi augmenter l'efficacité du traitement par la CoQ10 dans le cas d'une déficience en coenzyme Q et être utilisée pour d'autres maladies neurodégénératives ainsi que pour le traitement plus général de troubles liés au vieillissement. Les entreprises pharmaceutiques ont montré un grand intérêt pour ces données sur l'ubiquinol 10. Elles contribueront également aux objectifs formulés par le Consortium international de recherche sur les maladies rares.

Informations connexes

Résumé de rapport

- [Final Report Summary - COQMITMEL \(Mouse Model of CoQ deficiency: pathogenesis and treatment\)](#)



COQMITMEL Report Summary

Project reference: 246691

Funded under: FP7-PEOPLE

Final Report Summary - COQMITMEL (Mouse Model of CoQ deficiency: pathogenesis and treatment)

Coenzyme Q (CoQ) is a lipophilic molecule synthesized in a complex biosynthetic pathway not completely characterized in mammals. CoQ is essential for ATP synthesis and for the scavenging of reactive oxygen species. However, controversy exists regarding other functions of CoQ, e.g. its role in the formation of mitochondrial active supercomplexes, its role in the activity of the mitochondrial permeability transition pore and uncoupling proteins, and its participation in the pyrimidine metabolism through its involvement in the reaction catalyzed by dihydroorotate dehydrogenase. In humans, deficiencies of CoQ10 cause clinically heterogeneous mitochondrial diseases, but this heterogeneity is not understood. In the last years, mutations in CoQ10 biosynthetic or regulated genes have been identified. Importantly, only 6 of the 30 patients with identified molecular defect improved after oral CoQ10 supplementation. According to previous studies in cell culture, we have hypothesized that the clinical heterogeneity of CoQ10 deficiency and the fail in the treatment may be due to the differences in: 1) molecular defects; 2) tissue-specific CoQ levels and CoQ functions; 3) effects on the stability of the CoQ biosynthetic protein complex; 4) grade of bioenergetics defect and oxidative stress; and 5) poor absorption and bioavailability of the exogenous CoQ10. To evaluate this hypothesis, identify the function and regulation of some functionally-unknown CoQ biosynthetic proteins, clarify the disputed functions of CoQ, and evaluate alternative therapies, we have proposed:

1. To generate a knockin mouse of a CoQ biosynthetic gene in order to produce a mouse model of CoQ deficiency.
2. To study the pathophysiological consequences of CoQ deficiency syndrome in this mouse model of CoQ deficiency, making special attention to the tissue differences.
3. To evaluate the treatment with some CoQ formulations, as well as the antioxidant therapy with melatonin.

We have been able to generate a knockin (KI) mouse for a CoQ biosynthetic gene. Our characterization homozygous KI mice (Coq9X/X) has demonstrated that: (i) the reduction in the Coq7 protein levels with the subsequent reduction in Coq9 and CoQ10 levels (Fig. 2) and accumulation of DMQ in Coq9X/X mice suggest that Coq9 protein specifically regulates Coq7 protein in the CoQ biosynthetic pathway, (ii) the presence of a dysfunctional Coq9 protein and/or the deficit in CoQ in the brain causes an increase in free complex III, leading to a decrease in mitochondrial respiration and ATP synthesis, (iii) mitochondrial dysfunction in the brain induces oxidative damage and a caspase-independent apoptotic cell death and (iv) the encephalomyopathic form of CoQ deficiency is progressive and takes place with neuronal death, severe reactive astrogliosis and spongiform degeneration. Therefore, the bioenergetics impairment and the increased oxidative stress seem to be key components in the understanding of the encephalopathic form of CoQ deficiency (Garcia-Corzo, Hum Mol Genet 2013).

In this mouse model (Coq9X/X) of mitochondrial encephalopathy due to CoQ deficiency, we have also evaluated oral supplementation with water-soluble formulations of reduced (ubiquinol-10) and oxidized (ubiquinone-10) forms of CoQ10. Our results show that CoQ10 was increased in all tissues after supplementation with ubiquinone-10 or ubiquinol-10, being the tissue levels of CoQ10 higher with ubiquinol-10 than with ubiquinone-10. Moreover, only ubiquinol-10 was able to increase the levels of CoQ10 in mitochondria from cerebrum of Coq9X/X mice. Consequently, ubiquinol-10 was more efficient than ubiquinone-10 in increasing the animal body weight and CoQ-dependent respiratory chain complexes activities, and reducing the vacuolization, astrogliosis and oxidative damage in diencephalon, septum-striatum and, to a lesser extent, in brainstem. These results suggest that water-soluble formulations of ubiquinol-10 may improve the efficacy of CoQ10 therapy in primary and secondary CoQ10 deficiencies, other mitochondrial diseases and neurodegenerative diseases (Garcia-Corzo, Hum Mol Genet, submitted).

Our results are contributing to the goals of the International Rare Disease Research Consortium (IRDiRC). Moreover, the project has an economic relevance since pharmaceutical companies have showed interest in our study.

Related information

Result In Brief

- [The role of coenzyme Q10](#)

Contact

Suárez Ortega, María Dolores (Vice-Rector)

Tel.: +34 958 240824

Fax: +34 958 240886

[E-mail](#)

UNIVERSIDAD DE GRANADA

Spain

Subjects

[Scientific Research](#)

Last updated on 2014-07-25

Information source: SESAM

Retrieved on 2016-01-20

Permalink: http://cordis.europa.eu/result/rcn/145853_en.html

© European Union, 2016