

Establecimiento de un modelo animal de deficiencia en COQ6 y estudio de la efectividad del tratamiento con ácido vanílico

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL	Gloria Brea Calvo
CENTRO	Centro Andaluz de Biología del Desarrollo, Universidad Pablo de Olavide
<p>RESUMEN. Las deficiencias primarias de Coenzima Q (CoQ) se caracterizan por una reducción de esta molécula en tejidos y están causadas por mutaciones bialélicas en los genes COQ, involucrados en su biosíntesis. Las deficiencias primarias de CoQ son condiciones clínicamente muy heterogéneas. Se desconoce en gran medida cómo se establece la enfermedad a nivel molecular, careciéndose de una correlación clara entre el genotipo y el fenotipo. La mayoría de los pacientes presentan un debut neonatal o durante la infancia, siendo característica una gran variabilidad en la gravedad de las manifestaciones y el desenlace. Actualmente, el conocimiento sobre la regulación de la biosíntesis de CoQ durante el desarrollo y su coordinación con la biogénesis mitocondrial durante este período es muy limitado. Sin embargo, pensamos que este conocimiento será clave para entender mejor el establecimiento de la enfermedad y por qué en unos pacientes se presenta de forma más grave que en otros.</p> <p>Para comprender mejor la patogénesis de las deficiencias primarias de CoQ, uno de nuestros objetivos es investigar la regulación de su biosíntesis durante el desarrollo embrionario mediante la creación de varios modelos de <i>Danio rerio</i> (pez cebra) que recapitulen la deficiencia de CoQ. En este proyecto nos centraremos en el gen <i>coq6</i> del pez cebra, porque este gen es el que tienen afectado uno de los grupos más numerosos de pacientes de deficiencias primarias de CoQ y además, existe un potencial tratamiento para ellos. El diagnóstico temprano es crucial ya que los pacientes podrían beneficiarse de la suplementación con CoQ, aunque la capacidad de respuesta es muy variable. Su carácter insoluble y escasa biodisponibilidad probablemente limiten la eficacia del CoQ como tratamiento, por lo que se están investigando tratamientos alternativos. Nuestros últimos resultados confirman que, en modelos celulares de defectos en COQ6, el ácido vanílico, un compuesto soluble en agua derivado de la vainilla puede restablecer la síntesis endógena de CoQ, pero no sabemos si sería efectivo en un organismo completo.</p> <p>En este proyecto, pretendemos generar mutantes en pez cebra con defectos en <i>coq6</i> utilizando diferentes sistemas CRISPR-Cas, con los siguientes objetivos: estudiar i) el papel de la biosíntesis de CoQ durante el desarrollo temprano; ii) el establecimiento de la enfermedad durante el desarrollo; iii) las consecuencias de un defecto temprano sobre la gravedad de la enfermedad y iv) la eficacia del tratamiento con ácido vanílico en animales con defectos en <i>coq6</i> como prueba de concepto para aplicaciones futuras más amplias.</p>	
<p>RESULTADOS OBTENIDOS. Las deficiencias primarias de Coenzima Q (CoQ) son condiciones ultrarraras que se manifiestan bioquímicamente con una reducción de los niveles de esta molécula en los tejidos del paciente. Esta enfermedad viene causada por mutaciones en cualquiera de los -al menos- 11 genes que participan en la biosíntesis del CoQ (genes COQ), que es un eslabón esencial en la cadena de transporte mitocondrial, permitiendo la obtención de energía útil para la célula. Lejos de manifestarse los defectos en los distintos genes COQ de forma uniforme, dibujan un panorama clínico muy heterogéneo, a pesar de participar todos ellos en una misma ruta bioquímica, aparentemente lineal. La enfermedad se manifiesta con un amplio rango de síntomas, edad de debut y severidad. No existe una clara asociación genotipo-fenotipo. Las deficiencias primarias debidas, por ejemplo, a defectos en los genes COQ2 o COQ8A/B, se manifiestan con un síndrome multisistémico, mientras que los pacientes afectados por variantes patogénicas en el gen COQ6 tienen un fenotipo fundamentalmente renal. La imposibilidad de contar con estudios epidemiológicos robustos hace necesaria la generación de modelos animales que nos ayuden a entender mejor esta enfermedad y por qué unos pacientes la manifiestan de una manera diferente a otros.</p> <p>En este proyecto teníamos como objetivo generar unos modelos de pez cebra deficientes en el gen <i>coq6</i> para estudiar cómo se origina la enfermedad durante el desarrollo embrionario, porque nuestra hipótesis es que las diferencias fenotípicas entre pacientes pueden venir ya establecidas desde estos estadios. Con este proyecto hemos generado modelos de deficiencia en CoQ por</p>	

descenso de los niveles de ARN mensajero de *coq6* y hemos observado que los fenotipos tempranos son compatibles con defectos en el sistema excretor, de forma análoga a lo que les ocurre a los pacientes afectados en este gen. La generación de mutantes estables a los que les falta este gen por completo no parece ser tempranamente letal, como esperábamos. En cambio, la falta de *coq6* induce letalidad al mes y medio en el pez cebra.

Este es el punto de partida para i) la caracterización profunda de los embriones, ii) la generación de otros mutantes afectados en otros genes de la síntesis de CoQ para hacer estudios comparativos que arrojen luz a la diversidad de síntomas descritos y iii) permitirá establecer una plataforma de cribado de fármacos en un futuro.

Publicaciones

- Tackling the puzzle of heterogeneity of CoQ deficiencies. International CoQ Association Conference, Hamburgo, mayo 2022 (Charla invitada)
- Delving into the phenotypic heterogeneity of CoQ biosynthesis defects. Generation of zebrafish models to study the origin of the disease during development. MitoNice, Niza, septiembre, 2022 (póster).
- Role of Coenzyme Q biosynthesis on mitochondrial DNA maintenance. Multifaceted Mitochondria, Sevilla, noviembre 2022 (póster).

ENTIDAD DE PACIENTES QUE APOYA EL PROYECTO



**Asociación de Enfermos de
Patologías Mitocondriales**