

Poster P.11.92

NOVEL THERAPEUTIC APPROACHES FOR COENZYME Q DEFICIENCY

Salviati L.^[1], Trevisson E.^[1], Acosta M.^[1], Calderan C.^[1], Baschiera E.^[1], Cerqua C.^[1], Pierrel F.^[2], Bernardi P.^[4], Navas P.^[3]

^[1]Department of Women and Children's health ~ Padova ~ Italy, ^[2]University Grenoble Alpes ~ Grenoble ~ France,

^[3]Universidad Pablo de Olavide ~ Sevilla ~ Spain, ^[4]Dept. of Biomedical Sciences University of Padova ~ Padova ~ Italy

Coenzyme Q (CoQ) is a crucial component of the mitochondrial respiratory chain (RC), where it shuttles electron from complexes I and II to complex III. It is also a cofactor of other mitochondrial dehydrogenases, and an essential antioxidant in mitochondria and in other subcellular compartments. CoQ biosynthesis in eukaryotes is still an incompletely understood process which involves at least 12 genes. Mutations in these genes cause primary CoQ deficiency, a clinically heterogeneous group of disease which range from fatal neonatal multisystem disorders to isolated encephalopathy or nephropathy.

Patients with CoQ deficiency often respond to CoQ supplementation, however treatment is still problematic due to poor bioavailability of CoQ, and in the long term we observe progression of the disease despite treatment. It is therefore important to investigate novel therapeutic approaches .

In the course of the project we have used genome editing techniques to develop cellular models of CoQ deficiency. We have obtained several important results:

- 1) We were able to determine the exact sequence of reactions of CoQ biosynthesis in eukaryotes, showing that after condensation of the aromatic ring with the polliisoprene tail catalised by COQ2, the precursor is decarboxylated and the hydroxylated in C1 carbon, only after that reaction the hydroxylation of carbon C5 by COQ6 can occur.
- 2) We have shown that vanillic acid (VA) can bypass COQ6 defects in cells restoring Electron flow in the RC and ATP synthesis. VA can also normalize cytosolic ROS production in COQ6-deficient cells, whereas CoQ supplementation cannot.
- 3) We have determined that both CoQ4 (a short chain analogue of CoQ10) and QS10 (a metabolite of idebenone) may restore electron flow in CoQ deficient cells, while (contrary to what has been published) vitamin K2 is not active.

Overall these findings identify novel therapeutic approaches for this disease.

Nuovi approcci terapeutici per il deficit di Coenzima Q

Il coenzima Q (CoQ) è un componente cruciale della catena respiratoria mitocondriale (RC), dove trasferisce elettroni dai complessi I e II al complesso III. È anche un cofattore di altre deidrogenasi mitocondriali e un antiossidante essenziale sia a livello mitocondriale che in altri compartimenti subcellulari. La biosintesi del CoQ negli eucarioti è un processo ancora non completamente delineato, che coinvolge almeno 12 geni. Le mutazioni di questi geni causano il deficit primitivo di CoQ, un gruppo clinicamente eterogeneo di condizioni il cui spettro clinico va dai patologie fatali ad esordio neonatale a quadri di encefalopatia isolata o nefropatia ad esordio in età adulta.

I pazienti con carenza di CoQ spesso rispondono alla supplementazione di CoQ, tuttavia il trattamento è ancora problematico a causa della scarsa biodisponibilità del CoQ, e nel lungo periodo osserviamo la progressione della malattia nonostante il trattamento. È quindi importante studiare nuovi approcci terapeutici.

Nel corso del progetto abbiamo utilizzato tecniche di editing del genoma per sviluppare modelli

cellulari di carenza di CoQ. Abbiamo ottenuto diversi risultati importanti:

1) Siamo riusciti a determinare l'esatta sequenza di reazioni biosintetiche negli eucarioti, dimostrando che dopo la condensazione dell'anello aromatico con la coda di poliisoprene catalizzata da COQ2, il precursore viene decarbossilato e idrossilato in posizione C1. Solo dopo questa reazione può avvenire l'idrossilazione del carbonio C5 da parte di COQ6.

2) Abbiamo dimostrato che l'acido vanillico (VA) può bypassare i difetti di COQ6 ripristinando il flusso di elettroni nella RC e la sintesi di ATP. Il VA può anche normalizzare la produzione di ROS citosolici, mentre la supplementazione con CoQ è solo parzialmente efficace.

3) Abbiamo determinato che sia il CoQ4 (un analogo a catena corta del CoQ10) sia il QS10 (un metabolita dell'idebenone) possono ripristinare il flusso di elettroni nelle cellule carenti di CoQ, mentre (contrariamente a quanto è stato pubblicato) la vitamina K2 non è attiva.

Complessivamente questi risultati identificano nuovi approcci terapeutici per questa malattia.

1: Acosta Lopez MJ, Trevisson E, Canton M, Vazquez-Fonseca L, Morbidoni V, Baschiera E, Frasson C, Pelosi L, Rascalou B, Desbats MA, Alcázar-Fabra M, Ríos JJ, Sánchez-García A, Basso G, Navas P, Pierrel F, Brea-Calvo G, Salviati L. Vanillic Acid Restores Coenzyme Q Biosynthesis and ATP Production in Human Cells Lacking COQ6. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Jul 10;2019:3904905.

2: Cerqua C, Casarin A, Pierrel F, Vazquez Fonseca L, Viola G, Salviati L, Trevisson E. Vitamin K2 cannot substitute Coenzyme Q(10) as electron carrier in the mitochondrial respiratory chain of mammalian cells. *Sci Rep*. 2019 Apr 25;9(1):6553.

3: Giorgio V, Schiavone M, Galber C, Carini M, Da Ros T, Petronilli V, Argenton F, Carelli V, Acosta Lopez MJ, Salviati L, Prato M, Bernardi P. The idebenone metabolite QS10 restores electron transfer in complex I and coenzyme Q defects. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*. 2018 Sep;1859(9):901-908.

Malattie Mitocondriali

Coordinator: Luca Scorrano

Partner: Leonardo Salviati, Valerio Carelli, Paolo Bernardi

Duration (N. Years): 3

Starting year: 2014

Telethon Project (nr):

GGP14187

Disease Name:

Mitochondrial Diseases

Keywords:

Mitochondrial disorders, CoQ deficiency, Bypass therapy