

1. DATOS BÁSICOS DEL TFG:

Título: Encefalopatía asociada a las deficiencias primarias en coenzima Q

Descripción general (resumen y metodología):

Las deficiencias primarias en coenzima Q son enfermedades mitocondriales raras de herencia autosómica recesiva causadas por mutaciones bialélicas en alguno de los genes implicados en la biosíntesis de CoQ. Hasta la fecha, se han identificado variantes patogénicas que afectan a los genes PDSS1, PDSS2, COQ2, COQ4, COQ5, COQ6, COQ7, ADCK2, COQ8A, COQ8B y COQ9 (1-3). Este grupo podría ampliarse también a variantes patogénicas en HPDL, tras la evidencia reciente que identifica esta proteína como implicada en la biosíntesis de CoQ (4). Desde el punto de vista clínico, la deficiencia primaria de CoQ10 (MIM 607426) se caracteriza por una marcada heterogeneidad fenotípica. Tradicionalmente, se han descrito cinco fenotipos principales: 1) encefalomiopatía; 2) ataxia cerebelosa; 3) forma multisistémica infantil; 4) miopatía aislada; y 5) nefropatía (1-3). Entre las manifestaciones neurológicas, las afectaciones del sistema nervioso más frecuentes y clínicamente relevantes son la encefalopatía y la ataxia cerebelosa.

La suplementación oral con altas dosis de CoQ₁₀ constituye la principal opción terapéutica disponible para pacientes con deficiencias primarias de CoQ. Sin embargo, la respuesta clínica a este tratamiento es altamente variable y, menos del 30% de los pacientes tratados con CoQ₁₀ exógena muestran una mejora clínica significativa, con limitaciones particulares en casos con síntomas neurológicos (1,5). El conocimiento detallado de la vía biosintética de la CoQ ha permitido el desarrollo de terapias alternativas dirigidas a estimular la síntesis endógena de CoQ. Entre ellas, destacan los análogos del ácido 4-hidroxibenzoico (4-HB), que presentan una mayor biodisponibilidad que la CoQ₁₀ y el propio 4-HB que ha sido validado como estrategia terapéutica en deficiencias asociadas a mutaciones en COQ2 en modelos murinos y en humanos (6, 7). No obstante, estas aproximaciones terapéuticas presentan una importante limitación: su eficacia depende del tipo de defecto enzimático y del punto específico de la vía biosintética afectado, lo que restringe su aplicabilidad a determinados subgrupos de pacientes. Se pone de manifiesto la necesidad urgente de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a las deficiencias de CoQ. En este contexto, la identificación de dianas terapéuticas célula-específicas y la validación de intervenciones en modelos preclínicos representan una aproximación prometedora para avanzar hacia terapias más eficaces y personalizadas.

Tipología: Trabajos experimentales, de toma de datos de campo o de laboratorio.

Objetivos planteados:

Hito:

Caracterizar nuevos modelos de deficiencia primaria en coenzima Q para su validación como plataformas preclínicas.

Objetivos planteados:

1. Evaluación del metabolismo de coenzima Q, para ello se determinarán: los niveles CoQ₁₀ por HPLC con detector EC siguiendo el método descrito (8); y los niveles de proteínas de la ruta de la biosíntesis de CoQ por western blot usando anticuerpos frente a COQ2, COQ3, COQ5, COQ6, COQ7, COQ8 y COQ9 (9).
2. Caracterización estructural y celular del sistema nervioso central. Los cambios morfológicos en el sistema nervioso central se identificarán mediante microtomografía de rayos X. Los peces de 30 dpf se fijarán en formalina, se teñirán con ácido fosfotúngstico (PTA) y posteriormente se incluirán en JB4+. Las muestras se colocarán en tubos plásticos de aproximadamente 1 mm de diámetro para la adquisición de datos de microtomografía computarizada de rayos X. El sistema se operará a 40 kV con una resolución de 0,8 µm por

vóxel.

Bibliografía básica:

Bibliografía básica

1. Emmanuele V, et al. doi:10.1001/archneurol.2012.206
2. Awad AM, et al. doi:10.1042/EBC20170106
3. Alcázar-Fabra M, et al. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2021.02.046
4. Banh RS, et al. doi:10.1038/s41586-021-03865-w.
5. Wang Y, et al. doi:10.1111/jcmm.1315
6. Ignatenko O, et al. doi:10.1038/s41467-017-01859-9
7. Bélanger M, et al. doi:10.1016/j.cmet.2011.08.016
8. Luna-Sánchez M, et al. doi:10.15252/emmm.201404632
9. Díaz-Casado ME, et al. doi:10.1016/j.bbadis.2024.167283

Recomendaciones y orientaciones para el estudiante:

El estudiante tiene que comprometerse a aprender y realizar las técnicas propuestas, tener capacidad de análisis de los resultados, y participar en la toma de decisiones.

El conocimiento de la lengua extranjera (inglés) es importante para leer artículos científicos y realizar su análisis crítico. La representación y el análisis de los datos se realizarán con el programa GraphPad Prism 9. Capacidad para trabajar en equipo, iniciativa y espíritu emprendedor.

Plazas: 1

2. DATOS DEL TUTOR/A:

Nombre y apellidos: IRYNA RUSANOVA RUSANOVA

Ámbito de conocimiento/Departamento: BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR I

Correo electrónico: irusanova@ugr.es

3. COTUTOR/A DE LA UGR (en su caso):

Nombre y apellidos: MARÍA ELENA DÍAZ CASADO

Ámbito de conocimiento/Departamento: FISIOLOGÍA

Correo electrónico: elenadiaz@ugr.es

4. COTUTOR/A EXTERNO/A (en su caso):

Nombre y apellidos:

Correo electrónico:

Nombre de la empresa o institución:

Dirección postal:

Puesto del tutor en la empresa o institución:

Centro de convenio Externo:

5. DATOS DEL ESTUDIANTE:

Nombre y apellidos: Paula García Álvarez

Correo electrónico: pagaralva@correo.ugr.es

Encefalopatía asociada a las deficiencias primarias en coenzima Q

Descripción general (resumen y metodología)

Las deficiencias primarias en coenzima Q son enfermedades mitocondriales raras de herencia autosómica recesiva causadas por mutaciones bialélicas en alguno de los genes implicados en la biosíntesis de CoQ. Hasta la fecha, se han identificado variantes patogénicas que afectan a los genes *PDSS1*, *PDSS2*, *COQ2*, *COQ4*, *COQ5*, *COQ6*, *COQ7*, *ADCK2*, *COQ8A*, *COQ8B* y *COQ9* (1-3). Este grupo podría ampliarse también a variantes patogénicas en *HPDL*, tras la evidencia reciente que identifica esta proteína como implicada en la biosíntesis de CoQ (4). Desde el punto de vista clínico, la deficiencia primaria de CoQ10 (MIM 607426) se caracteriza por una marcada heterogeneidad fenotípica. Tradicionalmente, se han descrito cinco fenotipos principales: 1) encefalomiopatía; 2) ataxia cerebelosa; 3) forma multisistémica infantil; 4) miopatía aislada; y 5) nefropatía (1-3). Entre las manifestaciones neurológicas, las afectaciones del sistema nervioso más frecuentes y clínicamente relevantes son la encefalopatía y la ataxia cerebelosa.

La suplementación oral con altas dosis de CoQ₁₀ constituye la principal opción terapéutica disponible para pacientes con deficiencias primarias de CoQ. Sin embargo, la respuesta clínica a este tratamiento es altamente variable y, menos del 30% de los pacientes tratados con CoQ₁₀ exógena muestran una mejora clínica significativa, con limitaciones particulares en casos con síntomas neurológicos (1,5). El conocimiento detallado de la vía biosintética de la CoQ ha permitido el desarrollo de terapias alternativas dirigidas a estimular la síntesis endógena de CoQ. Entre ellas, destacan los análogos del ácido 4-hidroxibenzoico (4-HB), que presentan una mayor biodisponibilidad que la CoQ₁₀ y el propio 4-HB que ha sido validado como estrategia terapéutica en deficiencias asociadas a mutaciones en *COQ2* en modelos murinos y en humanos (6, 7). No obstante, estas aproximaciones terapéuticas presentan una importante limitación: su eficacia depende del tipo de defecto enzimático y del punto específico de la vía biosintética afectado, lo que restringe su aplicabilidad a determinados subgrupos de pacientes. Se pone de manifiesto la necesidad urgente de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a las deficiencias de CoQ. En este contexto, la identificación de dianas terapéuticas célula-específicas y la validación de intervenciones en modelos preclínicos representan una aproximación prometedora para avanzar hacia terapias más eficaces y personalizadas.

Hito:

Caracterizar nuevos modelos de deficiencia primaria en coenzima Q para su validación como plataformas preclínicas.

Objetivos planteados:

1. Evaluación del metabolismo de coenzima Q, para ello se determinarán: los niveles CoQ₁₀ por HPLC con detector EC siguiendo el método descrito (8); y los niveles de proteínas de la ruta de la biosíntesis de CoQ por western blot usando anticuerpos frente a COQ2, COQ3, COQ5, COQ6, COQ7, COQ8 y COQ9 (9).

2. Caracterización estructural y celular del sistema nervioso central. Los cambios morfológicos en el sistema nervioso central se identificarán mediante microtomografía de rayos X. Los peces de 30 dpf se fijarán en formalina, se teñirán con ácido fosfotúngstico (PTA) y posteriormente se incluirán en JB4+. Las muestras se colocarán en tubos plásticos de aproximadamente 1 mm de diámetro para la adquisición de datos de microtomografía computarizada de rayos X. El sistema se operará a 40 kV con una resolución de 0,8 μm por vóxel.

Bibliografía básica

1. Emmanuele V, et al. doi:10.1001/archneurol.2012.206
2. Awad AM, et al. doi:10.1042/EBC20170106
3. Alcázar-Fabra M, et al. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2021.02.046
4. Banh RS, et al. doi:10.1038/s41586-021-03865-w.
5. Wang Y, et al. doi:10.1111/jcmm.1315
6. Ignatenko O, et al. doi:10.1038/s41467-017-01859-9
7. Bélanger M, et al. doi:10.1016/j.cmet.2011.08.016
8. Luna-Sánchez M, et al. doi:10.15252/emmm.201404632
9. Díaz-Casado ME, et al. doi:10.1016/j.bbadis.2024.167283

Recomendaciones y orientaciones para el estudiante

El estudiante tiene que comprometerse a aprender y realizar las técnicas propuestas, tener capacidad de análisis de los resultados, y participar en la toma de decisiones.

El conocimiento de la lengua extranjera (inglés) es importante para leer artículos científicos y realizar su análisis crítico. La representación y el análisis de los datos se realizarán con el programa GraphPad Prism 9. Capacidad para trabajar en equipo, iniciativa y espíritu emprendedor.