

9th Conference of The International Coenzyme Q₁₀ Association

21. – 24. jún 2018, New York, USA

Gvozdzjaková A

Komenského Univerzita v Bratislave, Lekárska fakulta, Farmakobiochemické laboratórium III. internej kliniky, Bratislava, Slovenská republika

V dňoch 21. – 24. júna 2018 sa konala 9th Conference of The International Coenzyme Q₁₀ Association (ICoQA), v New Yorku, USA.

Prezident ICoQA, profesor Plácido Navas, venoval plenárnu prednášku profesorovi Frederick Loring Crane *in memoriam*, ktorý objavil koenzým Q₁₀ (CoQ₁₀) v roku 1957. V rámci plenárnej prednášky uviedol našu novú monografiu, v ktorej je spoluautorom: *Recent Advances in Mitochondrial Medicine and Coenzyme Q₁₀*, eds. Anna Gvozdzjaková (Slovensko), Germaine Cornelissen (USA), Ram B. Singh (India), vydavateľ NOVA Science, New York, USA, 2018. Monografia je venovaná *in memoriam* štyrom svetovo známym lekárom a špecialistom, ktorí významne prispeli k rozvoju mitochondriálnej medicíny a koenzýmu Q₁₀, ako aj k jeho podpornej liečbe u rôznych chorôb pacientov:

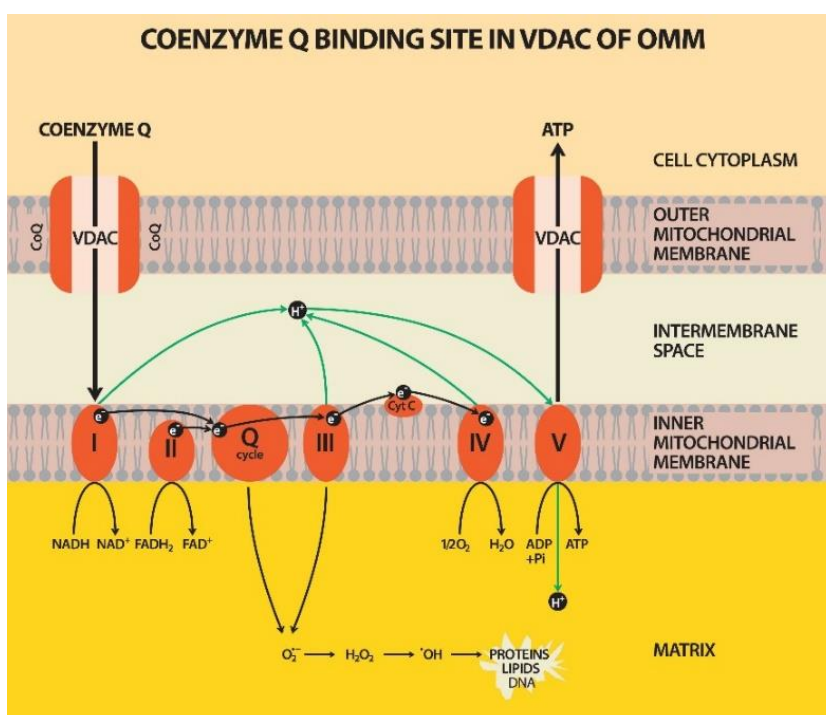
1. Profesor MUDr. Ján Gvozdzjak, DrSc. (Slovensko), expert WHO v oblasti kardiomyopatií, zakladateľ mitochondriálnej medicíny na Slovensku, nás navždy opustil v roku 2000;
2. Profesor Frederick Loring Crane (USA), objaviteľ CoQ₁₀, nás navždy opustil v roku 2016;
3. Profesor Franz Halberg, PhD. (USA), známy vo svete ako „otec chronobiológie“, nás navždy opustil v roku 2013;
4. Profesor MUDr. Miroslav Mikulecký, DrSc. (Slovensko), špecialista v oblasti chronobiológie a štatistiky, nás navždy opustil v roku 2015.

Koenzým Q₁₀ s antioxidantnými vlastnosťami je esenciálny pre transport elektrónov a tvorbu energie v mitochondriách. V organizme existuje v radikálovej forme (*ubichinol*), ktorá tvorí približne 90 % a 10 % tvorí oxidovaná forma (*ubichinón*). Znížená tvorba CoQ₁₀ v organizme je jedným z hlavných faktorov poškodenia funkcie mitochondrií a tvorby energie vo forme adenosín trifosfátu (ATP) cestou oxidácie fosforylácie, čo sa prejavuje v poruchách mitochondrií, prípadne v mitochondriálnych chorobách. Primárny nedostatok CoQ₁₀

u pacientov bol dokázaný na genetickej úrovni, sekundárny nedostatok CoQ₁₀ pri viacerých chorobách, ako sú mitochondriálne encefalomyopatie, myopatie, atrofia cerebellum, pri autizme, pri kardiovaskulárnych chorobách, niektorých formách zlyhania obličiek, pri nefrotickom syndróme, pri starnutí a iných chorobách (1, 2, 3, 4).

Na tejto konferencii odznelo 46 prednášok a 40 posterov s riadenou diskusiou. O priaznivom účinku CoQ₁₀ u pacientov s kardiovaskulárnymi chorobami odznelo niekoľko prednášok. **Matsuzawa Y** z Japonska (5) referoval o významnom zlepšení periférnej funkcie endotelu u pacientov so zlyhávajúcym srdcom a s redukovanou ejekčnou frakciou (EF < 40 %), ktorým podávali 400 mg ubichinolu denne počas troch mesiacov. **Pepe S** z Austrálie (6) referoval o redukovanej koncentrácii CoQ₁₀, celkového glutatiónu, zníženej aktivite jednotlivých komplexov I – IV respiračného reťazca mitochondrií a enzýmov Krebsovho cyklu v ľavej komore srdca. **Rosenfeldt F** z Austrálie (7) referoval o vedľajších nežiaducich účinkoch statínov na stratu pamäti u pacientov. Uviedol, že spolu so statínmi je potrebné užívať denne 200 mg CoQ₁₀ ako prevenciu, prípadne redukcii straty pamäti, indukovanú účinkom statínov. **Tiano L** z Talianska (8) poukázal na význam podpornej liečby s 200 mg ubichinolu/deň u pacientov s dysfunkciou endotelu. Suplementácia s ubichinolom je dôležitá nielen v sekundárnej prevencii kardiovaskulárnej choroby u pacientov, ale aj v primárnej prevencii vzniku kardiovaskulárnej choroby u zdravých rizikových subjektov.

Siera F z USA (9) poukázal na novú interdisciplinárnu oblasť „Geroscience“, ktorej cieľom je pochopiť vzťahy medzi starnutím a chorobami, ktoré sú spojené so starnutím. Túto prednášku doplnil **López-Lluch G** zo Španielska (10), ktorý poukázal na dysfunkciu mitochondrií a redukcii koncentrácie



Obrázok 1 Predpokladané nové väzbové miesto CoQ vo VDAC vonkajšej membráne mitochondrií

CoQ – koenzým Q; VDAC – aniónový kanál závislý od napätia; ATP – adenosín trifosfát; ADP – adenosín difosfát; Pi – anorganický fosfor; I, II, III, IV, V – komplexy respiračného reťazca; H⁺ – protón; e⁻ – elektrón; Q-cycle – cyklus koenzýmu Q; Cyt c – cytochróm c; NADH – redukovaný nikotínamid adenín dinukleotid; NAD⁺ – nikotínamid adenín dinukleotid; FADH₂ – redukovaný flavín adenín dinukleotid; FAD⁺ – flavín adenín dinukleotid; O₂⁻ – superoxidový radikál; H₂O₂ – peroxid vodíka; OH[•] – hydroxylový radikál; H₂O – voda; O₂ – molekula kyslíka

CoQ₁₀ v organizme pri chronických chorobách, spojených so starnutím, ako je neurodegenerácia, osteoporóza, metabolický syndróm a diabetes. Suplementácia s CoQ₁₀ môže zmierniť príznaky starnutia, prípadne spomaliť progres týchto chorôb. U pacientov s chronickým únavovým syndrómom, podporná liečba s koenzýmom Q₁₀ mala priaznivý účinok na zníženie, prípadne odstránenie chronickej únavy, pri denných dávkach 100 a 150 mg CoQ₁₀ počas troch mesiacov (**Watanabe Y** z Japonska) (11).

S profesorom **Crane FL** máme niekoľko spoločných publikácií. Na základe našich priaznivých výsledkov o účinku redukovaného CoQ₁₀ u detí s autizmom vyslovil hypotézu o novom väzbovom mieste CoQ₁₀ cez VDAC (Volt Dependent Anion Channel) vo vonkajšej membráne mitochondrií (**obrázok 1**) (4).

K štandardným metódam zistenia funkcií mitochondrií u pacientov patrí invazívna metóda – biopsia kostrového svalu. V ostatných rokoch bola vyvinutá nová, neinvazívna respirometrická metóda na zistenie funkcie komplexov respiračného reťazca mitochondrií a oxidačnej fosforylácie v izolovaných trombocytoch. High-resolution respirometria predstavuje citlivú techniku na stanovenie dysfunkcie mitochondrií (12, 13, 14).

V izolovaných trombocytoch pacientov s diabetes typu 2, Alzheimerovej, Parkinsonovej (15), Huntingtonovej chorobe a migrenózných bolestiach hlavy sa zistila znížená aktivita komplexu I. respiračného reťazca mitochondrií (16) u depresívnych pacientov respirácia mitochondrií v trombocytoch bola znížená (17). U pacientov na terapii statínmi bola dokázaná znížená respirácia na úrovni komplexu I. (18). V trombocytoch pacientov so septickým a kardiálnym šokom aktivity komplexov respiračného reťazca boli redukované od 20 – 65 % (19).

Z nášho pracoviska som prezentovala výsledky respirometrických meraní vlastností mitochondrií v izolovaných trombocytoch u zdravých mladých dobrovoľníkov. Zistili sme štatisticky významný korelačný vzťah medzi funkciou mitochondrií a koncentráciou CoQ₁₀ v plazme u zdravých subjektov (20).

Na základe súčasných poznatkov o použití neinvazívnej respirometrickej metódy na zistenie funkcie mitochondrií v izolovaných trombocytoch predpokladáme, že táto metóda a stanovenie koncentrácie CoQ₁₀ by sa mohli použiť ako potenciálny nový bioenergetický marker funkcie mitochondrií v izolovaných trombocytoch u pacientov s rôznymi chorobami.

Springer, Netherlands, 2008

HERBA, Slovensko, 2017

NOVA, USA, 2018

Obrázok 2 Naše monografie o Mitochondriálnej medicíne a Koenzýme Q₁₀

Na požiadanie prezidenta Tishcon Corp., Chopra RK, s ktorými naše pracovisko spolupracuje 20 rokov, zhrnuli sme výsledky 20-ročnej spolupráce o účinku hydrosolubilného CoQ₁₀ (Q-GEL®), ktoré som prezentovala na tejto konferencii (21). V experimentálnych aj v klinických projektoch sme zistili vysokú biologickú dostupnosť Q-GEL®.

V experimentálnych modeloch mitochondriálnej Alzheimerovej choroby (MAD), mitochondriálnej adjuvantnej artritídy (MAA), mitochondriálnej Huntingtonovej choroby (MHD) aplikovaný CoQ₁₀ (hydrosolubilný alebo liposolubilný) zlepšil funkciu mitochondriálneho respiračného reťazca a tvorbu ATP v rôznych orgánoch. Na zvýšenie aktivity respiračného reťazca mitochondrií a tvorbu ATP mali priaznivý vplyv omega-3-PUFA, konjugovaná kyselina linolová a L-karnitín. V chronobiologických štúdiách sme zistili biologické hodiny, semicirkadiánne rytmy CoQ₁₀ – „Q₁₀-CLOCK“ v mitochondriách jednotlivých orgánov u potkanov.

V klinických projektoch Tishcon Corp. sme preukázali priaznivý účinok Q-GEL® u detí (od 6 mesiacov do 17 rokov) s metabolickými ochoreniami ako doplnkovou liečbou. U pacientov s chronickou chorobou srdca, ako aj u pacientov s nefropatiou sme zistili priaznivý trojmesačný účinok Q-GEL® v denných dávkach 240 mg CoQ₁₀. U pacientov s astma bronchiale bolo možné znížiť denné dávky kortikosteroidov pri zachovaní funkčnej kapacity pľúc, pri denných dávkach 120 mg Q-GEL®, počas 4 – 16 týždňov doplnkovej liečby. U pacientov s diabetes mellitus 2. typu s kardiologickými komplikáciami sme zistili priaznivý účinok pri kombinácii 60 mg CoQ₁₀,

50 mg kyseliny alfa-lipoovej a 200 mg vitamínu E denne, po troch mesiacoch doplnkovej liečby. U pacientov s poruchou plodnosti sa zlepšili parametre spermogramu po doplnkovej liečbe CARNI-Q-NOL® (50 mg ubiquinol + 440 mg L-karnitín fumarát + 110,29 mg vitamín E + 12 mg vitamín C/1 kapsula) v denných dávkach tri kapsule.

Tehotenstvá u partneriek sa potvrdili u 45 % žien, po 4 – 6 mesiacoch doplnkovej terapie u mužov s poruchou plodnosti s CARNI-Q-NOL®. V inej štúdii sme sa zamerali na účinok adjuvantnej liečby s Li-QH® (lipozomálnym tekutým ubiquinolom) u detí s autizmom. Po troch mesiacoch podpornej liečby v denných dávkach 2 x 50 mg ubiquinolu sa zlepšila komunikácia detí, spánok, prijímanie potravy, hra s inými deťmi, bola dokázaná znížená agresivita u detí. Výsledky týchto štúdií sme publikovali v domácich a zahraničných odborných časopisoch, ako aj v našich monografiách (1, 2, 3) (obrázok 2).

Záver

9th Conference of the International Coenzyme Q₁₀ Association v NY, USA, 2018 priniesla nové poznatky z viacerých oblastí: Bioenergetika mitochondrií; Biosyntéza CoQ; Význam CoQ₁₀ v signalizácii reaktívnych druhov kyslíka; Deficit CoQ₁₀ a mitochondriálne myopatie; Kardiovaskulárne choroby a CoQ₁₀; Význam CoQ₁₀ v zdravom starnutí; Klinický benefit koenzýmu Q₁₀; Genetická regulácia a epigenetika; Význam CoQ₁₀ v bunkovej homeostáze.

K novým poznatkom patrí aplikácia neinvazívnej metódy k respirometrickej analýze funkcií mitochondrií v izolovaných trombocytoch. Uvedenú metódu a stanovenie koncentrácie CoQ₁₀ by bolo vhodné doplniť o ďalšie skupiny pacientov v kardiológii, u pacientov pred transplantáciou srdca, prípadne u pacientov, žijúcich s transplantovaným a umelým srdcom. Predpokladáme, že táto metóda a stanovenie koncentrácie CoQ₁₀ by sa mohli použiť ako potenciálny nový bionegetický marker funkcie mitochondrií v izolovaných trombocytoch u pacientov s rôznymi chorobami.

Prezentácia našich 20-ročných výsledkov o účinku koenzýmu Q₁₀ v rôznych experimentálnych modeloch, ako aj u pacientov s chorobami spojenými s poškodením funkcie mitochondrií jednotlivých orgánov, poskytla komplexnejší pohľad na priaznivý účinok podpornej a cielej liečby s CoQ₁₀. Ďalšie štúdie o účinku rôznych typov CoQ₁₀, aj v oblasti kardiológie, môžu priniesť odpoveď na nedoriešené otázky.

Literatúra

- Gvozdzjakova A. Mitochondrial Medicine, Mitochondrial metabolism, Diseases, Diagnosis and Therapy. Netherlands: Springer; 2008:409.
- Gvozdzjaková A, et al. Mitochondriálna medicína a koenzým Q₁₀. Bratislava: HERBA; 2017:228.
- Gvozdzjakova A, Cornélissen G, Singh RB (eds.). Recent Advances in Mitochondrial Medicine and Coenzyme Q₁₀. USA: NOVA Science; 2018:418.
- Gvozdzjakova A, Kucharska J, Ostatnikova D, et al. Ubiquinol improves symptoms in children with autism. HINDAWI, Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2014; Article ID 798957.
- Matsuzawa Y. Ubiquinol improves endothelial function in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A randomized double-blind placebo-controlled cross-over study. 9th Conference of The International Coenzyme Q₁₀ Association, New York, NY, USA, June 21-24, 2018; Abstracts book: 29.
- Pepe S. Mitochondria in human systolic heart failure. 9th Conference of The International Coenzyme Q₁₀ Association, New York, NY, USA, June 21-24, 2018, Abstracts book: 30-31.
- Rosenfeldt F, Tan B, Ou R, Sough C. Statins and cognitive decline: Coenzyme Q10 as a potential therapeutic strategy. 9th Conference of The International Coenzyme Q₁₀ Association, New York, NY, USA, June 21-24, 2018, Abstracts book: 32-33.
- Sabbatinelli J, Orlando P, Cirilli H, et al. Impact of ubiquinol supplementation on endothelial function in healthy subjects with moderate cardiovascular disease development. 9th Conference of The International Coenzyme Q₁₀ Association, New York, NY, USA, June 21-24, 2018, Abstract book: 42.
- Sierra F. Geroscience, an alternative venue towards healthy aging. 9th Conference of The International Coenzyme Q₁₀ Association, New York, NY, USA, June 21-24, 2018, Abstract book: 39.
- López-Lluch G. Coenzyme Q in age-related chronic diseases. 9th Conference of The International Coenzyme Q₁₀ Association, New York, NY, USA, June 21-24, 2018, Abstracts book: 41.
- Watanabe Y, Sasaki AT, Watanabe K, et al. Beneficial effect of 12-week ubiquinol-10 supplementation on fatigue, sleep, and oxidative stress in vivo biodistribution and PET imaging of ¹¹C-labeled ubiquinol-10 and ubiquinone-10. 9th Conference of The International Coenzyme Q₁₀ Association, New York, NY, USA, June 21-24, 2018, Abstract book: 47-48.
- Gnaiger E, Kuznetsov AV, Schneeberger S, et al. Mitochondria in the cold. In: Heldmaier G, Klingenspor M, eds. Life in the Cold. Heidelberg, Berlin, New York: Springer; 2000:431-442.
- Pesta D, Gnaiger E. High-resolution respirometry: OXPHOS protocols for human cells and permeabilized fibers from small biopsies of human muscle. Methods Mol Biol, 2012;810:25-58.
- Sumbalova Z, Garcia-Souza LF, Velika B, et al. Respirometric analysis of mitochondrial function in human blood cells. In: Gvozdzjakova A, Cornélissen G, Singh RB. Recent Advances in Mitochondrial Medicine and Coenzyme Q₁₀. USA: ANOVA Science; 2018:255-268.
- Haas RH, Nasirian F, Nakano K, et al. Low platelet mitochondrial complex I and complex II/III activity in early untreated Parkinson's disease. Ann Neurol, 1995; <https://doi.org/10.1002/ana.410370604>.
- Zharikov S, Shiva S. Platelet mitochondrial function: from regulation of thrombosis to biomarker of diseases. Biochem Soc Transact, 2013;41/1:118-123.
- Hroudova J, Fisar Z, Kitzlerova E, et al. Mitochondrial respiration in blood platelets of depressive patients. Mitochondrion, 2013;13:795-800.
- Vevera J, Fisar Z, Nekovarova T, et al. Statin-induced changes in mitochondrial respiration in blood platelets in rats and human with dyslipidemia. Physiol Res 2016; 65:777-788.
- Protti A, Fortunato F, Artoni A, et al. Platelets mitochondrial dysfunction in critically ill patients: comparison between sepsis and cardiogenic shock. Critical Care 2015; 19:39. DOI 10.1186/s13054-015-0762-7.
- Nemec M, Gvozdzjakova A, Kucharska J, et al. A new non-invasive method for respirometric analysis of mitochondrial function and coenzyme Q₁₀ estimation in platelets. Abstracts book: 9th Conference of The International Coenzyme Q₁₀ Association, New York, NY, USA, June 21-24, 2018:81-82.
- Gvozdzjakova A, Kucharska J, Cornélissen G, et al. Beneficial effects of hydrosoluble coenzyme Q₁₀. 20 Years of cooperation with Dr. Raj K Chopra, Tishcon Corp., USA. Abstracts book: 9th Conference of The International Coenzyme Q₁₀ Association, New York, NY, USA, June 21-24, 2018:79-80.