

## Koenzym Q10, Ubichinon (ang. ubiquinone), CoQ10

### Pomysł:

Każda żywa komórka naszego organizmu posiada mitochondria, bez których nie byłaby zdolna do życia. Organella te stanowią centra energetyczne. Nie tylko odpowiadają za produkcję kluczowej dla życia cząsteczki APT, ale również kontrolują procesy apoptozy, wewnątrzkomórkowej równowagi wapnia oraz kilka innych procesów. W związku z produkcją ATP, mitochondria są miejscem generującym reaktywne formy tlenu i wolne rodniki, które mogą czynić spustoszenie w komórkach. Zaburzenia w procesach naprawczych i przeciwdziałających stresowi oksydacyjnemu lub poważne uszkodzenie mitochondriów stały się jednymi z teorii o przyczynach rozwoju SLA (stwardnienie zanikowe boczne - sclerosis lateralis amyotrophica). Teorie te znalazły również mocne fundamenty w badaniach wykazujących zaburzenia w pracy i wyglądzie mitochondriów zarówno u pacjentów cierpiących na SLA, jak i w przypadku modeli zwierzęcych tej choroby.<sup>1-5</sup> W związku z tymi danymi wysnuto przypuszczenie, że wspomnienie funkcji tych organelli może przynieść realne korzyści w leczeniu tej choroby. Koenzym Q10 (CoQ10) jest jednym z preparatów mających osiągnąć ten cel.

### Mechanizm działania:

CoQ10 jest małą cząsteczką występującą naturalnie w komórkach. Jej zadaniem jest przenoszenie zarówno protonów, jak i elektronów. Stanowi jeden z elementów łańcucha transportu elektronów, który jest kluczowy dla produkcji ATP w mitochondriach<sup>6</sup>.

W przypadku terapii SLA cząsteczka ta ma pełnić dwie funkcje. Po pierwsze ma ona na celu wspomóc funkcję mitochondriów. Po drugie dowiedziono, że CoQ10 jest skutecznym zmiataczem wolnych rodników (usuwa wolne rodniki) i chroni przeciwko stresowi oksydacyjnemu<sup>7-12</sup>.

Neuroochronny wpływ CoQ10 został potwierdzony w badaniach nad zwierzęcymi modelami badawczymi (w tym modelami SLA) w kilku niezależnych badaniach<sup>7,13</sup>. Jednak jedno z doświadczeń nie potwierdziło tych wyników i administracja dużych dawek związku nie wpłynęła znacząco na postępy choroby u cierpiących na SLA myszy<sup>14</sup>.

CoQ10 jest również testowany jako lek na choroby Parkinsona i Huntingtona<sup>15</sup>. Dodatkowo warto nadmienić, że u niektórych pacjentów chorujących na SLA stwierdzono podwyższony poziom utlenionej formy koenzymu w plazmie, skorelowany z czasem trwania choroby. Interpretuje się to jako potwierdzenie przebiegu procesów stresu oksydacyjnego w czasie trwania choroby<sup>16</sup>. Inne doświadczenie nie potwierdziło jednak tej obserwacji na próbkach serum pobranych od pacjentów<sup>17</sup>.

### Próby kliniczne:

Przeprowadzono kilka prób klinicznych na efektem terapii CoQ10 na pacjentach z SLA. Pierwsza z nich dotyczyła 31 osób chorujących na SLA, przyjmujących po 3000 mg związku dziennie przez 8 miesięcy. Głównym celem badania była ocena bezpieczeństwa zastosowanej terapii. Lek był dobrze tolerowany i przy tak dużych dawkach nie zaobserwowano efektów ubocznych niebezpiecznych dla pacjentów<sup>18</sup>.

Druga próba była podzielona na 2 etapy. W czasie pierwszego z nich porównano dwie dawki leku (1800 i 2700 mg dziennie, po 35 pacjentów na grupę). W czasie drugiego etapu porównano wyselekcjonowaną dawkę leku (2700 mg dziennie) z placebo (po 75 pacjentów na grupę). W obu przypadkach czas trwania leczenia wynosił 9 miesięcy, a pacjentów porównywano za pomocą ALSFRS-R (ALS functional rating scale - skala oceny czynnościowej stosowana w SLA). U chorych nie zaobserwowano przeciwwskazań do stosowania terapii pod względem bezpieczeństwa i tolerancji terapii. Niestety nie udało się zaobserwować pozytywnego wpływu CoQ10 na postępy choroby<sup>10,19</sup>.

W 2016 roku rozpoczęła się kolejna próba kliniczna, która poza CoQ10 uwzględnia w terapii wiele innych związków, w tym białka soi, antyoksydanty, triglicerydy, kreatynę, aminokwasy, witaminy i minerały. Terapia nosi nazwę reżim Lunasin (Lunasin Regimen). Próba odbywa się w Stanach

Zjednoczonych Ameryki. Rekrutacja nie jest już prowadzona (stan na lipiec 2016 roku). Wyniki otrzymane od osób przechodzących terapię zostaną porównane do danych historycznych<sup>20</sup>.

#### Bibliografia:

1. Jung, C., Higgins, C. M. J. & Xu, Z. Mitochondrial electron transport chain complex dysfunction in a transgenic mouse model for amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurochem.* **83**, 535–545 (2002).
2. Kawamata, H. & Manfredi, G. Mitochondrial dysfunction and intracellular calcium dysregulation in ALS. *Mech. Ageing Dev.* **131**, 517–526 (2010).
3. Magrané, J. & Manfredi, G. Mitochondrial function, morphology, and axonal transport in amyotrophic lateral sclerosis. *Antioxid. Redox Signal.* **11**, 1615–1626 (2009).
4. Martin, L. J. Biology of Mitochondria in Neurodegenerative Diseases. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* **107**, 355–415 (2012).
5. Sasaki, S. & Iwata, M. Mitochondrial alterations in the spinal cord of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **66**, 10–16 (2007).
6. Harvey Lodish *et al.* *Molecular Cell Biology*. (W.H. Freeman and Company, 2007).
7. Beal, M. F. Coenzyme Q10 as a possible treatment for neurodegenerative diseases. *Free Radic. Res.* **36**, 455–460 (2002).
8. Crane, F. L. Discovery of ubiquinone (coenzyme Q) and an overview of function. *Mitochondrion* **7 Suppl**, S2–7 (2007).
9. Crane, F. L. Biochemical functions of coenzyme Q10. *J. Am. Coll. Nutr.* **20**, 591–598 (2001).
10. Kaufmann, P. *et al.* Phase II trial of CoQ10 for ALS finds insufficient evidence to justify Phase III. *Ann. Neurol.* **66**, 235–244 (2009).
11. Lass, A. & Sohal, R. S. Effect of coenzyme Q(10) and alpha-tocopherol content of mitochondria on the production of superoxide anion radicals. *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* **14**, 87–94 (2000).
12. Lenaz, G., Fato, R., Formiggini, G. & Genova, M. L. The role of Coenzyme Q in mitochondrial electron transport. *Mitochondrion* **7 Suppl**, S8–33 (2007).
13. Matthews, R. T., Yang, L., Browne, S., Baik, M. & Beal, M. F. Coenzyme Q10 administration increases brain mitochondrial concentrations and exerts neuroprotective effects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **95**, 8892–8897 (1998).
14. Lucchetti, J. *et al.* A Mouse Model of Familial ALS Has Increased CNS Levels of Endogenous

Ubiquinol9/10 and Does Not Benefit from Exogenous Administration of Ubiquinol10. *PLoS ONE* **8**, (2013).

15. Yang, L. *et al.* Combination Therapy with Coenzyme Q10 and Creatine Produces Additive Neuroprotective Effects in Models of Parkinson's and Huntington's Diseases. *J. Neurochem.* **109**, 1427–1439 (2009).
16. Sohmiya, M. *et al.* An increase of oxidized coenzyme Q-10 occurs in the plasma of sporadic ALS patients. *J. Neurol. Sci.* **228**, 49–53 (2005).
17. Molina, J. A. *et al.* Serum levels of coenzyme Q10 in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neural Transm. Vienna Austria 1996* **107**, 1021–1026 (2000).
18. Ferrante, K. L. *et al.* Tolerance of high-dose (3,000 mg/day) coenzyme Q10 in ALS. *Neurology* **65**, 1834–1836 (2005).
19. Levy, G. *et al.* A two-stage design for a phase II clinical trial of coenzyme Q10 in ALS. *Neurology* **66**, 660–663 (2006).
20. <https://clinicaltrials.gov/>