

Título: APLICACIONES DE SACCHAROMYCES CEREVISIAE EN LA BÚSQUEDA DE TERAPIAS PARA LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES: IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE COMPUESTOS

Nombre: Berenguel Hernández, Aida Maria

Universidad: Universidad Pablo de Olavide

Departamento: Fisiología, anatomía y biología celular

Fecha de lectura: 04/03/2022

Programa de doctorado: Programa de Doctorado en Biotecnología, Ingeniería y Tecnología Química por la Universidad Pablo de Olavide

Dirección:

- > **Director:** PLÁCIDO NAVAS LLORET
- > **Codirector:** CARLOS SANTOS OCAÑA

Tribunal:

- > **presidente:** JUAN CARLOS GARCÍA MAURICIO
- > **secretario:** GLORIA TERESA BREA CALVO
- > **vocal:** José Fernando Reyes Benítez

Descriptores:

- > CIENCIAS DE LA VIDA
- > BIOLOGIA MOLECULAR
- > BIOLOGIA MOLECULAR DE MICROORGANISMOS
- > BIOLOGIA CELULAR

El fichero de tesis ya ha sido incorporado al sistema

- > 630345_1348386.pdf

Localización: BIBLIOTECA DE LA UNIVERSIDAD PABLO DE OLAVIDE

Resumen: La familia de las enfermedades mitocondriales constituye un reto sanitario importante. Aunque son individualmente enfermedades raras, en conjunto suponen un grupo de desórdenes muy frecuente que además muestra una gran heterogeneidad en cuanto a las manifestaciones clínicas. Estas características hacen a las enfermedades mitocondriales difíciles de diagnosticar ya que son enfermedades con manifestaciones clínicas de difícil diferenciación y con orígenes genéticos diferentes. También es difícil estudiar el establecimiento de la enfermedad y sus mecanismos fisiopatológicos ya que suelen existir pocos casos de estudio. Y todo se complica aún más con la terapia, cada enfermedad requiere una estrategia diferente en atención a su origen genético y a su etiología. En esta tesis se ha abordado el problema de la búsqueda de nuevas terapias desde un punto de vista diferente y utilizando como modelo de estudio a la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. El uso del modelo de levadura como modelo general para la investigación de procesos biológicos es muy antiguo, se conoce desde el siglo XIX y fue, por ejemplo, el primer eucariota secuenciado completamente. La

disponibilidad de métodos de todo tipo para su estudio es patente, además de ser reconocido como un microorganismo no patógeno. Particularmente, es muy útil para estudiar enfermedades mitocondriales ya que es un aerobio facultativo que normalmente crece mediante fermentación pero que puede respirar dependiendo de la disponibilidad de fuentes de carbono. Hemos utilizado este modelo para estudiar dos estrategias terapéuticas aplicables a las enfermedades mitocondriales. Se caracterizan por un enfoque distinto, no se tratan de terapias específicas orientadas a una sola enfermedad mitocondrial, sino que son estrategias aplicables a grupos de enfermedades o directamente a la familia completa de las enfermedades mitocondriales.

La primera estrategia es la búsqueda e identificación de nuevas moléculas derivadas de colecciones de extractos naturales con capacidad para eliminar la deficiencia primaria y secundaria de CoQ10 independientemente del origen de la deficiencia. Para ello, hemos diseñado un método de cribado de compuestos basados en la sobreexpresión del gen COQ8 de levadura y lo hemos aplicado a una muestra piloto de 1200 extractos naturales. De los nueve extractos positivos encontrados, tres de ellos se fraccionaron para identificar al menos 6 nuevas moléculas con el potencial de eliminar la deficiencia de CoQ6 en las levaduras, y ocasionada por mutaciones en diversos genes. La segunda estrategia ha sido determinar cuál es el mecanismo que utiliza la molécula NMN para mejorar de forma generalizada la función mitocondrial.

Hemos comprobado que el mononucleótido de nicotinamida (NMN) incrementa la capacidad respiratoria mediante un incremento de la expresión de genes codificados por el ADNmt. Este incremento se produce por la activación, fundamentalmente, de la sirtuina mitocondrial Hst4 que genera una mayor expresión del ADNmt. La remodelación de la población de proteínas unidas al nucleóide mediante la deacetilación de las mismas es el origen de su efecto. En ambos casos, las nuevas moléculas y el NMN no muestran un efecto enfermedad-dependiente, sino que pueden generar una mejora ampliada a diversas causas moleculares.