



# PQQ

## SAL DISÓDICA DE PIRROLOQUINOLINA QUINONA

### ASPECTOS GENERALES

La pirroloquinolina quinona (PQQ) es una ortoquinona heterocíclica aromática, identificada en 1964 por el biólogo estadounidense Jens G. Hauge, como un cofactor importante en los procesos metabólicos de las bacterias. En 1967, los microbiólogos C. Anthony y J. Zatman descubrieron que esta molécula también tenía un papel importante en la deshidratación del alcohol como enzima implicada en la degradación del alcohol, y le dieron el nombre de metoxantina. Unos 15 años después, el biólogo S.A. Salisbury analizó algunos microorganismos y determinó su estructura química exacta. Finalmente, en 2003, el grupo de investigación coordinado por el experto japonés en neurociencia Tadafumi Kato descubrió cómo esta sustancia también estaba presente en roedores y otros mamíferos, incluido el ser humano [1].

La PQQ es una sustancia soluble en agua, normalmente contenida de forma natural en diversos alimentos, principalmente en frutas, como la papaya y el kiwi. Varios tipos de té, verduras, leche (especialmente la leche materna) y algunos productos cárnicos también contienen cantidades importantes de PQQ.

La mayor fuente natural de PQQ está representada por el "natto", un alimento típico japonés, a base de soja fermentada. Sin embargo, la concentración de este compuesto en los alimentos suele ser demasiado baja, por lo que se recomienda su integración a través de productos nutracéuticos [1].

## MECANISMO DE ACCION

Dentro del organismo, la PQQ tiene un papel importante como cofactor enzimático, asumiendo una importancia fundamental en las reacciones de oxidación-reducción, hasta el punto que los científicos la han clasificado como una nueva "vitamina B", al igual que la riboflavina (Vit. B2) y niacina (Vit. B3) con la que es estructuralmente similar y al igual que ésta, debe introducirse con la dieta [2].

La PQQ dentro de las mitocondrias ejerce su actividad cerca del sitio de formación de los radicales libres, donde es capaz de interceptarlos e inactivarlos. Esta sustancia (de manera similar al sistema NAD/NADH) es capaz de adquirir y liberar electrones y es precisamente en las mitocondrias donde se produce la reconversión de PQQ-H2 en PQQ, a través de las enzimas de la cadena respiratoria. Se utiliza por tanto para formar una importante fuente de energía celular como el ATP [1].

Estudios recientes también han demostrado que es precisamente a nivel mitocondrial donde la PQQ es capaz de llevar a cabo sus principales funciones, como la formación de nuevas mitocondrias, el aumento de su actividad y la activación de importantes mecanismos de reparación del ADN mitocondrial.[1] .

La PQQ también ha demostrado ser un potente antioxidante, capaz de contrarrestar diversos mecanismos relacionados con el estrés oxidativo, base de numerosas enfermedades degenerativas [3,4].

En la diabetes tipo 2, sin embargo, mejoraría la sensibilidad a la insulina y representaría un importante factor protector para las células del corazón y del cerebro [2].

Finalmente, algunos estudios también han revelado su posible contribución en la prevención de enfermedades tumorales [10].

## PROPIEDADES

### Nutriente esencial

Ni los humanos ni las bacterias que colonizan el tracto gastrointestinal humano son capaces de sintetizar PQQ de forma autónoma, por lo que es necesario introducirlo a través de la dieta o mediante suplementos nutricionales.

Estudios in vivo realizados en animales de laboratorio han demostrado que una dieta específicamente carente de PQQ genera retraso en el crecimiento, deterioro del sistema inmunológico, disminución de las mitocondrias en los tejidos, alteración de la capacidad reproductiva y reducción de la tasa de supervivencia en animales jóvenes. La reintroducción de PQQ en la dieta revierte estos efectos, lo que demuestra la importancia de su papel como nutriente esencial [5].

### Acción Antioxidante

En virtud de su estructura molecular (Figura 1) se puede observar, como ya se ha dicho, que esta sustancia es capaz de interceptar radicales libres, independientemente de que

sean producidos por estrés oxidativo o nitrosativo. Gracias a su alta estabilidad, el PQQ demuestra ser un poderoso antioxidante, de 30 a 5000 veces más poderoso que los antioxidantes más comunes como la vitamina C [7].

La evidencia más interesante viene dada por el hecho de que también es capaz de actuar como antioxidante a nivel neuronal, llevando a cabo una acción neuroprotectora. Un estudio in vitro demostró cómo la PQQ es capaz de proteger las células de neuroblastoma de la acción neurotóxica (muerte celular y fragmentación del ADN) inducida por la 6-hidroxidopamina (6-OHDA) [6].

Un reciente estudio in vitro, destinado a verificar la importancia del estrés oxidativo en la reducción de la masa muscular en la atrofia inducida por caquexia, destacó la capacidad de la PQQ para contrarrestar el efecto prooxidante inducido por el  $TNF\alpha$  en las células del músculo esquelético, garantizando un correcto mantenimiento de su estado de salud [8].

### Biogénesis mitocondrial

Estudios recientes muestran cómo la PQQ es capaz no sólo de aumentar la eficiencia funcional de las mitocondrias existentes, sino también de promover la formación de otras nuevas. Este proceso se define con el término científico "biogénesis mitocondrial" [1].

La biogénesis mitocondrial es un proceso complejo que involucra tanto el genoma nuclear como el mitocondrial.

La expresión de genes mitocondriales está regulada por una red de factores transcripcionales y correguladores capaces de interactuar en secuencias específicas de ADN. A partir del estudio de determinadas secuencias genéticas se descubrió la existencia de algunas regiones del ADN influenciadas directa o indirectamente por la presencia de PQQ. Esta propiedad no sólo se ha atribuido a los genes de las mitocondrias, sino también a los genes presentes en los núcleos celulares de determinados tejidos, como los nerviosos y las neuronas en particular [3].

En general, la modulación genética mitocondrial provoca un aumento de la funcionalidad mitocondrial, una remodelación de su masa y un aumento de su número.

A nivel celular esto se traduce en un aumento de la capacidad metabólica y, por tanto, en una mayor producción de ATP [3].

### Acción neuroprotectora

PQQ puede apoyar la salud cognitiva al aumentar los niveles de factor de crecimiento nervioso (NGF) en el área neuronal.

El Factor de Crecimiento Nervioso (NGF) es uno de los mediadores esenciales para el desarrollo y mantenimiento del estado saludable de las neuronas. En un estudio in vitro, PQQ promovió la síntesis de NGF en fibroblastos humanos 40 veces en comparación con el control [9].

Un estudio in vivo en animales de laboratorio, destinado a evaluar el efecto de la PQQ en el aumento de la capacidad de aprendizaje y la retención de la memoria tras la exposición a condiciones intensas de estrés oxidativo inducido, demostró su capacidad neuroprotectora en comparación con el grupo de control [11].

## Estudio Clínico

En dos estudios clínicos doble ciego, realizados en Japón con voluntarios de entre 45 y 70 años conscientes de un deterioro cognitivo inicial, el grupo suplementado con 20 mg de PQQ al día mostró mejoras significativas tanto en la prueba de evaluación de la velocidad de reacción, entendida como "atención dirigida" (test de Stroop), como en la prueba de evaluación de la memoria "a corto plazo" (test RBANS) [1].

Los resultados de los estudios también destacaron un interesante efecto sinérgico en la ingesta de PQQ junto con Coenzima Q10, registrando un aumento en el rendimiento evaluado.

Finalmente, en un tercer estudio clínico, destinado a evaluar los posibles efectos del PQQ sobre el estado de ánimo (test POMS-S), detecta una mejora de las condiciones de estrés mental, una reducción de la sensación de fatiga y una mejora de la calidad del sueño. [1].

## POSIBLES APLICACIONES

Sobre la base de numerosos estudios científicos, se puede afirmar que la PQQ representa un ingrediente fundamental del complemento alimenticio, destinado tanto a mejorar el estado mental y ralentizar o prevenir el deterioro cognitivo, como a compensar las caídas de energía física y mental.

Gracias a su acción antioxidante combinada con la promoción de la eficiencia energética mitocondrial, PQQ ayuda a prevenir trastornos neuronales y cerebrales aumentando la concentración, el aprendizaje y la atención [1].

La mayoría de los científicos que trabajan intensamente en este tema vislumbran en la molécula numerosas e interesantes oportunidades para la medicina preventiva y antienvjecimiento.

En primera instancia, los efectos derivados del aumento de la funcionalidad mitocondrial sugieren la posibilidad de aplicar esta sustancia en la prevención de todas las consecuencias derivadas de las patologías mitocondriales más comunes.

Al mismo tiempo se pudo demostrar la capacidad antioxidante de la PQQ, con todas sus consecuencias positivas, como la mejora de las posibilidades regenerativas de los tejidos dañados y la protección preventiva frente a toxinas tisulares.

Combinando estas propiedades con el hecho de que también se ha demostrado que PQQ es capaz de prevenir la formación de  $\beta$ -amiloide (enfermedad de Alzheimer),  $\alpha$ -sinucleína (enfermedad de Parkinson), así como la autooxidación del gen DJ1 (enfermedad de Parkinson), está claro cómo esta sustancia es capaz de desempeñar un papel fundamental en la neuroprotección [3,4].

Gracias a su actividad antioxidante y de activación mitocondrial tanto en células neuronales como musculares, PQQ promete ser pionero en la nueva frontera de los suplementos para deportes, dirigidos no sólo a actuar sobre el rendimiento físico sino también mental. Además, al haber obtenido la acreditación de WADA (Agencia Mundial Antidopaje) y la certificación tanto de Informed-Sport como de Informed-Choice (programas para proteger la calidad de los productos de nutrición deportiva), se garantiza el alto estándar de calidad, así como la posibilidad de uso durante eventos competitivos.

## PQQ - PIRROLOCHINOLINA CHINONE SALE DISODICO

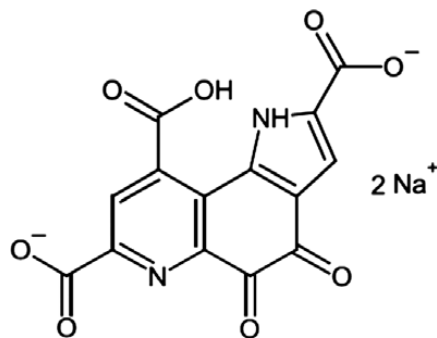


Figura 1. Estructura molecular de la sal disódica de pirroloquinolina quinona

PQQ es el acrónimo de la sal disódica de pirroloquinolina quinona, una sustancia completamente natural obtenida mediante un proceso de fermentación que utiliza el microorganismo *Hyphomicrobium denitrificans* CK-275.

Aparece como un polvo de color marrón rojizo, con una pureza mínima del 99,0% [1].

Tras el dictamen positivo de la EFSA, la Comisión Europea el 10 de agosto de 2018, mediante el Reglamento de Ejecución (UE) 2018/1122, autorizó el uso de la Sal Disódica de Pirroloquinolina Quinona (PQQ) como Nuevo Alimento, utilizable como ingrediente en complementos alimenticios, de conformidad con al Reglamento (UE) 2015/2283.

La dosis diaria máxima permitida de PQQ es de 20 mg [1].

Esta cantidad correspondería a aproximadamente 250 veces la cantidad de PQQ que normalmente contienen los alimentos de una dieta sana y equilibrada [1].

### RECOMENDACIONES Y ADVERTENCIAS

Aunque los estudios de toxicidad, tanto aguda como crónica, no han revelado ningún efecto adverso, no se recomienda su uso en mujeres embarazadas y en período de lactancia [1].

Se recomienda a las personas que reciben tratamiento farmacológico crónico que consulten a su médico antes de tomar PQQ.

### BIBLIOGRAFÍA

1. EFSA NDA Panel, Turck D, Bresson J-L, Burlingame B, Dean T, Fairweather-Tait S, Heinonen M, Hirsch-Ernst KI, Mangelsdorf I, McArdle HJ, Naska A, Neuhauser-Berthold M, Nowicka G, Pentieva K, Sanz Y, Siani A, Sjödin A, Stern M, Tom e D, Vinceti M, Willatts P, Engel K-H, Marchelli R, Poting A, Poulsen M, Schlatter JR, de Sesmaisons A and Van Loveren H, 2017. Scientific Opinion on the safety of pyrroloquinoline quinone disodium salt as a novel food pursuant to Regulation (EC) No 258/97. *EFSA Journal* 2017;15(11):5058, 19 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.5058>

2. Pyrroloquinoline quinone (PQQ): the next essential nutrient and supplement superstar, Michael Murray, Nutrafoods (2018) 17:61-65 DOI 10.17470/NF-018-1013-3
3. The inhibitory effect of pyrroloquinoline quinone on the amyloid formation and cytotoxicity of truncated alpha synuclein. Jihoon Kim, Ryuichi Harada, Masaki Kobayashi, Natsuki Kobayashi and Koji SodeEmail author. Molecular Neurodegeneration20105:20, doi.org/10.1186/1750-1326-5-20 Kim et al; licensee BioMed Central Ltd. 2010
4. Pyrroloquinoline quinone inhibits the fibrillation of amyloid proteins. Jihoon Kim, Masaki Kobayashi, Makoto Fukuda, Daisuke Ogasawara, Natsuki Kobayashi, Sung woong Han, 2010, Prion, 4:1, 26-31, DOI: 10.4161/pri.4.1.10889.
5. Nutritional importance of pyrroloquinoline quinone. Killgore J, Smidt C, Duich L, Romero-Chapman N, Tinker D, Reiser K, Melko M, Hyde D, Rucker RB. Science. 1989 Aug 25;245(4920):850-2.
6. Pyrroloquinoline Quinone is a Potent Neuroprotective Nutrient Against 6-Hydroxydopamine-Induced Neurotoxicity Hirokazu Hara, Hideaki Hiramatsu, Tetsuo Adachi. Neurochem Res (2007) 32:489–495 DOI 10.1007/s11064-006-9257
7. Potential physiological importance of pyrroloquinoline quinone. Rucker R, Chowanadisai W and Nakano M, 2009. Alternative Medicine Review, 14, 268–277.
8. Pyrroloquinoline quinone attenuates cachexia-induced muscle atrophy via suppression of reactive oxygen species. Tongtong Xu, Xiaoming Yang, Changyue Wu, Jiaying Qiu, Qingqing Fang, Lingbin Wang, Shu Yu, Hualin Sun
9. Pyrroloquinoline quinone modulates mitochondrial quantity and function in mice. Stites T, Storms D, Bauerly K, Mah J, Harris C, Fascetti A, Rogers Q, Tchapanian E, Satre M, Rucker RB. J Nutr. 2006 Feb;136(2):390-6.
10. Pyrroloquinoline Quinone Induces Cancer Cell Apoptosis via Mitochondrial-Dependent Pathway and Down-Regulating Cellular Bcl-2 Protein Expression, Zhihui Min<sup>1,2,3\*</sup>, Lingyan Wang<sup>1\*</sup>, Jianjun Jin<sup>1,2</sup>, Xiangdong Wang<sup>1,2,3</sup>, Bijun Zhu<sup>1</sup>, Hao Chen<sup>4</sup>, Corresponding address, Yunfeng Cheng, J Cancer 2014; 5(7):609-624. doi:10.7150/jca.9002.
11. Ohwada K, Takeda H, Yamazaki M, et al. Pyrroloquinoline quinone (PQQ) prevents cognitive deficit caused by oxidative stress in rats. J. Clin. Biochem. Nutr. 2008;42:29–34.ada K et al. J Clin Biochem Nutri (2008).

## DISCLAIMER

La información contenida en este documento es, en la actualidad, nuestro conocimiento derivado de la literatura científica más acreditada, cuidadosamente elaborada y destinada únicamente a profesionales del sector. Dichos contenidos se divulgan sin ninguna garantía sobre posibles errores presentes en la literatura fuente y, en particular, sin ninguna responsabilidad por parte de la empresa en lo que respecta a aplicaciones y/o usos indebidos.

Este documento no representa ni reemplaza el resumen de las Características del Producto, ni constituye una fuente de legitimidad respecto de sus usos.