

Παραοξόναση-1: Ένα αντιοξειδωτικό ένζυμο με μεγάλη βιολογική σημασία



A. Ιωάννου

ΙΩΑΝΝΟΥ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ, Ιατρός Παθολόγος, Υποψήφιος Διδάκτορας ΑΠΘ.
ΜΑΚΕΔΟΥ ΚΑΛΗ, Ιατρός Βιοπαθολόγος, Λέκτορας Ιατρικής Βιοχημείας
Εργαστήριο Λιπιδίων και Πρόληψης των Καρδιαγγειακών Νοσημάτων
από την Παιδική Ηλικία, Β' Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ., Πανεπιστημιακό
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης

Υπεύθυνος επικοινωνίας:

Αναστασία Ιωάννου, Παθολόγος
Msc Γενετικής, Υποψήφια Διδάκτωρ
B Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ,
ΑΧΕΠΑ ΠΓΝ Θεσσαλονίκη,
Τηλ 6948105437,
E-mail: aioannu1979@gmail.com

Περίληψη

Η παραοξόναση-1 (PON-1) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη συνδεδεμένη με το σωματίδιο των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL) και ασκεί αντιοξειδωτική δράση. Παράγεται στο ήπαρ και εμφανίζει ποικίλη ενζυμική δράση, όπως εστεράσης, λακτονάσης και υπεροξειδάσης. Είναι ένζυμο που έχει αντιαθηρογενετικές ιδιότητες, όπως αντιοξειδωτικές, χημειοτακτικές προς τα μονοκύτταρα/μακροφάγα και ιδιότητες φωσφολιπάσης A2, αλλά και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Το γονίδιο της PON-1 παρουσιάζει δύο συχνούς πολυμορφισμούς, τον Q192R και τον L55M, με ποικίλη συχνότητα εμφάνισης ανά πληθυσμό. Τα αλληλόμορφα 192R και L55 έχουν συνδεθεί με αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακών νοσημάτων και με ελαττωμένη αντίσταση των LDL στην οξείδωση, αντίστοιχα. Πολλοί παράγοντες, όπως φάρμακα, κάπνισμα, αλκοόλ, διατροφή, ηλικία και χρόνια νοσήματα, φαίνεται ότι επηρεάζουν την ενεργότητα της PON-1. Γενικά, η PON-1 είναι ένζυμο με μεγάλη κλινική σημασία, αφού κατά κύριο λόγο βοηθά στην προστασία από τα καρδιαγγειακά νοσήματα.

Λέξεις κλειδιά: Παραοξόναση-1, οξείδωση, πολυμορφισμοί, λιπίδια, καρδιαγγειακά νοσήματα

"Paraoxonase-1: an antioxidant enzyme with great biological significance"

Anastasia Ioannou¹, Kali Makedou²

1. Specialist in Internal Medicine. PhD candidate of Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Greece.

2. Lecturer of Medical Biochemistry, Medical School Aristotle University of Thessaloniki, Greece.

Laboratory for Lipids and Cardiovascular Disease Prevention, 2nd Pediatric Department, AHEPA University Hospital, Thessaloniki, Greece.

Summary

Paraoxonase-1 (PON-1) is a glycoprotein attached to the HDL particle. It is produced in the liver and exerts multiple enzymatic actions, such as that of an esterase, of lactonase and of hyperoxidase. It is an enzyme with strong anti-atherogenic properties, i.e. antioxidant, chemoattractant to monocytes/macrophages and that of phospholipase A₂, as well as anti-inflammatory properties. Two polymorphisms in the coding region of PON-1 gene are prominent, the Q192R and the L55M, with high variability in human populations all over the world. The 192R and L55 alleles have been related to increased prevalence of cardiovascular diseases and reduced resistance of LDL to oxidation, respectively. The impact of several factors in PON-1 activity, such as smoking, alcohol consumption, drugs, diet, age and diseases, is presented in this paper. It appears that PON-1 is an enzyme with major clinical significance in the prevention of cardiovascular diseases.

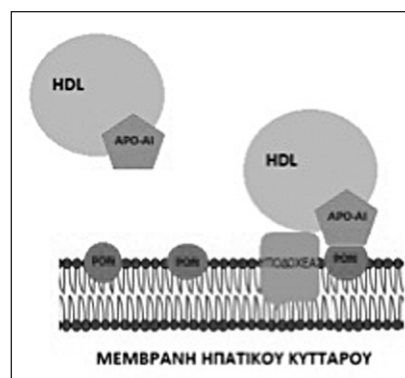
Εισαγωγή

Η παραοξονάση-1 (PON-1) είναι ένα αντιοξειδωτικό ένζυμο συνδεδεμένο με την υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL), το οποίο προστατεύει την χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL), αλλά και την ίδια την HDL από την οξειδωτική τροποποίηση, διατηρώντας έτσι τη λειτουργικότητα της HDL και προστατεύοντας έναντι των καρδιαγγειακών παθήσεων¹.

Πρόκειται για μια γλυκοπρωτεΐνη 355 αμινοξέων, με μοριακό βάρος 43 kDa². Είναι μέλος μίας υπερικογένειας πρωτεϊνών, που περιλαμβάνει την PON-1, PON-2 και PON-3^{1,2}. Στον άνθρωπο τα γονίδια των PON βρίσκονται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 7, μεταξύ q21.3-q22.1^{3,4}. Πολλές παθολογικές καταστάσεις, στις οποίες εμπλέκεται το οξειδωτικό στρες, φαίνεται να σχετίζονται με την PON-1^{1,5,6}.

Δομή και σύνθεση της PON-1

Η PON-1 έχει δομή β-προπέλας με 6-πτερύγια (6-bladed β-propeller) και κάθε πτερύγιο αποτελείται από 4 β-αλυσούς^{5,2,6,7}. Το ήπαρ είναι πιθανότατα η κύρια θέση παραγωγής της PON-1^{1,6}. Η έκκρισή της εξαρτάται από τη συγκέντρωση της HDL. Η ενσωμάτωση της PON-1 στα σωματίδια HDL γίνεται ύστερα από προσωρινή σύνδεση της λιποπρωτεΐνης στην κυτταρική μεμβράνη του ηπατοκυττάρου και απόσπαση της PON-1 από αυτήν με τη βοήθεια υποδοχέα (Σχήμα 1)².



Σχήμα 1. Ενσωμάτωση της PON-1 πάνω στο σωματίδιο της HDL.

Δράσεις της PON-1

• Ενζυμικές ιδιότητες της PON-1

Η PON-1 είναι μία οργανοφωσφατάση ή εστεράση για οργανοφωσφορικές ενώσεις, όπως η παραοξάνη (paraoxan). Διαθέτει και ιδιότητες αρυλεστεράσης, γιατί υδρολύει αρωματικούς εστέρες, αλλά και δράσεις λακτονάσης, αφού υδρολύει λακτόνες (κυκλικούς εστέρες), που έχουν σημαντικές δομικές ομοιότητες με πολλούς οξειδωμένους μεταβολίτες λιπαρών οξέων. Με τον τρόπο αυτό, η PON-1 έχει αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Η υδρόλυση από την PON-1 των υπεροξειδίων που δημιουργούνται κατά τη οξείδωση των λιποπρωτεϊνών, μειώνει το οξειδωτικό φορτίο τους, δίνοντας στην PON-1 και την ιδιότητα της υπεροξειδάσης^{1,5,2,6,8}.

Ένα ακόμη σημαντικό ενζυμικό υπόστρωμα για την PON-1 είναι η θειολακτόνη της ομοκυστεΐνης, η κυτταροτοξική μορφή της ομοκυστεΐνης, η οποία προκαλεί ομοκυστεΐνωση των LDL και τις καθιστά προ-αθηρογόνες. Η PON-1 υδρολύοντας την θειολακτόνη της ομοκυστεΐνης σε ομοκυστεΐνη, εξουδετερώνει τη δράση της προστατεύοντας με τον τρόπο αυτό από την αθηροσκλήρωση^{1,5,2,8}.

Παραοξονάση-1 και HDL

Η PON-1 δεν βρίσκεται σε όλα τα HDL σωματίδια, αλλά στην υποτάξη των μικρών και πυκνών μορίων που περιέχουν apoA-1, apo-J και μόνο 22% λίπη⁵. Η σύνδεση της PON-1 με την HDL δεν απαιτεί την παρουσία της apoA-I, η οποία όμως βοηθά στη διατήρηση της βέλτιστης ενεργότητας και σταθερότητας του ενζύμου. Επιπλέον, πολλά φωσφολιπίδια της HDL, όπως η φωσφατιδυλοχολίνη, διεγείρουν και σταθεροποιούν την ενεργότητα της PON-1^{2,8,7,9}.

Η PON-1 συνδέεται άμεσα με την HDL, ενώ δεν μπορεί να συνδεθεί με την LDL¹. Παρόλα αυτά η PON-1 εμποδίζει την οξείδωση της LDL είτε πραγματοποιώντας μια προσωρινή σύνδεση HDL-LDL, και έτσι πλησιάζει η PON-1 την LDL, είτε με μεταφορά των οξειδωμένων φωσφολιπιδίων από την LDL στην HDL, πιθανότατα μέσω εξειδικευμένων πρωτεϊνών που μεταφέρουν φωσφολιπίδια¹⁰⁻¹².

Άλλες δράσεις της PON-1

Η PON-1 φαίνεται να έχει και άλλες, δευτερεύουσες, αντιαθηρογενετικές ιδιότητες¹. Έτσι, η PON-1 αναστέλλοντας την οξείδωση της LDL, μειώνει

τον χημειοτακτισμό των μονοκυττάρων/μακροφάγων, που πυροδοτείται από τα οξειδωμένα φωσφολιπίδια^{1,13}. Επιπλέον, έχει ιδιότητες φωσφολιπάσης A2, οδηγώντας στην απελευθέρωση από τα μακροφάγα πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και λυσοφωσφατιδυλοχολίνης, η οποία ενεργοποιεί τη σύνδεση της HDL στα κύτταρα και την πρόσληψη χοληστερόλης από τη λιποπρωτεΐνη αυτή (Cholesterol efflux)^{1,8,14}.

Η PON-1 φαίνεται ότι έχει και αντιφλεγμονώδη δράση, αφού ελαττώνει τα επίπεδα του παράγοντα TNF-α, που είναι προ-φλεγμονώδης κυτταροκίνη, και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης¹⁵.

Πολυμορφισμοί του γονιδίου της PON-1.

Το γονίδιο της PON-1 παρουσιάζει δυο συχνούς πολυμορφισμούς στην κωδική περιοχή, τον Q192R και τον L55M. Οι πολυμορφισμοί αυτοί προκύπτουν ως αντικατάσταση του γλουταμινικού οξέος (Q) από την αργινίνη (R) στη θέση 192 και της λευκίνης (L) από τη μεθειονίνη (M) στη θέση 55⁶.

Η συχνότητα των πολυμορφισμών ποικίλει ανάλογα με τους πληθυσμούς. Το αλληλόμορφο 55M είναι συχνότερο στη λευκή φυλή σε σχέση με τη μαύρη, όπου υπερτερεί το αλληλόμορφο 192 R. Η κίτρινη φυλή έχει την υψηλότερη συχνότητα σε 55L⁶. Στη καυκάσια φυλή, οι συχνότητες που διαπιστώθηκαν για τον πολυμορφισμό L55M είναι 41% LL, 45% ML, 14% MM και για τον πολυμορφισμό 192 53% QQ, 36% QR και 11% RR αντίστοιχα¹⁶. Όσον αφορά τον ελληνικό πληθυσμό, διαπιστώθηκαν οι ακόλουθες συχνότητες: 37,7% LL, 23% MM, 39,3% LM και 48,4% QQ, 41,8% QR, 9,8% RR, αντίστοιχα¹⁷.

Εκτός από τους πολυμορφισμούς της κωδικής περιοχής, υπάρχουν και πέντε πολυμορφισμοί στην περιοχή του εκκινητή (promoter). Οι πολυμορφισμοί αυτοί βρίσκονται στις θέσεις -909/907 (C or G), -832/824 (A or G), -162 (C or G), -126 (C or G) και -108/107 (C or T)^{1,6}.

Επίδραση των πολυμορφισμών του γονιδίου στην έκφραση της PON-1.

Οι πολυμορφισμοί του γονιδίου της PON-1 μπορούν να επηρεάσουν τη συγκέντρωση αλλά και την ενεργότητα του ενζύμου^{1,6,18}.

Ο Q192R πολυμορφισμός φαίνεται να σχετίζε-

ται ισχυρά με την ενεργότητα του ενζύμου, ο γονότυπος RR με υψηλότερη ενεργότητα ως παραοξο-νάση και ως αρυλεστεράση, ενώ ο γονότυπος QQ είχε υψηλότερη ενεργότητα ως λακτονάση¹⁹.

Ο πολυμορφισμός L55M της PON-1 φαίνεται να σχετίζεται με χαμηλότερη συγκέντρωση και ενεργότητα στον ορό του ενζύμου. Ο Levin και συν. βρήκαν, χαμηλότερα mRNA επίπεδα στους φορείς του M αλληλομόρφου και υψηλότερα στους φορείς του L αλληλομόρφου²⁰. Επιπλέον, το αλληλόμορφο 55L σχετίζεται με μεγαλύτερη σταθερότητα και ανθεκτικότητα στη πρωτεόλυση, αφού το 55L αμινοξύ σχετίζεται με το δομικό πακετάρισμα της πρωτεΐνης⁶.

Από τους πολυμορφισμούς στην περιοχή του εκκινητή του γονιδίου, εκείνος της θέσης 108/107 συμβάλλει στο 23-24% της ποικιλομορφίας στην έκφραση του γονιδίου της PON-1 και στην συγκέντρωσή της στον ορό²¹.

Πολυμορφισμοί του γονιδίου της PON-1 και καρδιαγγειακή νόσος

Οι περισσότερες μελέτες παρουσιάζουν θετική συσχέτιση ανάμεσα στον πολυμορφισμό Q192R, και ειδικότερα το R αλληλόμορφο, και τα καρδιαγγειακά νοσήματα, αφού βρέθηκε να είναι λιγότερο αποτελεσματικό *in vitro* στη υδρόλυση λιπιδικών υπεροξειδίων σε σχέση με το Q αλληλόμορφο²². Ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του 192R αλληλομόρφου και του κινδύνου στεφανιαίας νόσου διαπιστώθηκε σε Ινδούς^{23,24}, Αιγύπτιους²⁵, Ταϊλανδούς²⁶, Γερμανούς²⁷, Καυκάσιους της Β. Αμερικής^{28,29} και σε Ιάπωνες³⁰. Άλλες όμως μελέτες κατέληξαν σε αντίθετα συμπεράσματα, σε Κινέζους³¹, Κορεάτες³², Ισπανούς³³, Ιταλούς³⁴, Βρετανούς Καυκάσιους^{35,36}, Τούρκους³⁷ και Πολωνούς³⁸.

Αναφορικά με τον L55M πολυμορφισμό του γονιδίου της PON-1, η παρουσία του αλληλόμορφου 55M οδήγησε *in vitro* σε μεγαλύτερη ικανότητα της HDL να προστατεύει την LDL από την οξειδωση σε σχέση με το 55L³⁹, αποτελέσματα που δεν επιβεβαιώθηκαν με μελέτες *in vivo*^{37,40,41}.

Επίσης, γονότυπος 192RR βρέθηκε σε μεγαλύτερη συχνότητα σε άτομα που εκδήλωσαν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) πριν τα 40 έτη (16,1%) από ότι σε άτομα που δεν είχαν υποστεί ΑΕΕ (3,6%)⁴¹. Επιπρόσθετα, οι γονότυποι 192QQ και MM55 βρέθηκε ότι σχετίζονται με λιγότερο αθηρογόνο λι-

πιδαιμικό προφίλ^{22,41}.

Επίδραση μη γενετικών παραγόντων την PON-1.

• Επίδραση φαρμάκων στην PON-1.

Πολλά φάρμακα επηρεάζουν την έκφραση της PON-1. Μέχρι σήμερα οι στατίνες και οι αγωνιστές των PPAR υποδοχέων είναι τα πιο καλά μελετημένα φάρμακα για τις επιδράσεις τους στην PON-1^{5,6}.

Οι στατίνες, εξαιτίας των αντιοξειδωτικών τους ικανοτήτων, φαίνεται να είναι ευεργετικές για την PON-1. Έχουν διατυπωθεί δύο πιθανοί μηχανισμοί: Ο πρώτος είναι ότι οι στατίνες αυξάνουν την ενεργότητα της PON-1 πιθανόν μειώνοντας το οξειδωτικό stress και αποτρέποντας την απενεργοποίησή της⁵. Ο δεύτερος μηχανισμός σχετίζεται με την απευθείας επίδραση των στατινών στον εκκινητή του γονιδίου της PON-1 και αύξηση της λειτουργίας του έως και 250%⁵.

Μία δεύτερη κατηγορία φαρμάκων με επίδραση στην PON-1 είναι οι αγωνιστές των υποδοχέων PPA (PPARs, peroxisome proliferator-activated receptors) Στην κατηγορία αυτών των φαρμάκων ανήκουν οι φιμπράτες, που είναι κυρίως PPAR-α αγωνιστές και αντιλιπιδαιμικά φάρμακα, αλλά και οι γλιταζόνες, κυρίως PPAR-γ αγωνιστές και αντιδιαβητικά φάρμακα. Οι αγωνιστές των PPARs φαίνεται ότι δρουν ευεργετικά στην ενεργότητα της PON-1, μέσω επίδρασης στην HDL, την apoA-I αλλά και με τις αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές δράσεις που διαθέτουν⁵.

Άλλες κατηγορίες φαρμάκων που φαίνεται να επιδρούν στην ενεργότητα της PON-1 είναι τα οιστρογόνα, η ασπιρίνη, η ορλιστάτη και η εξετιμίμπη. Έτσι, σε εμμνοπαυσιακές γυναίκες η ορμονική υποκατάσταση μείωσε την οξειδωμένη LDL και αύξησε την ενεργότητα της PON-1 στον ορό^{5,6}. Η ασπιρίνη φάνηκε να αυξάνει τη συγκέντρωση και την ενεργότητα της PON-1 σε ασθενείς που τη λαμβάνουν συστηματικά λόγω στεφανιαίας νόσου^{5,6}. Τέλος, η ορλιστάτη και η εξετιμίμπη έχει βρεθεί ότι αυξάνουν την ενεργότητα της PON-1^{5,6}.

Επίδραση άλλων παραγόντων στην PON-1.

Ο καπνός του τσιγάρου βρέθηκε ότι αναστέλλει την ενεργότητα της PON-1 *in vitro*, ιδιαίτερα οι ενεργείς αλδεΐδες (ακεταλδεΐδη, φορμαλδεΐδη) και οι αρωματικοί υδρογονάνθρακες που περιέ-

χει. Η επίδραση αυτή δεν αναστρέφεται με την χρήση αντιοξειδωτικών, όπως η βιταμίνη E, η βιταμίνη C¹⁸. Μελέτες in vivo έδειξαν ότι το κάπνισμα μειώνει την ενεργότητα και την συγκέντρωση της PON-1¹⁸. Η επίδραση του καπνίσματος στην έκφραση της PON-1 φαίνεται να είναι αναστρέψιμη με την κατανάλωση μετρίων ποσοτήτων αλκοόλ και τακτική άσκηση². Παράλληλα, το αλκοόλ σε μικρές ποσότητες φαίνεται να αυξάνει την ενεργότητα και τη συγκέντρωση της PON-1. Σε ανθρώπους που καταναλώνουν μικρές ποσότητες αλκοόλ παρατηρήθηκαν κατά 395% υψηλότερες τιμές ενεργότητας PON-1 σε σχέση με όσους δεν καταναλώνουν καθόλου αλκοόλ⁴⁴. Δεν διαπιστώθηκε ιδιαίτερη διαφορά ανάμεσα σε κόκκινο κρασί, μπύρα και άλλα οινοπνευματώδη ποτά¹⁸. Τα φλαβονοειδή που περιέχονται στο κόκκινο κρασί θεωρείται ότι ευθύνονται για τις παραπάνω δράσεις στην PON-1¹⁸. Η μικρή κατανάλωση αλκοόλ φαίνεται να αυξάνει και τη συγκέντρωση της PON-1, μέσω της αύξησης της συγκέντρωσης της HDL και της apoA-I⁴⁵.

Αρκετά συστατικά της διατροφής έχουν θετική επίδραση στην έκφραση της PON-1. Συγκεκριμένα, το ελαιόλαδο αποτελεί το βασικότερο ίσως τρόφιμο, το οποίο χάρη στο ολεϊκό οξύ, που περιέχεται σε αυτό, αυξάνει την ενεργότητα της PON-1, αλλά και την προστατεύει από την απενεργοποίηση, μέσω μείωσης του οξειδωτικού stress και της λιπιδικής υπεροξειδωσης⁴⁶.

Ο χυμός από το ρόδι, πλούσιος σε φλαβονοειδή και σε άλλα αντιοξειδωτικά, είναι ένα ακόμη τρόφιμο που αυξάνει την ενεργότητα της PON-1, σε συνδυασμό με μείωση της οξείδωσης της LDL, αλλά ενισχύει και την σύνδεση της PON-1 με την HDL⁴⁷. Παράλληλα, βρέθηκε ότι τα φλαβονοειδή αυξάνουν την ενεργότητα του εκκινητή του γονιδίου της PON-1 σε κυτταροκαλλιέργεια, αλλά και in vivo μετά από γεύμα πλούσιο σε πολυφαινόλες⁶.

Επιπλέον, τα ψάρια που είναι πλούσια σε ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, έχουν οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης της HDL και των επιπέδων της PON-1 στον ορό ασθενών με μεικτού τύπου υπερλιπιδαιμία⁶. Επιπλέον, οι τροφές που περιέχουν αντιοξειδωτικές βιταμίνες C και E φαίνεται ότι είναι ευεργετικές για την PON-1⁶, ενώ υπάρχουν και αποτελέσματα αντίθετα με αυτή την άποψη⁶.

Τέλος, γεύματα πλούσια σε μαγειρικό λίπος με αυξημένη συγκέντρωση οξειδωμένων λιπιδίων,

προκαλούν πτώση στην ενεργότητα της PON-1⁶. Αυτό έρχεται σε συμφωνία με in vitro μελέτες όπου η PON-1 απενεργοποιείται από οξειδωμένα λιπίδια και οξειδωμένη LDL⁶.

Η ηλικία είναι ένας ακόμα παράγοντας που επηρεάζει την PON-1. Η ενεργότητά της είναι ιδιαίτερα χαμηλή κατά τη γέννηση και αυξάνεται σταδιακά μέχρι να φτάσει σε ένα πλατώ μεταξύ 6 και 15 μηνών¹⁸. Η ενεργότητα της PON-1 μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας, λόγω της αυξημένης ευπάθειας της HDL στην οξείδωση⁶. Οι QQ192 ομοζυγώτες φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη απώλεια της ενζυμικής ικανότητας με το πέρασμα του χρόνου. Η ευπάθεια της HDL και της LDL αυξάνεται ανάλογα με το γονότυπο με την παρακάτω σειρά: QQ>QR>RR⁴⁸.

Κλινική σημασία της PON-1

• PON-1 και καρδιαγγειακή νόσος

Πειραματικά δεδομένα έχουν καταδείξει την αντι-αθηρογενετική δράση της PON-1. Ελάττωση της ενεργότητας του ενζύμου σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ή επίπτωση για στεφανιαία νόσο¹, αλλά και με μεγαλύτερη βαρύτητα της νόσου⁴⁹. Η μείωση στην ενεργότητα της PON-1 έχει παρατηρηθεί και άμεσα στις πρώτες ώρες από την έναρξη του θωρακικού άλγους στους επιζήσαντες από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου⁴¹. Τέλος, πρόσφατη μετά-ανάλυση, με 43 μελέτες και συνολικά 20629 συμμετέχοντες, κατέδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ μειωμένης ενεργότητας της PON-1 και ευαισθησία για στεφανιαία νόσο⁵⁰. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η ενεργότητα της PON-1 μειώνεται σε ΣΔ τύπου 1 και 2^{1,6}. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι σε διαβητικούς ασθενείς η PON-1 μετακινείται από την HDL στον ορό, όπου και γίνεται ανενεργή¹. Πιθανότατα αυτή η αποσύνδεση της PON-1 από την HDL οφείλεται σε μειωμένα επίπεδα apoA-I και σε γλυκοζυλίωση της HDL¹. Μία άλλη εξήγηση είναι ότι η ενεργότητα του ενζύμου καταστέλλεται λόγω του αυξημένου οξειδωτικού stress που υπάρχει στο ΣΔ και των αλλαγών στην οξειδοαναγωγική κατάσταση της ελεύθερης σουλφυδρυλικής ομάδας της κυστεΐνης στην θέση 284 της PON-1¹. Ο πολυμορφισμός Q192R της PON-1 σχετίζεται με την στεφανιαία νόσο στους διαβητικούς ασθενείς περισσότερο από ό,τι στο γενικό πληθυσμό. Επιπλέον, ο πολυμορφισμός L55M σχετίστηκε με διατα-

ραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, με μειωμένη λειτουργία των β-κυττάρων και με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη⁶. Επιπλέον, διάφορα νοσήματα, τα οποία σχετίζονται με τη φλεγμονή και το οξειδωτικό stress, μειώνουν την ενεργότητα της PON-1. Η ελκώδη κολίτιδα και η νόσος Crohn, οι γαστροοισοφαγικοί όγκοι, η νόσος Behcet, η οξεία ηπατίτιδα, η νόσος Alzheimer's και η σήψη είναι παθήσεις στις οποίες η ενεργότητα της PON-1 ήταν ελαττωμένη^{1,5}. Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάστηκαν και σε χρόνια ηπατίτιδα αλλά και σε κίρρωση ήπατος¹. Τέλος, σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και, κυρίως, σε ασθενείς σε αιμοδιάλυση, η μείωση της ενεργότητας του ενζύμου σχετίστηκε με μείωση της HDL και της apoA-I¹.

Συμπεράσματα

Η PON-1 είναι μια πρωτεΐνη με ποικίλη ενζυμική δράση, κυρίως αντιαθηρωματική. Το γονίδιο της PON-1 παρουσιάζει διάφορους πολυμορφισμούς, οι οποίοι σχετίζονται με τον τρόπο δράσης του ενζύμου, αλλά και με τη συχνότητα εμφάνισης της καρδιαγγειακής νόσου. Ανάμεσα στους μη γενετικούς παράγοντες που επηρεάζουν τη δράση της PON-1 είναι η διατροφή, το κάπνισμα, διάφορα φάρμακα και η ηλικία. Με την παρούσα ανασκόπηση, καταδεικνύεται ο πολύ σημαντικός ρόλος του ενζύμου αυτού στην προάσπιση του οργανισμού ενάντια σε οξειδωτικούς παράγοντες, αλλά και στην προστασία από τα καρδιαγγειακά νοσήματα.

Βιβλιογραφία

1. Camps J, Marsillach J, Joven J. The paraoxonases; role in human disease and methodological difficulties in measurement. *Critical reviews in clinical laboratory science*, 2009; 46(2): 83-106.
2. Gupta N, Gill K, Singh S. Paraoxonases: structure, gene polymorphism and role in coronary artery disease. *Indian J Med Res* 2009;130:361-368.
3. Primo-Parmo SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du BN. The human serum paraoxonase /arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. *Genomics* 1996; 33: 498-507.
4. Sorenson RC, Primo-Parmo SL, Camper SA, La Du BN. The genetic mapping and gene structure of mouse paraoxonase/arylesterase. *Genomics* 1995; 30: 431-438.
5. Precourt L, Amre D, Denis M, Lavoie J, Delvin E, Seidman E, Levy E. The three-gene paraoxonase family: Physiologic roles, actions and regulation. *Atherosclerosis* 2011;214: 20-36.
6. Deakin S, James R. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of antioxidant enzyme paraoxonase-1. *Clinical Science* 2004; 107:435-447.
7. James RW, Deakin SP. The importance of high-density lipoproteins for paraoxonase-1 secretion, stability, and activity. *Free Rad Biol Med* 2004; 37: 1986-1994.
8. Getz G, Reardon C. Paraoxonase, a cardioprotective enzyme: continuing issues. *Current opinion in Lipidology* 2004; 15: 261-267.
9. Sorenson RC, Bisgaier CL, Aviram M, Hsu C, Billecke S, La Du BN. Human serum Paraoxonase/Arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids: apolipoprotein A-I stabilizes activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2214-2225.
10. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Parmo SL, La Du BN. Paraoxonase inhibits high density lipoprotein (HDL) oxidation and preserves its functions: a possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest* 1998; 101: 1581-1590.
11. Aviram M, Billecke S, Sorenson R, Bisgaier C, Newton RS, Rosenblat M, Eroglu J, Hsu C, Dunlop C, La Du BN. Paraoxonase active site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraoxonase activities: selective action of human paraoxonase allozymes Q and R. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1617-1624.
12. Aviram M. Does paraoxonase play a role in susceptibility to cardiovascular disease? *Mol*

- Med Today 1999; 5: 381–386.
13. Mackness B, Hine D, Liu Y, Mastorikou M, Mackness M. Paraoxonase-1 inhibits oxidised LDL-induced MCP-1 production by endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 318: 680–683.
 14. Rosenblat M, Vaya J, Shih D, Aviram M. Paraoxonase 1 (PON1) enhances HDL-mediated macrophage cholesterol efflux via the ABCA1 transporter in association with increased HDL binding to the cells: a possible role for lysophosphatidylcholine. *Atherosclerosis* 2005; 179: 69–77.
 15. Luersen K, Schmelzer C, Boesch-Saadatmandi C, Kohl C, Rimbach G, Doring F. Paraoxonase 1 polymorphism Q192 affects the pro-inflammatory cytokine TNF-alpha in healthy males. *BMC Research Notes* 2011; 4: 141.
 16. Regieli J, Jukema W, Doevendans P, Zwinderman A, Kstelin J, Grobbee D, Van de Graaf Y. Paraoxonase variants relate to 10-year risk in coronary artery disease. *Journal of American College of Cardiology* 2009; 54: 14.
 17. Kakafika A, Xenofontos S, Tsimihodimos V, Tambaki A, Lourida E, Kalaitzidis R, Cariolou M, Elisaf M, Tselepis A. The PON1 M55L gene polymorphism is associated with reduced HDL-associated PAF-AH activity. *J Lipid Res* 2003; 44: 1919-1926.
 18. Costa L, Vitalone A, Cole T, Furlong C. Modulation of paraoxonase activity. *Biochem Pharmacol* 2005; 69: 541-550.
 19. Rainwater DL, Rutherford S, Dyer TD, et al. Determinants of variation in human serum paraoxonase activity. *Heredity* 2009; 102: 147–54.
 20. Leviev I, Negro F, James RW. Two alleles of the human paraoxonase gene produce different amounts of mRNA. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2935–2939.
 21. Voetsch B, Benke K, Panhuysen C, Damasceno B, Loscalzo J. The combined effect of paraoxonase promoter and coding region polymorphisms on the risk of arterial ischemic stroke among young adults. *Arch Neurol* 2004; 61: 351-356.
 22. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Polymorphisms of paraoxonase genes and low-density lipoprotein lipid peroxidation. *Lancet* 1999; 353: 468–469.
 23. Agrawal S, Tripathi G, Prajnaya R, Sinha N, Gilmour A, Bush L, Mastana S. Paraoxonase 1 gene polymorphisms contribute to coronary disease among north Indians. *Indian J Med Sci August* 2009; 63(8): 335-344.
 24. Gupta N, Singh S, Maturu N, Sharma Y, Gill K. Paraoxonase 1 (PON1) Polymorphisms, Haplotypes and Activity in Predicting CAD Risk in North-West Indian Punjabis. *PLoS ONE* 2011; 6(5): e17805.
 25. Elnoamany M, Dawood A, Azmy R, Elnajjar M. Paraoxonase 1 gene (Gln192-Arg) polymorphism and the risk of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Cardiovascular Diseases* 2012; 2: 29-37.
 26. Likidilid A, Akrawinthawong K, Poldee S, Sritanasathavorn C. Paraoxonase 1 polymorphisms as the risk factor of coronary heart disease in a Thai population. *Acta Cardiol* 2010; 65(6): 681-91.
 27. Pfohl M, Koch M, Enderle MD, Kuhn R, Fullhase J, Karsch KR, et al. Paraoxonase 192 Gln/Arg gene polymorphism, coronary artery disease, and myocardial infarction in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 623-7.
 28. Serrato M, Marian AJ. A variant of human paraoxonase/ arylesterase (HUMPONA) gene is a risk factor for coronary artery disease. *J Clin Investig* 1995; 96: 3005-8.
 29. Bhattacharyya T, Nicholls SJ, Topol EJ, Zhang R, Yang X, Schmitt D, et al. Relationship of paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and functional activity with systemic oxidative stress and cardiovascular risk. *JAMA* 2008; 299: 1265-76.
 30. Odawara M, Tachi Y, Yamashita K. Paraoxonase polymorphism (Gln192Arg) is associated with coronary heart disease in Japanese Non insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocr Metab* 1997; 82: 2257-60.
 31. Sanghera DK, Saha N, Aston CE, Kamboh MI. Genetic polymorphisms of Paraoxonase and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1067-73.
 32. Hong SH, Song J, Min, WK, Kin, JK. Genetic variations of the Paraoxonase gene in patients with coronary artery disease. *Clin Biochem* 2001; 34: 475-81.
 33. Ferre N, Tous M, Paul A, Zamora A, Vendrell

- JJ, Bardaji A, et al. Paraoxonase Gln-Arg(192) and Leu-Met(55) gene polymorphisms and enzyme activity in a population with a low rate of coronary heart disease. *Clin Biochem* 2002; 35: 197-203.
34. Ombres D, Pannitteri G, Montali A, Candeloro A, Seccareccia F, Campagna F, et al. The gln-Arg192 polymorphism of human paraoxonase gene is not associated with coronary artery disease in Italian patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1611-6.
35. Robertson KS, Hawe, E, Miller GJ, Talmud PJ, Humphries SE. Human Paraoxonase gene cluster polymorphisms as predictors of coronary heart disease risk in the prospective Norkwick Park Heart Study II. *Biochem Biophys Acta* 2003; 1639: 203-12.
36. Lawlor DA, Day IN, Gaunt TR, Hinks LJ, Briggs PJ, Kiessling M, et al. The association of the PON1 Q192R polymorphism with coronary heart disease: Findings from the British Women's Heart and Health cohort study and a meta-analysis. *BMC Genet* 2004; 5: 17.
37. Hazar A, Goz M, Kocarlan A, Aydin M, Demirkol A. The paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms in coronary artery disease in the southeastern Turkish population. *Turk J Med Sci* 2011; 41 (5): 895-902.
38. Balcerzyk A, Zak I, Krauze J. Synergistic effects between Q192R polymorphism of paraoxonase 1 gene and some conventional risk factors in premature coronary artery disease. *Arch Med Res* 2007; 38: 545-50.
39. Durrington PN, Mackness B, Mackness M.I. Paraoxonase and Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 2001; 2: 473-480.
40. Arca M, Ombres D, Montali A, Campagna F, Mangieri E, Tanzilli G, Campa PP, Ricci G, Verina R, Pannitteri G. PON1 L55M polymorphism is not a predictor of coronary atherosclerosis either alone or in combination with Q192R polymorphism in an Italian population. *Eur J Clin Invest* 2002; 32(1): 9-15.
41. Lakshmy R, Ahmad D, Abraham RA, Sharma M, Vemparala K, Das S, Reddy KS, Prabhakaran D. Paraoxonase gene Q192R & L55M polymorphisms in Indians with acute myocardial infarction & association with oxidized low density lipoprotein. *Indian J Med Res* 2010; 131: 522-9.
42. Voetsch B, Benke K, Damasceno B, Siqueira L, Loscalzo J. Paraoxonase 192 Gln to Arg polymorphism. An independent risk factor for nonfatal arterial ischemic stroke among young adults. *Stroke* 2002; 33: 1459-1464.
43. Hegele RA, Brunt JH and Connelly PW. A polymorphism of the paraoxonase gene associated with variation in plasma lipoproteins in a genetic isolate, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 89-95.
44. Rao MN, Marmillot P, Gong M, et al. Light, but not heavy alcohol drinking, stimulates paraoxonase by upregulating liver mRNA in rats and humans. *Metabolism* 2003; 52: 1287-94.
45. Belleville J. The French paradox: possible involvement of ethanol in the protective effect against cardiovascular diseases. *Nutrition* 2002; 18: 173-7.
46. Wallace AJ, Sutherland WHF, Mann JI, Williams SM. The effect of meals rich in thermally stressed olive and safflower oils on postprandial serum paraoxonase activity in patients with diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 951-8.
47. Aviram M, Dornfeld L, Rosenblat M, Volkova N, Kaplan M, Coleman R, Hayek T, Presser D and Fuhrman B. Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice, *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1062-1076.
48. Senti M, Tomas M, Vila J, Marrugat J, Elosua R, Sala J, et al. Relationship of age-related myocardial infarction risk and Gen/Arg192 variants of the human paraoxonase 1 gene: the REGICOR study. *Atherosclerosis* 2001; 156: 443-9.
49. Zhou C, Cao J, Shang L, Tong C, Hu H, Wang H, Fan D, Yu H. Reduced Paraoxonase 1 Activity as a Marker for Severe Coronary Artery Disease. *Disease Markers* 2013; 2(35): 97-103.
50. Zhao Y, Ma Y, Fang Y, Liu L, Wu S, Fu D, Wang X. Association between PON1 activity and coronary heart disease risk: A meta-analysis based on 43 studies. *Molecular Genetics and Metabolism* 2012; 105: 141-148.