

UDZIAŁ PARAOKSONAZY 1 (EC 3.1.8.1) W ROZWOJU MIAŻDŻYCY

THE ROLE OF PARAOXONASE 1 (EC 3.1.8.1) IN THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS

Anna BANASZEWSKA¹, Aleksandra BASZCZUK¹, Zygmunt KOPCZYŃSKI¹,
Anna THIELEMANN¹, Przemysław KOPCZYŃSKI²

¹Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej

²Katedra i Klinika Ortopedii Szczękowej i Ortodoncji

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie: Paraoksonaza 1 PON1 (EC 3.1.8.1) jest zależną od wapnia esterazą, która hydrolizuje związki fosforoorganiczne oraz wodoronadtlenki estrów cholesterolu i fosfolipidów. W ludzkiej surowicy PON1 jest związana z frakcją HDL i pełni funkcję antyoksydacyjną w stosunku do cząstek LDL. Chroni frakcje LDL przed utlenieniem przez reaktywne formy tlenu, co zapobiega powstawaniu aterogennych cząstek oxLDL, a w konsekwencji opóźnia rozwój miażdżycy. Aktywność osoczowej paraoksonazy 1 zależy przede wszystkim od genotypu (polimorfizm), ale również od czynników środowiskowych (leki, dieta, alkohol itp.). Potwierdzono, że niska aktywność PON1 jest jedną z cech laboratoryjnych miażdżycy i umożliwia lepszą ocenę zagrożenia rozwojem choroby niedokrwiennej serca niż badanie genotypu.

Słowa kluczowe: choroba niedokrwienna serca, HDL, oxLDL, paraoksonaza 1, polimorfizm

Summary: Paraoxonase 1 PON1 (EC 3.1.8.1) is a calcium-dependent esterase, that is known to catalyze hydrolysis of organophosphates substrates as well as hydroperoxides cholesterol esters and phospholipids. PON1 in human serum is associated with the HDL fraction and acts as an antioxidant relative to LDL particles. It protects LDL fraction against oxidation by reactive oxygen species, which prevents the formation of atherogenic oxLDL particles and consequently retards the development of atherosclerosis. Serum paraoxonase 1 activity depends primarily on genotype (polymorphism), but also on environmental factors (drugs, diet, alcohol etc). It was confirmed, that low PON1 activity is one of the laboratory features of atherosclerosis and allows better assessment of the risk of the coronary heart disease development than genotype testing.

Key words: coronary heart disease, HDL, oxLDL, paraoxonase 1, polymorphism

WSTĘP

Choroba niedokrwienna serca stanowi ważny problem zdrowotny współczesnych społeczeństw i jest jedną z głównych przyczyn zgonów na całym świecie. W przeważającej liczbie przypadków za jej rozwój odpowiedzialna jest miażdżycza tętnic wieńcowych. Jest to przewlekły proces zapalno-immunologiczny polegający na odkładaniu się lipidów i elementów włóknistych w ścianie aorty i średnich naczyń krwionośnych. Prowadzi to do zwężenia światła naczyń, a w konsekwencji do upośledzenia pracy serca wywołanego jego niedotlenowaniem. Dzięki intensywnemu rozwojowi nauk medycznych i przeprowadzonym badaniom wykryto liczne czynniki uszkadzające śródbłonek naczyń takie jak produkty glikacji powstające w przebiegu cukrzycy, składniki dymu tytoniowego, nadciśnienie tętnicze, stres oksydacyjny, czynniki infekcyjne, a także nieodpowiednia dieta czy brak aktywności fizycznej. Równie istotne w rozwoju miażdżycy są niemodyfikowalne czynniki ryzyka, takie jak płeć i wiek. Jednak za najważniejszy czynnik bezpośrednio powiązany ze zwiększonym ryzykiem rozwoju miażdżycy, a w konsekwencji choroby niedokrwiennej serca niezmiennie uważa się wysokie stężenie cholesterolu frakcji LDL (ang. *Low Density Lipoprotein*) i niskie HDL (ang. *High Density Lipoprotein*).

Cząstki LDL tworzą największą frakcję lipoproteinową surowicy krwi. Ich podstawową funkcją jest transport cholesterolu do komórek. Najważniejsze elementy budulcowe lipoprotein stanowią estry cholesterolu zawierające nienasycone kwasy tłuszczowe oraz triglicerydy, które tworzą rdzeń cząstki, natomiast warstwę zewnętrzną tworzą fosfolipidy, cząsteczki wolnego cholesterolu, w którym zakotwiczona jest apoproteina B100 oraz kilka molekuł apoproteiny E.

Wysoka koncentracja frakcji cholesterolu LDL w osoczu krwi, sprzyja licznym modyfikacjom lipoprotein przez reaktywne formy tlenu. Rdzeń cząstki LDL jest bardzo podatny na chemiczne modyfikacje, takie jak utlenianie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, czy sprzężanie apoprotein z produktami peroksydacji lipidów. W warunkach fizjologicznych reaktywne formy tlenu są odpowiedzialne za wiele procesów biochemicznych takich jak inicjowanie apoptozy, aktywację ekspresji genów. Wzrost ich stężenia powoduje modyfikacje struktur i funkcji białek, uszkodzenia kwasów nukleinowych oraz utlenianie lipoprotein LDL i powstanie silnie aterogennych oxLDL (ang. *Oxidized Low Density Lipoprotein*). Wzrost stężenia reaktywnych form tlenu w organizmie wiąże się też z wyczerpaniem naturalnych antyoksydantów takich jak niektóre witaminy (między innymi A, C, E), flawonoidy, czy koenzym Q₁₀, co zwiększa podatność cząstek LDL na utlenienie [19].

Utlenione cząstki LDL uszkadzają endotelium, co zapoczątkowuje proces zapalny w ścianie naczyń krwionośnych. Takie uszkodzenie powoduje między innymi wzrost przepuszczalności śródbłonna dla lipoprotein, ekspresję licznych molekuł adhezyjnych, czy mobilizację monocytów krążących we krwi [12]. Część mono-

cytów przechodzi do komórek śródbłonna, gdzie przekształcają się w makrofagi, które za pomocą receptorów zmiatających (ang. *Scavenger Receptors*), gromadzą utlenione cząstki LDL wewnątrz komórek. Powstające komórki piankowe tworzą blaszkę miażdżycową.

Drugą pod względem wielkości frakcją lipoprotein krążących w osoczu są lipoproteiny HDL. Cząstki HDL, oprócz zwrotnego transportu wolnego cholesterolu z tkanek obwodowych do wątroby, wykazują również antyoksydacyjne i przeciwzapalne właściwości. Za pomocą mechanizmu enzymatycznego zmniejszają oksydacyjną modyfikację cząstek LDL, główny etap aterogenezy, hamując tym samym inicjację i progresję miażdżycy. Uważa się, że za antyoksydacyjne właściwości cząstek HDL mogą odpowiadać związane z nimi enzymy – paraoksonaza 1 (PON 1), acylotransferaza lecytynowo-cholesterolowa (LCAT) i acetylohydrolaza płytkowego czynnika aktywującego (PAF-AH). Jednak to właśnie paraoksonazę 1 (EC 3.1.8.1) uznano za niezależny czynnik ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca.

Badania epidemiologiczne wykazały istotny związek pomiędzy niską aktywnością paraoksonazy 1 a chorobą niedokrwinną serca oraz przypadkami chorób zapalnych. Udowodniono, że cząstki HDL pozbawione paraoksonazy 1, albo w sposób naturalny albo w wyniku „nokautu genu” są niezdolne do hamowania oksydacji cząstek LDL [48]. Z kolei przywrócenie takim cząstkom HDL paraoksonazy 1 ponownie dawało im zdolność do ochrony LDL przed utlenieniem. Stąd też sugeruje się, że status paraoksonazy 1 (aktywność i/lub stężenie enzymu) może być silniej związany z chorobą niedokrwinną serca niż sam polimorfizm PON1. Jednak niewiele jest dostępnych badań, gdzie oprócz analizy polimorfizmu PON1 badano również aktywność i/lub stężenie enzymu w surowicy.

Celem tej pracy było zaprezentowanie na podstawie przeglądu piśmiennictwa z ostatnich kilkunastu lat, wpływu diety, farmakologii i polimorfizmów na ekspresję i aktywność PON1 oraz udziału tego enzymu w rozwoju miażdżycy.

RODZINA GENÓW PARAOKSONAZ

Geny kodujące paraoksonazy tworzą wielogenową rodzinę, do której zalicza się *PON1*, *PON2* i *PON3*. U ludzi zlokalizowane są one obok siebie na chromosomie 7, a gen *PON3* wstawiony jest pomiędzy *PON1* a *PON2*. Geny *PON* wykazują strukturalną homologię, jako że powstały na drodze duplikacji wspólnego ewolucyjnego prekursora genu. Stąd też stwierdza się 70% podobieństwo na poziomie sekwencji nukleotydowej genów *PON*. Strukturalne części paraoksonaz kodowane są przez 9 eksonów o podobnej długości.

Mimo, że struktura trzech paraoksonaz jest wysoko konserwatywna, to ich różna aktywność enzymatyczna i lokalizacja w organizmie może sugerować, że pełnią

one różne funkcje. Zasadniczo są to laktonazy ze stosunkowo szeroką specyficznością substratową. Związki fosforoorganiczne (paraokson, chlorpyrifos, sarin, soman) są wyłącznie hydrolizowane przez PON1, a PON3 jako jedyna hydrolizuje lovastatynę i spironolakton.

mRNA paraoksonazy 2 wykryto w wielu ludzkich tkankach między innymi w płucach, wątrobie, sercu, jelitach. Mimo iż PON2 nie jest związana z cząstką HDL, to również redukuje stres oksydacyjny i chroni przed miażdżycą. Odkryto również związek polimorfizmu genu *PON2* z wieloma schorzeniami takimi jak choroby sercowo-naczyniowe, czy cukrzyca typu II [41, 37].

Pod względem ekspresji, funkcji i lokalizacji paraoksonaza 3 jest podobna do paraoksonazy 1. PON3 także jest związana z cząstką HDL i wykazuje zdolności ochronne przed utlenieniem LDL, ale mniej efektywne niż PON1 [35]. W odróżnieniu od PON1 ma niewielką aktywność arylesterazową. Gwałtownie metabolizuje leki mające budowę laktonów, przekształcając je w aktywne substancje. Jednak ciągle niewiele wiadomo o wpływie polimorfizmu *PON3* na rozwój chorób.

Mimo wielu badań mających na celu lepsze zrozumienie mechanizmów działania i funkcji wszystkich trzech paraoksonaz, to jak do tej pory najlepiej poznana jest paraoksonaza 1.

STRUKTURA PON1

Paraoksonaza 1 po raz pierwszy została opisana podczas badań nad hydrolizą toksycznych związków środków owadobójczych i fosforoorganicznych, w tym najczęściej stosowanego do badań *in vivo* substratu – paraoksonu, od którego wywodzi się nazwa opisywanej grupy białek należącej do rodziny paraoksonaz.

Metodą hybrydyzacji *in situ* ludzki gen *PON1* zlokalizowano na długim ramieniu chromosomu 7 q21.3-q22.1. Paraoksonaza 1 syntetyzowana jest w wątrobie i wydzielana do osocza. Sugeruje się, że ekspresją *PON1* sterują rejony Sp1 i SREBP zlokalizowane w proksymalnym odcinku promotorowym genu. Wykazano również, że SREBP-2 wiąże się z promotorem *PON1* poprzez oddziaływanie z Sp1 [14].

Surowicza ludzka cząsteczka paraoksonazy 1 jest glikoproteiną o masie molekularnej 43-45kDa i tworzy ją 354 cząsteczek aminokwasów, z których podczas sekrecji i dojrzewania usuwana jest tylko N-terminalna metionina [23]. Pozostawiona sekwencja sygnałowa jest niezbędna do związania się PON1 z cząstką HDL. Uwolnienie enzymu z warstwy zewnętrznej błony komórkowej hepatocytów wymaga krótkotrwałego związania się z nią cząstki HDL i usunięcia z niej paraoksonazy 1. Paraoksonaza 1 ma silnie hydrofobowy koniec N-terminalny, którym zakotwicza się w apoproteinie A-I cząstki HDL, z którą pozostaje związana nawet w trakcie wirowania surowicy. Paraoksonaza 1 nie występuje ani w cząstkach LDL ani VLDL, co wskazuje na specyficzne interakcje z lipoproteiną HDL za pośrednictwem apoA-I.

Paraoksonaza 1 zbudowana jest z 6 walcowatych struktur β -śmigłowych. Każdy walec składa się z 4 pasm wzmocnionych mostkiem disiarczkowym. W kanale centralnym enzymu znajdują się 2 jony wapnia, które odgrywają ważną rolę w mechanizmie katalitycznym PON1. Pierwszy nazywany jest „wapniem katalitycznym” i jest niezbędny do utrzymania aktywnego centrum. Drugi określany jest jako „wapń strukturalny”, a jego dysocjacja powoduje nieodwracalną utratę funkcji PON1 [27]. Dlatego, by wykazać aktywność paraoksonazy 1 wymagana jest obecność jonów wapnia, co wyklucza zastosowanie EDTA jako antykoagulantu przy analizach tego białka.

FUNKCJE PARAOKSONAZY 1

Paraoksonaza 1 wykazuje aktywność w stosunku do różnych substratów – laktonazową (względem np. tiolaktonu homocysteiny), arylesterazową (względem np. octanu fenylu) i fosfortriesterazową (względem np. paraoksonu). Aktywność fosfortriesterazowa i arylesterazowa jest ukierunkowana na związki wytworzone przez organizm człowieka. Z kolei aktywność laktonazowa ukierunkowana jest na naturalnie występujące w środowisku substraty i to właśnie ona jest odpowiedzialna za właściwości przeciwmiażdżycowe PON1.

Paraoksonaza 1 łączy się ze związkami fosfoorganicznymi, które nieodwracalnie wiążą się z występującymi w osoczu esterazami np. acetylocholinoesterazami obecnymi w synapsach oraz płytkach motorycznych i hamują ich aktywność. Stąd też PON1 stanowi główną barierę ochroną układu nerwowego przed toksycznym wpływem związków fosfoorganicznych przedostających się do krążenia [13].

Ponieważ paraoksonaza 1 hydrolizuje szeroki zakres laktonów, dlatego uważa się, iż pierwotnie była ona tylko laktonazą o działaniu przeciwwzapalnym, jako że wiele metabolitów wielonienasyconych kwasów tłuszczowych jest strukturalnie podobne do laktonów.

Ważnym substratem paraoksonazy 1 jest tiolakton homocysteiny – pochodna homocysteiny, która stanowi niezależny czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Wyniki prac własnych wskazują na ujemną korelację pomiędzy stężeniem cząstek HDL a stężeniem homocysteiny [4]. Tiolakton homocysteiny pobudza proces oksydacji cholesterolu LDL oraz modyfikuje frakcję HDL poprzez zmniejszenie aktywności antyoksydacyjnej. Ponadto homocysteinylacja reszt lizynowych białek może doprowadzić nie tylko do ich inaktywacji, ale także do zwiększenia agregacji cząstek LDL i wzmoczonej aktywacji makrofagów [5]. Enzym hydrolizujący tiolakton homocysteiny, został pierwotnie wykryty na białku związanym z cząstką HDL, a dopiero później zidentyfikowano go jako paraoksonazę 1 [29].

Paraoksonaza 1 ma właściwości antyoksydacyjne, które wiążą się ze zdolnością enzymu do ochrony cząstek LDL i HDL przed utlenieniem, zmniejsza status oksydacyjny makrofagów, stymuluje uwalnianie cholesterolu z makrofagów, zmniejsza

potencjał oksydacyjny lipidów tworzących blaszkę miażdżycową, przez co chroni przez utlenianiem i osłabia rozwój arteriosklerozy [1, 50]. PON1 wykazuje również silną aktywność w kierunku utlenionych eikozanoidów i dokozanoidów, produktów przemian nienasyconych kwasów tłuszczowych [51]. Wykazano również, że paraoksonaza 1 może stabilizować błony komórkowe, które podlegają ostrej lub chronicznej ekspozycji na wolne rodniki lub czynniki oksydacyjne [45].

Paraoksonaza 1 ma zdolność hydrolizowania związków takich jak nadtlenki fosfolipidów, nadtlenek wodoru – ważny mediator stresu oksydacyjnego w rozwoju miażdżycy, a także utlenione reszty lipidowe cząstek oxLDL w blaszkach miażdżycowych i w makrofagach. Dokładny mechanizm takiego działania nie został w pełni wyjaśniony. Sugeruje się, że paraoksonaza 1 wykazuje aktywność podobną do peroksydaz, gdyż inkubacja utlenionych LDL z oczyszczonym PON1 zmniejsza stężenie CL-OOH (ang. *Cholesteryl Linoleate hydroperoxides*) aż o 90% [1].

Najbardziej przekonujący związek pomiędzy przeciwzapalnym i antyoksydacyjnym działaniem paraoksonazy 1 a skłonnością do tworzenia dużych zmian miażdżycowych został wykazany w eksperymencie z wykorzystaniem transgenicznych myszy z wyłączoną ekspresją genu *PON1*. Myszy *PON1*^{-/-} były bardziej podatne na miażdżycę niż dziki typ, ponieważ ich makrofagi zawierały więcej oxLDL, a wyizolowane z ich surowicy lipoproteiny HDL nie chroniły cząstek LDL przed utlenieniem. Z kolei cząstki HDL wyizolowane z krwi myszy dzikiego typu blokowały peroksydację lipidów i chemotaksję monocytów [3]. Inne badania na myszach transgenicznych wykazujących 3-krotnie zwiększoną aktywność PON1 wykazały, że wyizolowane z ich krwi HDL efektywniej chroniło LDL przed utlenieniem niż cząstki HDL pochodzące od myszy kontrolnych. Także zwiększona ekspresja PON1 hamowała tworzenie nadtlenku wodoru w cząstkach HDL, co chroniło integralność struktury HDL i zachowywało ich funkcje [39].

AKTYWNOŚĆ I STĘŻENIE PON1

Aktywność i stężenie paraoksonazy 1 u ludzi są bardzo zmienne. Ocena jakości i ilości enzymu w surowicy jest ważna dla indywidualnej oceny ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca. Odnotowano dużą zmienność w stężeniach surowiczej paraoksonazy 1 i aktywności pomiędzy jednostkami, niezależnie od genotypu. Oprócz polimorfizmu genetycznego, aktywność PON1 może być modyfikowana poprzez czynniki takie jak dieta, styl życia, choroby.

U nowonarodzonych dzieci aktywność paraoksonazy 1 jest o połowę niższa niż u osób dorosłych [18]. Począwszy od dnia narodzin aktywność PON1 stopniowo rośnie aż do pierwszego roku życia, kiedy to osiąga plateau, a w późniejszym okresie aktywność PON1 zmniejsza się wraz z wiekiem [46]. Wykazano również, że nie

ma różnic w aktywności paraoksonazy 1 pomiędzy płciami, pomimo że obserwuje się różnice pomiędzy stężeniem frakcji HDL u kobiet i mężczyzn.

W zależności od stanu fizjologicznego, aktywność PON1 może zmienić się np. znacząco zmniejszyć się w okresie ciąży i menopauzy. Aktywność PON1 może również ulec zmianie w stanach patologicznych takich jak choroby nerek, cukrzyca i marskość wątroby. Aktywność enzymu zależy głównie od obecności wapnia i jego chelatorów, które hamują jego działanie. Bar, miedź, cynk i rtęć również hamują aktywność PON1 u szczurów i u ludzi [25].

Przeprowadzono wiele badań nad wpływem stylu życia na aktywność PON1. Codzienna dieta i nałogi również modulują ekspresję i aktywność paraoksonazy 1. Wiadomo, że PON1 ulega inaktywacji w warunkach stresu oksydacyjnego, a jej aktywność i stężenie są utrzymywane dzięki antyoksydantom zawartym w diecie [3, 32]. Umiarkowane dzienne spożycie alkoholu [21] również reguluje status paraoksonazy 1 w surowicy.

Spożywanie polifenoli zawartych w czerwonym winie i w sokach owocowych moduluje ekspresję genu PON1 prowadząc do zwiększonej aktywności enzymu w surowicy, a także zwiększa poziom HDL w surowicy i zapobiega oksydacji cząstek LDL. Podanie myszom apoE^{-/-} antyoksydacyjnych flawonoidów zwiększyło aktywność paraoksonazy 1 i spowodowało zmniejszenie zmian miażdżycowych [3].

W innym badaniu wykazano, że umiarkowane spożywanie alkoholu w dawce 40g/dzień zwiększa aktywność paraoksonazy 1, przy czym nie wykazano różnicy pomiędzy czerwonym winem, piwem a alkoholem, co sugeruje, że taki efekt nie jest tylko zasługą polifenoli zawartych w winie [21]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu, w którym analizowano efekt spożywania piwa bezalkoholowego i z alkoholem wykazując, że tylko piwo z alkoholem miało pozytywny wpływ na aktywność PON1 [49].

Wpływ alkoholu na aktywność PON1 analizowano również na szczurach. Zwierzętom podawano duże i małe dawki alkoholu przez 8 tygodni. Wysokie spożywanie alkoholu spowodowało 20% zmniejszenie aktywności paraoksonazy 1 w surowicy, podczas gdy umiarkowane zwiększyło jej aktywność o 20%. Przy umiarkowanym spożyciu alkoholu poziom mRNA PON1 wzrósł o 59%, a podczas wysokiego zmniejszył się o 51%. Ludzie umiarkowanie spożywający alkohol mają aktywność PON1 o 395% wyższą niż osoby z grupy kontrolnej, a osoby nadużywające alkohol mają aktywność niższą o 45% [44].

Analizie poddano również wpływ witamin A, C i E na ekspresję i aktywność PON1. W badaniach na ludziach wykazano, że zwiększona konsumpcja witamin C i E wiąże się ze wzrostem aktywności PON1 [32]. Kiedy szczurom podano dietę ubogą w witaminę A, odnotowano obniżenie poziomu HDL i aktywności PON1. Suplementacja witaminą A, spowodowała powrót stężenia HDL i aktywności PON1 do wartości referencyjnych [24].

Wykazano również, że palenie papierosów nie tylko nasila stres oksydacyjny, ale także znacząco zmniejsza aktywność paraoksonazy 1 [30].

REGULACJA EKSPRESJI PON1

Transkrypcja PON1 jest modulowana przez wiele czynników związanych ze stanem zapalnym, stresem oksydacyjnym lub stężeniem cholesterolu. Jednak mechanizm regulacji transkrypcji genu *PON1* nie jest do końca poznany.

Niewiele wiadomo o farmakologicznej regulacji ekspresji paraoksonazy 1. Do tej pory najlepiej zbadany został wpływ fibratów i statyn na ekspresję *PON1*.

Uważa się, że na ekspresję *PON1* indukująco wpływają fenofibraty, poprzez aktywację PPAR α , a hamująco statyny, poprzez antagonizowanie wątrobowego receptora X (ang. *Liver X Receptor*, LXR). Podanie do linii ludzkich hepatocytów HuH7 aktywnej formy fenofibratu zwiększyło poziom mRNA *PON1* i aktywność enzymu [26]. Z badań na szczurach, którym podawano trzy różne dawki fenofibratów przez 7 dni wynika, że mimo zmniejszenia markerów stresu oksydacyjnego, odnotowano niekorzystny wpływ leku na aktywność PON1 [6]. Sprzeczne dane pochodzą z badań na ludziach. U pacjentów z hipercholesterolemią przyjmujących przez 8 tygodni bezafibrat albo gemfibrozil nie odnotowano zmian w aktywności paraoksonazy 1, mimo wzrostu stężenia cholesterolu HDL i apoA-I [17]. Z kolei pacjenci z rodzinną mieszaną hiperlipoproteinemią, którzy przyjmowali ciprofibrat wykazywali zwiększony poziom apoA-I w surowicy ze współistniejącym nieznaczny spadkiem stężenia paraoksonazy 1 [54]. Inne prace wskazują na pozytywny wpływ leczenia ciprofibratem pacjentów z zespołem metabolicznym, które poskutkowało nie tylko zmniejszeniem stężenia triglicerydów i oxLDL, ale także wzrostem poziomu apoA-I, HDL i aktywności paraoksonazy 1 [42]. Co więcej, u pacjentów z mieszaną hiperlipidemią i chorobą wieńcową serca, którzy byli leczeni fenofibratem oprócz zwiększenia aktywności PON1 odnotowano zmniejszenie poziomu CRP i fibrynogenu w osoczu [55].

Statyny, czyli inhibitory enzymu reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-koenzymu A, są powszechnie stosowane w celu obniżenia stężenia cholesterolu we krwi i zmniejszenia ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca. Wykazują one również potencjał antyoksydacyjny, co skłoniło badaczy do zbadania ich wpływu na paraoksonazę 1. Badania wykonane na zwierzętach potwierdziły pozytywny wpływ statyn na status PON1. U królików karmionych przez 8 tygodni pokarmem o dużej zawartości cholesterolu, odnotowano zmniejszoną aktywnością PON1 oraz wzrost stężenia różnych markerów oksydacji. Z kolei podanie królikom atorwastatyny zmniejszyło stres oksydacyjny i zwiększyło aktywność paraoksonazy 1 [9]. Analizie poddano również wpływ statyn na aktywność PON1 u ludzi. Wykazano, że codzienne przyjmowanie simwastatyny przez pacjentów z hipercholesterolemią przez 4 miesiące poskutkowało zmniejszeniem peroksydacji lipidów i wzrostem aktywności paraoksonazy 1 [52]. Wykazano pozytywny wpływ różnorodnych statyn nie tylko na zmniejszenie stężenia cholesterolu, ale również poprzez zmniejszenie stresu oksydacyjnego na wzrost aktywności paraoksonazy 1. Uważa się również,

że statyny bezpośrednio działają na promotor *PON1* i ekspresję genu. Potwierdziły to badania na komórkach HepG2, do których wprowadzono fragmenty DNA zawierające promotory *PON1* w obecności simwastatyny, co spowodowało wzrost aktywności promotora *PON1* o 250%. Zjawisko to przynajmniej po części można wyjaśnić przez wzrost stężenia czynnika transkrypcyjnego SREBP-2, który bezpośrednio może oddziaływać na promotor *PON1* [14]. Znaczenie czynnika SREBP-2 w zwiększaniu aktywności *PON1* zostało już potwierdzone, ponieważ potraktowanie komórek HepG2 SREBP-2 zwiększa aktywność promotora *PON1* [16]. Zjawisko to zostało odwrócone poprzez zablokowanie czynnika transkrypcyjnego Sp1 [40].

Ezetymib jest lekiem hipolipemizującym, który zmniejsza absorpcję lipidów z jelita. Lek ten podany pacjentom z hiperlipidemią powoduje wzrost aktywności *PON1*, co może stanowić dodatkową ochronę przed rozwojem miażdżycy [53].

Lekiem obniżającym stężenie cholesterolu jest probukol, który ma także silne właściwości antyoksydacyjne. Wykazano, że lek ten zwiększa ekspresję mRNA *PON1* w wątrobie królików, którym podawano pokarm z wysoką zawartością cholesterolu oraz zwiększa stężenie *PON1* w ich surowicy i aktywność paraoksonazy 1 u ludzi [28, 38].

Aspiryna jest często stosowana w celu zapobiegania i leczenia chorób sercowo-naczyniowych. Znana jest również ze swoich przeciwzapalnych i antyoksydacyjnych właściwości. Dlatego też analizie poddano wpływ tego leku na stężenie i aktywność paraoksonazy 1 i wykazano, że aspiryna zwiększa stężenie i aktywność *PON1* u osób z chorobą wieńcową [8].

PARAOKSONAZA 1 I ARTERIOSKLEROZA

Jak już wspomniano, *PON1* chroni cząstki LDL i HDL przed oksydacją oraz niszczy biologicznie czynne utlenione lipidy w lipoproteinach i w naczyniach krwionośnych, przez co w znaczący sposób opóźnia rozwój miażdżycy.

Shih i wsp. dostarczyli dowodu na ochronne działanie paraoksonazy 1 przeciwko miażdżycy [47]. W doświadczeniu wykorzystano myszy karmione dietą aterogenną. Wykazano zmniejszenie aktywności paraoksonazy 1 o 52% u myszy podatnych na rozwój miażdżycy, ale bez zmian u myszy odpornych na miażdżycę. Odnotowano również pozytywną korelację poziomu wątrobowego mRNA *PON1* ze stopniem rozwoju blaszek miażdżycowych. Iniekcja oxLDL do krążenia myszy podatnych na miażdżycę zmniejszyła aktywność *PON1* o 59% poprzez wpływ na syntezę mRNA w wątrobie. Odnotowano również obniżoną aktywność paraoksonazy 1 i wzrost stężenia apoproteiny J u osób z chorobą wieńcową serca, ale z referencyjnym poziomem lipidów, przez co niektórzy badacze uważają, że aktywność paraoksonazy jest lepszym wskaźnikiem predyspozycji do rozwoju choroby niedokrwiennej serca niż obecnie oznaczane lipidowe czynniki ryzyka.

WPLYW POLIMORFIZMU PON1 NA FUNKCJE ENZYMU

Polimorfizm może zmieniać aktywność i/lub stężenie enzymu PON1 poprzez wpływ na ekspresję genu. Czynniki genetyczne odpowiedzialne są za ponad 60% wariacji fenotypowych w aktywności PON1, podczas gdy czynniki demograficzne odpowiadają za 1-6% zmian. W wyniku klonowania genu *PON1* w 1993 roku zidentyfikowano ponad 200 polimorfizmów pojedynczych nukleotydów w różnych regionach genu [40]. Przeprowadzono wiele badań mających na celu wyjaśnienie wpływu zlokalizowanych polimorfizmów na ekspresję i aktywność paraoksonazy 1. Jednak największą uwagę badaczy zwróciły szczególnie trzy miejsca polimorficzne T(-108)C, L55M i Q192R, które w różnym stopniu modulują aktywność i/lub stężenie paraoksonazy 1 w surowicy.

Badania wykazały, że polimorfizm w obrębie kodującej sekwencji ludzkiego genu paraoksonazy 1 Gln(Q)/Arg(R) w pozycji 192 (Q192R) nie wpływa na stężenie paraoksonazy 1 w surowicy, ale ma znaczący wpływ na aktywność enzymu. Alloenzym Q wykazuje większe właściwości ochronnie lipoprotein przed utlenieniem niż alloenzym R, jednak obecność allelu Q może zmniejszyć powinowactwo PON1 do HDL [22, 36]. Wykazano również, że alloenzym Q jest mniej podatny na inaktywację przez utlenione lipidy w cząstkach oxLDL i oxHDL niż w przypadku alloenzymu R [2, 31].

Substytucja Leu(L)/Met(M) w pozycji 55 łańcucha aminokwasowego (L55M) paraoksonazy 1 nie wpływa na interakcje PON1 z substratami, ale wiąże się ze zmianą aktywności i stężenia enzymu w surowicy. Odnotowano niższy poziom mRNA *PON1* u osób będących nosicielem allelu M oraz wykazano, że polimorfizm L55M związany jest ze wczesnym tworzeniem płytek miażdżycowych [20]. Ponadto alloenzym MM wiąże się z niskim poziomem aktywności i stężeniem PON1 w surowicy [7]. Wykazano, że polimorfizm L55M wpływa na aktywność paraoksonazy 1 niezależnie od Q192R. Z kolei nosiciele allelu L mają wyższe stężenie mRNA *PON1*, wskutek czego mają wyższą koncentrację paraoksonazy 1 w surowicy [33]. Alloenzym LL jest bardziej stabilny i odporny na proteolizę niż forma MM. Polimorfizm L55M zlokalizowany jest w N-terminalnym końcu PON1, który odgrywa ważną rolę w łączeniu się PON1 z cząstką HDL [34].

Wykazano również różnice w aktywności paraoksonazy 1 w zależności od rodzaju użytego substratu. Polimorfizmy Q192R i L55M mają różny wpływ na aktywność paraoksonazową, arylesterazową i laktonazową paraoksonazy 1. Alloenzym Q jest mniej efektywny w hydrolizie paraoksonu niż alloenzym R, ale bardziej efektywny w stosunku do diazoksonu, somanu i sarinu [11]. Wykazuje też największą aktywność laktonazową, jednak nie wpływa na hydrolizę octanu fenylu. W przypadku polimorfizmu L55M najwyższą aktywność paraoksonazową i arylesterazową odnotowano w przypadkach izoenzymów LL [43].

Najbardziej dominującym polimorfizmem w odcinku promotorowym *PON1* jest T(-108)C. Jest to jeden z pięciu polimorfizmów *PON1* opisanych w rejonie promotorowym genu. Pozycja -108 jest potencjalnym miejscem wiązania czynnika transkrypcyjnego Sp1 co może wpływać na transkrypcję *PON1* [10, 15]. Wykazano, że genotyp CC zwiększa stężenie i aktywność paraoksonazy 1 [15]. Jednak jak do tej pory przeprowadzono niewiele badań dotyczących związku pomiędzy polimorfizmem T(-108)C a ryzykiem rozwoju choroby niedokrwiennej serca.

Przeprowadzonych zostało wiele badań mających na celu zdefiniowanie, który z polimorfizmów *PON1*, L55M czy Q192R jest lepszym markerem w określeniu ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca. Jednak wyniki te są niejednoznaczne. Wielu badaczy wykazało, że na rozwój choroby wskazuje obecność polimorfizmu *PON1*_{192R} lub *PON1*_{55M}, z kolei inni badacze takiego związku nie obserwują. Co wskazuje, że związek pomiędzy polimorfizmem *PON1* a chorobą niedokrwinną serca jest słaby.

Różnice pomiędzy tymi dwoma polimorfizmami w ochronie LDL przed oksydacją doprowadziły do wielu badań mających na celu określenie ich udziału w rozwoju choroby niedokrwiennej serca. Wyniki tych badań są niejednoznaczne. Kontrowersje dotyczące wpływu polimorfizmów, mogą przynajmniej częściowo wynikać z małej liczebności badanej grupy lub wykorzystania różnych metod genotypowania, czy selekcji próbek, co sprawia, że wyniki są trudne do interpretacji. Pomimo dość niejednoznacznych wniosków uzyskanych z badań genotypu *PON1*, należy przyjąć, że wszystkie one sugerują, iż genotyp jest jednym z czynników prognozujących chorobę niedokrwinną serca, ponieważ czynniki środowiskowe również modulują aktywność *PON1*. Dlatego też, by zrozumieć udział paraoksonazy 1 w rozwoju miażdżycy należy, oprócz analizy polimorfizmów oceniać również aktywność i stężenie *PON1* w surowicy.

PODSUMOWANIE

Choroba niedokrwienność serca to złożony proces patologiczny, który jest jedną z głównych przyczyn zgonów w krajach wysoko rozwiniętych. Badania nad mechanizmem tej choroby prowadzone są już od wielu lat. Większość z nich skupia się na próbie jednoznacznego określenia, czy leżące u podstaw choroby niedokrwiennej serca zmiany miażdżycowe w tętnicach, są wynikiem czynników środowiskowych czy genetycznych. Pomimo wykazania, że niektóre warianty genów zaangażowanych w metabolizm lipidów mogą predysponować do rozwoju choroby niedokrwiennej serca, to jak dotąd nie udało się zidentyfikować specyficznego markera prognozującego przebieg choroby. Do roli takiego markera pretenduje również dawno już zidentyfikowany enzym paraoksonaza 1.

Postęp dokonany w ostatnich latach w badaniach nad paraoksonazą 1 rzucił nowe światło na jej działanie przeciwmiażdżycowe. Wykazano, że niski poziom aktywności PON1 jest niezależnym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca i pozwala na lepszą ocenę zagrożenia chorobą niż genotyp. Z kolei wyższa aktywność paraoksonazy 1 chroni cząstki LDL przed utlenieniem i opóźnia rozwój miażdżycy. Ponieważ niektóre czynniki środowiskowe i dieta wyjaśniają zmiany w aktywności paraoksonazy 1, enzym ten jest uważany za ważny obiekt testów farmakologicznych. Dlatego też prowadzone są badania, których celem jest stworzenie środków podwyższających aktywność PON1. Tak więc farmakologiczna modulacja aktywności lub ekspresji PON1 mogłaby stanowić uzupełnienie profilaktyki i leczenia choroby niedokrwiennej serca.

LITERATURA

- [1] AVIRAM M, ROSENBLAT M, BISGAIER CL, NEWTON RS, PRIMO-PARMO SL, LA DU BN. Paraoxonase inhibits highdensity lipoprotein oxidation and preserves its functions: a possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest* 1998; **101**: 1581-159.
- [2] AVIRAM M, ROSENBLAT M, BILLECKE S, EROGUL J, SORENSON R, BISGAIER CL, NEWTON RS, LA DU BN. Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radic Biol Med* 1999; **26**: 892-904.
- [3] AVIRAM M, DORNFIELD L, ROSENBLAT M, VOLKOVA N, KAPLAN M, COLEMAN R, HAYEK T, PRESSER D, 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.
- [4] BASZCZUK A, MUSIALIK K, KOPCZYNSKI J, THIELEMANN A, KOPCZYNSKI Z, KESY L, DOPIERALA G. Hyperhomocysteinemia, lipid and lipoprotein disturbances in patients with primary hypertension. *Adv Med Sci* 2014; **59**: 68-73.
- [5] BASZCZUK A, KOPCZYNSKI Z, THIELEMANN A. Endothelial dysfunction in patients with primary hypertension and hyperhomocysteinemia. *Postepy Hig Med Dosw* 2014; **68**: 91-100.
- [6] BELTOWSKI J, WOJICKA G, MYDLARCZYK M, JAMROZ A. The effect of peroxisome proliferator-activated receptors alpha (PPARalpha) agonist, fenofibrate, on lipid peroxidation, total antioxidant capacity, and plasma paraoxonase 1 (PON 1) activity. *J Physiol Pharmacol* 2002; **53**: 463-475.
- [7] BLATTER GARIN MC, JAMES RW, DUSSOIX P, BLANCHÉ H, PASSA P, FROGUEL P, RUIZ J. Paraoxonase polymorphism Met-Leu54 is associated with modified serum concentrations of the enzyme. A possible link between the paraoxonase gene and increased risk of cardiovascular disease in diabetes. *J Clin Invest* 1997; **99**: 62-66.
- [8] BLATTER-GARIN MC, KALIX B, DE PS, JAMES RW. Aspirin use is associated with higher serum concentrations of the anti-oxidant enzyme, paraoxonase-1. *Diabetologia* 2003; **46**: 593-594.
- [9] BOLAYIRLI IM, ASLAN M, BALCI H, ALTUG T, HACIBEKIROGLU M, SEVEN A. Effects of atorvastatin therapy on hypercholesterolemic rabbits with respect to oxidative stress, nitric oxide pathway and homocysteine. *Life Sci* 2007; **81**: 121-127.
- [10] BROPHY VH, HASTINGS MD, CLENDENNING JB, RICHTER RJ, JARVIK GP, FURLONG CE. Polymorphisms in the human paraoxonase (PON1) promoter. *Pharmacogenetics* 2001; **11**: 77-84.
- [11] DAVIES HG, RICHTER RJ, KEIFER M, BROOMFIELD CA, SOWALLA J, FURLONG CE. The effect of the human serum paraoxonase polymorphism is reversed with diazoxon, soman and sarin. *Nat Genet* 1996; **14**: 334-336.

- [12] DAVIGNON J, GANZ P. Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circulation* 2004; **109** (suppl III): 27-32.
- [13] DEAKIN S, LEVIEV I, GOMARASCHI M, CALABRESI L, FRANCESCHINI G, JAMES RW. Enzymatically active paraoxonase-1 is located at the external membrane of producing cells and released by a high affinity, saturable, desorption mechanism. *J Biol Chem* 2002; **277**: 4301-4308.
- [14] DEAKIN S, LEVIEV I, GUERNIER S, JAMES RW. Simvastatin modulates expression of the PON1 gene and increases serum paraoxonase: a role for sterol regulatory element-binding protein-2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; **23**: 2083-2089.
- [15] DEAKIN S, LEVIEV I, BRULHART-MEYNET MC, JAMES RW. Paraoxonase-1 promoter haplotypes and serum paraoxonase: a predominant role for polymorphic position – 107, implicating the Sp1 transcription factor. *Biochem J* 2003; **372**: 643-649.
- [16] DEAKIN S, GUERNIER S, JAMES RW. Pharmacogenetic interaction between paraoxonase-1 gene promoter polymorphism C-107T and statin. *Pharmacogenet Genomics* 2007; **17**: 451-457.
- [17] DURRINGTON PN, MACKNESS MI, BHATNAGAR D, JULIER K, PRAIS H, ARROL S, MORGAN J, WOOD GN. Effects of two different Fibic acid derivatives on lipoproteins, cholesteryl ester transfer, fibrinogen, plasminogen activator inhibitor and paraoxonase activity in type IIb hyperlipoproteinaemia. *Atherosclerosis* 1998; **138**: 217-225.
- [18] ECOBICHON DJ, STEPHENS DS. Perinatal development of human blood esterases. *Clin Pharmac Ther* 1973; **14**: 41-47.
- [19] ESTERBAUER H, PUHL H, DIEBER-ROTHENDER M, WAEG G, RABL H. Effects of antioxidants on oxidative modification of LDL. *Ann Med* 1992; **23**: 573 – 581.
- [20] FORTUNATO G, RUBBA P, PANICO S, TRONO D, TINTO N, MAZZACCARA C, DE MICHELE M, IANNUZZI A, VITALE DF, SALVATORE F, SACCHETTI L. A paraoxonase gene polymorphism, PON 1 (55), as an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in middle-aged women. *Atherosclerosis* 2003; **167**: 141-148.
- [21] VAN DER GAAG MS, VAN TOL A, SCHEEK LM, JAMES RW, URGERT R, SCHAAFSMA G, HENDRIKS HF. Daily moderate alcohol consumption increases serum paraoxonase activity; a diet-controlled, randomised intervention study in middle-aged men. *Atherosclerosis* 1999; **147**: 405-410.
- [22] GAIDUKOV L, ROSENBLAT M, AVIRAM M, TAWFIK DS. The 192R/Q polymorphs of serum paraoxonase PON1 differ in HDL binding, lipolactonase stimulation, and cholesterol efflux. *J Lipid Res* 2006; **47**: 2492-2502.
- [23] GAN KN, SMOLEN A, ECKERSON HW, LA DU BN. Purification of human serum paraoxonase/arylesterase. *Drug Metab Dispos* 1991; **19**: 100-106.
- [24] GATICA LV, VEGA VA, ZIRULNIK F, OLIVEROS LB, GIMENEZ MS. Alterations in the lipid metabolism of rat aorta: effects of vitamin a deficiency. *J Vasc Res* 2006; **43**: 602-610.
- [25] GONZALVO MC, GIL F, HERNANDEZ AF, VILLANUEVA E, PLA A. Inhibition of paraoxonase activity in human liver microsomes by exposure to EDTA, metals and mercurials. *Chem Biol Interact* 1997; **105**: 169-179.
- [26] GOUEDARD C, KOUM-BESSON N, BAROUKI R, MOREL Y. Opposite regulation of the human paraoxonase-1 gene PON-1 by fenofibrate and statins. *Mol Pharmacol* 2003; **63**: 945-956.
- [27] HAREL M, AHARONI A, GAIDUKOV L, BRUMSSTEIN B, KHERSONSKY O, MEGED R, DVIR H, RAVELLI RB, MCCARTHY A, TOKER L, SILMAN I, SUSSMAN JL, TAWFIK DS. Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. *Nat Struct Mol Biol* 2004; **11**: 412-419.
- [28] HONG SC, ZHAO SP, WU ZH. Probuocol up-regulates paraoxonase 1 expression in hepatocytes of hypercholesterolemic rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; **47**: 77-81.
- [29] JAKUBOWSKI H. Calcium-dependent human serum homocysteine thiolactone hydrolase. A protective mechanism against protein N-homocysteinylolation. *J Biol Chem* 2000; **275**: 3957-3962.
- [30] JAMES RW, LEVIEV K, RIGHETTI A. Smoking is associated with reduced serum paraoxonase activity and concentration in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; **101**: 2252-2257.
- [31] JAOUAD L, MILOCHEVITCH C, KHALIL A. PON1 paraoxonase activity is reduced during HDL oxidation and is an indicator of HDL antioxidant capacity. *Free Radic Res* 2003; **37**: 77- 83.

- [32] JARVIK GP, TSAI NT, MCKINSTRY LA, WANI R, BROPHY VH, RICHTER RJ, SCHELLENBERG GD, HEAGERTY PJ, HATSUKAMI TS, FURLONG CE. Vitamin C and E intake is associated with increased paraoxonase activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; **22**: 1329-1333.
- [33] LEVIEV I, NEGRO F, JAMES RW. Two alleles of the human paraoxonase gene produce different amounts of mRNA. An explanation for differences in serum concentrations of paraoxonase associated with the (Leu-Met54) polymorphism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; **17**: 2935-2939.
- [34] LEVIEV I, DEAKIN S, JAMES RW. Decreased stability of the M54 isoform of paraoxonase as a contributory factor to variations in human serum paraoxonase concentrations. *J Lipid Res* 2001; **42**: 528-535.
- [35] LIU Y, MACKNESS B, MACKNESS M. Comparison of the ability of paraoxonases 1 and 3 to attenuate the in vitro oxidation of low-density lipoprotein and reduce macrophage oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2008; **45**: 743-748.
- [36] MACKNESS BM, MACKNESS MI, ARROL S, TURKIE W, DURRINGTON PN. Effect of the human serum paraoxonase 55 and 192 genetic polymorphisms on the protection by high density lipoprotein against low density lipoprotein oxidative modification. *FEBS Lett* 1998; **423**: 57-60.
- [37] MACKNESS B, MCELNUFF P, MACKNESS MI. The paraoxonase-2-310 polymorphism is associated with the presence of microvascular complications in diabetes mellitus. *J Intern Med* 2005; **258**: 363-368.
- [38] NOTO H, KAWAMURA M, HASHIMOTO Y, SATOH H, HARA M, ISO-O N, TOGO M, KIMURA S, TSUKAMOTO K. Modulation of HDL metabolism by probucol in complete cholesteryl ester transfer protein deficiency. *Atherosclerosis* 2003; **171**: 131-136.
- [39] ODA MN, BIELICKI JK, HO TT, BERGER T, RUBIN EM, FORTE TM. Paraoxonase 1 overexpression in mice and its effect on high-density lipoproteins. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; **290**: 921- 927.
- [40] OTA K, SUEHIRO T, ARII K, IKEDA Y, KUMON Y, OSAKI F, HASHIMOTO K. Effect of pitavastatin on transactivation of human serum paraoxonase 1 gene. *Metabolism* 2005; **54**: 142-150.
- [41] PAN JP, LAI ST, CHIANG SC, CHOU SC, CHIANG AN. The risk of coronary artery disease in population of Taiwan is associated with Cys-Ser 311 polymorphism of human paraoxonase (PON)-2 gene. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2002; **65**: 415-241.
- [42] PARAGH G, SERES I, HARANGI M, ERDEI A, AUDIKOVSKY M, DEBRECZENI L, KOVÁCSAY A, ILLYÉS L, PADOS G. Ciprofibrate increases paraoxonase activity in patients with metabolic syndrome. *Br J Clin Pharmacol* 2006; **61**: 694-701.
- [43] RAINWATER DL, RUTHERFORD S, DYER TD, RAINWATER ED, COLE SA, VANDEBERG JL, ALMASY L, BLAN-GERO J, MACCLUER JW, MAHANEY MC. Determinants of variation in human serum paraoxonase activity. *Heredity* 2009; **102**: 147-154.
- [44] RAO MN, MARMILLOT P, GONG M, PALMER DA, SEEFF LB, STRADER DB, LAKSHMAN MR. Light, but not heavy alcohol drinking, stimulates paraoxonase by upregulating liver mRNA in rats and humans. *Metabolism* 2003; **52**: 1287-1294.
- [45] RODRIGO L, HERNANDEZ AF, LOPEZ-CABALLERO JJ, GIL F, PLA A. Immunohistochemical evidence for the expression and induction of paraoxonase in rat liver, kidney, lung and brain tissue. Implications for its physiological role. *Chem Biol Interact* 2001; **137**: 123-137.
- [46] SERES I, PARAGH G, DESCHENE E, FULOP T JR, KHALIL A. Study of factors influencing the decreased HDL associated PON1 activity with aging. *Exp Gerontol* 2004; **39**: 59-66.
- [47] SHIH DM, GU L, HAMA S, XIA YR, NAVAB M, FOGELMAN AM, LUSIS AJ. Genetic-dietary regulation of serum paraoxonase expression and its role in atherogenesis in a mouse model. *J Clin Invest* 1996; **97**: 1630-1639.
- [48] SHIH DM, GU L, XIA YR, NAVAB M, LI WF, HAMA S, CASTELLANI LW, FURLONG CE, COSTA LG, FOGELMAN AM, LUSIS AJ. Mice lacking serum paraoxonase are susceptible to organophosphate toxicity and atherosclerosis. *Nature* 1998; **394**: 284-287.
- [49] SIERKSMA A, VAN DER GAAG MS, VAN TOL A, JAMES RW, HENDRIKS HF. Kinetics of HDL cholesterol and paraoxonase activity in moderate alcohol consumers. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; **26**: 1430-1435.

- [50] TAVORI M, AVIRAM S, KHATIB S, MUSA R, NITECKI S, HOFFMAN A, VAYA J. Human carotid atherosclerotic plaque increases oxidative state of macrophages and low-density lipoproteins, whereas paraoxonase 1 (PON1) decreases such atherogenic effects. *Free Radic Biol and Med* 2009; **46**: 607-615.
- [51] TEIBER JF, DRAGANOV DI, LA DU BN. Lactonase and lactonizing activities of human serum paraoxonase (PON1) and rabbit serum PON3. *Biochem Pharmacol* 2003; **66**: 887-896.
- [52] TOMAS M, SENTI M, GARCIA-FARIA F, VILA J, TORRENTS A, COVAS M, MARRUGAT J. Effect of simvastatin therapy on paraoxonase activity and related lipoproteins in familial hypercholesterolemic patient. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; **20**: 2113-2119.
- [53] TURFANER N, UZUN H, BALCI H, ERCAN MA, KARTER YH, CANER M, SIPAHOGLU F, GENÇ H. Ezetimibe therapy and its influence on oxidative stress and fibrinolytic activity. *South Med J* 2010; **103**: 428-433.
- [54] TURAY J, GRNIAKOVA V, VALKA J. Changes in paraoxonase and apolipoprotein A-I, B, C-III and E in subjects with combined familiar hyperlipoproteinemia treated with ciprofibrate. *Drugs Exp Clin Res* 2000; **26**: 83-8.
- [55] YESILBURSA D, SERDAR A, SALTAN Y, SERDAR Z, HEPER Y, GUCLU S, CORDAN J. The effect of fenofibrate on serum paraoxonase activity and inflammatory markers in patients with combined hyperlipidemia. *Kardiol Pol* 2005; **62**: 526-530.

Redaktor prowadzący – Michał Nowicki

Otrzymano: 19.02.2014

Przyjęto: 08.04.2014

Anna Banaszewska

Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej,

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

e-mail: abanaszewska@ump.edu.pl

