

Paraoksonaza 1 – co o niej obecnie wiadomo?

Paraoxonase 1 – what do we know today?

Piotr Gajewski, Mariusz Tomaniak, Krzysztof J. Filipiak

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Paraoksonaza 1 (PON1) jest enzymem biorącym udział w hydrolizie wiązań estrowych oraz w procesach antyoksydacyjnych. Ekspresję tego enzymu analizowano w patogenezie wielu chorób w zakresie różnych dziedzin medycyny, takich jak kardiologia, pulmonologia, neurologia, onkologia czy reumatologia. Udowodniono istotną rolę tego enzymu w metabolizmie powszechnie stosowanego leku przeciwplatekcyjnego – kłopidogrelu – a polimorfizm w zakresie jej genu może stanowić także jeden z czynników odpowiedzialnych za stwierdzaną w populacji oporność na ten związek. Zapobiegając utlenieniu poszczególnych frakcji lipoprotein, enzym ten bierze także udział w prewencji miażdżycy i chorób układu sercowo-naczyniowego. Zaobserwowano, że niektóre leki oraz dieta mogą w dużym stopniu wpływać na aktywność PON1 w surowicy krwi. W poniższym artykule podsumowano wybrane dotychczasowe doniesienia dotyczące ekspresji PON1 oraz roli tego enzymu w organizmie człowieka.

Słowa kluczowe: paraoksonaza, choroba wieńcowa, miażdżycy, kłopidogrel

(Folia Cardiologica 2015; 10, 3: 183–189)

Wstęp

Paraoksonaza (PON) to enzym biorący udział w hydrolizie wiązań estrowych w organizmie. Wzrastające zainteresowanie tą cząsteczką wiąże się jednak przede wszystkim z jej aktywnością antyoksydacyjną, opisaną po raz pierwszy przez Mackness i wsp. już w latach 90. XX wieku [1]. Enzym ten występuje w trzech izoformach: PON1, PON2 i PON3, których geny znajdują się na długim ramieniu chromosomu 7 i wykazują podobieństwo pod względem budowy chemicznej w blisko 70%. Najlepiej poznanym izoenzymem jest PON1 – białko złożone z 355 aminokwasów, syntetyzowane w wątrobie, a w niewielkich ilościach także w tkance nabłonkowej, między innymi w płucach. Paraoksonaza 1 jest ściśle związana z frakcją lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL, *high-density lipoproteins*). Bierze udział w ochronie lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoproteins*) [2] przed ich utlenieniem, jak również uczestniczy w me-

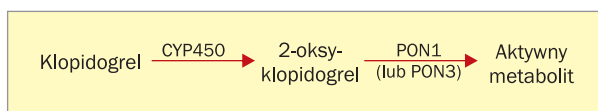
tabolizmie toksyn oraz leków. Aktywność PON1 jest silnie zależna od polimorfizmu jej genu – polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP, *single-nucleotide polymorphism*). Dotychczas zidentyfikowano blisko 200 wariantów jej genu. W ostatnim czasie podkreśla się wielokierunkowe działanie PON1. Enzym ten oddziałuje na wiele pozornie niezwiązanych ze sobą procesów przebiegających w różnych narządach i układach. Wyniki badań wskazują, że stężenie aktywnej PON1 wrasta wraz z wiekiem. Szacuje się, że osoby w średnim wieku mają ponad 3-krotnie wyższe stężenie tego enzymu niż dzieci [3, 4]. Podstawową charakterystykę PON1 przedstawiono w tabeli 1 [5].

Chociaż spośród przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych oceniających znaczenie PON1 niektóre przyniosły niejednoznaczne wyniki, warto przyjrzeć się bliżej najważniejszym kierunkom prac badawczych nad PON1, obejmującym analizę jej roli w patogenezie między innymi choroby wieńcowej, udaru mózgu, astmy oskrze-

Tabela 1. Podsumowanie najważniejszych informacji na temat ekspresji, aktywności i działania paraoksonazy 1 (PON1) w badaniach *in vitro* i *in vivo* (modyfikacja autorska na podstawie [5])

Syntetyzowana głównie w wątrobie, a w mniejszych ilościach także w nerkach, płucach i okrężnicy
Uwalniana do krążenia przez wątrobę
Związana z frakcją HDL i w mniejszym stopniu z VLDL oraz chylomikronami w osoczu
Większa efektywność w połączeniu z HDL złożonymi z ApoA1 niż z HDL złożonymi z ApoA1 i ApoA2
Dostarczana z krwią do różnych narządów i tkanek
Chroni HDL i LDL przed utlenieniem
Rozkłada nadtlenek wodoru i utlenione formy lipidów
Obniża poziom utlenienia wewnątrz makrofażów
Inicjuje usuwanie cholesterolu z makrofażów
Gromadzi się w zmianach miażdżycowych
Hydroлізуje tiolakton homocysteiny

HDL (*high-density lipoproteins*) – lipoproteiny o wysokiej gęstości; VLDL (*very-low density lipoprotein*) – lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości; ApoA1 – apolipoproteina A1; ApoA2 – apolipoproteina A2; LDL (*low-density lipoproteins*) – lipoproteiny o niskiej gęstości



Rycina 1. Dwuetapowa przemiana kłopidogrelu do aktywnego metabolitu (na podstawie [8]); CYP450 – enzymy kompleksu cytochromu P450; PON1 – paraoksonaza 1; PON3 – paraoksonaza 3

lowej, nowotworów, a także udziału w bioaktywacji leków przeciwplatek podawanych w formie nieaktywnej, jak kłopidogrel [2, 3, 5, 6].

Paraoksonaza a metabolizm kłopidogrelu

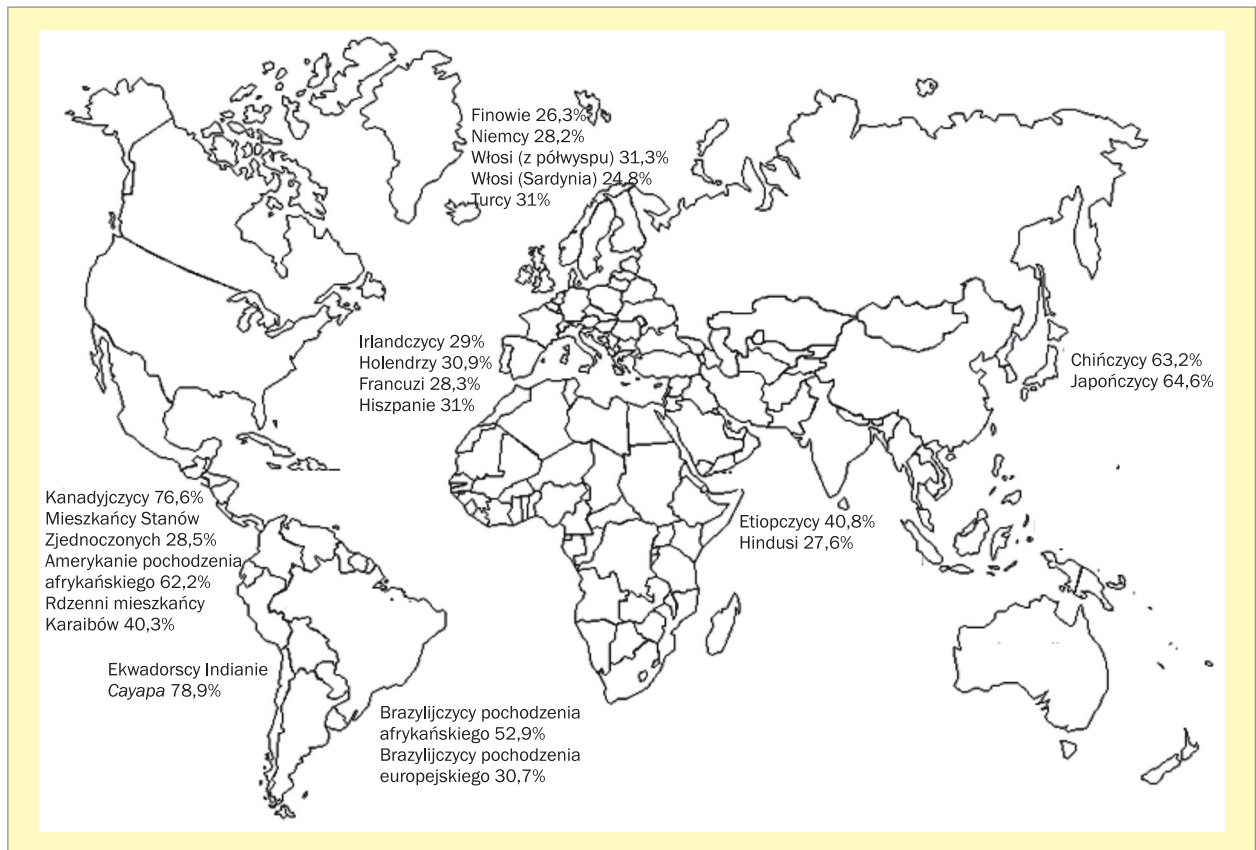
Kłopidogrel jest nadal podstawowym lekiem stosowanym w celu zahamowania aktywności płytek krwi podczas przeszłokrojnej angioplastyki wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*). Związek ten nieodwracalnie hamuje receptor P2Y₁₂ dla adenosynodifosforanu (ADP, adenosine diphosphate), zlokalizowany na powierzchni płytek krwi. Podawany jest w formie proleku, który następnie w 2-etapowej reakcji przekształcany jest do aktywnego metabolitu (ryc. 1) [7, 8]. Pierwsza reakcja jest katalizowana przez enzymy z zespołu cytochromu P450 (CYP450), głównie przez CYP2C19, ale także przez CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6. Natomiast druga przemiana jest katalizowana między innymi przez PON1, a w mniejszym stopniu również przez PON3 [7, 8]. Dostępne dane wskazują, że najważniejszą rolę w stwierdzanej u blisko 30% pacjentów oporności na kłopidogrel prawdopodobnie odgrywa polimorfizm genów

kodujących receptor dla ADP, a także genów CYP2C19 i PON1 [9–11]. Nieprawidłowa odpowiedź na terapię kłopidogrelem może być zatem wynikiem zarówno nieprawidłowości związanych z bioaktywacją leku w organizmie, jak i dysfunkcją receptorów, na które oddziałuje aktywny związek.

Dostępne są badania opisujące korelację między upośledzeniem aktywności PON a osłabieniem działania kłopidogrelu, a także powiązanie między konkretnymi wariantami genu dla PON1 i odpowiedzią na ten lek przeciwplatekowy [11, 12]. Według badania Tresukosol i wsp. [7] polimorfizm genu dla PON1 może zwiększać ryzyko oporności na kłopidogrel ponad 11-krotnie; w przypadku występowania wariantów RR i RQ genów dla PON1 aktywność antyagregacyjna kłopidogrelu może być mniejsza niż u homozygot QQ [12]. Występowanie allelu R (ryc. 2 [13]) jest zależne od pochodzenia etnicznego, jednak wyniki dostępnych badań nie potwierdzają zauważalnych różnic w zakresie występowania oporności na kłopidogrel między poszczególnymi populacjami różniącymi się pochodzeniem, które by można było odnieść do rozpowszechnienia allelu R genu dla PON1. Prawdopodobnie jest to spowodowane innymi opisywanymi przyczynami nieadekwatnej odpowiedzi na lek. Nie istnieją badania odnoszące występowanie allelu R do oporności na kłopidogrel w mechanizmie wyłącznie defektu aktywności PON1.

W innych badaniach wskazano jednak na potrzebę potwierdzenia powiązania genotypu QQ z aktywnością PON1 [3, 7]. W przypadku stwierdzenia ścisłego związku między konkretnym wariantem genetycznym a aktywnością PON1 lekarze mogliby uzyskać dodatkową możliwość wykrycia oporności na kłopidogrel przed zabiegiem PCI, a w konsekwencji skuteczniej zapobiegać powikłaniom niedokrwinnym. Należy jednak pamiętać o istnieniu pozostałych mechanizmów oporności na kłopidogrel, ponieważ niestwierdzenie upośledzonej aktywności PON1 nie pozwala na wykluczenie wystąpienia oporności na lek. W przypadku obniżonej aktywności PON1 jako alternatywną, skuteczniejszą formę postępowania przeciwplatekowego można rozważyć nowsze leki przeciwplatekowe – aktywowany w innym mechanizmie prasugrel oraz podawany w formie aktywnego leku tikagrelor [14]. Jak zauważa Braun i wsp. [15], prasugrel może mieć zastosowanie w takich przypadkach ze względu na niezależność swojego metabolizmu od PON1.

Istnieją również badania prezentujące przeciwne tezy. Badania przeprowadzone przez Park i wsp. [16] na 1336 badanych nie wykazały wpływu PON1 na zjawisko oporności na kłopidogrel, a jedynie powiązanie między obecnością allelu Q genu dla PON1 i wyższą śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych. Autorzy zwracają jednak uwagę na wady swojego badania, to jest brak pomiaru aktywności PON1 u wszystkich pacjentów. Także Zhang i wsp. [17] opisują brak związku PON1 z opornością na kłopidogrel. Warto jednak odnotować, że wśród przebadanych najmniej



Rycina 2. Rozpowszechnienie allelu R genu dla paraoksonazy (PON1 192) (%) (zmodyfikowano na podstawie Tomás i wsp. [13])

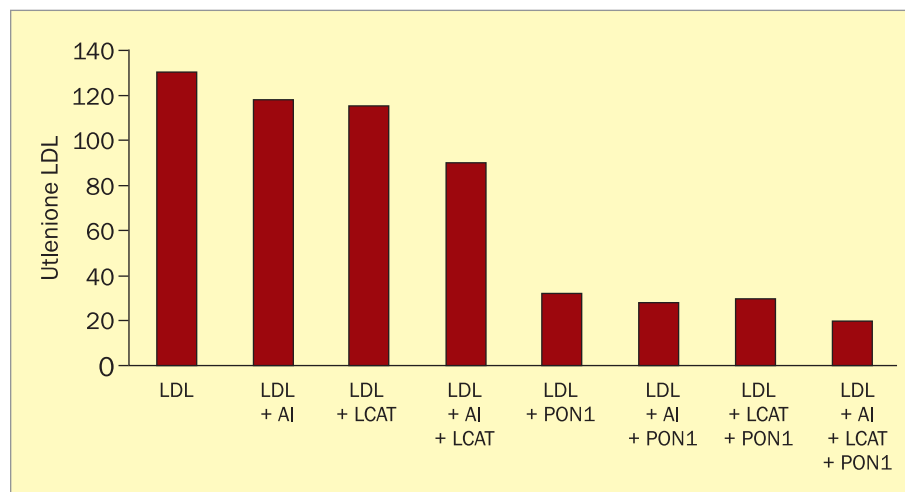
było pacjentów z wariantem QQ (12,6%), a to oni stanowią podstawową grupę opornych na kłopidogrel. Kang i wsp. [18] zauważają z kolei zmiany w występowaniu krwawienia związanego z zabiegiem PCI w zależności od polimorfizmu genu dla PON1. Tłumacząc swoje wyniki, autorzy przypuszczają, że przyczyna może mieć podwójne podłoże. Z jednej strony związane jest to prawdopodobnie z udziałem PON1 w metabolizmie kłopidogrelu, z drugiej – może to być efekt hydrolitycznej aktywności PON1, rozkładającej kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*) do salicylanu. Dopiero przeprowadzone w przyszłości badania pozwolą jednoznacznie ustosunkować się do wszystkich tez opisujących związek PON1 z opornością na kłopidogrel.

Paraoksonaza a choroba wieńcowa

Powiązanie PON1 z różnymi frakcjami HDL zostało potwierdzone już niejednokrotnie, jednak wciąż pojawiają się nowe informacje wyjaśniające mechanizm tej interakcji [19–25]. Aktywność PON1 jest największa w HDL₃ oraz frakcji lipoprotein o bardzo wysokiej gęstości (VHDL, very-high density lipoprotein) i co ważniejsze, nie jest wartością jednakową dla wszystkich frakcji cholesterolu, dlatego też nie będzie przydatna w ocenie ich zawartości. Potwierdzają to między

innymi wyniki badania przeprowadzonego przez Bergmeiera i wsp. na grupie 245 zdrowych ochotników [20]. Paraoksonaza 1 jest natomiast głównym czynnikiem odpowiedzialnym za naprawę lipoprotein, stąd pomiar jej aktywności może posłużyć do oceny zdolności regeneracji frakcji HDL. Paraoksonaza 1 chroni także przed oksydacyjną modyfikacją LDL, co rozszerza jej protekcyjną funkcję, istotną z punktu widzenia progresji miażdżycy (ryc. 3) [23]. Według Reddy'ego i wsp. [21] również PON3 wywiera analogiczny, ochronny wpływ. W przyszłości enzym ten może być także oceniany pod kątem potencjalnego wpływu na zmniejszanie się już istniejących zmian miażdżycowych [23].

Rola PON1 jako przeciwutleniacza jest uwarunkowana przez resztę cysteinyłową (cys283) i nie jest zależna od jej funkcji hydrolitycznej. Poszukiwane są inne zastosowania dla PON1 jako przeciwutleniacza, między innymi w zwalczaniu stresu komórkowego, będącego istotnym czynnikiem kancerogennym. Niektóre doniesienia wskazują, że polimorfizm genu dla PON1 odgrywa kluczową rolę w metabolizmie lipidów, a tym samym w progresji miażdżycy. Uważa się, że spośród zidentyfikowanych wariantów genetycznych mających potencjalnie różny wpływ na utlenione lipidy blaszki miażdżycowej najistotniejszą rolę odgrywa wariant 192Q. Wyniki potwierdzające tę tezę zostały zebrane



Rycina 3. Występowanie utlenionych form lipoprotein o niskiej gęstości (oxLDL, *oxidized low-density lipoproteins*) inkubowanych z dodatkiem apolipoproteiny A1 (ApoA1 [AI]), acylotransferazy lecytyna:cholesterol (LCAT, *lecithin cholesterol acyl transferase*) i paraoksonazy 1 (PON1) (opracowano na podstawie [23])

i przedstawione przez Abelló i wsp. [24]. Znaczenie PON1 w ewentualnej terapii już istniejących zmian miażdżycowych wymaga jednak wielu badań na większej grupie pacjentów. Należy również podkreślić, że istnieją badania zaprzeczające związkowi między aktywnością tego enzymu a ryzykiem wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego [22]. Dotychczas nie ma także badań, które zweryfikowałyby wpływ PON1 na progresję miażdżycy w zestawieniu z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak palenie papierosów, otyłość czy hiperlipidemia. Dostępne dane naukowe są wciąż niesatysfakcjonujące, a z uwagi na bardzo zróżnicowaną metodologię i dobór pacjentów porównanie poszczególnych prób klinicznych sprawia trudność. Za konieczną można uznać potrzebę dalszych badań nad udziałem PON1 w miażdżycy w celu wyjaśnienia obecnych rozbieżności w doniesieniach naukowych [26].

Interesującą obserwacją stanowi fakt, że w grupie pacjentów po zawale serca stwierdzono niższą aktywność PON1 w surowicy niż u osób bez epizodu ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego w wywiadzie [25]. Nie rozstrzygnięto jednak, czy obniżenie stężenia PON1 było spowodowane zawałem serca, czy też występowało już wcześniej. Wykazanie związku między obniżonymi wartościami stężenia PON1 w surowicy a zwiększonym ryzykiem wystąpienia zawału serca pozwoliłoby uznać aktywność PON1 za ważny czynnik prognostyczny.

Paraoksonaza a astma oskrzelowa

W badaniach przedklinicznych przeprowadzonych na modelu mysim Tólgyesi i wsp. [27] opisali korelację między występowaniem astmy a obniżeniem aktywności PON1. Obniżoną aktywność PON1 odnotowano także w surowicy

dzieci, u których rozpoznano astmę oskrzelową. Wpływ PON1 na rozwój tej jednostki chorobowej nie został jednak dotychczas jednoznacznie wyjaśniony. Najprawdopodobniej PON1 zmniejsza toksyczny wpływ wolnych rodników, które odgrywają istotną rolę w patogenezie astmy. Obecnie pomiar aktywności PON1 ma znikome znaczenie w diagnostyce astmy oskrzelowej u ludzi.

Niektórzy autorzy podkreślają związek między poprawą stanu klinicznego chorych na astmę a zwiększeniem aktywności PON1 w surowicy [28]. Obecność wariantu RR genu dla PON częściej stwierdzano u osób chorych na astmę, jednak aktualne dane nie są wystarczające, aby przypisać konkretną rolę w patogenezie astmy polimorfizmowi genu *PON1* [28]. W doświadczeniu Sarioglu i wsp. [29] uzyskano wyniki potwierdzające tę tezę. Aż 57,2% pacjentów chorych na astmę oskrzelową miało wariant RR. Trzeba jednak podkreślić, że badania nad tym zagadnieniem dopiero się rozpoczynają, stąd w chwili obecnej nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących możliwości praktycznego zastosowania pomiarów aktywności PON1 w diagnostyce chorób obturacyjnych płuc. Rumora i wsp. [30] zauważyli obniżony poziom aktywności PON1 w surowicy u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Może to być spowodowane zwiększeniem stężenia wolnych rodników, utleniających PON1. Jednocześnie nie zaobserwowali oni w badanej grupie związku między paleniem papierosów a aktywnością PON1.

Paraoksonaza a udar mózgu

Związek między aktywnością w surowicy oraz polimorfizmem genu *PON1* a niewielkim zwiększeniem ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu potwierdzono

w obejmującej 22 badania kliniczne metaanalizie Dahabreh i wsp. [31]. Wykazano, że epizod ostrego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego częściej występował u pacjentów, u których doszło do substytucji aminokwasów w pozycji 192 enzymu (wariant rs662). Podobnie jak w przypadku doniesień dotyczących zmian miażdżycowych w chorobie wieńcowej, jako potencjalne wytłumaczenie tych obserwacji podawany jest różny efekt antyoksydacyjny poszczególnych wariantów genu dla PON1. Powyższe wnioski wymagają jednak dalszego potwierdzenia w większych, prospektywnych badaniach klinicznych.

Paraoksonaza a dieta i leki

Istnieją badania dotyczące wpływu leków oraz składników diety na stężenie i aktywność PON1 w surowicy (tab. 2) [32]. Statyny wykazują potwierdzone działanie zwiększające poziom transkrypcji PON1 (wg różnych badań 5–23% w badaniach przeprowadzonych na grupach 33–164 pacjentów), podobnie jak małe dawki ASA. W przypadku ASA działanie to jednak wciąż nie zostało jednoznacznie potwierdzone w literaturze.

Ponadto istnieją pojedyncze doniesienia opisujące wyższą aktywność PON1 w surowicy osób z hiperlipidemią leczonych za pomocą ezetimibu przez 12 tygodni w porównaniu z grupą kontrolną, którą stanowili dobrani pod względem wieku i płci zdrowi ochotnicy [33]. Z kolei niektóre antybiotyki, takie jak ampicylina, ciprofloksacyna czy klindamycyna, wykazują hamujący wpływ na aktywność PON1 [34]. Cyklofosamid podwyższa natomiast nerkową aktywność PON1, co jest prawdopodobnie związane z próbą zrównoważenia stresu oksydacyjnego wywołanego przez ten lek [35]. W dalszych badaniach potwierdzono zwiększone

wytwarzanie PON1 w przypadku diety bogatej w witaminy C i E oraz obniżone jej wytwarzania w przypadku diety bogatej w taurynę. Potwierdzono również hamujący wpływ alkoholu na działanie PON1 [36]. Wpływ niektórych leków na aktywność PON1 w surowicy podsumowano w tabeli 2 [32].

Paraoksonaza w reumatologii

W badaniu przeprowadzonym na 104 pacjentach uzyskano wyniki wskazujące na związek polimorfizmu genu dla PON1 (PON-55) z podwyższonym ryzykiem wystąpienia tocznia rumieniowatego układowego (SLE, *systemic lupus erythematosus*) [37]. Autorzy wyjaśniają, że mechanizm tego związku może polegać na zwiększonym udziale poddanych modyfikacji oksydacyjnej cząsteczek LDL w pobudzaniu układu odpornościowego do produkcji cytokin zapalnych. Inni badacze w analogicznej próbie klinicznej obejmującej 109 pacjentów stwierdzili podobny współczynnik wzrostu ryzyka wystąpienia SLE u osób z wariantem M genu *PON-55* [38].

Paraoksonaza 1 w toksykologii

Przedmiotem badań w toksykologii, a w szczególności toksykologii gazów bojowych, jest zdolność katalityczna PON1 do hydrolizy wiązań fosforowych. Najczęściej używane gazy bojowe (sarin [GB], soman [GD], cyklosarin [GF] i tabun [GA]) są organicznymi fosforanami, które są w naszym organizmie rozkładane przy użyciu fosfoesteraz, takich jak PON1. Tsai i wsp. [39] opisują rolę poszczególnych enzymów w przekształcaniu wybranych gazów bojowych i wskazują na zwiększoną selektywność PON1 do najpopularniejszej obecnie broni chemicznej – sarinu. Prawdopodobnie w przyszłości pojawią się badania nad zastosowaniem PON1 w detoksykacji.

Co dalej? Nowe kierunki badań

Badania nad PON1 dopiero rozpoczynają serię doświadczeń potrzebnych, by w pełni poznać rolę PON1 w patogenezie, a być może także w terapii wielu chorób. Próby kliniczne dotyczące roli polimorfizmu PON1 w obserwowanej u niektórych pacjentów nieprawidłowej odpowiedzi na leczenie kłopidogrelem będą prawdopodobnie zmierzać w kierunku ustalenia możliwie najszybszej diagnostyki i wykorzystania odpowiedniej terapii przeciwplatekowej. Celem analiz poświęconych roli PON1 w progresji miażdżycy jest obecnie pełniejsze wyjaśnienia jej wpływu na powstawanie blaszki miażdżycowej oraz ewentualnych możliwości leczenia już istniejących zmian. W najbliższym czasie badania dotyczące PON1 prawdopodobnie wyjdą z kręgu prac analizujących mechanizm jej działania i w coraz większym zakresie będą podejmować możliwości wykorzystania jej w praktyce klinicznej.

Tabela 2. Porównanie wpływu leków na zwiększenie stężenia paraoksonazy 1 (PON1) w surowicy (na podstawie [32])

Leki	Zwiększenie PON1 (%)
Leki naczyniowe	
Statyny (atorwastatyna i simwastatyna)	5–23
Fibraty (gemfibrozil, fenofibrat)	18–59
Probukol	50
Ezetimib	32
Kwas acetylosalicylowy	13
Leki przeciwcukrzycowe	
Rosiglitazon	10–67
Eplerenon	60
Pochodne sulfonylomocznika	28–64
Inne leki	
Erytropoetyna beta	23

Podsumowanie

Paraoksonaza 1 jest enzymem hydrolizującym wiązania estrowe o udowodnionych właściwościach antyoksydacyjnych. Jest istotnym czynnikiem wpływającym na odpowiedź kliniczną na klopidogrel, a ocena aktywności tego enzymu ma szansę stać się pomocnym narzędziem w prowadzeniu skutecznej terapii przeciwplateletowej. Poznanie przyczyn zmian w ekspresji PON1 może w przyszłości wpłynąć na rozwój nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych. Będąc składnikiem cząsteczek HDL, PON1 dzięki swoim właściwościom antyoksydacyjnym działa protekcyjnie na pozostałe frakcje lipidowe, przyczyniając się do zapobiegania powstawaniu nowych blaszek miażdżycowych. Zauważana jest rola PON1 w mechani-

zmach leżących u podstawy rozwoju astmy oskrzelowej oraz udarów niedokrwiennych mózgu. Dieta oraz przyjmowane leki mają wpływ na wytwarzanie i aktywność PON1 w organizmie. W przyszłości badania kliniczne powinny skupić się przede wszystkim na analizie wpływu tego enzymu zarówno na leczenie przeciwplatetowe, jak i na postęp miażdżycy. Obecnie nie ma praktycznego wykorzystania PON1, a dotychczas opublikowane wyniki dotyczą stosunkowo niewielkich badań, które wciąż wymagają potwierdzenia w większych, prospektywnych próbach klinicznych.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Abstract

Paraoxonase1 (PON1) is an enzyme that takes part in antioxidative reactions and ester bonds hydrolysis. Owing to its function it might be involved in the pathogenesis of numerous diseases including different fields of medicine such as cardiology, pulmonology, neurology, oncology, and rheumatology. It is crucial for metabolism of a commonly-used drug – clopidogrel – and its genetic polymorphism is one of the factors responsible for clinical resistance to this antiplatelet agent. As it protects lipoproteins against free radicals and other oxidative factors, PON1 also takes part in the progression of atherosclerosis. Interestingly, some drugs and diets can affect PON1 activity in the serum. The article summarizes some of the current evidence regarding the expression and role of PON1 in humans.

Key words: paraoxonase, stable coronary disease, atherosclerosis, clopidogrel

(Folia Cardiologica 2015; 10, 3: 183–189)

Piśmiennictwo

1. Mackness M.I., Arrol S., Durrington P.N. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett.* 1991; 286: 152–154.
2. Göçmen A.Y., Gümüşlü S., Günaydin I., Semiz E. Paraoxonase-1 activity and the levels of lipids and lipid peroxidation markers in arterial versus venous blood samples in coronary angiography patients. *Post. Kardiol. Inter.* 2012; 3: 199–204.
3. Bajaj P., Tripathy R.K., Aggarwal G., Pande A.H. Human paraoxonase 1 as a pharmacologic agent: limitations and perspectives. *Sci. World J.* 2014; 2014: 854391.
4. Stefanović A., Ardalic D., Kotur-Stevuljević J. i wsp. Longitudinal changes in PON1 activities, PON1 phenotype distribution and oxidative status throughout normal pregnancy. *Reprod. Toxicol.* 2011; 33: 20–26.
5. Litvinov D., Mahini H., Garelnabi M. Antioxidant and anti-inflammatory role of paraoxonase 1: implication in arteriosclerosis diseases. *N. Am. J. Med. Sci.* 2012; 11: 523–532.
6. Bouman H.J., Schömig E., van Werkum J.W. i wsp. Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy. *Nat. Med.* 2011; 17: 110–116.
7. Kim M.J., Jeong E.S., Park J.S. i wsp. Multiple cytochrome P450 isoforms are involved in the generation of a pharmacologically active thiol metabolite, whereas paraoxonase 1 and carboxylesterase 1 catalyze the formation of a thiol metabolite isomer from ticlopidine. *Drug Metab. Dispos.* 2014; 42: 141–152.
8. Tresukosol D., Suktitipat B., Hunnangkul S. Effects of cytochrome P450 2C19 and paraoxonase 1 polymorphisms on antiplatelet response to clopidogrel therapy in patients with coronary artery disease. *PLoS One* 2014; 9: e110188.
9. Janicsek I., Sipeky C., Bene J. i wsp. Significant interethnic differences in functional variants of PON1 and P2RY12 genes in Roma and Hungarian population samples. *Mol. Biol. Rep.* 2015; 42: 227–232.
10. Martínez-Quintana E., Medina-Gil J.M., Rodríguez-González F. i wsp. Positive clinical response to clopidogrel is independent of paraoxonase 1 Q192R and CYP2C19 genetic variants. *J. Clin. Pharmacol.* 2014; 54: 843–849.
11. Nishio R., Shinke T., Otake H. i wsp. Paraoxonase-1 activity affects the clopidogrel response in CYP2C19 loss-of-function carriers. *Thromb. Res.* 2013; 132: 558–564.
12. Li X., Zhang L., Chen X. i wsp. PON1 Q192R genotype influences clopidogrel responsiveness by relative platelet inhibition instead of on-treatment platelet reactivity. *Thromb. Res.* 2013; 132: 444–449.

13. Tomás M., Latorre G., Sentí M., Marrugat J. The antioxidant function of high density lipoproteins: a new paradigm in atherosclerosis. *Rev. Esp. Cardiol.* 2004; 57: 557–569.
14. Azmoon S., Angiolillo D.J. Switching antiplatelet regimens: alternatives to clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing PCI. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2013; 81: 232–242.
15. Braun O.Ö., Angiolillo D.J., Ferreiro J.L. i wsp. Enhanced active metabolite generation and platelet inhibition with prasugrel compared to clopidogrel regardless of genotype in thienopyridine metabolic pathways. *Thromb. Haemost.* 2013; 110: 1223–1231.
16. Park K.W., Park J.J., Kang J. i wsp. Paraoxonase 1 gene polymorphism does not affect clopidogrel response variability but is associated with clinical outcome after PCI. *PLoS One.* 2013; 8: e52779.
17. Zhang L., Chen Y., Jin Y. i wsp. Genetic determinants of high on-treatment platelet reactivity in clopidogrel treated Chinese patients. *Thromb. Res.* 2013; 132: 81–87.
18. Kang Y.H., Lao H.Y., Wu H. i wsp. Association of PON1 genotype and haplotype with susceptibility to coronary artery disease and clinical outcomes in dual antiplatelet-treated Han Chinese patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2013; 69: 1511–1519.
19. Mackness M.I., Mackness B., Durrington P.N., Connelly P.W., Hegele R.A. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr. Opin. Lipidol.* 2013; 7: 69–76.
20. Bergmeier C., Siekmeier R., Gross W. Distribution spectrum of paraoxonase activity in HDL fractions. *Clin. Chem.* 2004; 50: 2309–2315.
21. Reddy S.T., Wadleigh D.J., Grijalva V. i wsp. Human paraoxonase-3 is an HDL-associated enzyme with biological activity similar to paraoxonase-1 protein but is not regulated by oxidized lipids. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21: 542–547.
22. Kim D.S., Marsillach J., Furlong C., Jarvik G.P. Pharmacogenetics of paraoxonase activity: elucidating the role of high-density lipoprotein in disease. *Pharmacogenomics* 2013; 14: 1495–1515.
23. Durrington P.N., Mackness B., Mackness M.I. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21: 473–480.
24. Abelló D., Sancho E., Camps J., Joven J. Exploring the role of paraoxonases in the pathogenesis of coronary artery disease: a systematic review. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15: 20997–21010.
25. Ayub A., Mackness M.I., Arrol S., Mackness B., Patel J., Durrington P.N. Serum paraoxonase after myocardial infarction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 330–335.
26. She Z.G., Chen H.Z., Yan Y., Li H., Liu D.P. The human paraoxonase gene cluster as a target in the treatment of atherosclerosis. *Antioxid. Redox. Signal.* 2012; 16: 597–632.
27. Tölgyesi G., Molnár V., Semsei A.F. Gene expression profiling of experimental asthma reveals a possible role of paraoxonase-1 in the disease. *Int. Immunol.* 2009; 21: 967–975.
28. Polonikov A.V., Ivanov V.P., Solodilova M.A. Genetic variation of genes for xenobiotic-metabolizing enzymes and risk of bronchial asthma: the importance of gene-gene and gene-environment interactions for disease susceptibility. *J. Hum. Genet.* 2009; 54: 440–449.
29. Sarioglu N., Hismiogullari A.A., Erel F., Demir D., Gencer N. Paraoxonase 1 phenotype and paraoxonase activity in asthmatic patients. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* 2015; 14: 60–66.
30. Rumora L., Rajković M.G., Kopčinović M.L., Pancirov D., Čepelak I., Grubišić T.Ž. Paraoxonase 1 activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.* 2014; 11: 539–545.
31. Dahabreh I.J., Kitsios G.D., Kent D.M., Trikalinos T.A. Paraoxonase 1 polymorphisms and ischemic stroke risk: A systematic review and meta-analysis. *Genet. Med.* 2011; 12: 606–615.
32. Costa L.G., Giordano G., Furlong C.E. Pharmacological and dietary modulators of paraoxonase 1 (PON1) activity and expression: the hunt goes on. *Biochem. Pharmacol.* 2011; 81: 337–344.
33. Turfaner N., Uzun H., Balci H. i wsp. Ezetimibe therapy and its influence on oxidative stress and fibrinolytic activity. *South. Med. J.* 2010; 103: 428–433.
34. Sinan S., Kockar F., Gencer N., Yildirim H., Arslan O. Effects of some antibiotics on paraoxonase from human serum in vitro and from mouse serum and liver in vivo. *Biol. Pharm. Bull.* 2006; 29: 1559–1563.
35. Abraham P., Sugumar E. Enhanced PON1 activity in the kidneys of cyclophosphamide treated rats may play a protective role as an antioxidant against cyclophosphamide induced oxidative stress. *Arch. Toxicol.* 2008; 82: 237–238.
36. Costa L.G., Vitalone A., Cole T.B., Furlong C.E. Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochem. Pharmacol.* 2005; 69: 541–550.
37. Bahrehmand F., Vaisi-Raygani A., Rahimi Z. i wsp. Synergistic effects of BuChE non-UU phenotype and paraoxonase (PON1) 55 M allele on the risk of systemic lupus erythematosus: influence on lipid and lipoprotein metabolism and oxidative stress, preliminary report. *Lupus* 2014; 23: 263–272.
38. Bahrehmand F., Vaisi-Raygani A., Ahmadi R. i wsp. Paraoxonase (PON1) 55 polymorphism and association with systemic lupus erythematosus. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* 2013; 12: 211–219.
39. Tsai P.C., Fox N., Bigley A.N., Harvey S.P., Barondeau D.P., Raushel F.M. Enzymes for the homeland defense: optimizing phosphotriesterase for the hydrolysis of organophosphate nerve agents. *Biochemistry* 2012; 51: 6463–6475.