

# Paraoxonasa una enzima inducible: previene el riesgo de enfermedad cardiovascular

Meliton Quispe Herrera <sup>1</sup>  
Susana G. Quispe Ticona <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Estudiante de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés

## Paraoxonase an inducible enzyme, prevents cardiovascular disease risk

### RESUMEN

La molécula de la paraoxonasa (PON 1) se comenzó a estudiar dentro del campo de la toxicología. Actualmente se la considera una enzima importante dentro del metabolismo de los lípidos, ya que una disminución en su concentración y actividad constituiría el punto de inicio para el desarrollo de patologías como las enfermedades cardiovasculares y complicaciones diabéticas. La paraoxonasa es una arilesterasa que forma parte de la apolipo proteína A-I de la HDL, es miembro de una familia presente en los mamíferos, PON 1, PON 2, PON 3. Tiene una estructura helicoidal de 6 hojas beta, cada hoja formada por 4 hebras. La hoja beta esta estabilizada por un cierre de tipo cremallera constituido por puentes de hidrógeno entre el grupo amida y el grupo carboxilo de un filamento adyacente, se complementa por un puente disulfuro. Estudios de pH e inhibición demuestran la presencia de grupos -SH que son esenciales para la expresión catalítica.

Basados en estudios de PCR presenta un polimorfismo en los carbonos 192 Q-R y 55 L-M. La relación entre la oxidación y procesos inflamatorios en la fisiopatología de la aterosclerosis es un paradigma relativamente reciente que ha impulsado notablemente los esfuerzos científicos para estudiar la enzima paraoxonasa-1.

Numerosos estudios denotan la asociación del hábito de fumar, obesidad e incluso la ingesta crónica de alcohol, además del síndrome metabólico y otros, con una disminución de la actividad de la PON 1. Diversos estímulos inducen su expresión, como también el consumo de mates, vino y fármacos.

**Palabras clave:** Aterosclerosis, HDL, LDL, Paroxonasa.

### ABSTRACT

The molecule of paraoxonase (PON 1) began studying it in the field of toxicology. Currently it is considered an important enzyme in lipid metabolism, since a decrease in concentration and activity would constitute the starting point for the development of pathologies such as cardiovascular disease and diabetic complications.

Paraoxonase is an arylesterase that is part of the protein apolipoprotein AI of HDL, is a member of a family present in mammals, PON 1, PON 2, PON 3. Has a helical structure of 6 beta-sheets, each sheet consisting of 4 strands. The beta sheet is stabilized by a zipper-type closure comprising hydrogen bonds between the amide group and the carboxyl group of one strand adjacent and is also complemented by a disulfide bond. PH and inhibition studies showed the presence of -SH groups that are essential for catalytic expression.

Based on PCR studies of a polymorphism in the carbon QR 192 and 55 LM. The relationship between oxidation and inflammation in the pathophysiology of atherosclerosis is a relatively recent paradigm that has driven significant scientific efforts to study the enzyme paraoxonase-1. Numerous studies also denote the association of smoking, obesity and even chronic intake of alcohol, are a decrease in the activity of PON 1. Various stimuli induce its expression, as also the consumption of mates, wine and drugs.

**Keywords:** Artherosclerotic, HDL, LDL, Paroxonase.

### INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis es una enfermedad de la pared de los vasos arteriales, causada por el depósito de colesterol, calcio y tejido fibroso, produciendo una mayor resistencia al flujo normal de sangre a través del vaso afectado, con la consiguiente isquemia de los distintos órganos (corazón, cerebro, etc.)<sup>(1)</sup>.

Muchos procesos patológicos además de la aterosclerosis se encuentran en relación con la concentración de lipoproteínas de baja densidad que transportan el colesterol a los tejidos extrahepáticos como el

corazón, aumentando las posibilidades de infarto agudo de miocardio (IMA). Por otra parte se debe destacar la importancia de la lipoproteínas de alta densidad que participan en el mecanismo de transporte inverso del colesterol y la protección de la oxidación de las LDL por intermedio de una enzima asociada a esta, la paraoxonasa (PON 1). La PON1 es una esterasa dependiente de calcio que se mantiene unida a las HDL por interacciones hidrofóbicas entre la región N-terminal de la enzima, los fosfolípidos y las apolipoproteínas de las lipoproteínas<sup>(2)</sup>.

Genéticamente, la PON1 es una enzima diversa en la población y se han descrito numerosos polimorfismos, algunos de los cuales

**Recibido:** Abril de 2011

**Aceptado:** Junio de 2011

**Correspondencia:** Susana G. Quispe Ticona

**E-mail:** gussycool@hotmail.com

condicionan su actividad y su concentración plasmática: una sustitución Gln192 - Arg (Q192R), otra sustitución Leu55 - Met (L55M) y una tercera sustitución C/T en la posición -107 del promotor. En casos de IMA se evidencian niveles bajos en la concentración de la PON 1 además en la actualidad se relaciona mayores procesos patológicos ligados a la concentración sérica de esta enzima como la diabetes, Alzheimer y otros.<sup>(3)</sup>

Las enfermedades cardiovasculares relacionadas con la aterosclerosis y también algunos factores ambientales están relacionadas en buena medida con la actividad de la PON 1. Por otra parte, la PON 1 es una enzima inducible, ya que diversos estímulos y medicamentos modifican su expresión. Estudios previos han demostrado que la PON-1 es sensible al estrés oxidativo y que puede inactivarse cuando éste es muy importante<sup>(4)</sup>. La activación de los macrófagos y las células espumosas provocan inflamación en la pared arterial; los neutrófilos utilizan la mieloperoxidasa para producir hipoclorito, con el cual se oxidan proteínas, lípidos. El hipoclorito en exceso puede inactivar a la PON-1, deduciéndose entonces que toda sustancia que pueda atrapar el hipoclorito en exceso puede mejorar la actividad antiaterogénica de la HDL<sup>(5)</sup>.

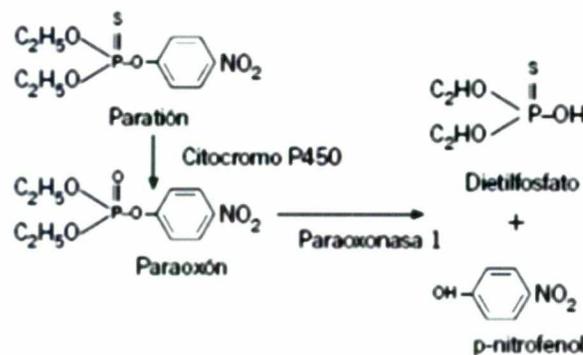
Es por eso que es de vital importancia el conocimiento de su estructura molecular y mecanismo de acción para de algún modo tratar de prevenir el riesgo de una enfermedad cardiovascular, además de posibilitar la creación de nuevas dianas terapéuticas.

### LA PARAOXONASA

Se conoce como paraoxonasas (PON) a un grupo de enzimas de una familia génica que en los mamíferos se presenta tres miembros codificados PON 1, PON 2, PON 3. Esta familia génica parece haber formado por la duplicación de un precursor común, ya que los 3 son muy parecidos (aproximadamente 60 % de la secuencia de los aminoácidos) y se encuentran localizados en posiciones adyacentes del cromosoma 7 (7q21.3) en la especie humana, hasta el momento se han identificado 7 polimorfismos en el gen de la PON 1 tanto en sus regiones reguladoras, como en la región codificadora. El mecanismo por el cual los polimorfismos en el gen PON 1 incrementan la susceptibilidad para la génesis patológica se desconoce. La presencia de alelos 192R y 55L significa una mayor actividad enzimática hacia el paraoxon y sin embargo, constituyen variantes de riesgo importante vinculadas a la actividad de hidrólisis frente al paraoxon frente a un sustrato enzimático real<sup>(6)</sup>.

Su propia denominación vulgar, paraoxonasa, proviene precisamente de su capacidad de hidrolizar paraoxon (**Figura 1**), un insecticida organofosforado utilizado en las labores agrícolas. PON1 circula en el plasma unida, como una apoproteína, a las lipoproteínas de alta densidad (HDL), y se empezó a relacionar con la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular por su capacidad de hidrolizar los fosfolípidos oxidados presentes en las lipoproteínas de baja densidad (LDL), asociándose, por tanto, a los efectos beneficiosos o ateroprotectores de las HDL<sup>(7)</sup>.

Figura 1. Hidrólisis del paraoxón por la enzima paraoxonasa I (PON-1)



Fuente: Canales A, et al. Paraoxonasa, ¿Algo más que una enzima?. Med Clin (Barc) 2003;121(14):537-48.<sup>(6)</sup>

La PON 1 presenta acción antioxidante exclusivamente vinculada a lipoproteínas de alta densidad (HDL), la PON 2 también es capaz de proteger las partículas de LDL de la oxidación, a pesar de que esta enzima no se encuentra asociada a las HDL<sup>(8)</sup>. La PON 3 circula unida a las partículas de HDL en el suero de los conejos y humanos, presenta una actividad paraoxonasa y arilesterasa muy débil, también se ha observado que la PON 3 tiene una mayor capacidad que la PON 1 de proteger las LDL de la oxidación, pero como su expresión es muy inferior, su importancia relativa es menor. La PON 1 es un glicoproteína calcio dependiente que presenta varias actividades principalmente:

**Paraoxonasa (EC 3.1.8.1).** Hidroliza compuestos organofosforados ( paraoxon, soman, sarin, etc.)

**Arilesterasa (EC 3.1.1.2).** Hidroliza ésteres aromáticos como el acetato de fenilo.

**Lactonasa.** Hidroliza lactonas aromáticas y alifáticas (dihidrocumarina, lactona del ácido homogentísico) además de catalizar la reacción reversa de lactonización de ácidos hidroxicarboxílicos<sup>(9)</sup>.

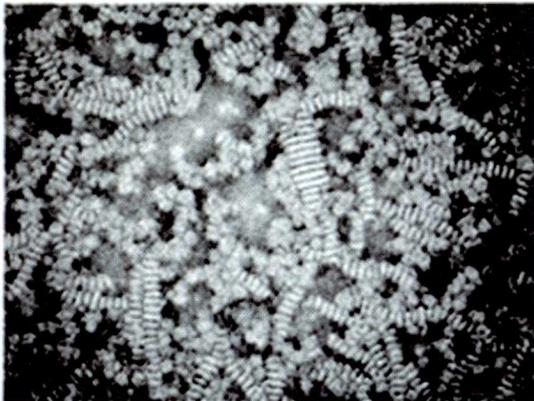
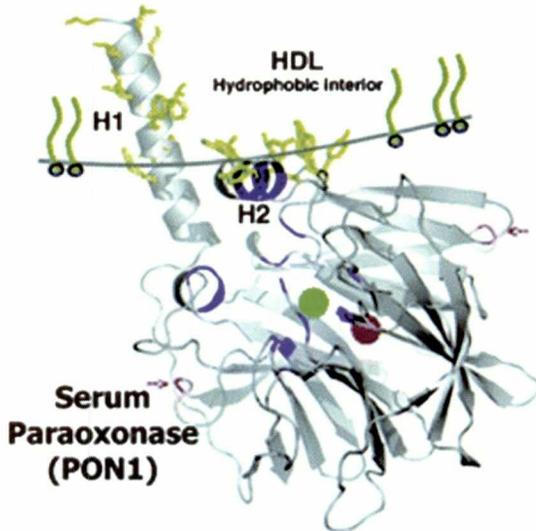
La PON 1 se sintetiza en el hígado de los mamíferos, circula en la sangre unida a las apo A-I y apo J de las HDL, y su expresión se inhibe por estímulos pro aterogénicos<sup>(10)</sup>.

### Su estructura molecular:

Es una proteína de 45 Kd, su estructura se halla formada por 6 hélices beta, cada hoja formada por 4 hebras. Se considera una enzima calcio dependiente ya que presenta sitios de unión para el calcio (D54 - N168 - N224- D269) (**Figura 2**). La hoja beta está estabilizada por un cierre tipo cremallera constituido por puentes de hidrógeno entre el grupo amida y el grupo carboxilo de un filamento adyacente y los radicales se disponen alternativamente a uno y otro lado de la cadena polipeptídica y se complementa además por un puente disulfuro entre la cisteína 42 (hebra 6D) y la cisteína 353 ( hebra 6C)<sup>(11)</sup>. Contiene 2 moléculas de calcio en el túnel central de la hélice, una en la parte superior (Ca++ 1) y otra en el centro (Ca++

2) con una separación entre ambos de 7.4 Å. El  $\text{Ca}^{++} 1$  es denominado el calcio catalítico, sugiriéndose además que en el centro activo de la PON 1 esta formado por un  $\text{Ca}^{++}$  en la parte superior, un  $\text{PO}_4$  y un par de histidinas unidas por un enlace de hidrógeno en posición 115 y 134<sup>(2)</sup>.

**Figura 2.** Estructura y posible unión de la enzima paraoxonasa 1 (PON-1) a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) a través de un extremo aminoterminal (-) en colaboración con la apolipoproteína (Apo) AI. (Modificada de Sorenson et al.)



**apoA-I-rHDL**

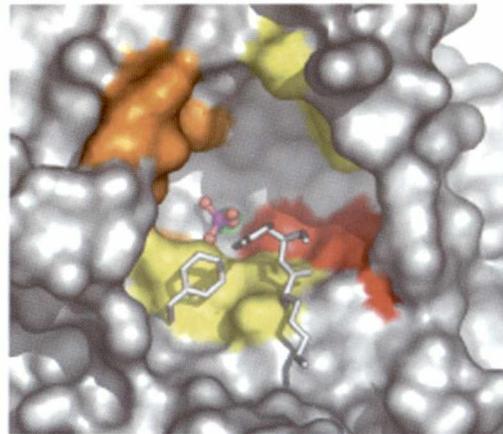
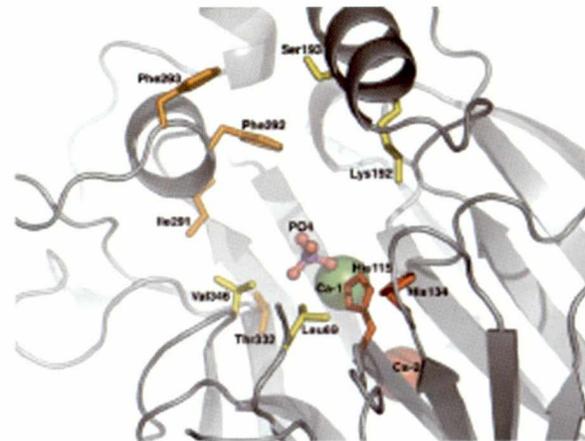
Fuente: Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. *Natural structural & Molecular biology*. 2004; 11 (5); 152-59.<sup>(11)</sup>

**Mecanismo de acción:**

El mecanismo propuesto que explica las propiedades antiaterogénicas de la PON1 es que esta enzima cataliza la conversión de los lipoperóxidos proaterogénicos a los correspondientes lipohidróxidos que son biológicamente inocuos. En el fondo del sitio activo de la PON 1 se encuentra el  $\text{Ca}^{++} 1$  (superior) y un ion de fosfato, el oxígeno del fosfato se encuentra a 2.2 Å del  $\text{Ca}^{++} 1$ . Uno de los oxígenos se encuentra cargado negativamente encontrándose mas

cerca del  $\text{Ca}^{++} 1$ , denominado “agujero de oxianion” encontrándose oculto también en la fosfolipasa A2(PLA 2) y se sugiere que también se encontraría en la DPFasa (Di isopropil fosforofluoruro hidroxilasa) (Figura 3). El primer proceso consiste en la desprotonación de una molécula de agua, para generar un anión hidroxilo, produciendo un oxianión tetraédrico intermediario. Este intermediario se rompe (segunda etapa) a un acetato de iones y fenol o bien en 2 naftol. Esto hace que la PON 1 adquirió un mecanismo doble en base a una cascada de dos moléculas de agua.

**Figura 3.** El sitio catalítico de la PON1 esta constituido por un calcio estructural y formación de puentes disulfuro que le darían la actividad catalítica.



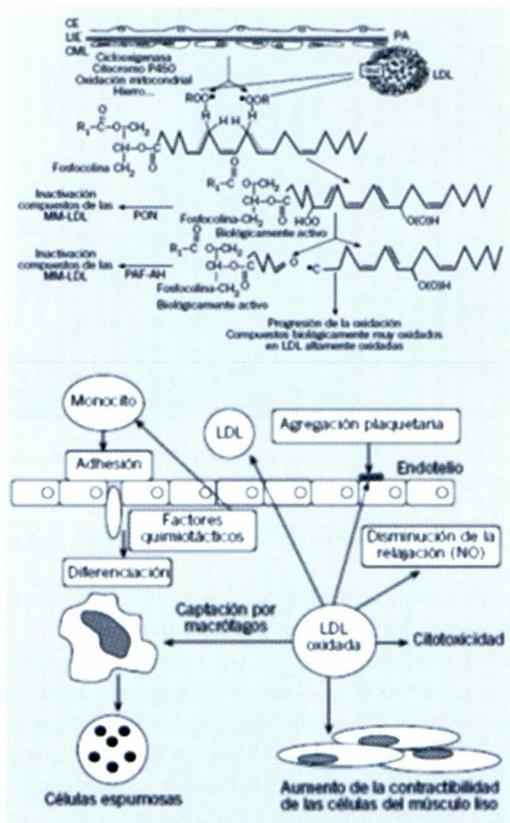
Fuente: Durrington P.N., Mackness B., Mackness M. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:473-480.<sup>(12)</sup>

**Actividad antioxidante y Enfermedad coronaria:**

Se ha establecido que la aterosclerosis y sus manifestaciones a menudo se asocian a concentraciones disminuidas de HDL y lipoproteínas donde se localiza la PON 1. Actualmente sabemos que la concentración baja de HDL suele ir acompañada de una actividad o concentración de PON 1 disminuidas, la actividad paraoxonasa disminuye después de un IAM, se mantiene reducida desde 2 h hasta aproximadamente 40 días después del evento y puede incluso hallarse disminuida poco antes del comienzo de los síntomas. La actividad arilesterasa sérica que decae en la insuficiencia cardíaca, se eleva de nuevo después de tratamiento adecuado<sup>(4)</sup>.

La etiología de la aterosclerosis no está aun bien definida, aunque existen varias hipótesis que explican su inicio. Se desarrolló la teoría lipídica de la arterioesclerosis, según la cual, la presencia de niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad (LDL); quilomicrones (QM) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) incrementan la captación de las células endoteliales, células del músculo liso y macrófagos por un incremento en la expresión de los receptores específicos de dichas lipoproteínas. Particularmente, los niveles de LDL regulan la expresión de los receptores que hacen que las LDL se introduzcan en las células y liberen su colesterol acumulándose en el interior de las células desarrollando la aterosclerosis. La PON 1 confiere las propiedades antioxidantes de las HDL y representa probablemente el mecanismo principal de la inhibición de la oxidación de las LDL y de las propias HDL. *In vitro* la PON 1 neutraliza peróxido de hidrógeno y lípidos peroxidados libres o presentes en lesiones ateroscleróticas o en LDL parcialmente oxidadas, por otra parte la PON 1 activa la acetilhidrolasa del factor activador de plaquetas, una enzima que hidroliza este factor de reconocido efecto proinflamatorio, lo que confiere a la PON 1 propiedades antiinflamatorias (Figura 4).

**Figura 4.** Esquema de la peroxidación de los fosfolípidos de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y su inactivación por los sistemas paraoxonasa y PAF-AH. CE: células endoteliales; LEI: lámina elástica interna; CML: células musculares lisas; PA: pared arterial; PAF-AH: factor activador de plaquetas-acetilhidrolasa; MM-LDL: LDL ligeramente oxidadas. (Modificada de Navab et al.)<sup>11</sup> Con Formación de la estria grasa y mecanismos implicados. LDL: lipoproteínas de baja densidad; ON: óxido nítrico. (Modificada de Bruckdorfer).



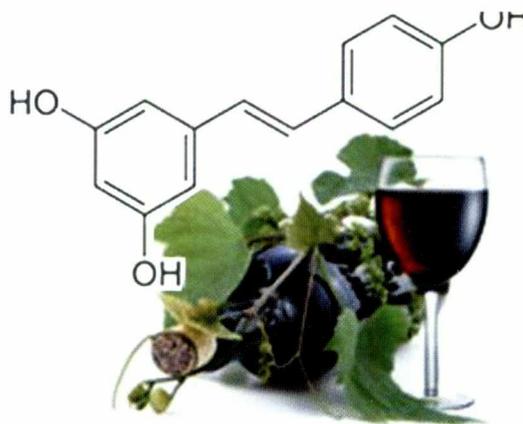
Fuente: Canales A, et al. Paraoxonasa, ¿Algo más que una enzima?. Med Clin (Barc) 2003;121(14):537-48.<sup>(6)</sup>

Los estudios de tipo demográfico o epidemiológico pretenden descubrir diferencias en la frecuencia génica o en la concentración plasmática de PON1 en distintas áreas geográficas que prueben su posible relación con factores ambientales, nutricionales o de estilo de vida.

### INDUCTORES DE LA PARAOXONASA.

El consumo moderado de vino dado su alta concentración en polifenoles parecería tener potenciales efectos beneficiosos relacionados con la prevención de aterosclerosis. Estudios muestran protección de la actividad de la PON-1 frente al estrés oxidativo del vino (Figura 5) en concentraciones fisiológicas de 1/1000 y de sus componentes fenólicos concluyendo entonces que los polifenoles del vino podrían proteger la actividad de la PON-1 de los efectos del estrés oxidativo<sup>(6)</sup>.

**Figura 5.** Vino (resberatrol) es un buen inductor de la paraoxonasa<sup>(13)</sup>.



Fuente: Correlation of plasma oxidized low-density lipoprotein levels to vascular complications and human serum paraoxonase in patients with type 2 diabetes. Metabolism. 2004;53:297-301.

El mate en un estudio llevado a cabo en Estados Unidos afirma que ayuda a reducir el colesterol "malo" o LDL, y al mismo tiempo favorece el aumento del colesterol "bueno" o HDL. La investigación publicada en la revista Journal of Food Science, revela que el mate, debido a sus propiedades, induce la actividad de enzimas antioxidantes en el organismo. En el estudio se evaluó la enzima paraoxonasa-1, cuya actividad ayuda a retirar el colesterol LDL. Los resultados de la investigación mostraron que la actividad de la enzima paraoxonasa-1 se incrementó en un 10% en los voluntarios que consumieron hierba mate, comparado con los que tomaron las otras bebidas<sup>(6)</sup>

Científicos descubrieron en estudios en ratones que habían sido suplementados con Resveratrol, habían bajado consistentemente el colesterol total y el LDL que los animales controlados. Los animales suplementados con Resveratrol y el clofibrato experimentaron niveles más altos de HDL beneficioso (lipoproteína de alta densidad) que los controlados registrando también niveles significativamente más altos de una enzima paraoxonasa 1 (PON 1) atribuyendo a esta la capacidad de prevenir el riesgo de una enfermedad cardiovascular<sup>(14)</sup>.

Además estudios demuestran que la PON 1 esta involucrada en el metabolismo de algunos fármacos y que la variación genética interindividual de PON 1 puede ser relevante en la efectividad y/o efectos indeseados de una droga. Encontraron que el diurético espironolactona y las drogas hipocolesterolemicas mevastatina , lovastatina y simvastatina<sup>(9, 10)</sup> son hidrolizadas por PON 1 y que los alelos Q y R las hidrolizan con similar eficiencia. Además, algunas prodrogas pueden ser bioactivadas o inactivadas in vivo por PON 1. Por ejemplo, lo glucocorticoides g-lactonas son inactivados mientras que el antibacteriano prulifloxacin es bioactivado. La activación de la prulifloxacin ocurre a travez de una hidrólisis, que es mayor por la isoenzima PON1 – 192Q. Estas evidencias sugieren que debe tomarse en cuenta la variación genética interindividual de PON 1 en el diseño de fármacos nuevos para reducir el fracaso terapéutico y/o efectos indeseados<sup>(3)</sup>.

### DISCUSIÓN

La paraoxonasa es una enzima ligada a las apo A-I y apo J de las HDL que junta a estas participa en la protección de la oxidación de las LDL. Su capacidad hidrolítica es fundamental para la prevención de procesos oxidativos y desarrollo de patologías como la aterosclerosis que se origina por el acúmulo de las LDL oxidadas en la superficie luminal del endotelio capilar que desencadena un mecanismo de quimiotaxis monocítica (Proceso inflamatorio) y la consecuente formación de un ateroma capilar y dar complicaciones como IMA<sup>(15)</sup>.

Cabe entonces descartar la importancia en la protección de las LDL para evitar su peroxidación y prevenir el riesgo de una enfermedad cardiovascular<sup>(13)</sup>.

Algunos estudios han encontrado una asociación entre valores bajos de PON1 en suero o sus polimorfismos genéticos con la enfermedad cardiovascular, pero ese hallazgo está lejos de ser considerado totalmente establecido y la polémica desatada es considerable; en ratones de experimentación, la sobreexpresión de PON1 reduce la posibilidad de desarrollar aterosclerosis<sup>(16)</sup>.

Muchas entidades patológicas como la obesidad, diabetes, alzheimer, síndrome metabólico, entre otros, se asocian a concentraciones bajas de PON1<sup>(3)</sup>.

El desarrollo de fármacos que potencien la actividad de la PON1 contribuirá a una mayor prevención del riesgo de la enfermedad cardiovascular<sup>(9)</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

- Rodriguez F, Hernandez Y., Macias A, Hernandez E, Medina A, sobre los genes paraoxonasa 1 y SR\_B1, y su importancia en la aterosclerosis. *Rev esp Cardiol*.2006;59: 154-64.
- Gamboa R, Regalado J.C, Huesca-Gómez C, Posadas- Romero C , Verdejo J, Vargas-Alarcón G, Pérez-Méndez O, Actividades paraoxonasa y arilesterasa bajas en sujetos mexicanos con enfermedad arterial coronaria. *Archivos de Cardiología de México*. 2008;78 (4):360-68.
- Arquer A, Elosua R, Marrugat J. Actividad física y estrés oxidativo. *apunts*.2009;12; 1-2.
- Joven J, Camps J. Paraoxonasa-1 y aterosclerosis: al disminuir la oxidación se reduce la respuesta inflamatoria. *Clin Invest Arterioscl*. 2007;19:300-2.
- Herrera E., Silva J., Ramirez S., Valder R. Correlacion del polimorfismo Leu-Met 54 de la paraoxonasa 1 y la actividad enzimatica con la enfermedad aterosclerótica. *Rev Sanid Milit Mex* 2005; 59(6) ;368-73.
- Canales A, et al. Paraoxonasa, ¿Algo más que una enzima?. *Med Clin (Barc)* 2003;121(14):537-48.
- Arslan M., Erzenegin M., Demir D. Comparison of serum paraoxonase 1 (PON1) activities among different sheep breeds in turkey. *Journal of Animal an Veterinary*. 2011;10 (4); 489-94.
- Aviram M., Billecke S., Sorenson R., Bisgaier C., Newton R., Rosnbla T. Cols. 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;1617-24.
- Tomas M., Senti M., Gacia-Faria F., Vila J., Torrents A., Covas M. Cols. Effect of Simvastatin Therapy on Paraoxonase Activity and Related Lipoproteins in Familial Hypercholesterolemic Patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20;2113-19.
- Deakin S., Leviev I., Guernier S., James R. 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;2083-89.
- Harel M., Aharoomi A., Gaidukov L., Brumshtein B., Khersonky O., Megeed Ran. Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. *Natural structural & Molecular biology*. 2004; 11 (5); 152-59.
- Durrington P.N., Mackness B., Mackness M. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21;473-480.
- Tsuzura S, Correlation of plasma oxidized low-density lipoprotein levels to vascular complications and human serum paraoxonase inpatients with type 2 diabetes. *Metabolism*. 2004;53:297-301.
- Tomas M. Latorre G. senti M. Funcion antioxidante de las lipoproteinas de alta densidad: un nuevo paradigma en la aterosclerosis. *Rev.Esp Cardiol* 2004; 57: 557-69.
- Lenz D. Analisis de activos en residuos de aminoacidos del suero humano paraoxonase utilizando sustratos competitivos.2006. disponible en: [http:// translate.google.com](http://translate.google.com). 2006.
- Bajnok L., Relationship of endogenous hyperleptinemia to serum paraoxonase I, cholesteryl ester transfer protein, and lecithin cholesterol acyltransferase in obese individuals. *scienceDirect*.2007;56:1542-49.
- Yeung D. Estructura y funcion del analisis del suero humano paraoxonase (HuPON 1) mutantes. 2006.

No se declaró conflicto de intereses por parte de los autores