

Enzima Paraoxonasa 1 y modulación del Estrés Oxidativo

Enzyme paraoxonase 1 and Modulation of Oxidative Stress

Claret Mata^{1,2}, Mary Lares^{2,3}, Pablo Hernández³

¹Departamento de Nutrición del Hospital “Dr. Rafael Medina Jiménez”.

²Departamento de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”.

³Escuela de Nutrición y Dietética de la Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Recibido: 20/01/2012

Aceptado: 23/03/2012

RESUMEN

La enzima Paraoxonasa 1 (PON1), es sintetizada en hígado y se encuentra unida a la apolipoproteína A1 de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). La PON1 es capaz de hidrolizar compuestos orgánicos fosforados (ej: paraoxón, diazoxón soman, sarín), tiene función arilesterasa y función lactonasa, al hidrolizar lactonas, específicamente homocisteína tiolactona para regenerar la homocisteína. Adicional a estas funciones, diversos estudios le han atribuido propiedades antioxidantes a la enzima por su capacidad de eliminar peróxidos lipídicos de las lipoproteínas, en especial de la LDL, además de modular los niveles de estrés oxidativo, evitando así, la formación y propagación de la placa de ateroma y riesgo cardiovascular. La expresión y actividad antioxidante de la enzima, está condicionada por la presencia de polimorfismos genéticos, en especial los ubicados en la región codificante (Q192R y L55M). La PON1 se encuentra modulada por una serie de factores exógenos y endógenos. La dieta es uno de los factores más importantes en la modulación, determinando el efecto protector o antioxidante de la paraoxonasa 1, según el genotipo de la PON1 (192 QQ, QR, RR o 55 LL, LM, MM) que presenten los individuos. Por ello, el interés de esta investigación en dilucidar los factores que influyen en la actividad de la enzima y su implicación como agente antioxidante, antiaterogénico y modulador del estrés oxidativo.

Palabras Clave: Estrés Oxidativo, Paraoxonasa 1, antioxidantes, medicamentos, alcohol.

ABSTRACT

The enzyme Paraoxonase 1 (PON-1), is synthesized in the liver and is attached to the apolipoprotein A1 of high density lipoprotein (HDL). PON1 is able to hydrolyze organophosphates compounds (e.g. paraoxon, diaxon, soman, sarin), has arylesterase and lactonase function by hydrolyzing lactones, homocysteine thiolactone specifically to regenerate homocysteine. In addition to these functions, several studies have been attributed antioxidant properties for its ability to remove lipoprotein lipid peroxides, especially the LDL, also modulate the levels of oxidative stress, preventing the formation and propagation of atherosclerotic plaque and cardiovascular risk. The expression and antioxidant activity of the enzyme is conditioned by the presence of genetic polymorphisms, especially those located in the coding region (Q192R and L55M). PON1 is modulated by a variety of exogenous and endogenous factors. Diet is one of the most important factors in the modulation, determining the protective antioxidant effect of paraoxonase 1, according to the genotype of the PON1 (192 QQ, QR, RR or 55 LL, LM, MM) submitted by individuals. The interest of this research is to elucidate the factors that influence the activity of the enzyme and its involvement as an antioxidant, antiatherogenic and oxidative stress modulator.

Key Words: Oxidative Stress, Paraoxonase 1, Antioxidants, drugs, alcohol

INTRODUCCIÓN

El estrés oxidativo es causa de desarrollo de múltiples enfermedades como, la aterosclerosis, enfermedades cardiovaseculares (ECV), la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, entre otras. Un aspecto particular del estrés oxidativo es la producción de especies reactivas de oxígeno, que incluyen los radicales libres y los peróxidos, que poseen gran capacidad para alterar la membranas celulares y provocar daño. Las ECV son la principal causa de muer-

te en todo el mundo. Cada año mueren más personas por ECV que por cualquier otra causa. Se calcula que en 2030 morirán cerca de 25 millones de personas por ECV, sobre todo por cardiopatías y accidentes cerebro-vascular (ACV), y se prevé que sigan siendo la principal causa de muerte¹.

Es la lesión aterosclerótica el principio de la enfermedad cardiovascular. El engrosamiento de la pared vascular producto del reclutamiento de LDL oxidadas y el proce-

so inflamatorio subyacente son los desencadenantes la patología. Las lipoproteínas desempeñan un papel importante en el desarrollo de la placa de ateroma, en especial las lipoproteínas de alta densidad o HDL, ya que se les atribuye un efecto protector para ECV, tanto por el transporte reverso de colesterol como por la acción antioxidante. No obstante, las HDL cuentan con una enzima en su estructura denominada Paraoxonasa a la que se le asocia el poder antioxidante de la molécula, en especial la paraoxonasa 1.

Esta enzima actúa inhibiendo la oxidación de las LDL y de las HDL, por lo que disminuye el estrés oxidativo. Esta enzima presenta un grupo de polimorfismos tanto en la región codificante como en la región promotora, la presencia del alelo de riesgo puede favorecer la aparición o no de un evento cardiovascular en los individuos. Sin embargo, recientes estudios sugieren que medir la actividad es más importante que determinar la presencia o no del polimorfismo per se².

Esta enzima se encuentra modulada por una serie de factores exógenos y endógenos. La dieta es uno de los factores más importantes en la modulación, determinando el efecto protector o antioxidante de la paraoxonasa 1. Por ello, el interés de esta investigación en dilucidar los factores que influyen en la actividad de la enzima y su implicación como agente antioxidante, antiaterogénico y modulador del estrés oxidativo.

1. Estrés oxidativo como factor de riesgo cardiovascular

El estrés oxidativo se produce por un desbalance entre los elementos antioxidantes y los prooxidantes, a favor de estos últimos. Durante el estrés oxidativo se producen una serie de especies reactivas de oxígeno (ERO) como, el anión superóxido (O_2^-), el radical hidróxilo (HO^-), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), radical peroxilo (ROO), el hidroperóxido orgánico (ROOH) y los lípidos peroxidados³.

En el proceso aterogénico, las lipoproteínas de baja densidad o LDL (por sus siglas en inglés) pequeñas y densas migran desde el plasma hacia la íntima del endotelio vascular, donde son más susceptibles a ser oxidadas. Estas LDL oxidadas (LDL-ox) desencadenan una cascada de reacciones donde intervienen moléculas de adhesión intracelular e intravascular (ICAM y VCAM, respectivamente), macrófagos, citoquinas, Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α), perpetuándose y amplificándose la respuesta inflamatoria⁴. Las mismas LDL-ox, favorecen la oxidación de otras LDL, resultando en la propagación de la peroxidación lipídica, de no existir un mecanismo antioxidante eficaz que compense la sobreproducción de las ERO. La acumulación en la pared vascular de LDL-ox favorece al reclutamiento de macrófagos en la íntima para fagocitar los lípidos acumulados. Los macrófagos al cargarse de lípidos dan lugar a la formación de células espumosas, las cuales mueren por un proceso de apoptosis y liberan su contenido citoplasmático, incluyendo enzimas proteolíticas.

Por otro lado, el estrés oxidativo conlleva a una disfunción endotelial, debido a las especies reactivas de oxígeno que se producen en el proceso inflamatorio de la aterosclerosis. Estudios realizados en arterias coronarias con lesiones ateroscleróticas han evidenciado una mayor generación del radical O_2^- el cual puede reaccionar con el óxido nítrico (NO) favoreciendo la formación de ONOO⁻⁵. La generación de este compuesto, junto con la disminución en la biodisponibilidad del óxido nítrico, conlleva a la disfunción endotelial⁶.

2. Lipoproteína de alta densidad (HDL) y su implicación en la prevención de ECV.

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) están constituidas principalmente por proteínas, poseen en su estructura la apoproteína A1 (apo A), la cual actúa junto con la enzima lecitin colesterol aciltransferasa (LCAT), en el transporte reverso de colesterol.

En estudios epidemiológicos, se ha demostrado la importancia de niveles adecuados en sangre de HDL, como factor protector y antiaterogénico. De hecho se ha sugerido que al aumentar las concentraciones plasmáticas de HDL, la lesión aterosclerótica tiende a revertir⁷. Uno de los mecanismos propuestos de cómo la HDL previene la formación de la placa de ateroma, es justamente el transporte reverso de colesterol; las HDL viajan a través del torrente sanguíneo penetrando en la íntima de la pared vascular, alcanzan las células espumosas y remueven el colesterol de ellas para regresarlo al hígado para su excreción.

Otro efecto protector de las HDL, es la regulación en la respuesta inflamatoria a través de la disminución de las moléculas de adhesión VCAM-1, ICAM-1 y E-selectina, las cuales, al encontrarse niveles normales de HDL, su expresión se ve disminuida, llevado a un menor reclutamiento de células específicas, como monocitos y evitando la amplificación el proceso inflamatorio⁸.

3. Modulación del estrés oxidativo por la enzima Paraoxonasa 1

Varias moléculas participan en la propiedad antioxidante de las HDL, en especial una enzima asociada a estas lipoproteínas, denominada paraoxonasa (PON). Las bases moleculares atribuibles a la PON, radica en su capacidad de eliminar peróxidos lipídicos de las lipoproteínas, en especial de la LDL, evitando la formación y propagación de la placa de ateroma⁹.

3.1 Características de la paraoxonasa 1

La enzima Paraoxonasa 1(PON1) se sintetiza en el hígado de los mamíferos y constituye una glucoproteína calcio dependiente, unida a la apolipoproteína A1 y apo J o clusterina de las HDL⁷, principalmente en la subfracción HDL₃¹⁰, en la cual se le ha encontrado y asociado su mayor actividad.

Se ha propuesto que la enzima PON1 tiene una estructura helicoidal de 6 hojas- β , estabilizada por puentes de hidrógeno entre el grupo amida y el grupo carboxilo de un filamento adyacente, complementado de un puente disul-

furo entre las cisteínas 42 y 353. En la parte central de la molécula se ubican dos iones de calcio, uno en la parte superior (Ca1) y otro en el centro (Ca2). Se ha propuesto que estos iones, además de ser estructurales, al disociarse se producirían la desnaturalización de la enzima. El Ca1 es considerado el calcio catalítico¹¹.

La PON 1 pertenece a una familia de tres genes la PON 1, PON2 y PON3, siendo la PON1 la isoforma mejor estudiada. La Paraoxonasa se expresa en diferentes tejidos, el gen de la PON 2 es sintetizado en hígado, cerebro, riñón y testículos, mientras que la PON3 y PON1 exclusivamente en el hígado⁷. Se ha descrito que la PON1 cuenta con dos sitios activos, uno donde se catalizan las reacciones de paraoxonasa/arilesterasa y el otro para la protección contra la oxidación de las proteínas de baja densidad (LDL).

La enzima cumple funciones de paraoxonasa, hidrolizando compuestos órganos fosforados (paraoxón, diazoxón somán, sarín, etc.). Función arilesterasa, hidroliza arilésteres como el fenilacetato. Función lactonasa, se ha observado que esta enzima tiene la capacidad de hidrolizar lactonas en especial homocisteína tiolactona para regenerar la homocisteína, esta reacción es dependiente de calcio¹².

1.2 Polimorfismos genéticos de la enzima Paraoxonasa 1

La enzima paraoxonasa 1 se dice que es una enzima polimórfica ya que luego de su aislamiento y purificación se han identificado al menos 160 polimorfismos. Algunos en la región de codificación, otros en intrones y región regulatoria del gen. Para fines de este estudio, la revisión estará centrada en los polimorfismos de la región codificante que afecta la actividad de la paraoxonasa. La sustitución de un aminoácido glutamina (Q) por arginina (R) en posición 192 y leucina (L) por metionina (M) en posición 55.

Se ha observado que la isoforma PON1 R192 es más eficiente en la hidrólisis de sustrato paraoxón que la isoforma PON1 Q192, caso contrario para los sustratos serín y somán¹³. La eficacia en la actividad lactonasa de la paraoxonasa 1 está determinada por el sustrato. La hidrólisis de homocisteína tiolactona es mayor en individuos con la isoforma R192, mientras que para el δ-valerolactona y 2-cumaranona son más rápidamente hidrolizados por PON1Q192¹⁴.

En un estudio realizado en ratones knockout, se concluyó que la PON1 puede reducir directamente el estrés oxidativo en los macrófagos y en el suero, y que la deficiencia de PON1 resulta en un aumento de las especies reactivas de oxígeno y estrés oxidativo no sólo en el suero, sino también en los macrófagos, un fenómeno que puede contribuir a la aterosclerosis acelerada¹⁵.

La presencia del genotipo del polimorfismo c.455 A>G (p.Q192R) determina la actividad sustrato dependiente de la enzima, siendo la isoforma R192 el que se ha observado como factor de riesgo ya que altera la capacidad de la enzima para proteger a las LDL de la oxidación¹⁶.

El polimorfismo L55M guarda relación con los niveles plasmáticos de la enzima, siendo la isoforma PON1 M55, la que se ha asociado a niveles bajos de paraoxonasa.

Sin embargo algunos estudios muestran discrepancia con las afirmaciones anteriores. Bhattacharyya, T. y col.¹⁷ en un estudio prospectivo de cohorte sugieren que la presencia del genotipo Q192, está asociado con menos actividad de la enzima paraoxonasa y en consecuencia menor protección contra eventos cardiovasculares. Gaidukov L. y col.¹⁸ sugirieron que el genotipo Q192 se asocia a las partículas de HDL con 3 veces menor afinidad que el genotipo R192 y, en consecuencia, exhiben menor estabilidad, actividad lipolactonase, y menor modulación sobre el flujo de colesterol desde los macrófagos. Estos dos estudios muestran que los pacientes con la mutación R en la posición 192, poseen mayores niveles de actividad de la PON1 y menores marcadores para estrés oxidativo. Un estudio reciente realizado en el 2012, Japoneses concluye que el genotipo homocigoto mutado RR192 pueden tener un efecto protector contra estrés oxidativo en enfermedad cardiovascular, debido a la disminución de las especies reactivas de oxígeno¹⁹.

Por otro lado, Aydin, M. y col²⁰, publicaron un estudio caso-control con 65 pacientes con enfermedad cerebro-vascular isquémica y 84 controles, encontrándose que los pacientes tenían una mayor prevalencia del genotipo RR en la posición 192 y LL en la posición 55, mientras que los sujetos controles la frecuencia genotípica era QQ/MM respectivamente. Demostrando una correlación positiva entre los alelos PON1 192 R y PON1 55 L y la aparición del accidente cerebrovascular. Robertson y col.²¹ sugirieron que los PON-1 polimorfismos tienen poco o ningún efecto sobre el riesgo de las enfermedades cardiovasculares en sujetos sanos.

Estos datos discrepantes se pueden atribuir, en parte, al uso de diferentes marcadores de estrés oxidativo empleado en los estudios de investigación¹⁹. Otro factor es el grupo étnico en el cual se evaluó y la presencia o no de patologías asociadas.

4. Moduladores de la Paraoxonasa 1

a. Productos químicos

El EDTA suprime de forma irreversible la actividad de la paraoxonasa 1. Así mismo, se encontró que el bario, lanato, cobre, zinc y mercurio pueden inhibir la actividad de la PON1 en rata o hígado humano¹³. Resultados similares se obtuvieron en un posterior estudio realizado en humanos con el alelo PON1 Q192, donde el manganeso, cadmio cobalto y níquel también poseían efecto inhibidor sobre la paraoxonasa²². Sin embargo estos inhibidores resultan más potentes *in vitro*, en presencia del alelo R192. A pesar de esta inhibición de la PON1 *in vitro*, *in vivo* la exposición de ratones a cadmio, el mercurio metílico o hierro dietético, no logró alterar la actividad PON1 en plasma e hígado frente a la inhibición por estos metales.

b. Medicamentos

Los hipolipemiantes son los fármacos que más se han investigado en la modulación de la actividad o expresión de la enzima PON1. Las estatinas, grupo de fármacos más comúnmente utilizado en el tratamiento de hipercolesterolemia, se ha asociado en algunos estudios como inhibidor de la expresión genética de la PON1, actuando como antagonista del receptos hepático R (LXR)²³. Gouédard y col.²⁴ en un estudio en humanos informaron que las estatinas aumentan la expresión y actividad de PON1 en sistemas in vitro. Deakin, S. y col.²⁵ demostraron que el uso de simvastatina de manera dosis-dependiente, activa el gen promotor de la PON1 vía Elemento Regulador de la Proteína de unión de Esteres 2 (SREBP-2) y Sp1 a nivel de las células hepáticas HepG2. En este contexto, Sardo, M.A. y col.²⁶, encontraron que el tratamiento con atorvastatina en pacientes hipercolesterolemicos aumento la actividad de la PON1 independiente de la presencia del alelo T (-108) C, así como los que presentaron los polimorfismos Q192R y L55M. Estos hallazgos discrepantes sugieren la implementación de estudios más rigurosos que determinen en realidad los efectos de las estatinas en la expresión genética de la PON1 y su actividad, debido a la importancia que tiene esta enzima en la regulación del estrés oxidativo y en consecuencia en el desarrollo de eventos cardiovasculares.

Los fibratos, otro grupo de fármacos hipolipemiantes, han sido poco estudiados en relación a su efecto sobre la actividad de la paraoxonasa. Algunas investigaciones han mostrado que estos fármacos inducen la expresión del gen de la PON1 a través de la activación de los receptores PPAR alfa²³. Estudios realizados en pacientes diabéticos tipo 2, otro en pacientes con enfermedad coronaria y en pacientes con síndrome metabólico, tratados con gemfibrozil, fenofibrato y cirofibrato respectivamente, reportaron aumentos de la actividad de la PON1 en un 18-49%²⁷. Por otro lado, hay investigaciones que no reportaron cambios de la actividad de la paraoxonasa 1 en sujetos tratados con ciprofibrato¹³.

c. Hábito tabáquico

El hábito de fumar cigarrillos es un factor modificable para eventos cardiovasculares. Los componentes tóxicos del tabaco que son inhalados generan al organismo estado de estrés oxidativo con sobreproducción de radicales libres y otras especies reactivas de oxígeno. Por esta razón la PON1, con su rol antioxidante juega un papel importante en la detección y remoción de las ERO. Según Costa, L.¹³. Cuatro estudios realizados en humanos confirmaron que el tabaquismo está asociado con una actividad reducida de la PON1. Sin embargo el mismo autor refiere que el efecto se revierte cuando se le administra al paciente antioxidantes tales como vitamina E, vitamina C.

d. Alcohol

Muchos estudios proponen que la ingesta moderada de alcohol en especial el vino tinto ejerce un efecto protector para enfermedad cardiovascular, debido a la modulación de las HDL, pero pocos son los estudios que han indaga-

do el efecto del consumo de alcohol en la actividad de la PON1. Dos estudios realizados en humanos mostraron en sus resultados que el consumo de alcohol de aproximadamente 40g/día durante tres semanas aumento ligeramente (5-10%) la actividad de la paraoxonasa^{28,29}. En contraste, en otro estudio realizado en sujetos sanos se halló que el consumo de 26g/día de alcohol, específicamente vino tinto, por el tres semanas, no mostró ninguna alteración en la actividad de la PON1³⁰.

e. Dieta

Los estudios epidemiológicos que relacionan los hábitos alimentarios con la aparición de enfermedades cardiovasculares son muy consistentes y concuerdan que una alimentación alta en colesterol, grasas saturadas y gasas trans, asociado a un pobre consumo de frutas y vegetales como fuentes naturales de antioxidante, predispone a la aparición de enfermedades cardiovasculares a largo plazo. Modelos animales y humanos se han utilizado en los estudios que evalúan el efecto de la dieta en la actividad de la PON1. Ejemplo de ello, es el estudio realizado en mujeres saludables las cuales al recibir una comida alta en grasas y lípidos oxidados, mostraron una disminución en la actividad de la PON1, así mismo estudios in vitro reflejan que el aumento plasmático de las LDL oxidadas favorece la inhibición de la enzima paraoxonasa 1¹⁶.

En vista de la susceptibilidad de la PON1 a los efectos de la dieta, diversos autores han relacionado la ingesta de antioxidantes con la actividad de la enzima. Un estudio realizado 189 hombres de raza caucásica, de la región del Noroeste del Pacífico de Estados Unidos se le realizó un registro de alimentos para determinar el consumo de vitamina C y E, donde se encontró asociación entre un consumo de estas vitaminas y un aumento en la actividad de la PON1³¹. Investigaciones donde se utilizó jugo de granada, el cual es rico en antioxidantes, en una muestra de 13 hombres controles, se encontró un aumento en la actividad paraoxonasa del 20%²⁷.

En contraste con estos hallazgos, un estudio de intervención, controlado, realizado en mujeres saludables a las cuales se les suministró una dieta alta y baja en vegetales y frutas, se evidenció una prevalencia del alelo PON1 R192 el cual se asoció con un descenso en la actividad de la enzima paraoxonasa cuando la dieta era alta en vegetales³². Igualmente, un estudio realizado en población finlandés mostró que un alto consumo de vegetales ricos en antioxidantes se asoció a una menor actividad de la PON1. Actualmente el mecanismo de modulación por la cual actúa la paraoxonasa y que determina si aumenta o no la actividad frente a una ingesta alta en antioxidantes, todavía es incierta. Se cree que estará determinada por la presencia del fenotipo QQ, QR, RR, y que a su vez, guarda relación con el otro polimorfismo de la región codificante PON1 M55L.

Los polifenoles son fitoquímicos a los cuales se les ha atribuido propiedades antioxidantes. La Quercitina es un flavonoide presente en algunas frutas y vegetales, estudios demuestran que la administración de este compues-

to favorece a una sobreregulación, a nivel molecular, en la expresión hepática de la PON1, en ratas³³. Se probó en ratones una mezcla de polifenoles de vino tinto (3 mg / día, que contiene 25 ug catequina y otros compuestos antioxidantes) evidenciándose un aumento en la actividad hepática de la PON1 en el modelo animal³⁴. Como contra parte, una investigación donde se administró quercitina a un grupo de ratones y a un grupo de humanos, no mostró alterar la actividad o expresión de la PON1³⁵.

Se ha encontrado relación entre la ingesta de aceite de oliva con la actividad paraoxonasa. Un estudio donde se determinó la ingesta de aceite de oliva a partir de un recordatorio, asoció dicho consumo con un aumento de la actividad de la PON1 en aquellos individuos que eran homocigotos mutados 192RR²⁷.

CONCLUSIONES

Son varias las investigaciones que se están realizando entorno a la capacidad antioxidante de la enzima Paraoxonasa 1 y su implicación en la modulación del estrés oxidativo, y prevención de enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, existe una gran discrepancia entre las investigaciones, sobre todo, aquellas donde se utilizan modelos humanos. Lo anterior lleva a sugerir la aplicación de metodologías más rigurosas, con población humana claramente definida a fin de unificar criterios y obtener hallazgos más certeros.

El campo de la nutrigenética es muy amplio, y los estudios de intervención realizados con la enzima paraoxonasa son, hasta la actualidad, contradictorios. Vale la pena continuar la búsqueda de resultados en diferentes poblaciones a fin de establecer patrones de alimentación individualizados, adaptados a la presencia o no del alelo de riesgo en la PON1, que contribuyan a prevenir o mejorar procesos de estrés oxidativo y enfermedad cardiovascular.

Agradecimiento: Al Proyecto de Investigación N° PG-09-81-42-2011, financiado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanística de la Universidad Central de Venezuela (CDCH).

REFERENCIAS

- Organización Mundial de la Salud (OMS). Enfermedades cardiovasculares. Centro de prensa. Organización Mundial de la Salud. Septiembre 2012
- Dunet V. y col. Effects of paraoxonase activity and gene polymorphism on coronary vasomotion. *EJNMMI Research*. 2011;1:27
- Guerra E. Estrés oxidativo, enfermedades y tratamientos antioxidants. *An. Med. Interna*. 2001; 18(6): 326-335
- Espondaburu O., Fara V., y Ocampo L. El proceso aterogénico y su desarrollo en las enfermedades autoinmunes. *Acta Bioquím Clin Latinoam*. 2004; 38(2):181-92
- Virág L., Szabó E., Gergely P., Szabó C. Peroxynitrite-induced cytotoxicity: mechanism and opportunities for intervention. *Toxicol Letters*. 2002; 140:113-24
- Carrillo J. y Bear I. Biomarcadores, inflamación, estrés oxidativo, lípidos y aterotrombosis. Aterosclerosis: un proceso inflamatorio. *Arch Cardiol México*. 2004; 74(2):5379-84.
- Tomás M., Latorre G., Sentí M. y Marrugat J. Función antioxidante de las lipoproteínas de alta densidad: un nuevo paradigma en la arteriosclerosis. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57(6):557-69
- Cockerill G., Rye K., Gamble J., Vadas M. y Barter P. High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995; 15
- Pérez, O. Lipoproteínas de alta densidad (HDL). ¿Un objetivo terapéutico en la prevención de aterosclerosis? *Arch Cardiol Méx*. 2004; 74(1):53-67
- Bergmeier C., Siekmeier R. y Gross W. Distribution Spectrum of Paraoxonase Activity in HDL Fractions. *Clinical Chemistry*. 2004; 50(12): 2309 –231
- Nus M., Sánchez-Muniz F. y Sánchez-Z-Montero, J. Arilesterasa. Aspectos metodológicos y funcionales de una enzima clave en la enfermedad cardiovascular. Parte I. *An. R. Acad. Nac. Farm.*, 2008; 74: 5-27
- Primo-Parmo S.L., Sorenson R.C., Teiber J., y col. The human serum paraoxonase / arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. *Genomics* 1996; 33:498-507.
- Costa L., Giordano G. y Furong, C. Pharmacological and dietary modulators of paraoxonase 1 (PON1) activity and expression: the hunt goes on. *Biochem Pharmacol*. 2011; 81(3):337-344.
- Billecke S., Draganov D., Counsell R., Stetson P., Watson C., Hsu C., y col. Human serum paraoxonase (PON1) isozymes Q and R hydrolyze lactones and cyclic carbonate esters. *Drug Metab Dispos*. 2000; 28:1335-42.
- Rozenberg O. y col. Paraoxonasa (PON1), la deficiencia está asociada con el estrés oxidativo: aumento de macrófagos: Los estudios en ratones knockout PON1-. *Free Radical Biology y Medicina*. 2003; 34(6):774-78
- Gupta N.; Gill K. y Singh S. Paraoxonases : Structure, gene polymorphism & role in coronary artery disease. *Indian J Med Res*. 2009; 130: 361-368
- Bhattacharyya, T. y col. Relationship of Paraoxonase 1 (PON1) Gene Polymorphisms and Functional Activity With Systemic Oxidative Stress and Cardiovascular Risk. *JAMA*. 2008; 299(11)
- Gaidukov L., Rosenblat M., Aviram M., y col. The 192R/Q polymorphs of serum paraoxonase PON1 differ in HDL binding, lipolactonase stimulation, and cholesterol efflux. *J Lipid Res*. 2006; 47(11):2492-2502
- Kotani K. y col. Paraoxonase-1 Gene Q192R Polymorphism and Reactive Oxygen Metabolites. *The Journal of International Medical Research*. 2012; 40: 1513 – 1518.
- Aydin M. y col. PON1 55/192 polymorphism, oxidative stress, type, prognosis and severity of stroke. *IUBMB Life*, 2006; 58:165 – 172.
- Robertson K., Hawe E., Miller G., Talmud P., Humphries, S. Human paraoxonase gene cluster polymorphisms as predictors of coronary heart disease risk in the prospective Northwick Park Heart Study II. *Biochim. Biophys. Acta*. 2003; 1639:203-212.
- Debort J., Bollinger JC., Merle L., Dantoine T. Inhibition of human serum arylesterase by metal chlorides. *J Inorg Biochem*. 2003; 94:1-4
- Fuhrman B. Regulation of hepatic Paraoxonase-1 expression. *Journal of Lipid*. 2012; 2012.
- Gouédard 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; 63:945-56
- Deakin S., Guernier S., James RW. Pharmacogenetic interaction between paraoxonase-1 gene promoter polymorphism C-107T and statin. *Pharmacogenet Genom*. 2007; 17:451-7.
- Sardo M.A., Campo S., Bonaiuto M., Bonaiuto A., Saitta C., Trimarchi G., y col. Antioxidant effect of atorvastatin is independent of PON1 gene T(-107)C, Q192R and L55M polymorphisms in hypercholesterolemic patients. *Curr Med Res Op*. 2005; 21:777-84.
- Costa L., Vitalone A., y Cole T., Clement E., Furlong Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochemical Pharmacology* 2005; 541-550
- van de Gaag M., van Tol A., Scheek L.M., James R.W., Urgert R., Schaafsma G., y col. Daily moderate alcohol consumption increases serum paraoxonase activity: a diet-controlled, randomized intervention study in middle-aged men. *Atherosclerosis*. 1999; 147:405–10.
- Siersma A., van der Gaag M., van Tol A., James R.W., Hendriks H. Kinetics of HDL cholesterol and paraoxonase activity in moderate alcohol consumers. *Alcohol Clin Exp Res*. 2002; 26:1430-5.
- Sarandol E., Serdar Z., Dirican M. y Safak, O. Effect of red wine consumption on serum paraoxonase/ arylesterase activities and on lipoprotein oxidizability in healthy men. *J Nutr Biochem*. 2003; 14:507-12.
- Jarvik GP., Tsai NT., McKinstry LA., Wani R., Brophy VH., Richter RJ., y col. Vitamin C and E intake is associated with increased paraoxonase activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22:1329-33.
- Rantala M. y col. Dietary Modifications and Gene Polymorphisms Alter Serum Paraoxonase Activity in Healthy Women. *The Journal of Nutrition*. 2002; 132: 3012-3017
- Gong M., Garige M., Varatharajalu R., y col. Quercetin upregulate paraoxonase 1 gene expression with concomitant protection against LDL oxidation. *Biochemical and Biophysical Research Communication*. 2009; 379(4): 1001-1004.
- Noll C., Hamelet J., Matulewicz E., Paul JL., Delabar J.M., y Janel N. Effects of red wine polyphenolic compounds on paraoxonase-1 and lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in hyperhomocysteinemic mice. *J Nutr Biochem*. 2009; 20:586-96.
- Boesch-Saadatmandi C., Egert S., Schrader C., Coumoul X., Barouki R., Muller MJ., et al. Effect of quercetin on paraoxonase 1 activity: Studies in cultured cells, mice and humans. *J Physiol Pharmacol*. 2010; 61:99-105.