

DERLEME

Ramazan Memişoğulları

Nuri Orhan

Düzce Üniversitesi Tıp
Fakültesi Biyokimya AD,
81620 Düzce

Yazışma adresi:

Doç. Dr. Ramazan Memişoğulları
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya AD, 81620 Düzce
Faks: 0 380 5421387
Tel: 0 380 5421386
Email: rmemisogullari@hotmail.com

Konuralp Tıp Dergisi

e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralpgeneltip@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Paraoksonaz ve Kanser

ÖZET

Paraoksonaz (PON) enzimi, kalsiyum bağımlı bir aromatik hidrolazdır. LDL ve HDL'nin oksidasyondan korunmasında, hücre membranlarında lipid peroksidasyonuna karşı antioksidan etkide ve antiinflamatuvar süreçte önemli rol oynadığına inanılmaktadır. Reaktif oksijen türleri, reaktivitesi yüksektir ve hemen hemen tüm hücre komponentlerine saldırarak dokularda hasara yol açabilirler. Oksidatif stresin ve serbest oksijen radikallerinin artması, çeşitli kanser türlerinin riskinin artmasıyla ilişkilidir. Lipid peroksidasyonu son ürünleri ve serbest oksijen radikallerinin, onkogeniz için başlatıcı role sahip olduğu düşünülmektedir. Bazı araştırmalarda PON mutasyonu ile kanser riski arasında pozitif korelasyonlar saptanmıştır. Gelecekteki çalışmalarda serum PON aktivitesinin kanser riski için prediktif risk faktörü olarak değerlendirilebileceği belirtilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Paraoksonaz, Arilesteraz, Kanser

Paraoxonase and Cancer

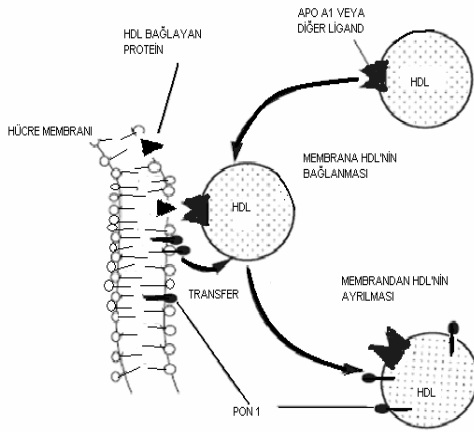
ABSTRACT

Paraoxonase (PON) is an aromatic esterase that requires calcium for activity. Paraoxonase is believed to play an important role in protection of LDL and HDL particles from oxidation, in antioxidant effect against lipid peroxidation on cellular membranes, and in anti-inflammatory process. Reactive oxygen species molecules are highly reactive and can attack almost every cell component, causing further damage to the surrounding tissues. An elevated oxidative stress and free oxygen radicals have been associated with the increased risks of various cancers. End products of lipid peroxidation and free oxygen radicals have been thought to play a role in oncogenesis. Some studies have established a positive correlation between PON mutations and the risk of cancer. The importance of PON as a predictive risk factor for cancer should be assessed in future studies.

Keywords: Paraoxonase, Arylesterase, Cancer

GİRİŞ

Paraoksonaz (PON) hem arilesteraz, hem de paraoksonaz (arildialkil fosfataz; E.C.3.1.8.1) aktivitesine sahip, karaciğerde sentezlenen, organik fosforlu bir insektisit olan parationun aktif metaboliti olan paraoksonu hidroliz etme yeteneğine sahip bir serum estereazdır (1,2). Enzim, paration dışında diizopropil florofosfat gibi organik fosforlu insektisitlerle aynı kimyasal gruptan olan sarin, tabun gibi sinir gazlarının, çeşitli karbamatların, birçok aromatik karboksilik asit esterlerinin hidrolizini de katalize etmektedir. İnsan serum paraoksonazı (PON1), 43kDA molekül ağırlığında 354 aminoasitlik bir protein olup, fiziksel olarak HDL ile bağlantılıdır. PON1 hücre membranının dış yüzeyinde bulunur ve lipoproteinler vasıtasıyla HDL'ye geçer (Şekil 1) (3).



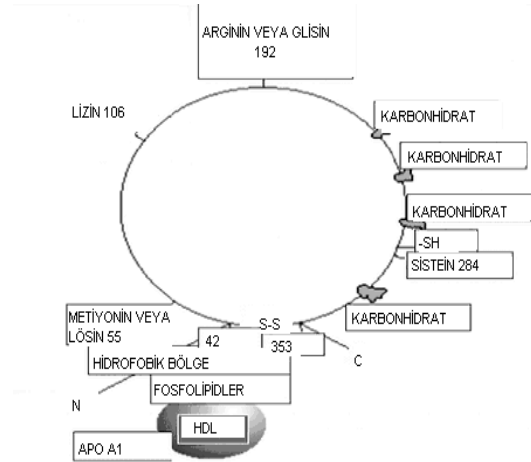
Şekil 1. Hücre membranında bulunan PON1'in HDL'ye transferi (3)

Ağırlığının %15'ini oluşturan karbohidrat üniteleri, 4 farklı konumda proteine bağlı olarak bulunur. PON1'in amino asit bileşimi incelendiğinde, lösin içeriğinin yüksek olmasına karşılık, kringle yapısına sahip olacak kadar sistein içermediği görülür. Bununla beraber, 42, 284 ve 353. konumlarda yer alan sistein artıklarının, PON1'in yapısal ve fonksiyonel özelliklerine katkıda bulunduğu söylenebilir. Protein yapısında bulunan tek disülfid bağı, polipeptid zincirinin siklik yapıda olmasına neden olmaktadır (Şekil 2) (3-5). Paraoksonaz; Arilesteraz ve Diyazoksonaz aktivitelere sahiptir (6). PON'un başlıca iki fonksiyonu bulunmaktadır: Bir pestisit olan paraokson gibi organofosfatlı bileşiklerin detoksifikasyonuna katılmak ve ayrıca lipid peroksidleri hidrolize ederek LDL'yi oksidasyondan korumak (7). PON1 lipid peroksidlerin yanı sıra hidrojen peroksit üzerine de etkilidir ve bu nedenle peroksidaz benzeri aktiviteye de sahip olduğu düşünülmektedir. Ayrıca

lipopolisakkarit inaktivasyonu yoluyla bakteriyel endotoksinlere karşı koruma sağlar. Antioksidan ve antiinflamatuvar özellik gösterdiği de belirtilmektedir (8,9).

Genetik Lokalizasyonu ve Polimorfizmi

İnsanda 7. kromozomun q21-22 bölgesinde lokalize olan paraoksonaz multigen ailesi PON-1, PON-2, PON-3 olarak adlandırılan üç üyeden oluşmaktadır (10). PON-1, hem paraoksonaz hem de arilesteraz aktivitesine sahip kalsiyum bağımlı bir ester hidrolazdır. PON1' de biri 55. pozisyonda (metionin/lösin, M/L) diğeri ise 192. pozisyonda (arjinin/glutamin, R/Q) olmak üzere iki aminoasit polimorfizmi bulunmaktadır (11).



Şekil 2. Paraoksonazın yapısı (3)

Proteinin 192. pozisyonunda arjinin aminoasitinin bulunması yüksek aktiviteli paraoksonazı (B) belirtirken, glutamin bulunması ise düşük aktiviteli enzimi (A) belirtmektedir (11). PON 1 aktivitesi için fenotipik dağılım dual-substrat metoduyla belirlenebilmektedir. Çalışma gruplarında PON1 aktivitesi-Arilesteraz aktivitesi oranını kullanarak üç farklı fenotip belirlenebilir. 1M NaCl varlığında (tuzla uyarılmış PON1 aktivitesi) paraoksonun fenilasetata hidrolizi oranı kullanılarak bu fenotipleme yapılabilmektedir: AA (homozigot düşük aktivite), AB (heterozigot aktivite), BB (homozigot, yüksek aktivite) (12).

Paraoksonaz, ayrıca aktivite polimorfizmi göstermeyen arilesteraz aktivitesine de sahiptir (13). Arilesteraz aktivitesinin, PON1 aktivitesindeki değişikliklerden bağımsız olarak asıl protein konsantrasyonunun bir göstergesi olduğu bildirilmektedir (14).

Paraoksonaz Aktivitesini Etkileyen Faktörler

İnsan serum PON1 aktivitesi yaşa ve cinsiyete bağlı değişim göstermez (15). Bununla birlikte diyet, sigara, akut faz proteinleri ve gebelik serum PON1 düzeylerini ve aktivitelerini etkiler (16,17). Yapılan çalışmalarda DM, hiperkolesterolemi ve kardiyovasküler hastalıklar gibi oksidatif stresin arttığı durumlarda bazı hasta gruplarında PON1 aktivitesi düşük bulunmuştur (18,19).

PARAOKSONAZ-KANSER İLİŞKİSİ

Kanserlerde PON1 aktivitesi hakkında daha az çalışmalar yapılmış. Bu başlangıç çalışmalarına rağmen serum PON1 düzeyleri ile kanser ilişkisi tamamıyla bilinmemektedir (20). PON1 polimorfizmlerinin, çevresel kimyasallarla bağlantılı olarak kanser riskinin artmasıyla bağlantılı olabileceği bildirilmiştir (21).

Reaktif oksijen türleri, reaktivitesi yüksektir ve hemen hemen tüm hücre komponentlerine saldırarak dokularda hasara yol açabilirler. Oksidatif stresin ve serbest oksijen radikallerinin artması, çeşitli kanser türlerinin riskinin artmasıyla ilişkilidir. Lipid peroksidasyonu son ürünleri ve çöpü sistem elemanlarının onkogeneze için başlatıcı role sahip olduğu düşünülmektedir (22,23). Lipid peroksidasyonu sonucunda karsinojenik yağda çözünen radikaller oluşur ve PON1, bu radikallerle bağlanır. PON1'in, yağda çözünen radikalleri metabolize etme özelliğine sahip olduğu düşünülmektedir ve PON1 aktivitesinin serumda ve makrofajlarda oksidatif stres ile ters orantılı olduğu öne sürülmektedir (24).

Kaynar ve ark. (25)'nin yaptığı çalışmada Akciğer kanserli hastalarda antioksidan enzim aktiviteleri ve eritrosit malondialdehit, nitrik oksit, total glutatyon düzeyleri, eritrosit süperoksit dismutaz, katalaz, ksantin oksidaz aktiviteleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışma, akciğer kanserli hastalarda antioksidan defans sisteminde meydana gelen değişiklik ile oksijen radikallerinin etkisinin arttığı ve bunun lipid peroksidasyonunun artmasıyla sonuçlandığını göstermiştir. Lipid peroksidasyon son ürünlerinden malondialdehit düzeyleri başka bir çalışmada akciğer kanserli hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (26).

Bazı araştırmalarda PON1 mutasyonu ile kanser riski arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Lee ve ark. (27) tarafından yapılan 177 hastayı kapsayan vaka kontrol çalışmasında akciğer kanseri gelişme riski, PON1 geni Q/Q genotipi taşıyanlarda anlamlı olarak artmaktadır. Bu korelasyon, R/R ve Q/R genotipleri için saptanmamıştır. Ülkemizde yapılan bir araştırmada akciğer kanserli hastalarda sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında PON1 ve arilesteraz aktivitelerinin düşük olduğu saptanmıştır. Bu

düşüşün HDL düzeylerindeki düşme ile ilişkili olup olamayacağı araştırılmış ve enzim aktivitesi, HDL konsantrasyonu için standardize edilmiştir (PON1/HDL). Standardize enzim aktiviteleri hasta grubunda, kontrollerle karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur. Serum PON1 aktiviteleri ve HDL konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ve PON1 aktivitesindeki değişikliklerin bütünüyle HDL düzeyinden kaynaklanmadığı belirlenmiştir (28). Akciğer kanserinde PON1 aktivitesinde meydana gelen düşüşün, reaktif oksijen türlerinin aktivitesinin artması sonucu oluşabileceği öne sürülmüştür. Sigara kullanılımasının, enzim düzeylerinin ve aktivitesinin düşmesiyle ilişkili görülmektedir (29). Aynı çalışmada serum PON1 ve arilesteraz aktiviteleri sigara içicisi olan akciğer kanserli hastalarda sigara içicisi sağlıklı kontrollerle göre daha düşük bulunmuştur. PON1/HDL standartize enzim aktiviteleri sigara içicisi hasta grupta, sigara içicisi kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar, akciğer kanserli hastalardaki PON1 aktivitesi düşüşünün sigaradan bağımsız olduğunu göstermektedir (28). Bu çalışmada metastatik durumun serum PON1 aktivitesini etkilemediği saptanmıştır.

Bir başka vaka kontrol çalışması göstermiştir ki, PON192/QQ genotipine sahip erkeklerde prostat kanseri riski, 192/RR genotipiyle karşılaştırıldığında anlamlı olarak artmaktadır (30). PON1 geninin kodlama bölgesinde saptanan yeni bir mutasyon olan I102V, Finli erkeklerde yapılan random-popülasyon bazı kohort çalışmasında prostat kanseri insidansının artmasıyla güçlü olarak ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada, prostat kanserli hastaların teorik olarak %16 kadarının PON1 102V alleli ile ilişkili olduğu ve bundan dolayı gelecekte PON1 102V polimorfizmi için genetik tarama yapılmasının prostat kanseri riskinin belirlenmesine yardımcı olabileceği bildirilmiştir (31).

Paraoksonaz 1'in koruyucu etkisinin kaybı, inflamatuvar oksidanlar ve diyet karsinojenlerinin yol açtığı genomik hasara karşı hassasiyeti attırmada önemli rol oynayabilir ve meme tümörünün progresyonunu modüle edebilir (32). Q192R ve L55M polimorfizmi ile meme kanseri arasındaki ilişki araştırıldığında QQ homozigot ile karşılaştırıldığında QR heterozigot ve mutant RR homozigotların meme kanseri için daha düşük riske sahip olduğu saptanmıştır. R allelinin miktarına bağlı olarak risk düşme eğilimindedir. Bu durum, Q ve R allellerinin değişimi nedeniyle oksidatif stres ve lipid peroksidasyonuyla oluşan potansiyel karsinojenik ürünlere karşı detoksifikasyon kapasitesinin yükselmesi ile açıklanabilir. Postmenopozal hasta grubundaki bu anlamlı ilişki premenopozal hasta grubunda görülmemektedir. İlerlemiş hastalığı olan premenopozal meme kanserli hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında R alleleline daha az sıklıkla rastlanmıştır (32). Aynı

çalışmada PON1 L55M polimorfizmi, meme kanserindeki anlamlı risk artışıyla ilişkili bulunmuştur. MM genotipli premenopozal kadınlar, LL genotiplilerle karşılaştırıldığında meme kanseri riskinde anlamlı bir artış saptanmıştır. LM ve MM genotipine sahip postmenopozal kadınlarda LL genotiplilerle karşılaştırıldığında meme kanseri riski anlamlı olarak artmaktadır. Bu bulgular R ve L allel sıklıklarının daha fazla olduğu bireylerde PON1 aktivitesinin daha yüksek olduğunu desteklemektedir (33,34). Akcay ve ark. (35,36) tarafından pankreatik ve gastrik kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda serum PON, HDL, LDL, VLDL düzeyleri ölçülüp PON ile plazma lipoproteinlerinin ilişkisi araştırılmış. Serum PON ve HDL değerleri hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunmuş. Serum LDL ve VLDL değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı bulunmamış. Serum PON ve HDL değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmış. Bu çalışmada serum PON değerleri ile kanser arasındaki ilişkinin henüz tam olarak

bilinmemesine rağmen gelecekteki çalışmalarda serum PON aktivitesinin kanser için bir prediktif risk faktörü olarak değerlendirilebileceği belirtilmektedir.

SONUÇ

Oksidatif stresin ve serbest oksijen radikallerinin artması, çeşitli kanser türlerinin riskinin artmasıyla ilişkili olduğu bilinmektedir. Paraoksonaz'ın da lipid peroksidleri hidrolize ederek LDL'yi oksidasyondan koruduğu, hidrojen peroksit üzerine etkili olduğu (peroksidaz benzeri aktivite), yağda çözünen radikalleri metabolize etme özelliğine sahip olduğu ve bunun yanı sıra antioksidan ve antiinflamatuvar özellik de gösterdiği belirtilmektedir. Nitekim DM, hiperkolesterolemi ve kardiyovasküler hastalıklar gibi oksidatif stresin arttığı durumlarda bazı hasta gruplarında paraoksonaz aktivitesi düşük olduğu belirtilmektedir. Paraoksonazın koruyucu etkisinin kaybı, inflamatuvar oksidanlar ve diyeter karsinojenlerin yol açtığı genomik hasara karşı hassasiyeti attırmada önemli rol oynayabilir.

KAYNAKLAR

1. Juretic D, Tadijanovic M, Rekek B, Simean-Rudolf V, Reiner E, Baricic M. Serum paraoxonase activities in hemodialyzed uremic patients: cohort study. *Clin Sci* 2001; 42: 146-150.
2. Li WF, Costa LG, Furlong CE. Serum paraoxonase status: a major factor in determining resistance to organophosphates. *J Toxicol and Environ Health* 1993; 40: 337-346.
3. Öztürk H. Diabetes Mellitus'da Paraoksonaz Aktivitesi ve AOPP Düzeyleri. Tıbbi Biyokimya Uzmanlık Tezi, Tez Yöneticisi: Eren E, İstanbul, 2008
4. Primo-Parma SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of multigene family. *Genomics* 1996; 33: 498-509.
5. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 69-76.
6. Canales A, Sanchez-Muniz FJ. Paraoxonase, something more than an enzyme? *Med Clin (Barc)* 2003;121:537-48.
7. Mackness B, Mackness MI, Arrol S, Turkei W, Durrington PN. The 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 Letters* 1998; 423: 57-60.
8. Ferretti G, Bacchetti T, Busni D, Rabini RA, Curatola G. Protective effect of paraoxonase activity in high-density lipoproteins against erythrocyte membranes peroxidation: a comparison between healthy subjects and type1 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2957-62.
9. Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C ve ark. Paraoxonase activity in high-density lipoproteins: a comparison between healthy and obese females. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 1728-33.
10. Draganov DI, Teiber JF, Speelman A, Osawa Y, Sunahara R, La Du BN. Human paraoxonases (PON1, PON2, and PON3) are lactonases with overlapping and distinct substrate specificities. *J Lipid Res* 2005; 46: 1239-1247
11. Adkins S, Gan KN, Mody M, La Du BN. Molecular basis for the polymorphic forms of human serum paraoxonase/arylesterase: glutamine or arginine at position 191, for the respective A or B allozymes. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 598-608.
12. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006; 160:1-40.
13. Eckerson HW, Wyte CM, La Du BN. The human serum paraoxonase/ arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet* 1983; 35: 1126-1138.
14. Mackness MI, Arroll SI, Mackness B, Durrington PN. Alloenzymes of paraoxonase and effectiveness of high density lipoproteins in protecting low density lipoprotein against lipid peroxidation. *Lancet* 1997; 349: 851-852.

15. Geldmacher-von Mallinckrodt M, Diepgen TL, Duhme C, Hommel G. A study of the polymorphism and ethnic distribution differences of human serum paraoxonase. *Am J Phys Anthropol* 1983;62: 235-241.
16. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmacol* 1998, 31:329-336.
17. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN. Paraoxonase and coronary heart disease. *Atheroscler Suppl* 2002, 3:49-55.
18. Ayub A, Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Patel J, Durrington PN. Serum paraoxonase after myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, 19:330-335.
19. Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, et al. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1991; 86:193-199.
20. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmacol* 1998; 31:329-336.
21. Weber WW. Influence of heredity on human sensitivity to environmental chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1995;25(Suppl26):102-114.
22. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006; 160:1-40.
23. Dreher D, Junod AF. Role of oxygen free radicals in cancer development. *Eur J Cancer* 1996; 32A:30-38.
24. Rozenberg O, Rosenblat M, Coleman R, Shih DM, Aviram M. Paraoxonase (PON1) deficiency is associated with increased macrophage oxidative stress: studies in PON1-knockout mice. *Free Radic Biol Med* 2003; 34:774-784.
25. Kaynar H, Meral M, Turhan H, Keles M, Celik G, Akcay F. Glutathione peroxidase, glutathione-S-transferase, catalase, xanthine oxidase, Cu-Zn superoxide dismutase activities, total glutathione, nitric oxide, and malondialdehyde levels in erythrocytes of patients with small cell and non-small cell lung cancer. *Cancer Lett* 2005; 227:133-139.
26. Gonenc A, Ozkan Y, Torun M, Simsek B. Plasma malondialdehyde (MDA) levels in breast and lung cancer patients. *J ClinPharm Ther* 2001; 26:141-144.
27. Lee CH, Lee KY, Choe KH, et al. Effects of oxidative DNA damage induced by polycyclic aromatic hydrocarbons and genetic polymorphism of the paraoxonase-1 (PON1) gene on lung cancer. *J Prev Med Pub Health* 2005; 38:345-350.
28. Elkiran TE, Mar N, Aygen B, Gursu F, Karaoglu A, Koca S. Serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with lung cancer in a Turkish population. *BMC Cancer* 2007;7:48.
29. James RW, Leviev I, Righetti A. Smoking is associated with reduced serum paraoxonase activity and concentration in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 101:2252-2257.
30. Antognelli C, Mearini L, Talesa VN, Giannantoni A, Mearini E. Association of CYP17, GSTP1, and PON1 polymorphisms with the risk of prostate cancer. *Prostate* 2005; 63:240-251.
31. Marchesani M, Hakkarainen A, Tuomainen TP, et al. New paraoxonase 1 polymorphism I102V and the risk of prostate cancer in Finnish men. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:812-818.
32. Antognelli C, Del Buono C, Ludovini V, et al. CYP17, GSTP1, PON1 and GLO1 gene polymorphisms as risk factors for breast cancer: an Italian case control study. *BMC Cancer* 2009;9:115.
33. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmacol* 1998; 31(3):329-336.
34. Ferrè N, Camps J, Fernandez-Ballart J, et al. Regulation of Serum Paraoxonase Activity by Genetic, Nutritional, and Lifestyle Factors in the General Population. *Clin Chem* 2003; 49(9):1491-1497.
35. Akcay MN, Polat MF, Yilmaz I, Akcay G. Serum paraoxonase levels in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2003; 50(Suppl 2):ccxxv-ccxxvii.
36. Akcay MN, Yilmaz I, Polat MF, Akcay G. Serum paraoxonase levels in gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2003; 50(Suppl 2):cclxxiii-cclxxv.