Paraoxonasen

A. M. Gressner¹ und O. A. Gressner²

¹Labor Dr. Wisplinghoff Berlin, Berlin, Deutschland

²Labor Dr. Wisplinghoff Köln, Köln, Deutschland

Synonym(e) PON

Englischer Begriff paraoxonase

Definition Gruppe antioxidativ wirksamer Hydrolasen.

Funktion – Pathophysiologie PON beschreiben eine Enzymfamilie, die für die Hydrolyse von Organophosphaten verantwortlich sind. Derzeit sind 3 Genotypen bekannt: PON-1, -2 und -3. PON-1 wird überwiegend hepatisch synthetisiert und inhibiert die Oxidation von HDL-C wie auch die Lipidperoxidation des LDL-C. Eine verminderte Aktivität dieses Enzyms, wie bei eingeschränkter Nierenfunktion, führt zu Veränderungen von Struktur und Funktion von HDL-C und einer vermehrten Bildung von atherogenem, oxidiertem LDL-C. Klinisch scheinen Mutationen im PON-1-Gen mit einer Progredienz der Arteriosklerose und der diabetischen Retinopathie zu korrelieren. Das 27 kb große und 9 Exons umfassende PON-1-Gen befindet sich bei Chromosom 7 (7q21.3). PON-2 und -3 werden ubiquitär synthetisiert und unterscheiden sich von PON-1 insbesondere in ihrer Substratspezifität. Beide wirken ebenfalls antioxidativ, jedoch wird die Expression von PON-3 im Gegensatz zu PON-1 nicht durch inflammatorische Prozesse oder hohe Konzentrationen oxidierter Lipide stimuliert.

Analytik Diagnostisch relevant sind derzeit lediglich die Bestimmung der PON-1-Aktivität und einiger Gen-Polymorphismen. Das Verfahren zur Bestimmung der Serum-PON-1-Aktivität beruht auf der PON-1-abhängigen Hydrolyse von Phenylacetat zu Essigsäure und Phenol, dessen Absorption

bei A270 photometrisch bestimmt wird (Haagen et al. 1992). Die Molekulardiagnostik der Polymorphismen M54L, Q191R, Q192R erfolgt mittels PCR, RFLP oder Sequenzierung.

Referenzbereich PON-1-Aktivität: 45,5–265,8 U/mL (Xu et al. 2005).

Indikation Diabetes mellitus Typ II; Myokardinfarkt, bei angiographisch nachgewiesener koronarer Herzkrankheit; Begleitdiagnostik zu Lipidstoffwechsel-, Glukosemetabolismus-, hämostaseologischer Basisdiagnostik; bei belastender Familienanamnese.

Interpretation Träger von Mutationen (M54L, Q191R), die zu einer verminderten Aktivität (jedoch bei normaler Konzentration) des Enzyms im Plasma führen, zeigen eine ausgeprägte Neigung zu arteriosklerotischen Veränderungen, insbesondere in klinischen Situationen, die zu einer erhöhten Radikalbildung disponieren, wie z. B. Diabetes mellitus.

Insbesondere für die M54L-Mutation ist das Risiko einer diabetischen Retinopathie um das 2,5-Fache erhöht. Zahlreiche Studien weisen jedoch auch auf den Q191R-Polymorphismus als einen unabhängigen genetischen Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit hin. Gerade bei Typ-II-Diabetikern ist eine verminderte PON-1-Aktivität noch vor der Manifestation einer koronaren Herzkrankheit nachweisbar.

Literatur

- Haagen L et al (1992) A new automated method for phenotyping arylesterase (EC 3.1.1.2) based upon inhibition of enzymatic hydrolysis of 4-nitrophenyl acetate by phenyl acetate. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 30:391–395
- Xu GY et al (2005) Monitoring the level of serum paraoxonase 1 activity in liver transplantation patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 4:178–181
- Watson AD et al (1995) Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest* 96:2882–2891