

**EFFECT OF ATORVASTATIN ON PARAOXONASE (PON) GENE  
FAMILY AND OXIDATIVE STRESS IN  
HYPERCHOLESTEROLAEMIC THAI POPULATION**

**AMAR NAGILA**

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT  
OF THE REQUIREMENTS FOR  
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE  
(MEDICAL TECHNOLOGY)  
FACULTY OF GRADUATE STUDIES  
MAHIDOL UNIVERSITY  
2006**

**ISBN 974-04-7664-3  
COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY**

ผลของยาอะทอวาสแตตินต่อระดับการทำงานของเอนไซม์ในกลุ่มพาราออกซิเนส และภาวะออกซิเดทิฟเวสเทชันในประชากรไทยที่มีภาวะไขมันสูงในเลือด (EFFECT OF ATORVASTATIN ON PARAOXONASE (PON) GENE FAMILY AND OXIDATIVE STRESS IN HYPERCHOLESTEROLAEMIC THAI POPULATION)

AMAR NAGILA 4737319 MTMT/M

วท.ม.(เทคนิคการแพทย์)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : สุรวิรัตน์ พรธาดาวิทย์, ประ.ด., สุนทรี ดันตระรุ่งโรจน์ วท.ม.

### บทคัดย่อ

เอนไซม์ในกลุ่มพาราออกซิเนส (PON) ประกอบด้วย PON1, PON2 และ PON3 ทำหน้าที่ป้องกันการเกิดออกซิเดชันของไขมันชนิด low density lipoprotein (LDL) และ high density lipoprotein (HDL) โดยการย่อย lipid peroxides และด้วยกลไกอื่นที่ยังไม่ทราบแน่ชัด จึงมีส่วนช่วยป้องกันการเกิดหลอดเลือดแดงแข็งตัว (Atherosclerosis) ระดับการทำงานของเอนไซม์ในกลุ่มพาราออกซิเนสขึ้นกับปัจจัยภายในและภายนอก ร่างกายอาจรวมถึงยาที่ใช้ลดระดับไขมันอย่างเช่น อะทอวาสแตติน เชื่อกันว่ายาดังนั้นนอกจากลดระดับไขมันได้ ยังอาจมีคุณสมบัติในการทำหน้าที่เป็นสารต้านอนุมูลอิสระทั้งทางตรงและทางอ้อม การศึกษานี้ได้ติดตามผลของยาอะทอวาสแตตินต่อระดับการทำงานของเอนไซม์ในกลุ่มพาราออกซิเนส และภาวะออกซิเดทิฟเวสเทชันในประชากรไทยที่มีภาวะไขมันสูงในเลือดหลังจากได้รับยาอะทอวาสแตติน 3 เดือน จากผลการทดลองพบว่ายาอะทอวาสแตตินลดระดับของไขมันโดยรวม, ไตรกลีเซอไรด์, LDL, conjugated diene, total peroxide, และ malondialdehyde อย่างมีนัยสำคัญ ขณะที่ยาอะทอวาสแตตินเพิ่มระดับของ total antioxidant status อย่างมีนัยสำคัญ สิ่งที่น่าสนใจคือ ยาอะทอวาสแตตินเพิ่มระดับการทำงานของ PON1 เมื่อใช้ paraoxon เป็น substrate และ PON3 อย่างมีนัยสำคัญแต่ไม่มีผลต่อระดับการทำงานของ PON2 ลักษณะการกระจายตัวทางพันธุกรรมในกลุ่มประชากรนี้ของ *PON1* ที่ตำแหน่ง L55M พบว่าเป็นแบบ LL 73.68%, LM 21.05% และ MM 5.26%, *PON1* ที่ตำแหน่ง Q192R พบว่าเป็นแบบ QQ 42.11%, QR 36.84% และ RR 21.05%, *PON1* ที่ตำแหน่ง T-107C พบว่าเป็นแบบ CC 42.11%, CT 36.84% และ TT 21.05% และ *PON2* ที่ตำแหน่ง C311S พบว่าเป็นแบบ CC 10.53%, CS 31.58%, และ SS 57.89% โดยที่สภาวะก่อนการได้รับยาอะทอวาสแตติน ความแตกต่างของลักษณะทางพันธุกรรมของ *PON2* ไม่มีผลต่อระดับการทำงานของเอนไซม์ ขณะที่ความแตกต่างของลักษณะทางพันธุกรรมของ *PON1* ที่ตำแหน่ง L55M มีผลต่อระดับการทำงานของเอนไซม์เมื่อใช้ phenyl acetate เป็น substrate นอกจากนี้สิ่งที่น่าสนใจคือยาอะทอวาสแตตินมีผลต่อระดับการทำงานของ *PON1* โดยขึ้นกับความแตกต่างของลักษณะทางพันธุกรรมของ *PON1* โดยเฉพาะที่ตำแหน่ง L55M และ T-107C จากการศึกษาจะเห็นได้ว่ายาอะทอวาสแตตินมีคุณสมบัติในการทำหน้าที่เป็นสารต้านอนุมูลอิสระทางอ้อมโดยการเพิ่มระดับของ total antioxidant status โดยส่วนหนึ่งอาจมาจากการเพิ่มระดับการทำงานของ PON1 และ PON3 ทั้งนี้มีความแตกต่างของลักษณะทางพันธุกรรมเข้ามาเกี่ยวข้องด้วย

EFFECT OF ATORVASTATIN ON PARAOXONASE (PON) GENE FAMILY  
AND OXIDATIVE STRESS IN HYPERCHOLESTEROLAEMIC THAI  
POPULATION

AMAR NAGILA 4737319 MTMT/M  
M.Sc. (MEDICAL TECHNOLOGY)

THESIS ADVISORS: SUREERUT PORNTADAVITY, Ph.D. (MEDICAL  
TECHNOLOGY), SOONTHAREE TANTRARONGROJ, M.Sc.  
(BIOCHEMISTRY)

ABSTRACT

The human paraoxonase (*PON*) gene family consists of three members, *PON1*, *PON2*, and *PON3*. Paraoxonase has been shown to reduce the oxidation of low density lipoprotein (LDL) and high density lipoprotein (HDL) by hydrolyzing lipid peroxides and using unknown mechanism(s), thus protecting against atherosclerosis. Various factors influence the PON activity including lipid-lowering agents such as atorvastatin. Atorvastatin has been shown to have a direct and indirect effect in the antioxidant system. In this study, we investigated the effect of 3 month atorvastatin treatment on PON activity and oxidative status in a hypercholesterolaemic Thai population. Atorvastatin significantly reduced total cholesterol, triglyceride, LDL, conjugated diene, total peroxide, and malondialdehyde levels, whereas total antioxidant status level was significantly increased. Interestingly, atorvastatin significantly increased PON1 activity towards paraoxon and PON3 activity, but not PON2 activity. The gene distribution for the *PON1* L55M, Q192R, and T-107C polymorphisms were 73.68% LL, 21.05% LM, 5.26% MM; 42.11% QQ, 36.84% QR, 21.05% RR; 42.11% CC, 36.84% CT, and 21.05% TT, respectively and for the *PON2* C311S polymorphism, the gene distribution was 10.53% CC, 31.58% CS, and 57.89% SS. There were no significant differences of baseline PON1 activity towards paraoxon and PON2 activity towards *p*-nitrophenyl butyrate according to *PON1* and *PON2* polymorphisms, respectively. However, baseline PON1 activity towards phenyl acetate was significantly influenced by the *PON1* L55M polymorphism. Moreover, the *PON1* L55M and T-107C polymorphisms influenced the therapeutic response of PON1 activity to atorvastatin treatment. Taken together, these results indicate atorvastatin may have important antioxidant properties via increasing PON activity.

KEY WORDS: HYPERCHOLESTEROLEMIC / ATORVASTATIN / OXIDATIVE  
STATUS / PON / POLYMORPHISM

110 P. ISBN 974-04-7664-3