



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E
DELL'AMBIENTE

Corso di laurea :

Scienze biologiche

**Paraoxonase-1 come regolatore dell'omeostasi del glucosio e dei lipidi: impatto
sull'insorgenza e sulla progressione dei disturbi metabolici**

Paraoxonase-1 as a regulator of glucose and lipid homeostasis: impact
on the onset and progression of metabolic disorders

Tesi di laurea
di :
Malerba Pietro

Sessione estiva luglio 2022

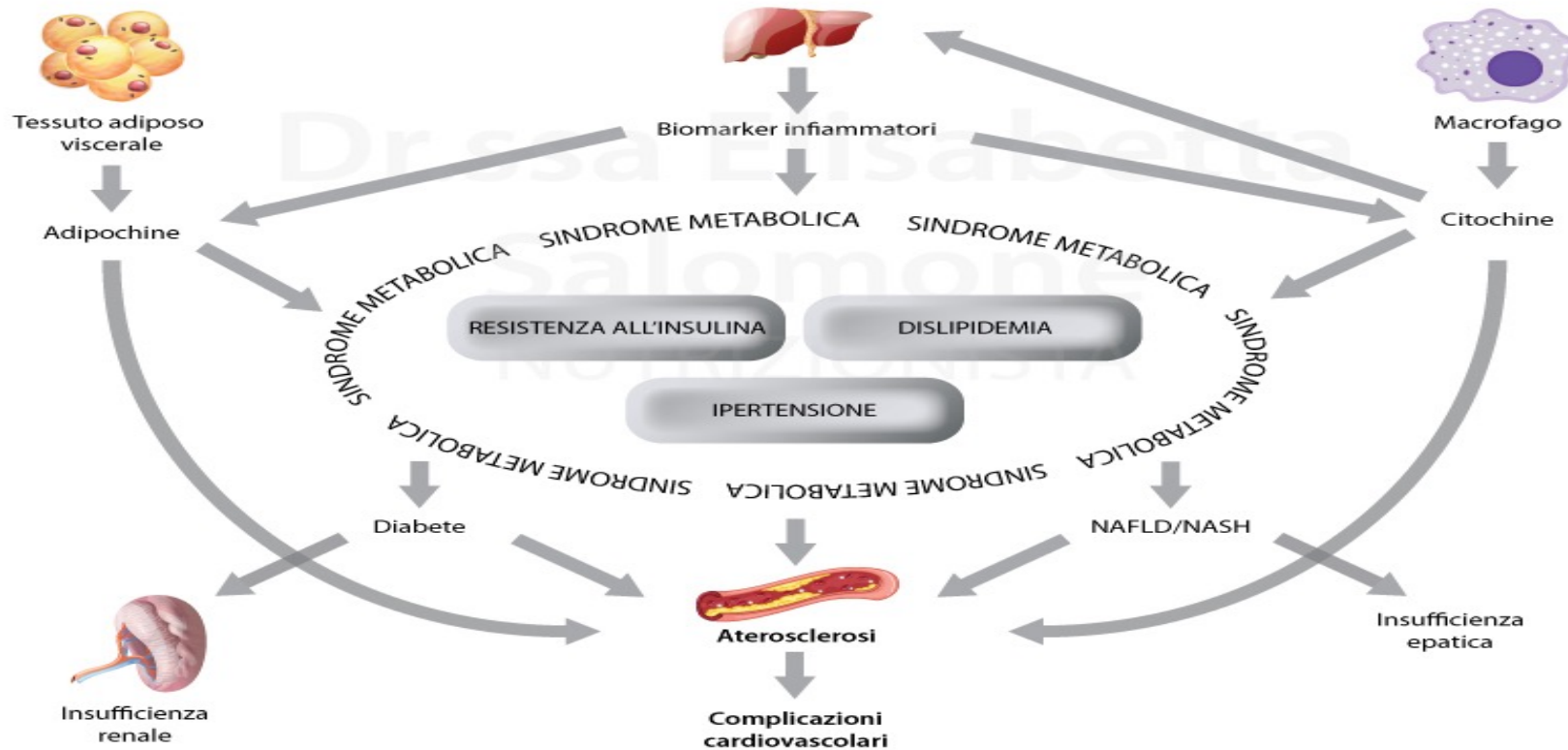
Anno accademico 2021/2022

Docente
Referente :
Bacchetti Tiziana

INTRODUZIONE

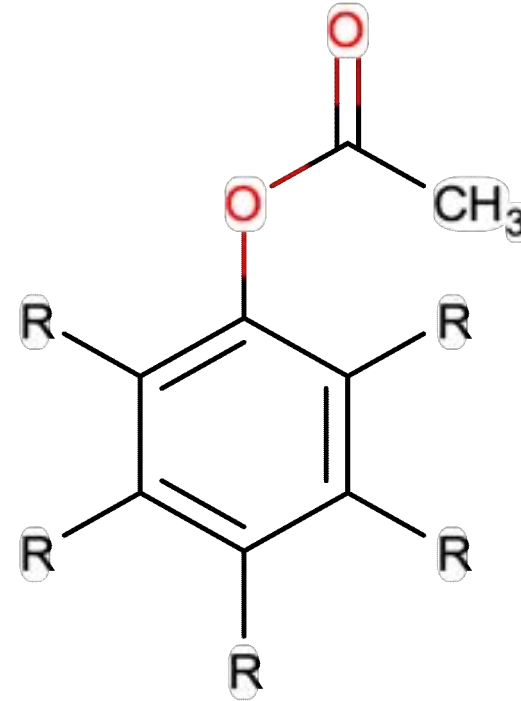
- Nell'ultimo decennio è stato riscontrato un incremento del numero di individui con disturbi metabolici correlato a una vita sedentaria e inattività fisica.

- Considerando che questi disturbi sono caratterizzati da un ambiente infiammatorio e ossidante, lo studio di antiossidanti endogeni permette di riconoscerli come potenti biomarker o target terapeutici.

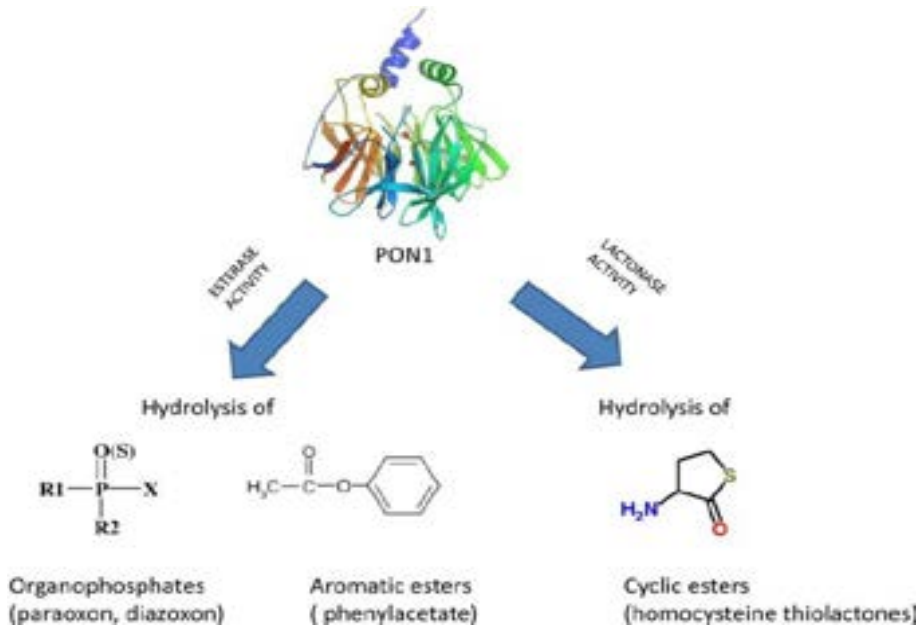


PARAOXONASE-1 (PON1)

- Una delle molecole endogene studiate è la PON-1 (paraoxinasi-1), facente parte della famiglia delle paraoxonasi (PON2, PON3..), proteine codificate da 3 geni adiacenti ma distinti, sul cromosoma 7. PON1 presenta diverse attività, quella che la contraddistingue dalle altre della sua famiglia è quella di degradare composti xenobiotici (attività paraxonasica).
- Oltre alla sua attività principale, essa è in grado di idrolizzare tiolattoni, esteri alifatici insaturi, esteri carbossilici aromatici e carboammati.

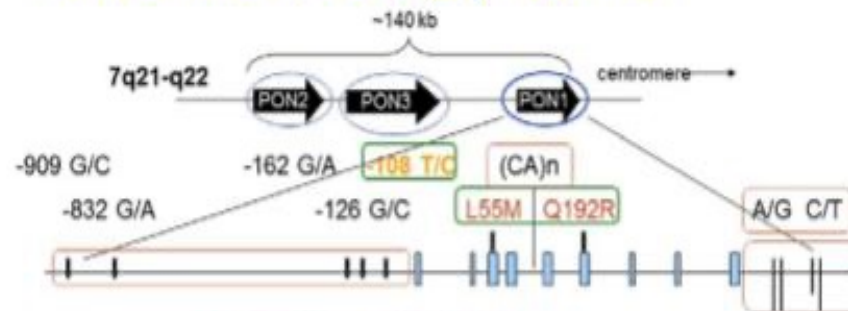


Espresso marcatamente nel fegato, ha ruolo come antiossidante e promotore dell'omeostasi lipidica, generalmente legato alle HDL.



- Generalmente PON1 quando secreto nel flusso sanguigno, lo troviamo legato alle HDL le quali garantiscono uno scudo per la regione idrofobica N-terminale, in ambiente acquoso.

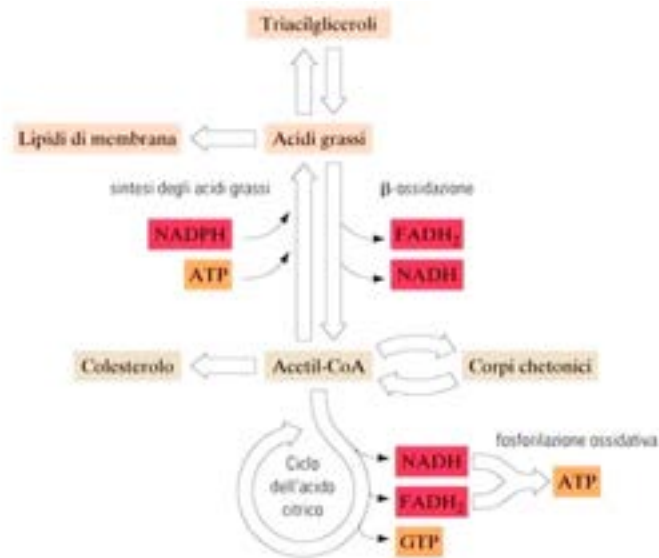
Paraoxonase 1 (PON1) polymorphisms



- 13 promoter region SNPs (5 characterized) -108C = ~2X PON1 than -108T
- 2 coding region SNPs Q192R = Catalytic efficiency
- 1 intronic polymorphic CA repeat
- 9 3' UTR SNPs
- ~200 "New polymorphisms"

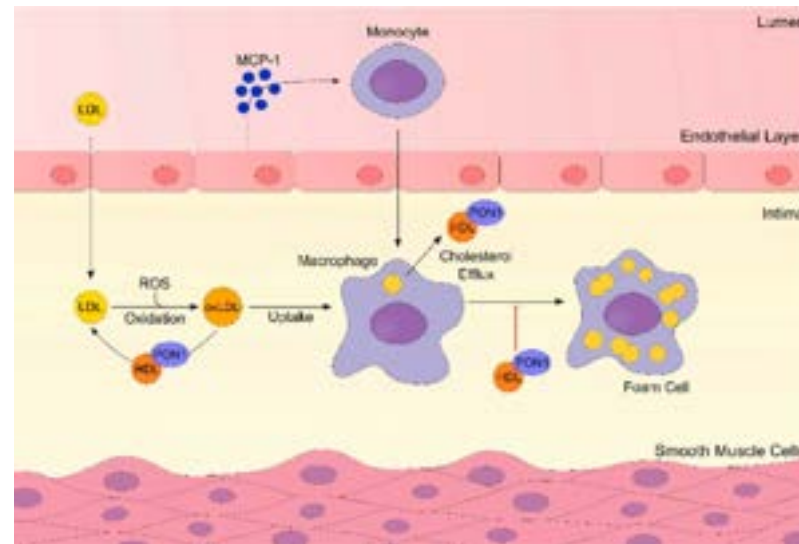
- PON1 è una glicoproteina composta da 43 Kda, 354 aa e presenta una struttura a elica Beta a sei pale, ogni pala costituita da 4 foglietti Beta.
- Ha inoltre due siti di legame per il Ca (2+): uno correlato alla attività catalitica e l'altro contribuisce alla stabilizzazione strutturale della proteina.

COME AGISCE PON1 SUL METABOLISMO DEI LIPIDI ?



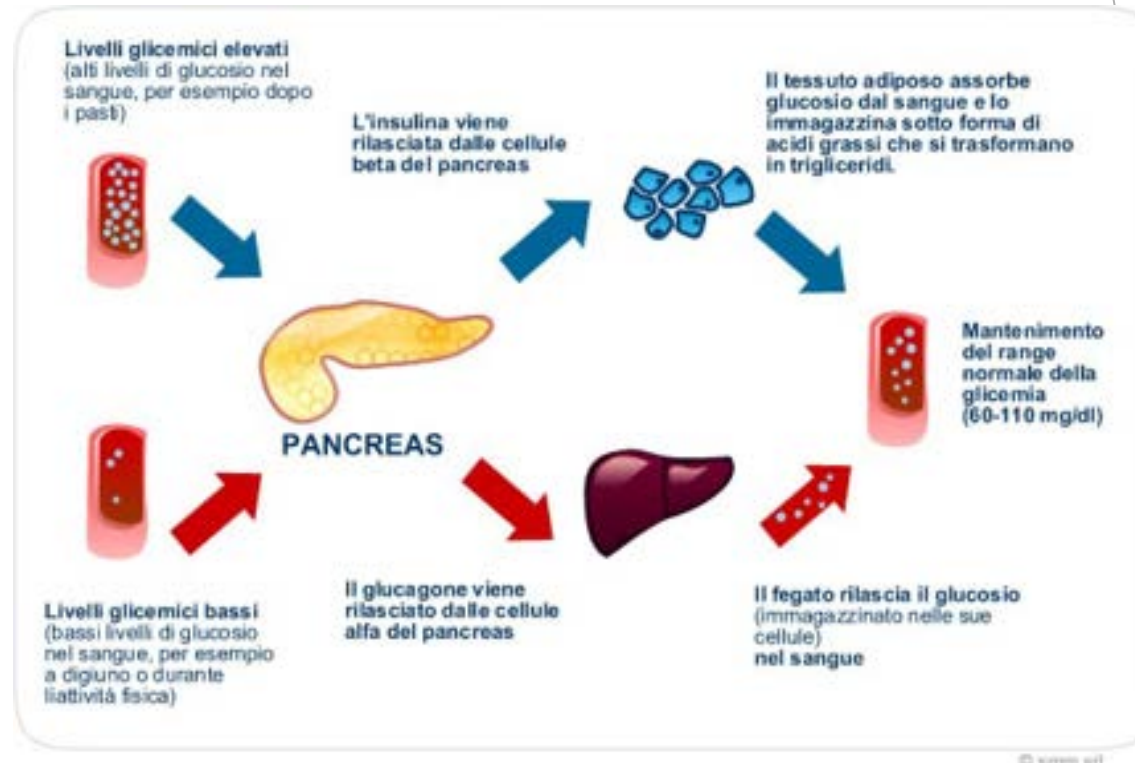
- L'assenza di PON1 provoca una diminuzione di alcuni intermedi metabolici come glicerolo, 3-idrossibutirrato ecc., ciò ha come conseguenza l'alterazione della lipolisi e dell'ossidazione degli acidi grassi.

- Assume un ruolo fondamentale nell'efflusso del colesterolo HDL-mediato dai macrofagi e attenua l'assorbimento di LDL-ossidate dai macrofagi. (ruolo nell'aterosclerosi)



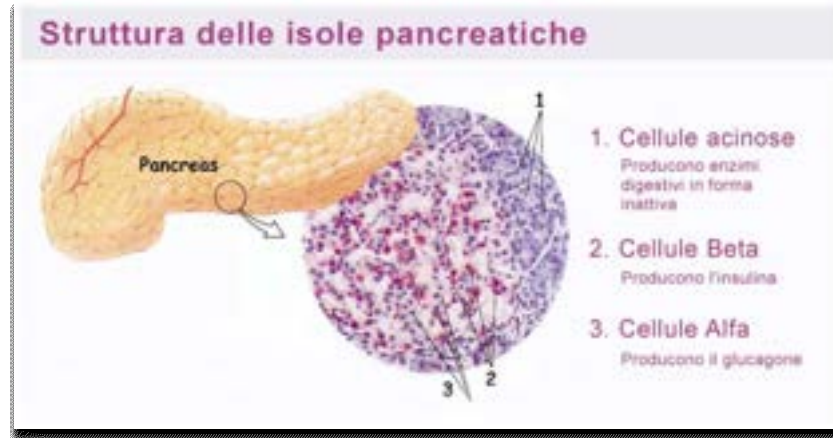
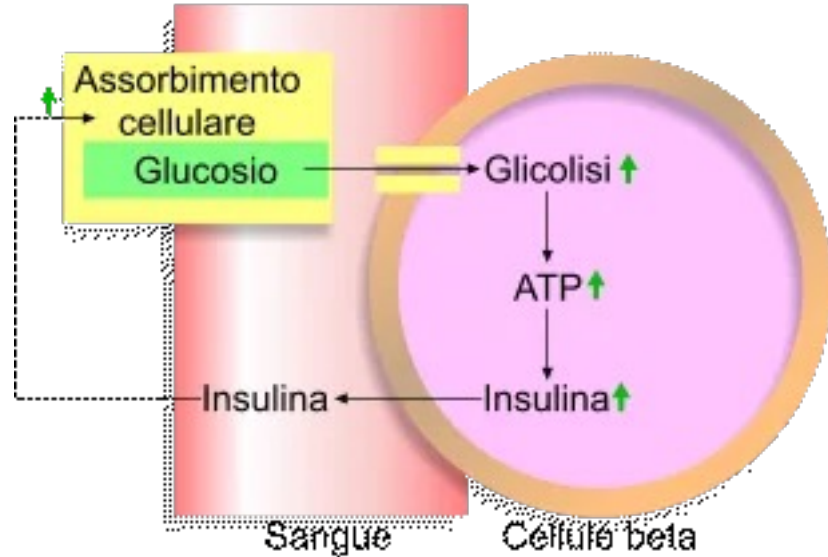
COME AGISCE PON1 NELL'OMEOSTASI DEL GLUCOSIO ?

- L'enzima è coinvolto nella regolazione del metabolismo del glucosio, ne influenza i livelli nel sangue, la tolleranza e la sensibilità all'insulina.
- E' stato dimostrato che aumenta l'espressione del trasportatore glucosio 4 (GLUT4) nel muscolo in maniera indipendente dal recettore dell'insulina, come ?
- In assenza di PON, l'attività del Ciclo di Krebs e della glicolisi è diminuita, al contrario la via del pentoso fosfato è stimolata.



AZIONE PON1 SULLE CELLULE BETA PANCREATICHE

- Come agisce PON1 su di esse?
Grazie alle sue proprietà anti-ossidative esso è correlato positivamente al rilascio di insulina da parte di cellule B, a livelli elevati di glucosio.

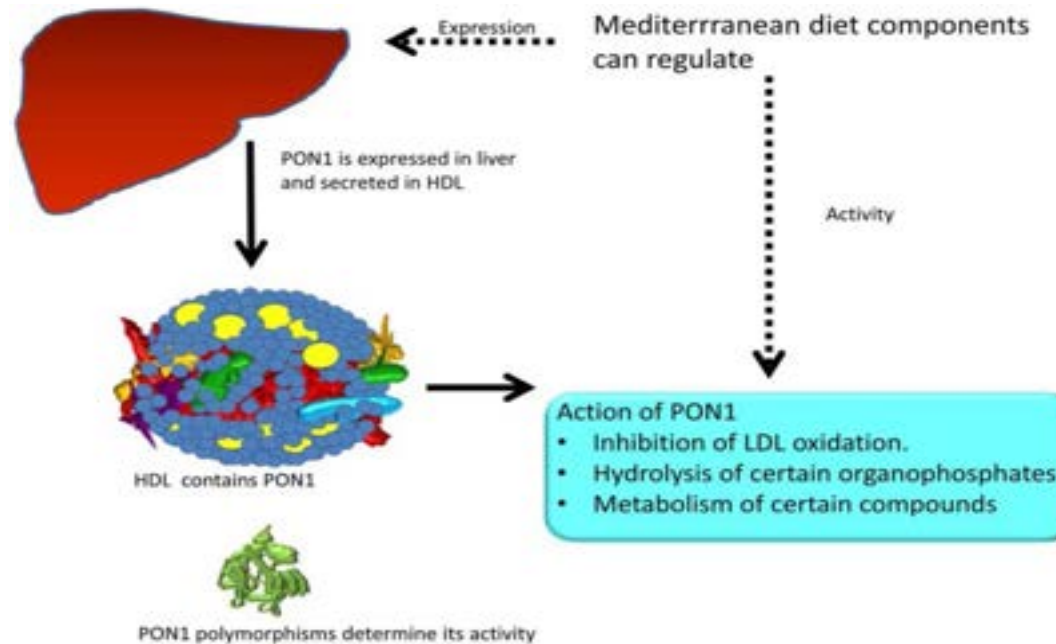


- PON1 sembra promuovere la sopravvivenza delle cellule Beta e il suo ruolo funzionale, portando a una maggiore secrezione di insulina

PON1 E LA DIETA

- Una dieta ricca di lipidi è strettamente associata all'infiammazione e allo stress ossidativo

Aumento produzione ROS (idroperossidi lipidici e citochine infiammatorie)



- Seguire una dieta mediterranea incrementa attività di PON1

È stato osservato che componenti dell'olio extravergine d'oliva incrementano espressione mRNA epatico (di PON1) e i livelli proteici

PON1 e ATEROSCLEROSI

- Aterosclerosi è una malattia infiammatoria causata dall'accumulo di lipidi e cellule immunitarie all'interno del lume delle arterie.
- Uno dei primi step nella crescita dell'aterosclerosi è l'ossidazione delle LDL



- Una sovrapproduzione di PON1 porta ad una maggior resistenza all'infiammazione e all'aterosclerosi.

PON1 E DIABETE (DM)

- DM malattia cronica e multifattoriale caratterizzata da iperglicemia e IR

Diabete mellito tipo 1 (T1DM)

Legato a una risposta autoimmune mediata che prende di mira le cellule B pancreatiche

Diabete mellito tipo 2 (T2DM)

Caratterizzato da un aumento di IR, dovuto a grave iperglicemia; funzione anomala delle cellule Beta

Attività di PON1 in entrambi i tipi è diminuita

Tabella 1.2 Caratteristiche cliniche differenziali del diabete tipo 1 e tipo 2

	Tipo 1	Tipo 2
Prevalenza	Circa 0,3%	Circa 5%
Sintomatologia	Sempre presente Spesso eclatante e a inizio brusco	Generalmente assente, spesso modesta
Tendenza alla chetosi	Presente	Assente
Peso	Generalmente normale	Generalmente in eccesso
Età all'esordio	Più comunemente <30 anni	Più comunemente >40 anni
Comparsa di complicanze croniche	Non prima di alcuni anni dopo la diagnosi	Spesso presenti al momento della diagnosi
Insulina circolante	Ridotta o assente	Normale o aumentata
Autoimmunità alla diagnosi	Presente	Assente
Terapia	Insulina necessaria sin dall'esordio	Dieta, farmaci orali, agonisti recettoriali GLP1, insulina

PON1 e OBESITA'

- Obesità provoca anomalie nel metabolismo lipidico, aumento trigliceridi, livelli più bassi di HDL e alterazione della struttura e delle concentrazioni delle lipoproteine.

- L'attività di PON1 è più bassa in individui obesi, essa è accompagnata da un aumento dei livelli di lipidi idroperossidi in HDL e LDL.



Aumento danno ossidativo

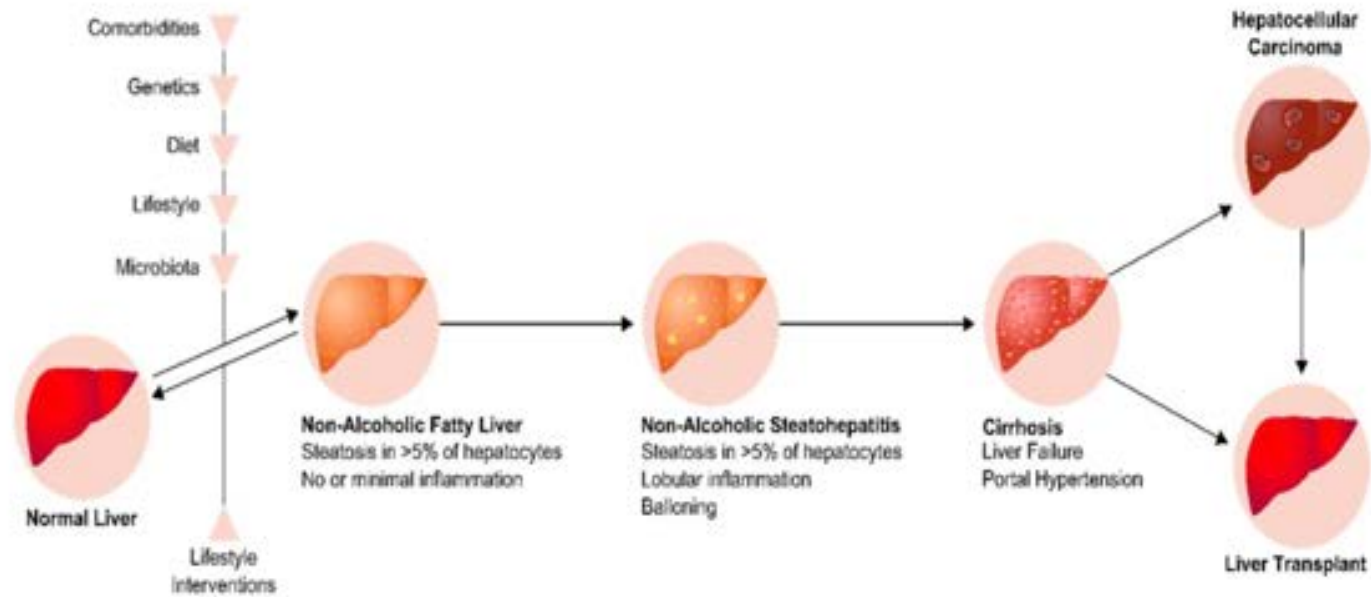
Indice di massa corporea (Imc o BMI)



Malattie correlate all'obesità



PON1 E STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA (NAFLD)



- Accumulo di grasso epatico segno distintivo della steatosi epatica, con più del 5% degli epatociti che presentano trigliceridi intracellulari.

- PON1 ha un effetto protettivo contro lo stress ossidativo e infiammazione, ha un ruolo in NAFLD.

- NAFLD associato con altri disturbi metabolici come T2DM può progredire in un forma avanzato di disturbo, la NASH o ancora di più in cirrosi.
- NAFLD e T2DM sono correlati poiché il fegato grasso causa IR, compromette secrezione insulina e anche assorbimento glucosio.

CONCLUSIONI

- L'attività di PON1 può essere incrementata con modificazioni dello stile di vita.



Ulteriori studi saranno però necessari per capire i meccanismi e funzioni di essa in salute e nei disturbi



Questi aiuteranno a individuare nuovi regolatori dei livelli e attività di PON1.

- Lo stress ossidativo e l'infiammazione sono caratteristiche dei disordini metabolici, hanno un profondo impatto sui livelli e attività di PON1.



PON1 nelle varie condizioni, presenta concentrazioni interindividuali, permettendoci di usufruirne come biomarker per il rilevamento delle varie patologie.

RIASSUNTO ESTESO

Con l'aumento nell'ultimo decennio dei soggetti diagnosticati con disturbi metabolici, caratterizzati da ambiente ossidativo e infiammatorio, lo studio di molecole endogene come la paraxonase-1 si è rivelato di fondamentale importanza per usufruirne come target terapeutici. La molecola in questione, PON1, è espressa marcatamente nel fegato, ha ruolo come anti-ossidante e anti-infiammatorio e generalmente si trova legato alle HDL, le quali ne aumentano le proprietà anti-aterogeniche. A livello lipidico la sua concentrazione influenza la lipolisi e l'ossidazione degli acidi grassi, in relazione con l'aterosclerosi favorisce l'efflusso di colesterolo da parte dei macrofagi. Gioca un ruolo fondamentale anche nell'omeostasi del glucosio, influenzandone i livelli nel sangue a digiuno, la tolleranza ad esso e la sensibilità all'insulina. È stato osservato che in assenza di PON1 l'attività del Ciclo di Krebs e della glicolisi è diminuita, al contrario la via dei pentosi fosfati è aumentata. A livello epatico, più precisamente delle cellule Beta, PON1 sembra promuoverne la sopravvivenza e la sua normale funzione, miglioramento produzione e secrezione di insulina. Queste cellule sono di grande importanza in quanto fanno da sensori per il glucosio e in relazione ad esso rilasciano appunto insulina. Il seguire una particolare dieta può portare dei vantaggi: viene riconosciuta la dieta mediterranea come una soluzione per aumentare la concentrazione di questa molecola anti-ossidante, ne aumenta l'espressione dell'mRNA epatico e i livelli proteici. Una errata alimentazione induce stress ossidativo con conseguente produzione di molecole ossidate (oxLDL) le quali possono essere convertite in segnali infiammatori. Questi segnali e molecole sono alla base di vari disturbi metabolici come l'aterosclerosi, il diabete, l'obesità, il cancro...; PON1 quindi può fare da biomarcatore (anche se le concentrazioni sono interindividuali, portano a diverse conseguenze) per il rilevamento di questi disturbi metabolici. L'attività e concentrazione della molecola può essere aumentata attraverso modifiche dello stile di vita (come la stessa dieta mediterranea), sono comunque necessari ulteriori studi per scoprirne i meccanismi e le funzioni, al fine di individuare nuovi regolatori dei livelli e dell'attività, per evitare infine la progressione di questi disordini in stati fisiopatologici più gravi.