

Una de les hipòtesis que ens vam plantejar en aquest treball va ser que els polimorfismes PON1₅₅ i PON1₁₉₂ de l'enzim PON1 podrien estar associats a un major risc de malaltia cardiovascular. Aquesta hipòtesi ja l'havien formulat altres autors, que es van basar en dues troballes: d'una banda, es coneixia que l'enzim PON1 era capaç de protegir la LDL de l'oxidació evitant *in vivo* l'acumulació de lipoperòxids en aquesta lipoproteïna i, d'una altra, se sabia que aquesta capacitat podia ser modulada per algun dels polimorfismes del gen *PON1*. Els resultats dels estudis que van explorar aquesta hipòtesi no van ser concloents. Alguns autors van trobar associacions positives entre els polimorfismes PON1₅₅ i PON1₁₉₂ i la malaltia cardiovascular (33,46-49) mentre altres no van trobar aquestes associacions (53,54). Com que els resultats dels textos publicats es contradieien i faltaven dades sobre la població mediterrània, la qual gaudeix de la incidència més baixa de malaltia cardiovascular dins de les societats occidentals, el nostre grup va voler investigar aquesta possibilitat en la nostra població. Així doncs, el primer estudi d'aquesta tesi es va plantejar l'objectiu següent:

- ✓ Valorar si els polimorfismes PON1₅₅ i PON1₁₉₂ de l'enzim PON1 o la seva expressió fenotípica estan associats a la incidència d'infart de miocardi en una població mediterrània.

La segona hipòtesi que ens vam plantejar va ser el fet que les alteracions funcionals i estructurals del fetge podrien influir en l'activitat PON1 mesurada en sèrum, ja que aquest enzim presentava una expressió quasi exclusivament hepàtica. A més, considerant que en certes patologies hepàtiques s'incrementa la peroxidació lipídica, no volíem rebutjar la hipòtesi que l'enzim PON1 pogués tenir alguna funció en la fisiopatologia d'aquestes malalties. El segon i tercer treballs d'aquesta tesi investiguen aquestes hipòtesis en un model animal utilitzat per estudiar la cirrosi hepàtica i també en pacients amb hepatopatia crònica. Els objectius d'aquests dos treballs van ser els següents:

Estudi 2:

- ✓ Investigar la relació entre l'activitat PON1 en microsomes hepàtics, la peroxidació lipídica i el progrés de la malaltia en rates amb cirrosi hepàtica induïda per CCl₄.

Estudi 3:

- ✓ Investigar la relació entre l'activitat PON1 en sèrum i el grau de lesió hepàtica en pacients amb malaltia hepàtica crònica.
- ✓ Investigar la influència de la variabilitat genètica de PON1 en la seva activitat, en el sèrum d'aquests pacients.
- ✓ Investigar l'eficàcia de la mesura de l'activitat PON1 en sèrum, sola o en combinació amb els tests bioquímics habituals, en la valoració de la malaltia hepàtica crònica.