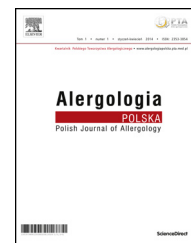


Dostępne online www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/alergo

Praca poglądowa/Review

Znaczenie osoczowej acetylohydrolazy PAF w chorobach alergicznych – aktualny stan wiedzy

The importance of plasma PAF acetylhydrolase in allergic diseases – a state of art

Krzysztof Łukasz Piwowarek*, Jerzy Kruszewski

Klinika Chorób Infekcyjnych i Alergologii, Wojskowy Instytut Medyczny, kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jerzy Kruszewski, Warszawa, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 16.02.2016

Zaakceptowano: 07.04.2016

Dostępne online: 16.04.2016

Słowa kluczowe:

- acetylohydrolaza PAF (PAF-AH)
- czynnik aktywujący płytki
- anafilaksja
- alergja
- astma oskrzelowa

Keywords:

- PAF acetylhydrolase (PAF-AH)
- Platelet activating factor (PAF)
- Anaphylaxis
- Allergy
- Bronchial asthma

A B S T R A C T

Platelet activating factor (PAF) has a proven role as a mediator in pathogenesis of various disorders with inflammatory component, including those with allergic aetiology. The peripheral blood concentration of PAF is dynamically regulated by plasma PAF acetylhydrolase. An association between the enzyme activity and incidence as well as progression of numerous ailments, such as diabetes, atherosclerosis or coronary artery disease, has been demonstrated. In terms of allergic disorders those connections are underlined in case of bronchial asthma and anaphylaxis. The studies suggest that low activity of plasma PAF acetylhydrolase could be a potential predictive marker for increased severity of some types of allergic hypersensitivity reactions. The possible connections between enzyme activity and population polymorphism, levels of lipoprotein fractions, applied pharmacotherapy and chronic disorders of different aetiology appear to be also interesting within the context of allergic diseases. The aim of the following review is to systematize the current state of knowledge regarding possible importance and utilization of platelet activating factor acetylhydrolase measurement for the needs of allergology.

© 2016 Polish Society of Allergology. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Czynnik aktywujący płytki (PAF; *platelet-activating factor*) został opisany w 1972 roku przez francuskiego immunologa

Jacques'a Benveniste [1, 2], a wyizolowany i scharakteryzowany w 1977 roku [3, 4]. Mimo relatywnie nieskomplikowanej struktury molekularnej ten drobnocząsteczkowy metabolit fosfolipidów błonowych poprzez swe własności przyczynia się do występowania wielu zjawisk charakterystycznych dla

* Adres do korespondencji: Klinika Chorób Infekcyjnych i Alergologii CSK MON WIM, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, Polska. Tel.: +48 261 817 519; fax: +48 22 818 544.

Adres email: kpiwowarek@wim.mil.pl (K. & Piwowarek).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.alergo.2016.04.003>

2353-3854/© 2016 Polish Society of Allergology. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Tabela I – Zjawiska patofizjologiczne mediowane przez PAF w trakcie reakcji nadwrażliwości
Table I – Pathophysiological phenomena mediated by PAF during hypersensitivity

Narządy lub komórki docelowe	Efekt oddziaływania
Eozynofile	Chemotaksja, sekrecja, produkcja leukotrienów
Limfocyty	Hamowanie wydzielania interleukiny 2
Płytki krwi	Adherencja, sekrecja, degranulacja
Monocyty i neutrofile	Agregacja, produkcja rodników tlenowych
Oskrzela	Skurcz i hipertrofia mięśniówki gładkiej, akumulacja eozynofili
Naczynia krwionośne	Adherencja neutrofilów i monocytów, zwiększona przepuszczalność śródbłonna
Mięsień sercowy	Zaburzenia rytmu, obniżenie rzutu serca
Błona śluzowa jamy nosowej	Obrzęk, objawy nieżytowe
Skóra	Bąble pokrzywkowe

reakcji nadwrażliwości (Tab. I) [5–9]. Istotne znaczenie PAF obserwowano początkowo w przypadku atopowego zapalenia skóry [10, 11]. Kolejne badania potwierdziły jego udział w patogenezie astmy oskrzelowej [12–17], alergicznego nieżyty nosa [6, 7], pokrzywki [18, 19], alergii pokarmowej [20, 21] i wstrząsu anafilaktycznego [20, 22–25]. Najlepiej poznanym receptorem tego związku jest transbłonowe białko G zwane PAFR (platelet-activating factor receptor) [26, 27]. Obecnie znanych jest wiele związków o własnościach antagonistów tego receptora, jednakże poza rupatadyną nie zyskały one do tej pory szerokiego zastosowania klinicznego [28–30]. Nie dziwi zatem poszukiwanie innego rodzaju czynników modulujących powstawanie i działanie PAF. W tym względzie od kilkunastu lat sporo uwagi poświęcono poznaniu komórkowych szlaków generowania i inaktywacji PAF, w szczególności enzymom należącym do rodziny acetylohydrolaz czynnika aktywującego płytki (PAF acetylhydrolase) [31, 32]. Budzą one zainteresowanie w kontekście możliwości blokady proalergicznego i prozapalnego działania PAF poprzez wpływ na jego przemianę i degradację [33] oraz możliwe wykorzystanie w diagnostyce i prognozowaniu przebiegu chorób alergicznych [21, 24, 34]. Poniższy przegląd piśmiennictwa ma na celu uporządkowanie aktualnego stanu wiedzy na temat znaczenia acetylohydrolaz PAF w alergologii.

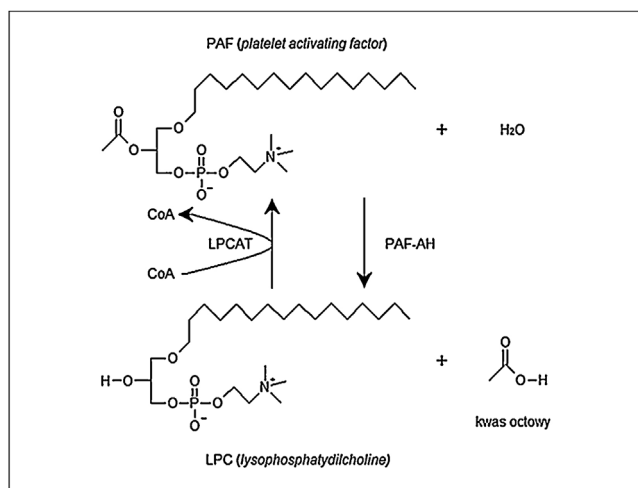
Biologia PAF-AH

PAF jest metabolitem fosfolipidów błonowych produkowanym na bieżąco, bez istotnego magazynowania, przez różne typy ludzkich komórek, np. granulocyty, monocyty, makrofagi, limfocyty, komórki tuczne i komórki śródbłonna. Podobnie liczne są czynniki nasilające jego syntezę i uwalnianie np. interleukina 1, kompleksy IgE-antygen czy lizofosfatydylocholina (LPC; lysophosphatidylcholine) [5]. Fizjologicznie zarówno synteza, jak i degradacja PAF, zachodzi w organizmie w relatywnie szybkim tempie. Równowaga między tymi dwoma procesami ma kluczowy wpływ na stężenie i oddziaływanie tego mediatora. Znane są dwie główne drogi usuwania PAF z krwioobiegu – wychwyt przez komórki śródbłonkowe oraz śródnacyniowy rozkład hydrolityczny. Mimo obserwacji wskazujących na duże znaczenie procesów wychwytu [35], obecnie wciąż uznaje się, że głównym regulatorem osoczowego stężenia PAF jest degradacja enzymatyczna [5, 24]. Potwierdzono bowiem, że stężenie PAF ujemnie koreluje z osoczną aktywnością PAF-AH [21].

Rodzina ludzkich PAF-AH składa się z czterech białek wykazujących zróżnicowane właściwości i dystrybucję [9]. Przykładowo, gen PAFAH2 koduje cytoplazmatyczną izoformę II enzymu, składającą się z jednej podjednostki. Natomiast geny PAFAH1B1, PAFAH1B2 i PAFAB1B3 wspólnie kodują heterotrimeryczną izoformę Ib, również występującą wewnątrzkomórkowo. Aktualnie największe zainteresowanie badawcze budzi jednak izoforma osoczowa PAF-AH, określana także jako związana z lipoproteinami fosfolipaza A₂ (Lp-PLA₂; lipoprotein-associated phospholipase A₂) [31, 32]. To właśnie ten enzym, kodowany przez gen PLA2G7, odpowiada za wewnątrzmaczyniową degradację PAF. Składa się on z pojedynczego łańcucha polipeptydowego o masie cząsteczkowej 43,4 kDa, prezentującego klasyczne dla hydrolaz fałdowanie typu α - β oraz triadę katalityczną Ser²⁷³, His³⁵¹ i Asp²⁹⁶. Inną właściwością strukturalną osoczowej PAF-AH jest obecność dwóch obszarów hydrofobowych oraz regionu składającego się z sąsiadujących 10 reszt kwaśnych i 3 reszt zasadowych. Warunkują one silne oddziaływanie z lipoproteinami zarówno małej (low density lipoproteins; LDL), jak i dużej gęstości (high density lipoproteins; HDL). Wiązanie to nie jest niezbędne dla funkcji katalitycznej enzymu. Mimo to w krążeniu występuje on przede wszystkim w kompleksach z LDL (70% puli) oraz z HDL i VLDL (pozostała część) [21, 36, 37]. Jest to przyczyną wyróżniania dwóch głównych frakcji osoczowych – L-PAF-AH (LDL-associated PAF-AH) i H-PAF-AH (HDL-associated PAF-AH) [38].

Homologiem osoczowej PAF-AH jest wspomniana PAF-AH typu II, natomiast brak jest tu strukturalnego podobieństwa z podjednostkami PAF-AH typu Ib [21, 39, 40]. Podobnie jak w przypadku izoformy II, działanie enzymu osoczowego jest niezależne od obecności jonów wapnia i polega na hydrolizie wiązania estrowego w pozycji sn-2. Osoczowa PAF-AH wykazuje wysoką specyficzność dla substratów, którymi są przede wszystkim fosfolipidy z krótkołańcuchową grupą acylową, liczącą 5–6 atomów węgla i przyłączoną we wspomnianej pozycji [41]. Mowa tu głównie o PAF, w którego przypadku produktami procesu są lizofosfatydylocholina (LPC) oraz reszta acetylowa. Co ważne, istnieje rodzina enzymów katalizujących odwrotną reakcję – syntezę PAF z acetylo-CoA i LPC. Są to acylotransferazy lizofosfatydylocholinowe (LPCAT; lysophosphatidylcholine acyltransferase) uczestniczące w tzw. szlaku remodelingu, który obok szlaku *de novo* jest jedną z dwóch dróg syntezy PAF w organizmie (Ryc. 1) [5].

W przypadku PAF-AH restrykcje dotyczące długości reszty acylowej ulegają rozluźnieniu, jeśli w jej skład wchodzi grupy



Ryc. 1 – Reakcje katalizowane przez acetylohydrolazę PAF i acylotransferazę lizofosfatydylocholinową w przypadku czynnika aktywującego płytki (PAF)

Fig. 1 – The reactions catalyzed by the acyltransferase and PAF acetylhydrolase lysophosphatidylcholine in the case of platelet activating factor (PAF)

PAF – czynnik aktywujący płytki (platelet activating factor); PAF-AH – acetylohydrolaza czynnika aktywującego płytki (PAF acetylhydrolase); LPCAT – acylotransferaza lizofosfatydylocholinowa (lysophosphatidylcholine acyltransferase); CoA – koenzym A; LPC – lizofosfatydylocholina (lysophosphatidylcholine)

utlenione – wtedy enzym jest w stanie oddzielać łańcuchy liczące do 18 atomów węgla. Dlatego też innymi ważnymi celami osoczowej PAF-AH są zestryfikowane izoprostany, hydronadtlenki długołańcuchowych fosfolipidów oraz inne utlenione fosfolipidy, zwłaszcza powiązane z frakcją LDL i stanowiące istotny komponent blaszki miażdżycowej [5, 9, 37].

Głównym źródłem osoczowej PAF-AH są makrofagi. Kluczowa rola komórek pochodzenia szpikowego w produkcji tego enzymu została potwierdzona przez badaczy japońskich u chorych poddawanych przeszczepieniom szpiku kostnego. W tej grupie udało się wykazać, że aktywność osoczowa PAF-AH zależy wyłącznie od zdolności do jego produkcji przez komórki linii hematopoetycznej [37]. Badania *in vitro* oraz na modelach zwierzęcych wykazały, że wydzielanie PAF-AH przez makrofagi regulowane jest przez wiele czynników (Tab. II). Zasadniczo, mediatory prozapalne obniżają, natomiast przeciwzapalne zwiększają to zjawisko. W przypadku mniej zróżnicowanych komórek, takich jak monocyty, zależności te mogą być jednak paradoksalnie odwrotne [9, 34, 37, 42].

Metody oznaczania PAF-AH

W związku z rosnącym zainteresowaniem osoczową PAF-AH opracowano wiele technik oznaczania stężenia i aktywności tego enzymu. Klasyczna metoda została opisana przez Miwę

Tabela II – Czynniki wpływające na wydzielanie acetylohydrolazy PAF przez makrofagi
Table II – Factors affecting the secretion of PAF acetylhydrolase by macrophages

Zwiększające wydzielanie	Obniżające wydzielanie
Deksametazon	Interleukina 1α i 1β
Progestyny	Interleukina 4 i 6
Hormony steroidowe	GM-CSF
Adrenalina	M-CSF
Lipopolisacharyd	Estrogeny
Czynnik aktywujący płytki	Leki przeciwzapalne

GM-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (*granulocyte macrophage colony stimulating factor*); M-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii makrofagów (*macrophage colony stimulating factor*).

i wsp. w 1988 roku [16]. Wykorzystuje ona znakowany 2-[¹⁴C] acetylo-PAF, a aktywność PAF-AH określana jest w jej przypadku poprzez scyntylicyjny pomiar radioaktywności produktu reakcji – [¹⁴C]octanu. Z uwagi na to, że jest on rozpuszczalny w wodzie, w stosunkowo łatwy sposób może zostać oddzielony od amfipatycznego PAF. Z pewnymi modyfikacjami wprowadzonymi przez Vadasa i wsp. metoda ta jest w dalszym ciągu stosowana w badaniach z dziedziny alergologii [21, 24]. Opracowano również analogiczne techniki opierające się na znakowanym 2-[³H]acetylo-PAF [43–45]. Równolegle trwały prace nad metodami spektrofluorometrycznymi, rezygnującymi ze znakowania izotopowego na rzecz specyficznych grup chemicznych. Umożliwiają one określenie aktywności enzymu poprzez względnie prosty pomiar – odpowiednio fluorescencji [46] i absorbancji [47]. Szczególnie często stosowane, również w badaniach z dziedziny alergologii, są komercyjnie dostępne zestawy wykorzystujące 2-tio-PAF, których zastosowanie zostało opracowane przez Aarsmana i wsp. w 1991 roku [34, 48–50]. Aktualnie używane bywają ponadto metody pomiaru stężenia enzymu oparte na technice ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) [51, 52] i innych procedurach związanych z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych [53].

PAF-AH w patogenezie astmy oskrzelowej

Inhalacja PAF wywołuje skurcz i nadreaktywność oskrzeli zarówno u osób zdrowych, jak u chorych na astmę. Szczególnie istotny w tym przypadku wydaje się miejscowy niedobór acetylohydrolazy PAF, wykazany w płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL; *bronchoalveolar lavage*) pobieranym od pacjentów z astmą oskrzelową. W dużym chińskim badaniu kliniczno-kontrolnym potwierdzono także wyraźny związek pomiędzy osoczową aktywnością PAF-AH a ryzykiem rozwoju astmy oskrzelowej. Było ono zagnieżdżone (*nested case-control study*) w badaniu prospektywnym na populacji 65 372 kobiet z Shanghai Women's Asthma and Allergy Study. W trakcie obserwacji 150 pacjentek z tej grupy rozwinęło astmę oskrzelową (0,24%) – porównano je ze zdrową grupą kontrolną, uwzględniając dane kliniczne i biochemiczne. W przypadku aktywności osoczowej PAF-AH wykazano istotnie niższy jej poziom w grupie badanej niż

w kontrolnej (66,2 nmol/ml/min vs 70,9 nmol/ml/min, $p = 0,02$). Wzrost aktywności o 10 nmol/ml/min przekładał się na spadek ryzyka astmy oskrzelowej o 6–16%. Autorzy zwrócili szczególną uwagę na fakt, że działanie PAF-AH nie ogranicza się wyłącznie do degradacji PAF, ale obejmuje wiele innych substratów, co potęguje oddziaływanie przeciwzapalne i antyoksydacyjne tego enzymu. Łącznie z heterogennością PAFR (*platelet activating factor receptor*) może tłumaczyć to brak skuteczności klinicznej wielu przebadanych antagonistów PAF przy istotnej roli PAF-AH w patogenezie astmy oskrzelowej [50].

Mimo obiecujących badań nad ogólnoustrojową podażą rekombinowanej osoczowej acetylohydrolazy PAF (rPAF-AH) na modelu mysim [14, 15, 36] kliniczne zastosowanie dożylniej infuzji ludzkiej rPAF-AH w dawce 1 mg/kg masy ciała nie spowodowało oczekiwanych rezultatów w astmie atopowej. Podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie typu cross-over z udziałem 14 chorych na astmę wykazało jedynie zmniejszenie liczby neutrofilów w płwocinie, natomiast liczba eozynofili oraz nasilenie objawów fazy wczesnej i fazy późnej reakcji astmatycznej nie różniły się istotnie w porównaniu z placebo. Nie wiadomo jednak, czy zastosowana dawka rekombinowanego enzymu była odpowiednia [17].

Interesującym tematem jest genetycznie uwarunkowana zmienność populacyjna osoczowej aktywności acetylohydrolazy PAF. Klasyczne prace dotyczyły mutacji V279F genu PLA2G7 i prowadzone były przez badaczy japońskich. Wynika to z faktu, że wspomniana mutacja punktowa, praktycznie niespotykana u rasy kaukaskiej, występuje w postaci homozygotycznej u 4%, a w postaci heterozygotycznej aż u 27% Japończyków. Jest to mutacja typu utraty funkcji, bowiem z powodu nieprawidłowego fałdowania powstały mutant białkowy nie jest wydzielany do osocza. W Japonii przeprowadzono trzy badania na grupach liczących od 118 do 266 osób – dwa z nich wykazały statystycznie istotny związek pomiędzy obecnością mutacji V279F a ryzykiem wystąpienia atopii, astmy atopowej lub astmy o ciężkim przebiegu. Choć mutacja V279F jest charakterystyczna dla populacji azjatyckich, to również w Europie występują mutacje genu PLA2G7 związane ze zwiększonym ryzykiem astmy oskrzelowej. Wymienić można tutaj substytucje I198T i A379V. Powodują one wzrost stałej Michaelisa (K_m) enzymu, w związku z czym wolniej inaktywuje on PAF [36].

PAF-AH w patogenezie anafilaksji

W badaniach na mysim modelu BALB/c stwierdzono, że PAF łącznie z histaminą może być odpowiedzialny za wywołanie anafilaksji, zwłaszcza jej najcięższej postaci – wstrząsu anafilaktycznego – co interesujące i zaskakujące, bardziej poprzez obniżenie rzutu serca niż uogólnioną wazodylatację [22]. W przypadku anafilaksji u ludzi aktualnie uważa się, że znaczenie PAF jako mediatora jest większe niż histaminy i tryptazy [54]. W prowadzonych od wczesnych lat XXI wieku badaniach Vadasa i wsp. poddano analizie związek osoczowej aktywności PAF-AH z nasileniem (ciężkością) reakcji anafilaktycznej po spożyciu orzeszków ziemnych

u dzieci. W części prospektywnej utworzono trzy grupy badawcze o wzrastającym stopniu ciężkości reakcji anafilaktycznej, liczące od 10 do 21 dzieci. Kontrolę stanowiła grupa złożona z 23 dzieci niealergicznym. Choć badanie wykazało trend sugerujący, że obniżona aktywność PAF-AH powiązana jest z cięższym przebiegiem reakcji anafilaktycznej, to nie uzyskano istotności statystycznej. Statystycznie istotny związek stwierdzono natomiast w części retrospektywnej badania, w której porównano 9 śmiertelnych przypadków reakcji anafilaktycznej na orzeszki ziemne z kilkoma innymi grupami, w tym dzieci zmarłych z przyczyn nieanafilaktycznych, dzieci niealergicznym oraz dzieci z pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym indukowanymi przez orzeszki ziemne. We wszystkich tych porównaniach aktywność osoczowej PAF-AH była istotnie niższa u dzieci zmarłych z powodu anafilaksji. Badanie nie wykazało natomiast praktycznie żadnych różnic pod względem aktywności PAF-AH w grupach dzieci z astmą oskrzelową o różnym nasileniu [24, 55].

W kolejnych latach stwierdzono, że pacjenci z najniższymi poziomami aktywności osoczowej PAF-AH wykazują 27-krotnie większe ryzyko wystąpienia ciężkiej lub śmiertelnej anafilaksji. Następnie skupiono się na ocenie związku osoczowej aktywności PAF-AH ze stężeniem apolipoproteiny B (apoB) – głównego składnika białkowego frakcji LDL. Jak ustalono, w grupie 63 pediatrycznych pacjentów wykazujących alergię na orzeszki ziemne, osoczowa aktywność PAF-AH była silnie skorelowana ze stężeniem apoB ($r^2 = 0,59$, $p < 0,0001$). Jest to zgodne ze wcześniejszymi badaniami u normolipemicznych dorosłych, które dowiodły, że aktywność wspomnianego enzymu jest skorelowana ze stężeniem LDL i zmniejsza się podczas leczenia lowastatyną lub fenofibratem. Niewykluczone zatem, że terapia hipolipemizująca poprzez obniżanie aktywności PAF-AH może prowadzić w podatnej na to populacji do zwiększenia ryzyka wystąpienia ciężkiej reakcji anafilaktycznej [21].

W ośrodku mediolańskim przeprowadzono duże badanie dotyczące relacji pomiędzy podstawową aktywnością osoczowej PAF-AH a ciężkością reakcji anafilaktycznych na jad owadów błonkoskrzydłych (*Hymenoptera*). Grupę kontrolną stanowiło 60 zdrowych osób z negatywnym wywiadem atopowym. Do grupy badanej włączono 169 pacjentów, którzy co najmniej trzy tygodnie wcześniej przeżyli reakcję anafilaktyczną na jad owada. Zostali oni podzieleni na cztery podgrupy zgodnie z klasyfikacją ciężkości reakcji po uzgodnieniu wg Muellera. Pomiędzy zdrową kontrolą a podgrupą o I stopniu ciężkości nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy w zakresie aktywności PAF-AH – prawdopodobnie z powodu występowania tylko miejscowych objawów. Podgrupy o wyższych stopniach ciężkości reakcji po uzgodnieniu cechowały się istotnie coraz niższą średnią aktywnością osoczowej acetylohydrolazy PAF względem grupy kontrolnej oraz względem siebie (za wyjątkiem podgrup o III i IV stopniu ciężkości, pomiędzy którymi różnica była statystycznie nieistotna). Co ważne, zastosowanie wieloczynnikowej analizy wariancji (ANOVA) pozwoliło na wykluczenie zależności pomiędzy osoczową aktywnością PAF-AH a wszystkimi innymi badanymi czynnikami – wiekiem, płcią, stężeniem specyficznych dla jadu IgE i stężeniem tryptazy. Dzięki temu po przeprowadzeniu regresji logistycznej stwierdzono, że wyłącznie aktywność PAF-AH była statystycznie istotnie powiązana ze stopniem

ciężkości anafilaksji ($\chi^2 = 68,066$, $p < 0,001$), a za najlepszy punkt odcięcia dla stopni II-IV uznano poziom 25 nmol/mL/min [34].

PAF-AH w patogenezie innych chorób

Dane dotyczące udziału osoczowej acetylohydrolazy PAF w patogenezie innych chorób alergicznych są ograniczone. W jednym z badań oceniono poddano grupę 56 pacjentów z zespołem uzależnienia od opiatów. W grupie tej 55 osób (98,2%) odczuwało działania niepożądane, w tym alergiczne, związane z dożylnym przyjmowaniem heroiny. Zwykle były to objawy pojawiające się w ciągu 15 minut od iniekcji, takie jak gwałtowny rumień (*flushing*, 69,6% badanych), pokrzywka (57,1%), świąd (55,4%), swędzenie rąk i stóp (46,4%) oraz duszność (42,9%). Co interesujące, pacjenci z zespołem uzależnienia od opiatów wykazywali istotnie wyższe bazowe stężenie osoczowe PAF-AH ($411,9 \pm 125$ ng/mL) w porównaniu z grupą kontrolną ($333,3 \pm 85,9$ ng/mL, $p < 0,001$). To samo dotyczyło bazowego stężenia histaminy i tryptazy. Autorzy wiążą to zjawisko z fizjologiczną odpowiedzią na przewlekłą stymulację zapalną (*up-regulation*) [53].

Warto też zasygnalizować rolę osoczowej PAF-AH w zespołach chorobowych o innej etiologii. Protekcyjny wpływ wysokiej aktywności tego enzymu zaobserwowano w innych ostrych procesach zapalnych, takich jak zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS; *acute respiratory distress syndrome*) [46] oraz denga [56]. Natomiast na modelu mysim wykazano korzystną rolę PAF-AH w przebiegu eksperymentalnej posocznicy, ostrego zapalenia trzustki i zatrucia paracetamolem [9].

Zgromadzono również dowody na korelację między aktywnością osoczowej PAF-AH a przewlekłymi procesami zapalnymi o niskim nasileniu (*low-grade inflammation*). Zwiększoną średnią aktywność w porównaniu z grupą kontrolną potwierdzono m.in. w cukrzycy typu I [48] i cukrzycy cięższej [49]. Z kolei w przypadku przewlekłego zapalenia wątroby typu B wykazano, że wysoka aktywność PAF-AH jest niezależnym czynnikiem ryzyka ciężkiego przebiegu choroby [47].

W badaniu z udziałem 346 chińskich pacjentek chorujących na zespół policystycznych jajników (PCOS; *polycystic ovary syndrome*) zaobserwowano, że choć średnia całkowita aktywność enzymu była praktycznie identyczna w grupie badanej i kontrolnej, to w populacji kobiet cierpiących na PCOS odnotowano niższą aktywność frakcji związanej z HDL oraz wyższy współczynnik L-PAF-AH/H-PAF-AH (odpowiednio $p = 0,003$ i $p < 0,001$) bez istotnych zmian aktywności frakcji związanej z LDL [38]. W kolejnych badaniach zasugerowano związek pomiędzy współczynnikiem L-PAF-AH/H-PAF-AH oraz aktywnością poszczególnych frakcji PAF-AH a insulinoopornością [57-59]. Podwyższone poziomy aktywności L-PAF-AH oraz współczynnika L-PAF-AH/H-PAF-AH obserwowano również u noworodków matek z ciężkim stanem przedzrutowym [60].

W kardiologicznych badaniach kliniczno-kontrolnych ustalono, że chorzy z niestabilną chorobą wieńcową mają istotnie wyższą osoczową aktywność PAF-AH niż pacjenci z chorobą stabilną oraz osoby zdrowe [61]. Uzasadniano ten fakt poprzez

przypuszczenie, że produkty reakcji katalizowanych przez acetylohydrolazę PAF, takie jak lizofosfatydylocholina (LPC), miałyby wykazywać właściwości prozapalne i w konsekwencji aterogenne [62]. Stanowiło to podstawę teoretyczną dla blokowania aktywności osoczowej PAF-AH jako modelu farmakoterapii chorób sercowo-naczyniowych. Niestety, nie uzyskało to potwierdzenia w badaniach stosowanych. Dowodzą tego prace prowadzone nad darapladibem – selektywnym, doustnym inhibitorem osoczowej acetylohydrolazy PAF. W wielośrodkowym badaniu klinicznym III fazy „STABILITY” (*Stabilisation of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy*) przeprowadzonym na grupie 16 000 pacjentów z przewlekłą chorobą wieńcową lek ten w porównaniu z placebo nie spowodował obniżenia ryzyka zawału serca, udaru mózgu ani śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych. Również w kolejnym badaniu z udziałem 13 000 chorych nie osiągnięto poprawy w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych [63]. Dlatego też wydaje się, że aterogenne właściwości produktów reakcji katalizowanych przez osoczową PAF-AH zostały przeszacowane. W przypadku LPC dużą rolę mogło odegrać zanieczyszczenie badanych ekstraktów. Ponadto fizjologicznie związek ten jest wiązany w większości przez lipoproteiny i albuminy, w związku z czym stężenie biologicznie aktywnej frakcji wolnej ulega niewielkim zmianom nawet przy wzmożonej aktywności PAF-AH. Dlatego też wysunięto przypuszczenie, że osoczowa acetylohydrolaza PAF jest w istocie nie czynnikiem ryzyka, a markerem procesu miażdżycowego i stanowi fizjologiczną odpowiedź umożliwiającą zamianę nadmiaru utlenionych fosfolipidów oraz PAF na mniej szkodliwe produkty, takie jak LPC [41, 44, 64].

Wnioski

Znaczenie osoczowej PAF-AH w chorobach o etiologii alergicznej jest wciąż stosunkowo słabo zbadane. Według aktualnego stanu wiedzy marker ten może być potencjalnie bardzo przydatny w prognozowaniu ryzyka występowania ciężkiej reakcji anafilaktycznej oraz w mniejszym stopniu astmy atopowej. Niezbędne są jednak dalsze prace na większych grupach chorych oraz standaryzacja metod oznaczania PAF-AH. Praktycznie brak jest badań nad udziałem PAF-AH w patogenezie innych chorób alergicznych u ludzi, takich jak alergiczny nieżyt nosa, alergiczne zapalenie spojówek i pokrzywka. Nie ma też wiedzy na temat znaczenia zmian aktywności poszczególnych frakcji omawianego enzymu – L-PAF-AH i H-PAF-AH w tych chorobach. W przyszłych badaniach ważne będzie również uwzględnienie faktu istnienia wielu czynników potencjalnie wpływających na osoczową aktywność acetylohydrolazy PAF – takich jak choroby przewlekłe z komponentą przewlekłego zapalenia, polimorfizm genu PLA2G7, a także szeroko stosowana farmakoterapia modyfikująca poziomy LDL i HDL w surowicy krwi.

Wkład autorów/Authors' contributions

KŁP – koncepcja pracy, akceptacja ostatecznej wersji, przygotowanie piśmiennictwa. JK – koncepcja pracy, akceptacja ostatecznej wersji.

Konflikt interesów/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Benveniste J. Platelet-activating factor, a new mediator of anaphylaxis and immune complex deposition from rabbit and human basophils. *Nature* 1974;249(457):581-582.
- [2] Benveniste J, Henson PM, Cochrane CG. Leukocyte-dependent histamine release from rabbit platelets. The role of IgE, basophils, and a platelet-activating factor. *J Exp Med* 1972;136(6):1356-1377.
- [3] Benveniste J. [Isolation and partial characterization of (PAF) platelet-activating-factor]. *Ann Immunol (Paris)* 1977; 128(1-2):259-260.
- [4] Henson PM, Pinckard RN. Platelet activating factor (PAF). A possible direct mediator of anaphylaxis in the rabbit and a trigger for the vascular deposition of circulating immune complexes. *Monogr Allergy* 1977;12:13-26.
- [5] Gill P, Jindal NL, Jagdis A, Vadas P. Platelets in the immune response: Revisiting platelet-activating factor in anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(6): 1424-1432.
- [6] Munoz-Cano R, Valero A, Roca-Ferrer J, Bartra J, Sanchez-Lopez J, Mullol J, et al. Platelet-activating factor nasal challenge induces nasal congestion and reduces nasal volume in both healthy volunteers and allergic rhinitis patients. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27(2):e48-e52.
- [7] Munoz-Cano R, Valero A, Izquierdo I, Sanchez-Lopez J, Domenech A, Bartra J, et al. Evaluation of nasal symptoms induced by platelet activating factor, after nasal challenge in both healthy and allergic rhinitis subjects pretreated with rupatadine, levocetirizine or placebo in a cross-over study design. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9(1):43.
- [8] Krause K, Gimenez-Arnau A, Martinez-Escala E, Farre-Albadalejo M, Abajian M, Church MK, et al. Maurer, M. Platelet-activating factor (PAF) induces wheal and flare skin reactions independent of mast cell degranulation. *Allergy* 2013;68(2):256-258.
- [9] Gęgotek A, Skrzydlewska E. Metabolizm i biologiczna rola czynnika aktywującego płytki krwi (PAF). *Alergia Astma Immunologia* 2015;20(2):79-84.
- [10] Roberts NM, Page CP, Chung KF, Barnes PJ. Effect of a PAF antagonist, BN52063, on antigen-induced, acute, and late-onset cutaneous responses in atopic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82(2):236-241.
- [11] Czarnetzki B. Increased monocyte chemotaxis towards leukotriene B4 and platelet activating factor in patients with inflammatory dermatoses. *Clin Exp Immunol* 1983;54 (2):486-492.
- [12] Gao F, Liu L, Li F. The levels of platelet-activating factor and nitric oxide synthase in bronchial asthma at high altitude. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2010;33(8):578-581.
- [13] Muehlmann LA, Zanatta AL, Farias CL, Bieberbach EW, Mazzonetto AC, Michellotto Jr PV, et al. Dietary supplementation with soybean lecithin increases pulmonary PAF bioactivity in asthmatic rats. *J Nutr Biochem* 2010;21(6):532-537.
- [14] Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B. Platelet-activating factor (PAF): a review of its role in asthma and clinical efficacy of PAF antagonists in the disease therapy. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2008;2(1):72-76.
- [15] Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B. Platelet activating factor as a mediator and therapeutic approach in bronchial asthma. *Inflammation* 2008;31(2):112-120.
- [16] Miwa M, Miyake T, Yamanaka T, Sugatani J, Suzuki Y, Sakata S, et al. Characterization of serum platelet-activating factor (PAF) acetylhydrolase. Correlation between deficiency of serum PAF acetylhydrolase and respiratory symptoms in asthmatic children. *J Clin Invest* 1988;82(6):1983-1991.
- [17] Henig NR, Aitken ML, Liu MC, Yu AS, Henderson Jr WR. Effect of recombinant human platelet-activating factor-acetylhydrolase on allergen-induced asthmatic responses. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Pt 1):523-527.
- [18] Palgan K, Bartuzi Z. Platelet activating factor in allergies. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2015;28(4):584-589.
- [19] Grandel KE, Farr RS, Wanderer AA, Eisenstadt TC, Wasserman SI. Association of platelet-activating factor with primary acquired cold urticaria. *N Engl J Med* 1985;313 (7):405-409.
- [20] Arias K, Baig M, Colangelo M, Chu D, Walker T, Goncharova S, et al. Concurrent blockade of platelet-activating factor and histamine prevents life-threatening peanut-induced anaphylactic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124 (2):307-314. 314 e1-2.
- [21] Perelman B, Adil A, Vadas P. Relationship between platelet activating factor acetylhydrolase activity and apolipoprotein B levels in patients with peanut allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10(1):20.
- [22] Wang M, Shibamoto T, Tanida M, Kuda Y, Kurata Y. Mouse anaphylactic shock is caused by reduced cardiac output, but not by systemic vasodilatation or pulmonary vasoconstriction, via PAF and histamine. *Life Sci* 2014;116 (2):98-105.
- [23] Yang K, Guo XJ, Yan XB, Gao CR. [Changes of prostaglandin D2, carboxypeptidase A3 and platelet activating factor in guinea pig in anaphylactic shock]. *Fa Yi Xue Za Zhi* 2012;28 (3):175-178.
- [24] Vadas P, Gold M, Perelman B, Liss GM, Lack G, Blyth T, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med* 2008;358(1):28-35.
- [25] Shibamoto T, Liu W, Cui S, Zhang W, Takano H, Kurata Y. PAF, rather than histamine, participates in mouse anaphylactic hypotension. *Pharmacology* 2008;82(2): 114-120.
- [26] Honda Z, Nakamura M, Miki I, Minami M, Watanabe T, Seyama Y, et al. Cloning by functional expression of platelet-activating factor receptor from guinea-pig lung. *Nature* 1991;349(6307):342-346.
- [27] Nakamura M, Honda Z, Izumi T, Sakanaka C, Mutoh H, Minami M, et al. Molecular cloning and expression of platelet-activating factor receptor from human leukocytes. *J Biol Chem* 1991;266(30):20400-20405.
- [28] Church MK. Efficacy and tolerability of rupatadine at four times the recommended dose against histamine- and platelet-activating factor-induced flare responses and ex vivo platelet aggregation in healthy males. *Br J Dermatol* 2010;163(6):1330-1332.

- [29] Shamizadeh S, Brockow K, Ring J. Rupatadine: efficacy and safety of a non-sedating antihistamine with PAF-antagonist effects. *Allergo J Int* 2014;23(3):87-95.
- [30] Negro Alvarez JM, Miralles Lopez JC, Ortiz Martinez JL, Abellan Aleman A, Rubio del Barrio R. Platelet-activating factor antagonists. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1997;25(5):249-258.
- [31] Belinky F, Bahir I, Stelzer G, Zimmerman S, Rosen N, Nativ N, et al. Non-redundant compendium of human ncRNA genes in GeneCards. *Bioinformatics* 2013;29(2):255-261.
- [32] TGCSP-Team. GeneCards: The Human Gene Database. 2016; Available from: www.genecards.org.
- [33] Kruszewski J. *Alergologia – postępy* 2014. *Med Prakt* 2015;5:67-73.
- [34] Pravettoni V, Piantanida M, Primavesi L, Forti S, Pastorello EA. Basal platelet-activating factor acetylhydrolase: prognostic marker of severe Hymenoptera venom anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(4):1218-1220.
- [35] Liu J, Chen R, Marathe GK, Febbraio M, Zou W, McIntyre TM. Circulating platelet-activating factor is primarily cleared by transport, not intravascular hydrolysis by lipoprotein-associated phospholipase A2/PAF acetylhydrolase. *Circ Res* 2011;108(4):469-477.
- [36] Karasawa K. Naturally Occurring Missense Mutation in Plasma PAF-AH Among the Japanese Population. *Enzymes* 2015;38:117-143.
- [37] Stafforini DM. Biology of platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH, lipoprotein associated phospholipase A2). *Cardiovasc Drugs Ther* 2009;23(1):73-83.
- [38] Fan P, Liu HW, Wang XS, Zhang F, Song Q, Li Q, et al. Identification of the G994T polymorphism in exon 9 of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase gene as a risk factor for polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2010;25(5):1288-1294.
- [39] Samanta U, Wilder C, Bahnson BJ. Crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of human plasma platelet activating factor acetylhydrolase. *Protein Pept Lett* 2009;16(1):97-100.
- [40] Samanta U, Bahnson BJ. Crystal structure of human plasma platelet-activating factor acetylhydrolase: structural implication to lipoprotein binding and catalysis. *J Biol Chem* 2008;283(46):31617-31624.
- [41] Marathe GK, Pandit C, Lakshmikanth CL, Chaithra VH, Jacob SP, D'Souza CJ. To hydrolyze or not to hydrolyze: the dilemma of platelet-activating factor acetylhydrolase. *J Lipid Res* 2014;55(9):1847-1854.
- [42] Howard KM, Abdel-Al M, Dittmyer M, Patel N. Lipopolysaccharide and platelet-activating factor stimulate expression of platelet-activating factor acetylhydrolase via distinct signaling pathways. *Inflamm Res* 2011;60(8):735-744.
- [43] Stafforini DM, McIntyre TM. Determination of phospholipase activity of PAF acetylhydrolase. *Free Radic Biol Med* 2013;59:100-107.
- [44] Detopoulou P, Nomikos T, Fragopoulou E, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) activity, platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH) in leukocytes and body composition in healthy adults. *Lipids Health Dis* 2009; 8:19.
- [45] Jiang Z, Fehrenbach ML, Ravaioli G, Kokalari B, Redai IG, Sheardown SA, et al. The effect of lipoprotein-associated phospholipase A2 deficiency on pulmonary allergic responses in *Aspergillus fumigatus* sensitized mice. *Respir Res* 2012;13:100.
- [46] Li S, Stuart L, Zhang Y, Meduri GU, Umberger R, Yates CR. Inter-individual variability of plasma PAF-acetylhydrolase activity in ARDS patients and PAF-AH genotype. *J Clin Pharm Ther* 2009;34(4):447-455.
- [47] Feng L, Zhao Y, Feng G, Chen Y. Clinical application of elevated platelet-activating factor acetylhydrolase in patients with hepatitis B. *Lipids Health Dis* 2014;13:105.
- [48] Gomes MB, Cobas RA, Nunes E, Castro-Faria-Neto HC, da Matta MF, Neves R, et al. Plasma PAF-acetylhydrolase activity, inflammatory markers and susceptibility of LDL to in vitro oxidation in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;85(1):61-68.
- [49] Derbent A, Kargili A, Koca C, Gumus II, Sevgili S, Simavli S, et al. Serum platelet-activating factor acetylhydrolase activity: relationship with metabolic syndrome in women with history of gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 2011;27(2):128-133.
- [50] Larkin EK, Gao YT, Gebretsadik T, Hartman TJ, Wu P, Wen W, et al. New risk factors for adult-onset incident asthma. A nested case-control study of host antioxidant defense. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(1):45-53.
- [51] Zheng GH, Xiong SQ, Mei LJ, Chen HY, Wang T, Chu JF, et al. Elevated plasma platelet activating factor, platelet activating factor acetylhydrolase levels and risk of coronary heart disease or blood stasis syndrome of coronary heart disease in Chinese: a case control study: a case-control study. *Inflammation* 2012;35(4):1419-1428.
- [52] Yanaba K, Asano Y, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S. Clinical significance of circulating platelet-activating factor acetylhydrolase levels in systemic sclerosis. *Arch Dermatol Res* 2012;304(3):203-208.
- [53] Maurer U, Kager C, Fellingner C, Loader D, Pollesbock A, Spitzer B, et al. Risk of anaphylaxis in opioid dependent persons: effects of heroin versus substitution substance. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2014;9:12.
- [54] Vadas P, Perelman B, Liss G. Platelet-activating factor, histamine, and tryptase levels in human anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(1):144-149.
- [55] Vadas P, Gold M, Liss G, Smith C, Yeung J, Perelman B. PAF acetylhydrolase predisposes to fatal anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(S206). p. abstract.
- [56] Restrepo BN, Arboleda M, Ramirez R, Alvarez G. Serum platelet-activating factor acetylhydrolase activity in dengue patients of African or mestizo descendency. *Biomedica* 2011;31(4):599-607.
- [57] Wan DH, Fan P, Bai H, Song Q, Liu HW. [Activity and distribution of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase in polycystic ovary syndrome patients with insulin resistance]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2010;45(1):30-34.
- [58] Fan P, Liu H, Wang Y, Zhang F, Bai H. Apolipoprotein E-containing HDL-associated platelet-activating factor acetylhydrolase activities and malondialdehyde concentrations in patients with PCOS. *Reprod Biomed Online* 2012;24(2):197-205.
- [59] Bayrak T, Dursun P, Bayrak A, Gultekin M, Kulusari A, Cakir E, et al. Paraoxonase lactonase activity (PON-HTLase), asymmetric dimethylarginine (ADMA) and platelet activating factor-acetylhydrolase (PAF-AH) activity in non-obese women with PCOS. *Gynecol Endocrinol* 2012;28(11):874-878.
- [60] Fan P, Liu XH, He GL, Zhang S, Zhang JX, Bai H. Maternal and fetal plasma platelet-activating factor acetylhydrolase activity and distribution in pre-eclampsia. *Pediatr Res* 2012;72(4):426-431.
- [61] Samsamshariat S, Basati G, Movahedian A, Pourfarzam M, Sarrafzadegan N. Elevated plasma platelet-activating factor acetylhydrolase activity and its relationship to the presence of coronary artery disease. *J Res Med Sci* 2011;16(5):674-679.
- [62] Zheng GH, Xiong SQ, Chen HY, Mei LJ, Wang T. Associations of platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH) gene polymorphisms with circulating PAF-AH levels and risk of coronary heart disease or blood stasis syndrome in the

- Chinese Han population. *Mol Biol Rep* 2014;41(11): 7141-7151.
- [63] GlaxoSmithKline. GSK announces phase III study with darapladib did not meet primary endpoint in patients following an acute coronary syndrome. 2014; Available from: <https://us.gsk.com/en-us/media/press-releases/2014/gsk-announces-phase-iii-study-with-darapladib-did-not-meet-primary-endpoint-in-patients-following-an-acute-coronary-syndrome/>.
- [64] McIntyre TM, Prescott SM, Stafforini DM. The emerging roles of PAF acetylhydrolase. *J Lipid Res* 2009;50 Suppl: S255-S259.