

# REVISION BIBLIOGRAFICA

## IMPLICACION DEL FACTOR ACTIVANTE DE PLAQUETAS EN DIVERSAS PATOLOGIAS

M. García Mesa

Departamento de Farmacología y Toxicología, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Ciudad de La Habana, Cuba

Recibido: 31 de diciembre de 1987

**ABSTRACT.** In 1972 it was demonstrated that a platelet stimulating substance is released from rabbit leukocytes during anaphylaxis. They called this substance Platelet Activating Factor (PAF). This article is a review over the biological actions of PAF and the evidences which suggest its possible involvement in different pathological disorders.

**RESUMEN.** En 1972 se encontró que los leucocitos de conejos sensibilizados liberan una sustancia capaz de activar a las plaquetas, la cual denominaron Factor Activante de Plaquetas (FAP). Este artículo constituye una revisión de los conocimientos existentes con relación a los efectos biológicos del FAP, así como las evidencias que sugieren su posible implicación en diversas patologías.

### INTRODUCCION

Benveniste y col.<sup>1</sup> demostraron que los leucocitos de conejos sensibilizados liberaban una sustancia capaz de estimular a las plaquetas al reaccionar frente a un antígeno específico.

Más tarde, estos investigadores describieron cómo obtener este principio, iniciaron su caracterización química y demostraron que se libera de los basófilos de conejo por un proceso dependiente de IgE.<sup>2</sup> Este producto fue caracterizado como un fosfolípido A<sub>2</sub> e identificado como el 1-o-*sn*-3'-fosforilcolina con un peso molecular<sup>3</sup> de 551.

Este principio ha sido denominado factor activante de plaquetas (FAP), o AGEPC (acetil gliceril éter fosforilcolina).

#### Efectos biológicos del PAF

**Agregación plaquetaria.** El PAF es un potente agente activante de las plaquetas de diversas especies, entre éstas: la humana, de conejo, perro, caballo y gato, pero inefectivo para las plaquetas de ratón, rata y hamster. Esta activación se traduce en una agregación irreversible, liberación de ADP y serotonina, la que ha sido considerada la tercera vía de agregación plaquetaria, ya que no es afectada por los inhibidores de la ciclooxigenasa aspirina e indometacina, lo que implica que es un fenómeno independiente de la liberación de los metabolitos del ácido araquidónico y tampoco es susceptible a la remoción del ADP y es inhibido por la presencia de fosfolipasa.

El mecanismo de agregación plaquetaria inducido por el PAF ha sido objeto de muchas investigaciones, lo que ha permitido conocer que ésta ocurre mediante la interacción del fosfolípido con un receptor específico de membrana, ya que las plaquetas de especies sensibles al PAF demuestran saturabilidad y especificidad de enlace; las de especies no sensibles al PAF carecen de saturabilidad y especificidad de enlace y el PAF no induce la captación de calcio por parte de las plaquetas de especies que carecen de sitios de enlace específicos.<sup>4</sup> Este es un proceso dependiente de calcio, el cual es inhibido por sustancias bloqueadoras del canal de calcio y los antagonistas de la calmodulina.<sup>5</sup>

**Incremento de la permeabilidad vascular.** El PAF es un potente agente edemagénico. En el hombre una inyección subcutánea de esta sustancia induce la aparición de eritema, edema y ardor. En base a la concentración el PAF es 100 y 1 000 veces más

potente que la serotonina y la histamina respectivamente. Este efecto no es inhibido por los antiinflamatorios no esteroideos y tampoco es dependiente de la acumulación de plaquetas o de los productos de liberación; de ellas, ya que el pretratamiento con metiserghida (un antiserotonínico), pirilamina (un antihistamínico) o la indometacina (un inhibidor de la ciclooxigenasa) no reducen el edema.<sup>7</sup>

El hecho de que inyecciones repetidas de PAF producen desensibilización hacia inyecciones posteriores<sup>8</sup> y que el edema es inhibido por antagonistas específicos para este mediador,<sup>9</sup> sugiere que este efecto es mediado por la estimulación de receptores específicos.

**Estimulación de células inflamatorias.** El PAF posee una potente acción quimiotáctica para neutrófilos y eosinófilos.<sup>10</sup> Estimula la liberación por los eosinófilos.<sup>11</sup>

**Efectos cardiovasculares.** Entre los efectos cardiovasculares del PAF se encuentran, además del incremento de la permeabilidad vascular, hipotensión arterial, contracción de la vena porta y vasoconstricción coronaria, así como reducción del flujo coronario y de la fuerza contráctil del corazón.<sup>12-15</sup>

**Acción broncoconstrictora.** El aerosol de PAF causa broncoconstricción al parecer por un mecanismo independiente de plaquetas,<sup>16</sup> mientras que la administración intravenosa causa el mismo efecto pero con participación de las plaquetas y también induce un incremento de la respuesta bronquial no específica.<sup>16-17</sup> Este mediador no contrae el músculo liso traqueal, pero sí el pulmonar. Estas contracciones son independientes de las plaquetas, muy prolongadas, taquifilácticas y dependen en alguna medida de la síntesis de tromboxano.<sup>18-20</sup> Los efectos del PAF aparentemente, dependen de la población celular con la que interactúa de manera primaria: las células circulantes cuando la administración es intravenosa y las localizadas en los bronquios y(o) los alvéolos, cuando se utiliza la vía de la inhalación.

#### Fuentes celulares, biosíntesis y metabolismo

El PAF se libera de las plaquetas estimuladas con el ionóforo de calcio A 23187, trombina o colágeno. Los leucocitos polimorfonucleares, monocitos, macrófagos, mastocitos y eosinófilos estimulados con el ionóforo de calcio, partículas de zymosán o IgE, así como los neutrófilos y las células endoteliales humanas en cultivo.<sup>15,21-24</sup>

**Biosíntesis.** A diferencia de otros mediadores químicos, el PAF no se encuentra almacenado en las células sino que se encuentra en forma de su precursor inactivo alquil-acil-glicerofosforilcolina que se une a las estructuras membranosas y que es hidrolizado por la fosfolipasa A<sub>2</sub> con la consiguiente formación de liso PAF que es el precursor inmediato del PAF que es sustrato para dos vías metabólicas diferentes: puede ser acilado por una aciltransferasa para formar acilalquil-glicerofosforilcolina o acetilado por una acetiltransferasa dando lugar al PAF, siendo la actividad de esta enzima la etapa limitante en la síntesis de este mediador.

La inactivación del PAF es llevada a cabo por una acetilhidrolasa que lo convierte en liso PAF y este último es acilado.<sup>18</sup>

**Metabolismo.** Después de la administración intravenosa el PAF tiene una vida media en la sangre de 30 s y pasa rápidamente a los tejidos donde es metabolizado.<sup>18</sup>

## Mecanismo de acción

La señal biológica primaria de la interacción del PAF con sus receptores de membrana, es la hidrólisis de fosfatidilinositol para formar diacilglicerol que es un mensajero secundario y trifosfato de inositol que actúa como un ionóforo de calcio. Se piensa que el incremento en el recambio de fosfatidilinositol y en la entrada de calcio a la célula son los eventos principales en el acoplamiento estímulo-respuesta.<sup>18</sup>

## Implicación del PAF en diversas patologías

La diversidad del PAF, así como de fuentes celulares y estímulos para su liberación, ha motivado la investigación de su posible papel en diversas enfermedades. Para ello los investigadores se han basado en la cuantificación del mediador en fluidos biológicos y la efectividad de sus antagonistas específicos para inhibir las alteraciones características de dichas patologías, entre las que se encuentran: la trombosis, el asma bronquial, el shock endotóxico, el rechazo a trasplantes, la úlcera gastrointestinal y otras.

**Trombosis.** La superfusión de PAF sobre la mesentérica lleva a la formación de grandes trombos plaquetarios rodeados por leucocitos, a esto se suma la alteración de la organización molecular de las proteínas que controlan la permeabilidad endotelial, de manera que las células endoteliales se retraen y pierden contacto recíproco, mientras las fibras de unión desaparecen o se hacen menos regulares llevando a la formación de abultamientos. Por otra parte el PAF es un potente amplificador de la liberación de unión superóxido por parte de los leucocitos neutrófilos y eosinófilos que son atraídos y que liberan además proteasas ácidas y neutras que pueden contribuir al daño celular.<sup>18</sup>

Aunque estos datos son muy sugerentes de una posible participación del PAF en los estados trombóticos, no existen pruebas concluyentes que confirmen esta hipótesis.

**Asma bronquial.** Los rasgos característicos del asma bronquial son: bronco-constricción aguda reversible, inflamación pulmonar con infiltración de eosinófilos, acumulación de mucus e hiperreactividad bronquial.

El PAF tiene muchas características que lo señalan como un posible mediador del asma bronquial. Entre éstas se encuentran su actividad proinflamatoria que incluye la quimiotaxis para neutrófilos y eosinófilos y el aumento de la permeabilidad vascular; la similitud entre la reacción al PAF y la reacción al antígeno en la anafilaxia pulmonar y cardíaca; la desensibilización al PAF de las plaquetas de individuos asmáticos después de la broncoconstricción inducida por alérgeno; la presencia del fosfolípido en la sangre de asmáticos durante el broncoespasmo inducido por ejercicios.<sup>25,26</sup> Por otra parte, los antagonistas del PAF inhiben la broncoconstricción anafiláctica y la hiperreactividad bronquial en pacientes asmáticos y en cobayos y las sustancias que hasta el momento han triunfado como medicamentos antiasmáticos, cromoglicato disódico, ketotifeno y teofilina, inhiben la broncoconstricción y la hiperreactividad inducida por PAF.<sup>27</sup>

**En el rechazo a trasplante.** Este es un fenómeno en el que se produce la infiltración de linfocitos y monocitos y acumulación de plaquetas que se adhieren al endotelio vascular del injerto.

En base a esto, se ha investigado en animales de experimentación la posible utilidad de los antagonistas del PAF en el rechazo a trasplante de órgano y se ha encontrado que el tratamiento de ratas receptoras de un trasplante de corazón con uno de estos antagonistas, el BN 52021, sólo o en combinación con azatioprina o ciclosporina, retarda, el rechazo, siendo esta combinación más efectiva que la de aztioprina más prednisona.<sup>28</sup>

**Shock endotóxico.** El shock se caracteriza por hipotensión sistémica, hipertensión pulmonar, ruptura de endotelio, estimulación de sistemas plasmáticos como kaliceína y fibrinólisis y la estimulación de leucocitos y plaquetas. Este cuadro es semejante al efecto del PAF cuando se administra por vía sistémica. Por otra parte se ha detectado la presencia de esta sustancia en la sangre de ratas después de una inyección de *Salmonella enteritidis* o *E. coli* y los antagonistas del PAF inhiben los cambios hemodinámicos que ocurren durante el shock.<sup>29</sup>

**Úlcera gastrointestinal.** El PAF es el agente ulcerogénico más potente que se ha descrito hasta el momento. Este efecto no es mediado por las plaquetas ni por la liberación de metabolitos de la ciclooxigenasa o estimulación de receptores histaminérgicos o adrenérgicos.<sup>30</sup>

**Otras patologías.** La presencia del PAF ha sido identificada en fluidos colectados de lesiones psoriáticas y en la sangre de ratas con cirrosis experimental, lo que puede ser una evidencia de la participación de esta sustancia en dichas patologías.<sup>18</sup>

## Antagonistas del PAF

Los antagonistas con mayor actividad obtenidos hasta el momento son los terpenos y lignanos extraídos de plantas. Entre los primeros se encuentran los llamados gíngolidos que se extraen de la planta china *Ginkgo biloba*.

Entre los lignanos se encuentran la kadsurenona, aislada de la planta *Piper futokadsura* que se utiliza en el sur de China como anti-reumática y anti-alérgica; el veraguensin, aislado de la *Magnolia acuminata*; guevacoles, aislados de *Guaiaecum officinale* o *Guaiaecum sanctum* y la nectandrina, aislada de *Nectandra rigida*.<sup>31</sup>

## Aplicaciones clínicas potenciales de los antagonistas del PAF

Los resultados obtenidos hasta el momento acerca del factor activante de plaquetas sugieren que éste pudiera ser un mediador importante de diversas patologías, de manera que sus antagonistas específicos también pudieran ser medicamentos efectivos para su tratamiento. Sin embargo, con relación a esto existen varios aspectos por resolver. En primer lugar, la inexistencia de un método rápido y sensible para la cuantificación de este fosfolípido dificulta su determinación en fluidos biológicos de personas aquejadas de dichas patologías. Por otra parte los antagonistas específicos aún no tienen uso clínico y su efectividad en general sólo ha sido demostrada en modelos experimentales. No obstante, el liofilizado del extracto de *Ginkgo biloba* se ha utilizado con éxito en el tratamiento del asma en niños y en algunos tipos de shock.

En conclusión, sólo la determinación cuantitativa del PAF en fluidos biológicos y la investigación clínica sistemática de sus antagonistas, dirán la última palabra acerca del verdadero papel de este fosfolípido en la patofisiología humana.

## BIBLIOGRAFIA

1. Benveniste J., Henson P.M. and Cochrane C.G. *J. Exp. Med.*, 136, 1356, 1972.
2. Benveniste J., Le Coudie J.P., Polonsky J. and Tencé M. *Nature*, 269, 170, 1977.
3. Denopoulos C.A., Rinkard R.N. and Hanachan D.J. *J. Biol. Chem.*, 254, 9355, 1979.
4. Iñarrea P., Gómez-Cambroneiro J., Nieto M. and Sánchez Crespo M. *Eur. J. Pharmacol.*, 105, 309, 1984.
5. Chignard M., Le Coudie J.P., Tencé M., Vargatiff B.B. and Benveniste J. *Nature* 275, 799, 1979.
6. Küster L.J., Felap J. and Frölich J.C. *Thromb. Res.*, 43, 425, 1986.

7. Pertzky E., Pfister A. and Benveniste J. *Br. J. Dermatol.*, **113**, (Suppl. 28), 91, 1985.
8. Cordeiro R., Martine M., Silva P., Castro H.S., Faría N., Cartan and Vargaftig B.B. *Life Science* **39**, 1 871, 1986.
9. Chung K.F., McKusker M., Page C.R., Dent G., Guinot P.H. and Barnes P.J. *The Lancet*, **1**, 248, 1987.
10. Tamura N. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **142**, 638, 1987
11. Bruynzeel P., Koenderman L., Kok P., Hameding M. and Verhagen J. *Pharmacol. Res. Commun.* **18**, (Suppl.), 61, 1986.
12. Goldtein R., Ezra D., Laurindo F. and Fuerstein G. *Pharmacol. Res. Commun.*, **18**, (Suppl.) 151, 1986.
13. Steward A.G. and Piper P.J. *Pharmacol. Res. Commun.*, **18**, 163, 1986.
14. Mc Murtry I.P. and Morris, K.J. *Am. Rev. Respir. Dis.* **134**, 767, 1986.
15. Baranes J., Hellegouard A., Le Hagarat M., Viossat I., Auguet M., Chabrier P. and Braquet P. *Pharmacol. Res. Commun.*, **18**, 717, 1986.
16. Vargaftig B. and Braquet P.G. *Br. Med. Bull.*, **41**, 312, 1987.
17. Braquet P.G., Guinot P. and Touvy C. *Agents and Actions* (in press).
18. Braquet P., Touqui L., Shen T. and Vargaftig B. *Pharmacol. Rev.*, **39**, 97, 1987.
19. Touvy C., Vilain B., Etienne A., Clostre F. and Borgeot P. *Immunopharmacology*, **12**, 97, 1986.
20. Touvy C., Vilain B., Etienne A., Clostre F. and Braquet P. *Pharmacol. Res. Commun.*, **18**, (Suppl.) 91, 1986.
21. Sánchez M., Gómez-Cambronero J. and Nieto M. *New Horizons in Platelet Activating Factor Research*, edited by C.M. Winslow and M.L. Lee, Academic Press, London, 1987.
22. Alonso F., García, M., Sánchez-Crespo M. and Mato J.M. *J. Biol. Chem.*, **257**, 3 376, 1982.
23. Alam I. and Schver M.J. *Thromb. Res.*, **45**, 311, 1987.
24. Bussolino F., Breviaro F., Tetta C., Aglietta M., Senavio F., Mantova A. and Dejana E. *Pharmacol. Res. Commun.*, **18**, (Suppl.) 133, 1986.
25. Thonson P.J. *Amer. Rev. Respir. Dis.* **129**, A3, 1985.
26. Grandel K.E. *Fed. Proc.*, **42**, 1 026, 1983.
27. Page C.P. and Morley J. *Pharmacol. Res. Commun.*, **18**, 217, 1986.
28. Foegh M., Khirabadi B., Fowles J., Braquet P. and Ramwell P. *Pharmacol. Res. Commun.*, **18**, (Suppl.) 127, 1986.
29. Braquet P., Paubert-Braquet and Vargaftig B. *Advances in Thromboxane and Leukotriene Research*, **17**, 818, 1987.
30. Wallace J.L. and Whittle J.R. *Prostaglandins*, **32**, 137, 1986.
31. Braquet P., Mencia-Huerta J.M., Chabrier P.E. Touqui L. and Vargaftig B. *Atlas Sci. Pharmacol.*, **1**, 187, 1987.

## CONDICIONES PARA RESERVAR ESPACIO EN LA REVISTA

*Todas las firmas e instituciones interesadas pueden presentar sus anuncios en la revista en las formas siguientes:*

<i>Página completa</i>	<i>US\$ 200,00</i>
<i>Media página</i>	<i>US\$ 100,00</i>
<i>Un cuarto de página</i>	<i>US\$ 50,00</i>
<i>Contraportada</i>	<i>US\$ 850,00</i>
<i>Reverso de contraportada</i>	<i>US\$ 500,00</i>
<i>Contraportada</i>	<i>US\$ 2 000,00 anual (3 números)</i>
<i>Reverso de contraportada</i>	<i>US\$ 1 000,00 anual (3 números)</i>

*Solicite mayor información:*

**Centro Nacional de Investigaciones Científicas**  
**Revista CENIC Ciencias Biológicas**  
**Ave. 25 y calle 158, Cubanacán, Playa**  
**Apartados postales 6880 y 6990**  
**Ciudad de La Habana, Cuba**  
**Teléfono 21-9045**  
**Télex 51-1582 CNIC CU**