

Upregulation of Platelet-Activating Factor Receptor Expression and Lyso-Platelet-Activating Factor Isoforms in Human Nasal Polyp Tissues.

Regulación al alza de la expresión del receptor del factor activador de plaquetas y de las isoformas liso del factor activador de plaquetas en tejido de pólipos nasales humanos.

Jordi Roca-Ferrer^{1,2,*}, Maria Pérez-González^{1,2}, Isam Alobid^{1,2,3,4}, Valeria Tubita^{1,2,4}, Mireya Fuentes^{1,2}, Marina Bantulà¹, Rosa Muñoz-Cano^{1,4,5}, Antonio Valero^{1,2,5}, Iñaki Izquierdo⁶ and Joaquim Mollo^{1,2,3,4,*}

¹ Immunoal·lèrgia Respiratòria Clínica i Experimental (IRCE), Fundació de Recerca Clínic Barcelona – Institut d'Investigacions Biomèdiques “August Pi I Sunyer” (FRCB-IDIBAPS), Barcelona, España .

² CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

³ Unitat de Rinologia & Clínica de l'Olfacte, Servei d'ORL, Hospital Clínic Barcelona. Barcelona, España.

⁴ Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona. Barcelona, España.

⁵ Servei d'Al·lèrgia, Hospital Clínic Barcelona. Barcelona, España

⁶ Desarrollo Clínico & Asesor Médico, I&D, NOUCOR. Palau Solità i Plegamans, España.

* Correspondencia: jrocaf@clinic.cat (JR-F); jmollo@clinic.cat (JM)

Roca-Ferrer, J.; Pérez-González, M.; Alobid, I.; Tubita, V.; Fuentes, M.; Bantulà, M.; Muñoz-Cano, R.; Valero, A.; Izquierdo, I.; Mollo, J. Upregulation of Platelet-Activating Factor Receptor Expression and Lyso-Platelet-Activating Factor Isoforms in Human Nasal Polyp Tissues. J Clin Med 2023;12:7357. <https://doi.org/10.3390/jcm12237357>

Comentario:
Alfonso del Cuvillo Bernal
Unidad de Rinología y Asma
UGC Otorrinolaringología. Hospital de Jerez. Cádiz
E-mail: dr.cuvillo@comcadiz.es

INTRODUCCIÓN:

El factor activador de plaquetas (PAF) es un fosfolípido que actúa como mediador inflamatorio en enfermedades como la urticaria crónica, la anafilaxia y las enfermedades inflamatorias de la vía respiratoria (rinitis y asma). Se sintetiza en múltiples células estructurales y del sistema inmune y su mecanismo de liberación podría ser mediante micro vesículas que lo protegerían de la rápida degradación enzimática que sufren las moléculas que circulan libres o unidas a proteínas por los fluidos tisulares⁽¹⁾. El PAF se une a su receptor específico (PAFr) activando las fosfolipasas (C y A2), las quinasas y produciendo citoquinas (TNF- α e IL-1 α) y prostaglandinas. El PAFr se ha demostrado presente en múltiples células inflamatorias, endoteliales, epiteliales y en glándulas submucosas, y su activación se asocia con mayores concentraciones de PAF. La concentración tisular del PAF se asocia con el equilibrio entre la síntesis y la degradación/inactivación. El liso-PAF es uno de sus metabolitos, resultado de la desacetilación, tiene múltiples isoformas y podría jugar un papel importante en la regulación del sistema PAF/PAFr⁽²⁾.

Estudios en humanos y animales demuestran que el PAF aumenta los síntomas nasales tanto en individuos sanos como en pacientes con rinitis alérgica⁽³⁾. El PAF incrementa la inflamación nasal, elevando la concentración de eosinófilos y neutrófilos, y aumenta la reactividad a la histamina y bradicinina. La actividad del PAF se ha correlacionado con la eosinofilia tisular, habiéndose demostrado altos niveles de PAF en los pólipos de pacientes con RSCcPN⁽⁴⁾. El liso-PAF puede transformarse de nuevo en PAF, prolongando la inflamación⁽⁵⁾. Aunque el liso-PAF induce neutrofilia y eosinofilia (sólo en atópicos), no parece aumentar la reactividad nasal por histamina⁽⁶⁾.

Hay pocos estudios de la presencia de PAFr en la mucosa de la vía respiratoria superior sana o de pacientes con rinosinusitis crónica con pólipos

nasales (RSCcPN). Tampoco hay estudios de la presencia de liso-PAF y sus efectos en los pólipos nasales de pacientes con RSCcPN con y sin asma.

Los objetivos del estudio fueron evaluar la expresión del PAFr y la concentración de las isoformas de liso-PAF en los pólipos nasales de pacientes con RSCcPN con/sin asma, y enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroideos (EREA) en comparación con la mucosa nasal de sujetos sanos.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se diseñó un estudio de casos y controles a los que se tomó muestras de tejido de mucosa nasal (MN) control o de los pólipos nasales (PN). Los tejidos utilizados en este estudio se obtuvieron de la colección de tejidos BTIRCE-R100311-016 perteneciente al Banco de Tejidos y Células del IDIBAPS. El estudio incluyó pacientes intervenidos quirúrgicamente por deformidad septal o hipertrofia de cornetes como controles sanos, y pacientes con RSCcPN como casos, divididos en tres subgrupos según comorbilidades (RSCcPN sin o con asma o asma y EREA). El diagnóstico de RSCcPN se realizó siguiendo los criterios del consenso europeo sobre rinosinusitis crónica EPOS 2020⁽⁷⁾. Los pacientes con asma o asma con EREA fueron diagnosticados por un alergólogo en función de los síntomas bronquiales y las pruebas complementarias adecuadas (espirometría y prueba de provocación). Se excluyeron los individuos que recibieron corticosteroides sistémicos, antihistamínicos H₁ (incluidos aquellos con doble efecto anti-PAF), antileucotrienos o tratamiento biológico 4 semanas antes de su cirugía endoscópica de senos paranasales (CENS) o que tuvieron una infección de las vías respiratorias superiores o inferiores 2 semanas antes de su CENS. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para

participar en este estudio en el momento de la cirugía. El Comité Científico y Ético del Hospital Clínic Barcelona aprobó el proyecto de estudio.

Se obtuvieron muestras de MN de pacientes sanos y de los PN de pacientes con RSCcPN durante la cirugía, para analizar la expresión del PAFr mediante inmunohistoquímica, *Western blot*, inmunofluorescencia y reacción de la polimerasa en cadena cuantitativa en tiempo real con transcriptasa inversa (RT-qPCR); y la concentración de isoformas de liso-PAF mediante combinación de la cromatografía líquida con la espectrometría de masas en tándem. Los procedimientos para el procesamiento de las muestras y los métodos de análisis de laboratorio se describen profusa y detalladamente en el artículo. Para el análisis estadístico los datos se presentaron en medianas y rangos intercuartílicos y se realizaron las comparaciones usando los métodos estadísticos apropiados.

RESULTADOS:

Se incluyeron 8 pacientes como controles sanos (6 hombres y 2 mujeres), 4 tuvieron resultado positivo para las pruebas intraepidérmicas de alergia. Como casos se incluyeron 18 pacientes (12 hombres y 6 mujeres): 6 pacientes con RSCcPN sin asma, 6 pacientes con RSCcPN con asma y 6 pacientes con RSCcPN y asma con EREA.

La proteína PAFr se expresó en las células epiteliales y las glándulas submucosas de la MN y de los PN de forma similar, sin diferencias entre grupos, tanto en inmunohistoquímica, como en la inmunofluorescencia y en el *Western blot*. En comparación con la MN, la expresión del ARNm del PAFr fue mayor en todos los fenotipos de PN ($p < 0,05$), mientras que todas las concentraciones de isoformas de liso-PAF fueron mayores en los PN de pacientes asmáticos ($p < 0,05$). Las concentraciones de liso-PAF C16 y C18

fueron mayores en los PN de pacientes asmáticos que en los de pacientes sin asma.

Los autores del artículo concluyen que su estudio demuestra que tanto el ARNm como la proteína del PAFr se encontraron expresados en los tejidos de MN y de PN. Además, en el tejido de PN se demostró una regulación al alza de la expresión del ARNm de PAFr, así como de las isoformas de liso-PAF en comparación con la MN de pacientes sanos, lo que sugiere que el sistema PAF/PAFr podría desempeñar un papel fisiopatológico en la patogénesis de la RSCcPN, abriendo la posibilidad de desarrollar fármacos anti-PAF para tratar a los pacientes con esta enfermedad.

COMENTARIO FINAL:

La RSCcPN es una enfermedad prevalente, con un gran impacto en la salud individual y colectiva desde un punto de vista sociosanitario, de etiopatogenia multifactorial y con muchos aspectos aún por conocer y necesidades no cubiertas para los pacientes. Se han producido enormes avances en el conocimiento de su fisiopatogenia gracias a los descubrimientos de los últimos 40 años en biología molecular, lo que ha dado lugar a investigación e introducción de nuevas formas de tratamiento mucho más específicas, eficaces y seguras para esta y otras enfermedades inflamatorias crónicas de las vías respiratorias.

Sin embargo, las publicaciones sobre el papel fisiopatogénico del complejo sistema PAF/PAFr en la patología crónica inflamatoria de las vías respiratorias y sus posibles acciones terapéuticas son escasas comparado con otros sistemas implicados en la inflamación mucho más estudiados en estas enfermedades. Véase que algunas de las referencias incluidas en este

comentario datan del siglo pasado y no hay artículos recientes que traten este tema.

El artículo seleccionado para comentar es una publicación más de un grupo que lleva años aportando evidencias científicas de muy alto nivel en el papel del PAF en la fisiopatogenia de enfermedades como la rinitis y la urticaria, en relación a la investigación realizada en el desarrollo de un potente y seguro antihistamínico con un doble mecanismo de acción anti-H₁ y anti-PAF, la rupatadina, y se ha convertido así en una referencia para el estudio de la importancia de este mediador en la patogenia de muchas enfermedades.

Se trata de un trabajo realizado con una metodología exquisita y aporta unos resultados inéditos que, seguro que incitarán la curiosidad de otros investigadores para volver a trabajar este campo y ampliar el conocimiento del papel del PAF en la patogenia de estas enfermedades, como así lo demuestra la reciente publicación que implica al PAF con una asociación fuerte a la inflamación tipo 2 presente en un porcentaje elevado de pacientes con RSCcPN grave⁽⁸⁾.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Upton JEM, Grunebaum E, Sussman G, Vadas P. Platelet Activating Factor (PAF): A Mediator of Inflammation. *Biofactors*. 2022 Nov 1;48(6):1189–202.
2. Touqui L, Herpin-Richard N, Gene RM, Jullian E, Aljabi D, Hamberger C, et al. Excretion of platelet activating factor-acetylhydrolase and phospholipase A₂ into nasal fluids after allergenic challenge: possible role in the regulation of platelet activating factor release. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;94(1):109–19.
3. Muñoz-Cano RM, Casas-Saucedo R, Santiago AV, Bobolea I, Ribó P, Mulo J. Platelet-Activating Factor (PAF) in Allergic Rhinitis: Clinical and Therapeutic Implications. *J Clin Med*. 2019 Sep 1;8(9):1338.
4. Furukawa M, Ogura M, Tsutsumi T, Tsuji H, Yamashita T. Presence of platelet-activating factor in nasal polyps and eosinophils. *Acta Otolaryngol*. 2002 Dec;122(8):872–6.
5. Inoue H, Ganbo T, Hisamatsu K ichi, Ishida H. Study on the metabolism of lyso-platelet activating factor (lyso-PAF) in human paranasal sinus mucosa. The cultured ciliated epithelium can convert lyso-PAF to PAF. *Life Sci*. 1993;52(21):PL227-32
6. Austin CE, Foreman JC. The effect of platelet-activating factor on the responsiveness of the human nasal airway. *Br J Pharmacol*. 1993;110(1):113–8.
7. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. *Rhinology*. 2020;58(2):82–111.
8. Ishino T, Oda T, Kawasumi T, Takemoto K, Nishida M, Horibe Y, et al. Severe Type 2 Inflammation Leads to High Platelet-Activating-Factor-Associated Pathology in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps-A Hierarchical Cluster Analysis Using Bulk RNA Barcoding and Sequencing. *Int J Mol Sci*. 2024 Feb 1;25(4):2113.