

Tipo de célula	Estímulo
Neutrófilos	DNA Ionóforo A23187 IgG agregadas C5a-des-Arg C5a N-formil-metionil-leucil-fenilalanina (FMLP) Proteína catiónica des-Arg IgG Complejos inmunes Zymosan opsonizado Forbol miristato acetato (PMA) Proteína catiónica neutrófilo NaF
Basófilos	Ionóforo A23187 Anti-IgE Proteína catiónica neutrófilo C5a Synachten Autolisis
Eosinófilos	Ionóforo A23187 C5a Factor quimiotáctico eosinofílico de anafilaxia FMLP
Plaquetas	Ionóforo A23187 Trombina
Macrófagos alveolares	Ionóforo A23187
Mastocitos pulmonares	Anti-IgE
Monocitos	Ionóforo A23187 Complejos inmunes Bacterias Autolisis Zymosan
Células endoteliales	Ionóforo A23187 ATP ADP Angiotensina II Bradiquinina Histamina IL-1 LTC ₄ LTD ₄ Trombina Vasopresina Radicales libres TNF
Linfocitos <i>killer</i>	Receptor Fc
Células leucémicas originarias de células T y B	Ionóforo A23187 Ionóforo A23187 + fitohemaglutinina

Tabla 1.- Producción de PAF por estímulos específicos en diferentes tipos de células humanas (Evangelou, 1994).

El PAF también está presente en varios tejidos y fluidos humanos, como sangre, pulmón, riñón, miocardio, cerebro, hígado, piel, retina, útero, embrión, orina, fluido amniótico, saliva, y en bajos niveles, en lavados nasales de individuos normales.

Biosíntesis y metabolismo.

El PAF es sintetizado por dos vías metabólicas diferentes (fig. 3). La vía *de novo* es la encargada de mantener los niveles fisiológicos del PAF en células en reposo. Esta vía es, además, la única a través de la cual se sintetiza PAF en el riñón. La vía *de novo* actúa en ausencia de estímulos específicos, no es activada por agentes inflamatorios y no estimula la producción de eicosanoides. La vía de remodelación es la que se activa ante estímulos específicos como los agentes inflamatorios, y es la única que produce una síntesis significativa de PAF en las células endoteliales. Es relativamente inactiva en células en reposo y provoca la producción de eicosanoides.

El compuesto crucial en la biosíntesis del PAF es el 1-O-alkil-*sn*-glicero-3-fosfato. En la vía *de novo*, el grupo *sn*-2 hidroxil "liso" (HO-) se convierte en un grupo acetilo (CH₃COO-), formándose un compuesto que sufre la acción consecutiva de una fosfohidrolasa y una CDP-colinafosfotransferasa para acabar dando PAF. Alternativamente, en la vía de remodelación el grupo *sn*-2 hidroxil se convierte en un acilo (RCOO-) y sufre la acción de la fosfohidrolasa y la CDP-colinafosfotransferasa para dar acil-PAF (1-O-alkil-2-acil-*sn*-glicero-3-fosfocolina). El acil-PAF es la forma inactiva de PAF, que permanece unida a las membranas celulares y que, como hacen otros mediadores humorales, permanece en ese estado hasta que se produce la activación.

Tras la activación de la célula productora de PAF se produce una deacilación del acil-PAF por una fosfolipasa A₂, para formar 2-liso-PAF. Éste sufre una acetilación mediada por una acetiltransferasa y se forma la molécula activa de PAF. La actividad de la fosfolipasa A₂ está regulada por lipocortina o por proteínas semejantes. Una reacción de fosforilación, probablemente debida a la proteína quinasa C, regula la actividad de la lipocortina y también la de la acetiltransferasa implicada en el último paso de la síntesis del PAF, siendo por lo

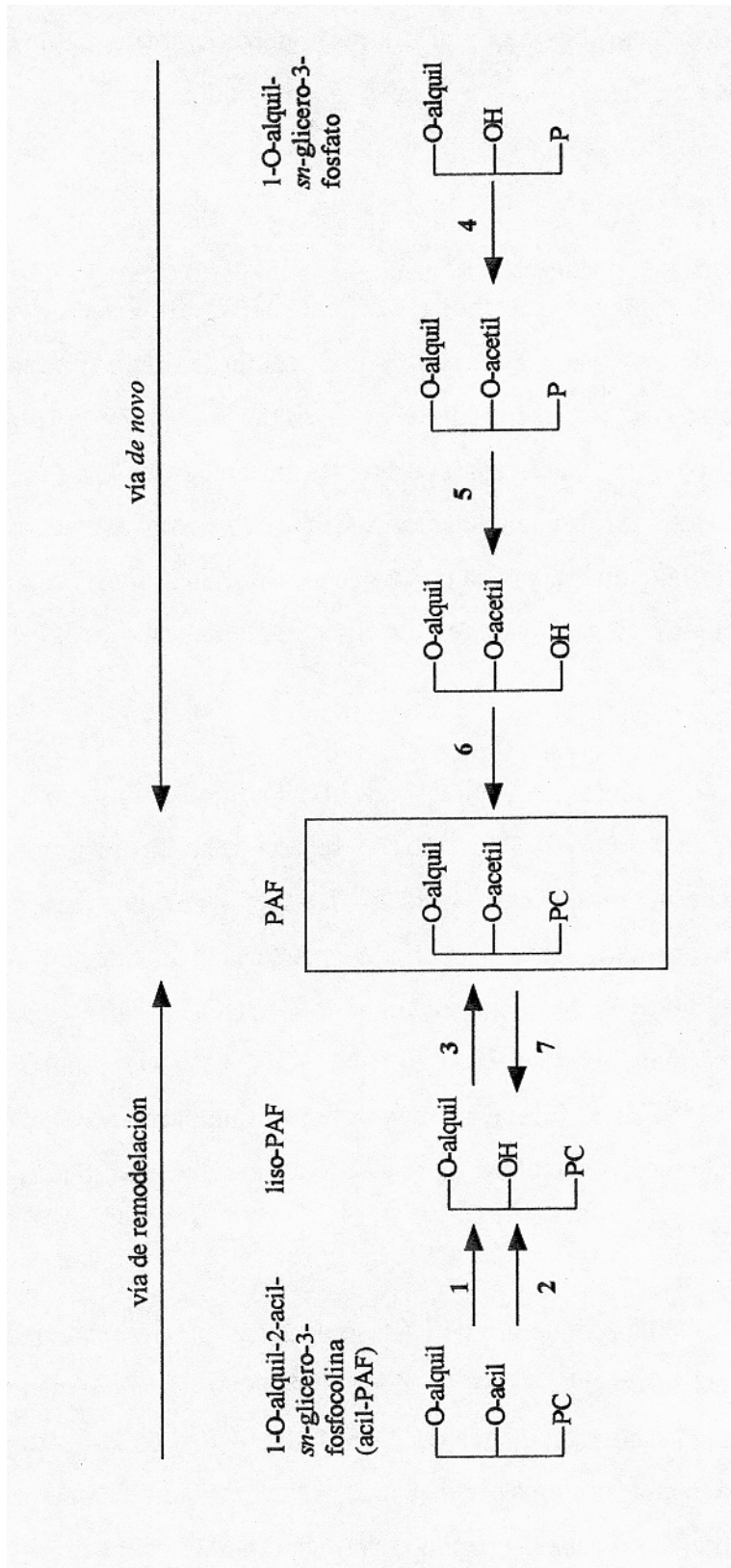


Figura 3.- Vías de síntesis y degradación del PAF. Los enzimas que catalizan cada reacción son los siguientes: 1) fosfolipasa A₂; 2) transacilasa coenzima A-independiente; 3) acetil coenzima A : liso PAF-acetiltransferasa (PAF acetiltransferasa); 4) 1-O-alkil-sn-glicero-3-fosfato : acetil coenzima A acetiltransferasa; 5) fosfolipasa; 6) CDP-colinafosfotransferasa; 7) PAF acetilhidrolasa.

tanto un paso regulador muy importante en la producción del mismo. Es importante considerar, sin embargo, que en la conversión de acil-PAF a liso-PAF se liberan ácidos grasos entre los cuales hay una gran proporción de ácido araquidónico, y que este ácido es un inhibidor endógeno de la fosfolipasa A₂. Es posible, por tanto, que la fosfolipasa A₂ esté regulada por varios mecanismos como la concentración de calcio, la lipocortina o proteínas afines y/o la disponibilidad de ácidos grasos libres.

El PAF tiene una vida media de sólo unos pocos minutos *in vivo*. En el plasma y en numerosas células y tejidos es inactivado por una acetilhidrolasa independiente de calcio, que es específica para el PAF, y que revierte el último paso de la síntesis para dar liso-PAF (Blank y cols., 1981). El PAF no se degrada para ser excretado, sino que vuelve a formar parte de la reserva de acil-PAF. El gen de esta acetilhidrolasa ha sido clonado y expresado recientemente en células de mamífero y en *E. coli* (Tjoelker y cols., 1995).

Receptores.

La existencia de lugares de unión al PAF fue demostrada por primera vez mediante experimentos con plaquetas humanas en los que se utilizó [³H]PAF (Valone y cols., 1982). Se pusieron de manifiesto dos tipos de lugares de unión: los de alta y los de baja afinidad, siendo los primeros los responsables de la agregación plaquetaria inducida por PAF. Lugares con gran afinidad por el PAF son, entre otros, los que se encuentran en plaquetas humanas y de conejo, neutrófilos humanos, y macrófagos de rata y ratón. Las plaquetas de rata, sin embargo, no poseen lugares de unión de alta afinidad, explicando de esta forma su insensibilidad al PAF (Sánchez-Crespo y cols., 1981; Iñarrea y cols., 1984).

El aislamiento del ADN complementario (ADNc) que codifica al receptor de PAF en el cobayo (Honda y cols., 1991), fue seguido por el aislamiento en el hombre y en la rata (Nakamura y cols., 1991, Bito y cols., 1994). Los análisis de estos ADNc indican que los receptores del PAF contienen siete segmentos transmembrana putativos, característicos de la superfamilia de receptores acoplados a las proteínas G.

La estructura del receptor de PAF es similar en el pulmón de cobayo y en el leucocito

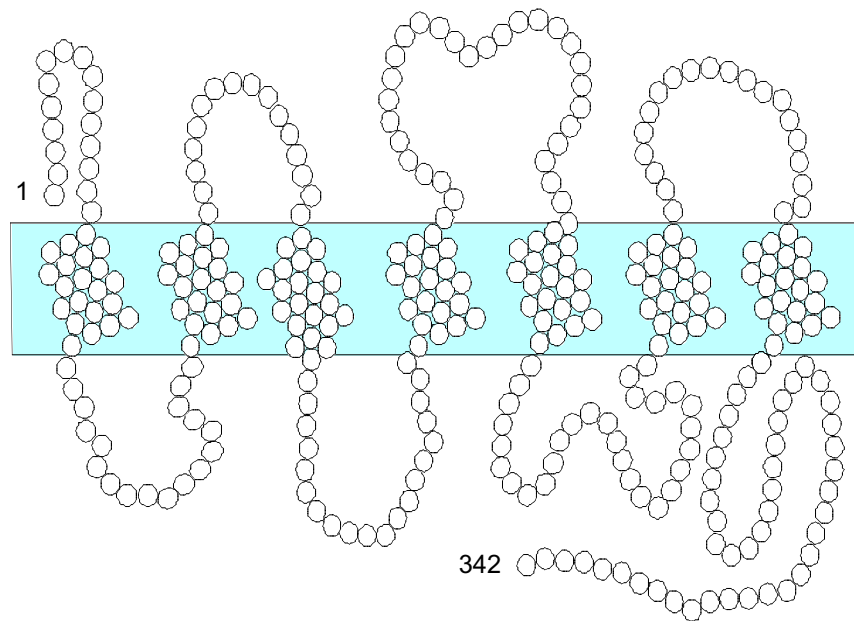


Figura 4.- Distribución de los aminoácidos en el receptor de PAF humano (leucocito) y de cobayo (pulmón). El espacio extracelular y el citoplasma se representan en la parte superior e inferior, respectivamente.

humano (fig. 4). La identidad global de aminoácidos es del 83%. En los dominios transmembrana hay más de un 90% de homología, mientras que en los bucles que conectan cada segmento sólo hay un 70%. El receptor del PAF consta solamente de 342 aminoácidos, hecho que no sorprende si se tiene en cuenta que el PAF es un mediador primitivo (sintetizado incluso por bacterias). El receptor de la rata carece de un aminoácido en el tercer bucle extracelular.

Una característica del receptor del PAF es que muestra un comportamiento diferente en distintas especies (Hwang y Lam, 1986). Por otra parte, hay una considerable variación entre diferentes tipos celulares dentro de una misma especie y también entre células del mismo tipo pertenecientes a especies diferentes (Kroegel y cols., 1989; Ramesha y Pickett, 1987). Esto sugiere la existencia de heterogeneidad del receptor del PAF.

Se ha demostrado que las células presentan receptores intracelulares específicos del PAF (Hwang y Wang, 1989). Es posible que este receptor intracelular esté implicado en el papel fisiológico del PAF, activándose por el PAF producido por la propia célula para poner en marcha mecanismos intracelulares. Cuando el PAF se produce en exceso y se libera al entorno intra y extracelular es cuando puede estar implicado en los procesos patológicos.

La unión del PAF al receptor pone en marcha una serie de mecanismos de transducción de la señal, mediados por proteínas G, que incluyen el metabolismo del ácido araquidónico, la fosforilación de tirosinas y la hidrólisis del fosfatidil-inositol 4,5-bifosfato. Un esquema muy simplificado de estos mecanismos, algunos no bien conocidos aún, se muestra en la figura 5.

Acciones biológicas.

El PAF se libera directamente de las membranas celulares, interviniendo en un amplio abanico de efectos potentes y específicos en las células diana y dando lugar a gran variedad de respuestas fisiológicas. Entre los variados efectos del PAF se encuentra la activación de neutrófilos, el aumento de la permeabilidad vascular, la contracción de la musculatura lisa, hipotensión, inducción de trombocitopenia y neutropenia, y potente acción ulcerogénica.

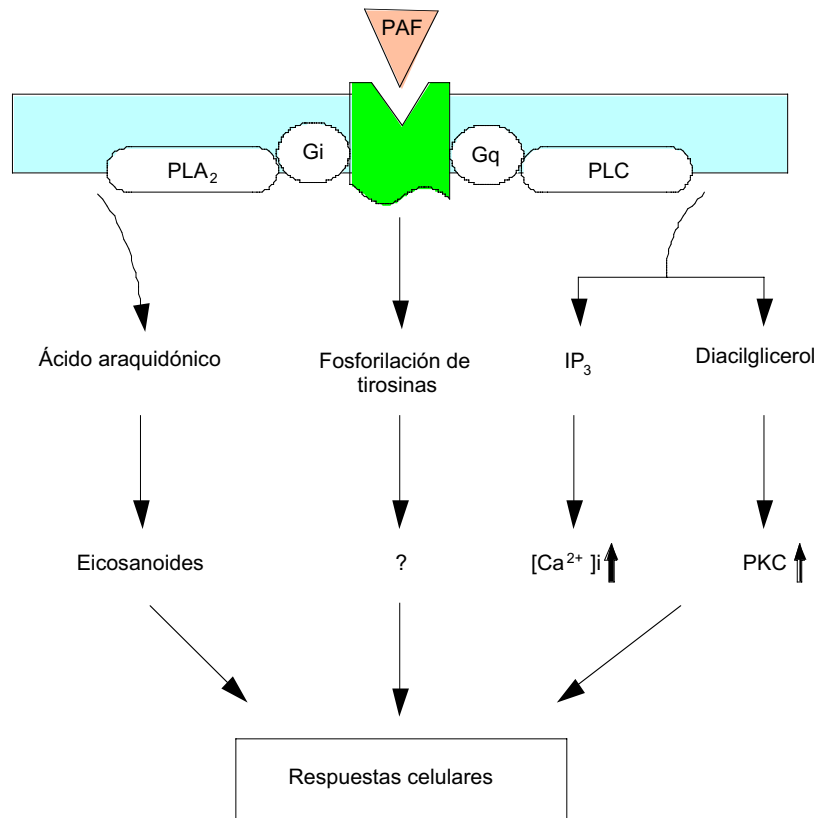


Figura 5.- Mecanismos de transducción de la señal asociados a la activación del receptor del PAF. Gi, Gq: proteínas G; IP₃: inositol trifosfato; PKC: proteína quinasa C; PLA₂: fosfolipasa A₂; PLC: fosfolipasa C.

Además de sus conocidos efectos a nivel de plaquetas, el PAF tiene muchas otras acciones a nivel pro-inflamatorio: activación de neutrófilos (Czarnetzki y Benveniste, 1981), monocitos (Yasaka y cols., 1982), eosinófilos (Wardlaw y cols., 1986), basófilos (Bochner y cols., 1988; Rola-Pleszczynski y cols., 1988) y endotelio vascular (Bussolino y cols., 1987).

Un esquema de las principales acciones del PAF con consecuencias patológicas se muestra en la figura 6, y un listado de los procesos, tanto patológicos como fisiológicos, con los cuales se ha relacionado al PAF, se encuentra en la tabla 2.

Un hecho importante a considerar es que ciertos fosfolípidos similares al PAF, aunque con diferencias estructurales, pueden ser reconocidos por el receptor del PAF (Smiley y cols., 1991). Estos lípidos, que reciben la denominación inglesa de *PAF-like*, se generan, no por los mecanismos enzimáticos comentados anteriormente, sino por reacciones de oxidación debidas a radicales libres. Aunque los lípidos *PAF-like* son menos potentes que el PAF, pueden ser generados en grandes cantidades en condiciones patológicas si el ataque de los radicales libres sobre los precursores fosfolipídicos es intenso o prolongado. Por estos motivos, los lípidos *PAF-like* pueden ser particularmente importantes en patologías en las que se generan oxidantes, como en el caso de las lesiones por isquemia-reperusión.

Shock inducido por PAF.

El PAF puede producir profundas alteraciones cardiovasculares responsables de un estado de shock. De hecho, hasta hoy no se conoce ningún otro agente que, administrado en solitario, sea capaz de provocar un estado de shock de una forma tan potente como el PAF. La participación de este fosfolípido en los estados de shock se ha demostrado desde hace tiempo. Por una parte, su administración produce marcada hipotensión y mortalidad en especies tan diferentes como cobayo, rata, conejo, perro o cerdo (Feuerstein y cols., 1982; Feuerstein y cols., 1985; Bessin y cols., 1983; Goldstein y cols., 1987). Por otra parte, la evidencia del papel del PAF en los estados de shock se basa también en pruebas bioquímicas y en estudios farmacológicos utilizando sustancias antagonistas (Braquet y cols., 1987; Handley, 1990a; Terashita y cols., 1990; Nagaoka y cols., 1991).

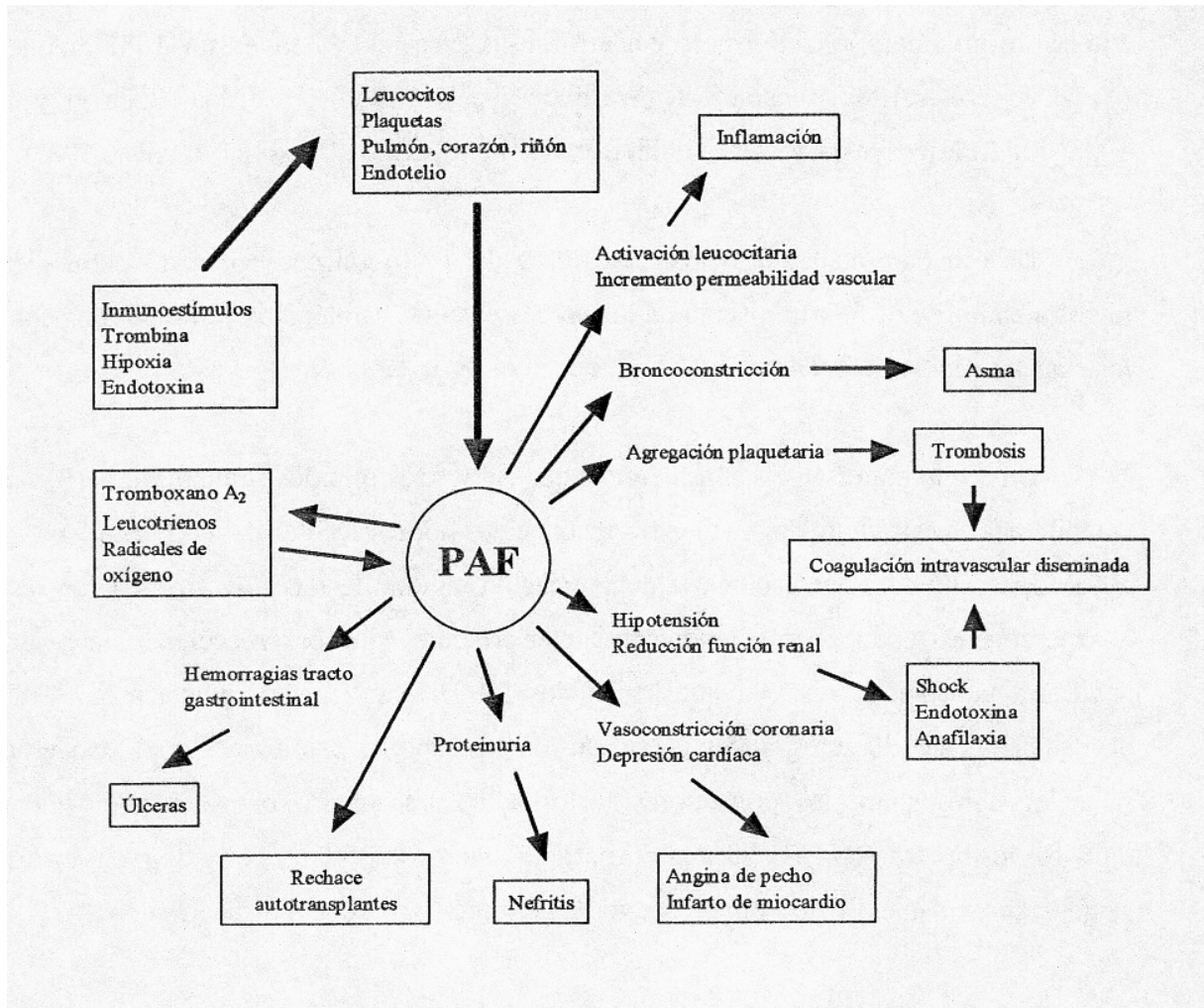


Figura 6.- Esquema de los principales mecanismos patológicos del PAF sobre distintos sistemas y órganos.

Papel del PAF en procesos patológicos	Papel del PAF en procesos fisiológicos
Shock endotóxico	Mediador de respuestas inflamatorias normales
Lupus eritematoso sistémico	Regulación de la presión arterial
Enfermedad del suero	Conexión entre coagulación y respuesta inflamatoria
Anafilaxia sistémica	Implantación del feto y maduración pulmonar
Asma	Inicio del parto
Síndrome del distrés respiratorio del adulto	Función de glándulas exocrinas
Psoriasis	
Urticaria inducida por frío	
Pancreatitis	
Rechaces en trasplante de órganos	
Glomerulonefritis	
Hidronefrosis	
Hipertensión	
Trombosis	
Cirrosis hepática	
Inflamación vascular	
Lesión de reperfusión	
Isquemia miocárdica e infarto	
Aterosclerosis	
Lesión cerebral postisquémica	
Artritis	
Úlceras gastrointestinales	

Tabla 2.- Asociación del PAF con procesos fisiológicos y patológicos.