

# Metabolizm i biologiczna rola czynnika aktywującego płytki krwi (PAF)

## Metabolism and the biological role of platelet-activating factor

AGNIESZKA GĘGOTEK, ELŻBIETA SKRZYDLEWSKA

Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

### Streszczenie

Czynnik aktywujący płytki (PAF) jest glicerofosfolipidem, który jako cząsteczka sygnalizacyjna bierze udział w kontrolowaniu wielu procesów biologicznych zachodzących zarówno w osoczu, szpiku kostnym, jak i w pozostałych komórkach organizmu posiadających zdolność do jego produkcji i uwalniania. PAF jest ligandem transbłonowego białka receptorowego sprzężonego z białkiem G, a jego aktywacja odpowiada za wiele reakcji alergicznych np. aktywację płytek krwi, wzrost przepuszczalności naczyń krwionośnych, czy skurcz oskrzeli. PAF ma także istotny wpływ na funkcjonowanie mięśni gładkich żołądka, przepuszczalność naczyń krwionośnych w nerkach, a nawet prawidłowe funkcjonowanie żeńskiego układu rozrodczego. W związku z faktem, że PAF może zapoczątkować cały proces zapalny, istotna jest również stała wysoce specyficzna regulacja jego poziomu poprzez jego enzymatyczny rozkład katalizowany przez acetylohydrolazę PAF-u, która wysoce selektywnie rozkłada pochodne kwasów tłuszczowych, przez co bezpośrednio wpływa na poziom PAF-u zapewniając organizmowi utrzymanie homeostazy.

**Słowa kluczowe:** budowa PAF-u, synteza PAF-u, mechanizm działania PAF-u, regulacja poziomu PAF-u, mechanizm działania PAF-AH

### Summary

Platelet-activating factor (PAF) is a glycerophospholipid which, as a signalling molecule, is involved in many biological processes in both serum, bone marrow, and in other body cells that have the ability to produce and release it. PAF is a ligand of the transmembrane G-protein coupled receptor, and its activation is responsible for many allergic reactions, e.g., platelet activation, increased vascular permeability, or bronchospasm. PAF has also a significant influence on the smooth muscles of the stomach, the permeability of blood vessels in the kidney, and the proper functioning of the female reproductive system. As PAF is able to trigger the complete inflammatory process, the constant, highly specific regulation of its level through its enzymatic breakdown catalysed by PAF acetyl hydrolase that very selectively decomposes fatty acid derivatives and thereby directly affects PAF levels to ensure systemic homeostasis is also essential.

**Keywords:** PAF structure, PAF synthesis, mechanism of PAF activity, regulation of PAF level, mechanism of PAF-AH activity

© *Alergia Astma Immunologia* 2015, 20 (2): 79-84

[www.alergia-astma-immunologia.eu](http://www.alergia-astma-immunologia.eu)

Przyjęto do druku: 07.05.2015

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Agnieszka Gęgotek

Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej,

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Ul. Jana Kilińskiego 1, 15-089 Białystok

e-mail: [agnieszka.gegotek@umb.edu.pl](mailto:agnieszka.gegotek@umb.edu.pl)

### Wprowadzenie

Funkcjonowaniu organizmu zarówno w warunkach fizjologicznych jak również patologicznych towarzyszy wytwarzanie licznych cząsteczek sygnałowych. Jedną z głównych grup intermedatorów są pochodne kwasów tłuszczowych powstałe w wyniku hydrolizy fosfolipidów błonowych, do których zalicza się m.in. czynnik aktywujący płytki krwi (ang. *platelet-activating factor*, PAF) [1]. PAF jest pochodną fosfatydylocholiny, należąca do grupy plazmalogenów fosfatydylocholiny i może być wytwarzany podczas hydrolizy tego fosfolipidu. Podobnie jak eikozanoidy, PAF jest mediatorem generowanym w odpowiedzi na czynniki aktywujące fosfolipazy (tj.  $Ca^{2+}$ , czynniki wzrostu, hormony) [2]. Do wytwarzania PAF-u dochodzi również w komórkach układu immunologicznego, takich jak komórki tuczne, bazoofile, makrofagi, monocyty, neutrofile oraz eozynofile [3].

PAF został odkryty w latach sześćdziesiątych XX wieku jako czynnik stymulujący agregację płytek krwi, czemu zawdzięcza swoją nazwę, jednak w następnych latach zidentyfikowano kolejne efekty jego działania [4]. Nazwa chemiczna PAF-u – 1-alkilo-2-acetylo-*sn*-glicerolo-3-fosfocholina (eter acetyloglicerylowy fosfocholiny) – wyjaśnia jego budowę wskazując na istnienie wiązania eterowego w pozycji *sn-1*, grupę acetylową w pozycji *sn-2* oraz polarną grupę choliny lub etanolaminę w pozycji *sn-3* (ryc. 1). Cząsteczki z rodziny PAF mogą różnić się między sobą długością łańcucha kwasu tłuszczowego fosfolipidu w pozycji *sn-1* (w przypadku PAF-u pochodzącego z leukocytów ludzkich jest to najczęściej reszta kwasu tłuszczowego zawierająca od 16 do 18 atomów C) [4].

Do syntezy PAF-u może dochodzić na dwa sposoby. Szlak biosyntezy *de novo* został zidentyfikowany głównie w komórkach nerek i w ośrodkowym układzie nerwowym

oraz wiąże się on ze stałą generacją niewielkich ilości PAF z syntetyzowanego *de novo* 1-O-alkilo-2-acyloglicerolu, który jest następnie przekształcany do PAF przez cholinofosfotransferazę [5]. Efektywność tego procesu zależy od aktywności cholinofosfotransferazy, która uzależniona jest od stężenia jonów wapnia w organizmie. Natomiast w stymulowanych komórkach prozapalnych synteza PAF-u zachodzi głównie podczas remodelingu dróg metabolicznych i opiera się na hydrolizie alkiloeteru - 1-alkilo-sn-glicero-3-fosforylocholino katalizowanej przez fosfolipazę A2 do lyso-PAF, a następnie acetylacji powstałego lyso-PAF-u z użyciem acetylo-Coenzymu A jako donora przez 2-O-acetylotransferazę. Szlak ten jest istotny w chorobach zapalnych i alergicznych (ryc. 2) [5].

PAF jest ligandem wysoce specyficznego transbłonowego białka receptorowego zlokalizowanego w raftach lipidowych i kaweolach błon komórkowych, sprzężonego z białkiem G [6]. Metabotropowy receptor PAF jest zbudowany z 342 aminokwasów (39 kDa), zgrupowanych w 7 transbłonowych domen. Jego N-końcowy fragment zlokalizowany jest na zewnątrz błony komórkowej, natomiast C-końcowy fragment umieszczony jest w cytoplazmie, gdzie receptor ten wiąże nieaktywne podjednostki białka G [7]. Przyłączenie PAF-u jako liganda do białka receptorowego powoduje wymianę GDP obecnego w białku G w podjednostce  $\alpha$  na GTP i aktywację całego kompleksu. Dochodzi wówczas do oddysocjowania aktywnej podjednostki  $\alpha$  z kompleksu, a w efekcie czego do aktywacji fosfolipazy C. Dalszy przepływ sygnału opiera się na hydrolizie fosfatydyloinozytolo-4,5-bis-fosforanu zawartego w błonie komórkowej, w wyniku czego dochodzi do uwolnienia diacyloglicerolu (DAG) i inozytolo-tris-fosforanu ( $IP_3$ ) [8]. Każdy z tych produktów ma charakter wtórny przekaźnika sygnału.  $IP_3$  dyfunduje z błony komórkowej do cytoplazmy i ulega wiązaniu z receptorem błonowym retikulum endoplazmatycznego, powodując uwolnienie jonów  $Ca^{2+}$  ze zbiorników siateczki śródplazmatycznej i zwiększenie ich stężenia w cytoplazmie [9]. Następuje przebudowa mikrotubul oraz oddziaływanie na wewnątrzkomórkowe białka kurczliwe, co prowadzi do skurczu komórek. PAF wielokrotnie silniej niż histamina lub bradykinina kurczy mięśnie gładkie naczyń krwionośnych i zwiększa przepuszczalności ściany naczyniowej [10]. Dodatkowo uwolnienie jonów  $Ca^{2+}$  aktywuje fosfolipazę A2, które generują kolejne wtórne przekaźniki, takie jak eikozanoidy czy kwas arachidonowy (ryc. 3). Z drugiej strony pozostały w błonie komórkowej DAG wiąże się z miejscem regulatorowym kinazy białkowej C powodując jej aktywację i zwiększenie stopnia ufosforylowania białek cytoplazmatycznych, a przez to aktywację kolejnych szlaków związanych m.in. z kinazami MAP [11].

PAF jest w odpowiedzialny za wiele objawów reakcji alergicznych m.in. aktywację płytek krwi, wzrost przepuszczalności naczyń krwionośnych, skurcz naczyń i skurcz oskrzeli. W drogach oddechowych PAF powoduje skurcz mięśni gładkich, zwiększa wytwarzanie śluzu i gromadzenie eozynofili w drzewie oskrzelowym [12], podczas gdy w przewodzie pokarmowym wzmaga skurcz mięśni gładkich (głównie w żołądku) [13]. Przez obkurczenie naczyń krwionośnych w nerkach PAF doprowadza do obniżenia przesączania kłębuszkowego i zmniejszenia objętości

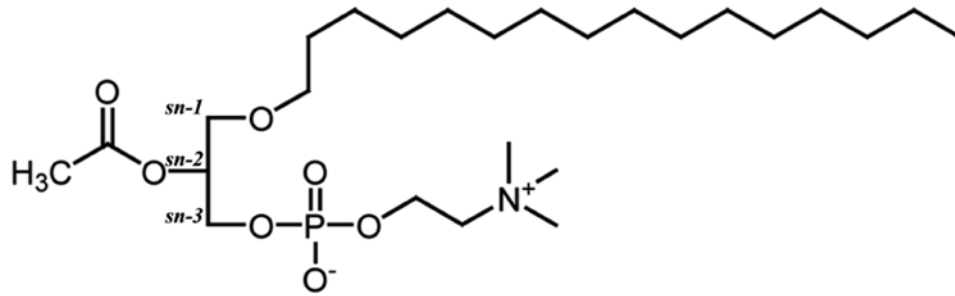
moczu, co wtórnie nasila wydzielanie przez aparat przykłębuszkowy prostaglandyn [14]. Działa także chemotaktycznie i aktywująco na monocyty i neutrofile. Częsteczką PAF może zapoczątkować cały proces zapalny [15]. Ponadto, wydzielana jest ona przez komórkę jajową po zapłodnieniu i odgrywa ważną rolę w implantacji jaja w ścianie macicy. Nasila również amplitudę i rytmiczność czynności skurczowej macicy podczas porodu [16]. W niskich stężeniach (240-285 pg/ml) PAF powoduje poszerzenie i zwiększenie przepuszczalności żyłek, aktywację leukocytów ze zwiększeniem zużycia tlenu, ich chemotaksję i degranulację. Jest również produkowany w dużych ilościach w płucach płodu w późnym okresie ciąży i stymulując skurcze, zapobiega zapadaniu się płuc u noworodka [17]. Dodatkowo w układzie krwiotwórczym powoduje zmianę kształtu płytek krwi, nasila uwalnianie tromboksanu oraz wzmaga odczyn zlepek i agregację płytek przez odsłonięcie miejsc przyłączenia fibrynogenu [18].

### Acetylohydrolazy PAF-u

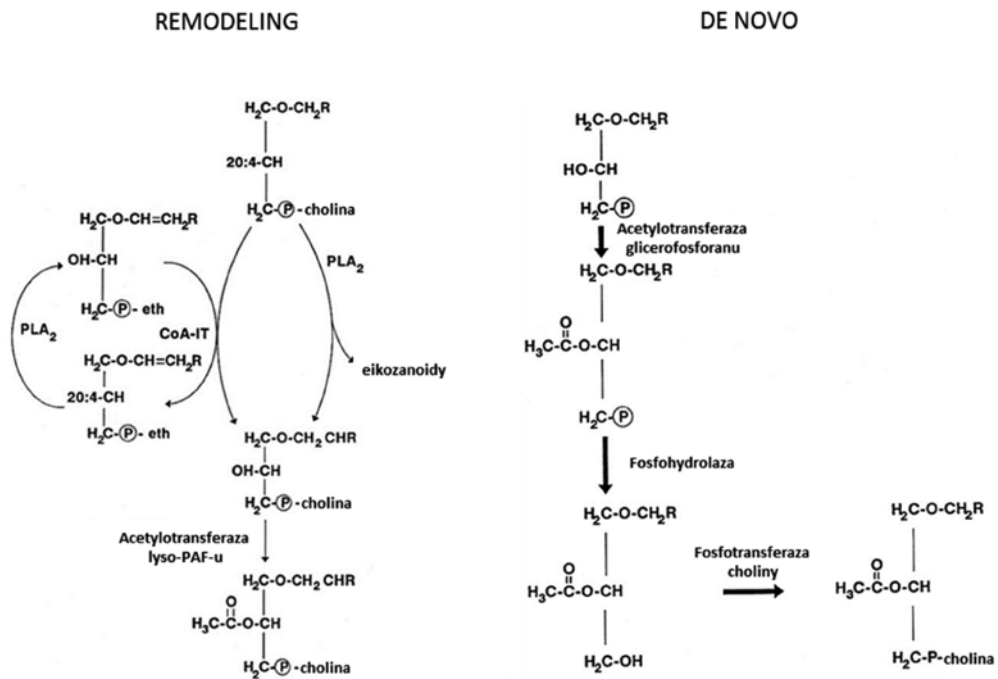
Czynnik PAF charakteryzuje się szerokim zakresem działania, dlatego wszystkie drogi sygnalizacyjne, w których bierze on udział muszą być stale kontrolowane. Za modulowanie stanów zapalnych, w których uczestniczy PAF odpowiedzialne są acetylohydrolazy PAF-u, które katalizują degradację tego czynnika.

Acetylohydrolazy PAF-u (PAF-AH) są enzymami, które wysoce selektywnie rozkładają pochodne kwasów tłuszczowych, przez co bezpośrednio wpływają na ich poziom, dzięki czemu zapewniają organizmowi utrzymanie homeostazy. Nazwa „acetylohydrolaza PAF-u” odnosi się do niewielkiej grupy enzymów, które należą do rodziny fosfolipaz. Spośród innych enzymów rozkładających fosfolipidy, PAF-AH wyróżniają się wysoką specyficznością katalizowanych reakcji. Jak dotąd zidentyfikowano i opisano 4 rodzaje tych enzymów. Dwa z nich należą do fosfolipaz A2 grupy VII. Pierwsza acetylohydrolaza, znana jako fosfolipaza zależna od lipoprotein (ang. *lipoprotein-associated phospholipase A2*; Lp-PLA2 lub PLA<sub>2</sub>G7; w związku z jej pozycją w rodzinie enzymów PLA<sub>2</sub>) występuje przede wszystkim w osoczu i jest odpowiedzialna za katalizowanie reakcji rozkładu PAF-u we krwi, do produktów nieaktywnych biologicznie [19]. Jak dotąd silną ekspresję PLA<sub>2</sub>G7 odnotowano w białych komórkach krwi, tkance mózgowej oraz białej tkance tłuszczowej [20]. Druga acetylohydrolaza, opisana jako PAF-AH typu 2 (PAF-AH2) występuje w tkankach miękkich zawierających dużą ilość komórek pochodzenia epitelialnego (tj. w wątrobie, nerkach, jądrach oraz w niedużym stopniu w mózgu). Analiza sekwencji DNA genów PLA<sub>2</sub>G7 oraz PAF-AH2 wykazuje wyższą analogię w stosunku do genów esterazy i neutralnych lipaz niż w stosunku do pozostałych fosfolipaz [21].

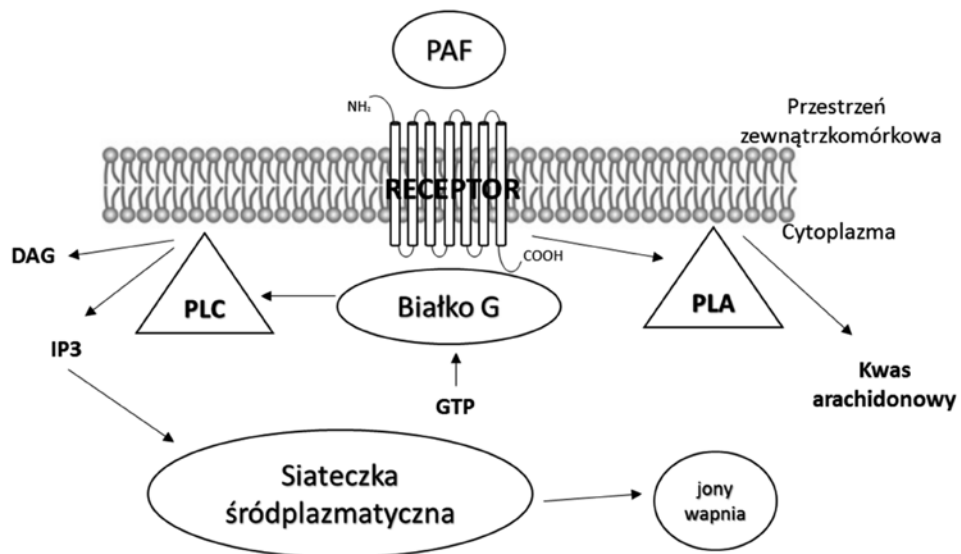
Kolejne dwie izoformy enzymu PAF-AH zaliczane są do fosfolipaz A2 grupy VIII. Ich struktura i układ aminokwasów jest bardziej zbliżony do pozostałych fosfolipaz niż w przypadku dwóch pierwszych enzymów. Stwierdzono, że w warunkach fizjologicznych enzym ten jest ulokowany równomiernie na terenie całego cytozolu we wszystkich typach komórek, jednak podczas stresu oksydacyjnego dochodzi do jego migracji w pobliże błony komórkowej



Ryc. 1. Struktura chemiczna PAF-u



Ryc. 2. Drogi syntezy PAF-u



Ryc. 3. Model budowy i aktywacji receptora PAF

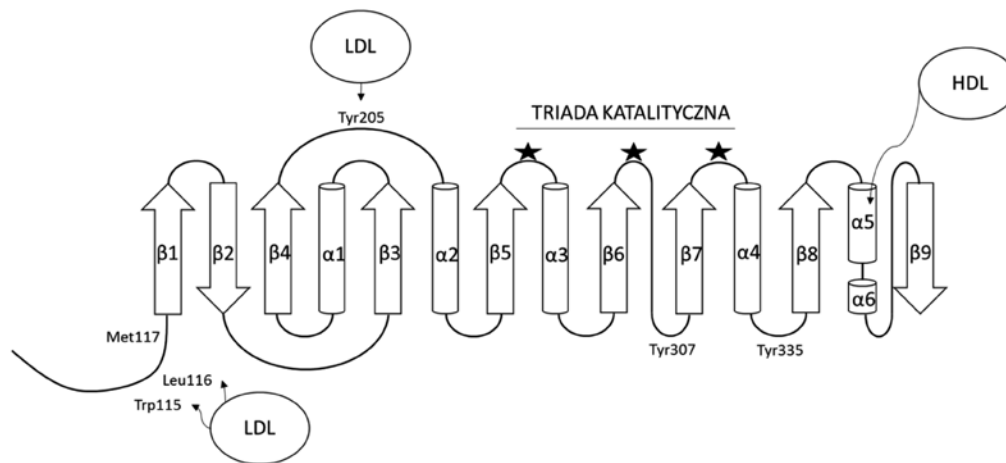
[22]. Taka lokalizacja, zwiększa aktywność enzymów zapewniając bliskość potencjalnych substratów.

PAF-AH jest enzymem niezależnym od jonów wapnia, o masie 45 kDa, obecnym w osoczu oraz w cytoplazmie w formie aktywnej. Cząsteczka PAF-AH jest białkiem sekrecyjnym składającym się z poprzepłatanych ze sobą 6  $\alpha$ -helis i 9  $\beta$ -harmonijek. W centrum aktywnym PAF-AH znajduje się tzw. triada aminokwasów aktywnych, w której skład wchodzi reszty aminokwasowe: seryny (S273), asparaginianu (D296) oraz histydyny (H351) (ryc. 4). Układ liniowy tych aminokwasów oraz ich orientacja przestrzenna w konformacji  $\alpha$  i  $\beta$  pozwala na katalizę reakcji hydrolizy pochodnej lipidowej, co jest charakterystyczne dla lipaz i esteraz serynowych [23].

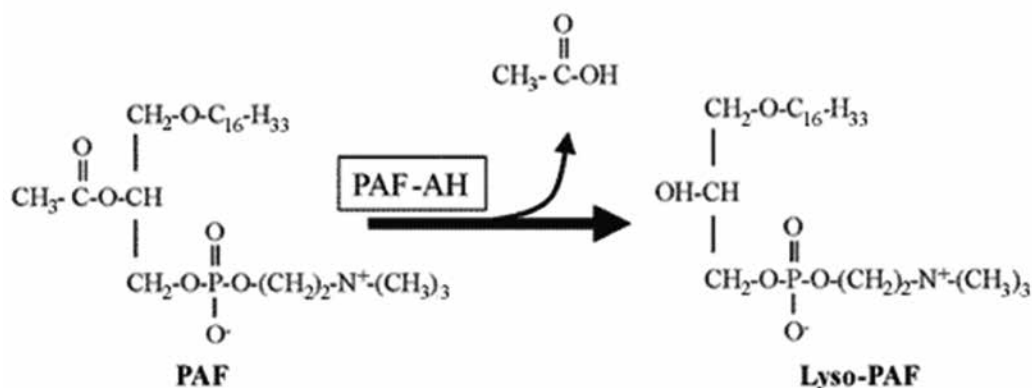
Uważa się, że aktywność PAF-AH jest bardzo wysoce selektywna. Każda cząsteczka enzymu odpowiedzialna jest za katalizowanie reakcji rozkładu PAF-u, poprzez hydrolizę grupy acetylowej w pozycji *sn*-2 z wytworzeniem produktów biologicznie nieaktywnych: lizo-PAF-u i octanu (ryc. 5) [24]. Z drugiej strony wszystkie PAF-AH mogą hydrolizować także grupy acetylowej innych fosfolipidów w pozycji *sn*-2 do długości 5-6 atomów węgla. Jednak ograniczenia długości hydrolizowanej grupy są tracone, jeśli w budowie cząsteczki pojawiają się utlenione grupy funkcyjne (aldehydowe lub karboksylowe). W takich przypadkach PAF-AH może katalizować reakcje hydrolizy fosfolipidu za-

wierającego łańcuch nawet do 18 reszt węglowych [25]. Dotychczasowe badania wskazują, że cząsteczki PAF-AH wykazują całkowity brak aktywności wobec fosfolipidów błonowych z niemodyfikowanymi długołańcuchowymi *sn*-2 resztami [26].

Jedną z funkcji PAF-AH jest degradacja cząsteczek sygnalizacyjnych powstałych w związku z utlenieniem fosfolipidów. Związki te mogą być generowane zarówno podczas stresu oksydacyjnego, jak i podczas fizjologicznych przemian tlenowych. W związku z podwyższoną aktywnością PAF-AH w stresie oksydacyjnym odnotowano obniżenie poziomu nienasyconych kwasów tłuszczowych z jednoczesnym wytworzeniem produktów hydrolizy fosfatydylocholicy [5]. Paradoksalnie PAF-AH jest enzymem wysoce podatnym na oksydacyjne modyfikacje, które prowadzą do jego inaktywacji. Czynniki takie jak metale ciężkie, reaktywne formy tlenu, czy ksenobiotyki zawarte w dymie papierosowym silnie hamują aktywność PAF-AH w osoczu. Oksydacyjne modyfikacje PAF-AH wiążą się z jednej strony z nieodwracalnym utlenieniem aminokwasów w centrum aktywnym enzymu, a co za tym idzie z akumulacją aktywnego PAF-u w osoczu. Z drugiej strony, cząsteczka PAF-AH zawiera szczególnie podatne na utlenienie (ze względu na chemiczną budowę i lokalizację) tyrozynowe reszty aminokwasowe w pozycjach 307 i 335 oraz resztę metioniny w pozycji 117. Ich utlenienie prowadzi do zmiany konfor-



Ryc. 4. Budowa acetylohydrolazy PAF-u z zaznaczeniem lokalizacji funkcyjnych reszt aminokwasowych



Ryc. 5. Reakcja hydrolizy PAF-u do octanu i lyso-PAF-u

macji enzymu i jednoczesną jego inaktywację. Dodatkowo utlenienie reszty metioniny w pozycji 117 prowadzi nie tylko do zmiany konformacji, ale także może prowadzić do silniejszego związania PAF-AH z cząsteczką lipoproteiny (schemat 4) [27].

Źródłem PAF-AH w osoczu w głównej mierze są makrofagi. Badania wskazują, że w procesie dojrzewania monocytów dochodzi do silnego (zależnie od stopnia różnicowania komórek) wzrostu poziomu PAF-AH mRNA i sekrecji dużych ilości aktywnego enzymu do krwi. Stwierdzono, że za wzmożoną sekrecję PAF-AH w czasie stresu odpowiedzialny jest głównie wzrost poziomu substratu (PAF-u). Jednak wydzielanie PAF-AH jest także regulowane przez szereg egzogennych stymulantów takich jak cytokiny, czy hormony steroidowe. Liczne czynniki, takie jak IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , GM-CSF, M-CSF, LPS, a także interleukiny IL-1 $\beta$ , IL-4 i IL-6 znacząco stymulują syntezę i sekrecję PAF-AH z makrofagów, czy dojrzewających monocytów [28]. W przypadku komórek białaczki promielocytowej (HL-60) odnotowano, że związki takie jak deksametazon, czy przeciwzapalne glikokortykoidy także powodują wzrost uwalniania PAF-AH [29]. Istnieją jednak także doniesienia, że czynniki prozapalne (IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) mogą zmniejszać uwalnianie PAF-AH przez makrofagi [30].

W ludzkim osoczu PAF-AH może występować w formie aktywnej związanej z różnymi lipoproteinami. Za przyłączenie PAF-AH do lipoprotein w największym stopniu odpowiedzialna jest tyrozyna (Y205), jednak PAF-AH może tworzyć mniej trwałe kompleksy z lipoproteinami także poprzez reszty leucyny (116) i tryptofanu (115). W fizjologicznych stężeniach PAF-u cząsteczki acetylohydrolazy są związane w 70-80% z lipoproteinami o niskiej gęstości (LDL) lub w 20-30% w formie kompleksu z lipoproteinami o wysokiej gęstości (HDL). W przypadku kompleksów z HDL, cząsteczka lipoproteiny blokuje dostęp do miejsca aktywnego enzymu, uniemożliwiając tym samym hydrolizę PAF-u. Jednak w warunkach stresu oksydacyjnego enzym bez przeszkód może być przenoszony na cząsteczkę LDL [24].

PAF-AH jest przede wszystkim odpowiedzialna za tłumienie stanu zapalnego poprzez rozkład PAF-u. Zarówno stosowanie leków przeciwzapalnych, czy cytokin powoduje obniżenie aktywności PAF-AH, podczas gdy po-

dawanie LPS lub innych substancji prozapalnych stymuluje sekrecję tego enzymu [31]. Na szczególną rolę PAF-AH w utrzymywaniu homeostazy organizmu wskazują także doświadczenia przeprowadzane na myszach, którym podawano rekombinowany enzym. Wykazano, że PAF-AH znacząco zmniejsza śmiertelność u zwierząt z posocznicą [32]. Również dojelitowe wprowadzanie rekombinowanego enzymu zmniejsza częstość występowania martwicy jelita cienkiego i zasięg stanu zapalnego tkanki w modelach ostrego zapalenia trzustki. Iniekcja dootrzewnowa rekombinowanego PAF-AH zmniejsza stres oksydacyjny i śmiertelność komórek wątroby w przypadku zatrucia paracetamolem [33]. Zwierzęta homozygotyczne z mutacją genu dotyczącą centrum aktywnego PAF-AH wykazują większą zachorowalność na choroby sercowo-naczyniowe i zakrzepowe [20]. Dodatkowo, w przypadku zwierząt z miażdżycą podawanie egzogennego PAF-AH obniża poziom wskaźników zapalnych oraz prowadzi do opóźnienia uszkodzenia naczyń - zmniejsza adhezję monocytów i zapobiega osadzaniu się płytek miażdżycowych [34]. Należy podkreślić, że powyższe zmiany następują bez zniesienia hipercholesterolemii u zwierząt, pokazując tym samym, że to stany zapalne, a nie ilość krążących lipidów są podstawą progresji choroby miażdżycowej [34]. Tak więc w przypadku miażdżycy PAF-AH wykazuje podwójnie korzystne działanie - uwalnia akumulowane w płytkach miażdżycowych lipidowe pochodne i inaktywując PAF, zmniejsza stan zapalny.

PAF oraz związki o podobnej budowie mogą także indukować apoptozę na drodze niezależnej od swoich receptorów, np. poprzez akumulację cyklin, aktywację proapoptotycznego białka Bid lub nagromadzenie utlenionych odciętych krótkich fragmentów lipidów. Krótkie łańcuchy fosfolipidów po przedostaniu się do mitochondrium powodują depolaryzację błon oraz uszkodzenie tych organeli. Prowadzi to do aktywacji kaspaz i rozpoczęcia procesu apoptozy. W związku z powyższym PAF-AH, zarówno osoczowa, jak i wątrobowa, poprzez hydrolizę PAF-u blokuje proces apoptozy [35].

Różnorodne działanie produktów reakcji katalizowanych przez fosfolipazy, może być podstawą do poszukiwania nowych dróg w farmakoterapii wielu schorzeń [15].

## Piśmiennictwo

1. Zhu T, Gobeil F, Vazquez-Tello A i wsp. Intracrine signaling through lipid mediators and their cognate nuclear G-protein-coupled receptors: a paradigm based on PGE2, PAF, and LPA1 receptors. *The Nucleus: A Cell Within A Cell. Can J Physiol Pharmacol* 2006; 84: 377-91.
2. Prescott SM, Zimmerman GA, Stafforini DM, McIntyre TM. Platelet-activating factor and related lipid mediators. *Annu Rev Biochem* 2000; 69: 419-45.
3. 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: 72-6.
4. McManus LM, Woodard DS, Deavers SI, Pinckard RL. PAF molecular heterogeneity: pathobiological implications. *Lab Invest* 1993; 69: 639-50.
5. Bazan NG. Synaptic lipid signaling: significance of polyunsaturated fatty acids and platelet-activating factor. *J Lipid Res* 2003; 44: 2221-33.
6. Bussolino F, Silvagno F, Garbarino G i wsp. Human endothelial cells are targets for platelet-activating factor (PAF). Activation of alpha and beta protein kinase C isozymes in endothelial cells stimulated by PAF. *J Biol Chem* 1994; 269: 2877-86.
7. Montrucchio G, Alloati G, Camussi G. Role of platelet-activating factor in cardiovascular pathophysiology. *Physiol Rev* 2000; 80: 1669-99.
8. Pethó G, Reeh PW. Sensory and signaling mechanisms of bradykinin, eicosanoids, platelet-activating factor, and nitric oxide in peripheral nociceptors. *Physiol Rev* 2012; 92: 1699-775.
9. Axelrod J, Burch RM, Jelsema CL. Receptor-mediated activation of phospholipase A2 via GTP-binding proteins: arachidonic acid and its metabolites as second messengers. *Trends Neurosci* 1988; 11: 117-23.

10. Numata T, Hanazawa T, Konno A i wsp. Comparative role of peptide leukotrienes and histamine in the development of nasal mucosal swelling in nasal allergy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108: 467-73.
11. Penna C, Bassino E, Alloatti G. Platelet activating factor: the good and the bad in the ischemic/reperfused heart. *Exp Biol Med* 2011; 236: 390-401.
12. Kroegel C, Yukawa T, Dent G i wsp. Stimulation of degranulation from human eosinophils by platelet-activating factor. *J Immunol* 1989; 142: 3518-26.
13. Wallace JL, Steel G, Whittle BJ i wsp. Evidence for platelet-activating factor as a mediator of endotoxin-induced gastrointestinal damage in the rat. Effects of three platelet-activating factor antagonists. *Gastroenterology* 1987; 93: 765-73.
14. Jung WK, Lee CM, Lee DS i wsp. The 15-deoxy- $\delta$ 12, 14-prostaglandin J2 inhibits LPS stimulated inflammation via enhancement of the platelet activating factor acetylhydrolase activity in human retinal pigment epithelial cells. *Int J Mol Med* 2014; 33: 449-56.
15. Marathe GK, Pandit C, Lakshmikanth CL i wsp. To hydrolyze or not to hydrolyze: the dilemma of platelet-activating factor acetylhydrolase. *J Lipid Res* 2014; 55: 1847-54.
16. Cavanagh AC. Identification of early pregnancy factor as chaperonin 10: implications for understanding its role. *Rev Reprod* 1996; 1: 28-32.
17. Hoffman DR, Truong CT, Johnston JM. Metabolism and function of platelet-activating factor in fetal rabbit lung development. *Biochim Biophys Acta* 1986; 879: 88-96.
18. Bennett JS, Vilaire G, Burch JW. A role for prostaglandins and thromboxanes in the exposure of platelet fibrinogen receptors. *J Clin Invest* 1981; 68: 981-7.
19. Wootton PTE, Stephens JW, Hurel SJ i wsp. Lp-PLA2 activity and PLA2G7 A379V genotype in patients with diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2006; 189: 149-56.
20. McIntyre TM, Prescott SM, Stafforini DM. The emerging roles of PAF acetylhydrolase. *J Lipid Res* 2009; 50: S255-S259.
21. Tjoelker LW, Eberhardt C, Unger J i wsp. Plasma platelet-activating factor acetylhydrolase is a secreted phospholipase A2 with a catalytic triad. *J Biol Chem* 1995; 270: 25481-7.
22. Matsuzawa A, Hattori K, Aoki J i wsp. Protection against oxidative stress-induced cell death by intracellular platelet-activating factor-acetylhydrolase II. *J Biol Chem* 1997; 272: 32315-20.
23. Arai H, Koizumi H, Aoki J, Inoue K. Platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH). *J Biochem* 2002; 131: 635-40.
24. Stafforini DM. Biology of Platelet-activating Factor Acetylhydrolase (PAF-AH, Lipoprotein Associated Phospholipase A2). *Cardiovasc Drugs Ther* 2009; 23: 73-83.
25. Stremmer KE, Stafforini DM, Prescott SM, McIntyre TM. Human plasma platelet-activating factor acetylhydrolase: oxidatively-fragmented phospholipids as substrates. *J Biol Chem* 1991; 266: 11095-103.
26. Ho YS, Sheffield PJ, Masuyama J i wsp. Probing the substrate specificity of the intracellular brain platelet-activating factor acetylhydrolase. *Protein Eng* 1999; 12: 693-700.
27. MacRitchie AN, Gardner AA, Prescott SM, Stafforini DM. Molecular basis for susceptibility of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase to oxidative inactivation. *FASEB J* 2007; 21: 1164-76.
28. Al-Darmaki S, Schenkein HA, Tew JG, Barbour SE. Differential expression of platelet-activating factor acetylhydrolase in macrophages and monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 2003; 170: 167-73.
29. Okumura KK, Sagawa N, Ihara Y i wsp. Cortisol and TGF-beta inhibit secretion of platelet-activating factor-acetylhydrolase in a monocyte-macrophage model system. *Mol Hum Reprod* 1997; 3: 927-32.
30. Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 31-47.
31. Gomes RN, Bozza FA, Amancio RT i wsp. Exogenous platelet-activating factor acetylhydrolase reduces mortality in mice with systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Shock* 2006; 26: 41-9.
32. Endo S, Inada K, Yamashita H i wsp. Platelet-activating factor (PAF) acetylhydrolase activity, type II phospholipase A2, and cytokine levels in patients with sepsis. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1994; 83: 289-95.
33. Grypioti AD, Kostopanagiotou G, Mykoniatis M. Platelet-activating factor inactivator (rPAF-AH) enhances liver's recovery after paracetamol intoxication. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2580-90.
34. Theilmeyer G, De Geest B, Van Veldhoven PP i wsp. HDL-associated PAF-AH reduces endothelial adhesiveness in apoE2/2 mice. *FASEB J* 2000; 14: 2032-9.
35. Hirashima Y, Ueno H, Karasawa K i wsp. Transfection of the plasma-type platelet-activating factor acetylhydrolase gene attenuates glutamate-induced apoptosis in cultured rat cortical neurons. *Brain Res* 2000; 885: 128-32.