



BP1FA1 протеинът като бъдеща част от диагностично-терапевтичната стратегия на хроничния риносинуит

*BP1FA1 Protein: An essential ingredient to the future of the
Diagnostic Therapeutic strategy for Chronic Rhinosinusitis*

Хаджиев Ю., Йорданов С., Тодоров Сп., Вълчева С.

УМБАЛ „Царица Йоанна–ИСУЛ“ ЕАД, гр. София, МУ София – Катедра по УНГ–болести УМБАЛ

Hadzhiev Y., Yordanov S., Todorov Sp., Valcheva S.

UMHAT „Tzaritza Yoanna–ISUL“, Sofia, Medical University Sofia – ENT Department

Резюме

Върху лигавицата на носа и околоносните кухини непрекъснато се извършват сложни процеси на взаимодействие между макроорганизма и голям брой патологични микроорганизми. Един от основните механизми на противодействие на мукозата са секреторните протеини (9). Типичен техен представител е BP1FA1 протеинът (bactericidal/permeability-increasing protein fold-containing family member A1). Той е мултифункционален протеин с разнообразни дефензивни механизми. Нарастват проучванията по отношение на ролята му при хроничния риносинуит. Разработват се експериментални лекарства за лечение на хронични заболявания на горните дихателните пътища на базата на BP1FA1.

Summary

A number of complex processes of interaction between the macroorganism and a great deal of pathological microorganisms take place in the mucosa of the nasal and paranasal sinuses. One of the primary mechanisms of the mucosa counteraction is utilizing the secretion proteins (9). The BP1FA1 (bactericidal/permeability-increasing protein fold-containing family member A1) protein is a characteristic representative of this group. It is a multifunctional protein with various defensive mechanisms. Recently, there has been an upraise in research regarding the BP1FA1 role when treating chronic rhinosinusitis. Experimental drugs for treating chronic diseases of the upper respiratory tract are being developed based on BP1FA1.

В процеса на дишане човешкият организъм ежедневно влиза в контакт с голям брой патогени. Въпреки това не винаги настъпва инфекциране, защото дихателните пътища притежават защитни механизми (1). Първата бариера представлява мукуцилиарния клирънс-комплекс от цилиите на епителните клетки и повърхностната течност над епитела. Ресничките придвижват секретите към устната кухина, откъдето се преглъщат. В тази неспецифична имунна защита участват и различни протеини от повърхностната течност. Един от тях е BP1FA1 протеинът. За първи път е описан през 2000 год. Секретира се от мукозните клетки на слюнчените жлези и субмукозните клетки на

В процеса на дишане, човешкият организъм идва в контакт с голям брой патогени дневно. Въпреки тази близост, защитните механизми на дихателния тракт предотвратяват инфекцията в всяко едно време. (1). Първата линия на защита е мукоцилиарният комплекс, който идва от цилиите на епителните клетки и течността над епитела. Цилиите транспортират секретите в устната кухина, където те се поглъщат. Различни протеини от течността също участват в тази неспецифична имунна защита. Един от тях е BP1FA1 протеинът. Той е описан за първи път през 2000 г. Секретира се от мукозните клетки на слюнчените жлези и субмукозните клетки на

дихателните пътища. Представен е много добре в лигавицата на околоносните кухини и средното ухо при нормално физиологично състояние на организма.

BP1FA1 потиска бактериалния растеж. Оказва инхибиращ ефект върху епителния натриев канал и така намалява вискозитета на мукуса (6,7). По този начин се подобрява почистването на лигавицата. Ефективният мукуцилиарен клирънс предотвратява образуването на бактериални биофилми върху повърхността на мукозата. Биофилмите са мултибактериални колонии, прикрепени към лигавицата (4). Отличават се с антибиотична полирезистентност. В наши дни все повече надделява мнението, че хроничните възпалителни заболявания на параназалните синуси са биофилм инфекции. Установена е понижена експресия на BP1FA1 при хроничен риносинусит (ХРС) (3).

Възможна е връзка между намалените нива на BP1FA1 експресия при ХРС и Lund-Mackay метода, който е широко използван за КАТ оценка на болните с ХРС (5). КАТ е много полезно образно изследване за оценка състоянието на синусите при пациенти с ХРС, особено преди хирургичната интервенция. Lund и Mackay са предложили ринологична стадираща система. Тя се базира на формиране на определен брой точки от радиологичното изследване, което позволява ефективна оценка на тежестта на ХРС. Lund-Mackay score (LMS) е доказан ефективен метод, лесно приложим в клиничната практика.

Какво представлява Lund-Mackay CT Scoring? (LMS)

Лявата или дясната група синуси се разделя на 6 части, които включват максиларен синус, предни етмоидални клетки, задни етмоидални клетки, сфеноидален синус, фронтален синус и остиомеатален комплекс. Тежестта на възпалението на синусната мукоза или наличието на течна колекция се оценяват съответно с 0 (напълно просветлен синус), 1 (частично засенчен), 2 (напълно засенчен). Леко изразено задебеляване на лигавицата без течна колекция се оценява с 0; леко изразено задебеляване на лигавицата с течна колекция, която предизвиква частично засенчване, се оценява с 1; умерено

It is also common in the mucosa in the paranasal sinuses and the middle ear when the organism is in a normal physiological condition.

The BP1FA1 protein suppresses bacterial growth. It also has an inhibitory effect on the epithelial sodium canal, thus decreasing the viscosity of the mucous (6, 7). The effective mucociliary clearance prevents the development of bacterial biofilms on the surface of the mucosa. Biofilms are multibacterial colonies attached to the mucosa (4). They are characterized by antibiotic poly-resistance. Nowadays, the opinion that chronic inflammatory diseases of the paranasal sinuses are in fact biofilm infections is gaining popularity. A reduced expression of the BP1FA in chronic rhinosinusitis has been established (3).

It is possible that there is a connection between the reduced levels of BP1FA1 expression in people suffering from chronic rhinosinusitis and the Lund-Mackay method, which is commonly used for CT evaluation of the patients with CRS (5). CT scan is a very useful visual analysis for determining the condition of the sinuses of patients with CRS especially before surgical interventions. Lund and Mackay proposed a rhinology staging system. It is based on forming a particular number of scores of the radiological analysis, which gives the opportunity to provide an effective evaluation of the progress of CRS. Lund-Mackay score (LMS) is a method proven to be effective and easily applied in clinical practice.

What is the Lund-Mackay CT Scoring? (LMS)

The left and right groups of sinuses are divided into six parts which are the maxillary sinus, anterior ethmoid cells, posterior ethmoid cells, sphenoid sinus, frontal sinus and ostiomeatal complex. The progress of the infection of the sinus mucosa or the presence of liquid collection is evaluated respectively with a 0 (completely transparent sinus), 1 (partially shadowed), 2 (completely shadowed). A slight thickening of the mucosa, without liquid collection to cause partial shadowing, is given 1; moderate or significant thickening of the mucosa, without liquid collection to cause partial shadowing, is given 1. The ostiomeatal complex is evalu-



или тежко изразено задебеляване на лигавицата без течна колекция, което предизвиква частично засенчване, се оценява с 1. Остиомеаталният комплекс се оценява или 0 (без обструкция) или с 2 (с наличие на обструкция), защото е трудно да се опише състоянието на комплекса чрез някакво определено степенуване. Точките от всеки синус и точките от билатералните остиомеатални комплекси се събират, формират тогавашния LMS. Lund-Mackay CT Scoring може да варира от 0 (всички синуси са напълно просветлени) до 24 (всички синуси са напълно засенчени). Също така имаме и унилатерален LMS, който може да варира от 0 до 12.

Все още е въпрос за обсъждане дали само КАТ на синуси може да се използва като прогностичен маркер за резултатите от оперативната намеса, или нуждата от реоперация. Всъщност причините за повторна хирургия на синусите са многообразни. Оперативната интервенция сама по себе си може да доведе до нуждата от ревизия. Например запазването или разширяването на естествения остиум на максиларния синус по време на FESS (functional endoscopic sinus surgery) ще повлияе крайния резултат от операцията (8). Различният обем на операцията също ще доведе до различни промени в синусната мукоза и различна вероятност от повторна хирургична намеса. Напоследък като най-важен индикатор за дългосрочния резултат от операцията се приема хипотезата за „възпалителното натоварване“. Следователно намаляването на това „възпалително натоварване“ (например по определен начин чрез използване на рекомбинантен BPIFA1) при пациенти с по-радикална хирургична интервенция ще доведе до по-малка нужда от реоперация и до по-добър краен резултат (2). Лекарство на базата на BPIFA1 в бъдеще може да се използва за консервативно лечение на хроничен риносинусит, което да ограничи нуждата от използване на оперативни методи.

Към момента фармацевтичните проучвания са основно в направление за създаване на лекарство на базата на BPIFA1 против муковисцидоза. Към 2016 год. Spyryx Biosciences (USA) правят проучвания на нов медикамент, разработен на базата на BPIFA1, който представлява инхибитор на ENaC и се прилага при болни с муковисцидоза (10). Този препарат се разработва като инхалаторен медикамент. Той е термостабилен и осъществява много добър контакт със своя

ated at either 0 (no obstruction) or 2 (with obstruction) because it is difficult to describe the condition of the complex using a definite grading. The scores of each sinus and the scores of the bilateral ostio-meatal complexes are added up to form the total LMS. Lund-Mackay CT Scoring could vary from 0 (all sinuses are completely transparent) to 24 (all sinuses are completely shadowed). There is also a unilateral LMS, which varies from 0 to 12.

It is still a matter of discussion whether using only CT scan of sinuses is enough of a prognostic marker on the results of surgery or the need surgery to be redone. In fact, the reasons for redoing a surgery could be diverse. Surgical interventions themselves can lead to revision. For example, keeping or expanding the natural ostium of the maxillary sinus during a FESS (functional endoscopic sinus surgery) will affect the outcome of the surgery (8). The varied size of the surgery itself would also lead to various changes in the sinus mucosa and a different possibility of having to perform a surgery again. Recently, the hypothesis of „inflammatory load“ has been accepted as the most important indicator of a long-term result of a surgery. Therefore, the reduction of this „inflammatory load“ (e.g. another way of using recombinant BPIFA1) in patients undergone a more radical intervention, will lower the need of another surgery and improve the outcome of the initial one (2). A drug based on BPIFA1 could be used for conservative treatment of chronic rhinosinusitis in the future, which will bring down the need for invasive surgical methods.

Currently, pharmaceutical trials are mostly oriented to creating a drug based on BPIFA1 to treat Cystic fibrosis. Up until 2016, Spyryx Biosciences (USA) have been conducting trials on a new medicament based on BPIFA1 which is an inhibitor of ENaC and is given to subjects with cystic fibrosis (10). This preparation is being developed as an inhaled medicament. It is thermo stable and makes a very good contact with its targeted protein. It is also protease resistant. It does not penetrate through

таргетен протеин. Притежава добре изразена протеазна резистентност. Не преминава епителната бариера на ДП и не достига до бъбреците. По този начин не може да предизвика хиперкалиемия, както се наблюдава при някои малки молекули антагонисти на ЕНаК като амилорид. Наличието на такъв медикамент ще подобри значително качеството на живот на болните с евентуално увеличаване на преживяемостта им. Ефектът на такова лекарство по отношение на мукуцилиарния клирънс може да бъде използван при хроничния риносинусит. Например по този начин носната полипоза да бъде лекувана по медикаментозен път или пациентите постоперативно да бъдат поддържани свободни от рецидив, без употреба на кортикостероиди. Бъдещи проучвания върху мултифункционалния протеин BPIFA1 могат да разкрият нови аспекти на неспецифичния имунитет на дихателните пътища.

Много вероятно е BPIFA1 скоро да започне да се прилага като инхалаторен биопрепарат при редица хронични заболявания на горните и долните дихателни пътища. Предимствата на този инхалаторен медикамент ще бъдат минимизирането на системните нежелани реакции, по-дълъг период на терапевтично действие и добре изразено локално, тъканно действие.

the epithelial barrier of the respiratory tract and does not reach the kidneys. Thus, it does not cause hyperkalemia, as do some other small antagonist molecules of ENaC like amiloride.

The presence of such a medicament will significantly improve the patients' quality of life and possibly increase the chance of survival. The effect of such a drug regarding the mucociliary clearance could be used for chronic rhinosinusitis as well. For example, nasal polyposis could be treated with medical products instead of surgical methods, or post surgery patients could be kept recurrence free without employing corticosteroids.

Future research on the multifunctional BPIFA1 protein could reveal new aspects of the non-specific immunity of the respiratory tract.

It is highly likely that BPIFA1 will soon be applied to numerous chronic diseases of the upper and lower respiratory tract in the form of an inhaled biopreparation. The advantages of this inhaled medicament will be minimizing the unwanted system reactions, providing an extended period of therapeutic effect and a noticeable local tissue effect.

Литература

1. Kern RC, Conley DB, Walsh W, Chandra R, Kato A, Tripathi-Peters A, Grammer LC, Schleimer RP. Perspectives on the etiology of chronic rhinosinusitis: an immune barrier hypothesis. *Am J Rhinol.* 2008 Nov-Dec; 22(6):549-59.
2. Bassiouni A, Naidoo Y, Wormald PJ. When FESS fails: the inflammatory load hypothesis in refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2012; 122(2):460-466.
3. Seshadri S, Lin DC, Rosati M, Carter RG, Norton JE, Suh L, Kato A, Chandra RK, Harris KE, Chu HW, Peters AT, Tan BK, Conley DB, Grammer LC, Kern RC, Schleimer RP. Reduced expression of antimicrobial PLUNC proteins in nasal polyp tissues of patients with chronic rhinosinusitis. *Allergy.* 2012 Jul; 67(7):920-8.
4. Suh JD, Cohen NA, Palmer JN. Biofilms in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Feb; 18(1):27-31.
5. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 137(4):555-561.
6. Bernstein JM, Yankaskas JR. Increased ion transport in cultured nasal polyp epithelial cells. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994 Sep; 120(9):993-6.

References

1. Kern RC, Conley DB, Walsh W, Chandra R, Kato A, Tripathi-Peters A, Grammer LC, Schleimer RP. Perspectives on the etiology of chronic rhinosinusitis: an immune barrier hypothesis. *Am J Rhinol.* 2008 Nov-Dec; 22(6):549-59.
2. Bassiouni A, Naidoo Y, Wormald PJ. When FESS fails: the inflammatory load hypothesis in refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2012; 122(2):460-466.
3. Seshadri S, Lin DC, Rosati M, Carter RG, Norton JE, Suh L, Kato A, Chandra RK, Harris KE, Chu HW, Peters AT, Tan BK, Conley DB, Grammer LC, Kern RC, Schleimer RP. Reduced expression of antimicrobial PLUNC proteins in nasal polyp tissues of patients with chronic rhinosinusitis. *Allergy.* 2012 Jul; 67(7):920-8.
4. Suh JD, Cohen NA, Palmer JN. Biofilms in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Feb; 18(1):27-31.
5. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 137(4):555-561.
6. Bernstein JM, Yankaskas JR. Increased ion transport in cultured nasal polyp epithelial cells. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994 Sep; 120(9):993-6.



7. Bartlett JA, Gakhar L, Penterman J, Singh PK, Mallampalli RK, Porter E, et al. PLUNC: a multifunctional surfactant of the airways. *Biochem Soc Trans.* 2011; 39:1012–1016.
8. Myller J, Dastidar P, Torkkeli T, Rautiainen M, Toppila-Salmi S. Computed tomography findings after endoscopic sinus surgery with preserving or enlarging maxillary sinus ostium surgery. *Rhinology.* (2011;49(4):438–444.
9. Ganz T. Antimicrobial polypeptides. *J Leukoc Biol.* 2004 Jan; 75(1):34-8.
10. Fellner RC, Terryah S, Oddo J, Taylor J, Arendshorst W, Tarran R, and Christensen D. SPLUNC1 peptide-derivatives with increased efficacy and decreased renal side effects in vitro and in vivo. In: North American Cystic Fibrosis Conference. 2015; Phoenix, Arizona.
11. Varbanova S., D. Konov, Sp. Todorov, O. Stoyanov, V. Marinov. Clinical application of tympanometry in the topic diagnosis of hearing loss – A study from Bulgaria. *International Journal of Current Research and Academic Review*, vol. 3(5), 2015, May, (ISSN 2347-3215) (IF 1.215).
12. Hadjiev Y., Sp. Todorov, D. Konov, O. Stoianov, St. Yordanov. PLUNG proteins: A New Side of the Pathogenesis of Chronic Rhinosinuitis. *International Bulletin of Otorhinolaryngology*, XI, 2015, N 1, 5-10
7. Bartlett JA, Gakhar L, Penterman J, Singh PK, Mallampalli RK, Porter E, et al. PLUNC: a multifunctional surfactant of the airways. *Biochem Soc Trans.* 2011; 39:1012–1016.
8. Myller J, Dastidar P, Torkkeli T, Rautiainen M, Toppila-Salmi S. Computed tomography findings after endoscopic sinus surgery with preserving or enlarging maxillary sinus ostium surgery. *Rhinology.* (2011;49(4):438–444.
9. Ganz T. Antimicrobial polypeptides. *J Leukoc Biol.* 2004 Jan; 75(1):34-8.
10. Fellner RC, Terryah S, Oddo J, Taylor J, Arendshorst W, Tarran R, and Christensen D. SPLUNC1 peptide-derivatives with increased efficacy and decreased renal side effects in vitro and in vivo. In: North American Cystic Fibrosis Conference. 2015; Phoenix, Arizona.
11. Varbanova S., D. Konov, Sp. Todorov, O. Stoyanov, V. Marinov. Clinical application of tympanometry in the topic diagnosis of hearing loss – A study from Bulgaria. *International Journal of Current Research and Academic Review*, vol. 3(5), 2015, May, (ISSN 2347-3215) (IF 1.215).
12. Hadjiev Y., Sp. Todorov, D. Konov, O. Stoianov, St. Yordanov. PLUNG proteins: A New Side of the Pathogenesis of Chronic Rhinosinuitis. *International Bulletin of Otorhinolaryngology*, XI, 2015, N 1, 5-10

