

Título: LA RESPUESTA DE LA PLAQUETA A LA ASPIRINA DETERMINA LA CAPACIDAD APOPTÓTICA PLAQUETAR

Nombre: Gascon Hove, Martin

Universidad: Universidad Complutense de Madrid

Departamento: Comisión Académica del Programa

Fecha de lectura: 26/10/2020

Programa de doctorado: Programa de Doctorado en Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas por la Universidad Complutense de Madrid

Dirección:

> **Director:** ANTONIO LÓPEZ FARRÉ

> **Director:** JOSE JAVIER ZAMORANO LEON

Tribunal:

> **presidente:** MIGUEL ÁNGEL GARCÍA FERNANDEZ

> **secretario:** LAURA MORENO GUTIÉRREZ

> **vocal:** RICARDO JOSÉ BOSCH MARTÍNEZ

> **vocal:** JUAN CARLOS PORRES CUBERO

> **vocal:** JOSÉ MANUEL GARCÍA GARCÍA

Descriptor:

> CARDIOLOGIA

> PATOLOGIA CARDIOVASCULAR

El fichero de tesis ya ha sido incorporado al sistema

> <https://eprints.ucm.es/id/eprint/49548/>

Localización: E-PRINTS COMPLUTENSE

Resumen: La aspirina, o ácido acetilsalicílico (AAS), es el antiagregante más prescrito en la prevención primaria de accidentes cardio- y cerebrovasculares en un amplio rango de la población. Ha demostrado reducir la mortalidad por infarto de miocardio un 20 % tras cinco semanas de tratamiento. Sin embargo, hasta un 70 % de los pacientes presenta una respuesta antiagregante pobre que se denomina síndrome de resistencia a la aspirina, cuya etiología es multifactorial y no del todo conocida. En nuestro estudio se trabajó con partículas platelet-like (PPL) derivadas de células Meg-01 estimuladas. Entre los objetivos figuraban determinar si megacariocitos estimulados generan plaquetas diferentes en presencia o ausencia de AAS (en relación con moléculas asociadas a los mecanismos de estimulación e inhibición plaquetarios y proteínas asociadas al estado oxidativo), evaluar si en presencia de AAS se generan plaquetas distintas en relación con mecanismos proapoptóticos, analizar si en plaquetas sensibles y resistentes al AAS existen diferencias en la expresión de proteínas relacionadas con la apoptosis y establecer en un situación de estimulación plaquetar si puede existir

una activación distinta en función de la sensibilidad o resistencia al AAS. Inicialmente se compararon PPL expuestas y no expuestas al AAS, y se comprobó que la expresión del receptor del tromboxano (TX) A2 y el TXB2 eran similares, pero en los megacariocitos expuestos la expresión de óxido nítrico (ON) sintasa 3 y el contenido de nitritos y nitratos (medida indirecta del ON) era mayor, así como el contenido de Bak y Bax, proteínas proapoptóticas. En el grupo de PPL no expuestas se observó un aumento de la NADPH oxidasa y una reducción de la expresión de superóxido dismutasa mitocondrial, ambas también relacionadas con el estrés oxidativo. Esto podría sugerir que durante la estimulación de las células Meg-01 para formar nuevas plaquetas, la presencia de AAS promueve la génesis de plaquetas con un estado oxidativo reducido y una mayor capacidad antioxidante. Paradójicamente, los valores de caspasa 3 y citocromo c, ligados a la apoptosis, fueron similares en ambos grupos, lo que indicaría que las plaquetas neoformadas conservan una mayor maquinaria de apoptosis, pero los biomarcadores indicativos de ésta no se modifican. En una segunda parte del estudio se analizó si estos cambios también se observaban en pacientes sensibles y resistentes al AAS tratados crónicamente con éste. Las plaquetas sensibles mostraron un contenido mayor de Bax y de Bak, aunque la significación estadística desapareció tras ajustar la edad en el caso de Bax. Pero la presencia de caspasa 3 fue similar en ambos grupos. Se pensó en la posibilidad de que el estado apoptótico pudiera ocurrir bajo condiciones de apoptosis plaquetar facilitada, y se estudiaron PPL de pacientes sensibles y resistentes al AAS sometidas a máxima estimulación. En este caso, la actividad de la caspasa 3 y el citocromo c sí presentaron valores superiores en los pacientes sensibles. Todo ello sugeriría que las plaquetas sensibles al AAS pueden inducir con más facilidad su propia apoptosis, y así delimitan y controlan el crecimiento del trombo en situación de máxima actividad plaquetar mejor que las plaquetas resistentes. Con este trabajo demostramos que no hay diferencia en la producción de TXA2 o en la de su receptor comparando plaquetas incubadas en presencia y en ausencia de AAS. Aunque la presencia de éste hace que las plaquetas formadas de novo tengan una mayor capacidad de generar ON y que posean una maquinaria proapoptótica superior, los marcadores proapoptóticos no se modifican. Las plaquetas sensibles al AAS, en condiciones de no estimulación, expresan niveles mayores de proteínas proapoptóticas y conservan niveles semejantes de biomarcadores apoptóticos que las plaquetas resistentes. Sin embargo, en ambiente de máxima estimulación, sí presentan una mayor estimulación de dichos marcadores.