



Mecanismo de acción antiplaquetaria por guanosina vía incremento de los niveles de cAMP, y su efecto sobre trombosis y riesgo de sangrado

Fuentes E*, Alarcón M, Caballero J, Palomo I.

Laboratorio de Hematología e Inmunología, Facultad de Ciencias de la Salud; Centro de Bioinformática y Simulación Molecular, Universidad de Talca. CEAP, CONICYT-Regional, Gore Maule, R09I2001.

Introducción. Estudios epidemiológicos han demostrado el rol protector cardiovascular de una dieta saludable. El nucleósido guanosina se ha encontrado en diversas frutas y hortalizas (tomate, papa y manzana, entre otros) y se le ha descrito actividad antiinflamatoria y antiplaquetaria. Sin embargo, los mecanismos específicos por los que se produce esta inhibición no se han establecido completamente. El objetivo de este estudio fue identificar el mecanismo de acción antiplaquetaria y antitrombótica de guanosina.

Materiales y Métodos. Guanosina (10 a 500 $\mu\text{mol/L}$) fue evaluado sobre i) Expresión de P-selectina y activación de GPIIb/IIIa por citometría de flujo, ii) Agregación y secreción plaquetaria de ATP inducido por ADP, colágeno y ácido araquidónico, iii) Adhesión y agregación plaquetaria bajo flujo controlado, iv) Niveles intraplaquetarios de cAMP, y secreción de sCD40L, IL-1 β , TGF- β 1 y CCL5, v) Actividad de fosfodiesterasa 3A (PDE3A) y fosforilación de PKA por western blot, y vi) Actividad antitrombótica (200 mg/kg) en modelo murino. El docking de guanosina sobre el receptor de adenosina A2 (RA2A) fue determinado por homología.

Resultados. Guanosina, concentración dependiente (10 a 500 $\mu\text{mol/L}$), inhibió la expresión de P-selectina y activación de GPIIb/IIIa, la agregación y secreción plaquetaria inducida por ADP, colágeno y ácido araquidónico, y la adhesión y agregación plaquetaria bajo flujo controlado sobre matriz de colágeno. Además guanosina disminuyó significativamente la liberación de mediadores inflamatorios plaquetarios (sCD40L, IL-1 β , TGF- β 1 y CCL5). Además guanosina incrementó los niveles intraplaquetarios de cAMP, y activación de PKA mediante inhibición de PDEA y activación de RA2A. Por otra parte, guanosina tuvo una potente actividad antitrombótica y un menor efecto sobre el tiempo de sangría, respecto a la misma dosis de ácido acetilsalicílico (200 mg/kg).

Conclusión. La actividad antiplaquetaria de guanosina se explicaría por inhibición de PDE3A y activación de la vía RA2A/cAMP/PKA. Los mecanismos de inhibición plaquetaria dependientes de cAMP podrían ser un potencial blanco en la prevención de la activación plaquetaria y eventos tromboticos con menor riesgo de sangrado.

Financiamiento: Proyecto Fondecyt regular N°1130216. CEAP R09I2001