



## 4008-5. LA PRESENCIA DE ASPIRINA HACE QUE LOS MEGACARIOCITOS GENEREN PLAQUETAS CON MAYOR CONTENIDO DE ÓXIDO NÍTRICO SINTASA 3 FOSFORILADA EN SERINA1177

Javier Modrego<sup>1</sup>, Pablo Rodríguez-Sierra<sup>1</sup>, José J. Zamorano-León<sup>1</sup>, Reddy Guerra<sup>1</sup>, Vicente Lahera<sup>2</sup>, Carlos Macaya<sup>1</sup> y Antonio López-Farre<sup>1</sup> del <sup>1</sup>Hospital Clínico San Carlos, Madrid y <sup>2</sup>Universidad Complutense, Madrid.

### Resumen

**Introducción:** Estudios previos de nuestro grupo han sugerido que las plaquetas resistentes a aspirina tienen limitada la capacidad de producción de óxido nítrico hipotetizando que la aspirina podría modular el tipo de plaqueta generada desde el megacariocito. El objetivo del estudio fue determinar si la presencia de aspirina en un cultivo celular establecido de megacariocitos humanos, puede alterar la óxido nítrico sintasa tipo 3 (NOS3), enzima responsable de la generación de NO por las plaquetas, en las plaquetas generadas *de novo*.

**Métodos:** Los experimentos se realizaron con la línea celular megacarioblástica humana MEG-01, la cual libera plaquetas con características similares a las humanas. El cultivo MEG-01 se incubó con 10 nmol/L de forbol 12-miristato 13-acetato (PMA), para inducir la maduración de megacarioblastos a megacariocitos y estimular la formación de plaquetas. El PMA se coincubó en ausencia (n = 6) o presencia (n = 6) de aspirina (0,33 mmol/L) durante 72 horas. Tras este tiempo, las plaquetas se separan del megacariocito por centrifugaciones secuenciales.

**Resultados:** La presencia de Aspirina (0,33 mmol/L), concentración semejante a la encontrada en pacientes tratados crónicamente con dosis bajas de aspirina, no modifica el número de plaquetas generadas desde las células MEG-01 estimuladas con PMA. Sin embargo, las plaquetas generadas por megacariocitos estimulados con PMA + aspirina liberaron más nitritos y nitratos, conteniendo más NOS3 y NOS3 fosforilada en Serina1177, la forma activa de NOS3, que aquellas plaquetas formadas en ausencia de aspirina (tabla). Además, las plaquetas generadas desde MEG-01 estimuladas con PMA + aspirina contenían menos NOS3 fosforilada en Treonina495, la forma inactiva de NOS3 (tabla). Experimentos similares realizados con indometacina (0,33 mmol/L), otro inhibidor de la ciclooxigenasa-1 plaquetaria y por tanto de la generación de tromboxano A<sub>2</sub>, no reproducían los hallazgos observados con la aspirina.

Parámetros implicados en el sistema del óxido nítrico en plaquetas generadas *de novo*

	Nitratos + nitritos (μmol/L)	NOS3 (UA)	NOS3-Ser1777 (UA)	NOS3-Thr495 (UA)
+ ASA	33,31 ± 3,95*	42,17 ± 11,52*	25,44 ± 5,61*	43,75 ± 6,75*

- ASA	16,48 ± 3,22	35,00 ± 7,67	16,40 ± 6,94	57,50 ± 9,86
-------	--------------	--------------	--------------	--------------

**Conclusiones:** La aspirina puede determinar que las plaquetas generadas *de novo* desde los megacariocitos tengan una mayor capacidad de generar óxido nítrico. Es probable que este efecto sea independiente de la inhibición de tromboxano A<sub>2</sub>.