

## LA EPINEFRINA REDUCE EL EFECTO DE LAS TERAPIAS ANTIPLAQUETARIAS EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO. PAPEL DE LA SEÑALIZACIÓN VÍA PI3K

A. Moscardó, J. Vallés, M.P. Fuset, A. Latorre, S. Breña y M.T. Santos

*Unidad de Aterosclerosis, Hemostasia Trombosis y Biología Vascular. Centro de Investigación. Hospital La Fe. Valencia.*

**Introducción:** La cooperación entre receptores conforma un mayor nivel de complejidad en los sistemas de transmisión de señales en las plaquetas, y puede ser, al menos en parte, responsable de que algunos tratamientos antiplaquetarios produzcan un resultado menor del esperado. Un ejemplo de este tipo de cooperación es la que se produce entre los receptores P2Y<sub>12</sub> del ADP y el receptor  $\alpha_{2A}$  de la epinefrina ligados a G con los receptores plaquetarios unidos a G y/o G (P2Y del ADP, TXA, trombina, serotonina). La cooperación de receptores puede jugar un papel en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA). La PI3K puede ser la responsable de la señalización a través de los receptores asociados a G, ocupando un lugar central en los mecanismos de diálogo entre receptores y vías de transmisión de señales en las plaquetas.

**Objetivos:** Evaluar en pacientes con SCA tratados con aspirina: a) el efecto de la coestimulación plaquetaria con epinefrina (Epi) más ácido araquidónico (AA) o Epi+ADP sobre la eficacia del tratamiento, b) el papel de la PI3K en esta cooperación de receptores. **Métodos.** Se estudiaron 27 pacientes SCA en las primeras 48 horas tras el accidente tratados con aspirina, que no respondían al AA y tenían una inhibición de la síntesis de TXA mayor del 95% con respecto a sujetos normales sin aspirinizar. Se estimularon las plaquetas lavadas simultáneamente con Epi (10  $\mu$ M) más AA (200  $\mu$ M) o Epi+ADP (10  $\mu$ M) y se determinó la agregación por agregometría óptica. La síntesis de TXB<sub>2</sub> se determinó por ELISA. Como inhibidor de la PI3K se empleó la wortmanina (100 nM).

**Resultados:** La estimulación conjunta con Epi+AA indujo la agregación en el 67% de los pacientes (18/27). Aunque los valores de TXA<sub>2</sub> seguían presentando una inhibición > 95%, se asoció con un incremento pequeño pero significativo en la síntesis de TXA<sub>2</sub> (AA: 10,2  $\pm$  2,8 ng/ml; epi+AA: 29,8  $\pm$  5,9 ng/ml; p = 0,001), que no se evidenció en los pacientes que no agregaron con la coestimulación. Además, la agregación se abolió al bloquear el receptor del TXA<sub>2</sub> con SQ29,248. La estimulación de las plaquetas con Epi+ADP reforzó la agregación al ADP, e impidió la reducción de la agregación al ADP producida al bloquear el receptor P2Y<sub>12</sub> (diana del clopidogrel). La inhibición de la PI3K bloqueó la agregación inducida por Epi+AA y redujo fuertemente la agregación inducida por Epi+ADP.

**Conclusiones:** En el 67% de los pacientes SCA tratados con aspirina, la epinefrina unida a AA indujo agregación plaquetaria, la cual se asoció con una síntesis residual de TXA<sub>2</sub> que presenta un importante efecto funcional. Además, la Epi impidió el efecto inhibitor del bloqueo del receptor P2Y<sub>12</sub> del ADP. Estos efectos protrombóticos de la Epi se corrigen por inhibición de la PI3K, que aparece como un interesante objetivo terapéutico.