

INDICE

| | |
|---|----|
| 1. Resumen | 1 |
| 2. Introducción | 3 |
| 3. Marco teórico | 6 |
| 3.1.Enfermedades cardiovasculares | 6 |
| 3.2.Hemostasia | 8 |
| 3.3.Hemostasia primaria | 9 |
| 3.4.Hemostasia secundaria | 15 |
| 3.5.Inhibidores endógenos de la agregación plaquetaria | 17 |
| 3.6.Inhibidores exógenos de la agregación plaquetaria | 19 |
| 3.7.Derivados de la adenosina como tratamiento en trastornos del sueño y cáncer. | 20 |
| 4. Objetivos | 24 |
| 5. Materiales y métodos | 25 |
| 6. Resultados | 33 |
| 6.1.Inhibición de la agregación plaquetaria medida por Indiplón, derivado estructural de la Adenosina. | 33 |
| 6.2.Inhibición de la acción de Indiplón medida por ZM241385 y MSX-2, antagonistas del receptor de adenosina A2A. | 37 |
| 6.3.Inhibición de la agregación plaquetaria medida por SB 218078. | 40 |
| 6.4.Inhibición de la acción de SB218078 medida por ZM241385 y MSX-2, antagonistas del receptor de adenosina A2A. | 44 |
| 6.5.Inhibición de la función plaquetaria por Adenosina, Indiplón Y SB218078 | 46 |
| 6.6.Activación plaquetaria mediada por Indiplón | 49 |
| 6.7.ZM241385, antagonista del receptor A2A, como modulador del efecto | |

| | |
|--|----|
| de Indiplón sobre la activación plaquetaria. | 52 |
| 6.8.Activación plaquetaria mediada por SB218078. | 55 |
| 6.9.Inhibición del efecto de SB218078 sobre la activación plaquetaria mediado por ZM241385, antagonista del receptor A2A. | 58 |
| 7. Discusión | 62 |
| 8. Conclusión | 68 |
| 9. Bibliografía | 70 |
| 10. Anexos | 74 |

INDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Formación de la placa aterosclerótica | 7 |
| Figura 2. Plaquetas en la hemostasia primaria. | 10 |
| Figura 3. Mecanismo de ADP en los receptores P2Y ₁ y P2Y ₁₂ | 13 |
| Figura 4. Principales mecanismos reguladores de los niveles de AMPc intraplaquetarios. | 14 |
| Figura 5. Modelamiento molecular de la Adenosina e Inocina con el receptor de Adenosina A2A. | 22 |
| Figura 6. Derivados estructurales de la Adenosina | 25 |
| Figura 7. Agregómetro Agro software / link | 28 |
| Figura 8. Citómetro de flujo Accuri c6. | 31 |
| Figura 9. Control de agregación plaquetaria y compuesto utilizado. | 33 |
| Figura 10. Agregación plaquetaria (%) con DMSO e Indiplón. | 34 |
| Figura 11. Inhibición de la agregación plaquetaria modulada por Indiplón. | 35 |
| Figura 12. Agregación plaquetaria (%) mediada por Indiplón. | 36 |
| Figura 13. Efecto de bloqueadores ZM241385 y MSX-2 | 38 |
| Figura 14. Agregación plaquetaria (%) mediada por Indiplón en PRP tratado con bloqueadores ZM241385 y MSX-2 | 39 |
| Figura 15. Control de agregación plaquetaria y compuesto utilizado. | 40 |
| Figura 16. Agregación plaquetaria (%) con DMSO y SB218078. | 41 |
| Figura 17. Inhibición de la agregación plaquetaria modulada por SB218078. | 42 |

| | |
|---|----|
| Figura 18. Agregación plaquetaria (%) mediada por SB218078 | 43 |
| Figura 19. Efecto de bloqueadores ZM241385 Y MSX-2. | 44 |
| Figura 20. Agregación plaquetaria (%) mediada por SB218078 en PRP tratado con bloqueadores ZM241385 y MSX-2 | 45 |
| Figura 21. Inhibición de la agregación plaquetaria modulada Adenosina, Indiplón y SB218078. | 47 |
| Figura 22. Agregación plaquetaria (%) mediada por Adenosina, Indiplón y SB218078 | 48 |
| Figura 23. Activación plaquetaria mediada por Indiplón. | 50 |
| Figura 24. Activación plaquetaria (%) mediada por Indipón, concentración máxima e IC50. | 51 |
| Figura 25. Efecto del bloqueador ZM241385 sobre el Indiplón en la activación plaquetaria. | 53 |
| Figura 26. Activación plaquetaria (%) por efecto de ZM241385 sobre el Indiplón. | 54 |
| Figura 27. Activación plaquetaria mediada por SB218078. | 56 |
| Figura 28. Activación plaquetaria (%) mediada por SB218078, concentración máxima e IC50. | 57 |
| Figura 29. Efecto del bloqueador ZM241385 sobre SB218078 en la activación plaquetaria. | 59 |
| Figura 30. Activación plaquetaria (%) por efecto de ZM241385 sobre el SB218078. | 60 |