

---

## EFECTO DE FACTORES SECRETADOS POR LAS CÉLULAS SENESCENTES EN LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA

RICARDO JOEL QUINTANILLA MEDINA  
MAGÍSTER EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

### RESUMEN

Alteraciones de la agregación plaquetaria son frecuentemente observadas en pacientes con cáncer y están asociadas a un mal pronóstico. Se considera que las células tumorales afectan la activación plaquetaria a través de varios mecanismos (1). En contraste, poco se sabe del efecto que pudieran tener las células senescentes en los procesos de activación, secreción y agregación plaquetaria. Tradicionalmente, se ha considerado a la senescencia celular como una salida permanente del ciclo celular que

limitaría la iniciación y progresión de las células cancerosas. Sin embargo, varias líneas de evidencia indican que las células senescentes son activas en la secreción de un sinnúmero de factores, con el potencial de modificar el microambiente tisular e incluso promover la transformación neoplásica de células vecinas. En este contexto, creemos

que el estudio de la interacción entre senescencia y actividad plaquetaria podría explicar muchos de los efectos paracrinos asociados a drogas que inducen senescencia como el principal mecanismo efector, así como los trastornos anti-plaquetarios en personas de mayor edad (que presumiblemente albergan una expansión del pool de células

senescentes en sus tejidos). Proponemos que la capacidad secretora de las células senescentes, referida aquí como “fenotipo secretor asociado a senescencia” (SASP, por su sigla en inglés), tiene el potencial de modular la agregación plaquetaria. Esta **hipótesis central** está basada en la

diversidad de factores secretados por las células senescentes, muchos de ellos con conocida actividad pro- o anti-plaquetaria, y en el hecho de que las alteraciones de la función plaquetaria aumentan con la edad de las personas (2).

Para estudiar la relación senescencia-actividad plaquetaria, se utilizó un modelo de senescencia asociado al bloqueo de la actividad de CDK4/6, un importante regulador del ciclo celular, en células mamarias y gástricas propagadas *in vitro*.

Utilizando este modelo, se cumplieron con los siguientes objetivos:

1. Determinar el efecto del medio condicionado por células senescentes en la agregación plaquetaria.
2. Caracterizar la expresión de los componentes del SASP en células senescentes con inhibición farmacológica de CDK4/6.
3. Determinar factores secretados por las células senescentes con el potencial del modificar la función plaquetaria.

Los resultados muestran que el medio condicionado por las células MCF10A senescentes tiene un efecto pro-agregante plaquetario, tendencia que se mantuvo, aunque de manera no significativa, en experimentos que utilizaron medio de células AGS. Asimismo, el perfil de expresión de genes involucrados en el fenotipo secretor asociado a senescencia (SASP siglas en ingles), mostró una sobre-regulación en células MCF10A

en relación a la línea celular AGS que muestra una regulación negativa.

Entre las proteínas presentes en el medio condicionado (potenciales responsables del efecto pro-agregante plaquetario), solo MIF pudo ser detectado en el medio condicionado por células AGS senescente. En cambio, en el medio condicionado por las células MCF10A senescentes se detectaron los factores MIF, IL-8, Serpin E1 y Gro- $\alpha$ .