



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**REGULACIÓN MITOCONDRIAL PLAQUETARIA POR COMPUESTOS
BIOACTIVOS**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO
DE LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

**AUTORA: VANESSA IZABELLA BEATRIZ CASTILLO MUENA
PROFESOR GUÍA: DR. TM. EDUARDO FUENTES QUINTEROS**

**TALCA-CHILE
2021**

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2022

DEDICATORIA

Dedicado a Sansón Antonio y Bigotas, porque sin ellos a mi lado no habría llegado tan lejos, y a mis libros, donde encontré refugio en aquellos momentos más difíciles de la vida.

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer en primer lugar a mi profesor guía Dr. T.M. Eduardo Fuentes Quinteros, por acompañarme y guiarme durante este proceso que estuvo lleno de dificultades, pero con un gran aprendizaje por detrás. También agradecer a todos aquellos docentes que estuvieron en este largo camino que recorrí y que me otorgaron su conocimiento y experiencia que me permitieron ser quien soy ahora.

Quisiera agradecer también a todos mis amigos, dentro y fuera de la carrera que estuvieron para mí durante todos estos años y que convirtieron esta experiencia de aprendizaje en la mejor de mi vida. Y Finalmente, agradecer a mi familia y seres queridos, especialmente a aquellos que partieron y que nunca pudieron verme cumplir esta etapa de mi vida, pero que siempre tendrán un lugar en mi vida y corazón.

TABLA DE CONTENIDOS

	Página
1. RESUMEN	8
2. INTRODUCCIÓN	9
3. OBJETIVOS	11
OBJETIVO GENERAL:	11
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	11
4. METODOLOGÍA DE BUSQUEDA	12
5. MARCO TEORICO	13
5.1 ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES	13
5.2 PLAQUETAS	16
5.2.1 TROMBOPOYESIS Y ESTRUCTURA PLAQUETARIA.....	16
5.2.2 FUNCIÓN PLAQUETARIA	20
5.3 MITOCONDRIAS PLAQUETARIAS	23
5.3.1 FUNCIÓN MITOCONDRIAL EN PLAQUETAS	25
5.3.2 DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL PLAQUETARIA	27
5.3.3 DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL PLAQUETARIA Y SU INTERACCIÓN CON LA ACTIVACIÓN PLAQUETARIA	28
5.3.4 DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL PLAQUETARIA EN PLAQUETAS PROCOAGULANTES....	30
5.4 ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS	32
5.5 HIDROQUINONAS (HQ).....	35
5.5.1 ESTRUCTURA Y GENERALIDADES DE LAS HIDROQUINONAS	35
5.5.2 USOS DE LAS HIDROQUINONAS.....	36
5.5.3 EFECTOS BIOLÓGICOS DE LAS HIDROQUINONAS	37
5.5.4 EFECTOS ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO DE LAS HIDROQUINONAS.....	38
5.5.4.1 DERIVADOS METOXI DE ISOFLAVONA QUINONA E ISOFLAVANQUINONA:	40

5.5.4.2	DERIVADOS DE NAFTOQUINONA Y ANTRAQUINONAS:.....	40
5.5.4.3	DERIVADOS DEL ÁCIDO TIOSULFÓNICO CON RESTOS DE QUINONA:	41
5.5.4.4	ALFA TOCOFEROL QUINONA:	41
5.5.4.5	OTROS COMPUESTOS:	41
5.6	OTROS COMPUESTOS BIOACTIVOS	44
5.6.1	TRIFENILFOSFONIO (TPP).....	44
5.6.1.1	MITO-QUINONA (MITO-Q):.....	45
5.6.1.2	MITO-TEMPO:	46
5.6.2	COMPUESTOS DERIVADOS DE FUENTES NATURALES	47
5.6.2.1	CICLOSPORINA A:.....	47
5.6.2.2	XANTHOTHUMOL:	48
5.6.2.3	ÁCIDO SALVIANÓLICO:.....	48
5.6.2.4	DERIVADOS DE SILAAMIDA DE N-ACETILCISTEÍNA	49
5.6.3	COMPUESTOS Y FÁRMACOS APROBADOS POR LA FDA	49
5.6.3.1	METFORMINA:.....	50
5.6.3.2	ESTATINAS:	50
6.	CONCLUSIÓN	55
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	56

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

	Página
FIGURA 1: REPRESENTACIÓN DE LOS COMPONENTES DE LA PLACA ATROSCLERÓTICA.....	14
FIGURA 2: MOLÉCULAS QUE REALIZAN ACTIVACIÓN PLAQUETARIA Y MOLÉCULAS QUE SON ACTIVADAS POR LA ACTIVACIÓN PLAQUETARIA.	15
FIGURA 3: REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LOS PRINCIPALES COMPONENTES ESTRUCTURALES DE UNA PLAQUETA.....	17
TABLA 1: CLASIFICACIÓN DE LOS PRINCIPALES COMPONENTES DE LA MEMBRANA PLAQUETARIA.	18
TABLA 2: CONTENIDO DE LOS GRÁNULOS PLAQUETARIOS.....	19
FIGURA 4: REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA CASCADA DE COAGULACIÓN.	22
FIGURA 5: REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LOS COMPONENTES BÁSICOS DE UNA MITOCONDRIA.....	23
FIGURA 6: MODELO DE CADENA DE FLUJO DE ELECTRONES EN LA MEMBRANA MITOCONDRIAL.	24
FIGURA 7: MODELO ESQUEMÁTICO DE LA REGULACIÓN MITOCONDRIAL DURANTE LA ACTIVACIÓN PLAQUETARIA.....	26
TABLA 3: VÍAS POR LA QUE LA ACTIVACIÓN PLAQUETARIA PROMUEVE LA DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL.....	29
TABLA 4: CLASIFICACIÓN DE PRINCIPALES ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS SEGÚN SU MECANISMO DE ACCIÓN.....	33
FIGURA 8: ESTRUCTURA BÁSICA DE UNA HIDROQUINONA (1,4-DIHIROXIBENCENO).....	36
FIGURA 9: ESTRUCTURAS QUÍMICAS REPRESENTATIVAS DE HIDROQUINONA QUE PRESENTAN CON ACTIVIDAD ANTIPLAQUETARIA.....	39
TABLA 5: MECANISMOS ANTIPLAQUETARIOS DE COMPUESTOS DERIVADOS DEL BENCENO E HIDROQUINONAS.	42
FIGURA 10: ESTRUCTURA QUÍMICA DEL CATION TRIFENILFOSFONIO.....	45

TABLA 6: COMPUESTOS CON ACTIVIDAD PLAQUETARIAS EN MITOCONDRIAS JUNTO A SUS RESPECTIVAS ESTRUCTURAS Y EFECTOS.	51
---	----

1. RESUMEN

La investigación de nuevas alternativas terapéuticas para la prevención de eventos cardiovasculares asociados a trombosis ha cobrado gran relevancia en los últimos años debido a su alta mortalidad prematura en este tipo de eventos. Si bien, hay fármacos altamente utilizados y conocidos, como el Ácido Acetilsalicílico (aspirina), no todos los pacientes que requieren este tipo de prevención pueden utilizarlos, es por esto por lo que se encuentra actualmente investigando y buscando nuevas drogas con efectos antiplaquetarios. Dentro de esta búsqueda, la investigación de compuestos bioactivos que tienen como objetivo la regulación de la actividad mitocondrial plaquetaria ha tomado fuerza, pues se ha visto que, compuestos como las hidroquinonas, un tipo de fenol derivado del benceno utilizada principalmente en la dermatología, tienen efectos antiplaquetarios relacionados con la función mitocondrial frente al uso de diversos agonistas como el ADP, colágeno, entre otros. En la misma línea, se ha visto otros compuestos como el catión trifenilfosfonio que añadido a Mito-Quinona y Mito-TEMPO ejerce actividad antiagregante al facilitar su acumulación al interior de la matriz mitocondrial plaquetaria. En base a esto, el objetivo de este trabajo es describir como estos nuevos compuestos regulan la actividad mitocondrial en plaquetas.

Palabras clave: Plaquetas, activación plaquetaria, disfunción mitocondrial, hidroquinona, mitocondria plaquetaria.

2. INTRODUCCIÓN

Las plaquetas, presentan un rol fundamental en la hemostasis y en la trombosis a través de la activación y agregación plaquetaria, y a su vez, estas forman un rol crucial en enfermedades diversas enfermedades relacionadas al aparato cardiovascular, en donde juegan un rol en el daño endotelial activándose y formando trombos. Es por esto, que la búsqueda de nuevos tratamientos que ayuden a la prevención de estos eventos, que en Chile siguen siendo un problema epidemiológico grave, en donde los eventos cardiovasculares, como Accidentes Cerebro Vasculares e Infartos Agudos al Miocardio, si bien, ha disminuido la mortalidad en forma significativa en los últimos años, la mortalidad prematura respecto a estos eventos no ha presentado el mismo comportamiento.

Estos eventos trombóticos, pueden ser prevenidos de diversas maneras, entre ellas incluida hábitos alimenticios sanos, no fumar, y el uso de drogas con efectos antitrombóticos. Dentro de estos últimos, la droga antiplaquetaria por predilección sigue siendo el ácido acetilsalicílico (aspirina), sin embargo, se ha visto que algunos pacientes presentan cierta resistencia a los fármacos más comunes, por lo que aumenta el riesgo de que ellos presenten algún evento trombótico grave. Es por esto, que la búsqueda y síntesis de nuevos compuestos que puedan tener acciones antiplaquetarias ha cobrado gran relevancia, entre ellas, el uso de compuestos que tengan como objetivo la regulación mitocondrial plaquetaria ha tomado fuerza, entre ellos, principalmente se ha destacado las hidroquinonas, aunque existen otros compuestos que se ha visto tienen actividad antiagregante plaquetaria al regular la función mitocondrial.

Las hidroquinonas son compuestos químicos orgánico-aromáticos presentes en diversos organismos y usadas en cremas farmacológicas, y cuyos efectos biológicos aún se encuentran describiéndose. Con relación a esto, se ha visto en diversos estudios que las hidroquinonas y sus derivados, podrían tener efectos supresores en la agregación plaquetaria, aunque todavía es necesario la realización de más estudios que puedan medir a cabalidad los efectos. A su vez, otros compuestos como la Mito-Quinona, Mito-TEMPO, entre otros que también presentan efectos sobre la regulación mitocondrial.

3. OBJETIVOS

Objetivo General:

Describir la actividad reguladora mitocondrial de derivados de hidroquinona y otros compuestos en plaquetas.

Objetivos específicos:

I. Describir la función mitocondrial en plaquetas.

II. Investigar como los derivados de hidroquinona y otros regulan la función mitocondrial plaquetaria.

4. METODOLOGÍA DE BUSQUEDA

Se estableció principalmente la búsqueda en cuatro grandes rasgos: enfermedades cardiovasculares, plaquetas, hidroquinonas y otros compuestos bioactivos. Para esto, se utilizaron palabras claves como: enfermedades cardiovasculares, trombosis, activación plaquetaria, función plaquetaria, disfunción plaquetaria, mitocondria plaquetaria, hidroquinonas, entre otros. La búsqueda se realizó principalmente en la base de datos web PubMed, bajo estas palabras claves, se seleccionaron papers de acuerdo con lo más reciente publicado, filtrándose principalmente por los últimos 5 años. Así mismo se utilizó información obtenida de libros con contenido relacionado.

5. MARCO TEORICO

5.1 Enfermedades Cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) corresponden a un conjunto de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos, entre los que se incluyen hipertensión, cardiopatías, coronaria, enfermedades cerebrovasculares, cardiopatía reumática, cardiopatía congénita e insuficiencia cardíaca. Estas, son la principal causa de defunciones a nivel mundial, siendo causadas principalmente por el consumo de tabaco, hábitos alimenticios poco saludables y el sedentarismo (1). En Chile, si bien la mortalidad de los eventos trombóticos, como infartos al miocardio (IAM), ha disminuido con los años, la mortalidad prematura no ha presentado el mismo comportamiento y se estima que más de la mitad de los adultos presenta dos o más de cinco factores de riesgo cardiovascular, como diabetes, hipertensión, sedentarismo, entre otros (1, 2).

La formación de aterosclerosis a su vez tiene gran importancia en los ECV, un gran porcentaje de las trombosis son producidas por la rotura de las placas de ateroma. Estas placas de ateroma se caracterizan por tener un núcleo compuesto principalmente por lípidos, que se acumulan de manera intracelular en las células espumosas, el núcleo se encuentra rodeado de una capa matriz rica en colágeno y células de músculo liso, esquematizado en la figura 1 (3),

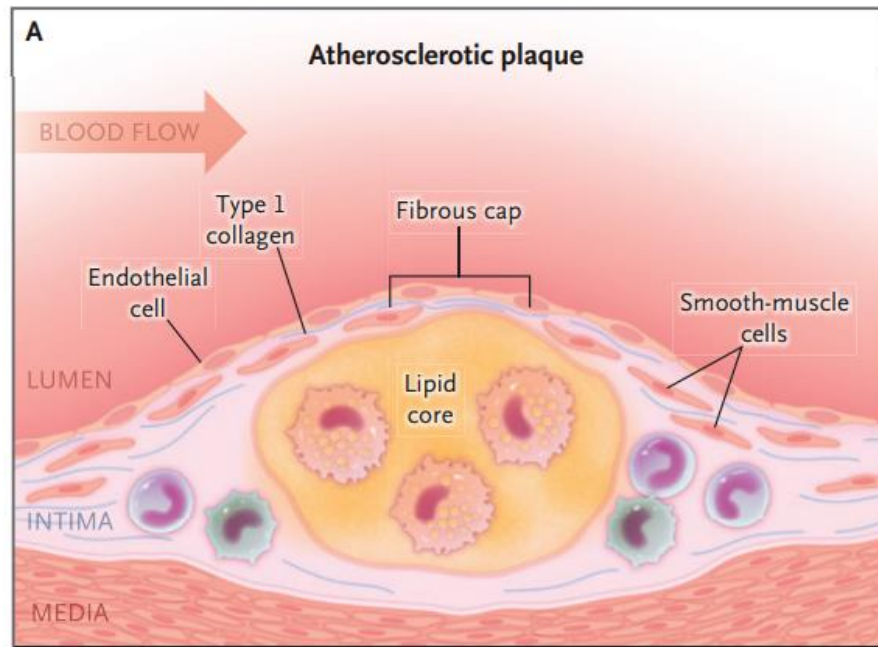


Figura 1: Representación de los componentes de la placa aterosclerótica. Se observa los componentes de la placa de ateroma, se señala la capa fibrosa, las células espumosas, entre otros. Tomado y adaptado de Vergallo, R. (2020) (3).

A medida que la placa va creciendo, hay apoptosis de las células involucradas, el lumen del vaso comienza a achicarse y hay inflamación. Esto contribuye a la formación de trombos debido a que existe una alta actividad del factor tisular, que conlleva a la activación de la cascada de coagulación y de plaquetas (3, 4).

Dentro de los mecanismos asociados a las enfermedades cardiovasculares, las plaquetas tienen un rol fundamental en la aterogénesis y patogénesis en los eventos trombóticos como lo son los infartos al miocardio (IAM) o accidentes cerebrovasculares. Khodadi describe los mecanismos y las moléculas mediante los que las plaquetas son activadas y moléculas que son activadas por la activación de plaquetas en las enfermedades cardiovasculares, entre ellos

se encuentran los lípidos como LDL, la expresión de factores inflamatorios, el estrés oxidativo, especies reactivas del oxígeno (ROS) entre otros (5). Estas pueden observarse en la figura 2, frente a una placa de ateroma.

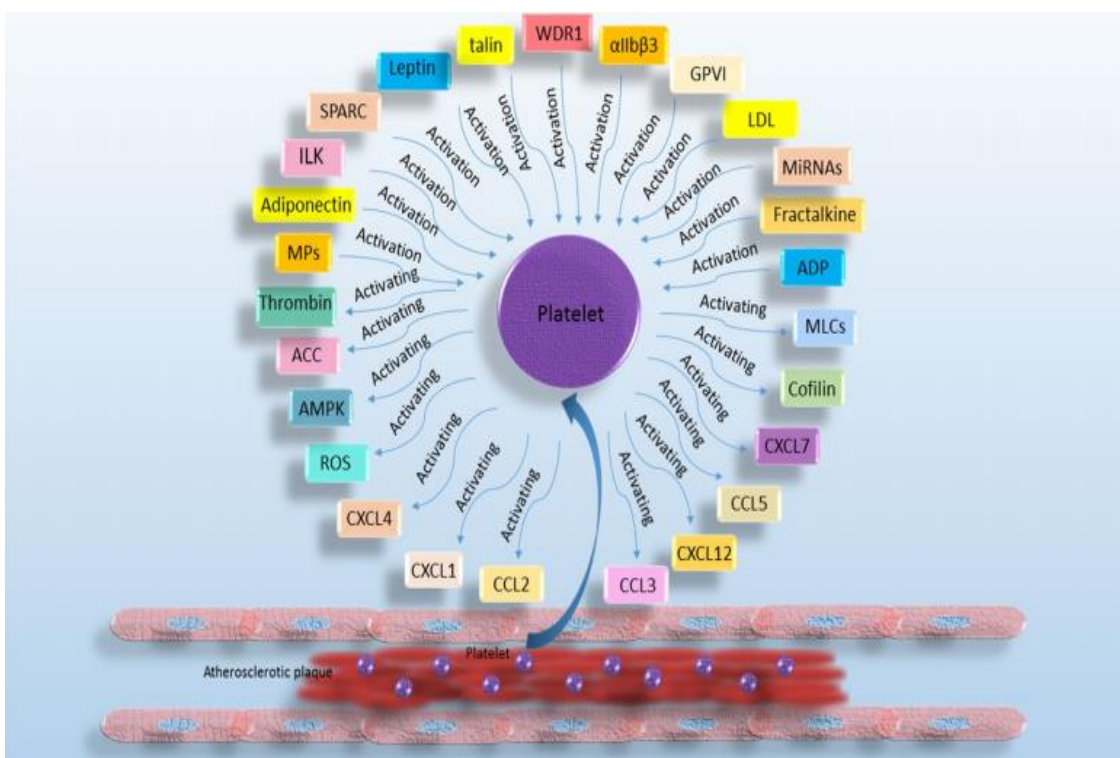


Figura 2: Moléculas que realizan activación plaquetaria y moléculas que son activadas por la activación plaquetaria. Se describen aquellas moléculas que realizan activación plaquetaria en conjunto a una placa aterosclerótica, y a su vez, las moléculas que son activadas por esta activación. Tomada de Khodadi, E. (2019) (5).

5.2 Plaquetas

5.2.1 Trombopoyesis y Estructura Plaquetaria

Las plaquetas son productos celulares pequeños (2-3 μm), de forma irregular y anucleados, cuya importancia biológica radica principalmente en su papel en la coagulación. Estos, son resultantes de la fragmentación del citoplasma de los Megacariocitos, producida en medula ósea y pulmones (6).

Durante el proceso de trombopoyesis, se forman largas prolongaciones citoplasmáticas, denominadas proplaquetas, que posteriormente se fragmentarán en plaquetas. Estas se originan en un polo del megacariocito, se elongan y ramifican profusamente. A lo largo del eje de las proplaquetas el contenido del megacariocito (entre ellos diversos organelos como mitocondrias y algunos otros elementos moleculares) se traslada hacia el extremo terminal, y finalmente acumulándose en el extremo donde ocurrirá la liberación de estas. Este proceso se realiza en pocas horas, período en el cual prácticamente todo el citoplasma del megacariocito se transforma en plaquetas, estimándose que cada megacariocito da origen a alrededor de 1000-5000 plaquetas (7).

Los componentes principales de las plaquetas corresponden a la membrana plasmática, gránulos, citoesqueleto y el sistema de membrana interno. A su vez, pueden llegar a encontrarse lisosomas, inclusiones de lípidos, gránulos de glicógeno y mitocondrias. La

estructura básica plaquetaria y sus principales componentes son representados gráficamente en la Figura 3 (8, 9).

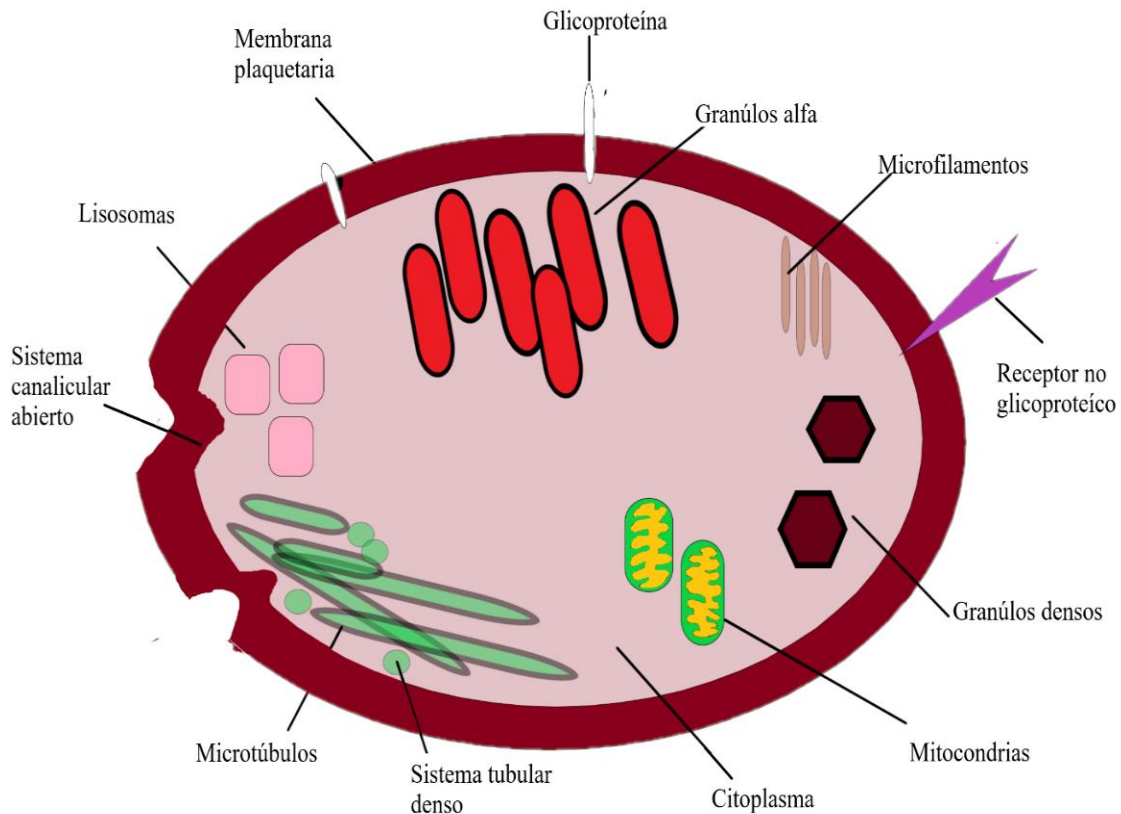


Figura 3: Representación esquemática de los principales componentes estructurales de una plaqueta. Elaboración propia Castillo. V (2021).

La membrana plaquetaria cumple un rol fundamental en el funcionamiento de estos elementos celulares, pues median las interacciones con el medio externo debido a los elementos que la componen. Al igual que las membranas de otros elementos celulares, esta está compuesta por una bicapa de lípidos, y a su vez, por Glicoproteínas (GP) de membrana y receptores no glicoproteicos, de los cuales los principales son nombrados en la tabla 1.

Estos, tienen gran importancia en la activación plaquetaria ejerciendo diferentes roles, ya sea en la activación, adhesión o agregación plaquetaria (9).

Tabla 1: Clasificación de los principales componentes de la membrana plaquetaria.

Elaboración propia Castillo. V. (2021) (9).

Principales Componentes de Membrana Plaquetaria	
Glicoproteínas	Receptores no proteicos
<ul style="list-style-type: none"> • GPIIb-IIIa • GPIa-IIa • GPIc-IIa • GPIb-IX-V • Receptor de vitronectina • GPIV • GPVI • P-selectina • PECAM-1 	<ul style="list-style-type: none"> • Receptor de ADP • Receptor de Trombina • Receptor de Tromboxano A₂ • Receptores Adrenérgicos • Receptor de serotonina

Otro de los elementos que componen la estructura plaquetaria corresponde a los gránulos plaquetarios, los cuales son morfológicamente diferentes y se pueden diferenciar en 3: Gránulos alfas, Gránulos Densos y Lisosomas. La composición de cada uno de ellos es diferente, los Gránulos alfa se caracterizan por almacenar proteínas, principalmente del plasma, que juegan un rol importante dentro de la hemostasia, como factores de coagulación (8, 9).

Por otro lado, los Gránulos densos son caracterizados por contener una gran cantidad de calcio y fosforo inorgánico principalmente en forma de ADP y ATP (9). El contenido de cada uno de los gránulos es descrito en la tabla 2.

Tabla 2: Contenido de los gránulos plaquetarios. Elaboración original Castillo V. (2021) (9).

Contenido de Gránulos Plaquetarios	
Gránulos Alfa	Gránulos densos
<ul style="list-style-type: none"> • PF4, • β-Tromboglobulina • αIIbβ3 • Factor Von Willebrand • Fibronectina • Factor V • Factor VIII • Factor XI • Proteína S • Kininógeno de alto peso molecular • Plasminógeno • t-PA • Inhibidor-1 activador del plasminógeno, • α-2 antiplasmina • α-2 macroglobulina • α-1 antitripsina 	<ul style="list-style-type: none"> • ADP • ATP • GTP • GDP • Ca+2 • Mg+2 • Serotonina • Fosfato

<ul style="list-style-type: none">• Gas6• Fibrinógeno• P-selectina• Factores de crecimiento• Albumina• IgG• IgA• Osteonectina	
--	--

Por otro lado, los lisosomas contienen proteasas, fosfatasas, entre otros, y cuya función radica principalmente en la destrucción de partículas extrañas para la plaqueta. La liberación del contenido de los lisosomas se puede utilizar como marcador de actividad plaquetaria y a su vez, contribuye al daño endotelial de los vasos sanguíneos. Finalmente, hay otras estructuras que aportan al funcionamiento y estabilidad de la plaqueta, como el citoesqueleto, sistema tubular denso, mitocondrias, entre otros (8, 9).

5.2.2 Función Plaquetaria

Se conoce, que las plaquetas tienen un rol importante no solo por su participación en la hemostasia, si no que presentan un papel sustancial en diversas enfermedades generalmente de tipo cardiovascular, en donde estas se unen al endotelio vascular dañado y mediante receptores se unen a la matriz endotelial, como el complejo GP1b/V/IX y el Factor Von Willebrand (FVW), su ligando principal. El FVW se une a las fibras de colágeno que están expuestas mediante su dominio A3, provocando un cambio estructural que permite a GP1b unirse a su dominio A1, y generar una adhesión caracterizada por su rápida disociación, que

relentiza las plaquetas y permite a GPVI y receptores $\alpha\text{II}\beta\text{1}$, formar enlaces más fuertes con el colágeno extracelular, lo que inicia la transducción de señales en las plaquetas, activándolas (7, 10, 11).

Como consecuencia de esto, las plaquetas comienzan a formar un trombo inicial y se comienzan a secretar gránulos desde el interior de las plaquetas al medio extracelular, mediante un proceso de extrusión. Estos contienen moléculas que amplifican la activación plaquetaria respecto del estímulo inicial, y a su vez, funciona como agonista que promueve la activación de otras plaquetas, en el proceso conocido como reclutamiento, esto mediante el receptor de $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ integrina, que forma un agregado plaquetario mediante la unión del fibrinógeno a esta integrina (9, 10).

El proceso de activación de las plaquetas y la liberación de su contenido y cambios en la membrana plaquetaria conlleva a la generación de trombina. Y a su vez, el daño inicial en el endotelio o vaso dañado inicia la cascada de coagulación (como se esquematiza en la figura 4) que termina en la generación de trombina y en la transformación del fibrinógeno en fibrina, siendo esta última la etapa final de la formación de trombos, pues esta se intercala entre y por sobre las células que lo conforman, generando el tapón plaquetario, que es altamente resistente a la presión de los vasos sanguíneos (9, 10).

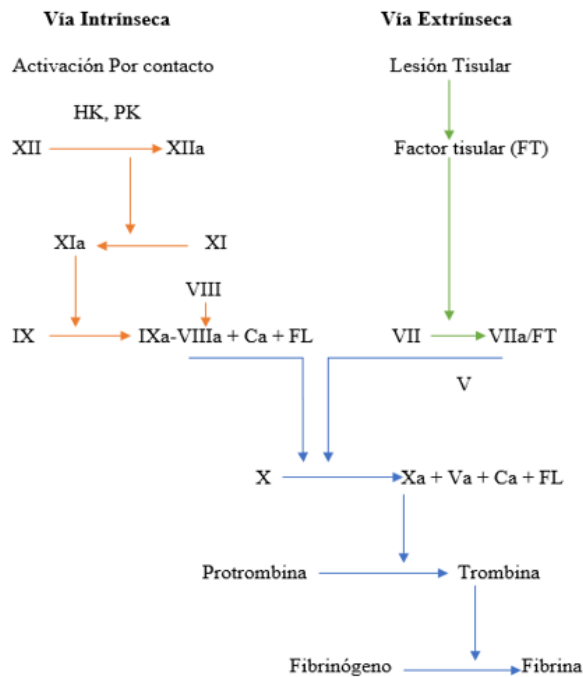


Figura 4: Representación esquemática de la cascada de coagulación. Se observan ambas vías de coagulación, tanto extrínseca como intrínseca, así como la formación de complejos que dan paso a la vía común que termina en la transformación de fibrinógeno a fibrina. Tomada y adaptada de Palomo, I. (2009) (9).

Sin embargo, en situaciones anormales o patológicas, todo este sistema se altera, aumentando el riesgo de producir una trombosis y/o hemorragias, que pudieran ser mortales (7).

5.3 Mitocondrias plaquetarias

Las mitocondrias son organelos celulares que, a través de la fosforilación oxidativa, generan la energía necesaria para el funcionamiento óptimo de las células en forma de Adenosín Trifosfato (ATP). Estructuralmente están compuestas por dos membranas de bicapa lipídica, una externa y otra interna, la membrana interna se encuentra plegada de manera que puede formar compartimentos llamados crestas. El área rodeada por estos pliegues es llamada matriz mitocondrial, dentro de la cavidad formada por la membrana interna se encuentra el ADN mitocondrial y ribosomas propios. La estructura básica de una mitocondria es representada en la figura 5 donde se observan los elementos ya mencionados (12).

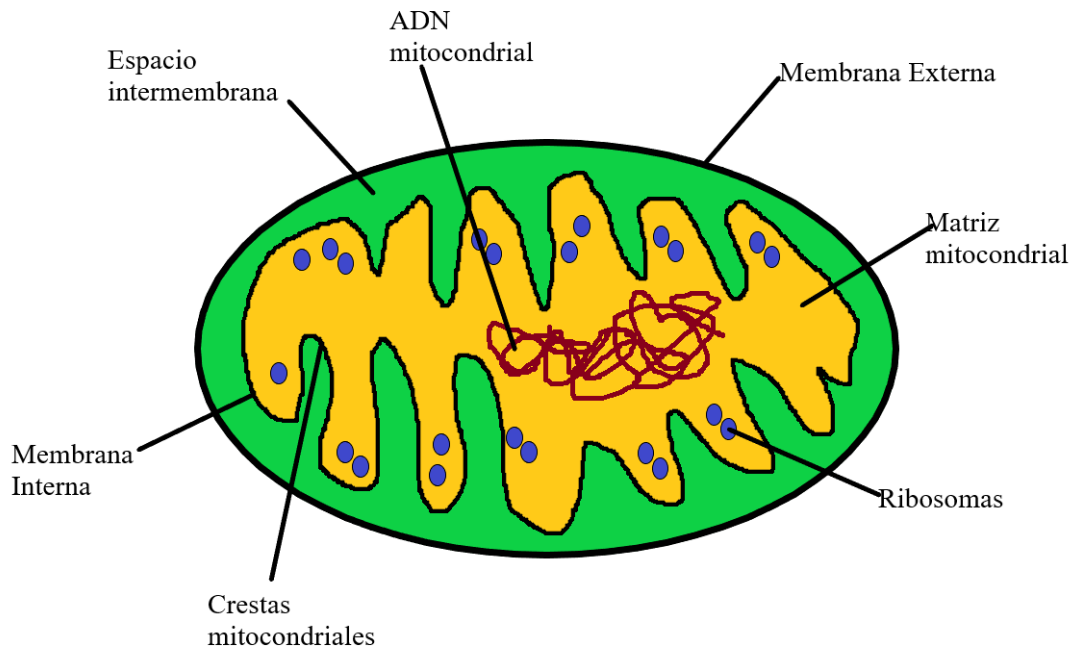


Figura 5: Representación esquemática de los componentes básicos de una mitocondria. Elaboración propia Castillo V. (2021)

En el proceso de producción de ATP dentro de la mitocondria, los sustratos de carbono provenientes de los alimentos ingresan a la glicolisis, que luego pasan por el Ciclo de Krebs, donde la Nicotinamida Adenina Dinucleótido (NAD) y Flavina Adenina Dinucleótido (FAD) son reducidas, promoviendo así el flujo de electrones en la cadena respiratoria y de esta manera liberándose protones de los complejos I, III y IV al espacio intermembrana de la mitocondria, en donde finalmente, la ATP sintasa (complejo V) usa la energía producida del gradiente electrón-protón, para sintetizar a partir de Adenosín Difosfato (ADP) moléculas de ATP como se observa en la figura 6 (13, 14).

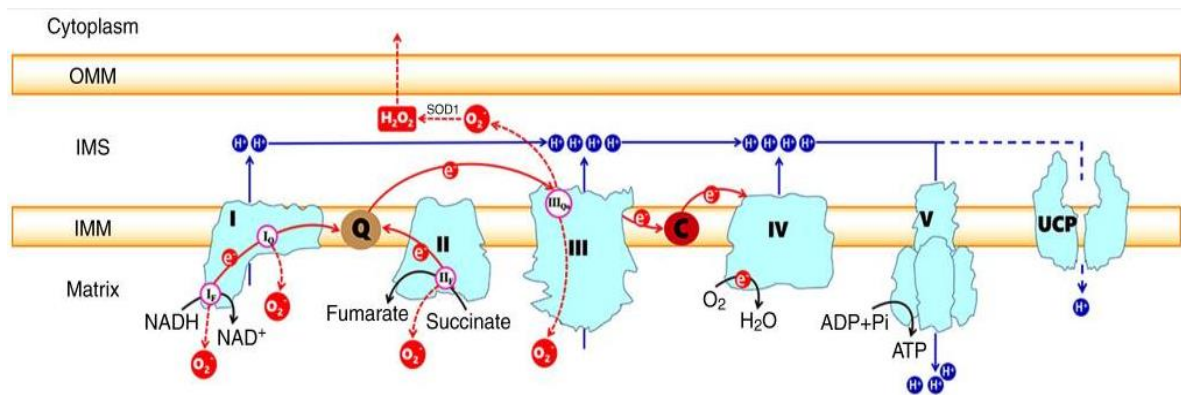


Figura 6: Modelo de cadena de flujo de electrones en la membrana mitocondrial. Se observa el flujo de electrones a través de los complejos presentes en la membrana mitocondrial para finalizar en la liberación de moléculas de ATP. Tomado de Zhao R. Z. (2019) (14).

5.3.1 Función mitocondrial en plaquetas

Se ha visto, que estos organelos poseen gran importancia en plaquetas, pues además de otorgar parte de la energía necesaria para estos elementos celulares, tienen un papel vital en diversas funciones plaquetarias, por lo que frente a cualquier disfunción a nivel mitocondrial puede desencadenar alguna alteración funcional en plaquetas (6).

Al igual que ocurre en células nucleadas, se ha visto una disminución en el potencial transmembrana de las mitocondrias (MMP), ocurriendo tanto en la función plaquetaria como en la senescencia, y frente a esto, se ha demostrado en algunos estudios que la despolarización del potencial transmembrana interno mitocondrial corresponde a una expresión de la vía intrínseca de la apoptosis en plaquetas anucleadas (6).

La activación plaquetaria, se encuentra regulada mediante la producción endógena de especies reactivas del oxígeno (ROS), que a su vez se encuentra estimulada por una diversidad de agonistas y en donde las mitocondrias suelen ser la principal fuente de liberación de ROS al producirse el proceso de transferencia de electrones en la membrana mitocondrial de manera ineficaz, permitiendo ejercer la activación plaquetaria de forma patológica (7, 15).

Además, también puede verse regulada por estos organelos mediante los niveles de calcio celular. Posterior a la activación, se ven incrementados los niveles de calcio en la plaqueta tanto a nivel citosólico como mitocondrial, afectando a la exposición de la fosfatidilserina, y

a su vez, en conjunto con la elevación de especies reactivas del oxígeno (ROS), la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial (MPTP) se promueve, proceso esencial tanto para la activación como para apoptosis plaquetaria. Este proceso de regulación mitocondrial en la actividad plaquetaria es esquematizado por Wang, como se observa en la figura 7 (7, 13).

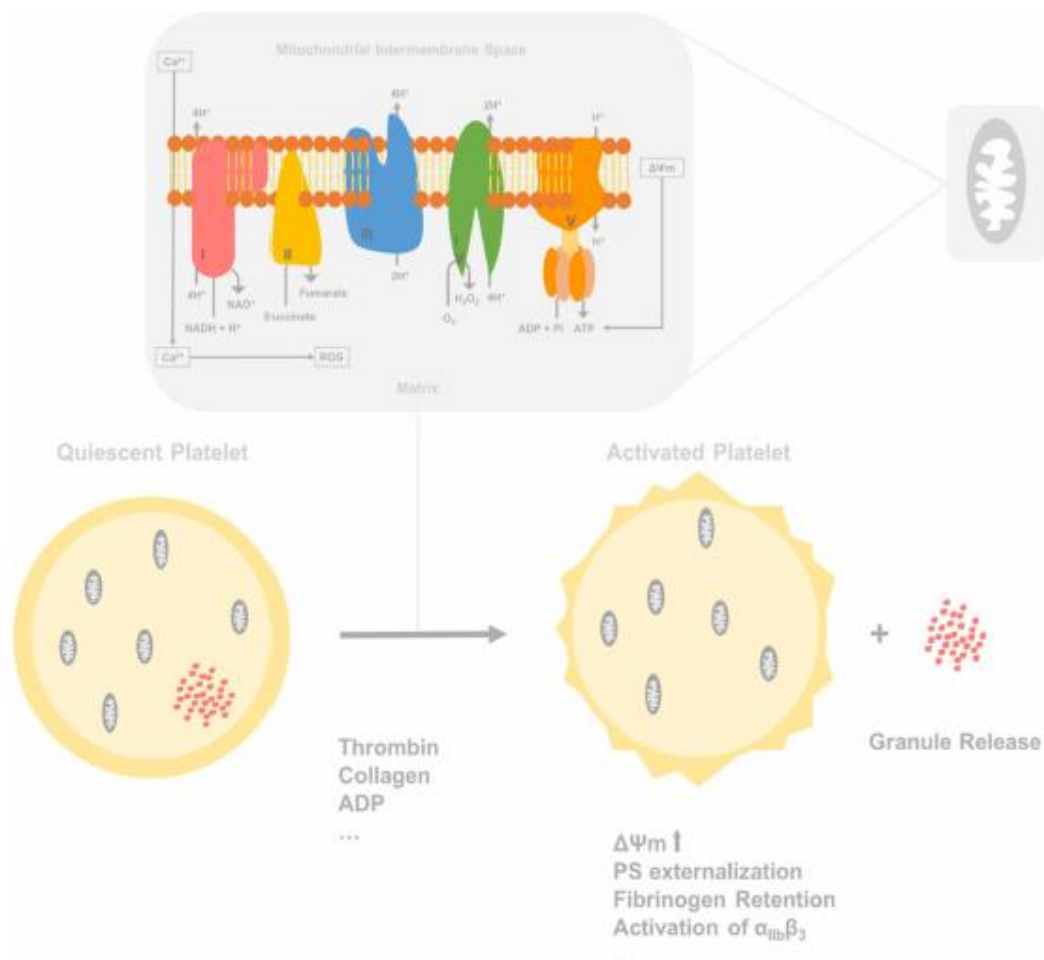


Figura 7: Modelo esquemático de la regulación mitocondrial durante la activación plaquetaria. Se observan los complejos de la cadena respiratoria y los cambios en la plaqueta durante la activación plaquetaria. Tomado de Wang, L (2017) (13).

5.3.2 Disfunción mitocondrial plaquetaria

La disfunción mitocondrial y la activación de NADPH oxidasa son claves en la producción de ROS, como anión superóxido, radical hidroxilo o peróxido de hidrógeno, que actúan como un segundo mensajero en la activación plaquetaria. Junto con esto, la disfunción mitocondrial plaquetaria es un paso importante para la activación y apoptosis plaquetaria.

Se ha visto que la inhibición de ciertos complejos mitocondriales inicia la apoptosis, que a su vez aumenta la producción de ROS en la mitocondria, provocando anomalías en la función plaquetaria y aumentando el riesgo de hemorragias. La producción de ROS, a su vez puede generar un gran daño en la cadena respiratoria, pues obstaculiza el desplazamiento de los electrones por el espacio intermembrana de la mitocondria, provocando una disminución en el potencial de membrana mitocondrial (PMM), manteniendo a su vez el poro de transición abierto, agravando la disminución de PMM, afectando directamente la producción del ATP necesario (13).

Por otro lado, el exceso en la producción de ROS no solo afecta lo anteriormente mencionado, si no que puede afectar el ADN mitocondrial (mtDNA), ya que este es bastante sensible al daño oxidativo. Wang describe que se producen estas alteraciones en el mtDNA afectan tanto la calidad como la cantidad de este, probablemente debido a una carencia de histonas, aunque menciona que podría ser debido a un enlentecimiento de la reparación del daño. Finalmente, el nivel de daño sería proporcional al nivel del exceso de ROS, y a su vez, el daño producido potencia su producción, generando un círculo vicioso de daño-ROS (13).

El aumento de especies reactivas del oxígeno a su vez, se ha asociado como un posible responsable de una mala respuesta frente al tratamiento con drogas antiplaquetarias (6). En relación a esto, se ha visto que los derivados de quinona e hidroquinona producen una disminución en el daño mitocondrial inducido por ROS, sin embargo, sólo una pequeña parte del compuesto es absorbido finalmente por las mitocondrias para poder realizar esta acción (16).

Finalmente, la disfunción mitocondrial plaquetaria, a su vez se ha identificado en una gran cantidad de enfermedades, incluidas hemorragias no quirúrgicas, sepsis, cáncer, entre otras, donde esta condición puede cobrar gran relevancia, y en donde puede radicar la creación de nuevas terapias asociados a esto (6).

5.3.3 Disfunción mitocondrial plaquetaria y su interacción con la activación plaquetaria

Se ha descrito que la activación plaquetaria promueve la disfunción mitocondrial. La activación plaquetaria que se encuentra regulada por la producción de ROS es estimulada por agonistas como la trombina, y a su vez, la producción de ROS como ya se menciono tiene repercusiones en la estabilidad mitocondrial. A su vez, se ha visto que la activación plaquetaria promueve la disfunción mitocondrial por diferentes vías. Estas son por colágeno, trombina, y por hiperglicemia, las que se encuentran resumidas en la tabla 3 a continuación (7, 13).

Tabla 3: Vías por la que la activación plaquetaria promueve la disfunción mitocondrial. Elaboración propia Castillo, V. (2021) (7).

Vía Involucrada	Mecanismo
Colágeno	Aumento del consumo de oxígeno mitocondrial y producción acelerada de lactato y ATP. Presencia de ROS disminuyen contenido de ATP y actividad de complejos respiratorios.
Trombina	<p>En ausencia de Ca^{+2} se induce la desmoralización mitocondrial, producción de H_2O_2, liberación de Citocromo C, activación de caspasas y externalización de fosfatidilserina (PS).</p> <p>En condiciones basales una disfunción del Complejo mitocondrial I reduce el flujo de electrones, induce el metabolismo glucolítico, acumulando lactato y disminuyendo el ATP producido.</p>
Hiperglucemia	<p>Inducción de ROS, aumento de fosforilación de p53 y secuestro de proteína anti-apoptótica Bcl-xL.</p> <p>*Hiperglucemia en conjunto con colágeno genera producción de ROS, correlacionado con liberación excesiva de Ca^{+2} que conduce a cambios en patrones de desfosforilación.</p>

5.3.4 Disfunción mitocondrial plaquetaria en plaquetas procoagulantes

En las plaquetas fuertemente estimuladas, existe un grupo caracterizado por la retención de proteínas proveniente de los gránulos alfa, modulación de los epítomos de GP α IIb β 3, liberación de micropartículas, exposición a PS en la superficie celular plaquetaria y pérdida de $\Delta\Psi_m$, este grupo son las llamadas plaquetas procoagulantes. Según indica Fuentes, en estas, la disfunción mitocondrial es capaz de regular mediante 3 vías la actividad de este grupo de plaquetas: la vía dependiente del calcio, vía dependiente de la apoptosis y un grupo de vías que no dependen de lo ya mencionado (7).

Con relación a la vía dependiente del calcio, ciertos receptores tienden a elevar el Ca⁺² citoplasmático, que juegan un rol importante en este tipo de plaquetas, pues la absorción de calcio, la producción de especies reactivas del oxígeno, entre otros, son mediadores de una exposición de alto nivel de Fosfatidilserina (PS). Al tener un alto nivel de PS, en conjunto con un alto nivel de Ca⁺² la superficie exhibida es más pequeña, con alta densidad de fibrinógeno y menor integridad de la membrana. En conjunto con la inactivación de GP α IIb β 3 consecuencia de la alcalinización de las plaquetas, limitan la agregación plaquetaria en este tipo de plaquetas (6).

En cuanto a la vía dependiente de la apoptosis, la exposición plaquetaria independiente de Ciclofilina D (CypD) se encuentra mediada por activadores proapoptóticos, liberación de citocromo C y activación de caspasa 3 y ROCK1, teniendo así niveles de calcio citoplasmáticos bajos y un tamaño normal, en conjunto con retención de fibrinógeno y aumentada función proagregante (6). Finalmente, las vías independientes a calcio o

apoptosis han sido recientemente descritas, y los mecanismos involucrados son diferentes de acuerdo al tipo de plaquetas estudiadas (6).

5.4 Antiagregantes plaquetarios

En general, el límite entre una activación plaquetaria normal y una patológica es muy estrecho, y a su vez, se ha observado y comprobado que esta presenta una gran relación con enfermedades cardiovasculares. Es por esto, que es importante realizar tratamientos relacionados a la inhibición de la actividad plaquetaria, el cual, se denomina clínicamente como antiagregantes plaquetarios. Estos tratamientos, se utilizan cuando existe un desbalance en la hemostasia, y el riesgo de padecer una trombosis es superior al de tener complicaciones relacionadas a padecer alguna hemorragia (6).

El uso más frecuente de estos fármacos corresponde a la prevención, ya sea primaria o secundaria, de los eventos trombóticos, generalmente relacionados a la prevención de accidentes cerebro vasculares (ACV) o de infartos agudos al miocardio (IAM), pues en este último, las plaquetas frente al daño por ruptura o erosión de las placas ateroscleróticas se agregan formando trombos y obstruyen la circulación en las arterias coronarias, provocando consecuencias graves e incluso pudiendo llegar incluso a provocar la muerte cuando esto sucede (17).

Estos fármacos, se pueden clasificar según su mecanismo de acción en dos grupos, aquellos que inhiben a enzimas plaquetarias, como el Ácido Acetilsalicílico (Aspirina), que inhibe la ciclooxigenasa o en aquellos que inhiben a receptores plaquetarios para ADP o glicoproteínas, como la Ticoplidina o el Tirofiban, como puede observarse en la tabla 4 que se encuentra a continuación(17).

Tabla 4: Clasificación de principales antiagregantes plaquetarios según su mecanismo de acción. Tomado y adaptado de Palomo, I. (2009) (17).

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS	
INHIBIDORES ENZIMÁTICOS	INHIBIDORES DE RECEPTORES
<p>1. Inhibidor de ciclooxigenasa Ácido acetilsalicílico (Aspirina)</p>	<p>3. Inhibidores de receptores de ADP Ticlopidina Clopidogrel Prasugrel</p>
<p>2. Inhibidor de fosfodiesterasa Dipiridamol</p>	<p>4. Antagonistas de Gp IIb-IIIa Eptifibatide Tirofiban Abciximab</p>

El uso del Ácido Acetilsalicílico, comúnmente llamado aspirina es el más utilizado y el fármaco de elección, y se sabe que de administrarse una vez al día en todas las patologías en que el riesgo/beneficio al paciente sea favorable. En cuanto al uso de otros fármacos, estos están condicionados a la situación y patología del paciente, en el caso de la Ticlopidina por ejemplo, no se encuentra aprobada en pacientes con IAM reciente, Clopidogrel por otro lado, es una alternativa para aquellos pacientes que presentan algún tipo de contraindicación a la aspirina (17).

El uso de estos fármacos tradicionales, sin embargo, ha ido presentando ciertas complicaciones, dado que en algunos individuos se ha visto resistencia a la actividad antiplaquetaria de estos, presentando reacciones adversas que superan el beneficio que pudieran tener o incluso, debido a patologías previas que interfieran con la acción de la droga, por lo que frente a estos problemas se dejaría expuestos a los pacientes que requieren de este tratamiento a posibles eventos trombóticos graves (17).

En este contexto, se ha visto incrementado la búsqueda de más compuestos bioactivos que presenten actividad antiagregante plaquetaria teniendo como objetivo la función mitocondrial dentro de las plaquetas, como se ha demostrado con algunos derivados de las Hidroquinonas (HQ) (18).

5.5 Hidroquinonas (HQ)

5.5.1 Estructura y generalidades de las Hidroquinonas

Las hidroquinonas (1,4-dihidroxibenceno, $C_6H_6O_2$, Benzoquinol) y sus diversos derivados son compuestos activos fitoquímicos, correspondientes a un tipo de fenol orgánico aromático, que derivan del benceno, nombrados así por F. Wöhler en 1843, y que está representada esquemáticamente en la figura 8 (19).

Estas sustancias químicas se encuentran presentes en una gran variedad de microorganismos, plantas, algas y animales, y estas pueden llegar al ser humano mediante diversas fuentes, generalmente siendo consumidas a través de la dieta (19). En general, se presenta naturalmente como un conjugado con β -D-glucopiranosido en las hojas, la corteza y el fruto de varias plantas, especialmente los arbustos ericáceos como el arándano, el arándano rojo y la gayuba (20).

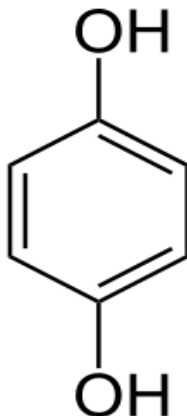


Figura 8: Estructura básica de una hidroquinona (1,4-dihidroxibenceno). Tomado de FisherScientific (21).

5.5.2 Usos de las Hidroquinonas

Farmacológicamente es utilizada como ingrediente activo (entre 2-10% regularmente) en cremas dermatológicas utilizadas como tratamiento para tratar diversas afecciones de la piel, generalmente para el tratamiento de la hipermelanosis, actuando como un despigmentador débil(18). Aunque también es utilizado en elementos químicos no relacionados a la farmacología, como para el uso de revelado fotográfico en blanco y negro, colorante intermedio, antioxidante de grasas y aceites o para la construcción, como estabilizador de barnices, pinturas y aceites para motores (19, 20).

Dentro de los últimos estudios que se han realizado a este compuesto, se ha observado su uso como antiagregante plaquetario y además se ha demostrado que el uso de hidroquinonas puede ser una alternativa frente a la resistencia microbiana, pues ha presentado buena respuesta como un antimicrobiano frente a algunos organismos altamente resistentes como

Staphylococcus aureus meticilino resistente (MRSA) y *S. aureus* β -lactamasa de espectro extendido, a través de ciertos efectos sobre la pared celular, la membrana celular y la síntesis de proteínas de estas bacterias (22).

5.5.3 Efectos biológicos de las Hidroquinonas

Aunque no está del todo claro el efecto y la actividad que poseen las hidroquinonas en el organismo, se conoce que algunos compuestos que contienen hidroquinonas pueden ejercer actividades biológicas, algunos de ellos actuando sobre el metabolismo mitocondrial. Se ha visto que la presencia de la triada quinina, semiquinona e hidroquinona es esencial en muchas de las reacciones redox biológicamente hablando, lo que permite el movimiento de los electrones a través de las mitocondrias y en cloroplastos. También estos sistemas están presentes en otras importantes funciones biológicas como lo son el sistema antioxidante (por ejemplo, ubiquinona y tocoferol) y la coagulación (por ejemplo, vitamina K) (6).

En cuanto a su función en el sistema antioxidante, en los potenciales redox, que miden la capacidad de transferencia de electrones, es importante la pareja quinona/hidroquinona y en la reacción de quinonas con nucleófilos. En base a esto, la utilización de quinonas e hidroquinonas debido a su potencial de oxidación y reducción se sigue estudiando (6).

Cabe recalcar que al realizar semiquinonas con capacidades reversibles permite la reducción monoelectrónica de oxígeno molecular a aniones de radicales superóxidos, y así, de esta manera pudiendo generar ciclos redox. Por otro lado, la capacidad presente en las hidroquinonas para donar enlaces H intramoleculares otorga una actividad protectora

relevante, pues permite transformar en especies no tóxicas a los ROS con esa característica (6, 23).

Referente a la coagulación, las hidroquinonas están relacionadas en la cascada de coagulación al ser análoga de la Vitamina K reducida (KH₂), pues puede reemplazarla en el proceso de la activación de los factores que son dependientes de esta vitamina. En este sentido, puede actuar como un cofactor de la enzima γ -Glutamil carboxilasa, promoviendo el proceso de coagulación (24).

5.5.4 Efectos antiagregante plaquetario de las Hidroquinonas

En cuanto a los efectos antiplaquetarios de las hidroquinonas y sus derivados, en diversas investigaciones se ha demostrado que estas pueden inhibir la producción de Tromboxano A₂ (TXA₂), y a su vez suprimir la agregación plaquetaria inducida por el ácido araquidónico (AA) (18). De este mismo modo, también se ha visto en diversos estudios que algunos derivados, como arbutin, 2,5-di-(terc-butil)-*p*-hidroquinona avarol y *orto*-carbonil hidroquinona, pueden generar efectos similares frente a diversos agonistas como ADP, TRAP-6, entre otros (25).

En la figura 9, puede observarse las estructuras moleculares de los derivados de las hidroquinonas que se ha visto en diversos estudios que presentan algún tipo de actividad antiplaquetaria frente a agonistas como los anteriormente mencionados.

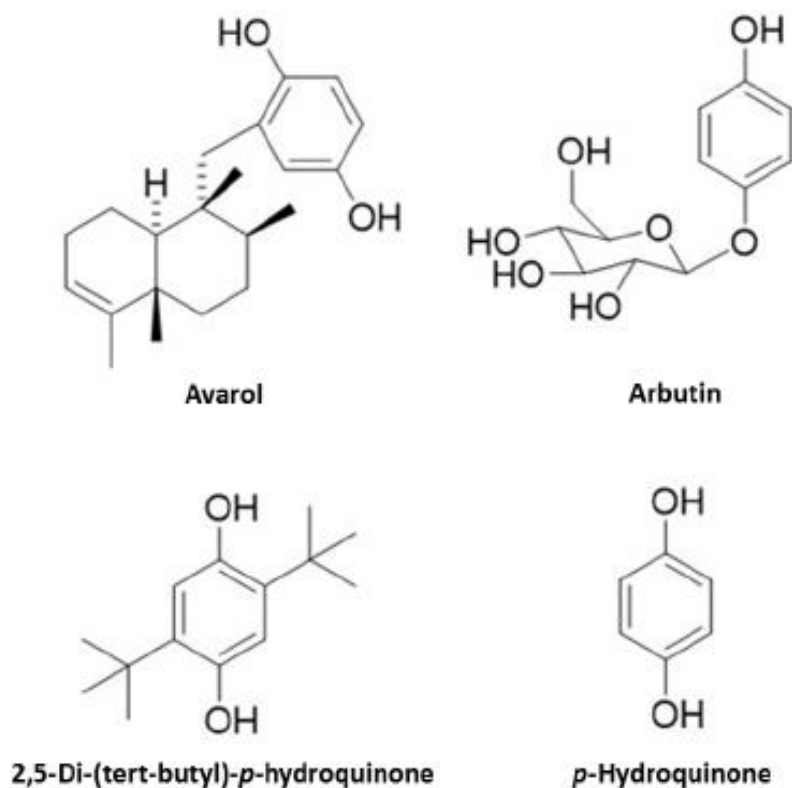


Figura 9: Estructuras químicas representativas de hidroquinona que presentan con actividad antiplaquetaria. Se observa la molécula principal, que es la hidroquinona, de la cual se desprenden diversas modificaciones que derivan en compuestos derivados de la molécula principal. Tomado de Méndez, D. (2020)(25).

Junto con esto, se han descrito los mecanismos mediante los cuales diferentes derivados de las hidroquinonas ejercen su acción antiplaquetaria (Tabla 5). A su vez, en diversas investigaciones de relación-estructura se ha observado que es causada por el tipo de sustituyente. Es por esto, que se dice que, al estar presente en diversas reacciones biológicas, es probable que estos compuestos no presenten una alta especificidad para actuar sobre las mitocondrias plaquetarias (6).

Sin embargo, se han descrito algunos mecanismos de estructura y actividad plaquetaria con relación a algunos compuestos derivados de las hidroquinonas, como metoxi de isoflavona quinona, isoflavanquinona, naftoquinona y antraquinonas, entre otros, que Fuentes agrupó y que se describen a continuación:

5.5.4.1 Derivados metoxi de isoflavona quinona e isoflavanquinona:

Se describe que la oxidación del anillo B de Hidroxi-metoxiisoflavona a Metoxiflavona quinona y la conversión que se realizó de Flavonas e Isoflavonas a Flavanquinona e Isoflavanquinonas, dio como resultado una fuerte actividad antiplaquetaria, además de presentar actividad antiinflamatoria y antialérgica (6).

5.5.4.2 Derivados de naftoquinona y antraquinonas:

Se describe que los derivados de 2-alcoxi 1,4-naftoquinona la inhibición de la agregación plaquetaria frente a agonistas como ácido araquidónico, colágeno y factor activador de plaquetas es mayor cuando el compuesto presenta una cadena más larga con un átomo de cloro en la posición 3 o un grupo fenoxi en la 2 (6).

5.5.4.3 Derivados del ácido tiosulfónico con restos de quinona:

Se comprobó que algunos de estos compuestos inhiben la agregación plaquetaria dependiente de ADP entre el 70-100% a concentraciones de 50 μ M. Por otro lado, en otras investigaciones determinaron que la inclusión de un grupo amino libre en el resto tiosulfonato de la quinona se ha asociado a una mayor actividad antiplaquetaria (6).

5.5.4.4 Alfa tocoferol quinona:

Se vio que la Vitamina E oxidada en plaquetas estimuladas con ácido araquidónico y epinefrina mantuvo una actividad antiplaquetaria (inhibición de la agregación y de la secreción) entre 5 y 10 veces mayor que la Vitamina E. A su vez, se vio que la Vit. E y la Vit. E quinona no presentaron efectos tóxicos sobre la estructura de las plaquetas, por lo que no se afectó a los segundos mensajeros como cAMP. Por otro lado, se observó que la ausencia de Vitamina E provoca la destrucción de la membrana mitocondrial plaquetaria (6).

5.5.4.5 Otros compuestos:

Se ha visto que el arbutin, un compuesto derivado de las hidroquinonas inhibe la agregación plaquetaria estimulada por agonistas como trombina, ácido araquidónico, ADP y colágeno. En algunos estudios, se ha visto que en ratas este compuesto es capaz de metabolizarse rápidamente en la sangre y sin presentar efectos tóxicos (6).

Tabla 5: Mecanismos antiplaquetarios de compuestos derivados del benceno e hidroquinonas. Tomado y adaptado de Fuentes, E. (2018)(6).

COMPUESTO	MECANISMO ANTIPLAQUETARIO
2,5-di-(tert-butyl)-1,4-hidroquinona	Inhibición de la agregación plaquetaria estimulada por PAR-1 o péptidos agonistas de PAR-4 (SFLLRN yAYPGKF)
3'-metoxiflavona quinona	Inhibición de la agregación plaquetaria estimulada por trombina, AA, colágeno o PAF. IC 50 de 11,3 μ M agregación inducida por AA agonista
3'-metoxiisoflavanquinona	Inhibición de la agregación plaquetaria estimulada por trombina, AA, colágeno y PAF
2-alcoxi-3-cloro-1,4-naftoquinonas	Inhibición de la agregación plaquetaria estimulada por AA, colágeno o PAF
S-(3-cloro-1,4-dioxo-1,4-dihidro-naftaleno-2-ilo) éster de metantiosulfoácido	Inhibición de la agregación plaquetaria estimulada por ADP
S - ((1,4-dimetoxi-9,10-dioxo-9,10-dihidroantraceno-2il) metil) éster de 4-aminobenceno tiosulfoácido	Inhibición de la agregación plaquetaria estimulada por ADP

S, S1 - (1,4-dioxo-1,4-dihidro-naftaleno-2,3di-il) -bis (4-acetilaminobenceno tiosulfonato	Inhibición de la agregación plaquetaria estimulada por ADP
Ácido aminobencenosulfonotioico S - [(9,10-dihidro-1,4-dimetoxi-9,10-dioxo2-antracencil) metil] ester	IC 50 de plaquetas 25 μ M aganist inducidas por ADP agregación
Avarone y avarol	Inhibición de la agregación plaquetaria estimulada por AA o A23187

AA: Acido araquidónico; ADP: Adenosín difosfato; PAF: Factor activador de plaquetas; PAR: receptor activado por proteasa.

5.6 Otros compuestos bioactivos

Además de las Hidroquinonas descritas, existen otros compuestos bioactivos que tienen como objetivo la mitocondria plaquetaria, sin embargo, el principal problema a superar es que este tipo de compuestos sea selectivo al momento de utilizarse, y, además, que para poder ingresar a las mitocondrias estos deben pasar por varias membranas para obtener la concentración necesaria para cumplir su objetivo. En relación con esto, se ha probado añadir a los compuestos estructuras lipofílicas que permiten el ingreso y la acumulación en las mitocondrias, como, por ejemplo, el Trifenilfosfonio (TPP) (6, 7).

5.6.1 Trifenilfosfonio (TPP)

El Trifenilfosfonio (TPP) corresponde a un átomo de fósforo que está cargado positivamente y unido a una gran superficie hidrofóbica que se encuentra dada por la unión de 3 grupos fenilo, y cuya actividad mitocondrial fue descrita por primera vez en 1960 por Vladimir Skulachev. La carga positiva que presenta TPP es utilizada para mejorar el ingreso y el aumento de la concentración al interior de la matriz mitocondrial. A partir de esto, se ha utilizado en diferentes fármacos que son dirigidos a la mitocondria, entre ellos se encuentran compuestos antioxidantes, anticancerígenos, péptidos, entre otros (6, 7, 26).

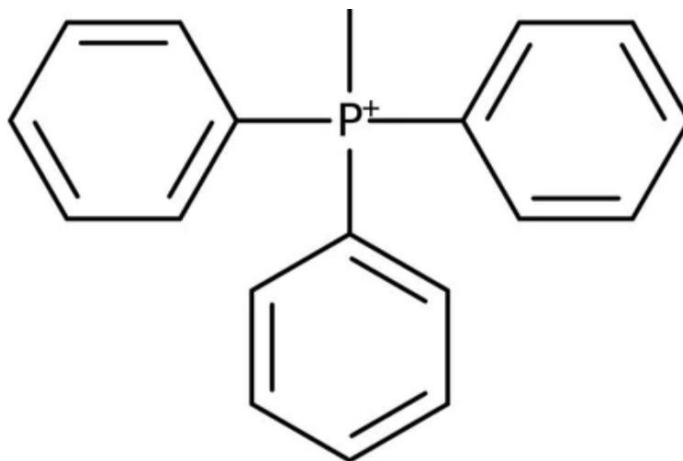


Figura 10: Estructura química del catión Trifenilfosfonio. Tomado y adaptado de FisherScientific (21).

Entre la diversidad de compuestos bioactivos que utilizan al Trifenilfosfonio, aquellos que poseen un efecto dentro de la función plaquetaria son el Mito-TEMPO y el Mito-Quinona (Mito-Q) (7).

5.6.1.1 Mito-Quinona (Mito-Q):

La Mito-Quinona (Mito-Q) es un antioxidante exclusivo de las mitocondrias, es parte de un sistema redox en conjunto con su forma reducida: Mitoquinol. Esta se almacena al interior de las mitocondrias para prevenir y proteger del daño celular producido por la sobreproducción de ROS y estrés celular (27). Los efectos de Mito-Quinona se han descrito como beneficiosos en varios trastornos, como diabetes, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades hepáticas, entre otros (28, 29). También se ha visto que produce una reversión de la trombocitopenia inducida por radiación al reducir la producción de ROS en

megacariocitos y plaquetas, aunque los mecanismos antiplaquetarios recién se encuentra en investigación (7, 27).

Méndez demostró que Mito-Q en concentraciones con efectos no tóxicos disminuyó la adhesión y propagación plaquetaria en la superficie del colágeno, y la expresión tanto de P-selectina como de CD63. A su vez, inhibió la agregación plaquetaria inducida por colágeno, convulxina, 12-miristato 13-acetato de Forbol (PMA) y péptido activador de trombina-6 (TRAP-6). El mecanismo antiplaquetario que demostraron fue que este compuesto produce una despolarización mitocondrial y a su vez una disminución de la secreción de ATP. En conjunto con esto, se observó que en plaquetas que fueron estimuladas con Antimicina b y Colágeno disminuyó significativamente la producción de ROS (27).

5.6.1.2 Mito-TEMPO:

Mito-TEMPO es un antioxidante dirigido a las mitocondrias que bloquea la producción de ROS, tanto intracelular como mitocondrial, este contiene nitróxido de piperidina TEMPOL conjugado con un catión de TPP cargado positivamente que facilita la acumulación de 1000 veces en la matriz mitocondrial (30).

Se ha visto que este compuesto reduce la apoptosis plaquetaria inducida por doxorubicina (un quimioterapéutico eficaz, pero con diversos efectos secundarios, entre los que se encuentra la trombocitopenia causada por la apoptosis al generar aumento de ROS mitocondrial) y la eliminación de GPIIb α , y a su vez, estudios han demostrado que podría

tener gran utilidad frente a enfermedades que impliquen daño mitocondrial en plaquetas(31). En la misma línea, durante la hipertermia este compuesto inhibe tanto la agregación, adhesión y apoptosis de las plaquetas (7, 15).

5.6.2 Compuestos derivados de fuentes naturales

Otro tipo de compuestos bioactivos que poseen alguna actividad sobre la función mitocondrial de las plaquetas son aquellos que derivan a partir de fuentes naturales, entre ellos la ciclosporina A, Xanthohumol, Ácido Salvianólico, entre otros descritos a continuación:

5.6.2.1 Ciclosporina A:

Se ha descrito que la Ciclosporina A (CsA), aumenta la agregación y la adhesión plaquetaria inducida por ADP al ser un inhibidor de la Ciclofilina D (CypD), un modulador que se ha comprobado actúa como potenciador de la apertura de poros de permeabilidad de membrana mitocondrial (MPTP). Varjú describió que frente al tratamiento con Ciclosporina A, la membrana plaquetaria se mantuvo intacta, y a su vez, en presencia de ROS, contrarrestó los efectos producidos en la membrana plaquetaria significativamente, sin embargo, el tratamiento con Ciclosporina A no reproduce por completo los efectos de la delección de Ciclofilina D (7, 32).

5.6.2.2 Xanthohumol:

El Xanthohumol es un flavonoide prenilado proveniente del *Homulus lupus* L. (planta de lúpulo), que previene la disfunción mitocondrial y la reducción del daño de la membrana plaquetaria. Lee describió que la actividad de este compuesto puede inhibir inicialmente las cascadas de PI3-quinasa/Akt, p38 MAPK y PLC γ 2-PKC, seguido de la inhibición de la formación de tromboxano A₂, lo que conduce a la inhibición de [Ca²⁺]_i y finalmente lleva a la inhibición de la agregación plaquetaria (33).

Estudios recientes demostraron que tiene actividad antiplaquetaria al inducir la expresión de Sirt1, el cual disminuye la producción y sobrecarga de ROS. A su vez, previene la liberación de mtDNA, el cual como ya se mencionó puede actuar como un factor de daño celular(34, 35). En resumen, este compuesto puede prevenir tanto la trombosis arterial como la venosa sin presentar riesgo de hemorragia (7)

5.6.2.3 Ácido Salvianólico:

El Ácido Salvianólico A (ASA) es un compuesto derivado a partir de *Salvia miltiorrhiza*, una hierba ampliamente utilizada en el tratamiento de enfermedades aterotrombóticas en países asiáticos. Se ha comprobado que este compuesto presenta propiedades antitrombóticas y antiplaquetarias, pues inhibe la agregación plaquetaria inducida por ADP, trombina, colágeno entre otros en condiciones *in vitro* (7).

Huang comprobó que el uso de ASA redujo la expresión de P-selectina plaquetaria potenciada por ADP y la unión de fibrinógeno, lo que en consecuencia obstaculizó la agregación plaquetaria-leucocitaria inducida por ADP, también inhibió la propagación de las plaquetas sobre el fibrinógeno, un proceso mediado por la señalización de afuera hacia adentro, finalmente, concluyeron que el Ácido Salvianólico A inhibe la activación plaquetaria mediante la inhibición de PI3K y atenúa la formación de trombos arteriales in vivo (36). A su vez, estudios recientes demostraron que este compuesto fue protector contra la lesión por reperfusión/isquemia miocárdica en ratas al desempeñar funciones antiplaquetarias y antiinflamatorias (37).

5.6.2.4 Derivados de silaamida de N-acetilcisteína:

Los compuestos derivados lipofílicos de silaamida, obtenidos por la reacción de N-acetilcisteína (NAC) con 3-aminopropiltrimetilsilano y aminometiltrimetilsilano, pueden extrapolarse a un uso terapéutico, pues protegen a las plaquetas contra la apoptosis inducida por estrés oxidativo, ya que inhiben significativamente los marcadores apoptóticos plaquetarios que son inducidos por rotenona/H₂O₂, como los incrementos de ROS y Ca⁺² intracelular, a su vez pérdida de $\Delta\Psi_m$, la liberación de citocromo C, actividad de caspasa-9 y caspasa-3 y externalización de PS (7, 38).

5.6.3 Compuestos y Fármacos aprobados por la FDA

A su vez, se ha mostrado interés en ciertos medicamentos que han sido aprobados por la FDA que podrían tener efectos sobre la actividad plaquetaria como lo son la Metformina y las estatinas.

5.6.3.1 Metformina:

La metformina es una biguanida antidiabética, que además de su uso para el tratamiento de diabetes, se ha visto posibles usos en oncología y gerontología, por otro lado, también se ha visto que previene tanto la trombosis venosa como la arterial sin riesgo de hemorragia prolongada, pues actúa inhibiendo específicamente al complejo I mitocondrial, considerado dentro de los mayores productores de ROS mitocondrial, en este contexto, la metformina protege la función mitocondrial al reducir la activación plaquetaria inducida por la hiperpolarización mitocondrial. A su vez, también inhibe la liberación de mtDNA, que actúa como un agonista para inducir la actividad plaquetaria (7, 39).

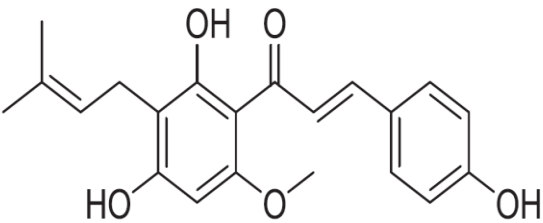
5.6.3.2 Estatinas:

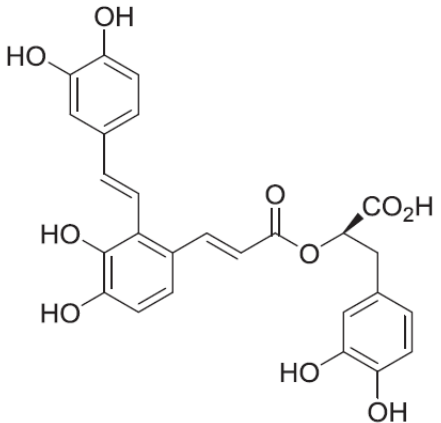
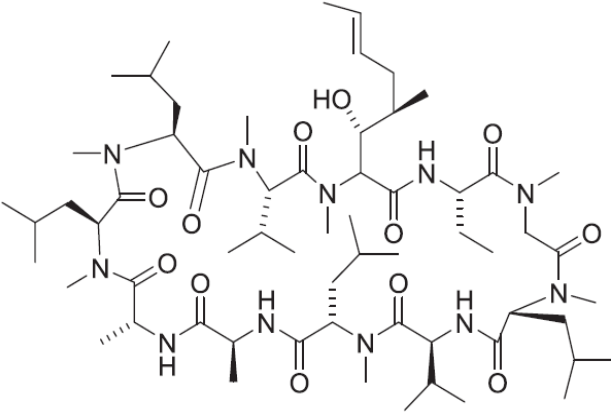
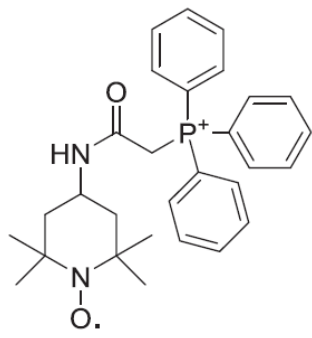
Se ha demostrado que el uso de estatinas, fármacos comúnmente usados en el control del colesterol, disminuye la frecuencia respiratoria de plaquetas intactas después un tratamiento a corto plazo con dosis en alta cantidad de devastatina en ratas (40). A su vez, Owens concluye que el efecto antiplaquetario de las estatinas se da por la inhibición de Tromboxano A2 y los isoprostanos, por otro lado, se ha visto que la rosuvastatina no presenta efectos sobre

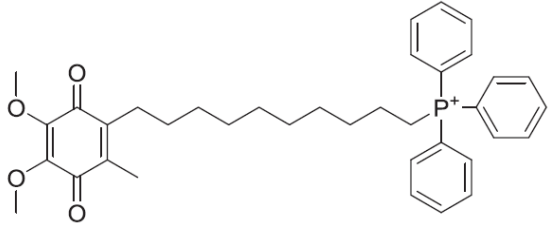
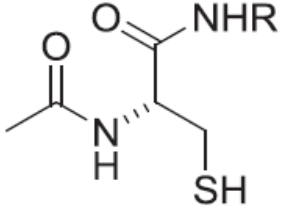
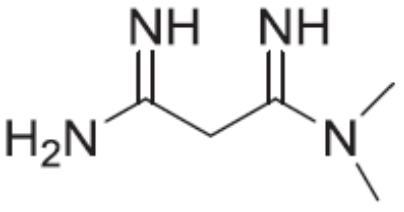
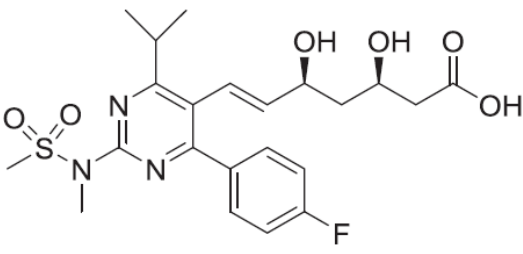
las plaquetas en humanos. Sin embargo, queda estudiar si los efectos antitrombóticos mitocondriales son replicables para todas las estatinas (7, 41).

Finalmente, y a modo de resumen, la tabla 6 contiene tanto los efectos como las estructuras químicas de aquellos compuestos y fármacos que poseen algún grado de actividad plaquetaria y que presentan como objetivo principal la función mitocondrial.

Tabla 6: Compuestos con actividad plaquetarias en mitocondrias junto a sus respectivas estructuras y efectos. Tomado y adaptado de Fuentes, E. (2018)(6).

Compuesto	Efecto
<p data-bbox="467 1062 651 1094">Xanthohumol</p>  <p>The chemical structure of Xanthohumol is a polyphenolic compound. It features a central benzene ring with a hydroxyl group (-OH) at the top position and a methoxy group (-OCH₃) at the bottom position. A propenyl side chain is attached to the left side of the ring, and a p-coumaroyl side chain is attached to the right side. The p-coumaroyl side chain consists of a carbonyl group (-C(=O)-) connected to a propenyl group, which is further connected to a para-hydroxyphenyl ring.</p>	<p data-bbox="911 1062 1382 1150">Previene la trombosis arterial y venosa sin riesgo de hemorragia.</p>

<p style="text-align: center;">Ácido Salvianólico A</p>  <p>The structure shows a central chiral center bonded to a propenoic acid chain, a 3,4,5-trihydroxyphenyl group, and a 3,4,5-trihydroxybenzyl group.</p>	<p>Antiagregante plaquetario y antitrombosis.</p>
<p style="text-align: center;">Ciclosporina A</p>  <p>The structure is a large cyclic peptide consisting of 11 amino acid residues linked by amide bonds, with a long unsaturated side chain on the 4th residue.</p>	<p>Aumenta la adhesión y agregación plaquetaria inducida por ADP.</p>
<p style="text-align: center;">Mito-TEMPO</p>  <p>The structure features a 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl (TEMPO) core with a phosphonium group attached to the nitrogen atom, which is further substituted with three phenyl rings.</p>	<p>Posible utilidad clínica en trastornos que involucran plaquetas con daño mitocondrial oxidativo.</p>

<p style="text-align: center;">Mito-Q</p> 	<p>Reversión efectiva de la trombocitopenia inducida por radiación.</p>
<p style="text-align: center;">Derivados de silaamida de N-acetilcisteína</p>  <p style="text-align: center;">R = (CH₂)₃SiMe₃, CH₂SiMe₃</p>	<p>Protege las plaquetas contra el estrés oxidativo inducido por apoptosis.</p>
<p style="text-align: center;">Metformina</p> 	<p>Previene la trombosis arterial y venosa sin tiempo de sangrado prolongado significativo inhibiendo la activación plaquetaria y liberación extracelular de ADN mitocondrial.</p>
<p style="text-align: center;">Rosuvastatina</p> 	<p>Disminuir la frecuencia respiratoria en plaquetas intactas con capacidad respiratoria sin cambios después de un corto tratamiento a largo plazo con altas dosis de simvastatina en ratas, aunque la rosuvastatina no</p>

	tiene efectos sobre plaquetas humanas.
--	--

ADP: Adenosín Difosfato; DNA: Acido Desoxirribonucleico.

6. CONCLUSIÓN

El daño mitocondrial en plaquetas puede llevar a una hiperactivación plaquetaria producto del aumento de ROS, trayendo consigo a su vez alteraciones que deriven en trombosis u otros eventos cardiovasculares. Siguiendo esta misma línea, el uso de fármacos y compuestos que tengan como objetivo la mitocondria podrían tener un buen efecto en la prevención de eventos cardiovasculares.

En este contexto, la hidroquinona y sus derivados presentan buena actividad antiplaquetaria frente a diversos agonistas, como el Acido Araquidónico o el ADP. Por otro lado, la incorporación de Trifenilfosfonio en compuestos bioactivos como el Mito-Q ha permitido que estos compuestos se almacenen de mejor manera en la mitocondria plaquetaria y tengan mejor actividad antiplaquetaria. Otros compuestos, como Ciclosporina A, Xanthohumol, Metformina, entre otros, presentaron actividad antiagregante regulando la producción de ROS mitocondrial. Finalmente, todos estos compuestos, si bien han tenido buena respuesta regulando la actividad mitocondrial plaquetaria, siguen en estudio, con tal de entender por completo los mecanismos específicos y su potencial terapéutico en enfermedades cardiovasculares.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. (OMS) OMdIS. Enfermedades Cardiovasculares [Available from: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/es/].
2. Chile MdSd. Enfoque de Riesgo para la Prevención de Enfermedades Cardiovasculares. Chile: Ministerio de Salud; 2014.
3. Vergallo R, Crea F. Atherosclerotic Plaque Healing. *N Engl J Med*. 2020;383(9):846-57.
4. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8 Suppl):C7-12.
5. Khodadi E. Platelet Function in Cardiovascular Disease: Activation of Molecules and Activation by Molecules. *Cardiovasc Toxicol*. 2020;20(1):1-10.
6. Fuentes M, Araya-Maturana R, Palomo I, Fuentes E. Platelet mitochondrial dysfunction and mitochondria-targeted quinone-and hydroquinone-derivatives: Review on new strategy of antiplatelet activity. *Biochem Pharmacol*. 2018;156:215-22.
7. Fuentes E, Araya-Maturana R, Urra FA. Regulation of mitochondrial function as a promising target in platelet activation-related diseases. *Free Radic Biol Med*. 2019;136:172-82.
8. Thon JN, Italiano JE. Platelets: production, morphology and ultrastructure. *Handb Exp Pharmacol*. 2012(210):3-22.
9. Palomo I, Pereira J, Palma J. Hematología. Fisiología y Diagnóstico. Talca: Editorial Universidad de Talca; 2009.
10. Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(2):195-8.
11. Thijs T, Nuyttens BP, Deckmyn H, Broos K. Platelet physiology and antiplatelet agents. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48 Suppl 1:S3-13.
12. Frey TG, Mannella CA. The internal structure of mitochondria. *Trends Biochem Sci*. 2000;25(7):319-24.
13. Wang L, Wu Q, Fan Z, Xie R, Wang Z, Lu Y. Platelet mitochondrial dysfunction and the correlation with human diseases. *Biochem Soc Trans*. 2017;45(6):1213-23.

14. Zhao RZ, Jiang S, Zhang L, Yu ZB. Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling (Review). *Int J Mol Med*. 2019;44(1):3-15.
15. Wang Z, Cai F, Chen X, Luo M, Hu L, Lu Y. The role of mitochondria-derived reactive oxygen species in hyperthermia-induced platelet apoptosis. *PLoS One*. 2013;8(9):e75044.
16. Cochemé HM, Kelso GF, James AM, Ross MF, Trnka J, Mahendiran T, et al. Mitochondrial targeting of quinones: therapeutic implications. *Mitochondrion*. 2007;7 Suppl:S94-102.
17. Palomo I, Torres C, Moore R, Alarcón M, Maragaño PJ. Antiagregantes Plaquetarios: Mecanismos de acción y Riesgos asociados al uso. *VITAE, Revista de la Facultad de Química Farmacéutica*. 2009;16:133-43.
18. Chang MC, Chang BE, Pan YH, Lin BR, Lian YC, Lee MS, et al. Antiplatelet, antioxidative, and anti-inflammatory effects of hydroquinone. *J Cell Physiol*. 2019;234(10):18123-30.
19. McGregor D. Hydroquinone: an evaluation of the human risks from its carcinogenic and mutagenic properties. *Crit Rev Toxicol*. 2007;37(10):887-914.
20. Hydroquinone. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 1999;71 Pt 2:691-719.
21. Inc. TFS. Búsqueda de Estructuras Químicas [cited 2021. Available from: <https://www.fishersci.es/es/es/search/chemical/substructure.html>.
22. Ma C, He N, Zhao Y, Xia D, Wei J, Kang W. Antimicrobial Mechanism of Hydroquinone. *Appl Biochem Biotechnol*. 2019;189(4):1291-303.
23. Rodríguez J, Olea-Azar C, Cavieres C, Norambuena E, Delgado-Castro T, Soto-Delgado J, et al. Antioxidant properties and free radical-scavenging reactivity of a family of hydroxynaphthalenones and dihydroxyanthracenones. *Bioorg Med Chem*. 2007;15(22):7058-65.
24. Cassano R, Di Gioia ML, Mellace S, Picci N, Trombino S. Hemostatic gauze based on chitosan and hydroquinone: preparation, characterization and blood coagulation evaluation. *J Mater Sci Mater Med*. 2017;28(12):190.
25. Méndez D, Urra FA, Millas-Vargas JP, Alarcón M, Rodríguez-Lavado J, Palomo I, et al. Synthesis of antiplatelet ortho-carbonyl hydroquinones with differential action on platelet aggregation stimulated by collagen or TRAP-6. *Eur J Med Chem*. 2020;192:112187.

26. Zielonka J, Joseph J, Sikora A, Hardy M, Ouari O, Vasquez-Vivar J, et al. Mitochondria-Targeted Triphenylphosphonium-Based Compounds: Syntheses, Mechanisms of Action, and Therapeutic and Diagnostic Applications. *Chem Rev.* 2017;117(15):10043-120.
27. Méndez D, Arauna D, Fuentes F, Araya-Maturana R, Palomo I, Alarcón M, et al. Mitoquinone (MitoQ) Inhibits Platelet Activation Steps by Reducing ROS Levels. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17).
28. Fink B, Coppey L, Davidson E, Shevalye H, Obrosova A, Chheda PR, et al. Effect of mitoquinone (Mito-Q) on neuropathic endpoints in an obese and type 2 diabetic rat model. *Free Radic Res.* 2020;54(5):311-8.
29. Chandran K, Aggarwal D, Migrino RQ, Joseph J, McAllister D, Konorev EA, et al. Doxorubicin inactivates myocardial cytochrome c oxidase in rats: cardioprotection by Mito-Q. *Biophys J.* 2009;96(4):1388-98.
30. Liu Y, Wang Y, Ding W. Mito-TEMPO Alleviates Renal Fibrosis by Reducing Inflammation, Mitochondrial Dysfunction, and Endoplasmic Reticulum Stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:5828120.
31. Wang Z, Wang J, Xie R, Liu R, Lu Y. Mitochondria-derived reactive oxygen species play an important role in Doxorubicin-induced platelet apoptosis. *Int J Mol Sci.* 2015;16(5):11087-100.
32. Varjú I, Farkas VJ, Kőhidai L, Szabó L, Farkas Á, Polgár L, et al. Functional cyclophilin D moderates platelet adhesion, but enhances the lytic resistance of fibrin. *Sci Rep.* 2018;8(1):5366.
33. Lee YM, Hsieh KH, Lu WJ, Chou HC, Chou DS, Lien LM, et al. Xanthohumol, a Prenylated Flavonoid from Hops (*Humulus lupulus*), Prevents Platelet Activation in Human Platelets. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:852362.
34. Xin G, Wei Z, Ji C, Zheng H, Gu J, Ma L, et al. Xanthohumol isolated from *Humulus lupulus* prevents thrombosis without increased bleeding risk by inhibiting platelet activation and mtDNA release. *Free Radic Biol Med.* 2017;108:247-57.
35. Liu M, Hansen PE, Wang G, Qiu L, Dong J, Yin H, et al. Pharmacological profile of xanthohumol, a prenylated flavonoid from hops (*Humulus lupulus*). *Molecules.* 2015;20(1):754-79.

36. Huang ZS, Zeng CL, Zhu LJ, Jiang L, Li N, Hu H. Salvianolic acid A inhibits platelet activation and arterial thrombosis via inhibition of phosphoinositide 3-kinase. *J Thromb Haemost.* 2010;8(6):1383-93.
37. Xiang Y, Ye S, Cai C, Chen J, Zhao X, Zhu N, et al. Salvianolic acid a attenuates limb ischemia/reperfusion injury in skeletal muscle of rats. *Biomed Pharmacother.* 2018;97:551-6.
38. Paul M, Thushara RM, Jagadish S, Zakai UI, West R, Kemparaju K, et al. Novel sila-amide derivatives of N-acetylcysteine protects platelets from oxidative stress-induced apoptosis. *J Thromb Thrombolysis.* 2017;43(2):209-16.
39. Xin G, Wei Z, Ji C, Zheng H, Gu J, Ma L, et al. Metformin Uniquely Prevents Thrombosis by Inhibiting Platelet Activation and mtDNA Release. *Sci Rep.* 2016;6:36222.
40. Vevera J, Fišar Z, Nekovářová T, Vrablík M, Zlatohlávek L, Hroudová J, et al. Statin-induced changes in mitochondrial respiration in blood platelets in rats and human with dyslipidemia. *Physiol Res.* 2016;65(5):777-88.
41. Owens AP, Mackman N. The antithrombotic effects of statins. *Annu Rev Med.* 2014;65:433-45.