

ÍNDICE GENERAL

	Página
1 Resumen.....	1
2 Introducción.....	2
3 Objetivos.....	3
3.1 Objetivos Generales.....	3
3.2 Objetivos Específicos.....	3
4 Revisión Bibliográfica.....	4
4.1 Enfermedades Cardiovasculares.....	4
4.2 Plaquetas: Rol en Hemostasia, Inflamación y Trombosis.....	6
4.2.1 Estructura Plaquetaria.....	7
4.2.2 Activación Plaquetaria y Señalización Intracelular.....	10
4.3 Proteínas Kinasas Activadas por Mitógenos.....	13
4.3.1 ERK.....	16
a) Estructura y Mecanismo de Activación.....	16
b) Rol en Plaquetas.....	17
4.3.2 JNK.....	25
a) Estructura y Mecanismo de Activación.....	25
b) Rol en Plaquetas.....	26
4.3.3 p38 MAPK.....	28
a) Estructura y Mecanismo de Activación.....	28
b) Rol en Plaquetas.....	29
4.3.4 Participación de las Kinasas Activadas por Mitógenos plaquetarias en Enfermedades Cardiovasculares.....	32
a) Estrés oxidativo.....	32
b) Dislipidemias.....	34
c) Diabetes Mellitus.....	37

	Página
4.4 Métodos de estudio de las Proteínas Kinasas Activadas por Mitógenos.: Aspectos generales y hallazgos en plaquetas.....	39
4.4.1 Pruebas de función plaquetaria.....	40
a) Agregación plaquetaria.....	40
i) Método con agregómetro.....	40
ii) Medición de la agregación plaquetaria inducida por fuerza de cizalla.....	41
iii) Evaluación de las funciones plaquetarias bajo condiciones de flujo.....	42
b) Secreción plaquetaria.....	43
i) Gránulos densos.....	43
ii) Gránulos alfa.....	44
c) Actividad de la vía prostanoide.....	45
i) Fosforilación de PLA ₂	45
ii) Medición de ácido araquidónico.....	46
iii) Medición de TxA ₂	46
d) Cuantificación de calcio intracelular.....	46
e) Citometría de flujo.....	47
4.4.2 Pruebas específicas para el estudio de MAPK.....	49
a) Inhibidores de MAPK.....	49
b) Cromatografía monoQ.....	52
c) Ensayos de kinasas en gel.....	52
d) <i>Western Blot</i>	53
5 Conclusiones.....	55
6 Bibliografía.....	57

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovasculares.....	5
Tabla 2. Receptores glicoproteicos.....	8
Tabla 3. Receptores no glicoproteicos.....	9
Tabla 4. Agonistas plaquetarios y sus receptores.....	10
Tabla 5. Familias de Proteínas Kinasas Activadas por Mitógenos plaquetarias.....	15
Tabla 6. Anticuerpos monoclonales anti-biomarcadores de activación plaquetaria.....	48
Tabla 7. Inhibidores de Proteínas Kinasas Activadas por Mitógenos usados en estudios plaquetarios.....	50

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Esquema del proceso hemostático.....	6
Figura 2. Representación esquemática de la ultraestructura plaquetaria.....	8
Figura 3. Formación del trombo.....	11
Figura 4. Principales vías de transducción de la señal en la plaqueta y sus efectos.....	12
Figura 5. Cascada de activación de las Proteínas Kinasas Activadas por Mitógenos.....	14
Figura 6. Estructura terciaria de ERK.....	16
Figura 7. Cascada de activación de ERK plaquetaria por trombina.....	18
Figura 8. Cascada de activación de ERK plaquetaria por colágeno.....	20
Figura 9. Cascada de activación de ERK plaquetaria por ADP.....	22
Figura 10. Cascada de activación de ERK plaquetaria por FVW.....	24
Figura 11. Agregación plaquetaria inducida por trombina en presencia de inhibidor de p38 MAPK o ERK con o sin ADP.....	41
Figura 12. Efectos del inhibidor de JNK en la agregación plaquetaria inducida a diferentes concentraciones de colágeno (A) o de inhibidor (B).....	49
Figura 13. Uso de inhibidores: Determinación del rol de ERK2 y p38 MAPK en la adhesión de plaquetas lavadas a colágeno tipo I.....	51
Figura 14. Ensayo de quinasa en gel: Actividad de ERK1/2 en plaquetas estimuladas por agonistas en presencia de distintas concentraciones de inhibidor	53
Figura 15. <i>Western Blot</i> : Regulación de la fosforilación de ERK2 por GPIIb-IIIa.....	54