

INDICE

	Página
Resumen	1
1. Introducción	2
2. Objetivos	4
3. Revisión bibliográfica	5
3.1. Antecedentes generales de las plaquetas	5
3.1.1. Megacariopoyesis	5
3.1.2. Estructura de la plaqueta	6
3.1.3. Adhesión de la plaqueta	8
3.1.4. Cambio de forma	9
3.1.5. Agregación plaquetaria	9
3.2 Receptores plaquetarios	12
3.2.1 Receptores glicoproteicos	12
a) GPVI	12
b) GPIIb-IIIa	13
c) GPIV	15
d) Complejo GPIb-V-IX	17
3.2.2. Receptores no glicoproteicos	19
a) Receptores de trombina	20
b) Receptor de tromboxano A ₂	20
c) Receptores de ADP	21
d) Receptor de serotonina (5-HT)	22
3.3. Activación plaquetaria	22
3.3.1. Factor von Willebrand	22
3.3.2. GPIIb α media la unión sobre el FvW	24
3.3.3. Secreción de las plaquetas	25
3.3.4. Citoesqueleto y secreción de las plaquetas	26

3.3.5. Transducción de señales durante la formación del tapón plaquetario	27
a) Etapas en la formación del tapón plaquetario	28
b) Inicio de la activación plaquetaria	32
c) Transducción de señales inducida por colágeno	34
d) Transducción de señales inducida por ADP	36
d.1) Transducción de señales de un agonista plaquetario débil	37
d.2) El ADP es un cofactor necesario para la activación de las plaquetas	38
e) Transducción de señales inducida por Trombina	40
e.1) Respuestas de plaquetas a la trombina	40
e.2) Mecanismos moleculares de la señalización en la activación por Trombina	43
f) Transducción de señales inducida por Tromboxano A ₂	46
g) Transducción de señales inducida por Adrenalina	48
h) Fase de Estabilización del trombo	50
3.4. Métodos de estudio	52
3.4.1 Pruebas de agregación plaquetaria	53
a) Agregación plaquetaria inducida por agonistas	54
b) Ristocetina inducida por la aglutinación de plaquetas	55
3.4.2 Medición de los marcadores solubles de la activación plaquetaria	56
a) β -tromboglobulina y el factor plaquetario 4	56
b) Metabolitos urinarios del TXA ₂	58
c) P-selectina soluble	58
d) Glicocalicina	59
3.4.3 Determinación de calcio plaquetario con Fura-2 AM	59
3.4.4 Western Blot	61

3.4.5 Citometría de Flujo	64
a) Alteraciones cuantitativas de glicoproteínas componentes de la membrana en reposo	66
b) Estados conformacionales de GPIIb/IIIa y de sus ligandos	66
c) Expresión de componentes de la membrana de los gránulos plaquetarios	68
d) Expresión de proteínas solubles liberadas durante la secreción	68
e) Parámetros intracelulares bioquímicos de activación	69
4. Conclusiones	71
5. Bibliografía	73

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Glicoproteínas mayores de la membrana plaquetaria.	7
Tabla 2. Receptores acoplados a Proteína G expresada en plaquetas humanas.	30

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Representación esquemática de la participación de las plaquetas en la hemostasia primaria	8
Figura 2. Representación esquemática de la GPIIb-IIIa	14
Figura 3. Señalización de GPIIb-IIIa	15
Figura 4. Representación esquemática del complejo GPIb-V-IX	19
Figura 5. Pasos en la formación del tapón plaquetario	31
Figura 6. Transducción de señales inducida por colágeno	35
Figura 7. Transducción de señales inducida por ADP	39
Figura 8. Transducción de señales inducida por trombina	44
Figura 9. Transducción de señales inducida por TXA ₂	48
Figura 10. Transducción de señales inducida por adrenalina	50
Figura 11. Ejemplo de una curva de agregación plaquetaria inducida por epinefrina	55
Figura 12. Imagen de movilización de calcio <i>in vivo</i> durante la activación plaquetaria en un ratón WT	61
Figura 13. Ejemplo de un inmunoblotting de p38 MAPK	62
Figura 14. Medida cinética por citometría de flujo de la movilización reversible de Ca ²⁺ citosólico en plaquetas de sangre total tras activación con ADP	70