

## PAPEL DE LA QUINASA DEPENDIENTE DE CICLINA 6 EN LA FUNCIÓN PLAQUETAR

B. Hurtado, L. Bellido-Martín, A. Menéndez, G. Escolar, P. García de Frutos  
*Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB-CSIC-IDIBAPS).*  
*Servicio de Hemoterapia-Hemostasia. Hospital Clínic. CDB. IDIBAPS. UB. Barcelona*

**Fundamento:** Las quinasas dependientes de ciclinas (CDKs) son reguladores del ciclo celular. Además, algunos estudios han apuntado que la Cdk6 podría estar implicada en la regulación de la reordenación del citoesqueleto.

**Objetivo:** Determinar el papel de Cdk6 en la función plaquetar mediante el estudio de plaquetas procedentes de ratones knockout (Cdk6<sup>-/-</sup>).

**Métodos:** Se realizaron estudios in vivo de tiempo de sangrado y de tromboembolismo inducido con ADP y colágeno/epinefrina. Así mismo, se analizó la respuesta plaquetar a daño vascular mediante el uso de un modelo de daño arterial inducido con FeCl<sub>3</sub>. Para comprobar la capacidad de adhesión de las plaquetas, se realizaron ensayos de adhesión plaquetar a fibrinógeno soluble e inmovilizado. Mediante el uso del Dia-MeD-R-Impact se analizó la capacidad de adhesión y agregación de las plaquetas en condiciones de flujo. Para analizar la capacidad de expansión plaquetar, se observaron plaquetas adheridas a fibrinógeno inmovilizado por microscopía confocal. Además, también se realizaron estudios de retracción del coágulo en plaquetas lavadas. Las posibles vías implicadas en estos mecanismos se estudiaron siguiendo la fosforilación de proteínas reguladoras de las mismas en extractos proteicos procedentes de plaquetas activadas con trombina, colágeno y ADP.

**Resultados:** Los experimentos de sangrado indicaron que el tiempo de hemorragia los ratones Cdk6<sup>-/-</sup> era mayor que en los silvestres. Los ensayos de tromboembolismo por colágeno/epinefrina y los de daño vascular indicaron que los ratones Cdk6<sup>-/-</sup> formaban menos trombos y la oclusión arterial inducida con FeCl<sub>3</sub> era menor. La adhesión de las plaquetas Cdk6<sup>-/-</sup> resultó menor que en las plaquetas silvestres tanto en los ensayos de adhesión a fibrinógeno soluble e inmovilizado como en los ensayos de adhesión-agregación bajo condiciones de flujo. La agregación de las plaquetas Cdk6<sup>-/-</sup> en respuesta a colágeno resultó disminuida. Los resultados de los experimentos que analizaron la extensión de las plaquetas indicaron una reducción de la extensión plaquetar en respuesta a ADP en las plaquetas Cdk6<sup>-/-</sup>. Así mismo, la retracción del coágulo en plaquetas Cdk6<sup>-/-</sup> resultó menor. En cuanto a los mecanismos moleculares en los que Cdk6<sup>-/-</sup> puede estar implicado, se observó una menor fosforilación de Akt en respuesta a ADP en las plaquetas Cdk6<sup>-/-</sup>, mientras que no se observaron diferencias en la fosforilación de Erk1/2 o PKC.

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos sugieren un papel de Cdk6 en la biología plaquetar. Las plaquetas deficientes en esta proteína son menos eficientes en la adhesión, agregación, extensión y retracción del coágulo, lo que podría reflejarse en la menor activación de algunas vías de señalización como la vía de Akt.