

## LA SIMVASTATINA REGULA LA FUNCIÓN PLAQUETARIA A TRAVÉS DE LA ACTIVACIÓN DE GSK3 $\beta$

A. Moscardó<sup>1</sup>, M.T. Santos<sup>1</sup>, A. Latorre<sup>1</sup>, B. Cortina<sup>1</sup>, I. Madrid<sup>2</sup>, J. Vallés<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hemostasia, Trombosis, Aterosclerosis y Biología Vascular. Centro de Investigación;

<sup>2</sup>Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario La Fe. Valencia

La regulación de la función plaquetaria por las estatinas se realiza a distintos niveles, aunque no se conoce bien cuál es su mecanismo de acción sobre los sistemas de transmisión de señales en las plaquetas. GSK3 $\beta$  es una serina/treonina cinasa recientemente descrita en las plaquetas cuya actividad reduce la función plaquetaria, y que está inhibida por la fosforilación mediada por AKT. De esta forma, una GSK3 $\beta$  activa (no fosforilada) puede ayudar a mantener la plaqueta en un estado de reposo.

**Objetivo:** Analizar si la estimulación de las plaquetas con colágeno es capaz de regular la función de GSK3 $\beta$  en las plaquetas, y si la simvastatina actúa sobre esta cinasa.

**Métodos:** Plaquetas lavadas de sujetos sanos se incubaron (10 min, 37°C) con simvastatina (1-100  $\mu$ M) o solvente y se estimularon con colágeno (1  $\mu$ g/ml) registrándose la agregación durante 3 min. Se lisaron con un tampón RIPA, y se analizó mediante inmunodetección la actividad de distintas cinasas determinada por el hallazgo de su forma fosforilada. La síntesis de TXA<sub>2</sub> se evaluó mediante ELISA. Los movimientos de calcio se analizaron por fluorimetría en plaquetas cargadas con FURA2/AM.

**Resultados:** La estimulación de las plaquetas con colágeno produjo un incremento de la forma fosforilada de GSK3 $\beta$  (y por tanto una disminución de su función), en paralelo con un aumento de la fosforilación de AKT. El tratamiento con simvastatina redujo de forma dosis dependiente la agregación inducida por colágeno, así como la síntesis de TXA<sub>2</sub> y los movimientos de calcio. La fosforilación de GSK3 $\beta$  tras la estimulación en presencia de estatinas se redujo drásticamente, favoreciendo, por tanto, la forma activa de la enzima (no fosforilada) que reduce la activación plaquetaria. Por su parte, la fosforilación de la AKT resultó reducida por el tratamiento con simvastatina. Sin embargo, no encontramos ninguna variación en el nivel de fosforilación de PTEN, una fosfatasa sustrato de GSK3 $\beta$  que hemos comprobado que se encuentra en las plaquetas, y que en otros tipos celulares juega un papel como sustrato/efector de GSK3 $\beta$ .

**Conclusión:** GSK3 $\beta$  juega un papel importante como regulador negativo de la activación de las plaquetas al colágeno. El incremento de la actividad de la enzima por las estatinas podría contribuir al beneficio cardiovascular del fármaco. Se requieren más investigaciones para determinar los efectos de GSK3 $\beta$  en las plaquetas. Estos resultados amplían el abanico de dianas farmacológicas de las estatinas en las plaquetas.

FIS07/0463.RENEVASRD06/0026