

Regulación antitrombótica por la fibrinólisis

Aurora de la Peña Díaz,^{*,†} David Cruz Robles,^{**,‡} Óscar Pérez Méndez,^{***,‡} José de Jesús García Trejo,^{****,‡} Minerva Arce Fonseca^{*****‡} Gilberto Vargas Alarcón^{***,‡}

Resumen

En este trabajo se resalta la presencia del sistema fibrinolítico en diferentes mecanismos fisiológicos en especial en la regulación antitrombótica de la hemostasia. Se describe el mecanismo de activación del plasminógeno por los activadores tanto sobre la fibrina como en la superficie de las células; la inhibición de los activadores; el papel del inhibidor del activador en las alteraciones metabólicas; las consecuencias fisiopatológicas de los trastornos de la fibrinólisis.

Palabras clave: Fibrinólisis. Regulación antitrombótica de la hemostasia. Acciones de la plasmina
Key words: Fibrinolysis. Antithrombotic regulation. Plasmine actions.

Introducción

Tanto las enzimas de la coagulación como las de la fibrinólisis son serinoproteasas, pertenecen a una familia muy heterogénea de proteasas extracelulares que participan en múltiples funciones biológicas. Otros miembros de la familia son las metaloproteasas y las cisteinoproteasas.

Las serinoproteasas y las metaloproteasas tienen similitudes en los mecanismos que las activan y que las inhiben, por lo que la posibilidad de interacción entre ambos sistemas se ha considerado desde hace varios años. La actividad de ambos grupos de enzimas se reconoce en el ambiente que rodea a las células participando en la

Summary

ANTITHROMBOTIC REGULATION BY FIBRINOLYTIC SYSTEM

In this work it is emphasized the presence of the fibrinolítico system in different physiological mechanisms, specially in the antithrombotic regulation of the hemostasis. It is described: the mechanism of activation of plasminogen by their activators as much on the fibrin as in the cells surface; the inhibition of the activators in different metabolic alterations.

(Arch Cardiol Mex 2007; 77, S4, 82-87).

angiogénesis, migración, proliferación, apoptosis, actividad de receptores, de los factores de crecimiento y citocinas.

En la vasculatura, los trastornos en la actividad de las proteasas se traducen en un incremento de la aterosclerosis, fragilidad de la placa y trombosis. En este trabajo se resalta la presencia del sistema fibrinolítico en diferentes mecanismos fisiológicos en especial en la regulación antitrombótica de la hemostasia. Se describe también el mecanismo de activación del plasminógeno por los activadores tanto sobre la fibrina como en la superficie de las células; la inhibición de los activadores; el papel del inhibidor del activador en las alteraciones metabólicas; las conse-

* Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México.

** Departamento de Patología.

*** Departamento de Fisiología.

**** Departamento de Bioquímica.

***** Laboratorio de Inmunoparasitología.

[†] Grupo de Estudio en Genómica y Proteómica de Enfermedades Cardiovasculares. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Correspondencia: Dra. Aurora de la Peña Díaz. Departamento de Farmacología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH, Juan Badiano Núm. 1, Sección XVI, Tlalpan, 14080. México, D.F.). Teléfono 55 73 29 11, ext. 1317.
E-mail: aurorade2002@yahoo.com

cuencias fisiopatológicas de los trastornos de la fibrinólisis.

La regulación antitrombótica

La pérdida de balance y la amplitud sin límite de la coagulación se evita por el mecanismo fisiológico regulador antitrombótico de la hemostasia, y sus trastornos favorecen la hipercoagulabilidad y los estados protrombóticos.

Las células endoteliales actúan como un “barómetro” del microambiente presente en las distintas regiones del árbol vascular¹ y favorecen las respuestas pro- o anti-coagulantes, sintetizando, secretando y/o exponiendo proteínas en su membrana. A cada momento, las células endoteliales ofrecen además una adecuada respuesta a los requerimientos de diferentes segmentos vasculares. Entre los principales mecanismos antitrombóticos que promueve el endotelio, se encuentran la síntesis y secreción de:

- a) Óxido nítrico,² ADPasa³ y prostaciclina⁴ que provocan vasodilatación e inhibición de la actividad de las plaquetas.
- b) Heparinoides,⁵ forman un sitio topográfico en la superficie de las células endoteliales en donde se favorece la unión entre la antitrombina y los factores activados de la coagulación. Se interrumpe de esta manera, la propagación de las reacciones de la coagulación.
- c) Trombomodulina⁶ que actúa dando balance a mecanismos endoteliales, anticoagulantes y antifibrinolíticos. La trombina que surge de las reacciones de la coagulación y la trombomodulina, inician mecanismos tanto anticoagulantes como antifibrinolíticos. En el mecanismo anticoagulante participan la proteínaC-proteínaS⁷ que escinden a la molécula del factor Va y del factor VIIIa, ambos pierden actividad e interrumpen la fase de amplificación de la coagulación. El mecanismo antifibrinolítico coincide con el anterior, la trombina activa a la trombomodulina y puede iniciar la actividad de una carboxipeptidasa que rompe los sitios a los que se une el plasminógeno en la fibrina, TAFI,⁸ por sus siglas en inglés “thrombin activated fibrinolysis inhibitor”.
- d) Activadores del plasminógeno,⁹ t-PA y u-PA, por sus siglas en inglés “tissue-type plasminogen activator, urokinase type plasminogen activator”, respectivamente. Ambos favorecen una tendencia pro-fibrinolítica.¹⁰

Sistema fibrinolítico

La reacción básica de este sistema y en general, de las enzimas con actividad extracelular, es el cambio de un zimógeno en una enzima por una reacción de hidrólisis en un enlace peptídico específico.¹¹ Tanto las enzimas de la coagulación como las de fibrinólisis pertenecen a la familia de las serinoproteasas.

La reacción se inicia y propaga en la fibrina en un sistema que se amplifica y equilibra dinámicamente entre proteínas que, o favorecen la presencia de plasmina o impiden ya sea su presencia o sus acciones.

Al primer grupo pertenecen el plasminógeno (zimógeno de la plasmina) y los activadores tanto de tipo tisular (t-PA) como de tipo urocinasa (u-PA).

Al segundo grupo pertenecen los inhibidores. Existen dos tipos de inhibidores: a) El inhibidor de los activadores, PAI, por sus siglas en inglés “plasminogen activator inhibitor”. b) Los inhibidores de la plasmina, la α_2 antiplasmina, la α_2 macroglobulina.

Se ha descrito un tercer mecanismo al que pertenece el inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina TAFI, que como ya se ha mencionado, destruye los sitios de afinidad para el plasminógeno en las redes de fibrina.

El sistema fibrinolítico tiene un ciclo circadiano, la concentración plasmática de PAI se incrementa en la mañana y disminuye a lo largo del día alcanzando su concentración más baja durante la noche, con el t-PA ocurre lo contrario.¹² La estructura y la función de la mayoría de las proteínas que intervienen en el sistema fibrinolítico se han descrito con detalle.¹³⁻¹⁶

La fibrinólisis en el interior de los vasos (intravascular) o alrededor de una célula (pericelular) tiene múltiples acciones, entre otras, destruye depósitos de fibrina en el interior de los vasos sanguíneos y en estructuras tubulares, permite la migración celular a través de barreras fibrosas y favorece la actividad de otras enzimas proteolíticas como las metaloproteasas.¹⁷

La actividad fibrinolítica, por lo tanto, tiene funciones que se asocian tanto a la capacidad de un tejido para reparar una herida, como a la inflamación, angiogénesis, metástasis, apoptosis,¹⁸ la remodelación del tejido óseo.¹⁹ El PAI-1, se incrementa en estados de estrés,²⁰ asma,²¹ glomerulonefritis²² y favorece el depósito de fibrina intra-articular en la artritis reumatoide.²³ Se describe también un mecanismo independiente

de la presencia de plasmina²⁴ en el que participa en la migración celular.

El sistema fibrinolítico tiene la posibilidad de interferir en múltiples funciones biológicas como resultado de las diferencias en afinidad de ambos activadores, el t-PA y el u-PA. El u-PA se concentra en cuanto se secreta en la superficie de algunas células que portan, en su superficie, el receptor al cual se une e inicia la proteólisis pericelular. El t-PA en cambio, tiene gran afinidad por la fibrina y favorece la destrucción de trombos. Otra peculiaridad del sistema es la secreción continua y en forma activa del t-PA por las células endoteliales, que se incrementa bajo el estímulo de la fibrina, la vasopresina, la bradicidina y la trombina.

Acciones de la plasmina

Múltiples proteínas (perlecan,²⁵ laminina,²⁶ vitronectina,²⁷ pro-metaloproteasas (MMP-3,-9-12-13),²⁸ inhibidor del factor tisular, el factor IX de la coagulación,²⁹ TAFI,³⁰ el inhibidor C1,³¹ factor de crecimiento transformante- β ³² y factor de crecimiento parecido a la insulina)³³ son sustratos de la plasmina. Sin embargo, el sistema conserva la selectividad que impide la auto-activación,³⁴ que asegura la participación coordinada de la plasmina en gran variedad de funciones fisiológicas. Empleando ratones deficientes de plasminógeno (Plg-/-) se ha identificado la presencia del sistema fibrinolítico en diferentes sistemas como en el eje hipotálamo-hipófisis³⁵ y los cambios en la conducta como respuesta al estrés. La fibrinólisis participa en el desarrollo, memoria y aprendizaje³⁶ y la hiperfibrinólisis puede favorecer trastornos degenerativos en sistema nervioso central como la esclerosis múltiple.³⁷

Los ratones deficientes de plasminógeno presentan trombosis, incapacidad para reparar las heridas, deficiencias tanto en la migración celular como en la formación de la neoíntima después de una lesión vascular, respuesta inflamatoria alterada con deficiente presencia de monocitos.

Trastornos primarios o secundarios de la fibrinólisis

Las deficiencias congénitas de los componentes del sistema fibrinolítico no son frecuentes. Existen trastornos cuantitativos y cualitativos del plasminógeno conocidos como displasminogenemias tipo I y II respectivamente, ambas se asocian a estados trombofílicos. En la displasminogenemia tipo II la causa más frecuente

son mutaciones puntuales, de la variedad descrita, la más frecuente que ocurre en el 94% de los casos es la de Ala601Thr.³⁸

Existen trastornos en la secreción de los activadores del plasminógeno pero no se han encontrado deficiencias congénitas de t-PA ni de u-PA.³⁹ El PAI-1 se sintetiza en las células endoteliales, adipocitos y hepatocitos, la expresión genética puede inducirse por diferentes estímulos, entre las que se encuentran las citocinas, factores de crecimiento, hormonas, endotoxinas, trombina, insulina, angiotensina II y IV. Se almacena en las plaquetas y se puede detectar en las plaquetas presentes en los trombos resistentes a la lisis. En el plasma PAI-1 viaja unido a la vitronectina, proteína que le proporciona estabilidad y facilita su unión a la fibrina.

Varios polimorfismos se han descrito para el gen del PAI-1, el alelo 4G/5G posición 675 en la región promotora se asocia al incremento en la concentración plasmática del inhibidor.⁴⁰ Algunos autores, pero no todos, encuentran una disminución de la capacidad fibrinolítica asociada a este alelo y consecuente trombosis venosa o arterial.⁴¹⁻⁴³ Se ha encontrado también que la deficiencia de PAI-1 puede favorecer estados hemorrágicos.^{44,45}

Entre los trastornos adquiridos de la fibrinólisis los más frecuentes se observan en los enfermos con resistencia a la insulina, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia hipertensión, obesidad,^{24,46} y aterosclerosis.

En el estudio “Insulin Resistance Atherosclerosis Study” los enfermos resistentes a la insulina que posteriormente desarrollaron diabetes⁴⁷ mostraron incremento tanto de PAI-1 como de proteína C reactiva. El PAI-1 es un factor que se asocia al desarrollo de diabetes en enfermos resistentes a insulina.⁴⁸

El sistema fibrinolítico y la aterotrombosis

En la actualidad se considera que el sistema fibrinolítico se encuentra en estrecha relación con la actividad de otras proteasas extracelulares. Se propone un mecanismo cooperativo entre la actividad de las metaloproteasas y la fibrinólisis en el incremento acelerado de la aterosclerosis⁴⁹ y en las enfermedades autoinmunes.⁵⁰

En términos generales se considera que la alta concentración circulante de PAI-1 incrementa los depósitos de fibrina²⁴ y es un factor de riesgo para las enfermedades metabólicas y cardio-

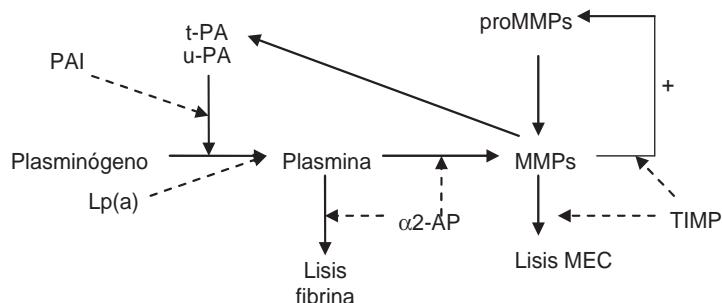


Fig. 1. Representación esquemática entre las interacciones potenciales del sistema fibrinolítico y las metaloproteasas. Modificado de Lijnen HR. Matrix metalloproteinases and cellular fibrinolytic activity. Biochemistry (Moscow) 2002; 67: 92-8.

t-PA, u-PA activadores del plasminógeno, PAI inhibidor de los activadores del plasminógeno, a2-AP alfa2-antiplasmina, MMPs metaloproteasas, TIMP inhibidores titulares de las metaloproteasas. Las líneas punteadas representan a los inhibidores.

vasculares⁵¹ que también se asocian a altas concentraciones de fibrinógeno y paradójicamente de t-PA.^{52,53}

Las metaloproteasas (MMPs) son una familia de endopeptidasas que se sintetizan como zimógenos, se activan por acción de otras enzimas como la plasmina o por autólisis y fragmentan los componentes de la matriz extracelular. Su actividad regula los cambios tisulares incluyendo el desa-

rrollo de órganos e inciden en la actividad de otras proteínas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), factores de crecimiento y sus receptores, al plasminógeno y sus activadores, y la endotelina. Por lo tanto, su actividad se refleja, entre muchas otras en la hemorreología, aterosclerosis,⁵⁴ inestabilidad y ruptura de la placa ateromatosa.⁵⁵

En la *Figura 1* se muestra un diagrama que relaciona la acción de las MMPs con el sistema fibrinolítico.

Como se muestra en la *Figura 1* existen otros factores que participan en la disminución de la actividad fibrinolítica⁵⁶ y en la aterotrombosis⁵⁷ como es la lipoproteína (a)⁵⁸ y que sus diferentes fenotipos, los cuales también se han asociado a la enfermedad de Alzheimer y a la demencia de origen vascular.⁵⁹

Actualmente se contempla el estudio de la actividad de las proteasas extracelulares en la fisiopatología del cáncer, la inflamación y la aterotrombosis. Cobra interés como estrategia de estudio, abordar las posibles interacciones entre las serinoproteasas y metaloproteasas por sus efectos cooperativos en la vasculatura y por ser blancos farmacológicos, estrategia que permitirá modificar la evolución de diferentes enfermedades.

Referencias

- ROSENBERG R, AIRD W: *Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states*. N Engl J of Med 1999; 20: 1555-64.
- KNOWLES RG, MONCADA S: *Nitric oxide as a signal in blood vessels*. TIBS 1992; 17: 399-402.
- JIN RC, VOETSCH B, LOSCALZO J: *Endogenous mechanisms of inhibition of platelet function*. Microcirculation 2005; 12: 247-58.
- HERMANN M: *Cyclooxygenase-2 and nitric oxide*. J Cardiovasc Pharmacol 2006; 47 Suppl 1: S21-5.
- AIKAWA J, ESKO JD: *Molecular cloning and expression of a third member of the heparan sulfate/heparin GlcNAc N-deacetylase/N-sulfotransferase family*. J Biol Chem 1999; 274: 2690-5.
- VAN DE WOUWER M, COLLEN D, CONWAY EM: *Thrombomodulin-protein C-EPCR system: integrated to regulate coagulation and inflammation*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24: 1374-83.
- FURIE B, FURIE BC: *Molecular and cellular biology of blood coagulation*. N Engl J Med 1992; 326: 800-806.
- BOUMA BN, MOSNIER LO: *Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI)-How does thrombin regulate fibrinolysis?* Ann Med 2006; 38(6): 378-88.
- COLLEN D, LIJNEN HR: *Tissue-type plasminogen activator: a historical perspective and personal account*. J Thromb Haemost 2004; 2: 541-6.
- WIEL E, VALLET B, TEN CATE H: *The endothelium in intensive care*. Crit Care Clin 2005; 21: 403-16.
- NEURATH H: *Proteolytic processing and physiological regulation*. TIBS 1989; 14: 268-271.
- WIMAN B, HAMSTEN A: *The fibrinolytic enzyme system and its role in the etiology of thromboembolic disease*. Semin Thromb Hemost 1990; 16: 207-16.
- COLLEN D, LIJNEN HR: *The fibrinolytic system in man*. Crit Rev Oncol Hematol 1986; 4: 249-301.
- ANGLÉS-CANO E: *Overview on fibrinolysis: plasminogen activation pathway on fibrin and cell surfaces*. Chem Phys Lipids 1994; 67: 353-62.
- DOBROVOLSKY AB, TITAEVA EV: *The fibrinolysis System: regulation of activity and physiology functions of its main components*. Biochemistry 2002; 67: 99-108.
- CESAR MAN-MAUS G, HAJJAR KA: *Molecular mechanisms of fibrinolysis*. Br J Haematol 2005; 129: 307-21.
- WERB Z, MAINARDI CL, VATER CA, HARRIS ED: *Endogenous activation of latent collagenase by*

- rheumatoid synovial cells. Evidence for a role for plasminogen activator.* N Engl J Med 1977; 296: 1017-23.
18. HO-TIN-NOE B, ROJAS G, VRANCKX R, LIJNEN HR, ANGLES-CANO E: *Functional hierarchy of plasminogen kringles 1 and 4 in fibrinolysis and plasmin-induced cell detachment and apoptosis.* FEBS J 2005; 272: 3387-400.
 19. DADI E, UDAGAWA N, MARTIN TJ, BOUILLOU R, CARMELIET G: *The role of the plasminogen system in bone resorption in vitro.* J Bone Miner Res. 1999; 14: 946-52.
 20. RAIKKONEN K, LASSILA R, KELTIKANGAS-JARVINEN L, HAUTANEN A: *Association of chronic stress with plasminogen activator inhibitor-1 in healthy middle-aged men.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 16: 363-7.
 21. CHO SH, RYU CH, OH CK: *Plasminogen activator inhibitor-1 in the pathogenesis of asthma.* Exp Biol Med 2004; 229: 138-46.
 22. HERTIG A, BERROU J, ALLORY Y, BRETON L, COMMO F, COSTA DE BEAUREGARD MA, ET AL: *Type 1 plasminogen activator inhibitor deficiency aggravates the course of experimental glomerulonephritis through overactivation of transforming growth factor beta.* FASEB J 2003; 17: 1904-6.
 23. VAN NESS K, CHOBATZ-PECLAT V, CASTELLUCCI M, SO A, BUSSO N: *Plasminogen activator inhibitor type-1 deficiency attenuates murine antigen-induced arthritis.* Rheumatology (Oxford) 2002; 41(2): 136-41.
 24. LIJNEN HR: *Pleiotropic functions of plasminogen activator inhibitor-1.* J Thromb Haemost 2005; 3: 35-45.
 25. WHITELOCK JM, MURDOCH AD, IOZZO RV, UNDERWOOD PA: *The degradation of human endothelial cell-derived perlecan and release of bound basic fibroblast growth factor by stromelysin, collagenase, plasmin, and heparanases.* J Biol Chem 1996; 271: 10079-86.
 26. NAKAGAMI Y, ABE K, NISHIYAMA N, MATSUKI N: *Laminin degradation by plasmin regulates long-term potentiation.* J Neurosci 2000; 20: 2003-10.
 27. KOST C, BENNER K, STOCKMANN A, LINDER D, PREISNER KT: *Limited plasmin proteolysis of vitronectin. Characterization of the adhesion protein as morpho-regulatory and angiostatin-binding factor.* Eur J Biochem 1996; 236: 682-8.
 28. LIJNEN HR: *Metalloproteinases in development and progression of vascular disease.* Pathophysiol Haemost Thromb 2004; 33: 275-81.
 29. SAMIS JA, RAMSEY GD, WALKER JB, NESHEIM ME, GILES AR: *Proteolytic processing of human coagulation factor IX by plasmin.* Blood 2000; 95: 943-51.
 30. SCHATTEMAN KA, GOOSSENS FJ, SCHARPE SS, HENDRIKS DF: *Proteolytic activation of purified human procarboxypeptidase.* U Clin Chim Acta 2000; 292: 25-40.
 31. WALLACE EM, PERKINS SJ, SIM RB, WILLIS AC, FEIGHERY C, JACKSON J: *Degradation of C1-inhibitor by plasmin: implications for the control of inflammatory processes.* Mol Med 1997; 3: 385-96.
 32. SATO Y, RIFKIN DB: *Inhibition of endothelial cell movement by pericytes and smooth muscle cells: activation of a latent transforming growth factor-beta 1-like molecule by plasmin during co-culture.* J Cell Biol 1989; 109: 309-15.
 33. CAMPBELL PG, NOVAK JF, YANOSICK TB, McMMASTER JH: *Involvement of the plasmin system in dissociation of the insulin-like growth factor-binding protein complex.* Endocrinology 1992; 130: 1401-12.
 34. HERVIO LS, COOMBS GS, BERGSTROM RC, TRIVEDI K, COREY DR, MADISON EL: *Negative selectivity and the evolution of protease cascades: the specificity of plasmin for peptide and protein substrates.* Chem Biol 2000; 7: 443-53.
 35. WANG N, ZHANG L, MILES L, HOOVER-PLOW J: *Plasminogen regulates pro-opiomelanocortin processing.* J Thromb Haemost. 2004; 2: 785-96.
 36. NICOLE O, DOCAGNE F, ALI C, MARGAILL I, CARMELIET P, MACKENZIE ET, ET AL: *The proteolytic activity of tissue-plasminogen activator enhances NMDA receptor-mediated signaling.* Nat Med 2001; 7: 59-64.
 37. GVERIC D, HERRERA BM, CUZNER ML: *tPA receptors and the fibrinolytic response in multiple sclerosis lesions.* Am J Pathol 2005; 166: 1143-51.
 38. TSUTSUMI S, SAITO T, SAKATA T, MLYATA T, ICHINOSE A: *Genetic diagnosis of dysplasminogenemia: detection of an Ala601-Thr mutation in 118 out of 125 families and identification of a new Asp676-Asn mutation.* Thromb Haemost. 1996; 76: 135-8.
 39. KWAN HC, NABHAN C: *Hereditary and acquired defects in the fibrinolytic system associated with thrombosis.* Hematol Oncol Clin North Am 2003; 17: 103-14.
 40. DAWSON S, HAMSTEN A, WIMAN B, HENNEY A, HUMPHRIES S: *Genetic variation at the plasminogen activator inhibitor-1 locus is associated with altered levels of plasma plasminogen activator inhibitor-1 activity.* Arterioscler Thromb 1991; 11: 183-90.
 41. CROWTHER MA, ROBERTS J, ROBERTS R, JOHNSTON M, STEVENS P, SKINGLEY P, ET AL: *Fibrinolytic variables in patients with recurrent venous thrombosis: a prospective cohort study.* Thromb Haemost 2001; 85: 390-4.
 42. PRINS MH, HIRSH J: *A critical review of the evidence supporting a relationship between impaired fibrinolytic activity and venous thromboembolism.* Arch Intern Med 1991; 151: 1721-31.
 43. PRINS MH, HIRSH J: *A critical review of the relationship between impaired fibrinolysis and myocardial infarction.* Am Heart J 1991; 122: 545-51.

44. DIEVAL J, NGUYEN G, GROSS S, DELOBEL J, KRUIJTHOF EK: *A lifelong bleeding disorder associated with a deficiency of plasminogen activator inhibitor type 1*. *Blood*. 1991; 77: 528-32.
45. AGREN A, WIMAN B, STILLER V, LINDMARKER P, STEN-LINDER M, CARLSSON A, ET AL: *Evaluation of low PAI-1 activity as a risk factor for hemorrhagic diathesis*. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 201-8.
46. JUHAN-VAGUE I, ALESSI MC, MAVRI A, MORANGE PE: *Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk*. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1575-9.
47. PANNACIULLI N, DE MITRIO V, MARINO R, GIORGINO R, DE PERGOLA G. *Effect of glucose tolerance status on PAI-1 plasma levels in overweight and obese subjects*. *Obes Res* 2002; 10: 717-25.
48. FESTA A, WILLIAMS K, TRACY RP, WAGENKNECHT LE, HAFFNER SM: *Progression of plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen levels in relation to incident type 2 diabetes*. *Circulation* 2006; 113: 1753-9.
49. GARCIA-TOUCHARD A, HENRY TD, SANGIORGI G, SPAGNOLI LG, MAURIELLO A, CONOVER C, SCHWARTZ RS: *Extracellular proteases in atherosclerosis and restenosis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1119-27.
50. LIU Z, LI N, DIAZ LA, SHIPLEY M, SENIOR RM, WERB Z: *Synergy between a plasminogen cascade and MMP-9 in autoimmune disease*. *J Clin Invest* 2005; 115: 879-87.
51. JUHAN-VAGUE I, PYKE SD, ALESSI MC, JESPERSEN J, HAVERKATE F, THOMPSON SG: *Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. ECAT Study Group*. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities. *Circulation* 1996; 94: 2057-63.
52. THOMPSON SG, KIENAST J, PYKE SD, HAVERKATE F, VAN DE LOO JC: *Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action*
- on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group*. *N Engl J Med* 1995; 332: 635-41.
53. WIMAN B, ANDERSSON T, HALLQVIST J, REUTERWALL C, AHLBOM A, DEFAIRE U: *Plasma levels of tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex and von Willebrand factor are significant risk markers for recurrent myocardial infarction in the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP) study*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2019-23.
54. ZUREIK M, ROBERT L, COURBON D, TOUBOUL PJ, BIZBIZ L, DUCIMETIERE P: *Serum elastase activity, serum elastase inhibitors, and occurrence of carotid atherosclerotic plaques: the etude sur le vieillissement arteriel (EVA) study*. *Circulation* 2002; 105: 2638-45.
55. SHAH PK, FALK E, BADIMON JJ, FERNANDEZ-ORTIZ A, MAILHAC A, VILLAREAL-LEVY G, ET AL: *Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques. Potencial role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture*. *Circulation* 1995; 92: 1565-9.
56. ANGLÉS-CANO E, DE LA PEÑA A, LOYAU S: *Inhibition of fibrinolysis by lipoprotein (a)*. *Ann NY Acad of Sci* 2001; 936: 261-75.
57. DE LA PEÑA-DÍAZ A, CARDOSO-SALDAÑA G, ZAMORA-GONZÁLEZ J, BARINAGARREMENTERIA F, LOYAU S, IZAGUIRRE R, ANGLÉS-CANO E: *Functional approach to investigate Lp(a) in ischaemic heart and cerebral diseases*. *Eur J of Clin Invest* 2003; 33: 99-105.
58. DE LA PEÑA-DÍAZ A, IZAGUIRRE-ÁVILA R, ANGLÉS-CANO E: *Lipoprotein Lp(a) and atherothrombotic disease*. *Arch Med Res* 2000; 31: 353-359.
59. EMANUELE E, PEROS E, TOMAINO C, FEUDATARI E, BERNARDI L, BINETTI G, ET AL: *Relation of apolipoprotein(a) size to alzheimer's disease and vascular dementia*. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 18: 189-96.