

Zaburzenia fibrylizacji jako czynnik ryzyka zakrzepicy

JOANNA KOŁODZIEJCZYK, BARBARA WACHOWICZ

Uniwersytet Łódzki, Katedra Biochemii Ogólnej, kierownik: prof. dr hab. B. Wachowicz

Zaburzenia fibrylizacji jako czynnik ryzyka zakrzepicy

Kołodziejczyk J., Wachowicz B.

Uniwersytet Łódzki, Katedra Biochemii Ogólnej

Układ fibrylizacyjny stanowi część układu hemostazy odpowiedzialną za usuwanie złogów fibryny. Głównym białkiem fibrylizacji jest plazminogen, który w wyniku działania aktywatorów, w tym aktywatora typu tkankowego (t-PA) i urokinazowego (u-PA), jest przekształcany w aktywną enzymatycznie plazminę. Aktywatorem fibrylizacji wewnątrznaczyniowej jest t-PA, podczas gdy u-PA jest bardziej zaangażowany w proteolizę pozanaczyniową. Regulacja fibrylizacji następuje przy udziale inhibitorów aktywatorów plazminogenu (PAI-1 i PAI-2) lub na skutek hamowania aktywności plazminy przez α_2 -antyplazminę.

W warunkach fizjologicznych istnieje stan równowagi między procesami krzepnięcia i fibrylizacji, ale w stanach patologicznych równowaga ta może ulegać zaburzeniu. Patogenezie i przebiegowi wielu chorób towarzyszy stan zapalny oraz zwiększenie ekspresji czynników prozapalnych, a także aktywności czynnika tkankowego i osłabienie fibrylizacji. Stan zapalny przesuwając równowagę w układzie hemostazy w kierunku prozakrzepowym. Pojawiająca się ponadto dysfunkcja śródbłonnka ściany naczyń przyczynia się do utraty jego przeciwzakrzepowych właściwości. W takich warunkach zmniejszenie efektywności fibrylizacji stanowi istotny czynnik zwiększający ryzyko zakrzepicy.

Słowa kluczowe: układ fibrylizacyjny, plazminogen, fibrylizacja, zakrzepica

Pol. Merk. Lek., 2009, XXVII, 160, 341

Dysfunction of fibrinolysis as a risk factor of thrombosis

Kołodziejczyk J., Wachowicz B.

University of Łódź, Poland, Department of General Biochemistry

Fibrinolytic system constitutes a part of the haemostasis responsible for the degradation of fibrin deposits. Plasminogen proenzyme, the main component of the fibrinolytic system is activated into its active enzyme form – plasmin by activators, mainly by tissue-type plasminogen activator (t-PA) and urokinase-type plasminogen activator (u-PA). t-PA is the main plasminogen activator in the intravascular fibrinolysis, whereas u-PA is rather involved in the extracellular proteolysis. Fibrinolytic activity can be regulated as well by plasminogen activation inhibition (inhibitors: PAI-1 and PAI-2) as by plasmin activity inhibition (α_2 -antiplasmin).

Under physiological conditions a balance between coagulation and fibrinolysis exists, that may be altered under pathophysiological conditions. It has been reported that in the pathogenesis of many diseases, the inflammatory processes, expression of proinflammatory mediators, enhanced tissue factor level and/or impaired fibrinolysis are involved. Inflammation disturbs haemostasis and shifts the haemostatic mechanisms in favor of thrombosis. Moreover, the endothelial dysfunction may contribute to the decrease of antithrombotic properties of vessel wall endothelium. Under pathophysiological conditions where a hypofibrinolytic state occurs, impaired fibrinolysis is considered to be an additional risk factor of thrombosis.

Key words: fibrinolytic system, plasminogen, fibrinolysis, thrombosis

Pol. Merk. Lek., 2009, XXVII, 160, 341

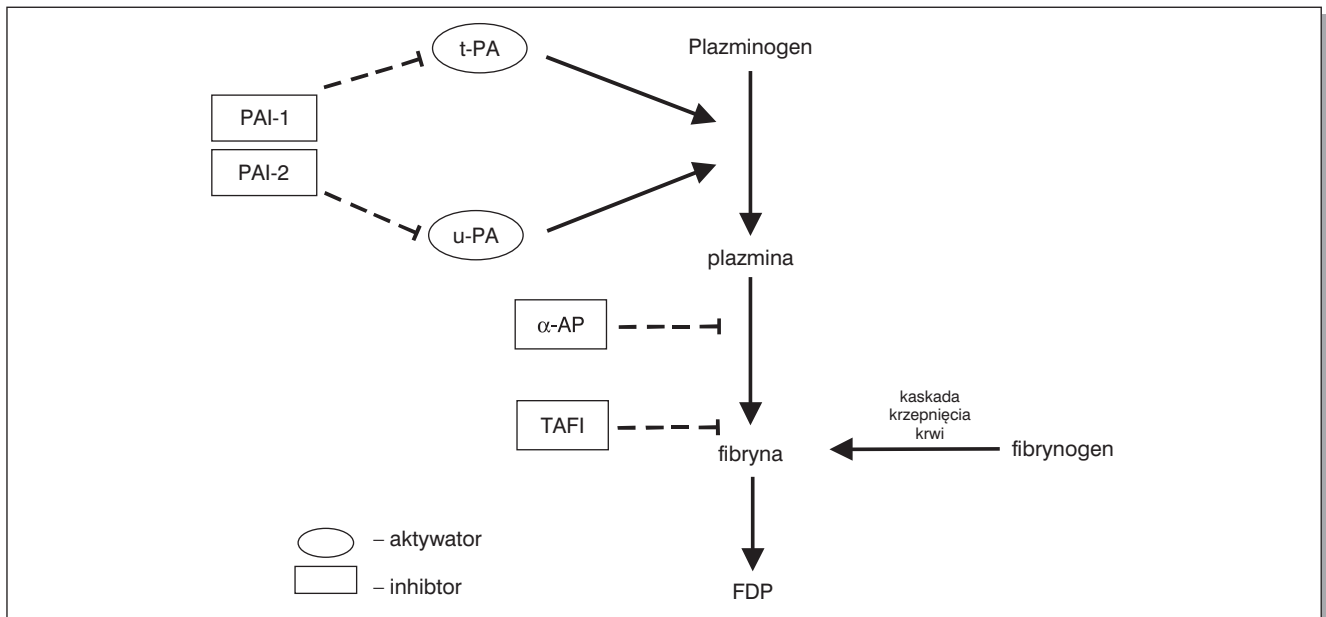
Zaburzenia w przebiegu hemostazy towarzyszą patogenezie i przebiegowi wielu chorób. Prawidłowe funkcjonowanie układu hemostazy wymaga dynamicznej równowagi między procesami krzepnięcia i fibrylizacji. W warunkach fizjologicznych aktywacja krzepnięcia krwi następuje w odpowiedzi na uszkodzenie ściany naczyń krwionośnych i prowadzi do przekształcenia fibrynogenu we włóknik (fibrynę). Powstały skrzep hamuje krwawienie, a po spełnieniu swojej roli jest usuwany na drodze fibrylizacji. W stanach patologicznych dochodzi do zaburzeń w przebiegu procesu hemostazy, powodujących często pojawienie się tendencji prozakrzepowych. Występowanie wewnątrznaczyniowej zakrzepicy może być wynikiem zaburzeń w funkcjonowaniu zarówno śródbłonnka ściany naczyń krwionośnych, układu krzepnięcia, jak i układu fibrylizacyjnego. Zmiany patologiczne przejawiają się przede wszystkim zwiększonym potencjałem prokoagulacyjnym krwi, co sprzyja aktywacji krzepnięcia krwi w fazie płynnej osocza oraz tworzeniu wewnątrznaczyniowych zakrzepów. W takich warunkach zaburzenia w funkcjonowaniu układu fibrylizacyjnego i efektywności fibrylizacji stanowią istotny czynnik zwiększający ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych.

FIZJOLOGIA FIBRYLIZACJI

Układ fibrylizacyjny odpowiadający za rozpuszczanie włóknika składa się z czterech głównych elementów: plazminogenu, jego aktywatorów, inhibitorów aktywatorów plazmino-

geny oraz inhibitorów plazminy. Odpowiada przede wszystkim za usuwanie fibryny (ryc. 1) przez jej przekształcanie w produkty degradacji fibryny (fibrin degradation products – FDP). Białka układu fibrylizacyjnego uczestniczą także w pozanaczyniowej proteolizie i są zaangażowane w wiele innych procesów zachodzących w organizmie, takich jak przebudowa tkanek, gojenie ran czy angiogeneza. Zaobserwowano także znaczącą rolę układu fibrylizacji w procesach patologicznych, m.in. w patogenezie niedokrwienia mięśnia sercowego, w rozwoju tętniaków, w progresji zmian nowotworowych, a także w rozwoju miażdżycy.

Kluczowym białkiem układu fibrylizacyjnego jest proenzym plazminogen. Podczas aktywacji plazminogenu następuje jego proteolityczne przekształcenie w aktywną enzymatycznie plazminę [18, 29]. Głównym fizjologicznym aktywatorem plazminogenu jest aktywator typu tkankowego (tissue-type plasminogen activator – t-PA), który aktywuje plazminogen w obecności włóknika. W osoczu t-PA występuje w bardzo małym stężeniu (około 70 pM) [9, 37]. Znaczna część t-PA obecnego w osoczu krąży w postaci kompleksów z PAI-1, a jego stężenie jest uzależnione przede wszystkim od stężenia PAI-1 [28]. Stężenie t-PA w osoczu ulega zmianom w czasie doby – zwiększa się w ciągu dnia, natomiast zmniejsza w nocy aż do osiągnięcia minimalnego poziomu w godzinach rannych. Aktywacja fibrylizacji następuje również w wyniku działania aktywatora plazminogenu typu urokinazowego (urokinase-type plasminogen activator – u-PA). W warunkach fizjologicznych za aktywację fibrylizacji odpowiada głównie t-PA, natomiast u-PA jest w większym stopniu zaangażowa-



Ryc. 1. Schemat układu fibrynolitycznego (objaśnienia w tekście)
 Fig. 1. The fibrinolytic system

ny w zewnątrzkomórkową proteolizę [35]. Ponadto zarówno u-PA, jak i jego receptor (u-PAR) uczestniczą w przebiegu procesów zapalnych oraz procesów związanych z wrodzoną i nabytą odpornością immunologiczną [25].

Głównym inhibitorem aktywacji fibrynolizy jest PAI-1: inhibitor aktywatorów plazminogenu z komórek nabłonkowych naczyń krwionośnych (inhibitor typu 1; plasminogen activator inhibitor-1). Synteza PAI-1 odbywa się w komórkach śródbłonna ściany naczyń oraz w komórkach wątroby i mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Z komórek śródbłonna jest uwalniany do osocza i macierzy zewnątrzkomórkowej [17]. Znaczna część puli PAI-1 jest zgromadzona w ziarnistościach płytek krwi, w których jest uwalniany w czasie aktywacji płytek krwi i tworzenia skrzepiny [11]. W postaci aktywnej inhibitor ten krąży tylko bezpośrednio po syntezie, tworząc z aktywatorami plazminogenu nieodwracalne kompleksy. W regulacji stężenia aktywnego PAI-1 istotną rolę odgrywa jego konwersja w formę utajoną oraz regulacja syntezy i uwalniania inhibitora z komórek. Stymulatorami wydzielania PAI-1 z komórek są takie między innymi czynniki, jak: TGF- β (transforming growth factor β – transformujący czynnik wzrostu β); TNF- α (tumor necrosis factor α – czynnik martwicy nowotworów α) oraz interleukiny: IL-1 i IL-6 [21]. Jego stężenie ma wpływ na aktywność fibrynolityczną krwi i ulega zmianom w czasie cyklu dobowego – w ciągu dnia zmniejsza się, w nocy natomiast zwiększa. Aktywność fibrynolityczna krwi jest określana głównie przez t-PA i PAI-1, ponieważ stężenie innych białek układu fibrynolitycznego ulega zmianie w niewielkim stopniu. Przeciwwzkrzepowy potencjał ściany naczyniowej jest determinowany stosunkiem ilości PAI-1 do ilości t-PA związanego z komórkami śródbłonna [12]. W osoczu kobiet w ciąży pojawia się inhibitor aktywatorów plazminogenu typu 2 (plasminogen activator inhibitor-2 – PAI-2). PAI-1 jest głównym inhibitorem t-PA, natomiast PAI-2 jest mniej reaktywny w stosunku do t-PA i odpowiada głównie za hamowanie aktywności u-PA [43].

Za powstrzymywanie fibrynolizy na etapie aktywnej enzymatycznie plazminy odpowiada głównie α_2 -antyplazmina (α_2 -AP), która może także regulować ilość wolnego plazminogenu przez tworzenie z nim nieodwracalnego kompleksu [38]. Fibrynolizę może również ograniczać inhibitor fibrynolizy aktywowany trombiną TAFI (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor), który działa przez usuwanie reszt lizynowych z C-końcowej części włókna degradowanego skrzepu [20]. Eliminując reszty lizyny, do których może wią-

zać się plazminogen, TAFI zapobiega zwiększaniu efektywności początkowych etapów aktywacji fibrynolizy.

REGULACJA FIBRYNOLIZY

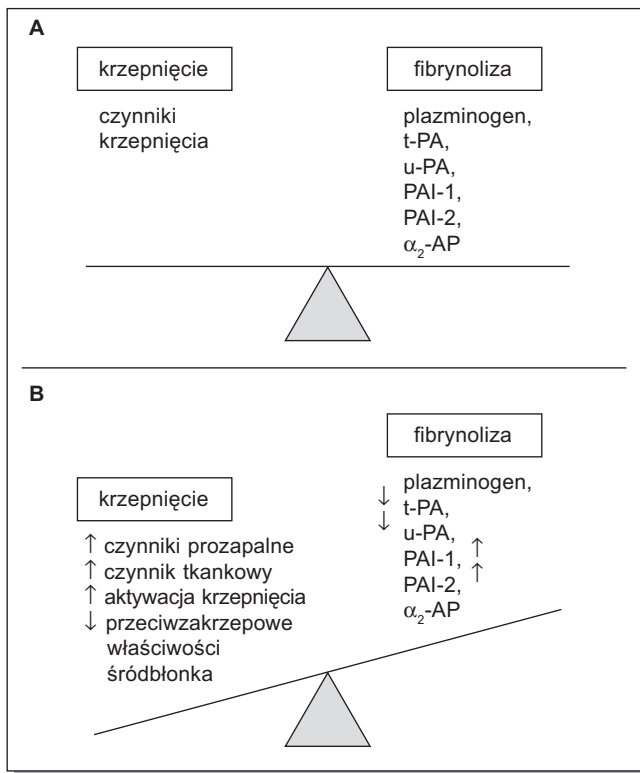
Plazminogen, główny składnik układu fibrynolitycznego, nie może odgrywać roli czynnika regulującego fibrynolizę ze względu na jego stosunkowo duże stężenie (2 μ M) oraz długi czas półtrwania (ponad dwa dni). Natomiast aktywatory plazminogenu występujące w osoczu w mniejszym stężeniu mają znacznie krótszy czas półtrwania, podlegają regulacji i są szybko usuwane [4]. Regulacja działania aktywatorów plazminogenu odbywa się na kilku poziomach i może dotyczyć zarówno regulacji transkrypcji genów, aktywacji proenzymów, interakcji z receptorami, jak i hamowania aktywności proteolitycznej przez inhibitory fibrynolizy. Za ograniczanie fibrynolizy na poziomie konwersji plazminogenu w plazminę odpowiadają inhibitory PAI-1 i PAI-2, zaś α_2 -antyplazmina powstrzymuje działanie aktywnego enzymu – plazminy [27].

Stężenie aktywatorów plazminogenu w osoczu jest mniejsze niż stężenie inhibitorów. Główny aktywator fibrynolizy – t-PA jest szybko usuwany przez wątrobę. Na hepatocytach ulegają ekspresji receptory LRP (low-density lipoprotein related protein receptor) oraz receptory α_2 -makroglobuliny, które wiążą t-PA w formie wolnej i skompleksowanej z PAI-1. PAI-1, który jest głównym inhibitorem fibrynolizy, ma zdolność hamowania aktywności sct-PA (jednołańcuchowa forma t-PA; single-chain t-PA), tct-PA (dwułańcuchowa forma t-PA; two-chain t-PA) i tcu-PA (dwułańcuchowa forma u-PA; two-chain u-PA). PAI-1 zwykle nie jest magazynowany w komórkach, jego uwalnianie następuje wkrótce po syntezie. Wyjątkiem są płytki krwi, które gromadzą PAI-1 w ziarnistościach [7].

ZABURZENIA FIBRYNOLIZY

Utrzymanie płynności krwi oraz sprawne powstrzymywanie krwawienia w przypadku naruszenia ciągłości ściany naczynia krwionośnego są możliwe dzięki współdziałaniu wszystkich elementów złożonego układu hemostazy. W warunkach fizjologicznych zarówno aktywacja fibrynolizy, jak i krzepnięcie krwi następują głównie na powierzchniach (włókna, komórki), a tylko w stanach patologicznych lub w czasie leczenia trombolitycznego – w fazie płynnej osocza. Zaburzenia

fibrylizacji mogą być wynikiem zarówno niedoboru składników fibrylizacyjnych, jak i zwiększonego generowania PAI-1, dysfunkcji śródbłonna ściany naczynia krwionośnego, zaburzeń w strukturze fibryny czy zwiększenia potencjału prokoagulacyjnego krwi (ryc. 2).



Ryc. 2. Hemostaza w warunkach fizjologicznych i patologicznych (objaśnienia w tekście): A) stan dynamicznej równowagi między procesami krzepnięcia i fibrylizacji istnieje w układzie hemostazy w warunkach fizjologicznych; B) zaburzenia w układzie hemostazy prowadzące do stanów prozakrzepowych i zmniejszenia efektywności fibrylizacji

Fig. 2. Haemostasis under normal and pathological conditions: A) the dynamic balance between coagulation and fibrinolysis in the haemostatic system under normal conditions; B) disturbances in the haemostatic system and the hypofibrinolytic state under pathological conditions

Niedobór plazminogenu może mieć charakter wrodzony lub nabyty. Zidentyfikowano dwa typy wrodzonego niedoboru plazminogenu: typ I – hipoplazminogenemia (Hagawa, 1982) i typ II – dysplazminogenemia (Aoki, 1978). Niedobory składników fibrylizacyjnych o charakterze nabytym są najczęściej wynikiem uszkodzenia wątroby, ostrych infekcji lub białaczek [13, 23, 30].

Zmniejszenie efektywności fibrylizacji może także wynikać z nieprawidłowości w wytwarzaniu i strukturze powstającego fibrynogeny (fibryny). Stwierdzono, między innymi, że we wrodzonej dysfibrynogenemii, spowodowanej zamianą argininy 554 w łańcuchu Aa na cysteinę (fibrynogen Dusart), obserwuje się zwiększenie sztywności włókien fibryny oraz zwiększenie jej oporności na fibrylizację. Ta zmieniona struktura fibrynowego skrzepu powoduje jego kruchość i podatność na pęknięcia, zwiększając ryzyko wystąpienia zatorów [10]. Zmiany w strukturze powstającego włókienka, osłabiające jego wrażliwość na fibrylizację, obserwuje się także w dysfibrynogenemii wywołanej zamianą seryny 532 w łańcuchu Aa na cysteinę (fibrynogen Caracas V) [24].

FIBRYLIZACJA W STANACH PATOLOGICZNYCH

W stanach patologicznych często dochodzi do zaburzeń procesu hemostazy i zmian w funkcjonowaniu białek uczestni-

czących w tym procesie. Kliniczne objawy wewnątrznaczyniowej zakrzepicy są wynikiem zaburzenia równowagi między funkcjonowaniem kaskady krzepnięcia krwi prowadzącej do powstania skrzepu a fibrylizacją odpowiedzialną za jego rozpuszczanie [2]. Mimo że zmiany patologiczne dotyczą zarówno białek układu krzepnięcia, jak i fibrylizacji, uważa się, że towarzyszący różnorodnym jednostkom chorobowym stan zapalny zwiększa aktywność białek układu krzepnięcia, przesuwając równowagę w organizmie w kierunku prozakrzepowym [15].

Procesy zapalne towarzyszące stanom patologicznym wpływają także na funkcjonowanie śródbłonna ściany naczynia krwionośnego. Pojawiające się mediatory stanu zapalnego powodują aktywację układu krzepnięcia zarówno przez szlak zewnątrzpo pochodny, jak i aktywację płytek krwi [14]. Dysfunkcja śródbłonna, związana między innymi ze zmianami miażdżycowymi i przeciwciężkowymi charakteru [41]. Zwiększenie ekspresji aktywującego krzepnięcie czynnika tkankowego (tissue factor – TF) na powierzchni komórek i w płynnej fazie osocza jest charakterystyczne między innymi dla przewlekłych i ostrych reakcji zapalnych, a także miażdżycy. Cytokiny (TNF- α , IL-1) nie tylko powodują zwiększenie ekspresji TF przez makrofagi i komórki śródbłonna [3], ale zwiększają również ekspresję molekuł adhezyjnych VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) i ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) na komórkach śródbłonna [6].

W patogenezie i przebiegu wielu chorób obserwuje się także zmiany w ekspresji i funkcjonowaniu elementów układu fibrylizacji, co stanowi jeden z istotnych czynników zwiększających ryzyko zakrzepicy. Osłabienie potencjału fibrylizacyjnego w układzie hemostazy może być spowodowane zmniejszonym uwalnianiem t-PA ze ściany naczynia lub efektem neutralizacji jego aktywności [8]. Do zmniejszenia wydzielania t-PA ze ścian wieńcowych naczyń krwionośnych dochodzi u chorych na miażdżycę tętnic wieńcowych i u palaczy tytoniu, powodując lokalne ograniczenie efektywności fibrylizacyjnej [26].

Zwiększenie stężenia PAI-1, uznawane za czynnik ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego, jest przyczyną hamowania fibrylizacji u chorych na chorobę wieńcową [5, 22]. Zmniejszoną aktywność fibrylizacyjną wykazano u chorych na ostrą niedokrwinną chorobę serca, u których zaobserwowano zwiększenie stężenia antygeny PAI-1 i antygeny t-PA. Aktywność t-PA była jednak mniejsza niż u osób zdrowych. Zmniejszeniu efektywności fibrylizacji u tych chorych towarzyszyło zwiększenie aktywacji płytek krwi oraz zwiększenie stężenia selektyny P na ich powierzchni [42].

Można znaleźć dane wskazujące na to, że osłabiona fibrylizacja może być ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju i powikłań choroby wieńcowej, ponieważ najczęstszą przyczyną niedokrwinnych incydentów wieńcowych są pęknięte blaszki miażdżycowe i zakrzepica, a zakrzepy są usuwane właśnie w wyniku działania układu fibrylizacyjnego [16]. Wytwarzany przez komórki śródbłonna t-PA jest uważany za główny czynnik determinujący zdolność do utrzymania drożności naczynia krwionośnego po pęknięciu blaszki miażdżycowej. Badania kliniczne nad efektywnością profibrylizacyjnego działania śródbłonna ściany naczynia a ryzykiem zakrzepicy wywołanej przez zmiany miażdżycowe nie tylko potwierdziły istotną rolę śródbłonnowego t-PA. Wskazały również, że oznaczenia stężenia t-PA generowanego przez śródbłonek mogą być nowym wskaźnikiem ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych w chorobie wieńcowej [31].

Uznawane za niezależny czynnik ryzyka miażdżycy zwiększone stężenie homocysteiny (hiperhomocysteinemia) również może wpływać na osłabienie fibrylizacji. Dostępne dane wskazują na możliwość bezpośredniego blokowania przez homocysteinę (Hcy) domeny wiązania t-PA w cząsteczce aneksyny II. Hamujący efekt działania Hcy osłabia efektywność wiązania t-PA i plazminogenu, utrud-

niając aktywację plazminogenu. W ten sposób dochodzi do ograniczenia fibrylizacji i pojawiania się tendencji prozakrzepowych [19]. Stwierdzono również, że homocysteina modyfikuje strukturę powstającego skrzepu, zmienia jego przepuszczalność i zwiększa oporność na działanie czynników fibrynolitycznych [39]. W badaniach z wykorzystaniem zwierzęcego modelu hiperhomocysteinemii wykazano występowanie dysfibrynogenemii u badanych zwierząt. Zaobserwowane zmiany w strukturze fibrynogenu powodowały zwiększenie jego oporności na fibrylizację [32]. Badania Sauls i wsp. [33], prowadzone *in vitro* z zastosowaniem tiolaktonu homocysteiny (TL), wykazały możliwość modyfikowania struktury fibrynogenu (Fg). Reakcja TL z oczyszczonym fibrynogenem prowadziła do powstania adduktów Hcy-Fg o cechach bardzo podobnych do fibrynogenu izolowanego ze zwierząt z hiperhomocysteinemią. Zmodyfikowany homocysteiną fibrynogen po wykrzepieniu dawał cieńsze, bardziej zbite włókna fibryny, oporniejsze na fibrylizację. Stwierdzono również, że mimo porównywalnej efektywności wiązania Plg na zmodyfikowanym włóknie znacznie wolniej przebiegała aktywacja plazminogenu do plazminy z udziałem t-PA w porównaniu z włókniakiem o prawidłowej strukturze. Istotne znaczenie może mieć tu blokowanie reszt lizyny niezbędnych do wiązania czynników fibrynolitycznych.

Obserwacje dotyczące oddziaływania homocysteiny na układ hemostazy w warunkach *in vitro* i *ex vivo* znajdują potwierdzenie w danych uzyskanych w badaniach klinicznych. U chorych na chorobę wieńcową i łagodną hiperhomocysteinemię zaobserwowano znaczne zmniejszenie efektywności fibrylizacji. W badaniach tych analizowano zarówno stężenie antygenu, jak i aktywność t-PA, a także oznaczano ilościowo PAI-1 i kompleksy PAI-1-t-PA u pacjentów po pierwszym zawale mięśnia sercowego. Wykazano zmniejszenie aktywności t-PA zależne od stężenia homocysteiny, co wskazuje na homocysteinę jako istotny czynnik ograniczający sprawność fibrylizacji [34]. Zmiany miażdżycowe tętnic i zakrzepica stanowią istotny problem także u chorych na cukrzycę typu 2. U tych pacjentów zwiększone stężenie PAI-1 w połączeniu z otyłością powoduje ograniczenie efektywności działania układu fibrynolitycznego, uniemożliwiające przeciwdziałanie stanom hiperkoagulacyjnym [1]. Nie tylko związana z cukrzycą otyłość stanowi ryzyko wystąpienia zakrzepicy. Badania dorosłych osób z nadwagą (BMI $25 \geq 30$ kg/m²) i otyłością (BMI > 30 kg/m²) wykazały osłabienie wytwarzania t-PA (oznaczanego *in vivo* w odpowiedzi na bradykininę i nitroprusydek sodu), co może sugerować istotny związek między nadwagą i otyłością a fibrynolityczną dysfunkcją śródbłonna [40].

PODSUMOWANIE

W prawidłowym funkcjonowaniu organizmu istotną rolę odgrywa równowaga w układzie hemostazy. Zaburzenia w procesach krzepnięcia i fibrylizacji towarzyszą patogenezie i rozwojowi różnorodnych jednostek chorobowych, ale mogą stanowić również niezależny czynnik ryzyka wystąpienia różnych powikłań. Ponieważ przebieg wielu chorób wiąże się ze stanem zapalnym, ze stosowaniem leków lub też wymaga chirurgicznych metod leczenia, w organizmie dochodzi do zakłócenia funkcjonowania procesu hemostazy i często pojawiają się tendencje prozakrzepowe. Zaburzenia w funkcjonowaniu układu fibrynolitycznego są więc istotnym czynnikiem ryzyka dla pacjenta.

PIŚMIENNICTWO

- Aso Y., Matsumoto S., Fujiwara Y. i wsp.: *Impaired fibrinolytic compensation for hypercoagulability in obese patients with type 2 diabetes: association with increased plasminogen activator inhibitor-1*. *Metabolism*, 2002, 51, 471-476.
- Bodary P.F., Wicken-Heiser K.J., Eitzman D.T.: *Recent advances in understanding endogenous fibrinolysis: implications for molecular-based treatment of vascular disorders*. *Expert. Rev. Mol. Med.*, 2002, 1-10.
- Bokarewa M., Morrissey J., Tarkowski A.: *Tissue factor as a proinflammatory agent*. *Arthritis Res.*, 2002, 4, 190-195.
- Booth N.A.: *Fibrinolysis and thrombolysis*. *Baillieres Clin. Haematol.*, 1999, 12, 423-433.
- Cesari M., Rossi G.P.: *Plasminogen activator inhibitor type 1 in ischemic cardiomyopathy*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1999, 19, 1378-1386.
- Cines D.B., Pollak E.S., Buck C.A. i wsp.: *Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders*. *Blood*, 1998, 91, 3527-3561.
- Collen D.: *The plasminogen (fibrinolytic) system*. *Thromb. Haemost.*, 1999, 82 (2), 259-270.
- Collen D.: *Ham-Wasserman lecture: role of plasminogen system in fibrin-homeostasis and tissue remodeling*. *Hematology, Am. Soc. Hematol. Educ. Program.*, 2001, 1-9.
- Collen D., Lijnen H.R.: *Tissue-type plasminogen activator: a historical perspective and personal account*. *J. Thromb. Haemost.*, 2004, 2, 541-546.
- Collet J.P., Soria J., Mirshahi M. i wsp.: *Dusart syndrome: a new concept of the relationship between fibrin clot architecture and fibrin clot degradability: hypofibrinolysis related to an abnormal clot structure*. *Blood*, 1993, 82, 2462-2469.
- Czekay R.P., Loskutoff D.J.: *Unexpected role of plasminogen activator inhibitor 1 in cell adhesion and detachment*. *Exp. Biol. Med.*, 2004, 229, 1090-1096.
- Dobrovolsky A.B., Titaeva E.V.: *The fibrinolysis system: regulation of activity and physiologic functions of its amin components*. *Biochemistry (Moscow)*, 2002, 67, 116-126.
- Dolan G., Preston F.E.: *Familial plasminogen deficiency and thromboembolism*. *Fibrinolysis*, 1988, suppl. 2, 26-34.
- Esmon C.T.: *Coagulation inhibitors in inflammation*. *Biochem. Soc. Trans.*, 2005, 33, 401-406.
- Esmon C.T.: *Crosstalk between inflammation and thrombolysis*. *Maturitas*, 2004, 47, 305-314.
- Folsom A.R., Aleksic N., Park E. i wsp.: *Prospective study of fibrinolytic factors and incident coronary heart disease*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2001, 21, 611-617.
- Gils A., Declercq P.J.: *Plasminogen Activator Inhibitor-1*. *Curr. Med. Chem.*, 2004, 11, 2323-2334.
- Gong Y., Kim S., Felez J. i wsp.: *Conversion of Glu-plasminogen is necessary for optimal stimulation of plasminogen activation on the endothelial cell surface*. *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 19078-19083.
- Hajjar K.A., Mauri L., Jacovina A.T. i wsp.: *Tissue plasminogen activator binding to the annexin II tail domain*. *J. Biol. Chem.*, 1998, 273, 9987-9993.
- Hall S.W., Nagashima M., Zhao L. i wsp.: *Thrombin interacts with thrombomodulin, protein C, and Thrombin – Activatable Fibrinolysis Inhibitor via specific and distinct domains*. *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, 25510-25516.
- Hansen M., Busse M.N., Andreassen P.A.: *Importance of the amino-acid composition of the shutter region of plasminogen inhibitor-1 for its transitions to latent and substrate forms*. *Eur. J. Biochem.*, 2001, 268, 6274-6283.
- Irigoyen J.P., Munzo-Cánoves P., Montero L. i wsp.: *The plasminogen activator system: biology and regulation*. *Cell. Mol. Life. Sci.*, 1999, 56, 104-132.
- Lijnen H.R., Collen D.: *Congenital and acquired deficiencies of components of the fibrinolytic system and their relation to bleeding and thrombolysis*. *Fibrinolysis*, 1989, 3, 67-77.
- Marchi R., Mirshahi S.S., Soria C. i wsp.: *Thrombotic dysfibrinogenemia: fibrinogen "Caracas V" relation between very tight fibrin network and defective clot degradability*. *Thromb. Res.*, 2000, 99, 187-193.
- Mondino A., Blasi F.: *u-PA and u-PAR in fibrinolysis, immunity and pathology*. *Trends Immunol.*, 2004, 25, 450-455.
- Newby D.E., McLeod A.L., Uren N.G. i wsp.: *Impaired coronary tissue plasminogen activator release is associated with coronary atherosclerosis and cigarette smoking*. *Circulation*, 2001, 103, 1936-1941.
- Ny T., Wahlberg P., Brändström I.J.: *Matrix remodeling in the ovary: regulation and functional role of the plasminogen activator and matrix metalloproteinase systems*. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2002, 187, 29-38.
- Rijken D.C.: *Overview of the fibrinolytic system*. In: *Thrombolysis. Fundamental & Clinical Aspects*. Arnout J., de Gaetano G., Hoylaerts M., Peerlinck K., van Geet C., Verhaeghe R. (red.). Leuven University Press, 2003, 163-176.
- Rijken D.C., Sakharov D.V.: *Basic principles in thrombolysis: regulatory role of plasminogen*. *Thromb. Res.*, 2001, 103, S41-S49.
- Robbins K.C.: *Dysplasminogenemias*. *Prog. Card. Disease*, 1992, 4, 295-308.
- Robinson S.D., Ludlam Ch.A., Boon N.A. i wsp.: *Endothelial fibrinolytic capacity predicts future adverse cardiovascular events inpatients with coronary heart disease*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2007, 27, 1651-1656.
- Sauls D.E., Arnold E.K., Bell C.W. i wsp.: *Pro-thrombotic and pro-oxidant effects of diet-induced hyperhomocysteinemia*. *Thromb. Res.*, 2007, 120, 117-126.
- Sauls D.L., Lockhart E., Warren M.E. i wsp.: *Modification of fibrinogen by homocysteine thiolactone increases resistance to fibrinolysis: a potential mechanism of the thrombotic tendency in hyperhomocysteinemia*. *Biochemistry*, 2006, 45, 2480-2487.

34. Speidl W.S., Nikfardjam M., Niessner A. i wsp.: *Mild hyperhomocysteinemia is associated with a decreased fibrinolytic activity in patients after ST-elevation myocardial infarction*. *Thromb. Res.*, 2007, 119, 331-336.
 35. Stepanova V. V., Tkachuk V.A.: *Urokinase as a multidomain protein and polyfunctional cell regulator*. *Biochemistry (Moscow)*, 2002, 67, 109-118.
 36. Sumpio B. E., Riley J.T., Dardik A.: *Cells in focus: endothelial cell*. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 2002, 34, 1508-1512.
 37. Tsurupa G., Medved L.: *Identification and characterization of novel tPA – and plasminogen-binding sites within fibrin(ogen) a C-domains*. *Biochemistry*, 2001, 40 (3), 801-808.
 38. Turner R.B., Liu L., Sazonova I.Y. i wsp.: *Structural Elements That Govern the Substrate Specificity of the Clot-dissolving Enzyme Plasmin*. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, 33068-33074.
 39. Undas A., Brożek J., Jankowski M. i wsp.: *Plasma homocysteine affects fibrin clot permeability and resistance to lysis in human subjects*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2006, 26, 1397-1404.
 40. van Guilder G.P., Hoetzer G.L., Smith D.T. i wsp.: *Endothelial t-PA release is impaired in overweight and obese adults but can be improved with regular aerobic exercise*. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2005, 289, E807-E813.
 41. van Hinsberg V.W.M.: *The endothelium: vascular control of haemostasis*. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2001, 95, 198-201.
 42. Wang J., Li J., Liu Q.: *Association between platelet activation and fibrinolysis in acute stroke patients*. *Neurosci. Lett.*, 2005, 384, 305-309.
 43. Yu H., Maurer F., Medcalf R.L.: *Plasminogen activator inhibitor type 2: a regulator of monocyte proliferation and differentiation*. *Blood*, 2002, 99, 2810-2818.
- Otrzymano 16 czerwca 2009 r.
Adres: Joanna Kołodziejczyk, Katedra Biochemii Ogólnej, Uniwersytet Łódzki, 90-237 Łódź, ul. Banacha 12/16, tel. 042 635 44 82, faks 042 635 44-84joannak@biol.uni.lodz.pl

Kurs: Mutacje w endokrynologii. Aspekty molekularne i kliniczne

Charakter kursu: zalecany, nieobowiązkowy dla lekarzy specjalizujących się oraz specjalistów w endokrynologii, chorobach wewnętrznych i diagnostyce laboratoryjnej, a także dla wszystkich zainteresowanych tematyką

Termin: 7-8.10.2010 r.

Organizator: Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej, 01-813 Warszawa, ul. Marymoncka 99

Kierownik naukowy: prof. dr hab. med. Alicja Macke-Nauman

Zgłoszenia na kurs: wyłącznie na formularzu zgłoszenia na kursy w ramach programu dydaktycznego CMKP. Studium Kliniczno-Dydaktyczne; 01-813 Warszawa, ul. Marymoncka 99; tel.: 022 569 38 05; faks: 022 569 38 09; e-mail: kursy-3@cmkp.edu.pl