

# El sistema plasminógeno plasmina

## Plasminogen/plasmin system

Duboscq C

*Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Británico de Bs As*

cduboscq58@hotmail.com



ARTÍCULO  
DE REVISIÓN

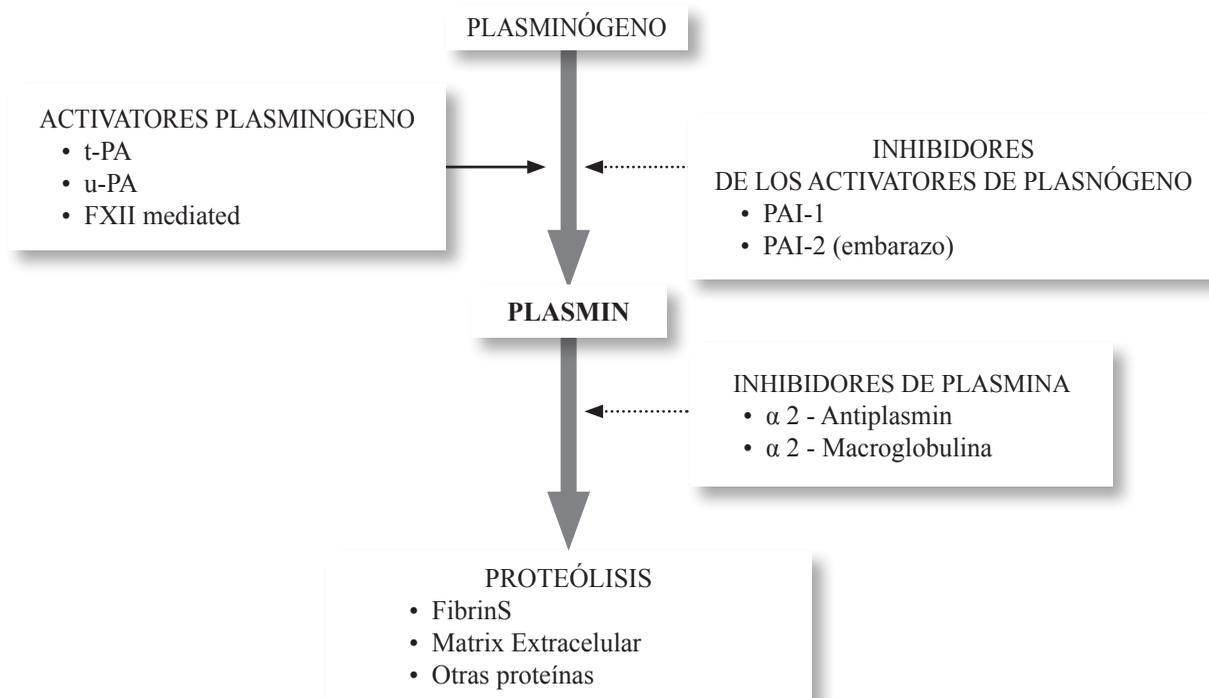
HEMATOLOGÍA  
Volumen 21 N° Extraordinario: 48-55  
Fisiología de la hemostasia normal  
Agosto 2017

**Palabras claves:** plasminógeno,  
plasmina,  
fibrinólisis,  
regulación.

**Keywords:** plasminogen,  
plasmin,  
fibrinolysis,  
regulation.

El sistema plasminógeno/plasmina está formado por una pro-enzima llamada plasminógeno la cual se convierte a la forma activa llamada plasmina<sup>(1,4)</sup> (**Figura 1; Tabla 1**). Existen dos activadores fisiológicos del plasminógeno: activador tisular del plasminógeno (t-PA) y el activador del plasminógeno tipo uroquinasa (u-PA) (Tabla 1). La inhibición del sistema plasminógeno/plasmina opera a tres niveles diferentes: la inhibición más importante está dada por la antiplasmina que inhibe plasmina formando un complejo equimolecular; el segundo nivel se compone de los inhibidores de los activadores del plasminógeno (PAIs), y por último, el tercer nivel donde la fibrinólisis es modulada negativamente por el in-

hibidor de fibrinólisis activado por trombina (TAFI), que a su vez es activado por el complejo trombina/trombomodulina<sup>(5)</sup>. Además los componentes celulares modulan el sistema plasminógeno-plasmina, con receptores de membrana como los receptores de uroquinasa, receptores de plasminógeno o ane-xina 2 (**Tabla 1**). Actualmente se sabe que, además de su rol en la degradación de la fibrina, el sistema plasminógeno-plasmina cumple múltiples funciones a nivel de proteólisis pericelular, angiogénesis, implantación embrionaria, remodelación tisular, etc. El t-PA está involucrado en la activación de la vía de degradación de fibrina, mientras que el u-PA activa la vía que participa en la remodelación tisular.



**Figura 1.** El sistema plasminógeno-plasmina *t-PA*: activador tisular del plasminógeno; *u-PA*: activador del plasminógeno tipo uroquinasa-; *PAI*: Inhibidor del activador del plasminógeno; *TAFIa*: inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina.

**Tabla1.** Componentes principales del sistema plasminógeno-plasmina

Proteína	Tamaño kD	Nº de aa	Síntesis	Concentrac plasma	Sitio activo	Nombre gen	Localización/ longitud del gen (kb)	Función
Plasminógeno (PLG)	92	791	Hígado	100-200 mg/l		PLG	Crom 6/52.5 kb	Zimógeno (precursor plasmina)
Plasmina	88	715		-	His602, Asp645, Ser740			Proteólisis de fibrina, matriz extracelular y otras proteínas
Activador tisular del PLG (t-PA)	59	527	Endotelio	0.0005-0.01 mg/l	His322, Asp371, Ser478	PLAT	Crom 8/32.4 kb	Principal activador del PLG sobre la superficie de fibrina
Activador tipo uroquinasa (u-PA)	46	411	Endotelio Macrófagos Cél epiteliales Cél renales Algunas cél tumorales	0.000-0.01 mg/l	His204, Asp371, Ser478	PLAU	Crom 11/6.4 kb	Principal activador del PLG sobre la superficie celular.

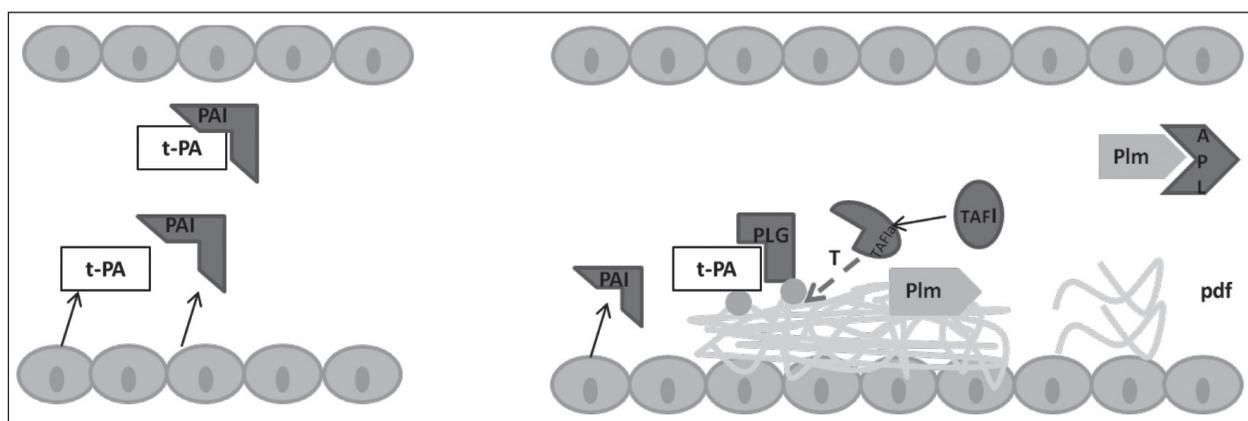
$\alpha_2$ -antiplasmina (APL)	50	452	Hígado	70 mg/l	Arg364, Met365	SERPINF2	Crom 17/16 kb	Principal inhibidor de plasmina
Inhibidor del activador del PLG -1 (PAI-1)	47	379	Endotelio Cél musc. liso Tejido adiposo	0.024 mg/l (variable)	Arg346, Met347	SERPINE1	Crom 7/12 kb	Inhibidor de t-PA y u-PA
Inhibidor del activador del PLG 2 (PAI-2)	46	413	Placenta Humana	< 0.01 mg/l		SERPINE2	16 kb	Inhibidor de t-PA y u-PA en embarazo
Inhibidor de fibrinólisis activable por trombina (TAFI)	56	423	Hígado Megacariocitos	4-15 $\mu$ g/ml		CPB2	Crom 13/48KB	Modulador de fibrinólisis a través de la remoción de grupos lisina de la fibrina

## Componentes del sistema fibrinolítico

### Plasminógeno

El plasminógeno es una proenzima sintetizada en el hígado que circula en el plasma en concentraciones de 1-5  $\mu$ mol/L. La molécula está organizada en siete dominios estructurales comprendiendo el péptido pre-activador, cinco zonas homólogas de estructuras de bucle triple llamadas *kringles* y el dominio proteínasa. El *kringle 1* y *kringle 4* muestran sitios de alta y baja afinidad respectivamente por residuos li-

sina carboxi terminales. Estos dominios median interacciones específicas con la fibrina, receptores de membrana y otras proteínas como la antiplasmina<sup>(4,5)</sup>. El plasminógeno es activado a plasmina por el clivaje del péptido Arg-Val en posición 560-561 por dos de los mayores activadores fisiológicos de plasminógeno, t-PA y u-PA. Es notable que el t-PA activa al plasminógeno sólo en presencia de fibrina en sus dos isoformas, soluble o insoluble<sup>(1,2)</sup> (**Figura 2**).



**Figura 2.** Fibrinólisis intravascular

**A-** En ausencia de fibrina. El t-PA liberado constitutivamente por la célula endotelial es inactivado por PAI. El complejo t-PA-PAI es removido de la circulación a través de la depuración hepática. En esta situación, las pequeñas cantidades de plasmina libre, no unida a fibrina, son inhibidas rápidamente por alfa 2 antiplasmina.

**B-** En presencia de fibrina. El t-PA y el PLG se unen a la fibrina a través de los residuos Lys presentes en la fibrina, permitiendo la rápida conversión del PLG a plasmina. La acción de esta serinoproteasa sobre la fibrina aumenta la exposición de residuos Lys amplificando la activación del PLG. EL TAFI activado por trombina remueve estos residuos Lys atenuando la fibrinólisis. Finalmente, cuando el coágulo es disuelto la plasmina libre es rápidamente inhibida por alfa 2 antiplasmina.

Plasminógeno y t-PA se enlazan a los residuos de lisina en la superficie de la fibrina y el t-PA convierte plasminógeno en plasmina. Así, la fibrinólisis es amplificada por la exposición de residuos de lisina del C terminal de los formados por la propia plasmina<sup>(6,7)</sup>.

La función más importante del sistema fibrinolítico es degradar los depósitos de fibrina, clivando polímeros insolubles de fibrina en sitios específicos. Además, la plasmina tiene otros roles fisiológicos múltiples como ha sido demostrado en diferentes experimentos con ratones deficientes de plasminógeno. El ratón *knockout* plasminógeno  $-/-$  sufre trombosis espontánea, tiene depósitos de fibrina en los pulmones, hígado y estómago, reclutamiento de monocitos dañados, daños en la formación de la neointima después de una injuria eléctrica y muerte prematura<sup>(8)</sup>.

### Activadores de plasminógeno

#### Activador tisular de plasminógeno (t-PA)

El activador tisular de plasminógeno es una proteasa sérica que contiene cinco dominios estructurales: un factor de crecimiento similar epidérmico, *fibronectin-like finger*, dos estructuras *kringle* similares a los *kringles* del plasminógeno y un dominio de proteasa sérica<sup>(6)</sup>. La molécula de t-PA propiamente dicha tiene una vida media en circulación de aproximadamente 5 minutos y es sintetizada y secretada por las células endoteliales en diferentes maneras de acuerdo a la localización de cada célula en el propio endotelio. Existe un vasto número de estímulos que induce la liberación de t-PA desde las células endoteliales como la trombina, histamina, bradiquinina, adrenalina, acetilcolina, vasopresina, el ejercicio físico, la oclusión venosa y el estrés de cizallamiento. El t-PA es el principal activador intravascular de plasminógeno para disolver un coágulo de fibrina y para mantener la homeostasis vascular<sup>(7)</sup> (**Figura 2**).

#### Activador de plasminógeno tipo uroquinasa

El u-PA humano es sintetizado principalmente en el pulmón y el riñón (células renales epiteliales) pero también en las células endoteliales, queratinocitos y por algunas líneas de células tumorales. Consiste en una sola cadena multi dominio de glucoproteínas que contiene un factor de crecimiento epidérmico, a un solo K similar al plasminógeno y una triada catalítica de serino proteasa<sup>(4,5)</sup>.

La plasmina, la calicreína y el FXII de la coagulación son capaces de clivar las cadenas de u-PA de una sola cadena generando dos moléculas de u-PA diferentes: uPA de alto peso molecular y u-PA de bajo peso molecular, cuya mayor parte está presente en orina. Ambas formas de u-PA pueden activar al plasminógeno pero sólo la de alto peso molecular se une al receptor de u-PA manteniendo su actividad de u-PA. El u-PA es un activador efectivo de plasminógeno con o sin presencia de fibrina. Principalmente, este activador está involucrado en la migración celular y remodelado tisular. Finalmente, los principales inhibidores de u-PA son PAI-1 y PAI-2<sup>(1,5)</sup>.

### Inhibidores y moduladores del sistema plasminógeno/plasmina

#### Inhibidores de plasmina

La plasmina es inhibida por una familia de inhibidores de proteasa sérica llamada serpinas o inhibidores suicidas. Los inhibidores de plasmina son  $\alpha_2$  antiplasmina,  $\alpha_2$  macroglobulina e inhibidor alfa proteasa.

#### $\alpha_2$ antiplasmina

La  $\alpha_2$  antiplasmina es una molécula sintetizada en los hepatocitos, circula en altas concentraciones en plasma (aproximadamente 1  $\mu$ M) y está presente en gránulos alfa de las plaquetas. La  $\alpha_2$  antiplasmina es el principal inhibidor fisiológico de plasmina, pero también inhibe quimotripsina y tripsina<sup>(1-5)</sup>. La APL forma un complejo equimolecular con la plasmina. Es interesante notar que cuando la plasmina está unida a la fibrina, la velocidad de inactivación desciende dos órdenes de magnitud. Además, la plasmina unida no es inhibida por  $\alpha_2$  macroglobulina y el inhibidor de proteasa alfa. Los déficits congénitos o adquiridos de  $\alpha_2$  antiplasmina están relacionados a un aumento de sangrado porque la plasmina libre cliva fibrinógeno y otros factores de coagulación<sup>(1-5)</sup>.

### Inhibidores de activadores de plasminógeno

**Inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1)** es el principal inhibidor de t-PA y u-PA, pero también inhibe la trombina, plasmina y proteína C activada más lentamente<sup>(1-5)</sup>. PAI-1 a través de la inhibición de t-PA es un regulador negativo de la fibrinólisis, que no sólo tiene un rol fibrinolítico sino que también actúa en otros procesos biológicos en los cuales el PAI está involucrado a través de la inhibición del u-PA<sup>(9)</sup>. El PAI-1 es principalmente secretado por

células endoteliales, y su expresión es regulada por varias sustancias como citoquinas, hormonas, endotoxinas y factores de crecimiento. EL PAI-1 es señalado como el verdadero regulador del potencial fibrinolítico en el humano, ya que el plasminógeno se encuentra en altas concentraciones<sup>(9)</sup>. Las citoquinas pro inflamatorias, los lipopolisacáridos, el factor de necrosis tumoral alfa, el factor de crecimiento fibroblástico, la LDL y angiotensina II son agentes que inducen la expresión y la secreción de PAI-1, sin afectar los niveles de t-PA. Aunque el PAI se sintetiza en forma de un inhibidor activo, se convierte en una forma inactiva estable con una vida media aparente de aproximadamente 2 hs a 37 C. Esta forma latente de PAI no reacciona con las proteasas diana. EL PAI existe en dos *pools* diferentes en plasma y en plaquetas. La concentración plasmática de la forma activa de PAI-1 es baja (0 a 60 ng/ml) mientras que el de las plaquetas es mayor 200 a 300 ng/ml, pero el 90% corresponde a la forma inactiva. También existe una forma inactiva de PAI-1 que está unida a vitronectina en la matriz extracelular<sup>(10)</sup>.

En humanos numerosos estudios clínicos y epidemiológicos demostraron que el PAI-1 juega un rol central en muchos procesos patológicos como la obesidad, apoptosis, adhesión celular, migración celular, inflamación y fibrosis. PAI-1 es el mayor responsable de la hipofibrinólisis durante la sepsis<sup>(10)</sup>. Ha sido descrito un polimorfismo genético (4G/5G) en la base -675 de la región promotora. Al comienzo este polimorfismo fue asociado a niveles plasmáticos altos de PAI pero actualmente se cree que la presencia del alelo 4G podría generar un aumento de la transcripción de este inhibidor en respuesta a las citoquinas pro inflamatorias. Hasta el momento la contribución de la variante genética al riesgo de trombosis, ya sea venosa o arterial, no ha sido establecida fehacientemente

Algunos estudios encontraron que la homocigosis para el alelo 4G puede ser un factor de riesgo independiente para desarrollar aterosclerosis, trombosis y enfermedad cardiovascular.

### **Inhibidor del activador del plasminógeno-2 (PAI-2)**

Este inhibidor se está presente en la placenta humana e inhibe al t-PA y a u-PA con una eficiencia similar. En humanos es indetectable y sólo aparece durante el embarazo. Se sugiere que el PAI-2 participa en el mantenimiento del desarrollo placentario

o embrionario. El PAI-2 también influencia la diferenciación y la proliferación celular<sup>(1-5)</sup>.

### **Inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI)**

El inhibidor de la fibrinólisis activable de trombina (TAFI) es una carboxipeptidasa inestable formada por la acción de la trombina sobre su proenzima procarboxipeptidasa. La proenzima TAFI es sintetizada en el hígado y está presente en la plaquetas<sup>(4,11)</sup>. La activación del TAFI realizada por trombina es acelerada drásticamente por trombomodulina. TAFIa tiene una vida media de entre 8-15 minutos. El TAFI es un atenuante potente de la fibrinólisis, y su efecto anti fibrinolítico se debe a su capacidad para remover los residuos de lisina C terminal de la superficie del coágulo de fibrina. Estos residuos de lisina son necesarios para la unión de plasminógeno y t-PA a la red de fibrina. Otros sustratos para el TAFI incluyen bradiquinina, factor de complemento C3a y C5a, y receptores celulares de plasminógeno<sup>(4,11)</sup>.

### **Receptores celulares de plasminógeno**

Existen dos tipos de receptores para PLG en las superficies celulares: **receptores de activación**, los cuales se localizan en las membranas celulares y potencian la activación del plasminógeno, y **receptores de limpieza**, que son los responsables de eliminar plasmina y activadores de plasminógeno de la circulación<sup>(12,13)</sup>.

**Receptores de plasminógeno.** Son un grupo de proteínas expresadas en diferentes tipos de células, que comprenden a la anexina 2,  $\alpha$  enolasa y el complejo glicoproteína IIb/IIIa entre otros. La anexina 2 es la que está estudiada más ampliamente. La anexina 2 es producida por células endoteliales, monocitos, macrófagos, células dendríticas, células epiteliales y células tumorales. La anexina 2 acelera la activación de plasminógeno mediante t-PA alrededor de 60 veces y presenta actividad de unión para ambos plasminógeno y t-PA pero no para u-PA. La anexina 2 promueve la fibrinólisis, angiogénesis y la migración celular. Ratones con deficiencia total de anexina 2 mostraron aclaramiento de trombina disminuido, deposición de fibrina en la microvasculatura y defectos angiogénicos. A pesar de que varias investigaciones mostraron un rol multifacético de la anexina 2 en la salud y enfermedad humana, existen

todavía demasiadas preguntas sobre la función y regulación de este sistema<sup>(14)</sup>.

### Receptor de activador de plasminógeno tipo uroquinasa (uPAR)

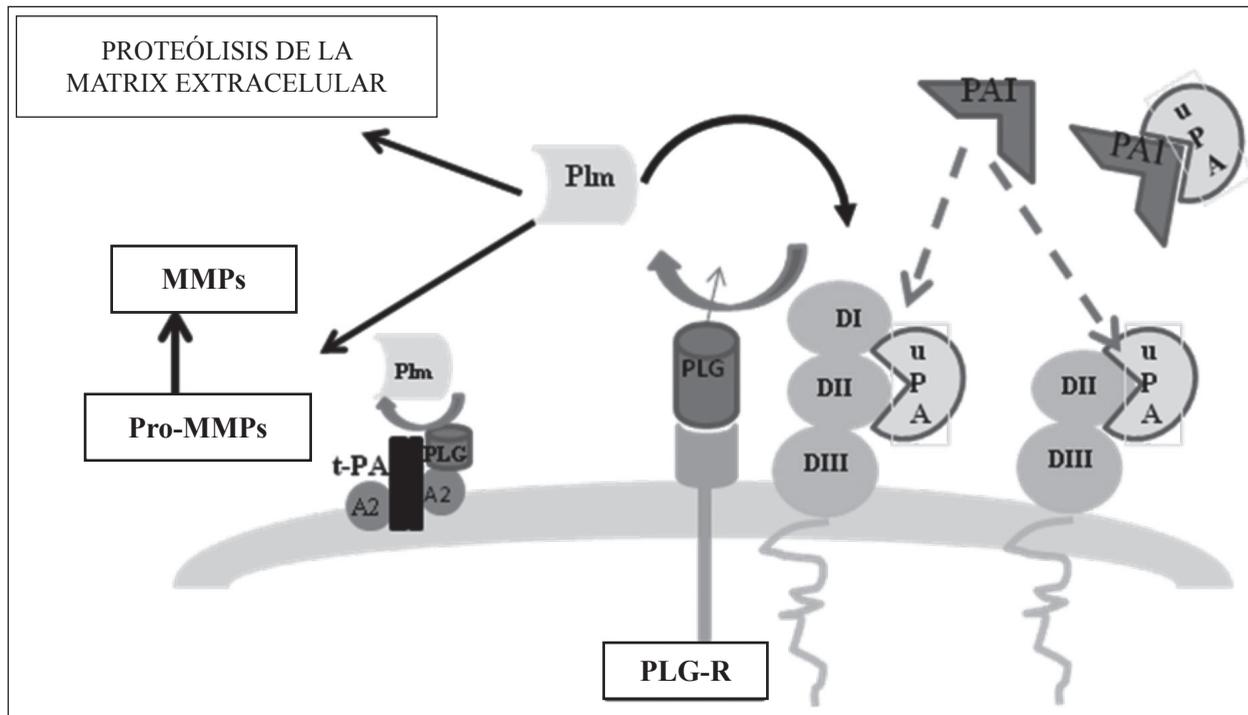
El receptor del activador de plasminógeno tipo uroquinasa (uPAR) es un receptor de superficie celular que está involucrado en un gran número de procesos fisiológicos y patológicos, tal como la proteólisis extracelular, migración celular, adhesión, señalización y proliferación<sup>(15)</sup>. El uPAR es una molécula anclada a la membrana celular por un glicosil-fosfatidil-inositol (GPI) y que tiene funciones proteolíticas y no proteolíticas<sup>(10)</sup> (Fig 3). La u-PAR tiene tres dominios (DI, DII, DIII) y una cola que se une al receptor de membrana celular; la pérdida de alguno de estos dominios origina varias formas de uPA solubles y ancladas con diferentes pesos moleculares y funciones. La suPAR, la forma soluble más común, sólo contiene los dominios DII y DIII y está presente en plasma, orina y fluidos cerebrospinal. Este receptor está presente en células endoteliales, queratinocitos, fibroblastos, megacariocitos, algunas líneas de células

las tumorales, podocitos, células del túbulo renal y también en monocitos, macrófagos y células T activadas<sup>(4,5)</sup>.

La principal función proteolítica del u-PAR es acelerar la activación de plasminógeno por u-PA. El u-PAR modula la proteólisis pericelular regulando la actividad del sistema plasminógeno/plasmina. La plasmina generada de esta forma va a escindir varios componentes de la matriz extracelular.

La función no proteolítica del u-PAR está en relación directa con la vitronectina, un componente multifuncional de la matriz extracelular. El uPAR es un receptor de adhesión para la vitronectina, una molécula involucrada básicamente en la adhesión celular. La vitronectina, además de unirse a uPA, presenta afinidad para PAI-1, sugiriendo que la vitronectina jugaría un rol clave en la activación del plasminógeno mediada por uPA y uPAR.

Por otra parte, el uPAR regula los caminos de señalización celular involucrados en la migración celular y proteólisis extracelular<sup>(15,17)</sup>. La función de señalización y adhesión de este receptor está íntimamente interconectada y regulada recíprocamente.



**Figura 3.** Sistema plasminógeno-plasmina sobre la superficie celular.

PLG-R : receptor de PLG, u-PA: activador del PLG tipo uroquinasa; A2: anexina 2; MMPs: metaloproteinasas

### Fisiología de la lisis del coágulo

La fibrinólisis del coágulo es un proceso controlado y localizado sobre la red de fibrina evitando así la

proteólisis generalizada. Cuando la fibrina se forma, el coágulo mismo y/o la trombina que le dio origen

estimulan a la célula endotelial a secretar t-PA. En presencia de la red de fibrina el t-PA y el PLG se unen a través de su sitio de unión a lisina (LBS), lo cual genera una rápida transformación del PLG a plasmina a través de una catálisis heterogénea. Las primeras moléculas de plasmina generada son inhibidas por las moléculas de APL presentes en la red, dando tiempo a que el coágulo cumpla su función antes de lisarse. Cuando la cantidad de plasmina supera la de APL unida a la red comienza la lisis del coágulo generando diversos fragmentos de distinto peso molecular llamados en conjunto productos de degradación de la fibrina, entre los que se encuentra el fragmento llamado dímero D (D-D) que es un marcador de la activación del sistema de coagulación y el sistema fibrinolítico. La fibrina parcialmente degradada potencia, a través de la exposición de residuos lisina carboxi terminales, la activación del plasminógeno a plasmina mediada por t-PA amplificando su propia lisis. Cuando toda la fibrina fue lisada, la plasmina libre es rápidamente inhibida por la APL plasmática. Otro elemento que modula la velocidad de lisis es el inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI) que, como ya se dijo, actúa impidiendo que el PLG y el t-PA se unan a la red porque secuestra sitios lisina.

La velocidad de lisis va a depender no sólo del potencial fibrinolítico sino también de la estructura de la red. Las redes formadas por fibras finas y ramificadas son más compactas y más difíciles de lisar. La estructura de la red va a depender principalmente de la concentración de trombina generada, de la concentración de fibrinógeno y del grado de entrecruzamiento determinado por el FXIII.

### **Las acciones no fibrinolíticas del sistema plasminógeno**

Cuando componentes del sistema plasminógeno/plasmina tales como uPA, uPAR, plasminógeno y receptores de plasminógeno se ensamblan sobre la superficie celular, modulan la migración celular y la remodelación tisular mediante interacciones con la matriz extracelular. La plasmina generada en la superficie celular convierte pro-metaloproteinasa a metaloproteinasa disparando la degradación de matriz extracelular. *In vitro*, la plasmina puede degradar trombospondina, laminina, fibronectina y fibrinógeno. En ratones *knock out* para plasminógeno<sup>-/-</sup> se observó cicatrización alterada de heridas.

Además la plasmina promueve la proliferación celular activando factores de crecimiento latentes y en el vaso sanguíneo ejerce una respuesta proliferativa convirtiendo TGF- $\beta$  latente en su forma activa.

Se ha propuesto que la anexina 2 es la responsable de potenciar la generación de plasmina para evitar los depósitos de fibrina sobre algunos lechos vasculares.

### **Hipofibrinólisis y trombosis**

Un estado de hipofibrinólisis es generado cuando existe una deficiencia de plasminógeno y/o niveles elevados de PAI. La deficiencia de plasminógeno adquirida por disminución de la síntesis, aumento del consumo o una combinación de ambas, ha sido reportada en enfermedad hepática, sepsis, fiebre hemorrágica argentina y coagulopatía intravascular diseminada. La deficiencia congénita de PLG se clasifica en dos tipos: tipo I en que la concentración antigénica está reducida en paralelo con la actividad y el tipo II donde hay pérdida de actividad con concentración antigénica normal. Ambas deficiencias tienen baja prevalencia. El estudio denominado *Leiden Thrombophilia Study* (LETS) ha demostrado que la hipofibrinólisis plasmática es un riesgo independiente para la trombosis venosa. En este estudio se demuestra que el riesgo de trombosis se incrementa cuando el tiempo de lisis está por encima del percentil 90 de la población sana<sup>(1)</sup>. Por otro lado, la expresión del PAI-1 y la secreción por las células endoteliales son fuertemente inducidas por un número de citoquinas inflamatorias. Una cantidad excesiva de los niveles de PAI-1 es la anormalidad más común que se encuentra en el sistema fibrinolítico en estados inflamatorios. Varios estudios en humanos mostraron que niveles elevados de PAI-1 están generalmente asociados con un aumento del riesgo de trombosis, aterosclerosis o enfermedad cardiovascular y que juegan un rol crítico en la fibrosis.

### **Hiperfibrinólisis y hemorragia**

Una pérdida, adquirida o congénita, de la actividad del inhibidor de la fibrinólisis está asociado a hemorragia porque la plasmina libre cliva al fibrinógeno y otros factores de coagulación. La deficiencia adquirida de  $\alpha_2$  antiplasmina ha sido reportada en pacientes con enfermedad hepática severa, coagulación intravascular diseminada, síndrome nefrótico y en cáncer de próstata.

En los pacientes con leucemia promielocítica se produce una generación aumentada de plasmina sobre la superficie celular por la sobreexpresión de anexina 2 de los blastos leucémicos.

### Bibliografía

1. Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol.* 2005; 129 (3):307-21. (PMID: 15842654).
2. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev.* 2014;16. (PMI: 25294122).
3. Kolev K, Machovich R. Molecular and cellular modulation of fibrinolysis. *Thromb Haemost.* 2003; 89(4):610-21. (PMID: 12669114).
4. Schaller J, Gerber SS. The plasmin-antiplasmin system: structural and functional aspects. *Cell Mol Life Sci.* 2011; 68(5):785-801.(PMID: 21136135).
5. Rijken DC, Lijnen HR. New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(1):4-13. (PMID: 19017261).
6. Hoylaerts M, Rijken DC, Lijnen HR, Collen D. Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator. Role of fibrin. *J Biol Chem.* 1982; 257 (6):2912-9. (PMID: 7199524).
7. Zamarron C, Lijnen HR, Collen D. Kinetics of the activation of plasminogen by natural and recombinant tissue-type plasminogen activator. *J Biol Chem.* 1984; 259(4):2080-3. (PMID: 6538196).
8. Moons L, Shi C, Ploplis V, Plow E, Haber E, Collen D, Carmeliet P. Reduced transplant arteriosclerosis in plasminogen-deficient mice. *J Clin Invest.* 1998; 102(10):1788-97. (PMID: 9819364).
9. Declerck PJ, Gils A. Three decades of research on plasminogen activator inhibitor-1: a multifaceted serpin. *Semin Thromb Hemost.* 2013; 39(4):356-64. (PMID: 23504606).
10. Gando S. Role of fibrinolysis in sepsis. *Semin Thromb Hemost.* 2013; 39 (4):392-9 (PMID: 23446914).
11. Bouma BN, Meijers JC. New insights into factors affecting clot stability: A role for thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI; plasma procarboxypeptidase B, plasma procarboxypeptidase U, procarboxypeptidase R). *Semin Hematol.* 2004; 41(1 Suppl 1):13-9. (PMID: 14872415).
12. Miles LA, Parmer RJ. Plasminogen receptors: the first quarter century. *Semin Thromb Hemost.* 2013; 39(4):329-37. (PMID: 23532575).
13. Miles LA, Plow EF, Waisman DM, Parmer RJ. Plasminogen receptors. *J Biomed Biotechnol.* 2012;1-3 (PMID: 23226936).
14. Luo M, Hajjar KA. Annexin A2 system in human biology: cell surface and beyond. *Semin Thromb Hemost.* 2013; 39 (4):338-46. (PMID: 25294122).
15. Ferraris GM, Sidenius N. Urokinase plasminogen activator receptor: a functional integrator of extracellular proteolysis, cell adhesion, and signal transduction. *Semin Thromb Hemost.* 2013; 39(4):347-55. (PMID: 23532573).
16. Smith HW, Marshall CJ. Regulation of cell signalling by uPAR. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010; 11(1):23-36. doi: 10.1038/nrm2821. (PMID: 20027185).
17. Del Rosso M, Margheri F, Serrati S, Chillà A, Laurenzana A, Fibbi G. The urokinase receptor system, a key regulator at the intersection between inflammation, immunity, and coagulation. *Curr Pharm Des.* 2011; 17(19):1924-43. (PMID: 21711238).