

TEJIDO

Clasificación morfológica de las muestras

La clasificación de las lesiones encontradas por la escala inicial de Stary (Stary HC, 1992) resulta a veces difícil de aplicar, ya que él utiliza muestras procedentes de autopsias y no piezas de biopsias como es nuestro caso. En ocasiones es difícil diferenciar entre dos lesiones inmediatas de la escala debido en parte al tamaño reducido de nuestras muestras. Por este motivo y también por el volumen de piezas de nuestro estudio, hemos clasificado las muestras en tres grupos de lesión, como sugiere el mismo Stary en un artículo posterior (Stary HC, 1995):

- **Lesiones iniciales.** Las lesiones de tipo I y II se engloban bajo el término lesiones iniciales (lesión 1). Son lesiones que no producen obstrucción de la luz arterial ni modifican el flujo sanguíneo.
- **Lesiones moderadas.** Las lesiones de tipo III son lesiones intermedias entre la estria grasa y el ateroma avanzado o complicado. Las denominamos lesiones intermedias o moderadas (lesión 2).
- **Lesiones avanzadas.** El término lesión avanzada (lesión 3) engloba a las lesiones IV-VIII. Estas lesiones presentan desestructuración, deformación o destrucción de parte de la íntima.

Actividad fibrinolítica de las superficies arteriales (endotelio y adventicia)

La actividad fibrinolítica del endotelio es superior en las lesiones moderadas para volver a disminuir en las lesiones avanzadas. Se observa el mismo patrón cuando el estudio se realiza por sector arterial. Nuestros datos sugieren una participación importante del sistema fibrinolítico en la evolución de la lesión, con una máxima actividad en las lesiones moderadas en las que hay un claro incremento de la actividad fibrinolítica local, y por lo tanto una producción de plasmina que puede tener un papel protector o puede participar en la progresión de la lesión arteriosclerótica. Estos datos coinciden con los de Smokovitis (Smokovitis A, 1980; Smokovitis A, 1988) y los de Padró (Padró T, 1988).

Hay estudios en los que se describe una disminución de la actividad fibrinolítica de las arterias con arteriosclerosis, pero estos estudios están realizados en arterias muy lesionadas procedentes de amputaciones o de aortas a nivel infrarrenal de pacientes sometidos a transplante renal, por lo que se trataría de muestras que en nuestro estudio

pertenecerían a grados de lesión 3, y que muestran una actividad fibrinolítica disminuida (Ljungner H, 1984). Esta disminución podría ser debida a un incremento de los niveles de PAI con el grado de lesión. Esta menor actividad del endotelio en las lesiones más avanzadas facilitará un estado pre trombótico de estos pacientes.

La actividad fibrinolítica de la adventicia muestra un claro incremento con el grado de lesión arterial y los resultados siguen el mismo modelo al realizar el estudio por sector.

La actividad fibrinolítica de la adventicia es mayor que la de la íntima, datos que concuerdan con los de Onoyama (Onoyama K, 1969).

El incremento de actividad fibrinolítica de la adventicia implica un incremento de los activadores y esto a su vez produciría un incremento de la proteólisis pericelular que facilitaría un proceso angiogénico en la adventicia.

En el estudio de correlaciones vemos una correlación negativa de la actividad fibrinolítica del endotelio y la producción de PAI-1 de la pared arterial, y positiva con la u-PA en todos los grados de lesión aunque se debilita en las lesiones 2 y 3, posiblemente por una pérdida de la regulación del sistema fibrinolítico. El t-PA muestra una correlación débil con la actividad fibrinolítica del endotelio en las lesiones 2 y 3. En la lesión 1 probablemente sea suficiente la regulación fina ejercida a través de la u-PA para mantener el equilibrio fisiológico y a medida que avanza la lesión se rompe el equilibrio y aparece la correlación con el t-PA.

Por sector arterial vemos que la actividad fibrinolítica del endotelio de carótida y aorta en lesiones iniciales estaría regulada por la u-PA y el PAI y a medida que avanza la lesión aparece la correlación con el t-PA y desaparece con la u-PA. En arterias femorales con lesiones moderadas y avanzadas se observa la misma correlación con el t-PA.

La actividad fibrinolítica de la adventicia en aorta con lesiones iniciales se correlaciona con la u-PA y en las lesiones moderadas y avanzadas con el t-PA. En femoral solo se observa una correlación con el t-PA en lesiones moderadas y avanzadas. Por tanto parece que el t-PA sería el responsable del incremento de la actividad fibrinolítica de la adventicia cuando aumenta el grado de lesión en aorta y femoral.

Capacidad generadora de plasmina de la pared arterial

La capacidad generadora de plasmina de los incubados de las arterias muestra una disminución significativa con el incremento de la lesión. En el estudio por sectores arteriales vemos que el comportamiento es diferente.

En carótida con lesiones leves, la actividad fibrinolítica está elevada con respecto a los otros sectores y disminuye de forma muy significativa con el grado de lesión. Esta disminución puede ser debida a un incremento de los inhibidores pero también a que en este sector la capa adventicia no está presente en las lesiones 2 y 3 ya que son muestras procedentes de endarterectomía. Sin embargo nuestros resultados en carótida son coincidentes con los resultados de Hasenstab (Hasenstab D, 1997; Hasenstab D, 2000) que en arteria carótida de rata encuentra una disminución del sistema fibrinolítico debida a un incremento de la expresión de PAI-1.

En aorta no hay una modificación significativa de la capacidad generadora de plasmina al evolucionar la lesión. Estos datos son coincidentes con los de Padró (Padró T, 1988) en aortas de ratas sometidas a dieta hipercolesterolémica.

En femoral hay un incremento de la capacidad generadora de plasmina en las lesiones 2 y 3.

En el estudio de correlaciones entre lesiones, vemos que la capacidad generadora de plasmina, muestra una correlación significativa y positiva con los activadores de la fibrinólisis t-PA y u-PA, y una correlación significativa y negativa con el inhibidor de la fibrinólisis PAI. La disminución de la capacidad generadora de plasmina que se produce al alcanzar el grado de lesión mas alta podría atribuirse al incremento de los niveles de PAI tisular que describiremos en el apartado siguiente, de forma que el perfil fibrinolítico de estas arterias con grado de lesión 3 estaría inhibido. También observamos una correlación positiva con el fibrinógeno en adventicia tanto el área como la profundidad con la capacidad generadora de plasmina en las lesiones 1 y 2 que se pierde en la lesión 3 posiblemente por una perdida de la capacidad de respuesta de la pared arterial debido al grado de lesión.

En el estudio por sectores arteriales vemos que el comportamiento es diferente según la procedencia de la arteria y no podemos hacer un estudio global de la capacidad generadora de plasmina y por tanto lo realizaremos al estudiar los activadores e inhibidores de estas arterias en el apartado siguiente.

El estudio de las correlaciones muestra que en arteria carótida hay una correlación positiva de la capacidad generadora de plasmina con el t-PA y la u-PA y una negativa con el PAI en todos los grados de lesión. En aorta la correlación con el t-PA aparece en la lesión 2 y la correlación con la u-PA desaparece en la lesión 3 y en femoral la correlación con la u-PA no aparece en ningún grado de lesión y con el t-PA está presente en todas las lesiones. Todo esto podría indicar que en arterias femorales la

alteración funcional del equilibrio hemostático ya está presente en lesiones iniciales, mientras que en carótida y aorta sería más progresiva.

Activadores e inhibidores de la fibrinólisis (t-PA, u-PA, PAI-1)

El estudio de los activadores e inhibidores de la fibrinólisis en la evolución de la lesión muestra que hay un ligero incremento de la u-PA, no hay variaciones en los niveles de t-PA y hay un incremento significativo de los niveles de PAI-1 con la gravedad de la lesión.

En el estudio de correlaciones vemos que la acción de la u-PA sería más fisiológica puesto que aparece una correlación positiva con la actividad fibrinolítica del endotelio y la capacidad generadora de plasmina en lesiones iniciales que se debilita a medida que avanza la lesión.

El estudio por sectores muestra que el perfil varía según el sector arterial estudiado.

En la pared de carótida hay una disminución significativa de la secreción de t-PA cuando aumenta el grado de lesión, los niveles de u-PA no se modifican significativamente y los de PAI se incrementan de forma muy significativa en las lesiones más avanzadas, datos que coinciden con los de Hasenstab que sugiere que el PAI podría tener un papel en el desarrollo de placas arterioscleróticas avanzadas y a la vez en la reparación del vaso después de la rotura de la cubierta fibrosa (Hasenstab D, 2000). Este incremento de PAI y la disminución de t-PA predisponen a los pacientes con patología de este sector a un estado protrombótico. En lesiones moderadas ya se observan niveles elevados de PAI y por lo tanto puede ser un potenciador de la aterogénesis, un marcador de la misma o ambas cosas. En este sector arterial se observan cambios en el balance total de activadores e inhibidores en cada fase de la lesión y por lo tanto de la capacidad proteolítica. Una disminución de la proteólisis puede acentuar una acumulación de matriz extracelular potenciada por el incremento de PAI y puede contribuir al avance de la lesión, el incremento de PAI también inhibe la migración de células musculares lisas a la lesión retardando su crecimiento pero también contribuyendo a la fragilidad de la placa y su trombofilia.

La interacción de activadores e inhibidores da como resultado una disminución clara de la capacidad generadora de plasmina de la pared arterial a medida que aumenta la lesión y por lo tanto parece que el incremento de la secreción o liberación PAI tisular sería el responsable de esta disminución.

En la pared de la aorta vemos que los niveles de PAI-1 son significativamente mayores que los de la carótida en lesiones iniciales y se mantienen elevados en todos los grados de lesión, estos datos son coincidentes con los resultados de Shireman (Shireman PK, 1996) con los de Robbie (Robbie L, 1996) y los de Schneiderman (Schneiderman J, 1992). Los niveles de t-PA y u-PA no se modifican significativamente. Este patrón de activadores e inhibidores dan como resultado una CGP que no se modifica con la gravedad de la lesión.

En la pared de femoral los niveles de PAI están elevados con respecto a los de carótida en lesiones iniciales y se mantienen estables en todos los grados de lesión. Falkenberg (Falkenberg M, 1996) también observa un incremento de PAI asociado a la lesión en arterias femorales. Según este autor este PAI procedería de las células musculares lisas estimuladas. Los macrófagos a su vez estimularían también la proliferación de células musculares lisas y la liberación de IL-1 y TNF que por su parte induciría a las células endoteliales a producir PAI y u-PA.

En nuestro estudio se observa un ligero incremento de los niveles de u-PA, y no hay variaciones significativas de los niveles de t-PA. Esta descrito que en áreas ricas en macrófagos hay un incremento de la u-PA (Lupu F, 1995), y está estaría implicada en la remodelación de la matriz extracelular en estados inflamatorios como es la arteriosclerosis (Lundgren CH, 1994).

La interacción entre activadores e inhibidores da como resultado una capacidad generadora de plasmina ligeramente incrementada.

Como resumen hemos encontrado diferencias del sistema fibrinolítico de los tres sectores estudios lo que contrasta con otros trabajo que incluyen los activadores e inhibidores de los tres sectores de arterias de diferente procedencia sin distinción entre ellas, y utilizan en algunos muestras control de diferente sector del que estudian la patología arteriosclerótica (Ljungner H, 1994; Lupu F, 1995; Schneider DJ, 1997).

De nuestros resultados podemos resumir que hay un incremento marcado de PAI-1 en todos los sectores al evolucionar el grado de lesión, pero la interacción con los activadores nos da como resultante una CGP diferente según el sector estudiado. También se desprende de este estudio que pequeñas variaciones de los activadores de la fibrinólisis tienen una marcada influencia en la capacidad generadora de plasmina final.

Metaloproteasas

En el estudio del sistema de las metaloproteasas nos hemos centrado en la familia de las gelatinasa (MMP-2 y MMP-9) especializadas en la digestión de colágeno de tipo IV que es un importante componente de la membrana basal, fragmentos de colágeno, gelatina y elastina.

El estudio zimográfico por grupos de lesión pone de manifiesto que las MMPs 2 y 9 están en forma de proenzimas en las lesiones leves. Esto podría indicar un reservorio de estas MMPs en los vasos para hacer frente a posibles cambios ambientales (Galis ZS, 1994a) y podría ser el efecto de un cambio de fenotipo de las células musculares lisas y de un incremento del “turn over” de proteínas.

En lesiones moderadas hay una activación de la MMP-9 que se mantiene en lesiones severas. La pro MMP-2 disminuye en lesiones moderadas y severas, y hay una presencia de la forma activa de esta MMP en ambas lesiones. Estos datos coincidirían con los de **Wijnberg (Wijnberg MJ, 1999)** que observa un incremento de la MMP-9 con el grado de lesión, y por tanto sería esta MMP la responsable del desarrollo o desestabilización de la placa arteriosclerótica.

Existen trabajos (Southgate KM, 1992; Zempo N, 1994; Zempo N, 1996) que relacionan la activación de la MMP-2 con la migración y proliferación celular de la íntima y la presencia de MMP-9 inactiva con la proliferación de las células musculares lisas de la media por lo que estas proteínas no únicamente jugarán un papel en la desestructuración de la matriz extracelular sino que también colaborarían en la evolución de la lesión arteriosclerótica.

En el estudio por sector arterial vemos que en carótida la pro MMP-9 disminuye al aumentar la lesión pero en lesiones moderadas y avanzadas aparece la forma activa de esta MMP. La pro MMP 2 disminuye de forma significativa con el grado de lesión y también aparece la forma activa de esta MMP en lesiones moderadas y avanzadas. Estos datos sugieren que el papel de las MMPs 2 y 9 activas estaría implicado en las lesiones moderadas y avanzadas de carótida, datos que coinciden con los de Zempo (Zempo JVS, 1994) que atribuye a la MMP-2 un papel en la migración y proliferación de células musculares lisas en la íntima y a la MMP-9 en la proliferación de células musculares lisas en la media, y con los de Galis (Galis ZS, 1994b) que en muestras de carótidas sin lesión no observa la presencia de MMPs 2 y 9 en formas activas y estas si están presentes en muestras procedentes de endarterectomías con lesión arteriosclerótica. Por lo tanto en carótida con lesiones moderadas y avanzadas hay una sobreexpresión de

MMPs 2 y 9 activas que podrían promover la desestabilización y complicación de la placa arteriosclerótica.

En relación con la disminución observada en las formas inactivas Zempo (Zempo N, 1994) en un trabajo realizado en carótidas de rata estudia la producción de metaloproteasas en la íntima y adventicia de las arterias tras la inducción de la lesión y observa que la presencia de MMP-2 se localiza en ambas capas, siendo mayor la producción en íntima que en adventicia y que los niveles de MMP-9 son similares en íntima y en adventicia, por lo que parte de la disminución observada en las formas inactivas de estas MMPs la podemos atribuir a que las muestras de carótida que forman parte de los tipos de lesión moderada y avanzada provienen de endarterectomías.

En aorta hay un ligero incremento de la pro MMP 9 y aparece la forma activa en lesiones avanzadas. La pro MMP 2 no muestra diferencias significativas pero la forma activa está presente en un 50% de las muestras con lesión leve y en un 50% de las que presentan lesión moderada y avanzada. Nuestros datos coinciden con los de Li (Li Z, 1996) que observa una presencia de MMP-2 activa de forma muy clara desde lesiones iniciales y de MMP-9 activa en lesiones arterioscleróticas avanzadas.

En arterias femorales encontramos una presencia de pro MMP-9 desde las lesiones iniciales y en ningún caso hay una expresión de la forma activa de esta MMP. Estos datos concuerdan con los de Lijnen (Lijnen HR, 1999a) que en un estudio en arterias femorales de ratones normales y TIMP-1^{-/-} a los que inducía una lesión eléctrica, solo ve la presencia de la forma activa de esta MMP en las que tienen un genotipo TIMP-1^{-/-} poniendo de manifiesto que en arterias femorales el TIMP-1 tiene un papel destacable en la disminución de la actividad gelatinolítica debida a la MMP-9.

En nuestro trabajo vemos que los niveles de pro MMP-2 no experimentan variaciones significativas y que la forma activa de esta MMP está presente desde las lesiones iniciales.

Al estudiar las correlaciones en cada grupo de lesión, vemos que la u-PA se correlaciona de forma positiva y podría contribuir en las lesiones iniciales y moderadas con la secreción de las MMPs 2 y 9. Estos resultados concuerdan con los de Lijnen (Lijnen HR, 1999a) que en ratones u-PA^{-/-} observa niveles de MMPs 2 y 9 menores que en ratones normales. Por lo tanto parece que la u-PA tendría un papel importante en mantener una integridad estructural de las arterias arterioscleróticas mediada por la activación de las MMPs. En el análisis por sectores arteriales vemos que en aorta con lesión avanzada hay una correlación de la u-PA con las MMPs 2 inactiva y 9 activa, y

en femoral con lesiones moderadas con las MMPs 9 inactiva y 2 inactiva y en lesiones avanzadas con las MMPs 9 inactiva y la 2 activa. Por lo tanto parece que en aorta, en lesiones avanzadas, la u-PA y la MMP-9 estarían implicadas en la degradación de la matriz extracelular, permitiendo la migración celular en la media. Y que esta acción en femoral sería a través de la MMP-2 en la íntima.

En el análisis por grado de lesión vemos una correlación negativa del PAI con las pro MMPs 2 y 9 en todos los grados de lesión y de la MMP 9 activa con el PAI en las lesiones moderadas y avanzadas. Estas correlaciones sugieren que el PAI podría limitar la actividad proteolítica en la lesión arteriosclerótica bloqueando la migración de células musculares lisas y favoreciendo la deposición de matriz extracelular.

En el estudio por sectores arteriales vemos esta acción del PAI en carótida con lesiones moderadas y avanzadas pero solo con la MMP-9. Estos datos coinciden con los de Hasenstab (Hasenstab D, 1997) en un trabajo realizado en ratas, a las que induce lesiones en carótida y femoral.

La capacidad generadora de plasmina no muestra correlación con la MMP-9 inactiva o activa, ni con la MMP-2 inactiva o activa, en ninguno de los grados de lesión, ni en el estudio por sectores. Estos datos sugieren que la activación de la MMP-9 se daría por una vía independiente del plasminógeno, tal vez mediada por la activación de la MMP-3 u otras MMPs, y que la activación de la MMP-2 es independiente del plasminógeno, datos que coincidirían con los de Lijnen (Lijnen HR, 1998a) en un estudio en ratones transgénicos.

De todo este estudio por sector arterial podemos decir que la MMP-9 estaría implicada en la patología a nivel de aorta y carótida favoreciendo la degradación de la matriz extracelular y que al menos la forma activa de este enzima no parecería estarlo en la arteriosclerosis periférica aunque la forma inactiva contribuiría a la migración celular. La MMP-2 parece influir en la evolución de la lesión arteriosclerótica en todos los sectores estudiados, favoreciendo la degradación de la matriz extracelular y la migración y proliferación de células musculares lisas.

Del estudio de correlaciones entre MMPs y sistema fibrinolítico vemos que en carótida hay un incremento de PAI tisular que podría favorecer la deposición de la matriz extracelular y por tanto podría incrementar la inestabilidad de la placa y favorecer la formación de trombos. En aorta en lesiones avanzadas la correlación de la u-PA con las MMPs favorecería la migración celular y la desestructuración de la pared.

Fibrinógeno en pared

Hace varias décadas que se describió la presencia de fibrina mural en arterias aparentemente sanas además de en las arterioscleróticas (Duguid JB, 1946, Jorgensen L, 1972).

En nuestros resultados observamos que desde las lesiones iniciales hay una capa de fibrina que recubre el endotelio arterial, resultados que coinciden con los del estudio de Smith (Smith EB, 1994a) que describe en lesiones gelatinosas la presencia de fibrina en la superficie arterial.

El área ocupada por este fibrinógeno-fibrina se incrementa ligeramente con la lesión, así como la profundidad en el endotelio.

Nuestra técnica no nos permite distinguir entre fibrinógeno, fibrina I, fibrina II y FDPs derivados de la fibrina. Sin embargo hay una fibrinolisis que ya hemos descrito en el endotelio que nos genera FDPs y estos FDPs son mitogénicos para las células musculares lisas y quimiotácticos para leucocitos. Concretamente Naito (Naito M, 1998) confiere al fragmento E la capacidad de iniciar la migración y proliferación de las células musculares lisas.

La fibrina por si misma también ha mostrado tener un efecto directo sobre la migración de las células musculares lisas (Naito M, 1996) y la proliferación (Smith EB, 1995), además de favorecer el acumulo de lípidos debido a la unión a la Lp(a) y a las LDL (Smith EB, 1994b).

En los trabajos de Bini (Bini A, 1989) se observa que en lesiones iniciales no hay productos de degradación de la fibrina-fibrinógeno, por lo tanto parece que en estas lesiones la fibrina contribuiría al engrosamiento de la lesión depositándose sobre la superficie e iría incorporándose a la íntima gradualmente además de la que se estaría formando en el espacio intersticial. Esto coincide con los resultados de nuestro estudio en los que vemos que la profundidad de fibrinógeno-fibrina en el endotelio aumenta gradualmente al evolucionar la lesión. Por lo tanto parece que la fibrina sería un factor central en las lesiones iniciales promoviendo la migración de células musculares lisas, además atraparía a la trombina reclutándose más fibrina promoviendo más estímulos mitogénicos. Las limitaciones de la técnica que utilizamos no nos permiten distinguir si en lesiones moderadas y avanzadas en las que Smith observa la presencia de más productos de degradación, además de fibrinógeno, fibrina I y II, el incremento se debe a uno u otro de estos productos, sin embargo vemos que si bien la fibrinolisis del endotelio experimenta un incremento en lesiones moderadas esta capacidad fibrinolítica

del endotelio esta disminuida en lesiones avanzadas debido al incremento de PAI. Por tanto parece que la plasmina generada sería la tasa limitante de la fibrinólisis en íntima.

En el estudio por sectores arteriales vemos que la evolución del área ocupada por el fibrinógeno- fibrina y la profundidad en los distintos sectores arteriales evolucionan de forma similar a la descrita por grados de lesión.

Cabe destacar sin embargo que en arterias femorales con lesiones iniciales el área y la profundidad de fibrinógeno-fibrina en endotelio ya son superiores a la de carótida y aorta, coincidiendo con la menor actividad fibrinolítica de esta capa en arterias femorales. Estas diferencias iniciales podrían ser debidas a diferencias en el tamaño del vaso y al flujo sanguíneo.

En el estudio del área y profundidad del fibrinógeno-fibrina en la adventicia, vemos que ambos parámetros son superiores a los de íntima en las lesiones iniciales. Ploplis (Ploplis VA, 2001) en un estudio en ratones observa un incremento de los depósitos de fibrina en la adventicia y en la media en las lesiones iniciales, que no se aprecia en ratones PAI^{-/-} y Drew (Drew AF, 2000) detecta mayor número de células infiltradas y fibrinógeno en adventicia en las lesiones iniciales asociado con un incremento de la deposición de matriz.

En el estudio por sectores arteriales no hay diferencias en la distribución del fibrinógeno y los tres sectores muestran una disminución del área y la penetración al aumentar la lesión.

En el estudio de correlaciones vemos que el área y la profundidad de fibrinógeno en endotelio solo se correlacionan de forma negativa en arterias aortas con el t-PA en lesiones iniciales y con el PAI de forma positiva en las lesiones 2 y 3. Esto podría indicar un mecanismo de defensa de la arteria para hacer frente al fibrinógeno que se está depositando o produciendo en la superficie arterial.

PLASMA

PAI-1, t-PA y u-PA en plasma.

En nuestro estudio arterial por grado de lesión observamos que los niveles de PAI-1 no se modifican significativamente con el grado de lesión arterial. Si el estudio lo realizamos según el sector del que proceden las muestras y el grado de lesión que presentan, vemos que en arterias femorales hay una disminución significativa de la concentración plasmática de PAI-1 al aumentar la lesión. Estos datos coincidirían con

los del estudio de van der Bom (van der Bom JG, 1999) que observa que los niveles de PAI-1 en arteriosclerosis periférica no se modifican o incluso disminuyen y en estos pacientes con PAI bajo los niveles de dímero D están incrementados, por lo tanto en estos pacientes la actividad fibrinolítica estaría incrementada. La disminución de los niveles de PAI pueden influir en el grado de lisis de la fibrina sin afectar la progresión de la lesión arteriosclerótica. Por lo tanto los niveles plasmáticos de PAI no pueden asociarse con la arteriosclerosis periférica a no ser que niveles bajos del PAI vayan acompañados de niveles elevados del dímero D.

En nuestro estudio los niveles de t-PA no se modifican con el grado de lesión, pero por sector vemos que en aorta y femoral están incrementados.

La relación entre los niveles plasmáticos de PAI-1 y el infarto de miocardio, la angina de pecho y la estenosis coronaria han sido objeto de numerosos estudios aunque con resultados controvertidos. Algunos autores describen niveles normales de PAI-1, t-PA y dímero D, sin embargo otros describen incrementos de estos parámetros. Todos estos estudio han sido realizados en pacientes con patología en coronarias.

En el estudio ARIC en pacientes con arteriosclerosis en carótida hay una relación entre el PAI-1 antigénico y el engrosamiento de la íntima de este sector arterial (Salomaa V, 1995). Sin embargo una vez se ajustan los valores de PAI y t-PA antigénicos a los factores de riesgo desaparece su asociación con enfermedad cardiovascular.

En el estudio de van der Bom (van der Bom JG, 1999) realizado en pacientes con arteriosclerosis periférica se observa que los niveles de PAI-1 antigénico no se modifican con la arteriosclerosis y los de t-PA antigénico sufren un ligero incremento.

De todos estos estudios se extrae que los incrementos de PAI y t-PA pueden ser debidos a factores de riesgo como la diabetes, hipertrigliceridemia, incrementos del índice de masa corporal, colesterol, etc.

El incremento de PAI-1 en plasma de pacientes con arteriosclerosis en coronaria podría ser una consecuencia de la presencia de un ateroma, reflejando una liberación de este inhibidor por las células endoteliales. El incremento de t-PA puede ser debido también a la lesión endotelial y su incremento también sería una consecuencia. Hay datos que muestran una disminución de la actividad fibrinolítica pero con niveles de t-PA muy incrementados, posiblemente debido a que circulan formando complejos con el inhibidor PAI (Jansson JH, 1993).

Los incrementos de t-PA podrían parecer que estén en contradicción con la evolución del proceso arteriosclerótico, pero Ridker (Ridker PM, 1993) y van der Bom (van der

Bom JG, 1999) sugieren que reflejarían la lesión endotelial y por tanto serían más una consecuencia que una causa del proceso arteriosclerótico.

Los niveles plasmáticos de u-PA no experimentan variaciones significativas ni en el estudio del grado de lesión ni en el estudio por sectores.

En el estudio de correlaciones según el grado de lesión vemos que hay una correlación positiva entre el PAI y el t-PA en todos los grados de lesión, este dato coincidiría con lo descrito en los estudios de Smith (Smith FB, 1995) y Amiral (Amiral J, 1999).

En el estudio por sectores arteriales vemos que en pacientes con patología a nivel de carótida con lesiones leves y moderadas en los que los niveles de PAI-1 están muy elevados este incremento no se ve seguido por un aumento de t-PA. Nuestros datos sugieren que la liberación de PAI estaría regulada por una liberación limitada de t-PA. Las concentraciones de PAI en este punto estarían relacionadas con las concentraciones de TAG, glucemia, presión en sangre y el índice de masa corporal y los niveles de t-PA serían estables (Juhan-Vague I, 1996; Amiral J, 1999).

En las lesiones moderadas y severas hay una correlación positiva entre PAI-1 y u-PA.

En arterias muy lesionadas y en aortas y femorales con un grado de lesión 3 encontramos una correlación de la u-PA con el nº de linfocitos y el % de estos. Esta correlación positiva implicaría una participación en estas lesiones más avanzadas de la u-PA.

En los trabajos de Beck (Beck JM, 1999) se pone de manifiesto que la u-PA tiene un papel central en la inflamación y en la respuesta inmune. Por otra parte Bianchi (Bianchi E, 1996) demuestra que los linfocitos activados expresan u-PA y Gundersen (Gundersen D, 1997) demuestra que los linfocitos activados secretan u-PA. Por tanto la u-PA modularía también la interacción de los linfocitos con las citocinas durante la respuesta inmune.

También observamos una correlación del t-PA con los monocitos en las lesiones 2 y 3 así como en carótidas con lesión 2, carótidas con lesión 3 y femorales con lesión 3, que podría venir explicada por los trabajos de Hart (Hart PH, 1989) y Soo (Soo KS, 1996) que observan que los monocitos estimulados pueden producir t-PA.

Dímero-D

En nuestro estudio de las concentraciones plasmáticas de dímero D, no encontramos diferencias significativas por grados de lesión arteriales. Aunque los niveles están incrementados en los tres grados de lesión.

En el estudio por sectores arteriales, vemos que hay un incremento significativo de los niveles de dímero D en carótida según el grado de lesión, datos que coinciden con los del estudio ARIC (Salomaa V, 1995).

En los pacientes de aorta los valores no varían de forma significativa.

En pacientes de femoral los niveles plasmáticos no se modifican pero desde las lesiones iniciales estas concentraciones están en valores patológicos. Estos datos coinciden con los de Fowkes (Fowkes FG, 1993) que también observa una relación entre arteriosclerosis periférica y dímero D. Nuestros resultados ponen de relieve que los niveles de dímero D se encuentran elevados ya en lesiones asintomáticas leves en arteriosclerosis periférica, por tanto y de acuerdo con lo descrito por van der Bom (van der Bom J, 1999) en arterias periféricas, niveles bajos de PAI y elevados en dímero D estarían asociados a la arteriosclerosis periférica.

Aunque hay pocos datos que muestren una asociación entre los niveles de dímero D y el riesgo de padecer un infarto de miocardio, angina de pecho o patologías cerebro vasculares (Kruskal JB, 1987; Vaziri ND, 1992; Kornberg A, 1992), los incrementos en la concentración de este parámetro parecen ser predictores de eventos trombóticos (Fowkes FG, 1993; Ridker PM, 1994b).

En pacientes con claudicación periférica los niveles de dímero D se han asociado con eventos coronarios (Fowkes FG, 1993) y en el estudio ARIC (Salomaa V, 1995) se extiende esta asociación a pacientes con arteriosclerosis asintomática. El dímero D puede ser considerado como un marcador de la producción de fibrina y de la activación de la plasmina y por lo tanto refleja el “turn-over” de la fibrina. Por lo que concentraciones elevadas de dímero D sugieren un incremento del “turn over” de la fibrina, que concuerda con el estado hipercoagulable que precede a eventos clínicos cardiovasculares.

Diversos estudios en pacientes con infecciones respiratorias, que presentan niveles de dímero D incrementados, sugieren un papel importante del dímero D en la respuesta inflamatoria (Haynes JB, 1980; Manwaring D, 1980). Los trabajos de Liu y Ge (Liu JN 1991; Ge M, 1992) ponen de relieve que la acción del dímero D, sería la de modular la activación del plasminógeno a través de su acción sobre las células endoteliales, las cuales liberarían activadores y estos producirían una generación de plasmina focalizada, cuyo resultado sería la degradación de la matriz del subendotelio. Por tanto la actividad proinflamatoria del dímero D a través de la actividad fibrinolítica contribuiría a la patogénesis de la arteriosclerosis.

En el estudio de correlaciones vemos que en la lesión 1 hay una correlación positiva entre dímero D y t-PA, y por sectores esta correlación también se observa en aorta con lesiones iniciales. Esta correlación pone de manifiesto que hay un sistema fibrinolítico que funciona bien en estas lesiones. Posiblemente el dímero D estimularía la liberación del pool de t-PA de las células endoteliales. Pero en el resto de los casos el incremento de dímero D debe atribuirse a otros factores como la edad, la presión sanguínea, el colesterol o el tabaco.

También observamos una correlación negativa del dímero D con el PAI que aparece en lesiones más avanzadas, esta correlación podría deberse a un estímulo excesivo de las células por la trombina, a una lesión endotelial o bien a mecanismos compensatorios como consecuencia de un “turn over” de fibrina rápido.

En el análisis por grado de lesión arterial solo se observa una correlación del dímero D con el fibrinógeno von-Clauss en lesiones avanzadas, al estudiar los sectores vemos que en carótidas con lesión 3 hay una correlación positiva tanto con el fibrinógeno von-Clauss como con el antigénico, esta correlación posiblemente es debida a que los productos de degradación de la fibrina como el dímero D estimularían la síntesis de fibrinógeno por los hepatocitos vía la estimulación de la liberación de IL-6 por monocitos o bien los niveles de fibrinógeno elevados causarían hipercoagulabilidad que incrementa el “turn over” de fibrina. En nuestro trabajo no hemos encontrado en ningún caso una correlación del dímero D con el número de monocitos y por otra parte en nuestro departamento Juan (Juan O, 1999) en experiencias en las que se determinaron los niveles de IL-6 encontró una correlación entre los niveles de dímero D y IL-6 por lo que la producción de IL-6 podría deberse más a células endoteliales que a monocitos.

Vemos también una correlación positiva entre dímero D y leucocitos en lesiones iniciales y en aortas con lesión 1 y femorales con lesión 1. Esto sugiere que los leucocitos estarían implicados en la formación de fibrina. Estos resultados estarían de acuerdo con los estudios de Gurewich (Gurewich V, 1976) que encuentra un incremento de depósitos de fibrinógeno si va acompañado por leucocitosis, y con los de Ernst (Ernst E, 1993) en el que un nº elevado de leucocitos se asocia con niveles altos de fibrina.

También observamos una correlación negativa entre los niveles de dímero D y PAI antigénico en femorales con lesión moderada y avanzada. Estos datos confirman la asociación entre estos dos parámetros plasmáticos con la arteriosclerosis periférica.

Fibrinopeptido A (FPA)

El FPA puede considerarse como un marcador de la actividad de la trombina. Es un marcador de la activación de la coagulación. En el estudio de la evolución de la lesión vemos que en las fases iniciales ya hay un estado hipercoagulable. En el estudio por sectores el comportamiento es el mismo y en todos los casos los valores indican un estado de hipercoagulabilidad.

Por lo tanto hay una activación del sistema de la coagulación en todos los pacientes con patología leve o severa independientemente del sector estudiado. Los resultados indican que podría haber un incremento en la producción y activación de la trombina.

En el estudio de correlaciones vemos que en las lesiones 2 y 3 y en carótidas con lesión 2 y aortas con lesión 2 hay una correlación positiva del FPA y el PAI. Esta correlación sugiere que en estos pacientes habría una activación del sistema de la coagulación y una posible inhibición del de la fibrinólisis y por tanto una tendencia a la trombosis.

Diversos estudios describen que los niveles de FPA están incrementados en pacientes con angina de pecho (al-Nozha M, 1994), infarto de miocardio (Ferlito S, 1995) o en pacientes con hipercolesterolemia (Wada H, 1993).

Fibrinógeno

El fibrinógeno juega un papel central en la hemostasia y su participación en la viscosidad de la sangre, la reología, la agregación plaquetar, la migración y proliferación de células musculares lisas es crucial.

Los niveles de fibrinógeno plasmático estudiados por la técnica coagulométrica von-Clauss, se incrementan significativamente con el grado de lesión arterial. Estos datos coinciden con los de Lassila (Lassila R, 1993b) que encuentra una fuerte asociación entre las concentraciones de fibrinógeno plasmático y la pérdida de funcionalidad de los vasos arterioscleróticos.

En el análisis por sectores arteriales, vemos que en carótida y en aorta con lesiones leves los niveles plasmáticos están por debajo de la hiperfibrinogenemia, pero en femoral superan el límite normal. En las lesiones medias y avanzadas de los tres sectores arteriales, los niveles de fibrinógeno plasmático entran en los límites de la hiperfibrinogenemia siendo el incremento más marcado el experimentado por los pacientes con patologías en aorta seguidos por los de carótida y por último los de femoral.

Las implicaciones que tienen los niveles elevados de fibrinógeno en plasma como factor de riesgo en patologías coronaria, cerebral y en arterias periféricas han sido descritas en diversos estudios clínicos y epidemiológicos (Lowe GD, 1993; Yarnell JW, 1991; Ernst E, 1993). El estudio Northwick Park Heart fue el pionero y en él se describió una relación entre niveles elevados de fibrinógeno plasmático y el riesgo de padecer isquemia coronaria (Danesh J, 1998) estudios subsiguientes han confirmado estos trabajos iniciales (Danesh J, 1998; Maresca G, 1999). Sin embargo casi todos estos trabajos están relacionados con la trombo-oclusión que es la consecuencia final de la lesión arteriosclerótica y pocos de ellos estudian la implicación de los niveles plasmáticos de fibrinógeno en las fases iniciales de la lesión arteriosclerótica y los pocos que hay se centran en lesiones a nivel de carótida (Lassila R, 1993a; Levenson J, 2000). La relación entre el fibrinógeno y la presencia y extensión de lesiones iniciales en otros sectores arteriales está poco documentado. Los estudios de Levenson (Levenson J, 1995) encuentran una relación entre los niveles plasmáticos de fibrinógeno y la presencia y extensión de la lesión arteriosclerótica silente en carótidas, aortas y femorales. Esta asociación era independiente de los factores de riesgo y por tanto predictora de una arteriosclerosis silente.

El método más usado para el estudio de los niveles de fibrinógeno en plasma es el de von-Clauss (Clauss A, 1957) que utiliza el tiempo que transcurre entre la adición de trombina al plasma y su coagulación. El tiempo transcurrido dependerá de las concentraciones de fibrinógeno en plasma. El fibrinógeno presenta una heterogeneidad dependiente de sus tres cadenas. La composición de las diferentes moléculas de fibrinógeno HMW (fracción de alto peso molecular, con ambas cadenas A α intactas de 340 kD de peso molecular), LMW (fracción de bajo peso molecular, con una cadena A α intacta de 300 kD de peso molecular) y el LMW' (ambas cadenas A α con extremos carboxiterminales proteolizados de 280 kD de peso molecular) afecta a los valores obtenidos. Utilizando el método de von-Clauss el fibrinógeno LMW y LMW' coagulan más lentamente que el fibrinógeno HMW a causa de un ritmo de polimerización más lento. Réganon (Réganon E, 1993) observó que un relativo incremento de la molécula HMW acortaba el tiempo de coagulación, además niveles elevados de dímero D prolongan el tiempo de coagulación.

El método inmunológico que hemos utilizado para el estudio del fibrinógeno en plasma es un método específico para detectar fibrinógeno intacto total (HMW+LMW) que utiliza un anticuerpo monoclonal y por tanto es específico y no detecta derivados

solubles del fibrinógeno. La correlación entre ambos métodos en nuestro trabajo es de 0,8.

Los niveles de fibrinógeno antigénico se incrementan ligeramente con la lesión, alcanzándose niveles de hiperfibrinogenemia en las lesiones avanzadas. El estudio por sectores arteriales muestra que en lesiones moderadas en aorta y femoral ya hay un incremento de los niveles de fibrinógeno por encima de la normalidad y en las lesiones avanzadas en los tres sectores arteriales se alcanza un porcentaje de hiperfibrinogenemia en los pacientes superior al 60%.

En lesiones avanzadas observamos una correlación del fibrinógeno tanto von-Clauss como antigénico con el nº de monocitos. Estos resultados están en la línea de los de Vasse (Vasse M, 1996) en los que se sugiere que localmente los monocitos secretarían citocinas, activadores del plasminógeno y TF que actuarían sobre la coagulación produciéndose fibrina. En el análisis por sectores arteriales se observa la misma correlación solo en pacientes con enfermedad periférica avanzada.

También encontramos una correlación negativa del fibrinógeno von-Clauss y antigénico con el % de linfocitos en lesiones moderadas y severas. Por sectores esta correlación se produce en carótida en todos los grados de lesión y en femoral con lesiones moderadas y severas. Esta correlación podría deberse a una actividad fibrinolítica de estas células mononucleares ya mencionada por Ghezzi (Ghezzi F, 1986) y Miles (Miles LA, 1987). El estudio del fibrinógeno por ambos métodos nos permite calcular la ratio entre fibrinógeno funcional (von-Clauss) y fibrinógeno intacto (inmunológico). Esta ratio será un índice de funcionalidad del fibrinógeno (Seifried E, 1992). Una hiperfuncionalidad del fibrinógeno nos vendrá dada porque la ratio de HMW:LMW:LMW que normalmente es de 75:20:5 experimenta un incremento en el valor de HMW (Réganon E, 1993) pero por el método inmunológico el resultado no variaría por lo que el valor de este índice se vería incrementado (Nieuwenhuizen W, 1995). Por tanto el ratio von-Clauss/ antigénico puede tener un alto valor predictivo si su valor es superior a 1, ya que indicaría un alto riesgo de padecer un suceso trombótico.

El análisis de los resultados de esta ratio pone de manifiesto que en lesiones leves ya hay una hiperfuncionalidad del fibrinógeno (>1) y su valor se incrementa con el grado de lesión de forma significativa, confirmando la hipercoagulabilidad de estos pacientes.

El estudio por sectores muestra que hay un estado protrombótico de los pacientes con patología en los tres sectores arteriales, desde las lesiones iniciales y que este estado se agrava a medida que avanza la lesión.

Algunos autores sugieren que el fibrinógeno no es un factor de riesgo sino un marcador del proceso inflamatorio crónico que induce la lesión arteriosclerótica, por lo tanto el incremento en el nivel plasmático de fibrinógeno solo indicaría un mayor grado de lesión. Aunque no hay que descartar la posibilidad de que una vez elevado puede contribuir al riesgo de perpetuar y agravar la lesión influenciando la viscosidad del plasma, la agregación plaquetar, la deposición de LDL, la proliferación celular y las complicaciones trombóticas.

Leucocitos, linfocitos, monocitos

Leucocitos:

En nuestro estudio observamos que en lesiones leves hay una leucocitosis que se asocia a la inflamación crónica y por tanto a una síntesis de reactantes de fase aguda, estos datos coinciden con los encontrados en varios estudios epidemiológicos (Yarnell YW, 1991; Brown DW, 2001) de los que se concluye que la leucocitosis en pacientes con isquemia coronaria es atribuible a la reacción inflamatoria inducida por la lesión arteriosclerótica. En el estudio de Grau (Grau AJ, 1996) en pacientes con isquemia cerebral se observa que un grado bajo de inflamación está asociado con los factores de riesgo y con mecanismos inflamatorios que podrían contribuir al riesgo de isquemia en diferentes órganos.

El incremento de parámetros inflamatorios, no sólo refleja una lesión en los vasos sino que es una prueba de la participación activa del mecanismo inflamatorio en la aterogénesis y la lesión vascular estimulando el sistema de coagulación, a través de monocitos y citocinas producidas por el endotelio o alterando propiedades reológicas de los leucocitos en plasma.

La posterior disminución del nº de leucocitos en sangre en los pacientes con lesiones moderadas y severas podría indicar un reclutamiento de éstos hacia las zonas con lesión, o a una transición de la lesión a una forma más degenerativa con menor componente inflamatorio.

Linfocitos:

Una inflamación continuada del endotelio desencadena un incremento en el nº de linfocitos que emigrarán desde la sangre a la lesión. Esta reacción es la que muestra el estudio del nº de linfocitos en sangre según el grado de lesión. Si el estudio lo

realizamos por segmento arterial en carótida el nº y % están elevados desde las lesiones iniciales manteniéndose así en todos los grados de lesión.

En el grado de lesión 3 de todos los sectores arteriales los valores son los más elevados, indicando una reacción inmunológica marcada que implicaría una producción de IFN- γ y TNF- α ; o bien un proceso degenerativo severo. En carótida este proceso se observa desde el inicio de la lesión.

Monocitos:

El nº de monocitos en el estudio del grado de lesión no experimenta cambios significativos, aunque el % está ligeramente incrementado. Por sectores arteriales vemos que en lesiones iniciales los valores son altos en aortas con lesión 1 y femorales con lesión 1 y que oscilan ligeramente con el grado de lesión aunque de forma no significativa. Sin embargo en aorta y femoral el nº de monocitos siempre es mayor que en carótida. El % de monocitos tiene un comportamiento similar. El incremento de monocitos también puede ser el resultado de una inflamación continuada.

Es importante destacar que aunque no haya cambios significativos en el nº y % de monocitos sí los puede haber en su fenotipo (Patino R, 2000).

CORRELACIONES PLASMA-TEJIDO

PAI plasmático-PAI tisular

En carótida se observa una correlación positiva entre ambos parámetros en lesiones avanzadas, posiblemente como indicador del grado de lesión de estos pacientes.

En aorta en los tres grados de lesión existe una correlación entre ambos parámetros.

En femoral se observa la correlación en pacientes con lesión moderada y avanzada, no en lesiones iniciales.

En las lesiones iniciales el incremento del PAI tisular no se reflejaría en el volumen del PAI circulante, mientras que en las lesiones avanzadas, tal vez por una mayor extensión de éstas o por estímulo del PAI producido en los hepatocitos se incrementaría el PAI circulante.

Fibrinógeno plasmático-fibrinogeno tisular

El fibrinógeno tanto von-Clauss como antigénico se correlaciona con el fibrinógeno en íntima tanto en área como en profundidad en carótida con lesiones avanzadas.

En aorta el fibrinógeno von-Clauss se correlaciona con el área y profundidad en íntima en lesiones moderadas y avanzadas, y en femoral no hay ninguna correlación aunque

paradójicamente en estos pacientes los niveles de fibrinógeno plasmático son los más elevados. Esta correlación solo del fibrinógeno von-Clauss y no del antigénico podría mostrar que realmente la proporción de productos de degradación del fibrinógeno sería la causante de este incremento en íntima y no el fibrinógeno intacto.

Todos estos datos parecen indicar que habría otros mecanismos implicados en la penetración del fibrinógeno en la pared arterial independientes de la concentración plasmática de esta proteína..

FACTORES DE RIESGO

Al iniciarse la lesión arteriosclerótica, los factores de riesgo que se presentan con más frecuencia son: el tabaco, seguido de la hipertensión y del consumo de alcohol.

Los niveles elevados de TAG seguidos por los de colesterol y por la hiperglucemia inducirían o colaborarían en agravar la disfunción endotelial. El papel de los TAG no ha sido bien establecido como factor de riesgo, sin embargo parece haber una interconexión entre niveles elevados de TAG y colesterol con el riesgo de padecer infarto de miocardio (Gaziano JM, 1999). Nuestros resultados parecen sugerir que niveles elevados de TAG combinados con otros factores de riesgo pueden tener un valor predictivo y terapéutico en el inicio de la lesión, también sugerido por Rubins (Rubins HB, 2000).

Nuestros resultados ponen de manifiesto que niveles elevados de colesterol, el consumo de tabaco y el alcohol así como la hipertensión y la hiperglucemia contribuyen de forma significativa a la evolución de la lesión arteriosclerótica.

En el análisis por sectores arteriales vemos que en arteria carótida con lesiones iniciales y avanzadas los niveles de colesterol, TAG, la hipertensión y la glucemia son parecidos en los dos grupos de lesión, sin embargo el alcohol y el tabaco se incrementan mucho en la lesión avanzada. Por lo tanto el tabaco se muestra como un factor de riesgo potente en la evolución de la lesión en estas arterias, datos coincidentes con los del estudio de Gudwin (Gudwin AL, 1994) y los de Engstrom (Engstrom G, 2001) que relaciona esta susceptibilidad a la arteriosclerosis de pacientes fumadores con una disminución de la capacidad ventilatoria por el pulmón. El consumo elevado de alcohol sugerido por Bo (Bo P, 2001) también sería un factor que favorecería la progresión de la lesión en carótida.

También observamos una prevalencia de pacientes del sexo masculino con lesiones en carótida, como Postorino (Postorino G, 1996) en un estudio con 292 pacientes y Stensland-Bugge (Stensland-Bugge E, 2001) en un estudio con 6408 pacientes.

En aorta vemos que en lesiones leves ya están presentes todos los factores de riesgo de forma marcada y que son el colesterol, la glucemia y la edad los que varían de forma significativa al aumentar la lesión. Siendo el tabaco un factor presente de forma elevada desde el inicio de la lesión, datos coincidentes con los de Sen (Sen S, 2000) que observa en un estudio sobre 105 pacientes que el tabaco sería un factor de riesgo asociado con la presencia de ateromas en aorta.

En femoral según nuestros datos, la evolución de la lesión vendría marcada por el abuso del alcohol y la diabetes de forma significativa, destacándose también un marcado papel del tabaco; datos coincidentes con los de van den Berkmortel (van den Berkmortel FW, 2000); y la hipertensión. En el estudio de Philip (Philip S, 1998) en ratas demuestra que la diabetes y la hipertensión juntas producen un incremento en la adhesión de monocitos al endotelio. Esto estaría asociado con un incremento de la producción de superóxido por la pared vascular y de la expresión por los monocitos de MCP-1. Por tanto parece haber un efecto aditivo de estos dos factores.

En resumen podemos decir que el consumo de tabaco tiene una presencia mayor como factor de riesgo en las lesiones a nivel de aorta seguida de femoral y carótida. El alcohol en aorta de forma muy marcada seguida de femoral y carótida. La hipertensión en femoral y carótida por igual seguidas de aorta. En todos los casos el porcentaje de varones fue muy elevado, especialmente en lesiones a nivel de aorta. Y la hiperglucemia parece estar más implicada en lesiones a nivel de aorta y femoral.

Variaciones entre carótida, aorta y femoral

Tabla 65.- Parámetros con diferencias estadísticamente significativas entre carótida, aorta y femoral.

Parámetros	Carótida		Aorta		Femoral	
	Lesión Inicial	Lesión Avanzada	Lesión Inicial	Lesión Avanzada	Lesión Inicial	Lesión Avanzada
TEJIDO						
CGP	+++	+	+	++	+	++
t-PA	++	+	++	+++	++	+++
PAI	+	++++	+++	+++	++	+++
MMP-9 activa	-	++	-	++	-	-
MMP-2 inactiva	+++	+	+	+	+	+
MMP-2 activa	-	+++	+++	+++	++	++
PLASMA						
Dimero D	+	++	++	++	+++	+++
Leucocitos	+	++	+++	++	+++	++
Linfocitos	++	++	+	++	+	++
Monocitos	+	+	++	++	++	++
FACTORES DE RIESGO						
Hipercolesterolemia	+	++	0	0	++	+
Tabaco	+	+++	+++	+++	+++	++
Alcohol	0	+++	+++	+++	++	+
Hiperglucemia	++	++	++	+++	++	+++
Edad	+++	+++	+	+++	+++	+++

	Diferencias significativas entre carótida lesión 1 y aorta y/o femoral con lesión 1.
	Diferencias significativas entre carótida lesión 3 y aorta y/o femoral lesión 3.
	Diferencias significativas entre aorta lesión 1 y femoral lesión 1.
	Diferencias significativas entre aorta lesión 3 y femoral lesión 3.

- 0 No aparece ningún caso.
 + 30-50%.
 ++ 50-75%.
 +++ 75-100%.
 - Carótida sin adventicia.

El perfil de la lesión inicial en arteria carótida vendría definido como vemos en la tabla 65, por una capacidad generadora de plasmina mayor que la de las arterias aorta y femoral, unos niveles de PAI menores, una sobreexpresión de MMP-2 inactiva y una

ausencia de MMP-2 activa, a nivel tisular. A nivel plasmático se observan unos niveles de dímero D menores que en aorta y sobretodo que en femoral, un número de leucocitos menor y un elevado número de linfocitos. En esta lesión inicial los factores de riesgo diferenciales de los otros sectores arteriales son: el % de pacientes con hipercolesterolemia es superior al encontrado en lesiones iniciales de arteria aorta, un menor número de pacientes con el hábito tabáquico que en aorta y femoral, y un menor abuso del consumo de alcohol.

En las lesiones avanzadas de carótida, a nivel tisular, se produce una disminución significativa de la capacidad generadora de plasmina con respecto a aorta y femoral, una disminución de los niveles de t-PA, y aparece la forma activa de la MMP-9 activa. A nivel plasmático los niveles de monocitos no se incrementan como ocurre en aorta y femoral.

En arteria aorta con lesiones iniciales los únicos factores diferenciales con la arteria femoral serían los factores de riesgo como el porcentaje de pacientes con hipercolesterolemia que es nulo en aorta y mayor en femoral y carótida, el hábito tabáquico que es superior en aorta, la edad que es menor en aorta que en carótida y femoral y el consumo de alcohol. En lesiones avanzadas hay un factor tisular diferencial muy marcado que es la no presencia de MMP-9 activa en arterias femorales y que sí aparece en carótida y aorta. En aorta y femoral con lesión avanzada se observa un porcentaje de pacientes con hiperglucemia superior al encontrado en carótida

- El sistema fibrinolítico y el de las MMPs de la pared arterial se modifican con la evolución del ateroma. Las variaciones que sufren son diferentes en los tres sectores arteriales estudiados.
- La actividad fibrinolítica de íntima y la CGP tienen unos valores máximos en la lesiones de tipo medio, mientras que en la adventicia se alcanzan en las lesiones más avanzadas, lo cual podría relacionarse con una progresiva participación de los vasosorum.
- Con la gravedad de la lesión la capacidad generadora de plasmina en carótida disminuye (PAI incrementado), en aorta no se modifica y en femoral se incrementa (aumento de los activadores).
- La MMP-2 y la MMP-9 se manifiestan de forma diferente en las lesiones iniciales y avanzadas de los tres sectores: las pro-formas de las MMPs 2 y 9 están presentes en los tres sectores. La MMP-9 activa se manifiesta en lesión avanzada de carótida y aorta pero no en femoral. La MMP-2 activa está presente en las lesiones iniciales de aorta y femoral y solo en la avanzada de carótida.
- Correlaciones sistema fibrinolítico-MMPs: *en carótida* con lesiones moderadas correlación negativa entre el PAI-1 y la MMP-9 activa y en avanzadas con ambas formas de estas MMPs. *En aorta* en lesiones avanzadas hay una correlación de la u-PA con la MMP-9 activa y con la pro-MMP-2. *En femoral* con lesiones moderadas y avanzadas se correlacionan la u-PA y la pro-MMP-9. La CGP no muestra ninguna correlación con el sistema de las MMPs globalmente ni por sector arterial.
- El fibrinógeno está presente en todas las muestras estudiadas en íntima y adventicia, incrementándose ligeramente con el grado de la lesión con variaciones cuantitativas en los tres sectores. Sus modificaciones no se correlacionan ni con el sistema fibrinolítico ni con el de las MMPs. Su penetración en pared parecen más bien ser consecuencia que causa de la lesión.
- En plasma en líneas generales hay diferencias entre el fibrinógeno antigénico y el coagulométrico, dependiendo de la localización y tipo de la lesión.
- No se puede admitir de forma generalizada una relación entre niveles plasmáticos de fibrinógeno y su penetración en pared arterial.
- Los valores plasmáticos obtenidos por el método coagulométrico podrían reflejar más bien estados hipercuagulativos que no incrementos reales de fibrinógeno.
- Marcadores plasmáticos: hemos encontrado que el dímero D está muy aumentado desde las lesiones iniciales en la arteriosclerosis periférica de femoral y que el PAI disminuye con el incremento de la lesión por lo que proponemos el estudio de un índice DD/PAI como marcador de posible utilidad clínica de la existencia y gravedad de la arteriosclerosis periférica.
- Los dos factores de riesgo con más presencia en pacientes con lesiones iniciales fueron: **carótida** hipertensión (50 %) y glucemia (50 %), **aorta** alcohol (80 %) y tabaco (80 %) y en **femoral** hipertrigliceridemia (57 %) e hipertensión (50 %).

- Globalmente el % de participación de los factores de riesgo fue: 1° hiperglucemia (63%), 2° tabaco (56%), 3° hipertensión (51%), 4° alcohol (39%), 5° hipertrigliceridemia (28,5%) y 6° hipercolesterolemia (28%).

En resumen:

- Carótida aorta y femoral presenta patrones diferentes del comportamiento del sistema fibrinolítico, del sistema de las MMPs y de la penetración del fibrinógeno en la evolución del ateroma, que marcan un perfil patológico característico para cada sector y por lo tanto cuestionan los trabajos que incluyen sectores diferentes en un "pool" común o utilizan un sector como control de otro.
- No hemos encontrado una correlación generalizada entre fibrinógeno plasmático y fibrinógeno de pared, ni de ninguno de ellos con la fibrinolisis y las MMPs de pared, datos que apoyan el concepto del que el fibrinógeno es más bien "marcador" de riesgo y gravedad de la lesión ateromatosa que no un elemento patogénico.
- El comportamiento de las MMPs es independiente de la capacidad generadora de plasmina, pero la u-PA y el PAI presentan algunas correlaciones con ellas en lesiones avanzadas.
- Proponemos un índice DD/PAI como marcador plasmático de la arteriosclerosis femoral y de su gravedad.
- La incidencia de los factores de riesgo es diferente en los pacientes de los tres sectores arteriales. Globalmente la presencia mayor fue de la hiperglicemia (63 %) y la menor de la hipercolesterolemia (28 %).

-
- Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. *Molecular Biology of the Cell*, 3rd edn. Ed: Garland Publishing, Inc 1994.
 - Alessi MC, Peiretti F, Morange P, Henry M, Nalbone G, Juhan-Vague I. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* 1997; 46(5):860-867.
 - al-Nozha M, Gader AM, al-Momen AK, Noah MS, Jawaid M, Arafa M. Haemostatic variables in patients with unstable angina. *Int J Cardiol* 1994; 43(3):269-277.
 - Amento EP, Ehsani N, Palmer H, Libby P. Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb* 1991; 11(5):1223-1230.
 - Amiral J, Walenga JM, Fareed J. Development and performance characteristics of a competitive enzyme immunoassay for fibrinopeptide A. *Semin Thromb Hemost* 1984; 10(4):228-242.
 - Amiral J, Malmejac A, Gin H, Pannell R, Vissac AM, Seigneur M, Scarabin PY, Boisseau M, Guize L, Gurewich V. Evaluation of the fibrinolytic potential on plasma: physiological and pathological variations, and associations with cardio-vascular disease risk factors. *Fibrinolysis and Proteolysis* 1999; 13(1):1-10.
 - Amorino GP, Hoover RL. Interactions of monocytic cells with human endothelial cells stimulate monocytic metalloproteinase production. *Am J Pathol* 1998; 152(1):199-207.
 - Andreeva ER, Pugach IM, Orekhov AN. Collagen-synthesizing cells in initial and advanced atherosclerotic lesions of human aorta. *Atherosclerosis* 1997; 130:133-142.
 - Andrews RK, Shen Y, Gardiner EE, Dong J, Lopez JA, Berndt MC. The glycoprotein Ib-IX-V complex in platelet adhesion and signaling. *Thromb Haemost* 1999; 82(2):357-364.
 - Anitskchow N, Chalатов S: Uber experimentelle cholesterinase und ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse; *Zentralbl Allg Pathol Anat* 1913; 24:1.
 - Aoyagi M, Yamamoto M, Azuma H, Nagashima G, Niimi Y, Tamaki M, Hirakawa K, Yamamoto K. Immunolocalization of matrix metalloproteinases in rabbit carotid arteries after balloon denudation. *Histochem Cell Biol* 1998; 109(2):97-102.
 - Appella E, Robinson EA, Ullrich SJ, Stoppelli MP, Corti A, Cassani G, Blasi F. The receptor-binding sequence of urokinase. A biological function for the growth-factor module of proteases. *J Biol Chem* 1987; 262(10):4437-4440.
 - Astedt B, Holmberg L. Immunological identity of urokinase and ovarian carcinoma plasminogen activator released in tissue culture. *Nature* 1976; 261(5561):595-597.
 - Astrup T, Alkaersig N. Estimation of proteolytic enzymes by means of their fibrinolytic activity. *Archs Biochem Biophys* 1952; 37:99.
 - Austin MA. Triacylglycerol and coronary heart disease. *Proc Nutr Soc* 1997; 56(2):667-670.
 - Avena R, Arora S, Carmody BJ, Cosby K, Sidawy AN. Thiamine(Vitamin B1) protects against glucose- and insulin-mediated proliferation of human infragenicular arterial smooth muscle cells. *Ann Vasc Surg* 2000; 14(1):37-43.
 - Aznar J, Estelles A, Tormo G, Sapena P, Tormo V, Blanch S, Espana F. Plasminogen activator inhibitor activity and other fibrinolytic variables in patients with coronary artery disease. *Br Heart J* 1988; 59(5):535-541.

- Aznar J. Terapéutica antitrombótica. Resumen de la fisiología del sistema hemostático. Ed: Editores Medicos S.A. Madrid 2000.
- Babaev VR, Bobryshev YV, Sukhova GK, Kasantseva IA. Monocyte/macrophage accumulation and smooth muscle cell phenotypes in easily atherosclerotic lesions of human aorta. *Atherosclerosis* 1993; 100:237-248.
- Bachmann F, Kruithof IE. Tissue plasminogen activator:chemical and physiological aspects. *Semin Thromb Hemost* 1984; 10(1):6-17.
- Badimon JJ, Badimon L, Turitto VT, Fuster V. Platelet deposition at high shear rates is enhanced by high plasma cholesterol levels. In vivo study in the rabbit model. *Arterioscler Thromb* 1991; 11(2):395-402.
- Badimon JJ, Lettino M, Toschi V, Fuster V, Berrozpe M, Chesebro JH, Badimon L. Local inhibition of tissue factor reduces the thrombogenicity of disrupted human atherosclerotic plaques: effects of tissue factor pathway inhibitor on plaque thrombogenicity under flow conditions. *Circulation* 1999; 99(14):1780-1787.
- Badimon L, Badimon JJ, Fuster V. Thrombogenesis and inhibition of platelet aggregation. Experimental aspects and future approaches. *Z Kardiol* 1990; 79:133-145.
- Badimon L, Badimon JJ:Lipoproteínas de alta densidad y riesgo para la enfermedad arterial coronaria. *Cardiovascular Risk Factors* 1994; 3(2):3-11.
- Bahadori L, Milder J, Gold L, Botney M. Active macrophage-associated TGF-beta colocalizes with type I procollagen gene expression in atherosclerotic human pulmonary arteries. *Am J Pathol* 1995; 146:1140-1149.
- Bainton D, Miller NE, Bolton CH, Yarnell JW, Sweetnam PM, Baker IA, Lewis B, Elwood PC. Plasma triglyceride and high density lipoprotein cholesterol as predictors of ischaemic heart disease in British men. The Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. *Br Heart J* 1992; 68(1):60-66.
- Balaguer I. *Cardiología preventiva*. Ed:Doyma. Barcelona 1990.
- Banegas J, Rodriguez-Artalejo F, de la Cruz J, de Andres B, del Rey J. Mortalidad relacionada con la hipertension y la presion arterial en España. *Med Clin(Barc)* 1999; 112:489-494.
- Banerjee SD, Toole BP. Hyaluronan-binding protein in endothelial cell morphogenesis. *J Cell Biol* 1992; 119:643-652.
- Banyai L, Varadi A, Patthy L. Common evolutionary origin of the fibrin-binding structures of fibronectin and tissue-type plasminogen activator. *FEBS Lett* 1983; 163(1):37-41.
- Baramova EN, Bajou K, Remacle A, L'Hoir C, Krell HW, Weidle UH, Noel A, Foidart JM. Involvement of PA/plasmin system in the processing of pro-MMP-9 and in the second step of pro-MMP-2 activation. *FEBS* 1997; 405(2):157-162.
- Barnathan ES, Kuo A, Van der Keyl H, McCrae KR, Larsen GR, Cines DB. Tissue-type plasminogen activator binding to human endothelial cells. Evidence for two distinct binding sites. *J Biol Chem* 1988; 263(16):7792-7799.
- Barnathan ES. Characterization and regulation of the urokinase receptor of human endothelial cells. *Fibrinolysis* 1992; 6:1-9.
- Barnes MJ, Knight CG, Farndale RW. Collagens and atherosclerosis:cell-collagen interaction. Ed: Jacotot B, Mathè D, Fruchart CC. Elsevier Science Pte Ltd *Atherosclerosis XI* 1998; 299-306.

-
- Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997; 336(15):1066-1071.
 - Bauer KA, Rosenberg RD. Role of antithrombin III as a regulator of in vivo coagulation. *Semin Hematol* 1991; 28(1):10-18.
 - Beck JM, Preston AM, Gyetko MR. Urokinase-type plasminogen activator in inflammatory cell recruitment and host defense against *Pneumocystis carinii* in mice. *Infect Immun* 1999; 67(2):879-884.
 - Benditt EP, Benditt JM: Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973; 70:1753-1756.
 - Bennett JS, Vilaire G, Cines DB. Identification of the fibrinogen receptor on human platelets by photoaffinity labeling. *J Biol Chem* 1982; 257(14):8049-8054.
 - Bennett JS, Zigmond S, Vilaire G, Cunningham ME, Bednar B. The platelet cytoskeleton regulates the affinity of the integrin alpha(IIb)beta(3) for fibrinogen. *J Biol Chem* 1999; 274(36):25301-25307.
 - Berg K. A new serum type system in man: the LP system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963; 59:369-382.
 - Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Watson AD, Lusis AJ. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995; 91(9):2488-2496.
 - Bevilacqua MP. Endothelial leukocyte adhesion molecules. *Annu Rev Immunol* 1993; 11:767-804.
 - Bianchi E, Ferrero E, Fazioli F, Mangili F, Wang J, Bender JR, Blasi F, Pardi R. Integrin-dependent induction of functional urokinase receptors in primary T lymphocytes. *J Clin Invest* 1996; 98(5):1133-1141.
 - Bidanset DJ, Guidry C, Rosenberg LC, Choi HU, Timpl R, Höök M. Binding of the proteoglycan decorin to collagen type VI. *J Biol Chem* 1992; 267:5250-5256.
 - Bihari –Varga M. Proteoglycan-lipoprotein interactions. Ed: Jacotot B, Mathè D, Fruchart CC. Elsevier Science Pte Ltd *Atherosclerosis XI* 1998; 307-310.
 - Bini A, Fenoglio JJ Jr, Mesa-Tejada R, Kudryk B, Kaplan KL. Identification and distribution of fibrinogen, fibrin, and fibrin(ogen) degradation products in atherosclerosis. Use of monoclonal antibodies. *Arteriosclerosis* 1989; 9(1):109-121.
 - Bini A, Itoh Y, Kudryk BJ, Nagase H. Degradation of cross-linked fibrin by matrix metalloproteinase 3(stromelysin 1): hydrolysis of the gamma Gly 404-Ala 405 peptide bond. *Biochemistry* 1996; 35(40):13056-13063.
 - Birch HE, Schreiber G. Transcriptional regulation of plasma protein synthesis during inflammation. *J Biol Chem* 1986; 261(18):8077-8080.
 - Björkerud S, Björkerud B. Growth-stimulating effect of lipoproteins on human arterial smooth-muscle cells and lung fibroblasts is due to apo B-containing lipoproteins, type LDL and VLDL, and requires LDL receptors. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1268:237-247.
 - Björntorp P. Classification of obese patients and complications related to the distribution of surplus fat. *Nutrition* 1990; 6(2):131-137.
 - Black RA, Rauch CT, Kozlosky CJ, Peschon JJ, Slack JL, Wolfson MF, Castner BJ, Stocking KL, Reddy P, Srinivasan S, Nelson N, Boiani N, Schooley KA, Gerhart M, Davis R, Fitzner JN, Johnson

- RS, Paxton RJ, March CJ, Cerretti DP. A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor-alpha from cells. *Nature* 1997; 385(6618):729-733.
- Blann AD, Naqvi T, Waite M, McCollum CN. von Willebrand factor and endothelial damage in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1993; 7(2):107-111.
 - Blasi F. Urokinase and urokinase receptor: a paracrine/autocrine system regulating cell migration and invasiveness. *Bioessays* 1993; 15(2):105-111.
 - Blasi F. Proteolysis, cell adhesion, chemotaxis, and invasiveness are regulated by the u-PA-u-PAR-PAI-1 system. *Thromb Haemost* 1999 ; 82(2):298-304.
 - Blomback B, Blomback M. The molecular structure of fibrinogen. *Ann N Y Acad Sci* 1972; 202:77-97.
 - Bo P, Marchioni E, Bosone D, Soragna D, Albergati A, Micieli G, Trotti R, Savoldi F. Effects of moderate and high doses of alcohol on carotid atherogenesis. *Eur Neurol* 2001; 45(2):97-103.
 - Boisclair MD, Lane DA, Wilde JT, Ireland H, Preston FE, Ofosu FA. A comparative evaluation of assays for markers of activated coagulation and/or fibrinolysis: thrombin-antithrombin complex, D-dimer and fibrinogen/fibrin fragment E antigen. *Br J Haematol* 1990; 74(4):471-479.
 - Boix R, Medrano MJ, Almazán J. Actualización de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares arterioscleróticas: enfermedad cerebrovascular y enfermedad isquémica del corazón. *Boletín Epidemiológico Semanal* 2000; 8(8/77-84): 77-80.
 - Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo IF. Decreased lesion formation in CCR2^{-/-} mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature* 1998; 394(6696):894-897.
 - Bosmans JM, Kockx MM, Vrints CJ, Bult H, De Meyer GR, Herman AG. Fibrin(ogen) and von Willebrand factor deposition are associated with intimal thickening after balloon angioplasty of the rabbit carotid artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(4):634-645.
 - Brew K, Dinakarandian D, Nagase H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1477(1-2):267-283.
 - Brooks PC, Clark RA, Cheresh DA. Requirement of vascular integrin alpha v beta 3 for angiogenesis. *Science* 1994; 264(5158):569-571.
 - Brooks PC, Stromblad S, Sanders LC, von Schalscha TL, Aimes RT, Stetler-Stevenson WG, Quigley JP, Cheresh DA. Localization of matrix metalloproteinase MMP-2 to the surface of invasive cells by interaction with integrin alpha v beta 3. *Cell* 1996; 85(5):683-693.
 - Brown DL, Hibbs MS, Kearney M, Loushin C, Isner JM. Identification of 92-kD gelatinase in human coronary atherosclerotic lesions. Association of active enzyme synthesis with unstable angina. *Circulation* 1995; 91(8):2125-2131.
 - Brown DW, Giles WH, Croft JB. White blood cell count: an independent predictor of coronary heart disease mortality among a national cohort. *J Clin Epidemiol* 2001 ; 54(3):316-322.
 - Brown LF, Lanir N, McDonagh J, Tognazzi K, Dvorak AM, Dvorak HF. Fibroblast migration in fibrin gel matrices. *Am J Pathol* 1993; 142(1):273-283.
 - Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232(4746):34-47.
 - Brown MS, Goldstein JL. Atherosclerosis. Scavenging for receptors. *Nature* 1990; 343(6258):508-509.

-
- Broze GJ Jr. Tissue factor pathway inhibitor and the current concept of blood coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995; 6(1):S7-S13.
 - Bu G, Warshawsky I, Schwartz AL. Cellular receptors for the plasminogen activators. *Blood* 1994; 83(12):3427-3436.
 - Buerk D, Goldstick T:Oxygen tension changes in the outer vascular wall supplied by vasa vasorum following adenosine and eoinephrine. *Blood Vessels* 1986; 23:9-21.
 - Butlletí Epidemiològic de Catalunya. Evolució de la mortalitat a Catalunya 1983-1997 2001; 3(XXI):25-36.
 - Camejo G, Camejo EH, Olsson U, Bondjers G. Proteoglycans and lipoproteins in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1993a; 4:385-391.
 - Camejo G, Fager B, Rosengren E, Hurt-Camejo E, Bondjers G. Binding og low density lipoproteins by proteoglycans synthesized by proliferating and quiescent human arterial smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1993b; 268:14131-14137.
 - Camerer E, Kolsto AB, Prydz H. Cell biology of tissue factor, the principal initiator of blood coagulation. *Thromb Res* 1996; 81(1):1-41.
 - Camerer E, Gjernes E, Wiiger M, Pringle S, Prydz H. Binding of Factor VIIa to Tissue Factor on Keratinocytes Induces Gene Expression. *J Biol Chem* 2000; 275(9):6580-6585.
 - Campbell GR, Campbell JH. Macrophage influence on smooth muscle phenotype in atherogenesis. *Adv Exp Med Biol* 1990; 273:147-159.
 - Carew TE, Schwenke DC, Steinberg D. Antiatherogenic effect of probucol unrelated to its hypocholesterolemic effect:evidence that antioxidants in vivo can selectively inhibit low density lipoprotein degradation in macrophage-rich fatty streaks and slow the progression of atherosclerosis in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84(21):7725-7729.
 - Carlos TM , Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994; 84(7):2068-2101.
 - Carmeliet P, Schoonjans L, Kieckens L, Ream B, Degen J, Bronson R, De Vos R, van den Oord JJ, Collen D, Mulligan RC. Physiological consequences of loss of plasminogen activator gene function in mice. *Nature* 1994; 368(6470):419-424.
 - Carmeliet P, Moons L, Lijnen R, Baes M, Lemaitre V, Tipping P, Drew A, Eeckhout Y, Shapiro S, Lupu F, Collen D. Urokinase-generated plasmin activates matrix metalloproteinases during aneurysm formation. *Nat Genet* 1997a; 17(4):439-444.
 - Carmeliet P, Moons L, Ploplis V, Plow E, Collen D. Impaired arterial neointima formation in mice with disruption of the plasminogen gene. *J Clin Invest* 1997b; 99(2):200-208.
 - Carmeliet P, Moons L, Herbert JM, Crawley J, Lupu F, Lijnen R, Collen D. Urokinase but not tissue plasminogen activator mediates arterial neointima formation in mice. *Circ Res* 1997c; 81(5):829-839.
 - Carmeliet P, Collen D. Development and disease in proteinase-deficient mice:role of the plasminogen, matrix metalloproteinase and coagulation system. *Thromb Res* 1998; 91(6):255-285.
 - Cattaneo M. Homocysteine and cardiovascular diseases. *Circulation* 1999; 100(25):e151.
 - Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:471-476.

- Ceriello A, Giacomello R, Stel G, Motz E, Taboga C, Tonutti L, Pirisi M, Falletti E, Bartoli E. Hyperglycemia-induced thrombin formation in diabetes. The possible role of oxidative stress. *Diabetes* 1995; 44(8):924-928.
- Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993; 82(2):513-520.
- Chalupowicz DG, Chowdhury ZA, Bach TL, Barsigian C, Martinez J. Fibrin II induces endothelial cell capillary tube formation. *J Cell Biol* 1995; 130(1):207-215.
- Cheng GC, Loree HM, Kamm RD, Fishbein MC, Lee RT. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions. A structural analysis with histopathological correlation. *Circulation* 1993; 87(4):1179-1187.
- Chobanian AV. Vascular effects of systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1992; 69:3E-7E.
- Chung DW, Davie EW. gamma and gamma' chains of human fibrinogen are produced by alternative mRNA processing. *Biochemistry* 1984; 23(18):4232-4236.
- Cigolini M, Targher G, Bergamo Andreis IA, Tonoli M, Agostino G, De Sandre G. Visceral fat accumulation and its relation to plasma hemostatic factors in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16(3):368-374.
- Clauss A. Gerinnungsphysiologische schnellmethode zur bestimaing des fibrinogeno. *Acta Haematol* 1957; 17:231-237.
- Clinton SK, Underwood R, Hayes L, Sherman ML, Kufe DW, Libby P. Macrophage colony-stimulating factor gene expression in vascular cells and in experimental and human atherosclerosis. *Am J Pathol* 1992; 140(2):301-316.
- Cohen JR, Sarfatti I, Danna D, Wise L. Smooth muscle cell elastase, atherosclerosis and aortic abdominal aneurysms. *Ann Surg* 1992; 216:327-332.
- Collen D. Regulation of fibrinolysis:plasminogen activator as a thrombolytic agent. En: *Pathobiology of the endothelial cell*. Ed:Nossel HL, Vogel HJ. Academic Press, New York 1982; 183-189.
- Collen D, Lijnen HR. Basic and clinical aspects of fibrinolysis and thrombolysis. *Blood* 1991; 78(12):3114-3124.
- Collen D. The plasminogen(fibrinolytic) system. *Thromb Haemost* 1999; 82(2):259-270.
- Collins T, Palmer HJ, Whitley MZ, Neish AS, Williams AJ. A common theme in endothelial activation; insights from the structural analysis of the genes for E-selectin and VCAM-1. *TCM* 1993a; 3:92-97.
- Collins T. Endothelial nuclear factor-kappa B and the initiation of the atherosclerotic lesion. *Lab Invest* 1993b; 68(5):499-508.
- Cook NS, Ubben D. Fibrinogen as a major risk factor in cardiovascular disease. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11(11):444-451.
- Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death:the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999; 131(1):7-13.
- Curci JA, Liao S, Huffman MD, Shapiro SD, Thompson RW. Expression and localization of macrophage elastase(matrix metalloproteinase-12) in abdominal aortic aneurysms. *J Clin Invest* 1998; 102(11):1 900-1910.

-
- Cushing SD, Berliner JA, Valente AJ, Territo MC, Navab M, Parhami F, Gerrity R, Schwartz CJ, Fogelman AM. Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87(13):5134-5138.
 - Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 1991; 251(4995):788-791.
 - Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease:meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279(18):1477-1482.
 - Dang CV, Bell WR, Shuman M. The normal and morbid biology of fibrinogen. *Am J Med* 1989; 87(5):567-576.
 - Dano K, Andreasen PA, Grondahl-Hansen J, Kristensen P, Nielsen LS, Skriver L. Plasminogen activators, tissue degradation, and cancer. *Adv Cancer Res* 1985; 44:139-266.
 - Dano K, Behrendt N, Br nner N, Ellis V, Ploug M, Pyke C. The urokinase receptor:protein structure and role in plasminogen activation and cancer invasion. *Fibrinolysis* 1994; 8:189-203.
 - Davie EW, Fujikawa K, Kisiel W. The coagulation cascade:initiation, maintenance, and regulation. *Biochemistry* 1991; 30(43):10363-10370.
 - Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring--the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 1985; 53(4):363-373.
 - Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques:role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993; 69(5):377-381.
 - De Caterina R, Libby P, Peng HB, Thannickal VJ, Rajavashisth TB, Gimbrone MA Jr, Shin WS, Liao JK. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest* 1995; 96(1):60-68.
 - de Maat MP, Jukema JW, Ye S, Zwinderman AH, Moghaddam PH, Beekman M, Kastelein JJ, van Boven AJ, Bruschke AV, Humphries SE, Klufft C, Henney AM. Effect of the stromelysin-1 promoter on efficacy of pravastatin in coronary atherosclerosis and restenosis. *Am J Cardiol* 1999; 83(6):852-856.
 - Declerck PJ, Alessi MC, Verstreken M, Kruithof EK, Juhan-Vague I, Collen D. Measurement of plasminogen activator inhibitor 1 in biologic fluids with a murine monoclonal antibodybased enzyme-linked immunosorbent assay. *Blood* 1988 ; 71(1):220-225.
 - Dejana E, Corada M, Lampugnani MG. Endothelial cell-to-cell junctions. *FASEB J* 1995; 9(10):910-918.
 - Demer LL. A skeleton in the atherosclerosis closet. *Circulation* 1995; 92(8):2029-2032.
 - Demer LL, Tintut Y. Osteopontin. Between a rock and a hard plaque. *Circ Res* 1999; 84(2):250-252.
 - Denhardt DT, Guo X. Osteopontin:A protein with diverse functions. *FASEB J* 1993; 7:1475-1482.
 - Deupree RH, Fields RI, McMahan CA, Strong JP. Atherosclerotic lesions and coronary heart disease. Key relationships in necropsied cases. *Lab Invest* 1973; 28(2):252-262.
 - DiCorleto PE, Gimbrone MA. Vascular endothelium. Ed: Fuster V, Ross R, Topol ES. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Lippincott-Raven Publisher, Philadelphia 1996; 387-400.

- Dimmeler S, Hermann C, Zeiher AM. Apoptosis of endothelial cells. Contribution to the pathophysiology of atherosclerosis?. *Eur Cytokine Netw* 1998; 9(4):697-698.
- Dolittle RF. Fibrinogen and fibrin. *Ann Rev Biochem* 1984; 53:195-229.
- Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking:40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994; 309(6959):901-911.
- Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ Res* 1995; 77(5):863-868.
- Dong Z, Kumar R, Yang X, Fidler IJ. Macrophage-derived metalloelastase is responsible for the generation of angiostatin in Lewis lung carcinoma. *Cell* 1997; 88(6):801-810.
- Dong ZM, Chapman SM, Brown AA, Frenette PS, Hynes RO, Wagner DD. The combined role of P- and E-selectins in atherosclerosis. *J Clin Invest* 1998; 102(1):145-152.
- Drew AF, Tucker HL, Kombrinck KW, Simon DI, Bugge TH, Degen JL. Plasminogen is a critical determinant of vascular remodeling in mice. *Circ Res* 2000 Jul 21; 87(2):133-9.
- Duff GL, McMillan GC, Ritchie MB. The morphology of early atherosclerotic lesions of the aorta demonstrated by the surface technique in rabbits fed cholesterol. *Am J Pathol* 1957; 33:845-873.
- Duguid JB. Thrombosis as a factor in the pathogenesis of coronary atherosclerosis. *J Pathol Bacteriol* 1946; 58:207-212.
- Duhamel-Clerin E, Orvain C, Lanza F, Cazenave JP, Klein-Soyer C. Thrombin receptor-mediated increase of two matrix metalloproteinases, MMP-1 and MMP-3, in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(10):1931-1938.
- Dumler I, Petri T, Schleuning WD. Interaction of urokinase-type plasminogenactivator(u-PA) with its cellular receptor(u-PAR) induces phosphorylation on tyrosine of a 38 kDa protein. *FEBS Lett* 1993; 322(1):37-40.
- Dumler I, Weis A, Mayboroda OA, Maasch C, Jerke U, Haller H, Gulba DC. The Jak/Stat pathway and urokinase receptor signaling in human aortic vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1998; 273(1):315-321.
- Duplaa C, Couffignal T, Labat L, Moreau C, Petit-Jean ME, Doutre MS, Lamaziere JM, Bonnet J. Monocyte/macrophage recruitment and expression of endothelial adhesion proteins in human atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis* 1996; 121(2):253-266.
- Dustin CP. Intercellular adhesion molecule-1 dimerization and its consequences for adhesion mediated by lymphocytes function associated-1. *J Exp Med* 1995; 182:1231-1241.
- Edelstein C, Italia JA, Klezovitch O, Scanu AM. Functional and metabolic differences between elastase-generated fragments of human lipoprotein[a] and apolipoprotein. *J Lipid Res* 1996; 37(8):1786-1801.
- Edwards IJ, Xu H, Obunike JC, Goldberg IJ, Wagner WD. Differentiated macrophages synthesize a heparan sulfate proteoglycan and an oversulfated chondroitin sulfate proteoglycan that bind lipoprotein lipase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:400-409.
- Elwood PC, Renaud S, Sharp DS, Beswick AD, O'Brien JR, Yarnell JW. Ischemic heart disease and platelet aggregation. The Caerphilly Collaborative Heart Disease Study. *Circulation* 1991; 83(1):38-44.
- Emeis JJ, van den Eijnden-Schrauwen Y, van den Hoogen CM, de Priester W, Westmuckett A, Lupu F. An endothelial storage granule for tissue-type plasminogen activator. *J Cell Biol* 1997; 139(1):245-256.

-
- Emeson EE, Robertson AL Jr. T lymphocytes in aortic and coronary intimas. Their potential role in atherogenesis. *Am J Pathol* 1988; 130(2):369-376.
 - Endemann G, Stanton LW, Madden KS, Bryant CM, White RT, Protter AA. CD36 is a receptor for oxidized low density lipoprotein. *J Biol Chem* 1993; 268(16):11811-11816.
 - Engman M. Homocysteinemia: new information about an old risk factor for vascular disease. *J Insur Med* 1998; 30(4):231-236.
 - Engstrom G, Hedblad B, Valind S, Janzon L. Asymptomatic leg and carotid atherosclerosis in smokers is related to degree of ventilatory capacity. Longitudinal and cross-sectional results from 'Men born in 1914', Sweden. *Atherosclerosis* 2001; 155(1):237-243.
 - Epstein SE, Speir E, Zhou YF: The role of infection in restenosis and atherosclerosis: Focus on cytomegalovirus. *Lancet* 1996; 348:13-17.
 - Erikson HP. Tenascin C, tenascin R. And tenascin X: a family of talented proteins in search of functions. *Curr Opin Cell Biol* 1993; 5:869-876.
 - Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993; 118(12):956-963.
 - Ernst E, Koenig W. Fibrinogen and cardiovascular risk. *Vasc Med* 1997; 2(2):115-125.
 - Escolar G, White JG. Changes in glycoprotein expression after platelet activation: differences between in vitro and in vivo studies. *Thromb Haemost* 2000; 83(3):371-86.
 - Esmon CT, Esmon NL, Harris KW. Complex formation between thrombin and thrombomodulin inhibits both thrombin-catalyzed fibrin formation and factor V activation. *J Biol Chem* 1982; 257(14):7944-7947.
 - Esmon CT. The protein C anticoagulant pathway. *Arterioscler Thromb* 1992; 12(2):135-145.
 - Esmon NL, Carroll RC, Esmon CT. Thrombomodulin blocks the ability of thrombin to activate platelets. *J Biol Chem* 1983; 258(20):12238-12242.
 - Estrieher A, Mühlhauser J, Carpentier JL, Orci L, Vassalli JD. The receptor for urokinase type plasminogen activator polarizes expression of the protease to the leading edge of migrating monocytes and promotes degradation of enzyme inhibitor complexes. *J Cell Biol* 1990; 111(2):783-792.
 - Evenson KR, Rosamond WD, Cai J, Toole JF, Hutchinson RG, Shahar E, Folsom. Physical activity and ischemic stroke risk. The atherosclerosis risk in communities study. *Stroke* 1999; 30(7):1333-1339.
 - Ezzell R, Kenney D, Egan S, Stossel T, Hartwing J. Localization of the domain of actin-binding protein that binds to membrane glycoprotein Ib and actin in human platelets. *J Biol Chem* 1998; 263:13303-13309.
 - Fabunmi RP, Baker AH, Murray EJ, Booth RF, Newby AC. Divergent regulation by growth factors and cytokines of 95 kDa and 72 kDa gelatinases and tissue inhibitors or metalloproteinases-1, -2, and -3 in rabbit aortic smooth muscle cells. *Biochem J* 1996; 315(Pt 1):335-342.
 - Falcone DJ, McCaffrey TA, Haimovitz-Friedman A, Vergilio JA, Nicholson AC. Macrophage and foam cell release of matrix-bound growth factors. Role of plasminogen activation. *J Biol Chem* 1993; 268(16):11951-11958.
 - Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J* 1983; 50(2):127-134.

- Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92(3):657-671.
- Falkenberg M, Tjärnström J, Örténwall P, Olausson M, Risberg B. Localization of fibrinolytic activators and inhibitors in normal and atherosclerotic vessels. *Thromb Haemost* 1996; 75(6):933-938.
- Feeman WE. The role of cigarette smoking in atherosclerotic disease:an epidemiologic analysis. *J Cardiovasc Risk* 1999; 6(5):333-336.
- Ferlito S, Gallina M, Mangiameli S, Chiaranda G. Thrombotic markers during myocardial infarction. *Panminerva Med* 1995; 37(3):133-136.
- Fernandes-Alnemri T, Litwack G, Alnemri ES. CPP32, a novel human apoptotic protein with homology to *Caenorhabditis elegans* cell death protein Ced-3 and mammalian interleukin-1 beta-converting enzyme. *J Biol Chem* 1994; 269(49):30761-30764.
- Fernandez-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E, Fuster V, Meyer B, Mailhac A, Weng D, Shah PK, Badimon L. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components:implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(7):1562-1569.
- Ferri C, Desideri G, Valenti M, Bellini C, Pasin M, Santucci A, De Mattia G. Early upregulation of endothelial adhesion molecules in obese hypertensive men. *Hypertension* 1999; 34(4 Pt 1):568-573.
- Folk JE, Finlayson JS. The epsilon-(gamma-glutamyl)lysine crosslink and the catalytic role of transglutaminase. *Adv Protein Chem* 1977; 31:1-133.
- Folkman J. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Clinical applications of research on angiogenesis. *N Engl J Med* 1995; 333(26):1757-1763.
- Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease:the Atherosclerosis Risk in Communities(ARIC) Study. *Circulation* 1997; 96(4):1102-1108.
- Folsom AR. Fibrinogen and cardiovascular risk markers. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10(1):S13-S16.
- Folsom AR, Wu KK, Rasmussen M, Chambless LE, Aleksic N, Nieto FJ. Determinants of population changes in fibrinogen and factor VII over 6 years:the Atherosclerosis Risk in Communities(ARIC) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(2):601-606.
- Foody JM, Milberg JA, Robinson K, Pearce GL, Jacobsen DW, Sprecher DL. Homocysteine and lipoprotein(a) interact to increase CAD risk in young men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(2):493-499.
- Forough R, Koyama N, Hasenstab D, Lea H, Clowes M, Nikkari ST, Clowes AW. Overexpression of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 inhibits vascular smooth muscle cell functions in vitro and in vivo. *Circ Res* 1996; 79(4):812-820.
- Fowkes FG, Lowe GD, Housley E, Rattray A, Rumley A, Elton RA, MacGregor IR, Dawes J. Cross-linked fibrin degradation products, progression of peripheral arterial disease, and risk of coronary heart disease. *Lancet* 1993; 342(8863):84-86.
- Frenette PS, Moyna C, Hartwell DW, Lowe JB, Hynes RO, Wagner DD. Platelet-endothelial interactions in inflamed mesenteric venules. *Blood* 1998; 91:1318-1324.
- Frid MG, Dempsey EC, Durmowicz AG, Stenmark KR. Smooth muscle cell heterogeneity in pulmonary and systemic vessels. Importance in vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:1203-1209.

-
- Fuji S, Sobel BE. Induction of plasminogen activator inhibitor by products released from platelets. *Circulation* 1990; 82:1485-1493.
 - Fujimoto WY, Newell-Morris LL, Grote M, Bergstrom RW, Shuman WP. Visceral fat obesity and morbidity:NIDDM and atherogenic risk in Japanese American men and women. *Int J Obes* 1991; 15(2):41-44.
 - Fujino A, Watanabe T, Kunii H, Yamaguchi N, Yoshinari K, Watanabe Y, Mutou M, Ishikawa S, Ogyuu A, Ashikawa K, Maruyama Y. Lipoprotein(a) is a potential coronary risk factor. *Jpn Circ J* 2000; 64(1):51-56.
 - Fuller GM, Otto JM, Woloski BM, McGary CT, Adams MA. The effects of hepatocyte stimulating factor on fibrinogen biosynthesis in hepatocyte monolayers. *J Cell Biol* 1985; 101(4):1481-1486.
 - Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes(1). *N Engl J Med* 1992a; 326(4):242-250.
 - Fuster V, Badimon JJ, Badimon L. Clinical-pathological correlations of coronary disease progression and regression. *Circulation* 1992b; 86(6 Suppl):III1-III11.
 - Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction:insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90(4):2126-2146.
 - Galis ZS, Muszynski M, Sukhova GK, Simon-Morrissey E, Unemori EN, Lark MW, Amento E, Libby P. Cytokine-stimulated human vascular smooth muscle cells synthesize a complement of enzymes required for extracellular matrix digestion. *Circ Res* 1994a; 75(1):181-189.
 - Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994b; 94(6):2493-2503.
 - Galis ZS, Muszynski M, Sukhova GK, Simon-Morrissey E, Libby P. Enhanced expression of vascular matrix metalloproteinases induced in vitro by cytokines and in regions of human atherosclerotic lesions. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 748:501-507.
 - Galis ZS, Kranzhofer R, Fenton JW 2nd, Libby P. Thrombin promotes activation of matrix metalloproteinase-2 produced by cultured vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(3):483-489.
 - Ganne F, Vasse M, Beaudeau JL, Peynet J, Francois A, Paysant J, Lenormand B, Collet JP, Vannier JP, Soria J, Soria C. Increased expression of u-PA and u-PAR on monocytes by LDL and Lp(a) lipoproteins--consequences for plasmin generation and monocyte adhesion. *Thromb Haemost* 1999; 81(4):594-600.
 - Gaziano JM, Sesso HD, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE. Relation between systemic hypertension and blood lipids on the risk of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; 84(7):768-773.
 - Ge M, Tang G, Ryan TJ, Malik AB. Fibrinogen degradation product fragment D induces endothelial cell detachment by activation of cell-mediated fibrinolysis. *J Clin Invest* 1992; 90(6):2508-2516.
 - Gelehrter TD, Szynger-Laszuk R. Thrombin induction of plasminogen activator-inhibitor in cultured human endothelial cells. *J Clin Invest* 1986 ; 77(1):165-169.
 - Geng YJ, Holm J, Nygren S, Bruzelius M, Stemme S, Hansson GK. Expression of the macrophage scavenger receptor in atheroma. Relationship to immune activation and the T-cell cytokine interferon-gamma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:1995-2002.

- George SJ, Zaltsman AB, Newby AC. Surgical preparative injury and neointima formation increase MMP-9 expression and MMP-2 activation in human saphenous vein. *Cardiovasc Res* 1997; 33(2):447-459.
- George SJ. Tissue inhibitors of metalloproteinases and metalloproteinases in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9(5):413-423.
- Ghezzi F, Savoca P, Vallero P, Bellone G. Interaction between leukocytes and serum plasminogen: an essential mechanism in peripheral blood fibrinolytic activity. *Am J Hematol* 1986; 22(3):233-239.
- Gilles C, Polette M, Seiki M, Birembaut P, Thompson EW. Implication of collagen type I-induced membrane-type 1-matrix metalloproteinase expression and matrix metalloproteinase-2 activation in the metastatic progression of breast carcinoma. *Lab Invest* 1997; 76(5):6516-6560.
- Grant GM, Giambernardi TA, Grant AM, Klebe RJ. Overview of expression of matrix metalloproteinases (MMP-17, MMP-18, and MMP-20) in cultured human cells. *Matrix Biol* 1999; 18(2):145-148.
- Grau AJ, Bugge F, Becher H, Werle E, Hacke W. The association of leukocyte count, fibrinogen and C-reactive protein with vascular risk factors and ischemic vascular diseases. *Thromb Res* 1996; 82(3):245-255.
- Greene J, Wang M, Liu YE, Raymond LA, Rosen C, Shi YE. Molecular cloning and characterization of human tissue inhibitor of metalloproteinase 4. *J Biol Chem* 1996; 271(48):30375-30380.
- Greisler HP. Macrophages. En: Sidawy AN, Sumpio BE, De palma RG. Eds: *The basic Science of vascular disease*. Armonk, New York. Futura Publishing Company, Inc. 1997; 227-244.
- Gross J, Harper E, Harris ED, McCroskery PA, Highberger JH, Corbett C, Kang AH. Animal collagenases: specificity of action, and structures of the substrate cleavage site. *Biochem Biophys Res Commun* 1974; 61(2):605-612.
- Gross JL, Moscatelli D, Jaffe EA, Rifkin DB. Plasminogen activator and collagenase production by cultured capillary endothelial cells. *J Cell Biol* 1982; 95(3):974-981.
- Gu L, Okada Y, Clinton SK, Gerard C, Sukhova GK, Libby P, Rollins BJ. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell* 1998; 2(2):275-281.
- Gu X, Trigatti B, Xu S, Acton S, Babitt J, Krieger M. The efficient cellular uptake of high density lipoprotein lipids via scavenger receptor class B type I requires not only receptor-mediated surface binding but also receptor-specific lipid transfer mediated by its extracellular domain. *J Biol Chem* 1998; 273(41):26338-26348.
- Gudewicz PW, Frewin MB, Heinel LA, Minnear FL. Priming of human monocyte superoxide production and arachidonic acid metabolism by adherence to collagen- and basement membrane-coated surfaces. *J Leukoc Biol* 1994; 55(4):423-429.
- Gudwin AL, Padussis CJ. Smoking, age, and sex in carotid artery atherosclerosis: a review of 3,865 carotid duplex scans. *Md Med J* 1994; 43(3):265-268.
- Gulba DC, Daniel WG, Simon R, Jost S, Barthels M, Amende I, Rafflenbeul W, Lichtlen PR. Role of thrombolysis and thrombin in patients with acute coronary occlusion during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16(3):563-568.
- Gundersen D, Tran-Thang C, Sordat B, Murali F, Ruegg C. Plasmin-induced proteolysis of tenascin-C: modulation by T lymphocyte-derived urokinase-type plasminogen activator and effect on T lymphocyte adhesion, activation, and cell clustering. *J Immunol* 1997; 158(3):1051-1060.

-
- Gurewich V, Lipinski B, Hyde E. The effect of the fibrinogen concentration and the leukocyte count on intravascular fibrin deposition from soluble fibrin monomer complexes. *Thromb Haemost* 1976; 36(3):605-614.
 - Gurfinkel EP: Fibrinogen and infection. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1999; 10(Suppl 1):S5-S7.
 - Gurtner GC, Davis V, Li H, McCoy MJ, Sharpe A, Cybulsky MI. Targeted disruption of the murine VCAM1 gene: essential role of VCAM-1 in chorioallantoic fusion and placentation. *Genes Dev* 1995; 9(1):1-14.
 - Guyton JR, Klemp KF. Transitional features in human atherosclerosis. Intimal thickening, cholesterol clefts, and cell loss in human aortic fatty streaks. *Am J Pathol* 1993 Nov; 143(5):1444-1457.
 - Gyetko MR, Todd RF 3rd, Wilkinson CC, Sitrin RG. The urokinase receptor is required for human monocyte chemotaxis in vitro. *J Clin Invest* 1994; 93(4):1380-1387.
 - Haffner SM, Gruber KK, Aldrete G Jr, Morales PA, Stern MP, Tuttle KR. Increased lipoprotein(a) concentrations in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3(5):1156-1162.
 - Hajjar DP: Viral pathogenesis of atherosclerosis. Impact of molecular mimicry and viral genes. *Am J Pathol* 1991; 139:1195-1211.
 - Hajjar KA, Jacovina AT, Chacko J. An endothelial cell receptor for plasminogen/tissue plasminogen activator. I. Identity with annexin II. *J Biol Chem* 1994; 269(33):21191-21197.
 - Hajjar KA. Cellular receptors in the regulation of plasmin generation. *Thromb Haemost* 1995; 74(1):294-301.
 - Hamsten A, de Faire U, Walldius G, Dahlen G, Szamosi A, Landou C, Blomback M, Wiman B. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987; 2(8549):3-9.
 - Han KH, Tangirala RK, Green SR, Quehenberger O. Chemokine receptor CCR2 expression and monocyte chemoattractant protein-1-mediated chemotaxis in human monocytes. A regulatory role for plasma LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18(12):1983-1991.
 - Han KH, Han KO, Green SR, Quehenberger O. Expression of the monocyte chemoattractant protein-1 receptor CCR2 is increased in hypercholesterolemia. Differential effects of plasma lipoproteins on monocyte function. *J Lipid Res* 1999; 40(6):1053-1063.
 - Hanemaaijer R, Sorsa T, Konttinen YT, Ding Y, Sutinen M, Visser H, van Hinsbergh V W, Helaakoski T, Kainulainen T, Ronka H, Tschesche H, Salo T. Matrix metalloproteinase-8 is expressed in rheumatoid synovial fibroblasts and endothelial cells. Regulation by tumor necrosis factor- and doxycycline. *J Biol Chem* 1997; 272:31504-31509.
 - Hansson GK, Starkebaum GA, Benditt EP, Schwartz SM. Fc-mediated binding of IgG to vimentin-type intermediate filaments in vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984; 81(10):3103-3107.
 - Hansson GK, Lagerstedt E, Bengtsson A, Heideman M. IgG binding to cytoskeletal intermediate filaments activates the complement cascade. *Exp Cell Res* 1987; 170(2):338-350.
 - Haraoka S, Shimokama T, Watanabe T. Participation of T lymphocytes in atherogenesis: sequential and quantitative observation of aortic lesions of rats with diet-induced hypercholesterolaemia using en face double immunostaining. *Virchows Arch* 1995; 426(3):307-315.
 - Harker LA, Harlan JM, Ross R. Effect of sulfapyrazone on homocysteine-induced endothelial injury and arteriosclerosis in baboons. *Circ Res* 1983 ; 53(6):731-739.

- Hart PH, Vitti GF, Burgess DR, Singleton DK, Hamilton JA. Human monocytes can produce tissue-type plasminogen activator. *J Exp Med* 1989; 169(4):1509-1514.
- Hasenstab D, Forough R, Clowes AW. Plasminogen activator inhibitor type 1 and tissue inhibitor of metalloproteinases-2 increase after arterial injury in rats. *Circ Res* 1997; 80(4):490-496.
- Hasenstab D, Holly L, Clowes AW. Local plasminogen activator inhibitor type 1 overexpression in rat carotid artery enhances thrombosis and endothelial regeneration while inhibiting intimal thickening. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:853-859.
- Hassouna HI. Laboratory evaluation of hemostatic disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7(6):1161-249.
- Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349(9050):462-466.
- Haynes JB, Hyers TM, Giclas PC, Franks JJ, Petty TL. Elevated fibrin(ogen) degradation products in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122(6):841-7.
- He CS, Wilhelm SM, Pentland AP, Marmer BL, Grant GA, Eisen AZ, Goldberg GI. Tissue cooperation in a proteolytic cascade activating human interstitial collagenase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86(8):2632-2636.
- Heinrich J, Schulte H, Schonfeld R, Kohler E, Assmann G. Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute-phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those arteries supplying the brain. *Thromb Haemost* 1995; 73(3):374-379.
- Heistad DD, Marcus ML. Role of vasa vasorum in the nourishment of the aorta. *Blood Vessels* 1979; 16:225-232.
- Henke CA, Roongta U, Mickelson DJ, Knutson JR, McCarthy JB. CD44-related chondroitin sulfate proteoglycan, a cell surface receptor implicated with tumor cell invasion, mediates endothelial cell migration on fibrinogen and invasion into a fibrin matrix. *J Clin Invest* 1996; 97(11):2541-2552.
- Heppner KJ, Matrisian LM, Jensen RA, Rodgers WH. Expression of most matrix metalloproteinase family members in breast cancer represents a tumor-induced host response. *Am J Pathol* 1996; 149(1):273-282.
- Herbert JM, Lamarche I, Prabonnaud V, Dol F, Gauthier T. Tissue-type plasminogen activator is a potent mitogen for human aortic smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1994; 269(4):3076-3080.
- Hibbs MS, Hasty KA, Seyer JM, Kang AH, Mainardi CL. Biochemical and immunological characterization of the secreted forms of human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem* 1985; 260(4):2493-2500.
- Hickey MJ, Williams SA, Roth GJ. Human platelet glycoprotein IX: an adhesive prototype of leucine-rich glycoproteins with flank-center-flank structures. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86(17):6773-6777.
- Higgins DL, Lewis SD, Shafer JA. Steady state kinetic parameters for the thrombin-catalyzed conversion of human fibrinogen to fibrin. *J Biol Chem* 1983; 258(15):9276-9282.
- Hinek A, Boyle J, Rabinovitch M. Vascular smooth muscle cell detachment from elastin and migration through elastic laminae is promoted by chondroitin sulfate-induced shedding of the 67 kDa cell surface elastin binding protein. *Exp Cell Res* 1992; 203:344-353.
- Ho FM, Liu SH, Liau CS, Huang PJ, Lin-Shiau SY. High glucose-induced apoptosis in human endothelial cells is mediated by sequential activations of c-Jun NH(2)-terminal kinase and caspase-3. *Circulation* 2000; 101(22):2618-2624.

-
- Holmer E, Kurachi K, Soderstrom G. The molecular-weight dependence of the rate-enhancing effect of heparin on the inhibition of thrombin, factor Xa, factor IXa, factor XIa, factor XIIa and kallikrein by antithrombin. *Biochem J* 1981; 193(2):395-400.
 - Holmes WE, Nelles L, Lijnen HR, Collen D. Primary structure of human alpha 2-antiplasmin, a serine protease inhibitor(serpin). *J Biol Chem* 1987; 262(4):1659-1664.
 - Holmsen H. Metabolism of platelets. *Hematology*. Ed: Wolliams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA. McGraw-Hill, New York 1990; 1200-1233.
 - Holtz B, Cuniasse P, Boulay A, Kannan R, Mucha A, Beau F, Basset P, Dive V. Role of the S1' subsite glutamine 215 in activity and specificity of stromelysin-3 by site-directed mutagenesis. *Biochemistry* 1999; 38(37):12174-12179.
 - Holvoet P, Cleemput H, Collen D. Assay of human tissue-type plasminogen activator(t-PA) with an enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) based on three murine monoclonal antibodies to t-PA. *Thromb Haemost* 1985; 54(3):684-687.
 - Hong BK, Kwon HM, Lee BK, Kim D, Kim IJ, Kang SM, Jang Y, Cho SH, Kim HK, Jang BC, Cho SY, Kim HS, Kim MS, Kwon HC, Lee N. Coexpression of cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinases in human aortic atherosclerotic lesions. *Yonsei Med J* 2000; 41(1):82-88.
 - Huang W, Meng Q, Suzuki K, Nagase H, Brew K. Mutational study of the amino-terminal domain of human tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1) locates an inhibitory region for matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1997; 272(35):22086-22091.
 - Huang Y, Mironova M, Lopes-Virella MF. Oxidized LDL stimulates matrix metalloproteinase-1 expression in human vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(11):2640-2647.
 - Humphries SE, Luong LA, Montgomery HE, Day IN, Mohamed-Ali V, Yudkin JS. Gene-environment interaction in the determination of levels of plasma fibrinogen. *Thromb Haemost* 1999; 82(2):818-825.
 - Ishibashi S, Goldstein JL, Brown MS, Herz J, Burns DK. Massive xanthomatosis and atherosclerosis in cholesterol-fed low density lipoprotein receptor-negative mice. *J Clin Invest* 1994; 93(5):1885-1893.
 - Ishida T, Tanaka K. Effects of fibrin and fibrinogen-degradation products on the growth of rabbit aortic smooth muscle cells in culture. *Atherosclerosis* 1982; 44(2):161-174.
 - Iso H, Folsom AR, Sato S, Wu KK, Shimamoto T, Koike K, Iida M, Komachi Y. Plasma fibrinogen and its correlates in Japanese and US population samples. *Arterioscler Thromb* 1993; 13(6):783-790.
 - Itoh Y, Kajita M, Kinoh H, Mori H, Okada A, Seiki M. Membrane type 4 matrix metalloproteinase(MT4-MMP, MMP-17) is a glycosylphosphatidylinositol-anchored proteinase. *J Biol Chem* 1999; 274(48):34260-34266.
 - Jackson CL, Reidy MA. Basic fibroblast growth factor:its role in the control of smooth muscle cell migration. *Am J Pathol* 1993; 143:1024-1031.
 - Jacob MP. The elastin-laminin receptor in atherogenesis. Ed:Jacotot B, Mathè D, Fruchart CC. Elsevier Science Pte Ltd *Atherosclerosis XI* 1998; 311-316.
 - Janand-Delenne B, Chagnaud C, Raccah D, Alessi MC, Juhan-Vague I, Vague P. Visceral fat as a main determinant of plasminogen activator inhibitor 1 level in women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22(4):312-317.

- Jansson JH, Olofsson BO, Nilsson TK. Predictive value of tissue plasminogen activator mass concentration on long-term mortality in patients with coronary artery disease. A 7-year follow-up. *Circulation* 1993; 88(5 Pt 1):2030-2034.
- Jenkins GM, Crow MT, Bilato C, Gluzband Y, Ryu WS, Li Z, Stetler-Stevenson W, Nater C, Froehlich JP, Lakatta EG, Cheng L. Increased expression of membrane-type matrix metalloproteinase and preferential localization of matrix metalloproteinase-2 to the neointima of balloon-injured rat carotid arteries. *Circulation* 1998; 97(1):82-90.
- Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998; 97(11):1029-1036.
- Jespersen J, Astrup T. A study of the fibrin plate assay of fibrinolytic agents. Optimal conditions, reproducibility and precision. *Haemostasis* 1983; 13(5):301-315.
- Jimi S, Sakata N, Matunaga A, Takebayashi S. Low density lipoproteins bind more to type I and III collagen by negative-charge dependent mechanisms than to type IV and V collagens. *Atherosclerosis* 1994; 107:109-116.
- Johansson N, Saarialho-Kere U, Airola K, Herva R, Nissinen L, Westermarck J, Vuorio E, Heino J, Kähäri VM. Collagenase-3(MMP-13) is expressed by hypertrophic chondrocytes, periosteal cells, and osteoblasts during human fetal bone development. *Dev Dyn* 1997; 208:387-397.
- Johnson JL, Jackson CL, Angelini GD, George SJ. Activation of matrix-degrading metalloproteinases by mast cell proteases in atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18(11):1707-1715.
- Johnson MD, Kim HR, Chesler L, Tsao-Wu G, Bouck N, Polverini PJ. Inhibition of angiogenesis by tissue inhibitor of metalloproteinase. *J Cell Physiol* 1994; 160(1):194-202.
- Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis* 1986; 6(2):131-138.
- Jorgensen L, Packham MA, Rowsell HC, Mustard JF. Deposition of formed elements of blood on the intima and signs of intimal injury in the aorta of rabbit, pig, and man. *Lab Invest* 1972; 27(3):341-50.
- Juan O. Contribución patógena del fibrinógeno en la arteriosclerosis humana. Tesis doctoral. Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona, 1999.
- Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P. Increased plasma plasminogen activator inhibitor 1 levels. A possible link between insulin resistance and atherothrombosis. *Diabetologia* 1991; 34(7):457-462.
- Juhan-Vague I, Alessi MC. Plasminogen activator inhibitor 1 and atherothrombosis. *Thromb Haemost* 1993; 70 (1):138-143.
- Juhan-Vague I, Alessi MC. Fibrinolysis and risk of coronary artery disease. *Fibrinolysis* 1996; 10:127-136.
- Juhan-Vague I, Alessi MC. PAI-1, obesity, insulin resistance and risk of cardiovascular events. *Thromb Haemost* 1997; 78(1):656-660.
- Juhan-Vague I, Morange P, Renucci JF, Alessi MC. Fibrinogen, obesity and insulin resistance. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10(1):S25-S28.
- Junker R, Heinrich J, Schulte H, van de Loo J, Assmann G. Coagulation factor VII and the risk of coronary heart disease in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(8):1539-1544.

- Kagan A, Harris BR, Winkelstein W Jr, Johnson KG, Kato H, Syme SL, Rhoads GG, Gay ML, Nichaman MZ, Hamilton HB, Tillotson J. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: demographic, physical, dietary and biochemical characteristics. *J Chronic Dis* 1974; 27(7-8):345-364.
- Kähäri VM, Saarialho-Kere, U. Matrix metalloproteinases in skin. *Exp Dermatol* 1997; 6:199-213.
- Kainulainen T, Ronka H, Tschesche H, Salo T. Matrix metalloproteinase-8 is expressed in rheumatoid synovial fibroblasts and endothelial cells. Regulation by tumor necrosis factor- and doxycycline. *J Biol Chem* 1997; 272:31504-31509.
- Kalaria VG, Zareba W, Moss AJ, Pancio G, Marder VJ, Morrissey JH, Weiss HJ, Sparks CE, Greenberg H, Dwyer E, Goldstein R, Watelet LF. Gender-related differences in thrombogenic factors predicting recurrent cardiac events in patients after acute myocardial infarction. *The THROMBO Investigators. Am J Cardiol* 2000; 85(12):1401-1418.
- Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J. Factors of risk in the development of coronary heart disease- six year follow-up experience. *Ann Intern Med* 1961; 55:33-50.
- Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med* 1971; 74(1):1-12.
- Kanse SM, Benzakour O, Kanthou C, Kost C, Lijnen HR, Preissner KT. Induction of vascular SMC proliferation by urokinase indicates a novel mechanism of action in vasoproliferative disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(11):2848-2854.
- Katsuda S, Okada Y, Minamoto T, Oda Y, Matsui Y, Nakanishi I. Collagens in human atherosclerosis. Immunohistochemical analysis using collagen type-specific antibodies. *Arterioscler Thromb* 1992; 12:494-502.
- Kayagaki N, Yagita H. Metalloproteinase-mediated release of human fas ligand. *Nippon Rinsho* 1996; 54(7):1747-1752.
- Kenagy RD, Hart CE, Stetler-Stevenson WG, Clowes AW. Primate smooth muscle cell migration from aortic explants is mediated by endogenous platelet-derived growth factor and basic fibroblast growth factor acting through matrix metalloproteinases 2 and 9. *Circulation* 1997; 96(10):3555-3560.
- Keski-Oja J, Lohi J, Tuuttila A, Tryggvason K, Vartio T. Proteolytic processing of the 72,000-Da type IV collagenase by urokinase plasminogen activator. *Exp Cell Res* 1992; 202(2):471-476.
- Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970, 41(1):1-21.
- Kienast J, Padro T, Steins M, Li CX, Schmid KW, Hammel D, Scheld HH, van de Loo JC. Relation of urokinase-type plasminogen activator expression to presence and severity of atherosclerotic lesions in human coronary arteries. *Thromb Haemost* 1998; 79(3):579-586.
- Kita T, Nagano Y, Yokode M, Ishii K, Kume N, Ooshima A, Yoshida H, Kawai C. Probucol prevents the progression of atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit, an animal model for familial hypercholesterolemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84(16):5928-5931.
- Kjalke M, Silveira A, Hamsten A, Hedner U, Ezban M. Plasma lipoproteins enhance tissue factor-independent factor VII activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(7):1835-1841.
- Klagsbrun M, Edelman ER. Biological and biochemical properties of fibroblast growth factors. Implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1989; 9(3):269-278.
- Klezovitch O, Edelstein C, Zhu L, Scanu AM. Apolipoprotein(a) binds via its C-terminal domain to the protein core of the proteoglycan decorin. Implications for the retention of lipoprotein(a) in atherosclerotic lesions. *J Biol Chem* 1998; 273(37):23856-23865.

- Knäuper V, Cowell S, Smith B, López-Otín C, O'Shea M, Morris H, Zardi L, Murphy G. The role of the C-terminal domain of human collagenase-3(MMP-13) in the activation of procollagenase-3, substrate specificity, and tissue inhibitor of metalloproteinase interaction. *J Biol Chem* 1997; 272:7608-7616.
- Koklitis PA, Murphy G, Sutton C, Angal S. Purification of recombinant human prostromelysin. Studies on heat activation to give high-Mr and low-Mr active forms, and a comparison of recombinant with natural stromelysin activities. *Biochem J* 1991; 276(Pt 1):217-221.
- Kooistra T, Schrauwen Y, Arts J, Emeis JJ. Regulation of endothelial cell t-PA synthesis and release. *Int J Hematol* 1994; 59(4):233-255.
- Koolwijk P, van Erck MG, de Vree WJ, Vermeer MA, Weich HA, Hanemaaijer R, van Hinsbergh VW. Cooperative effect of TNFalpha, bFGF, and VEGF on the formation of tubular structures of human microvascular endothelial cells in a fibrin matrix. Role of urokinase activity. *J Cell Biol* 1996; 132(6):1177-1188.
- Koppert PW, Kuipers W, Hoegee-de Nobel B, Brommer EJ, Koopman J, Nieuwenhuizen W. A quantitative enzyme immunoassay for primary fibrinolysis products in plasma. *Thromb Haemost* 1987; 57(1):25-28.
- Kornberg A, Francis CW, Marder VJ. Plasma crosslinked fibrin polymers: quantitation based on tissue plasminogen activator conversion to D-dimer and measurement in normal and patients with acute thrombotic disorders. *Blood* 1992; 80(3):709-717.
- Koshelnick Y, Ehart M, Stockinger H, Binder BR. Mechanisms of signaling through urokinase receptor and the cellular response. *Thromb Haemost* 1999; 82(2):305-311.
- Kottke BA, Subbiah MT: Pathogenesis of atherosclerosis. Concepts based on animal models. *Mayo Clin Proc* 1978; 53:35-48.
- Kouretas PC, Kim YD, Cahill PA, Myers AK, To LN, Wang YN, Sitzmann JV, Hannan RL. Nonanticoagulant heparin prevents coronary endothelial dysfunction after brief ischemia-reperfusion injury in the dog. *Circulation* 1999; 99(8):1062-1068.
- Krieger M, Acton S, Ashkenas J, Pearson A, Penman M, Resnick D. Molecular flypaper, host defense, and atherosclerosis. Structure, binding properties, and functions of macrophage scavenger receptors. *J Biol Chem* 1993; 268(7):4569-4572.
- Kruithof EKO. Plasminogen activator inhibitors-a review. *Enzyme* 1988; 40(2-3):113-121.
- Kruskal JB, Commerford PJ, Franks JJ, Kirsch RE. Fibrin and fibrinogen-related antigens in patients with stable and unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1987; 317(22):1361-1365.
- Kunicki TJ, Newman PJ, Amrani DL, Mosesson MW. Human platelet fibrinogen: purification and hemostatic properties. *Blood* 1985; 66(4):808-815.
- Lahera V, Navarro-Cid J, Maeso R, Rodrigo E, Cachofeiro V: Disfunción endotelial y arteriosclerosis. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1997; 9(2):15-20.
- Laiho M, Keski-Oja J. Growth factors in the regulation of pericellular proteolysis: a review. *Cancer Res* 1989; 49(10):2533-2553.
- Laine P, Kaartinen M, Penttilä A, Panula P, Paavonen T, Kovanen PT. Association between myocardial infarction and the mast cells in the adventitia of the infarct-related coronary artery. *Circulation* 1999; 99(3):361-369.
- Lakier JB. Smoking and cardiovascular disease. *Am J Med* 1992; 93(1A):8S-12S.

-
- Languino LR, Duperray A, Joganic KJ, Fornaro M, Thornton GB, Altieri DC. Regulation of leukocyte-endothelium interaction and leukocyte transendothelial migration by intercellular adhesion molecule 1-fibrinogen recognition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92(5):1505-1509.
 - Lanir N, Ciano PS, Van de Water L, McDonagh J, Dvorak AM, Dvorak HF. Macrophage migration in fibrin gel matrices. II. Effects of clotting factor XIII, fibronectin, and glycosaminoglycan content on cell migration. *J Immunol* 1988; 140(7):2340-2349.
 - LaRosa JC. Plasma lipoproteins and vascular disease. En: *The basic science of vascular disease*. Ed: Sidawy AN, Sumpio BE, DePalma RG. Armonk, NY. Futura Publishing Company, Inc 1997; 457-470.
 - Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J* 1984; 288(6428):1401-1404.
 - Lassila R, Peltonen S, Lepantalo M, Saarinen O, Kauhanen P, Manninen V. Severity of peripheral atherosclerosis is associated with fibrinogen and degradation of cross-linked fibrin. *Arterioscler Thromb* 1993a; 13(12):1738-1742.
 - Lassila R. Inflammation in atheroma: implications for plaque rupture and platelet-collagen interaction. *Eur Heart J* 1993b; 14(K):94-97.
 - Lawrence R, Hartmann DJ, Sonenshein GE. Transforming growth factor β 1 stimulates type V collagen expression in bovine vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1994; 269:9603-9609.
 - Lee AJ, Smith WC, Lowe GD, Tunstall-Pedoe H. Plasma fibrinogen and coronary risk factors: the Scottish Heart Health Study. *J Clin Epidemiol* 1990; 43(9):913-919.
 - Lee AJ, Lowe GD, Woodward M, Tunstall-Pedoe H. Fibrinogen in relation to personal history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, intermittent claudication, coronary heart disease, and family history: the Scottish Heart Health Study. *Br Heart J* 1993; 69(4):338-342.
 - Lee AJ, Fowkes FG, Lowe GD, Rumley A. Fibrin D-dimer, haemostatic factors and peripheral arterial disease. *Thromb Haemost* 1995; 74(3):828-832.
 - Lee Y, Lee WH, Lee SC, Ahn KJ, Choi YH, Park SW, Seo JD, Park JE. CD40L activation in circulating platelets in patients with acute coronary syndrome. *Cardiology* 1999; 92(1) :11-16.
 - Lefer DJ, Lefer AM. Nitric oxide homeostasis control as therapy for cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res* 1993; 27(12):2282.
 - Leinonen M: Pathogenetic mechanisms and epidemiology of *chlamydia pneumoniae*. *European Heart Journal* 1993; 14(Suppl K):57-61.
 - Lendon CL, Davies MJ, Born GV, Richardson PD. Atherosclerotic plaque caps are locally weakened when macrophages density is increased. *Atherosclerosis* 1991; 87(1):87-90.
 - Levenson J, Giral P, Razavian M, Garipey J, Simon A. Fibrinogen and silent atherosclerosis in subjects with cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(9):1263-1268.
 - Levenson J, Garipey J, Del-Pino M, Salomon J, Denarie N, Simon A. Association of plasma viscosity and carotid thickening in a French working cohort. *Am J Hypertens* 2000; 13(7):753-758.
 - Levin EG, del Zoppo GJ. Localization of tissue plasminogen activator in the endothelium of a limited number of vessels. *Am J Pathol* 1994; 144(5):855-861.
 - Li Z, Li L, Zielke HR, Cheng L, Xiao R, Crow MT, Stetler-Stevenson WG, Froehlich J, Lakatta EG. Increased expression of 72-kd type IV collagenase(MMP-2) in human aortic atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1996; 148(1):121-128.

- Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, Riley WA, Chambless LE, Szklo M, Heiss G. Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study. *Hypertension* 1999; 34(2):201-206.
- Libby P, Clinton SK. Cytokines as mediators of vascular pathology. *Nouv Rev Fr Hematol* 1992; 34 Suppl:S47-S53.
- Libby P, Sukhova G, Lee RT, Galis ZS. Cytokines regulate vascular functions related to stability of the atherosclerotic plaque. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995a; 25(2) :S9-S12.
- Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995b; 91(11):2844-2850.
- Libby P, Ross R. Cytokines and growth regulatory molecules in atherosclerosis. En: *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Ed: Fuster V, Ross R, Topol EJ. Lippincott-Raven Publisher, Philadelphia 1996a; 585-594.
- Libby P, Geng YJ, Aikawa M. Macrophages and atherosclerotic plaque stability. *Curr Opin Lipidol* 1996b; 7(5):330-335.
- Libby P, Aikawa M. New insights into plaque stabilisation by lipid lowering. *Drugs* 1998; 56(1):9-13.
- Libby P, Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med* 2000; 247(3):349-358.
- Lijnen HR. Pathophysiology of the plasminogen/plasmin system. *Int J Clin Lab Res* 1996; 26(1):1-6.
- Lijnen HR, Silence J, Lemmens G, Frederix L, Collen D. Regulation of gelatinase activity in mice with targeted inactivation of components of the plasminogen/plasmin system. *Thromb Haemost* 1998a; 79(6):1171-1176.
- Lijnen HR, Ugwu F, Rio MC, Collen D. Plasminogen/plasmin and matrix metalloproteinase system function in mice with targeted inactivation of stromelysin-3(MMP-11). *Fibrinolysis & Proteolysis* 1998b; 12:155-164.
- Lijnen HR, Silence J, Van Hoef B, Collen D. Stromelysin-1(MMP-3)-independent gelatinase expression and activation in mice. *Blood* 1998c; 91(6):2045-2053.
- Lijnen HR, Van Hoef B, Lupu F, Moons L, Carmeliet P, Collen D. Function of the plasminogen/plasmin and matrix metalloproteinase systems after vascular injury in mice with targeted inactivation of fibrinolytic system genes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998d; 18(7):1035-1045.
- Lijnen HR, Collen D. Matrix metalloproteinase system deficiencies and matrix degradation. *Thromb Haemost* 1999a; 82(2):837-845.
- Lijnen HR, Soloway P, Collen D. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 impairs arterial neointima formation after vascular injury in mice. *Circ Res* 1999b; 85(12):1186-1191.
- Lijnen HR. Plasmin and matrix metalloproteinases in vascular remodeling. *Thromb Haemost* 2001 ; 86 :324-333.
- Lin SJ, Hong CY, Chang MS, Chiang BN, Chien S. Long-term nicotine exposure increases aortic endothelial cell death and enhances transendothelial macromolecular transport in rats. *Arterioscler Thromb* 1992; 12(11):1305-1312.
- Linder D, Gartler SM. Glucose-6-phosphate dehydrogenase mosaicism:utilization as a cell marker in the study of leiomyomas. *Science* 1965; 150(692):67-69.
- Lip GY, Lowe GD. Fibrin D-dimer:a useful clinical marker of thrombogenesis?. *Clin Sci(Colch)* 1995a; 89(3):205-214.

-
- Lip GY, Lowe GD, Metcalfe MJ, Rumley A, Dunn FG. Effects of warfarin therapy on plasma fibrinogen, von Willebrand factor, and fibrin D-dimer in left ventricular dysfunction secondary to coronary artery disease with and without aneurysms. *Am J Cardiol* 1995b; 76(7):453-458.
 - Lipid Research Clinics Program. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results: I. Reduction in incidence of coronary heart disease. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984; 251:351-374.
 - Lithell H. Pathogenesis and prevalence of atherosclerosis in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1994; 7(7Pt):2S-6S.
 - Liu JN, Gurewich V. A comparative study of the promotion of tissue plasminogen activator and pro-urokinase-induced plasminogen activation by fragments D and E-2 of fibrin. *J Clin Invest* 1991; 88(6):2012-2017.
 - Ljungner H, Bergqvist D. Decreased fibrinolytic activity in human atherosclerotic vessels. *Atherosclerosis* 1984; 50(1):113-116.
 - Llano E, Pendas AM, Freije JP, Nakano A, Knauper V, Murphy G, Lopez-Otin C. Identification and characterization of human MT5-MMP, a new membrane-bound activator of progelatinase a overexpressed in brain tumors. *Cancer Res* 1999; 59(11):2570-2576.
 - Löhler J, Timpl R, Jaenisch R. Embryonic lethal mutation in mouse collagen I gene causes rupture of blood vessels and is associated with erythropoietic and mesenchymal cell death. *Cell* 1984; 38:597-607.
 - Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, Scanu AM. Lipoprotein(a), fibrin binding, and plasminogen activation. *Arteriosclerosis* 1990; 10(2):240-245.
 - Loskutoff DJ, Sawdey M, Mimuro J. Type 1 plasminogen activator inhibitor. *Prog Hemost Thromb* 1989; 9:87-115.
 - Loskutoff DJ. Regulation of PAI-1 gene expression. *Fibrinolysis* 1991; 5:197-206.
 - Lowe GD, Fowkes FG, Dawes J, Donnan PT, Lennie SE, Housley E. Blood viscosity, fibrinogen, and activation of coagulation and leukocytes in peripheral arterial disease and the normal population in the Edinburgh Artery Study. *Circulation* 1993; 87(6):1915-1920.
 - Lowe GD, Lee AJ, Rumley A, Price JF, Fowkes FG. Blood viscosity and risk of cardiovascular events: the Edinburgh Artery Study. *Br J Haematol* 1997a; 96(1):168-173.
 - Lowe GD, Rumley A, Sweetnam PM, Yarnell JW, Thomas HF, Ford RP. Coagulation factors, activation markers and risk of ischaemic heart disease in the Caerphilly Study. *Br J Haematol* 1997b; 97(1):49.
 - Lowe GD, Rumley A, Woodward M, Morrison CE, Philippou H, Lane DA, Tunstall-Pedoe H. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: the Third Glasgow MONICA Survey. I. Illustrative reference ranges by age, sex and hormone use. *Br J Haematol* 1997c; 97(4):775-84.
 - Lowe GD, Yarnell JW, Sweetnam PM, Rumley A, Thomas HF, Elwood PC. Fibrin D-dimer, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor, and the risk of major ischaemic heart disease in the Caerphilly Study. *Thromb Haemost* 1998a; 79(1):129-133.
 - Lowe GD. Etiopathogenesis of cardiovascular disease: hemostasis, thrombosis, and vascular medicine. *Ann Periodontol* 1998b; 3(1):121-6.
 - Lowe GD, Rumley A. Use of fibrinogen and fibrin D-dimer in prediction of arterial thrombotic events. *Thromb Haemost* 1999; 82(2):667-672.

- Lucas R, Holmgren L, Garcia I, Jimenez B, Mandriota SJ, Borlat F, Sim BK, Wu Z, Grau GE, Shing Y, Soff GA, Bouck N, Pepper MS. Multiple forms of angiostatin induce apoptosis in endothelial cells. *Blood* 1998; 92(12):4730-4741.
- Lundgren CH, Sawa H, Sobel BE, Fujii S. Modulation of expression of monocyte/macrophage plasminogen activator activity and its implications for attenuation of vasculopathy. *Circulation* 1994; 90(4):1927-1934.
- Lupu F, Bergonzelli GE, Heim DA, Cousin E, Genton CY, Bachmann F, Kruithof EK. Localization and production of plasminogen activator inhibitor-1 in human healthy and atherosclerotic arteries. *Arterioscler Thromb* 1993; 13(7):1090-1100.
- Lupu F, Heim DA, Bachmann F, Humi M, Kakkar VV, Kruithof EK. Plasminogen activator expression in human atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(9):1444-1455.
- Lüscher TF. The endothelium and cardiovascular disease:a complex relation. *N Engl J Med* 1994; 330:1081-1083.
- Lüscher TF, Tanner FC, Noll G. Lipids and endothelial function:effects of lipid lowering and other therapeutic interventions. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7:234-240.
- Mach F, Schönbeck U, Libby P. CD40 signalling in vascular cells:a key role in atherosclerosis?. *Atherosclerosis* 1998; 137(Suppl.):S89-S95.
- Mach F, Sauty A, Iarossi AS, Sukhova GK, Neote K, Libby P, Luster AD. Differential expression of three T lymphocyte-activating CXC chemokines by human atheroma-associated cells. *J Clin Invest* 1999a; 104(8):1041-1050.
- Mach F, Schonbeck U, Fabunmi RP, Murphy C, Atkinson E, Bonnefoy JY, Graber P, Libby P. T lymphocytes induce endothelial cell matrix metalloproteinase expression by a CD40L-dependent mechanism:implications for tubule formation. *Am J Pathol* 1999b; 154(1):229-238.
- Madri JA, Basson MD. Extracellular matrix-cell interactions:dynamic modulators of cell tissue and organism structure and function. *Lab Invest* 1992; 66:519-521.
- Madri JA, Graesser D, Haas T. The roles of adhesion molecules and proteinases in lymphocyte transendothelial migration. *Biochem Cell Biol* 1996; 74(6):749-757.
- Majack RA, Goodman LV, Dixit VM. Cell surface thrombospondin is functionally essential for vascular smooth muscle cell proliferation. *J Cell Biol* 1988; 106:415-422.
- Malinow MR, Kang SS, Taylor LM, Wong PW, Coull B, Inahara T, Mukerjee D, Sexton G, Upson B. Prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1989 ; 79(6):1180-1188.
- Malinow MR, Nieto FJ, Szklo M, Chambless LE, Bond G. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocyst(e)ine in asymptomatic adults. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* 1993; 87(4):1107-1113.
- Mann KG, van't Veer C, Cawthorn K, Butenas S. The role of the tissue factor pathway in initiation of coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9(1):S3-S7.
- Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990; 322(13):882-889.
- Manwaring D, Curreri PW. The role of platelet aggregation and release in fragment D-induced pulmonary dysfunction. *Ann Surg* 1980;192(1):103-107.

-
- Marcotte PA, Kozan IM, Dorwin SA, Ryan JM. The matrix metalloproteinase pump-1 catalyzes formation of low molecular weight(pro)urokinase in cultures of normal human kidney cells. *J Biol Chem* 1992; 267(20):13803-13806.
 - Maresca G, Di Blasio A, Marchioli R, Di Minno G. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction:an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(6):1368-1377.
 - Marlar RA, Kleiss AJ, Griffin JH. Mechanism of action of human activated protein C, a thrombin-dependent anticoagulant enzyme. *Blood* 1982 ; 59(5):1067-1072.
 - Martin BM, Ritchie AR, Toselli P, Franzblau C. Elastin synthesis and accumulation in irradiated smooth muscle cells cultures. *Connect Tissue Res* 1992; 28:181-189.
 - Massi-Benedetti M, Federici MO. Cardiovascular risk factors in type 2 diabetes:the role of hyperglycaemia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107(4):S120-S123.
 - Massova I, Kotra LP, Fridman R, Mobashery S. Matrix metalloproteinases:structures, evolution, and diversification. *FASEB J* 1998; 12(12):1075-1095.
 - Matrisian LM. The matrix-degrading metalloproteinases. *Bioessays* 1992; 14(7):455-463.
 - Matsumoto S, Kobayashi T, Katoh M, Saito S, Ikeda Y, Kobori M, Masuho Y, Watanabe T. Expression and localization of matrix metalloproteinase-12 in the aorta of cholesterol-fed rabbits:relationship to lesion development. *Am J Pathol* 1998; 153(1):109-119.
 - Matsuno H, Kozawa O, Niwa M, Ueshima S, Matsuo O, Collen D, Uematsu T. Differential role of components of the fibrinolytic system in the formation and removal of thrombus induced by endothelial injury. *Thromb Haemost* 1999; 81(4):601-604.
 - Mayne R, Brewton RG. New members of the collagen superfamily. *Curr Opin Cell Biol* 1993; 5:883-890.
 - Mazzieri R, Masiero L, Zanetta L, Monea S, Onisto M, Garbisa S, Mignatti P. Control of type IV collagenase activity by components of the urokinase-plasmin system:a regulatory mechanism with cell-bound reactants. *EMBO J* 1997; 16(9):2319-2332.
 - McCarty MF. Interleukin-6 as a central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes, and visceral obesity:down-regulation with essential fatty acids, ethanol and pentoxifylline. *Med Hypotheses* 1999; 52(5):465-477.
 - McManus JFA, Mowry RW. *Técnica Histológica*. Ed.: Traducción:Alejandro Azpurua Gasperi, 1968.
 - Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR, Haines AP, Stirling Y, Imeson JD, Thompson SG. Haemostatic function and ischaemic heart disease:principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; 2(8506):533-537.
 - Meade TW, Cooper J, Miller GJ, Howarth DJ, Stirling Y. Antithrombin III and arterial disease. *Lancet* 1991; 338(8771):850-851.
 - Meade TW, Cooper JA, Stirling Y, Howarth DJ, Ruddock V, Miller GJ. Factor VIII, ABO blood group and the incidence of ischaemic heart disease. *Br J Haematol* 1994; 88(3):601-607.
 - Meh DA, Siebenlist KR, Mosesson MW. Identification and characterization of the thrombin binding sites on fibrin. *J Biol Chem* 1996; 271(38):23121-23125.
 - Metzler B, Xu Q. The role of mast cells in atherosclerosis. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 114(1):10-14.

- Miano JM, Vlastic N, Tota RR, Stemerman MB. Smooth muscle cell immediate early gene and growth factor activation follows vascular injury. A putative in vivo mechanism for autocrine growth. *Arterioscler Thromb* 1993; 13:211-219.
- Miles LA, Plow EF. Receptor mediated binding of the fibrinolytic components, plasminogen and urokinase, to peripheral blood cells. *Thromb Haemost* 1987; 58(3):936-942.
- Mirshahi SS, Vasse M, Soria C, Moreau JF, Taupin JL, Mirshahi M, Pujade-Lauraine E, Bernadou A, Soria J. Incubation of monocytes with adriamycin increases secretion of hepatocyte stimulating factor for fibrinogen biosynthesis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; 4(1):149-152.
- Mitchell ME, Sidawy AN: The pathophysiology of atherosclerosis. *Semin Vasc Surg* 1998 Sep; 11(3):134-141.
- Moll UM, Youngleib GL, Rosinski KB, Quigley JP. Tumor promoter-stimulated Mr 92,000 gelatinase secreted by normal and malignant human cells: isolation and characterization of the enzyme from HT1080 tumor cells. *Cancer Res* 1990; 50(19):6162-6170.
- Morgenthaler JJ. Western blots of immune globulin preparations for intravenous use. *Transfusion* 1987; 27(4):369-370.
- Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin polymerization: appraisal of the binding events that accompany fibrin generation and fibrin clot assembly. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997; 8(5):257-267.
- Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin polymerization and functions. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10(1):S45-S48.
- Muhlestein JB, Anderson JL, Hammond EH: Infection with *Chlamydia pneumoniae* accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model. *Circulation* 1998; 97:633-636.
- Muller JE, Abela GS, Nesto RW, Tofler GH. Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques: the lexicon of a new frontier. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(3):809-813.
- Murphy AN, Unsworth EJ, Stetler-Stevenson WG. Tissue inhibitor of metalloproteinases-2 inhibits bFGF-induced human microvascular endothelial cell proliferation. *J Cell Physiol* 1993; 157(2):351-358.
- Murphy G, Hembry RM, Hughes CE, Fosang AJ, Hardingham TE. Role and regulation of metalloproteinases in connective tissue turnover. *Biochem Soc Trans* 1990; 18(5):812-815.
- Murphy G, Ward R, Gavrilovic J, Atkinson S. Physiological mechanisms for metalloproteinase activation. *Matrix Suppl* 1992; 1:224-230.
- Murphy G, Knauper V. Relating matrix metalloproteinase structure to function: why the "hemopexin" domain?. *Matrix Biol* 1997; 15(8-9):511-518.
- Murphy G, Stanton H, Cowell S, Butler G, Knauper V, Atkinson S, Gavrilovic J. Mechanisms for pro matrix metalloproteinase activation. *APMIS* 1999; 107(1):38-44.
- Murphy G, Knäuper V, Atkinson S, Gavrilovic J, Edwards D. Cellular mechanisms for local proteolysis and the regulation of the microenvironment. *Fibrinolysis and Proteolysis* 2000; 14(2/3):165-174.
- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349(9064):1498-1504.
- Naber SP, Smith LL Jr., Wolfe HJ. Role of the frozen tissue bank in molecular pathology. *Diagn Mol Pathol* 1992; 1(1):72-79.

-
- Nachman RL. Review:Stratton Lecture. Thrombosis and atherogenesis:molecular connections. *Blood* 1992; 79(8):1897-1906.
 - Nagase H, Engchild JJ, Suzuki K, Salvesen G. Stepwise activation mechanisms of the precursor of matrix metalloproteinase 3(stromelysin) by proteinases and(4-aminophenyl)mercuric acetate. *Biochemistry* 1990; 29(24):5783-5789.
 - Nagase H, Itoh Y, Binner S. Interaction of alpha 2-macroglobulin with matrix metalloproteinases and its use for identification of their active forms. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 732:294-302.
 - Nagase H. Activation mechanisms of matrix metalloproteinases. *Biol Chem* 1997; 378(3-4):151-160.
 - Naito K, Fujikawa K. Activation of human blood coagulation factor XI independent of factor XII. Factor XI is activated by thrombin and factor XIa in the presence of negatively charged surfaces. *J Biol Chem* 1991 ; 266(12):7353-7358.
 - Naito M, Nomura H, Iguchi A. Migration of cultured vascular smooth muscle cells into non-crosslinked fibrin gels. *Thromb Res* 1996; 84(2):129-136.
 - Naito M, Nomura H, Iguchi A, Thompson WD, Smith EB. Effect of crosslinking by factor XIIIa on the migration of vascular smooth muscle cells into fibrin gels. *Thromb Res* 1998; 90(3):111-116.
 - Nakashima Y, Sueishi K. Alteration of elastic architecture in the lathyrictic rat aorta implies the pathogenesis of aortic dissecting aneurysm. *Am J Pathol* 1992; 140:959-969.
 - Nakaya N. Effectiveness and practice of dietary therapy and exercise. *Nippon Rinsho* 1999; 57(12):2815-2820.
 - Nehls V, Herrmann R. The configuration of fibrin clots determines capillary morphogenesis and endothelial cell migration. *Microvasc Res* 1996; 51(3):347-364.
 - Nelson AR, Fingleton B, Rothenberg ML, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases:biologic activity and clinical implications. *J Clin Oncol* 2000; 18(5):1135-1149.
 - Nieto FJ, Adam E, Sorlic P:Cohort study of cytomegalovirus infection as a risk factor for carotid intimal-medial thickening:A mesure of subclinical atherosclerosis. *Circulation* 1996; 94:922-927.
 - Nieuwenhuizen W. Biochemistry and measurement of fibrinogen. *Eur Heart J* 1995; 16 (A):6-10.
 - Nievelstein PFEM, Fogelman AM, Mottino G, Frank J. An ultrastructural study of lipoprotein accumulation in cardiac valves of the rabbit. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:1151-1161.
 - Nikkari ST, O'Brien KD, Ferguson M, Hatsukami T, Welgus HG, Alpers CE, Clowes AW. Interstitial collagenase(MMP-1) expression in human carotid atherosclerosis. *Circulation* 1995; 92(6):1393-1398.
 - Nikkila M, Pitkajarvi T, Koivula T. Women have a large and less atherogenic low density lipoprotein particle size than men. *Atherosclerosis* 1996; 119:181-190.
 - Nilson J. Cytoquines and smooth muscle cells in atherosclerosis. *Cardiovasc Res*1993; 27:1184-1190.
 - Noda-Heiny H, Daugherty A, Sobel BE. Augmented urokinase receptor expression in atheroma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(1):37-43.
 - Noma A, Abe A, Maeda S, Seishima M, Makino K, Yano Y, Shimokawa K. Lp(a):an acute-phase reactant?. *Chem Phys Lipids* 1994; 67-68:411-417.
 - Norman KE, Moore KL, McEver RP, Ley K. LeuKocyte rolling in vivo is mediated by P-selectin glycoprotein ligand-1. *Blood* 1995; 86(12):4417-4421.

- Nygard O, Vollset SE, Refsum H, Brattstrom L, Ueland PM. Total homocysteine and cardiovascular disease. *J Intern Med* 1999; 246(5):425-454.
- Nykjaer A, Petersen CM, Moller B, Jensen PH, Moestrup SK, Holtet TL, Etzerodt M, Thogersen HC, Munch M, Andreasen PA. Purified alpha 2-macroglobulin receptor/LDL receptor-related protein binds urokinase-plasminogen activator inhibitor type-1 complex. Evidence that the alpha 2-macroglobulin receptor mediates cellular degradation of urokinase receptor-bound complexes. *J Biol Chem* 1992; 267(21):14543-14546.
- O'Brien KD, Allen MD, McDonald TO, Chait A, Harlan JM, Fishbein D, McCarty J, Ferguson M, Hudkins K, Benjamin CD. Vascular cell adhesion molecule-1 is expressed in human coronary atherosclerotic plaques. Implications for the mode of progression of advanced coronary atherosclerosis. *J Clin Invest* 1993; 92(2):945-951.
- O'Brien KD, Deeb SS, Ferguson M, McDonald TO, Allen MD, Alpers CE, Chait A. Apolipoprotein E localization in human coronary plaques by in situ hybridization and immunohistochemistry and comparison with lipoprotein lipase. *Am J Pathol* 1994; 144:538-548.
- Okada SS, Grobmyer SR, Barnathan ES. Contrasting effects of plasminogen activators, urokinase receptor, and LDL receptor-related protein on smooth muscle cell migration and invasion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16(10):1269-1276.
- Okada Y, Nakanishi I. Activation of matrix metalloproteinase 3(stromelysin) and matrix metalloproteinase 2('gelatinase') by human neutrophil elastase and cathepsin G. *FEBS* 1989; 249(2):353-356.
- Okada Y, Gonoji Y, Naka K, Tomita K, Nakanishi I, Iwata K, Yamashita K, Hayakawa T. Matrix metalloproteinase 9(92-kDa gelatinase/type IV collagenase) from HT 1080 human fibrosarcoma cells. Purification and activation of the precursor and enzymic properties. *J Biol Chem* 1992; 267(30):21712-21719.
- Okada Y, Katsuda S, Okada Y, Nakanishi I. An elastinolytic enzyme detected in the culture medium of human arterial smooth muscle cells. *Cell Biol Int* 1993; 17(9):863-869.
- Olofsson BO, Dahlen G, Nilsson TK. Evidence for increased levels of plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator in plasma of patients with angiographically verified coronary artery disease. *Eur Heart J* 1989; 10(1):77-82.
- Olson D, Pollanen J, Hoyer-Hansen G, Ronne E, Sakaguchi K, Wun TC, Appella E, Dano K, Blasi F. Internalization of the urokinase-plasminogen activator inhibitor type-1 complex is mediated by the urokinase receptor. *J Biol Chem* 1992; 267(13):9129-9133.
- Onoyama K, Tanaka K. Fibrinolytic activity of the arterial wall. *Thromb Diath Haemorrh* 1969; 21(1):1-11.
- Ooshima A. Collagen β chain:Increased proportion in human atherosclerosis. *Science* 1981; 213:666-668.
- Orth K, Madison EL, Gething MJ, Sambrook JF, Herz J. Complexes of tissue-type plasminogen activator and its serpin inhibitor plasminogen-activator inhibitor type 1 are internalized by means of the low density lipoprotein receptor-related protein/alpha 2-macroglobulin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89(16):7422-7426.
- Ott I, Miyagi Y, Miyazaki K, Heeb MJ, Mueller BM, Rao LV, Ruf W. Reversible Regulation of Tissue Factor-Induced Coagulation by Glycosyl Phosphatidylinositol-Anchored Tissue Factor Pathway Inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(3):874-882.
- Ottesen MM, Jorgensen S, Kjoller E, Videbaek J, Kober L, Torp-Pedersen C. Age-distribution, risk factors and mortality in smokers and non-smokers with acute myocardial infarction:a review.

- TRACE study group. Danish Trandolapril Cardiac Evaluation. *J Cardiovasc Risk* 1999; 6(5):307-309.
- Otto JM, Grenett HE, Fuller GM. The coordinated regulation of fibrinogen gene transcription by hepatocyte-stimulating factor and dexamethasone. *J Cell Biol* 1987; 105(3):1067-1072.
 - Padro T, Villaverde CA, Canovas M. Hyperlipemia, fibrinolysis and arteriosclerosis. *Thromb Res* 1988; 49(6):519-530.
 - Padro T, Emeis JJ, Steins M, Schmid KW, Kienast J. Quantification of plasminogen activators and their inhibitors in the aortic vessel wall in relation to the presence and severity of atherosclerotic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(7):893-902.
 - Paramo JA, Colucci M, Collen D, van de Werf F. Plasminogen activator inhibitor in the blood of patients with coronary artery disease. *Br Med J(Clin Res Ed)* 1985; 291(6495):573-574.
 - Parks WC, Deak SB. Tropoelastin heterogeneity: Implications for protein function and disease. *Am J Res Cell Mol Biol* 1990; 2:399-406.
 - Parsons SL, Watson SA, Brown PD, Collins HM, Steele RJ. Matrix metalloproteinases. *Br J Surg* 1997; 84(2):160-166.
 - Patarroyo M, Makgoba MW. Leukocyte adhesion to cells. Molecular basis physiological relevance and abnormalities. *Scand J Immunol* 1989; 30:129-164.
 - Patino R, Ibarra J, Rodriguez A, Yague MR, Pintor E, Fernandez-Cruz A, Figueredo A. Circulating monocytes in patients with diabetes mellitus, arterial disease, and increased CD14 expression. *Am J Cardiol* 2000; 85(11):1288-1291.
 - Patterson BC, Sang QA. Angiostatin-converting enzyme activities of human matrilysin(MMP-7) and gelatinase B/type IV collagenase(MMP-9). *J Biol Chem* 1997; 272(46):28823-28825.
 - Pauly RR, Passaniti A, Bilato C, Monticone R, Cheng L, Papadopoulos N, Gluzband YA, Smith L, Weinstein C, Lakatta EG. Migration of cultured vascular smooth muscle cells through a basement membrane barrier requires type IV collagenase activity and is inhibited by cellular differentiation. *Circ Res* 1994; 75(1):41-54.
 - Pavloff N, Staskus PW, Kishnani NS, Hawkes SP. A new inhibitor of metalloproteinases from chicken: ChIMP-3. A third member of the TIMP family. *J Biol Chem* 1992; 267(24):17321-17326.
 - Pedro-Botet J, Senti M, Auguet T, Nogues X, Rubies-Prat J, Aubo C, Vidal-Barraquer F. Apolipoprotein(a) genetic polymorphism and serum lipoprotein(a) concentration in patients with peripheral vascular disease. *Atherosclerosis* 1993; 104(1-2):87-94.
 - Pei D. Identification and characterization of the fifth membrane-type matrix metalloproteinase MT5-MMP. *J Biol Chem* 1999a; 274(13):8925-8932.
 - Pei D. Leukolysin/MMP25/MT6-MMP: a novel matrix metalloproteinase specifically expressed in the leukocyte lineage. *Cell Res* 1999b; 9(4):291-303.
 - Peng HB, Libby P, Liao JK. Induction and stabilization of I kappa B alpha by nitric oxide mediates inhibition of NF-kappa B. *J Biol Chem* 1995; 270(23):14214-14219.
 - Pennica D, Holmes WE, Kohr WJ, Harkins RN, Vehar GA, Ward CA, Bennett WF, Yelverton E, Seeburg PH, Heyneker HL, Goeddel DV, Collen D. Cloning and expression of human tissue-type plasminogen activator cDNA in *E. coli*. *Nature* 1983; 301(5897):214-221.
 - Pepper MS, Belin D, Montesano R, Orci L, Vassalli JD. Transforming growth factor-beta 1 modulates basic fibroblast growth factor-induced proteolytic and angiogenic properties of endothelial cells in vitro. *J Cell Biol* 1990 ; 111(2):743-755.

- Pepper MS, Sappino AP, Stocklin R, Montesano R, Orci L, Vassalli JD. Upregulation of urokinase receptor expression on migrating endothelial cells. *J Cell Biol* 1993; 122(3):673-684.
- Philip S., Niebauer J, Buitrago R, Lin, Bing-yin PS, Cooke JP, Chen Y, Reaven G. Interaction of Diabetes and Hypertension on Determinants of Endothelial Adhesiveness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:947-953.
- Pickering JG, Ford CM, Tang B, Chow LH. Coordinated effects of fibroblast growth factor-2 on expression of fibrillar collagens, matrix metalloproteinases, and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases by human vascular smooth muscle cells. Evidence for repressed collagen production and activated degradative capacity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(3):475-482.
- PloplisVA, Cornelissen I, Sandoval-Cooper MJ, Weeks L, NoriaFA, Castellino FJ. Remodeling of the vessel wall after copper-induced injury is highly attenuated in mice with a total deficiency of plasminogen activator inhibitor-1. *Am J Pathol* 2001; 158(1):107-117.
- Ploug M, Behrendt N, Lober D, Dano K. Protein structure and membrane anchorage of the cellular receptor for urokinase-type plasminogen activator. *Semin Thromb Hemost* 1991; 17(3):183-193.
- Plow EF, Edgington TS. Discriminating neoantigenic differences between fibrinogen and fibrin derivatives. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1973; 70(4):1169-1173.
- Pocock SJ, Shaper AG, Phillips AN. Concentrations of high density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and total cholesterol in ischaemic heart disease. *BMJ* 1989; 298(6679):998-1002.
- Poole JC, Goss SJ, Harris H. Monoclonal theory of atheroma. *Br Med J* 1977; 1(6076):1596-1597.
- Postorino G, Altavilla R, Fantozzi G, Provenzano B, Cappelli R, Forconi S. Is there a relationship between sex, age, Lp(a) blood levels, lipid values, and atherosclerotic carotid lesions?. *Minerva Med* 1996; 87(9):379-383.
- Powell WC, Fingleton B, Wilson CL, Boothby M, Matrisian LM. The metalloproteinase matrilysin proteolytically generates active soluble Fas ligand and potentiates epithelial cell apoptosis. *Curr Biol* 1999; 9(24):1441-1447.
- Preece G, Murphy G, Ager A. Metalloproteinase-mediated regulation of L-selectin levels on leucocytes. *J Biol Chem* 1996; 271(20):11634-11640.
- Price LS, Leng J, Schwartz MA, Bokoch GM. Activation of Rac and Cdc42 by integrin mediates cell spreading. *Mol Biol Cell* 1998; 9:1863-1871.
- Puente XS, Pendas AM, Llano E, Velasco G, Lopez-Otin C. Molecular cloning of a novel membrane-type matrix metalloproteinase from a human breast carcinoma. *Cancer Res* 1996; 56(5):944-949.
- Quin MT, Parthasarathy S, Fong LG, Steinberg D. Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:2995-2998.
- Radcliffe R, Nemerson Y. Mechanism of activation of bovine factor VII. Products of cleavage by factor Xa. *J Biol Chem* 1976; 251(16):4749-4802.
- Raghunath PN, Tomaszewski JE, Brady ST, Caron RJ, Okada SS, Barnathan ES. Plasminogen activator system in human coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(9):1432-1443.
- Rajavashisth T, Qiao JH, Tripathi S, Tripathi J, Mishra N, Hua M, Wang XP, Loussarian A, Clinton S, Libby P, Lusis A. Heterozygous osteopetrotic(op) mutation reduces atherosclerosis in LDL receptor- deficient mice. *J Clin Invest* 1998; 101(12):2702-2710.

-
- Rajavashisth TB, Xu XP, Jovinge S, Meisel S, Xu XO, Chai NN, Fishbein MC, Kaul S, Cercek B, Sharifi B, Shah PK. Membrane type 1 matrix metalloproteinase expression in human atherosclerotic plaques:evidence for activation by proinflammatory mediators. *Circulation* 1999; 99(24):3103-3109.
 - Ramprasad MP, Terpstra V, Kondratenko N, Quehenberger O, Steinberg D. Cell surface expression of mouse macrosialin and human CD68 and their role as macrophage receptors for oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93(25):14833-14838.
 - Ranby M, Bergsdorf N, Nilsson T, Mellbring G, Winblad B, Bucht G. Age dependence of tissue plasminogen activator concentrations in plasma, as studied by an improved enzyme-linked immunosorbent assay. *Clin Chem* 1986; 32(12):2160-2165.
 - Rao NK, Shi GP, Chapman HA. Urokinase receptor is a multifunctional protein:influence of receptor occupancy on macrophage gene expression. *J Clin Invest* 1995; 96(1):465-474.
 - Rauterburg J, Jaeger E, Althau M. Collagens in atherosclerotic vessel wall lesion. *Curr Top Pathol* 1993; 87:163-192.
 - Ravonovitch M. Elastase and cell extracellular matrix interactions in the pathogenesis of intimal proliferation. Ed: Woodford FP, Davignon J, Sniderman A. Elsevier Science Pte Ltd *Atherosclerosis X* 1995; 338-349.
 - Reeder BA, Senthilselvan A, Despres JP, Angel A, Liu L, Wang H, Rabkin SW. The association of cardiovascular disease risk factors with abdominal obesity in Canada. Canadian Heart Health Surveys Research Group. *CMAJ* 1997; 157(1):S39-S45.
 - Réganon E, Vila V, Aznar J, Lacueva V, Martinez V, Ruano M. Studies on the functionality of newly synthesized fibrinogen after treatment of acute myocardial infarction with streptokinase, increase in the rate of fibrinopeptide release. *Thromb Haemost* 1993; 70(6):978-983.
 - Reich R, Thompson EW, Iwamoto Y, Martin GR, Deason JR, Fuller GC, Miskin R. Effects of inhibitors of plasminogen activator, serine proteinases, and collagenase IV on the invasion of basement membranes by metastatic cells. *Cancer Res* 1988; 48(12):3307-3312.
 - Reidy MA, Irvin C, Lindner V. Migration of arterial wall cells. Expression of plasminogen activators and inhibitors in injured rat arteries. *Circ Res* 1996; 78(3):405-414.
 - Reilly CF, McFall RC. Platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta regulate plasminogen activator inhibitor-1 synthesis in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1991; 266(15):9419-9427.
 - Rekhter MD, Zang K, Narayama AS, Phan S, Schork MA, Gordon D. Type I collagen gene expression in human atherosclerosis. Localization to specific plaque regions. *Am J Pathol* 1993; 143:1634-1648.
 - Richardson DL, Pepper DS, Kay AB. Chemotaxis for human monocytes by fibrinogen-derived peptides. *Br J Haematol* 1976; 32(4):507-513.
 - Richardson PD, Davies MJ, Born GV. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989; 2(8669):941-944.
 - Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ, Sacks FM, Hennekens CH. A cross-sectional study of endogenous tissue plasminogen activator, total cholesterol, HDL cholesterol, and apolipoproteins A-I, A-II, and B-100. *Arterioscler Thromb* 1993; 13(11):1587-1592.
 - Ridker PM. Plasma Concentration of Endogenous Tissue Plasminogen Activator and the Occurrence of Future Cardiovascular Events. *J Thromb Thrombolysis* 1994a; 1(1):35-40.

- Ridker PM, Hennekens CH, Cerskus A, Stampfer MJ. Plasma concentration of cross-linked fibrin degradation product(D-dimer) and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 1994b; 90(5):2236-2240.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 337(5):356.
- Rifkin DB, Mazzieri R, Munger JS, Noguera I, Sung J. Proteolytic control of growth factor availability. *APMIS* 1999; 107(1):80-85.
- Rissanen A, Heliovaara M, Knekt P, Aromaa A, Reunanen A, Maatela J. Weight and mortality in Finnish men. *J Clin Epidemiol* 1989; 42(8):781-789.
- Ritchie DG, Levy BA, Adams MA, Fuller GM. Regulation of fibrinogen synthesis by plasmin-derived fragments of fibrinogen and fibrin:an indirect feedback pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982; 79(5):1530-1534.
- Robbie LA, Booth NA, Brown AJ, Bennett B. Inhibitors of fibrinolysis are elevated in atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16(4):539-545.
- Rokitsansky KA manual of Pathological Anatomy, (Translated by Day GE). Ed: Sydenham Society. London 1852; (4):271-273.
- Romanic AM, Arleth AJ, Willette RN, Ohlstein EH. Factor XIIIa cross-links lipoprotein(a) with fibrinogen and is present in human atherosclerotic lesions. *Circ Res* 1998; 83(3):264-269.
- Romer J, Bugge TH, Pyke C, Lund LR, Flick MJ, Degen JL, Dano K. Impaired wound healing in mice with a disrupted plasminogen gene. *Nat Med* 1996; 2(3):287-292.
- Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. *Sci* 1976; 193:1094-1100.
- Ross R, Wight TN, Strandness E, Thiele B. Human atherosclerosis I. Cell constitution and characteristics of advanced lesions of the superficial femoral artery. *Am J Pathol* 1984; 114:79-93.
- Ross R. Rous-Whipple Award Lecture. Atherosclerosis:a defense mechanism gone awry. *Am J Pathol* 1993a; 143(4):987-1002.
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis:A perspective for the 1990s. *Nature*1993b; 362:801-809.
- Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory Disease. *N Eng J Med* 1999; 340(2):115-126.
- Roy SN, Mukhopadhyay G, Redman CM. Regulation of fibrinogen assembly. Transfection of Hep G2 cells with B beta cDNA specifically enhances synthesis of the three component chains of fibrinogen. *J Biol Chem* 1990; 265(11):6389-6393.
- Rubins HB. Triglycerides and coronary heart disease:implications of recent clinical trials. *J Cardiovasc Risk* 2000; 7(5):339-345.
- Ruddock V, Meade TW. Factor-VII activity and ischaemic heart disease:fatal and non-fatal events. *QJM* 1994; 87(7):403-406.
- Rumley A, Lowe GD, Norrie J, Ford I, Shepherd J, Cobbe SM. Blood rheology and outcome in the West of Scotland Coronary Prevention Study :is the benefit of lipoprotein reduction partly due to lower viscosity?. *Br J Haematol* 1997; 97(1):78.
- Saarialho-Kere UK. Patterns of matrix metalloproteinase and TIMP expression in chronic ulcers. *Arch Dermatol Res* 1998; 290:S47-S54.

-
- Sacks FM, McPearson R, Walsh BW. Effect of postmenopausal estrogen replacement on plasma Lp(a) lipoprotein concentrations. *Arch Intern Med* 1994; 154:1106-1110.
 - Sadler JE, Malinowski DP, Davie EW. Cloning and structural characterization of the gene for human plasminogen. En: *Progress in fibrinolysis VII*. Ed: Davidson JF, Donati MB, Coccheri S. Churchill-Livingston. 1985; 201.
 - Sahni A, Odrjin T, Francis CW. Binding of basic fibroblast growth factor to fibrinogen and fibrin. *J Biol Chem* 1998; 273(13):7554-7559.
 - Sakaguchi H, Takeya M, Suzuki H, Hakamata H, Kodama T, Horiuchi S, Gordon S, van der Laan LJ, Kraal G, Ishibashi S, Kitamura N, Takahashi K. Role of macrophage scavenger receptors in diet-induced atherosclerosis in mice. *Lab Invest* 1998; 78(4):423-434.
 - Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study. Circulation* 1995; 91(5):1432-1443.
 - Sato H, Takino T, Okada Y, Cao J, Shinagawa A, Yamamoto E, Seiki M. A matrix metalloproteinase expressed on the surface of invasive tumour cells. *Nature* 1994; 370(6484):61-65.
 - Saw SM. Homocysteine and atherosclerotic disease: the epidemiologic evidence. *Ann Acad Med Singapore* 1999; 28(4):565-568.
 - Scandinavian Simvastatin Survival Study. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344(8934):1383-1389.
 - Scanu AM, Fless GM. Lipoprotein(a). Heterogeneity and biological relevance. *J Clin Invest* 1990; 85(6):1709-1715.
 - Scanu AM. Atherothrombogenicity of lipoprotein(a): the debate. *Am J Cardiol* 1998; 82(9A):26Q-33Q.
 - Scarabin PY, Aillaud MF, Amouyel P, Evans A, Luc G, Ferrieres J, Arveiler D, Juhan-Vague I. Associations of fibrinogen, factor VII and PAI-1 with baseline findings among 10,500 male participants in a prospective study of myocardial infarction--the PRIME Study. *Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. Thromb Haemost* 1998; 80(5):749-756.
 - Schick PK, Walker J, Profeta B, Denisova L, Bennett V. Synthesis and secretion of von Willebrand factor and fibronectin in megakaryocytes at different phases of maturation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:797-801.
 - Schneider DJ, Ricci MA, Taatjes DJ, Baumann PQ, Reese JC, Leavitt BJ, Absher PM, Sobel BE. Changes in arterial expression of fibrinolytic system proteins in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(11):3294-3301.
 - Schneiderman J, Sawdey MS, Keeton MR, Bordin GM, Bernstein EF, Dilley RB, Loskutoff DJ. Increased type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression in atherosclerotic human arteries. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89(15):6998-7002.
 - Schonbeck U, Mach F, Sukhova GK, Murphy C, Bonnefoy JY, Fabunmi RP, Libby P. Regulation of matrix metalloproteinase expression in human vascular smooth muscle cells by T lymphocytes: a role for CD40 signaling in plaque rupture?. *Circ Res* 1997; 81(3):448-454.
 - Schonbeck U, Mach F, Sukhova GK, Atkinson E, Levesque E, Herman M, Graber P, Basset P, Libby P. Expression of stromelysin-3 in atherosclerotic lesions: regulation via CD40-CD40 ligand signaling in vitro and in vivo. *J Exp Med* 1999; 189(5):843-853.

- Schönherr E, Järveläinen HT, Kinsella MG, Sandell LJ, Wight TN. Platelet derived growth factor and transforming growth factor- β 1 differentially affect the synthesis of biglycan and decorin by monkey arterial smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb* 1993; 13:1026-1036.
- Schwartz CJ, Mitchell JRA. Cellular infiltration of the human arterial adventitia associated with atheromatous plaques. *Circulation* 1962; 26:73-78.
- Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, Kelley JL, Suenram CA, Graves DT, Rozek MM, Edwards EH, Delgado R. Monocyte-macrophage participation in atherogenesis: inflammatory components of pathogenesis. *Semin Thromb Hemost* 1986; 12(2):79-86.
- Seifert PS, Kazatchkine MD. Generation of complement anaphylatoxins and C5b-9 by crystalline cholesterol oxidation derivatives depends on hydroxyl group number and position. *Mol Immunol* 1987; 24(12):1303-1308.
- Seifried E, Oethinger M, Tanswell P, Hoegge-de Nobel H, Nieuwenhuizen W. Studies on the functionality of fibrinogen during rt-PA therapy: results of three different methods of fibrinogen determination. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1992; 3(1):81-87.
- Sen S, Wu K, McNamara R, Lima J, Piantadosi S, Oppenheimer SM. Distribution, severity and risk factors for aortic atherosclerosis in cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10(2):102-109.
- Sernerri GG, Prisco D, Martini F, Gori AM, Brunelli T, Poggesi L, Rostagno C, Gensini GF, Abbate R. Acute T-cell activation is detectable in unstable angina. *Circulation* 1997; 95:1806-1812.
- Shah PK. Pathophysiology of plaque rupture and the concept of plaque stabilization. *Cardiol Clin* 1996; 14(1):17-29.
- Shapiro SD. Matrix metalloproteinase degradation of extracellular matrix: biological consequences. *Curr Opin Cell Biol* 1998; 10:602-608.
- Shekhonin BV, Tararak EM, Samokhin GP, Mitkevich OV, Mazurov AV, Vinogradov DV, Vlasik TN, Kalantarov GF, Koteliansky VE. Visualization of apo B, fibrinogen/fibrin, and fibronectin in the intima of normal human aorta and large arteries and during atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1990; 82(3):213-226.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333(20):1301-1307.
- Shireman PK, McCarthy WJ, Pearce WH, Patterson BK, Shively VP, Cipollone M, Tamarina N, Verrusio EN, Kwaan HC. Elevated levels of plasminogen-activator inhibitor type 1 in atherosclerotic aorta. *J Vasc Surg* 1996; 23(5):810-817.
- Sidawy AN, Sumpio BE, De Palma RG. The basic science of vascular disease. Ed: Futura. 1997.
- Siebenlist KR, Meh DA, Mosesson MW. Plasma factor XIII binds specifically to fibrinogen molecules containing gamma chains. *Biochemistry* 1996; 35(32):10448-10453.
- Skogen WF, Senior RM, Griffin GL, Wilner GD. Fibrinogen-derived peptide B beta 1-42 is a multidomained neutrophil chemoattractant. *Blood* 1988; 71(5):1475-1479.
- Skotnicki JS, Zask A, Nelson FC, Albright JD, Levin JI. Design and synthetic considerations of matrix metalloproteinase inhibitors. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 878:61-72.
- Smith A, Bruton J. eds. Atlas a color de técnicas de coloración histológica. Traducción Ivonne Lastra. 1977:122-123.
- Smith EB, Staples EM. Intimal and medial plasma protein concentrations and endothelial function. *Atherosclerosis* 1982; 41(2-3):295-308.

-
- Smith EB. Fibrinogen and atherosclerosis. *Wien Klin Wochenschr* 1993; 105(15):417-424.
 - Smith EB, Keen GA, Grant A, Stirk C. Fate of fibrinogen in human arterial intima. *Arteriosclerosis* 1990; 10(2):263-275.
 - Smith EB. Fibrin deposition and fibrin degradation products in atherosclerotic plaques. *Thromb Res* 1994a; 75(3):329-335.
 - Smith EB. Lipids and plasma fibrinogen:early and late composition of the atherosclerotic plaque. *Cardiologia* 1994b; 39(12 Suppl 1):169-172.
 - Smith EB. Fibrinogen, fibrin and the arterial wall. *Eur Heart J* 1995; 16(A):11-14.
 - Smith FB, Lowe GD, Fowkes FG, Rumley A, Rumley AG, Donnan PT, Housley E. Smoking, haemostatic factors and lipid peroxides in a population case control study of peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 1993; 102(2):155-162.
 - Smith FB, Lee AJ, Rumley A, Fowkes FG, Lowe GD. Tissue-plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor and risk of peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 1995; 115(1):35-43.
 - Smith FB, Lee AJ, Fowkes FG, Price JF, Rumley A, Lowe GD. Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(11):3321-3325.
 - Smith FB, Rumley A, Lee AJ, Leng GC, Fowkes FG, Lowe GD. Haemostatic factors and prediction of ischaemic heart disease and stroke in claudicants. *Br J Haematol* 1998; 100(4):758-763.
 - Smokovitis A. A new hypothesis:possible mechanisms in the involvement of the increased plasminogen activator activity in branching regions of the aorta in the initiation of atherosclerosis. *Thromb Haemost* 1980; 43(2):141-146.
 - Smokovitis A, Kokolis N, Alexaki-Tzivanidou E. Fatty streaks and fibrous plaques in human aorta show increased plasminogen activator activity. *Haemostasis* 1988; 18(3):146-153.
 - Soo KS, Northeast AD, Happerfield LC, Burnand KG, Bobrow LG. Tissue plasminogen activator production by monocytes in venous thrombolysis. *J Pathol* 1996; 178(2):190-194.
 - Southgate KM, Davies M, Booth RF, Newby AC. Involvement of extracellular-matrix-degrading metalloproteinases in rabbit aortic smooth-muscle cell proliferation. *Biochem J* 1992; 288(Pt 1):93-99.
 - Spertini O, Lusinskas FW, Gimbrone MA, Tedder TF. Monocyte attachment to activated human vascular endothelium in vitro is mediated by leukocyte adhesion molecule-1(L-selectin) under nonstatic condicions. *J Exp Med* 1992; 175:1789-1792.
 - Strydom HC. Composition and classification of human atherosclerotic lesions. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1992; 421(4):277-290.
 - Strydom HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(9):1512-1531.
 - Strydom HC. The histological classification of Atherosclerotic lesions in human coronary arteries. En:Atherosclerosis and coronary artery disease. Ed:Fuster V, Ross R, Topol ES. Lippincott-Raven Publisher, Philadelphia 1996; 463-474.
 - Stefanadis C, Vlachopoulos C, Karayannacos P:Effect of vasa vasorum flow on structure and function of the aorta in experimental animals. *Circulation* 1995; 91:2669-2678.

- Steins MB, Padro T, Li CX, Mesters RM, Ostermann H, Hammel D, Scheld HH, Berdel WE, Kienast J. Overexpression of tissue-type plasminogen activator in atherosclerotic human coronary arteries. *Atherosclerosis* 1999 ; 145(1):173-180.
- Stenman S, Vaheri A. Distribution of a major connective tissue protein fibronectin in normal human tissue. *J Exp Med* 1978; 147:1054-1061.
- Stensland-Bugge E, Bonna KH, Joakimsen O. Age and sex differences in the relationship between inherited and lifestyle risk factors and subclinical carotid atherosclerosis:the Tromso study. *Atherosclerosis* 2001; 154(2):437-448.
- Stephen P, Naber MD. Role of the frozen tissue bank in molecular pathology. *Diagnostic Molecular Pathology* 1992; 1(1):73-79.
- Strongin AY, Collier I, Bannikov G, Marmer BL, Grant GA, Goldberg GI. Mechanism of cell surface activation of 72-kDa type IV collagenase. Isolation of the activated form of the membrane metalloprotease. *J Biol Chem* 1995; 270(10):5331-5338.
- Stump DC, Kieckens L, De Cock F, Collen D. Pharmacokinetics of single chain forms of urokinase-type plasminogen activator. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 242(1):245-250.
- Suzuki H, Kurihara Y, Takeya N, Kataoka M, Jishage K. A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection. *Nature* 1997; 386:292-296.
- Suzuki K, Enghild JJ, Morodomi T, Salvesen G, Nagase H. Mechanisms of activation of tissue procollagenase by matrix metalloproteinase 3(stromelysin). *Biochemistry* 1990; 29(44):10261-10270.
- Suzuki M, Raab G, Moses MA, Fernandez CA, Klagsbrun M. Matrix metalloproteinase-3 releases active heparin-binding EGF-like growth factor by cleavage at a specific juxtamembrane site. *J Biol Chem* 1997; 272(50):31730-31737.
- Szczeklik A, Dropinski J, Radwan J, Krzanowski M. Persistent generation of thrombin after acute myocardial infarction. *Arterioscler Thromb* 1992; 12(5):548-553.
- Takano K, Yamaguchi T, Uchida K. Markers of a hypercoagulable state following acute ischemic stroke. *Stroke* 1992; 23(2):194-198.
- Takino T, Sato H, Shinagawa A, Seiki M. Identification of the second membrane-type matrix metalloproteinase(MT-MMP-2) gene from a human placenta cDNA library. MT-MMPs form a unique membrane-type subclass in the MMP family. *J Biol Chem* 1995; 270(39):23013-23020.
- Tan E, Glassberg E, Olsen DR, Noveral JP, Unger GA, Peltonen J, Li-Chu M, Levine E, Solberg S. Extracellular matrix gene expression by human endothelial and smooth muscle cells. *Matrix* 1991; 11:380-389.
- Tanaka K, Sueishi K. The coagulation and fibrinolysis system and atherosclerosis. *Laboratory Investigation* 1993; 69(1):5-18.
- Theroux P. Oral inhibitors of platelet membrane receptor glycoprotein IIb/IIIa in clinical cardiology: issues and opportunities. *Am Heart J* 1998; 135(5 Pt 2 Su):S107-S112.
- Thie M, Harrach B, Schönherr E, Kresse H, Robenek H, Rauterberg J. Responsiveness of aortic smooth muscle cells to soluble growth mediators is influenced by cell matrix contact. *Arterioscler Thromb* 1993; 13:994-1004.
- Thompson SG, van de Loo JCW. ECAT angina pectoris study:baseline associations of haemostatic factors in 3000 patients with angina pectoris undergoing coronary angiography. *Eu Heart J* 1993; 14:8-17.

-
- Thompson WD, Evans AT, Campbell R. The control of fibrogenesis: stimulation and suppression of collagen synthesis in the chick chorioallantoic membrane with fibrin degradation products, wound extracts and proteases. *J Pathol* 1986; 148(3):207-215.
 - Thompson WD, McGuigan CJ, Snyder C, Keen GA, Smith EB. Mitogenic activity in human atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis* 1987; 66(1-2):85-93.
 - Thorne SA, Abbot SE, Stevens CR, Winyard PG, Mills PG, Blake DR. Modified low density lipoprotein and cytokines mediate monocyte adhesion to smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 1996; 127(2):167-176.
 - Thyberg J, Blomgren K, Roy J, Tran PK, Hedin U. Phenotypic modulation of smooth muscle cells after arterial injury is associated with changes in the distribution of laminin and fibronectin. *J Histochem Cytochem* 1997; 45:837-846.
 - Tollefsen DM, Majerus DW, Blank MK. Heparin cofactor II. Purification and properties of a heparin-dependent inhibitor of thrombin in human plasma. *J Biol Chem* 1982; 257(5):2162-2169.
 - Torzewski J, Bowyer DE, Waltenberger J, Fitzsimmons C. Processes in atherogenesis: complement activation. *Atherosclerosis* 1997; 132:131-138.
 - Toschi V, Gallo R, Lettino M, Fallon JT, Gertz SD, Fernandez-Ortiz A, Chesebro JH, Badimon L, Nemerson Y, Fuster V, Badimon JJ. Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1997; 95(3):594-599.
 - Trip MD, Cats VM, van Capelle FJ, Vreken J. Platelet hyperreactivity and prognosis in survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 322(22):1549-1554.
 - Tryggvasson K. The laminin family. *Curr Opin Cell Biol* 1993; 5:877-882.
 - Ugwu F, Van Hoef B, Bini A, Collen D, Lijnen HR. Proteolytic cleavage of urokinase-type plasminogen activator by stromelysin-1(MMP-3). *Biochemistry* 1998; 37(20):7231-7236.
 - Ugwu F, Lemmens G, Collen D, Lijnen HR. Matrix metalloproteinase deficiencies do not impair cell-associated fibrinolytic activity. *Thromb Res* 2001; 102(1):61-69.
 - Uitto VJ, Airola K, Vaalamo M, Johansson N, Putnins E, Firth JD, Salonen J, López-Otín C, Saarialho-Kere U, Kähäri VM. Collagenase-3(matrix metalloproteinase-3) expression is induced in oral mucosal epithelium during chronic inflammation. *Am J Pathol* 1998; 152:1489-1499.
 - Uría JA, Stähle-Bäckdahl M, Seiki M, Fueyo A, López-Otín C. Regulation of collagenase-3 expression in human breast carcinomas is mediated by stromal-epithelial cell interactions. *Cancer Res* 1997; 57:4882-4888.
 - Utermann G. The mysteries of lipoprotein(a). *Science* 1989; 246(4932):904-910.
 - Valenzuela R, Shainoff JR, DiBello PM, Urbanic DA, Anderson JM, Matsueda GR, Kudryk BJ. Immunoelectrophoretic and immunohistochemical characterizations of fibrinogen derivatives in atherosclerotic aortic intimas and vascular prosthesis pseudo-intimas. *Am J Pathol* 1992; 141(4):861-880.
 - van den Berkortel FW, Smilde TJ, Wollersheim H, van Langen H, de Boo T, Thien T. Intima-media thickness of peripheral arteries in asymptomatic cigarette smokers. *Atherosclerosis* 2000; 150(2):397-401.
 - van den Eijnden-Schrauwen Y, Kooistra T, de Vries RE, Emeis JJ. Studies on the acute release of tissue-type plasminogen activator from human endothelial cells in vitro and in rats in vivo: evidence for a dynamic storage pool. *Blood* 1995; 85(12):3510-3517.

- van der Bom JG, Bots ML, Haverkate F, Meyer P, Hofman A, Grobbee DE, Kluft C. Fibrinolytic activity in peripheral atherosclerosis in the elderly. *Thromb Haemost* 1999; 81(2):275-280.
- van der Wal AC, Das PK, Bentz van de Berg D, van der Loos CM, Becker AE. Atherosclerotic lesions in humans. In situ immunophenotypic analysis suggesting an immune mediated response. *Lab Invest* 1989; 61(2):166-170.
- van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89(1):36-44.
- van Wart HE, Birkedal-Hansen H. The cysteine switch: a principle of regulation of metalloproteinase activity with potential applicability to the entire matrix metalloproteinase gene family. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87(14):5578-5582.
- Vasse M, Paysant J, Soria J, Collet JP, Vannier JP, Soria C. Regulation of fibrinogen biosynthesis by cytokines, consequences on the vascular risk. *Haemostasis* 1996; 26(4):331-339.
- Vaziri ND, Kennedy SC, Kennedy D, Gonzales E. Coagulation, fibrinolytic, and inhibitory proteins in acute myocardial infarction and angina pectoris. *Am J Med* 1992; 93(6):651-657.
- Vernon RB, Lara SL, Iruela-Arispe ML, Angelo JC, Wight TN, Sage EH. Networks of endothelial cells that arise spontaneously in vitro are associated with templates of type I collagen. *In Vitro Cell Dev Biol* 1995; 31:120-131.
- Vesalius. (Página consultada el 27 de Junio de 2001). Vesalius the internet resource for surgical education. Clinical folios, (On-line). Dirección URL: <http://www.vesalius.com/>.
- Villaverde CA, Pla-Delfina JM, Escolar G, Badimon L, Valdecasas FG. Contribution to the kinetic study of urokinase and its possible application to the establishment of dosage regimens. *Arch Farmacol Toxicol* 1977; 3(1):75-77.
- Viñals M, Martínez-González J, Badimon L. Regulatory effects of HDL on smooth muscle cell prostacyclin release. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(10):2405-2411.
- Virchow R: Phlogose und thrombose im gefässsystem. En: Virchow R. Ed: *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin*. Berlin: Meidinger Sohn and Co.; 1856:458-463.
- Vora DK, Rosenbloom CL, Beaudet AL, Cottingham RW. Polymorphisms and linkage analysis for ICAM-1 and the selectin gene cluster. *Genomics* 1994; 21(3):473-477.
- Vora DK, Fang ZT, Liva SM, Tyner TR, Parhami F, Watson AD, Drake TA, Territo MC, Berliner JA. Induction of P-selectin by oxidized lipoproteins. Separate effects on synthesis and surface expression. *Circ Res* 1997; 80(6):810-818.
- Wada H, Mori Y, Kaneko T, Wakita Y, Nakase T, Minamikawa K, Ohiwa M, Tamaki S, Tanigawa M, Kageyama S. Elevated plasma levels of vascular endothelial cell markers in patients with hypercholesterolemia. *Am J Hematol* 1993; 44(2):112-116.
- Wakefield TW. Coagulation and disorders of hemostasis. En: *The basic science of vascular disease*. Ed: Sidawy AN, Sumpio BE, DePalma RG. Armonk; New York: Futura Publishing Company, Inc 1997; 477-501.
- Walker FJ. Regulation of activated protein C by a new protein. A possible function for bovine protein S. *J Biol Chem* 1980; 255(12):5521-5524.
- Walker-Caprioglio HM, Trotter JA, Little SA, McGuffee LJ. Organization of cells and extracellular matrix in mesenteric arteries of spontaneously hypertensive rats. *Cell Tissue Res* 1992; 269:141-149.

-
- Wall RT, Harlan JM, Harker LA, Striker GE. Homocysteine-induced endothelial cell injury in vitro: a model for the study of vascular injury. *Thromb Res* 1980; 18(1-2):113-121.
 - Walsh PN, Bradford H, Sinha D, Piperno JR, Tuszynski GP. Kinetics of the Factor XIa catalyzed activation of human blood coagulation Factor IX. *J Clin Invest* 1984; 73(5):1392-1399.
 - Waltz DA, Chapman HA. Reversible cellular adhesion to vitronectin linked to urokinase receptor occupancy. *J Biol Chem* 1994; 269(20):14746-14750.
 - Wang N, Tabas I, Winchester R, Ravalli S, Rabbani LE, Tall A. Interleukin 8 is induced by cholesterol loading of macrophages and expressed by macrophage foam cells in human atheroma. *J Biol Chem* 1996; 271:8837-8842.
 - Wang X, Yue TL, Ohlstein EH, Sung CP, Feuerstein GZ. Interferon-inducible protein-10 involves vascular smooth muscle cell migration, proliferation, and inflammatory response. *J Biol Chem* 1996; 271:24.286-24.293.
 - Wang Y, Johnson AR, Ye QZ, Dyer RD. Catalytic activities and substrate specificity of the human membrane type 4 matrix metalloproteinase catalytic domain. *J Biol Chem* 1999; 274 (46):33043-33049.
 - Webb KE, Henney AM, Anglin S, Humphries SE, McEwan JR. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitor TIMP-1 in the rat carotid artery after balloon injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(9):1837-1844.
 - Wei Y, Waltz DA, Rao N, Drummond RJ, Rosenberg S, Chapman HA. Identification of the urokinase receptor as an adhesion receptor for vitronectin. *J Biol Chem* 1994; 269(51):32380-32388.
 - Weitz JI, Stewart RJ, Fredenburgh JC. Mechanism of action of plasminogen activators. *Thromb Haemost* 1999; 82(2):974-982.
 - Wesley RB 2nd, Meng X, Godin D, Galis ZS. Extracellular matrix modulates macrophage functions characteristic to atheroma: collagen type I enhances acquisition of resident macrophage traits by human peripheral blood monocytes in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18(3):432-440.
 - Westermarck J, Kähäri VM. Regulation of matrix metalloproteinase expression in tumor invasion. *FASEB Journal* 1999; 13:781-792.
 - WHO Monica. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. *J Clin Epidemiol* 1988; 41(2):105-114.
 - Wight TN, Kinsella MG, Qwarnström. The role of proteoglycans in cell adhesion, migration and proliferation. *Curr Opin Cell Biol* 1992; 4:793-801.
 - Wight TN. The vascular extracellular matrix. En: Fuster V, Ross R, Topol EJ. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996; 421-440.
 - Wijnberg MJ, Slomp J, Verheijen JH. Immunohistochemical analysis of the plasminogen activation system and the matrix metalloproteinases in normal and atherosclerotic human vessels. *Fibrinolysis and Proteolysis* 1999; 13:252-258.
 - Wilhelm SM, Collier IE, Marmer BL, Eisen AZ, Grant GA, Goldberg GI. SV40-transformed human lung fibroblasts secrete a 92-kDa type IV collagenase which is identical to that secreted by normal human macrophages. *J Biol Chem* 1989; 264(29):17213-17221.
 - Williams JE, Hantgan RR, Hermans J, McDonagh J. Characterization of the inhibition of fibrin assembly by fibrinogen fragment D. *Biochem J* 1981 ; 197(3):661-668.

- Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991; 88(6):1785-1792.
- Woessner JF. The matrix metalloproteinase family. Ed: Parks WC, Mecham RP. *Matrix Metalloproteinases*. Academic Press San Diego 1998, 1-14.
- Wohlwend A, Belin D, Vassalli JD. Plasminogen activator-specific inhibitors produced by human monocytes/macrophages. *J Exp Med* 1987; 165(2):320-339.
- Wolfenstein-Todel C, Mosesson MW. Carboxy-terminal amino acid sequence of a human fibrinogen gamma-chain variant(gamma'). *Biochemistry* 1981; 20(21):6146-6149.
- Wolinsky H, Glagov S. Comparison of abdominal and thoracic aortic medial structure in mammals. Deviation of man from the usual pattern. *Circ Res* 1969; 25(6):677-686.
- Woodhouse PR, Khaw KT, Plummer M, Foley A, Meade TW. Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly:winter infections and death from cardiovascular disease. *Lancet* 1994 ; 343(8895):435-439.
- Woodward M, Lowe GD, Rumley A, Tunstall-Pedoe H, Philippou H, Lane DA, Morrison CE. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers:The Third Glasgow MONICA Survey. II. Relationships to cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. *Br J Haematol* 1997; 97(4):785-797.
- Woodward M, Lowe GD, Rumley A, Tunstall-Pedoe H. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease and mortality in middle-aged men and women. The Scottish Heart Health Study. *Eur Heart J* 1998; 19(1):55-62.
- Xiao Q, Danton MJ, Witte DP, Kowala MC, Valentine MT, Degen JL. Fibrinogen deficiency is compatible with the development of atherosclerosis in mice. *J Clin Invest* 1998; 101(5):1184-1194.
- Yamanaka H, Makino K, Takizawa M, Nakamura H, Fujimoto N, Moriya H, Nemori R, Sato H, Seiki M, Okada Y. Expression and tissue localization of membrane-types 1, 2, and 3 matrix metalloproteinases in rheumatoid synovium. *Lab Invest* 2000; 80(5):677-687.
- Yamashita K, Mori M, Shiraishi T, Shibuta K, Sugimachi K. Clinical significance of matrix metalloproteinase-7 expression in esophageal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2000; 6(3):1169-1174.
- Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O'Brien JR, Whitehead PJ, Elwood PC. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation* 1991; 83(3):836-844.
- Yoffey J, Courtice F. *Lymphatics, lymph and lymphomyeloid complex*. Ed: Ac Press, London 1970.
- Yu WH, Woessner JF Jr. Heparan sulfate proteoglycans as extracellular docking molecules for matrix metalloproteinase 7. *J Biol Chem* 2000; 275(6):4183-4191.
- Yurchenco PD, Schittny JC. Molecular architecture of basement membranes. *FASEB J* 1990; 4:1577-1590.
- Zempo N, Kenagy RD, Au YP, Bendeck M, Clowes MM, Reidy MA, Clowes AW. Matrix metalloproteinases of vascular wall cells are increased in balloon-injured rat carotid artery. *J Vasc Surg*. 1994; 20(2):209-217.
- Zempo N, Koyama N, Kenagy RD, Lea HJ, Clowes AW. Regulation of vascular smooth muscle cell migration and proliferation in vitro and in injured rat arteries by a synthetic matrix metalloproteinase inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16(1):28-33.
- Zhang Y, Cliff WJ, Schoebl GI, Higgins G. Plasma protein insudation as an index of early coronary atherogenesis. *Am J Pathol* 1993a; 143(2):496-506.

-
- Zhang Y, Cliff WJ, Schoefl GI, Higgins G. Immunohistochemical study of intimal microvessels in coronary atherosclerosis. *Am J Pathol* 1993b; 143(1):164-172.