

Relación entre el sistema fibrinolítico y las enfermedades neurológicas

María Ascensión Zea, Pedro Emilio Bermejo, Francisco Carrillo

Introducción. El sistema fibrinolítico, o sistema del plasminógeno, se compone de una serie de moléculas que convierten el plasminógeno en su forma activa plasmina, la cual es capaz de participar en múltiples procesos fisiopatológicos.

Objetivo. Realizar una revisión de la bibliografía y analizar la relación entre el sistema fibrinolítico y las enfermedades neurológicas y sus posibles implicaciones terapéuticas al respecto.

Desarrollo. El sistema fibrinolítico se ha involucrado en muy diversas patologías. Aunque tradicionalmente se pensaba que su relación con las enfermedades neurológicas era escasa, en los últimos años se han establecido importantes nexos de unión. De esta forma, el sistema fibrinolítico parece estar involucrado no solamente en enfermedades cerebrovasculares, sino también en la epilepsia, enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, enfermedades de perfil inflamatorio, como la esclerosis múltiple, alteraciones del sistema dopaminérgico, trastornos del aprendizaje o enfermedades del sistema nervioso periférico. Diferentes genotipos de los componentes de este sistema se han mostrado como factores protectores o de riesgo para el desarrollo de estas enfermedades, y la información acumulada a este respecto está aumentando sustancialmente.

Conclusiones. Un mayor conocimiento de las relaciones entre el sistema fibrinolítico con las enfermedades neurológicas podría aclarar ciertos puntos sobre su fisiopatología y también suponer futuras líneas de prevención y tratamiento.

Palabras clave. Activador tisular del plasminógeno. Coagulación sanguínea. Epilepsia. Esclerosis múltiple. Fibrinógeno. Ictus. Inhibidor del activador del plasminógeno. Plasminógeno.

Introducción

El sistema fibrinolítico, también llamado del plasminógeno, está compuesto por una serie de moléculas que en última instancia convierten una proenzima inactiva llamada plasminógeno en su forma activa plasmina, la cual es capaz de participar en múltiples procesos fisiopatológicos.

Cuando el plasminógeno se convierte en plasmina, actúa como una serinproteasa, cortando el extremo C-terminal de los residuos de lisina y arginina. De esta forma, la plasmina es capaz de realizar su función, degradar la fibrina y activar, entre otras moléculas, las metaloproteasas (MMP) de la matriz extracelular. Debido a estas funciones, el sistema fibrinolítico está implicado en múltiples procesos fisiopatológicos, como las enfermedades vasculares, la inflamación o el síndrome metabólico.

Aunque tradicionalmente se pensaba que el papel del sistema fibrinolítico en las enfermedades neurológicas era escaso y limitado a los eventos vasculares, en los últimos años se han establecido importantes nexos de unión entre varios de los componentes de este sistema y determinados procesos

fisiopatológicos del sistema nervioso central, como la remodelación de la matriz extracelular o el crecimiento y la migración celular [1]. Por ello, parece que el sistema fibrinolítico no está involucrado únicamente en la patología cerebrovascular como se pensaba inicialmente, sino también en otras, como la epilepsia, la demencia de tipo Alzheimer, las enfermedades de carácter inflamatorio, como la esclerosis múltiple, o las neoplasias.

El objetivo de este artículo consiste en analizar la relación entre el sistema fibrinolítico y las enfermedades neurológicas y las posibles implicaciones terapéuticas al respecto.

Relación entre el sistema fibrinolítico y las enfermedades cerebrovasculares

El conjunto de reacciones del sistema fibrinolítico constituye la vía proteolítica más importante de la trombólisis. Por ello se utiliza la infusión intravenosa de los activadores del plasminógeno (activador tisular del plasminógeno recombinante) y sus derivados para lisar los trombos y restituir el

Servicio de Neurología; Hospital del Henares; Coslada, Madrid (M. Zea). Servicio de Neurología; Hospital Universitario Puerta de Hierro; Majadahonda, Madrid (P.E. Bermejo). Servicio de Neurología; Hospital Universitario de Canarias; La Laguna, Tenerife, España (F. Carrillo).

Correspondencia:

Dra. Marian Zea Sevilla. Servicio de Neurología. Hospital del Henares. Marie Curie, s/n. E-28822 Coslada (Madrid).

E-mail:

marzea@hotmail.com

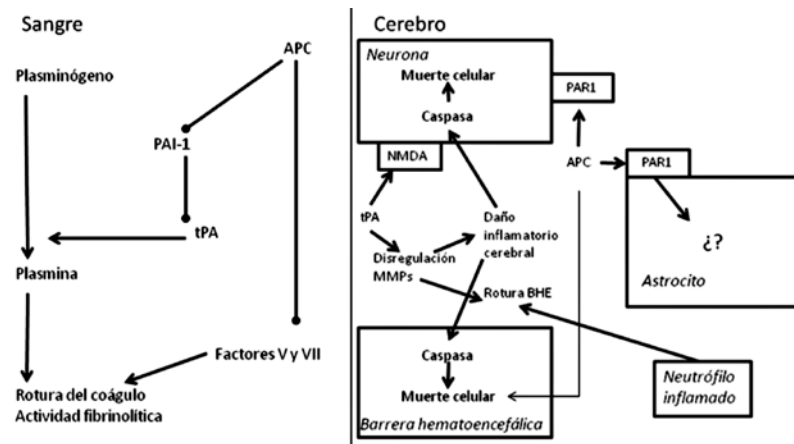
Aceptado tras revisión externa: 08.03.10.

Cómo citar este artículo:

Zea M, Bermejo PE, Carrillo F. Relación entre el sistema fibrinolítico y las enfermedades neurológicas. Rev Neurol 2010; 51: 295-301.

© 2010 Revista de Neurología

Figura. Acción dual del sistema del plasminógeno en las enfermedades cerebrovasculares.



flujo sanguíneo tanto en el miocardio como en el cerebro.

El activador tisular del plasminógeno (tPA) endógeno favorece la trombólisis, la restitución del flujo sanguíneo y las posibilidades de recuperación del tejido cerebral en penumbra isquémica, pero la rotura de la barrera hematoencefálica de la zona isquémica permite el paso de tPA plasmático en altas concentraciones al sistema nervioso central, donde puede tener un efecto perjudicial para el parénquima cerebral. Esto se debe a la acción directa del tPA sobre la transmisión glutamatérgica, por su capacidad para unirse a los receptores glutamatérgicos NMDA (N-metil-D-aspartato) [2] y a la posible activación de otras MMP de la matriz extracelular, como la MMP-9, que favorecen el daño en la barrera hematoencefálica. Existe, por tanto, una acción dual del tPA, aumentando el daño tisular al activar los receptores NMDA y las proteasas de la matriz extracelular, y disminuyéndolo al limitar el tiempo de isquemia al disolver el trombo (Figura).

Las anomalías de varios de los principales componentes del sistema fibrinolítico se han relacionado con un mayor o menor riesgo de ictus. Estos estudios sugieren que la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), la concentración de tPA y el tiempo de lisis de los coágulos de fibrina predicen la probabilidad de acontecimientos vasculares futuros [3,4].

Genotipo de PAI-1 y enfermedad cerebrovascular

El PAI-1, denominado recientemente serpina E1, es

capaz de inhibir al tPA y al activador del plasminógeno tipo urocinasa (uPA), lo que bloquea la conversión de plasminógeno a plasmina. Además, el PAI-1 podría contribuir a desarrollar arterioesclerosis, debido a la activación del sistema de las MMP de la matriz extracelular. En relación con ello, se han observado cifras elevadas de PAI-1 en situaciones clínicas relacionadas con fenómenos trombóticos, mientras que el déficit de PAI-1 puede presentarse con fenómenos hemorrágicos.

El PAI-1 lo producen varios tipos celulares, entre los que se incluyen las células endoteliales, los hepatocitos, las células musculares lisas, los adipocitos y las plaquetas. En condiciones patológicas, existen otros tejidos capaces de secretar PAI-1, como las células tumorales o las endoteliales en respuesta a citocinas inflamatorias.

El gen del PAI-1 se localiza en la región q21.3-q22 del cromosoma 7 [5], y sus diferentes polimorfismos aumentan o disminuyen las concentraciones plasmáticas del PAI-1, lo que puede favorecer o dificultar el desarrollo de enfermedades cerebrovasculares. Estas cifras de PAI-1 están, a su vez, reguladas por las concentraciones plasmáticas de otras sustancias, como los triglicéridos, la insulina, la trombina y determinadas citocinas, como la IL-1 [6,7]

Si bien la relación entre el sistema fibrinolítico y las enfermedades cerebrovasculares es la más conocida, aún existe controversia respecto al papel de los diferentes alelos del gen del PAI-1 [7-14]. Varios estudios [10,15] sugieren que los sujetos con el polimorfismo 4G/4G presentan una reducción del riesgo de sufrir un ictus respecto a aquellos con el polimorfismo 5G/5G. De hecho, si se toma como referencia al genotipo 5G/5G, la *odds ratio* de sufrir un ictus para el genotipo 4G/4G es de 0,66 y de 0,73 para los sujetos heterocigóticos 4G/5G [10]. Otro estudio reciente examinó 112 polimorfismos de 71 genes potencialmente asociados al infarto de miocardio y encontró datos a favor de que el alelo 5G del PAI-1 sea un factor de riesgo para el desarrollo de infarto de miocardio en mujeres [16]. Todo ello sugiere que el alelo 5G del gen del PAI-1 es un factor de riesgo para el desarrollo de fenómenos trombóticos.

Genotipo de tPA y enfermedad cerebrovascular

El tPA es capaz de convertir el plasminógeno en plasmina y favorecer la lisis de trombos, por lo que parece lógico que las alteraciones del tPA o determinados polimorfismos de su gen se asocien a una mayor o menor probabilidad de sufrir enfermedades cerebrovasculares. Existen varios estudios que sugieren que un aumento de la actividad del tPA puede favo-

recer el desarrollo de ictus tanto isquémicos como hemorrágicos, siendo estos últimos con los que guarda una correlación más estrecha, lo cual se ha asociado a una posible disfunción endotelial favorecida por las altas concentraciones de tPA [13].

El gen del tPA se localiza en el cromosoma 8p12-p11.2 y, al igual que en el caso del PAI-1, se han descrito polimorfismos con mayor susceptibilidad para el desarrollo de enfermedad cerebrovascular. Se ha sugerido que los sujetos con al menos un alelo D del gen del tPA presentan un riesgo casi dos veces superior de sufrir un ictus que aquéllos que no son portadores. Además, este alelo parece ser más prevalente en los pacientes con ictus de origen criptogénico que en aquéllos con ictus de causa conocida [17,18]. Por otro lado, el polimorfismo I/D se ha relacionado con un mayor riesgo de sufrir infarto de miocardio [19]. Otros estudios similares no han apoyado esta asociación [20,21].

Relación entre el sistema fibrinolítico y el sistema dopaminérgico

La dopamina participa en diversas funciones cerebrales y tiene un papel fundamental en el desarrollo de las adicciones. El sistema dopaminérgico mesolímbico envía proyecciones a la amígdala y condiciona las respuestas relacionadas con el consumo de ciertas sustancias, lo que explica la dependencia a distintos fármacos, alcohol y ciertas drogas [22,23].

Recientemente se han descrito varias asociaciones entre el sistema fibrinolítico y el dopaminérgico. Por un lado, el plasminógeno incrementa en cultivos neuronales la recaptación de dopamina y el contenido intracelular de ésta [24]. Por otro lado, se ha descrito una relación entre el sistema activador del plasminógeno y la liberación y síntesis de dopamina en el núcleo *accumbens* del estriado ventral. Esta relación se puso de manifiesto al realizar microinyecciones de PAI-1, tPA y plasmina en el núcleo *accumbens* [25]. Según este estudio, las microinyecciones de PAI-1 reducen los niveles de dopamina, mientras que las de tPA y las de plasmina potencian su síntesis. Por otro lado, el tratamiento con morfina parece incrementar los niveles del PAI-1 en el núcleo *accumbens*.

De estos estudios surge la hipótesis de que el sistema fibrinolítico esté involucrado en la regulación del sistema dopaminérgico y que la interacción entre ambos sistemas pudiera tener lugar en varios niveles. Por un lado, el tPA parece unirse al receptor dopaminérgico D₁ [25], y, por otro, la plasmina podría facilitar la degradación de determinadas proteí-

nas de la matriz extracelular, como la laminina, localizada en las sinapsis y en las zonas activas de los canales de calcio, lo que provocaría un incremento de los niveles intracelulares de calcio y favorecería la despolarización desencadenada por la dopamina.

Relación entre el sistema fibrinolítico y el abuso de fármacos

Uno de los aspectos más interesantes del sistema dopaminérgico consiste en su implicación en los mecanismos de dependencia y adicción. El circuito involucrado parece ser la vía mesolímbica dopaminérgica que se proyecta desde el núcleo ventral del tálamo al núcleo *accumbens*.

El tPA y la plasmina parecen desempeñar un papel importante en la dependencia del consumo crónico de morfina y anfetaminas. El mecanismo es incierto, pero parece relacionarse con una menor expresión de tPA tras el consumo crónico de morfina en determinadas zonas cerebrales, como la corteza frontal, el núcleo *accumbens*, el estriado y el hipocampo [26]. También parecen estar involucrados los cambios sinápticos provocados por la degradación que la plasmina lleva a cabo sobre determinadas proteínas de la matriz extracelular, como la laminina [27].

Recientemente, Iwata et al [26] no encontraron ninguna relación significativa entre determinados polimorfismos de los genes del sistema fibrinolítico y la probabilidad de padecer un trastorno por abuso de metaanfetaminas.

Relación entre el sistema fibrinolítico y el abuso de alcohol

En la dependencia al etanol intervienen múltiples receptores presentes en distintas áreas cerebrales como el hipotálamo o las amígdalas. Entre ellos destacan los receptores NMDA, a los que se une el tPA a través de la subunidad NR2B y modula su actividad [28]. Además el etanol debe actuar sobre otros sistemas de neurotransmisores para explicar los múltiples efectos derivados de su consumo y abstinencia, como las alucinaciones, el temblor o las crisis epilépticas.

La sobreestimulación de los receptores NMDA por un consumo elevado de alcohol generaría una despolarización neuronal y una posterior liberación de tPA. Esto daría lugar a una retroalimentación positiva sobre los receptores NMDA, generando la fosforilación de la subunidad NR2B y activando a la cinasa ERK1/2, lo cual lleva a un conjunto de cambios intracelulares que disminuye la producción de receptores [29]. Lo contrario, la supresión brusca

de alcohol, incrementaría la producción de receptores mediados por el tPA, lo que probablemente desencadenaría gran parte de los síntomas que genera la privación alcohólica.

Relación entre el sistema fibrinolítico y la enfermedad de Alzheimer

Junto al tPA, el uPA también interviene en la conversión del plasminógeno en plasmina [30], relacionada recientemente con la degradación de la proteína amiloide. El uPA, además, es capaz de activar determinadas proteasas capaces de lisar la fibrina y otros sustratos. Estudios *in vivo* e *in vitro* han implicado al uPA en el metabolismo de la proteína precursora de amiloide, la proteína β -amiloide $A\beta_{42}$ [31-34], cuya presencia está bien documentada en la enfermedad de Alzheimer. De hecho, determinadas mutaciones del gen *PLAU*, codificador de uPA, se han relacionado con el inicio más tardío de la enfermedad de Alzheimer.

Por otro lado, estudios *in vitro* han mostrado que el péptido amiloide $A\beta$, el principal componente de las placas seniles, puede estimular la expresión del tPA [35,36], aumentando la producción de plasmina y, con ello, la subsiguiente degradación del $A\beta$ [37,38]. Otros estudios *in vivo* [39,40] también han relacionado al sistema fibrinolítico con el aclaramiento del péptido amiloide $A\beta$. Estos hallazgos sugieren que el tPA, a través de la generación de plasmina, pudiera suponer una nueva línea de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Relación entre el sistema fibrinolítico y la epilepsia

Qian et al [41], tras realizar estudios en cerebros de ratón, mostraron que una hora después de provocar una crisis epiléptica por la administración de pentilinetetrazol, se inducía la expresión de tPA en el hipocampo. Una década después, Yepes y Lawrence [42] mostraron que a los 10 minutos de inyectar en la amígdala kainato, un potente análogo del glutamato que genera una masiva despolarización y muerte neuronal, aumentaba la actividad del tPA y de las neuroserpinas (moléculas inhibidores de las serinproteasas secretadas por los axones), y se producía una crisis focal con generalización posterior. Sin embargo, al inyectar sobre el hipocampo neuroserpinas previamente a la administración del kainato, se bloqueaba la progresión y generalización de las crisis. Este hallazgo ha sugerido que el

tPA participa en la generalización, pero no en la inducción, de las crisis epilépticas, y aunque el mecanismo por el que el tPA actúa en esta propagación no se conoce, podría estar mediado a través de la subunidad NR2B de los receptores NMDA.

Relación entre el sistema del plasminógeno y la esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple es otra de las enfermedades del sistema nervioso que se ha relacionado recientemente con alteraciones del sistema fibrinolítico [43]. Existen varios mecanismos de acción por los que este sistema pueda influir en el desarrollo de esta enfermedad:

- El sistema fibrinolítico facilita la desmielinización. Esto se lleva a cabo a través de la plasmina, que es capaz de degradar la proteína básica de la mielina [44] mediante la activación de la cascada de las MMP [45].
- El sistema fibrinolítico es capaz de incrementar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, lo que se traduce en una mayor capacidad de las células inflamatorias para atravesarla y dar lugar a lesiones en el sistema nervioso central [46].
- Varios componentes del sistema del plasminógeno pueden promover la muerte neuronal por apoptosis a través de la activación de los receptores glutamatérgicos de los oligodendrocitos, lo que podría influir en la degeneración celular asociada a la esclerosis múltiple [47].
- El sistema del plasminógeno podría contribuir a la regeneración neuronal, al disminuir los depósitos locales de fibrina [48,49] y al promover la migración de los progenitores de los oligodendrocitos a través de la matriz extracelular [50].

Sobre la base de lo anteriormente expuesto, se han medido las concentraciones de diversos componentes del sistema fibrinolítico en plasma y en líquido cefalorraquídeo para intentar predecir la posibilidad de desarrollar esclerosis múltiple. Mientras que la medición del PAI-1 sólo arroja datos contradictorios [51], la de tPA ha evidenciado concentraciones significativamente superiores en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con esclerosis múltiple que en los pacientes controles [52,53].

En cuanto a los estudios genéticos, se ha sugerido que el polimorfismo 5G/5G del PAI-1, asociado a niveles inferiores de PAI-1, supone un factor de riesgo para el desarrollo de esclerosis múltiple [54], mientras que el polimorfismo 4G/4G supone un factor protector para dicha enfermedad [55,56].

Relación entre el sistema fibrinolítico y los trastornos del aprendizaje

El tPA se presenta en altas concentraciones durante la etapa embrionaria y neonatal, especialmente en las células capaces de migrar, como las cerebelosas de Purkinje y granulares, lo que sugiere un posible papel del tPA en la migración neuronal en estas etapas del desarrollo.

Existen distintas regiones cerebrales relacionadas con el aprendizaje y, de todas ellas, el cerebelo y el hipocampo son de las que están más implicadas, y ambas presentan una amplia expresión del tPA. En los modelos animales de aprendizaje, en la etapa posnatal se ha observado una sobreexpresión del ARN mensajero del tPA en el cerebelo y en el hipocampo [41,57]. Además, en estos modelos también se ha objetivado un aumento y remodelación de las sinapsis en la corteza cerebelosa [58], de la activación de la vía aferente de las fibras musgosas a los gránulos cerebelosos [59], y de la síntesis de nuevas proteínas que producen cambios estructurales de las conexiones sinápticas [60].

A pesar de que el papel del tPA en la memoria es aún desconocido, parece estar implicado en su consolidación a largo plazo. Tampoco se conoce el papel del tPA en los trastornos del aprendizaje en humanos, pero, dados los hallazgos obtenidos en modelos animales, el estudio del sistema fibrinolítico podría suponer una nueva línea de investigación en este tipo de pacientes.

Relación entre el sistema fibrinolítico y el sistema nervioso periférico

Estudios recientes han puesto de manifiesto la estrecha relación entre las proteínas de la matriz extracelular, las propiedades biológicas de las células de Schwann y las capacidades de crecimiento y regeneración del nervio periférico [61]. Entre los factores capaces de activar la proliferación de las células de Schwann, destacan los derivados de las proteínas de la matriz extracelular [62], en especial la laminina [63], y las integrinas β_1 , componentes de los receptores de las lamininas [64]. Por ello, los cambios en el fibrinógeno y alteraciones en las proteínas de la matriz extracelular parecen inherentes al daño axonal.

Cuando un nervio sufre una agresión, se altera su vascularización y se provoca una extravasación de fibrinógeno que da lugar a depósitos de fibrina [65]. La eliminación de dichos depósitos se ha relacionado con la regeneración nerviosa en diversos modelos animales de lesión del nervio ciático [66,67]. En

estos modelos se ha objetivado un aumento del tPA y de la actividad proteolítica de la plasmina, lo cual podría producir una fibrinólisis que favoreciese la regeneración de la lesión.

La fibrina interviene en los procesos de regeneración y de remielinización del nervio periférico a través de la proliferación de las células de Schwann, de la fosforilación extracelular y al regular la expresión de fibronectina y de los receptores de neurotropina. Así pues, tras la degeneración y eliminación por los macrófagos de la porción distal del axón dañado, las células de Schwann migran a través de las proteínas de la matriz extracelular y facilitan la regeneración del nervio dañado [68]. Posteriormente, en la proximidad de los nuevos axones, las células de Schwann proliferan y se diferencian, mielinizando el axón [69,70]. Además, la inyección intratecal de un inhibidor del tPA disminuye la hiperalgesia térmica que se sucede a la lesión del nervio ciático, hallazgo que sugiere que el aumento del tPA en el ganglio dorsal media en la hipersensibilidad y, por tanto, podría representar un posible mecanismo del dolor neuropático [71].

Conclusiones

A pesar de que la relación entre el sistema fibrinolítico y las enfermedades neurológicas parecía incluir únicamente a las enfermedades cerebrovasculares, los últimos estudios han puesto de manifiesto un importante papel de este sistema en otras patologías, como la epilepsia, las adicciones, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple, los trastornos del aprendizaje o las alteraciones del sistema nervioso periférico. Un mayor conocimiento de las relaciones entre el sistema fibrinolítico con estas enfermedades podría no solamente aclarar ciertos puntos sobre su fisiopatología, sino también suponer futuras líneas de prevención y tratamiento.

Bibliografía

1. Collen D. The plasminogen (fibrinolytic) system. *Thromb Haemost* 1999; 82: 259-70.
2. Samson AL, Nevin ST, Croucher D, Niego B, Daniel PB, Weiss TW, et al. Tissue-type plasminogen activator requires a co-receptor to enhance N-methyl-D-aspartate receptor function. *J Neurochem* 2008; 107: 1091-101.
3. Ridker PM, Baker MT, Hennekens CH, Stampfer MJ, Vaughan DE. Alu-repeat polymorphism in the gene coding for tissue-type plasminogen activator (t-PA) and risks of myocardial infarction among middle-aged men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1687-90.
4. Ridker PM. Intrinsic fibrinolytic capacity and systemic inflammation: novel risk factors for arterial thrombotic disease. *Haemostasis* 1997; 27: 2-11.
5. Klinger KW, Winqvist R, Riccio A, Andreassen PA, Sartorio R, Nielsen LS, et al. Plasminogen activator inhibitor type 1

- gene is located at region q21.3-q22 of chromosome 7 and genetically linked with cystic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 84: 8548-52.
6. Mansfield MW, Strickland MH, Grant PJ. Environmental and genetic factors in relation to elevated circulating levels of plasminogen activator inhibitor-1 in Caucasian patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Thromb Haemost* 1995; 74: 842-7.
 7. Takada A, Takada Y, Urano T. The physiological aspects of fibrinolysis. *Thromb Res* 1994; 76: 1-31.
 8. Catto AJ, Carter AM, Strickland M, Bamford JM, Davies JA, Grant PJ. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphism and levels in subjects with cerebrovascular disease. *Thromb Haemost* 1997; 77: 730-4.
 9. Matsubara Y, Murata M, Isshiki I, Watanabe R, Zama T, Watanabe G, et al. Genotype frequency of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G polymorphism in healthy Japanese males and its relation to PAI-1 levels. *Int J Hematol* 1999; 69: 43-7.
 10. Elbaz F, Cambien P, Amarencu M, Roest Y, Van der Schouw DE, Grobbee MJ, et al. Plasminogen activator inhibitor genotype and brain infarction response. *Circulation* 2001; 103: 13-4.
 11. Endler G, Lalouschek W, Exner M, Mitterbauer G, Haring D, Mannhalter C. The 4G/4G genotype at nucleotide position -675 in the promoter region of the plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) gene is less frequent in young patients with minor stroke than in controls. *Br J Haematol* 2000; 110: 469-71.
 12. Bang CO, Park HK, Ahn MY, Shin HK, Hwang KY, Hong YH. 4G/5G polymorphism of plasminogen activator inhibitor gene and insertion/deletion polymorphism of the tissue-type plasminogen activator gene in atherothrombotic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11: 294-9.
 13. Francis CW. Plasminogen activator inhibitor-1 levels and polymorphisms. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 1401-4.
 14. Reiner AP, Schwartz SM, Frank MB, Longstreth WT, Hindorff LA, Teramura G, et al. Polymorphism of coagulation factor XIII subunit A and risk of nonfatal hemorrhagic stroke in young white women. *Stroke* 2001; 32: 2580-7.
 15. Roest M, Banga JD. Editorial comment –genetic make-up for increased PAI-1 expression protects against stroke. *Stroke* 2003; 34: 2828-9.
 16. Hindorff LA, Schwartz SM, Siscovick DS, Psaty BM, Longstreth WT, Reiner AP. The association of PAI-1 promoter 4G/5G insertion/deletion polymorphism with myocardial infarction and stroke in young women. *J Cardiovasc Risk* 2002; 9: 9131-7.
 17. Austin H, Chimowitz MI, Hill HA, Chaturvedi S, Wechsler LR, Wityk RJ, et al. Cryptogenic stroke in relation to genetic variation in clotting factors and other genetic polymorphisms among young men and women. *Stroke* 2002; 33: 2762-8.
 18. Lijnen HR, Collen D. Matrix metalloproteinase system deficiencies and matrix degradation. *Thromb Haemost* 1999; 82: 837-45.
 19. Van der Bom JG, De Knijff P, Haverkate F, Bots ML, Meijer P, De Jong PT, et al. Tissue plasminogen activator and risk of myocardial infarction: the Rotterdam study. *Circulation* 1997; 95: 2623-7.
 20. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ, Manson JE, Vaughan DE. Prospective study of endogenous tissue plasminogen activator and risk of stroke. *Lancet* 1994; 343: 940-3.
 21. Hooper WC, Lally C, Austin H, Renshaw M, Dilley A, Wenger NK, et al. The role of tPA and PAI-1 4G/5G polymorphisms in African-American adults with a diagnosis of myocardial infarction or venous thromboembolism. *Thromb Res* 2000; 99: 223-30.
 22. Corominas M, Roncero C, Bruguera E, Casas M. Sistema dopaminérgico y adicciones. *Rev Neurol* 2007; 44: 23-31.
 23. Contreras M, Ceric F, Torrealba F. El lado negativo de las emociones: la adicción a drogas de abuso. *Rev Neurol* 2008; 47: 471-6.
 24. Nagata K, Nakajima K, Kohsaka S. Plasminogen promotes the development of rat mesencephalic dopaminergic neurons in vitro. *Brain Res Dev Brain Res* 1993; 75: 31-7.
 25. Nagai T, Kamei H, Ito M, Hashimoto K, Takuma K, Nabeshima T, et al. Modification by the tissue plasminogen activator-plasmin system of morphine-induced dopamine release and hyperlocomotion, but not anti-nociceptive effect in mice. *J Neurochem* 2005; 93: 1272-9.
 26. Iwata N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, et al. No association is found between the candidate genes of t-PA/plasminogen system and Japanese methamphetamine-related disorder: a collaborative study by the Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1025: 34-8.
 27. Fukakusa A, Nagai T, Mizoguchi H, Otsuka N, Kimura H, Kamei H, et al. Role of tissue plasminogen activator in the sensitization of methamphetamine-induced dopamine release in the nucleus accumbens. *J Neurochem* 2008; 105: 436-44.
 28. Nicole O, Docagne F, Ali C, Margail I, Carmeliet P, MacKenzie E, et al. The proteolytic activity of tissue-plasminogen activator enhances NMDA receptor-mediated signaling. *Nat Med* 2001; 7: 59-64.
 29. Pawlak R, Rao BS, Melchor JP, Chattarji S, McEwen B, Strickland S. Tissue plasminogen activator and plasminogen mediate stress-induced decline of neuronal and cognitive functions in the mouse hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 18201-6.
 30. Finckh U, Van Hadeln K, Muller-Thomsen T, Alberici A, Binetti G, Hock C, et al. Association of late-onset Alzheimer disease with a genotype of PLAU, the gene encoding urokinase-type plasminogen activator on chromosome 10q22.2. *Neurogenetics* 2003; 4: 213-5.
 31. Tucker HM, Kihiko M, Caldwell JN, Wright S, Kawarabayashi T, Price D, et al. The plasmin system is induced by and degrades amyloid-beta aggregates. *J Neurosci* 2000; 20: 3937-46.
 32. Tucker HM, Kihiko M, Wright S, Rydel RE, Estus S. Tissue plasminogen activator requires plasminogen to modulate amyloid-beta neurotoxicity and deposition. *J Neurochem* 2000; 75: 2172-7.
 33. Belorgey D, Sharp LK, Crowther DC, Onda M, Johansson J, Lomas DA. Neuroserpin Portland (Ser52Arg) is trapped as an inactive intermediate that rapidly forms polymers: implications for the epilepsy seen in the dementia FENIB. *Eur J Biochem* 2004; 271: 3360-7.
 34. Ertekin-Taner N, Ronald J, Feuk L, Prince J, Tucker M, Younkin L, et al. Elevated amyloid β protein (A β 42) and late onset Alzheimer's disease are associated with single nucleotide polymorphisms in the urokinase-type plasminogen activator gene *Hum Mol Genet* 2005; 14: 447-60.
 35. Kingston IB, Castro MJ, Anderson S. In vitro stimulation of tissue-type plasminogen activator by Alzheimer amyloid beta-peptide analogues. *Nat Med* 1995; 1: 138-42.
 36. Wnendt S, Wetzels I, Gunzler WA. Amyloid beta peptides stimulate tissue-type plasminogen activator but not recombinant prourokinase. *Thromb Res* 1997; 85: 217-24.
 37. Ledesma MD, Da Silva JS, Crassaerts K, Delacourte A, De Strooper B, Dotti CG. Brain plasmin enhances APP alpha-cleavage and Abeta degradation and is reduced in Alzheimer's disease brains. *EMBO Rep* 2000; 1: 530-5.
 38. Ledesma MD, Abad-Rodríguez J, Galván C, Biondi E, Navarro P, Delacourte A, et al. Raft disorganization leads to reduced plasmin activity in Alzheimer's disease brains. *EMBO Rep* 2003; 4: 1190-6.
 39. Melchor JP, Pawlak R, Strickland S. The tissue plasminogen activator-plasminogen proteolytic cascade accelerates amyloid-beta (Abeta) degradation and inhibits Abeta-induced neurodegeneration. *J Neurosci* 2003; 23: 8867-71.
 40. Melchor JP, Pawlak R, Chen Z, Strickland S. The possible role of tissue-type plasminogen activator (tPA) and tPA blockers in the pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci* 2003; 20: 287-9.
 41. Qian Z, Gilbert ME, Colicos MA, Kandel ER, Kuhl D. Tissue plasminogen activator is induced as an immediate-early gene during seizure, kindling and long-term potentiation. *Nature* 1993; 361: 453-6.
 42. Yepes M, Lawrence DA. New functions for an old enzyme:

- nonhemostatic roles for tissue-type plasminogen activator in the central nervous system. *Exp Biol Med* (Maywood) 2004; 229: 1097-104.
43. Lu W, Bhasin M, Tsirka SE. Involvement of tissue plasminogen activator in onset and effector phases of experimental allergic encephalomyelitis. *J Neurosci* 2002; 22: 10781-9.
 44. Cammer W, Bloom BR, Norton WT, Gordon S. Degradation of basic protein in myelin by neutral proteases secreted by stimulated macrophages: a possible mechanism of inflammatory demyelination. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1978; 75: 1554-8.
 45. Cuzner ML, Opdenakker G. Plasminogen activators and matrix metalloproteinases, mediators of extracellular proteolysis in inflammatory demyelination of the central nervous system. *J Neuroimmunol* 1999; 94: 1-14.
 46. Paterson PY, Koh CS, Kwaan HC. Role of the clotting system in the pathogenesis of neuroimmunologic disease. *Fed Proc* 1987; 46: 91-6.
 47. Pitt D, Werner P, Raine C. Glutamate excitotoxicity in a model of multiple sclerosis. *Nat Med* 2000; 6: 67-70.
 48. Herbert CB, Bittner GD, Hubbell JA. Effects of fibrinolysis on neurite growth from dorsal root ganglia cultured in two- and three-dimensional fibrin gels. *J Comp Neurol* 1996; 365: 380-91.
 49. Akassoglou K, Kombrinck KW, Degen JL, Strickland S. Tissue plasminogen activator-mediated fibrinolysis protects against axonal degeneration and demyelination after sciatic nerve injury. *J Cell Biol* 2000; 149: 1157-66.
 50. Uhm JH, Dooley NP, Oh LY, Yong VW. Oligodendrocytes utilize a matrix metalloproteinase, MMP-9, to extend processes along an astrocyte extracellular matrix. *Glia* 1998; 22: 53-63.
 51. Onodera H, Nakashima I, Fujihara K, Nagata T, Itoyama Y. Elevated plasma level of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Tohoku J Exp Med* 1999; 189: 259-65.
 52. Akenami FO, Siren V, Koskiniemi M, Siimes MA, Teravainen H, Vaehri A. Cerebrospinal fluid activity of tissue plasminogen activator in patients with neurological diseases. *J Clin Pathol* 1996; 49: 577-80.
 53. Teesalu T, Kulla A, Asser T, Koskiniemi M, Vaehri A. Tissue plasminogen activator as a key effector in neurobiology and neuropathology. *Biochem Soc Trans* 2002; 30: 183-9.
 54. Luomala M, Elovaara I, Ukkonen M, Koivula T, Lehtimäki T. Plasminogen activators inhibitor 1 gene and risk of MS in women. *Neurology* 2000; 54: 1862-4.
 55. Lovrecic L, Ristić S, Starcević-Cizmarević N, Brajenović-Milić B, Jazbec SS, Sepčić J, et al. PAI and TPA gene polymorphisms in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 243-7.
 56. Zea-Sevilla MA. Polimorfismos genéticos, alteraciones del sistema fibrinolítico y la enfermedad desmielinizante. La Laguna: Universidad de La Laguna; 2009.
 57. Seeds NW, Williams BL, Bickford PC. Tissue plasminogen activator induction in Purkinje neurons after cerebellar motor learning. *Science* 1995; 270: 1992-4.
 58. Black JE, Isaacs KR, Anderson BJ, Alcántara AA, Greenough WT. Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 5568-72.
 59. Hesslow G, Svensson P, Ivarsson M. Learned movements elicited by direct stimulation of cerebellar mossy fiber afferents. *Neuron* 1999; 24: 179-85.
 60. Bailey CH, Kandel ER. Structural changes accompanying memory storage. *Annu Rev Physiol* 1993; 55: 397-426.
 61. Silver J, Miller JH. Regeneration beyond the glial scar. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 146-56.
 62. Jessen KR, Mirsky R. Developmental regulation in the Schwann cell lineage. *Adv Exp Med Biol* 1999; 468: 3-12.
 63. Chen ZL, Strickland S. Laminin gamma1 is critical for Schwann cell differentiation, axon myelination, and regeneration in the peripheral nerve. *J Cell Biol* 2003; 163: 889-99.
 64. Feltri ML, Graus-Porta D, Previtali SC, Nodari A, Migliaiavacca B, Casetti A, et al. Conditional disruption of b1 integrin in Schwann cells impedes interactions with axons. *J Cell Biol* 2002; 156: 199-209.
 65. Akassoglou K, Strickland S. Nervous system pathology: the fibrin perspective. *Biol Chem* 2002; 383: 37-45.
 66. Strickland S. Tissue plasminogen activator in nervous system function and dysfunction. *Thromb Haemost* 2001; 86: 138-43.
 67. Akassoglou K, Kombrinck KW, Degen JL, Strickland S. Tissue plasminogen activator-mediated fibrinolysis protects against axonal degeneration and demyelination after sciatic nerve injury. *J Cell Biol* 2000; 149: 1157-66.
 68. Milner R, Wilby M, Nishimura S, Boylen K, Edwards G, Fawcett J, et al. Division of labor of Schwann cell integrins during migration on peripheral nerve extracellular matrix ligands. *Dev Biol* 1997; 185: 215-28.
 69. Kioussi C, Gruss P. Making of a Schwann. *Trends Genet* 1996; 12: 84-6.
 70. Chernousov MA, Carey DJ. Schwann cell extracellular matrix molecules and their receptors. *Histol Histopathol* 2000; 15: 593-601.
 71. Yamanaka H, Obata K, Fukuoka T, Dai Y, Kobayashi K, Tokunaga A, et al. Tissue plasminogen activator in primary afferents induces dorsal horn excitability and pain response after peripheral nerve injury. *Eur J Neurosci* 2004; 19: 93-102.

Relationship between fibrinolytic system and neurological diseases

Introduction. The fibrinolytic system, also named plasminogen system is formed by a group of molecules that transforms plasminogen in its active form plasmine, which is able to participate in a number of pathophysiological processes.

Aim. To carry out a review of the literature and an analysis of the relationship between fibrinolytic system and neurological diseases and its potential therapeutic implications.

Development. The fibrinolytic system has been involved in many different pathologies. Although its role in neurological diseases has always been thought to be scarce, many relations have been recently established. This way, fibrinolytic system seems to be involved not only in cerebrovascular diseases but also in epilepsy, inflammatory diseases such as multiple sclerosis, alterations of the dopaminergic system, learning disorders and several lesions of the peripheral nervous system. Different genotypes of several components of this system have been related as risk or protector factors to the development of these neurological diseases and information to this respect is rapidly increasing.

Conclusions. A better knowledge about the relations between the fibrinolytic system and neurological diseases could clarify several aspects about their pathophysiology and it could suppose future prevention and treatment lines.

Key words. Blood coagulation. Epilepsy. Fibrinogen. Multiple sclerosis. Plasminogen. Plasminogen activator inhibitor. Stroke. Tissue plasminogen activator.