

Coagulación, genética y reestenosis postangioplastia

Miguel García-Ribes, Domingo González-Lamuño, Thierry Colman, Miguel García-Fuentes y José Manuel Revuelta

Unidad de Nutrición y Riesgo Cardiovascular. Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Cantabria.

isquemia miocárdica/ arterioesclerosis/arterias coronarias/ genética/ angioplastia coronaria transluminal percutánea/ estenosis coronaria/ coagulación sanguínea

En las últimas décadas se han identificado diferentes factores relacionados con la estenosis coronaria, cuya manifestación clínica, la cardiopatía isquémica, es la primera causa de muerte en los países desarrollados. Distintos modelos experimentales han contribuido a definir alguno de estos factores, y a comprender la fisiopatología de los sucesos que tienen lugar en la pared arterial durante la formación de la lesión aterosclerótica. Actualmente se están tratando de establecer las bases genéticas relacionadas con este fenómeno, que condicionan las diferentes respuestas individuales ante una misma situación. Dado el papel fundamental de los mecanismos de reparación endotelial en el desarrollo de estas lesiones, los pacientes que sufren un proceso de reestenosis tras ser sometidos a intervenciones de revascularización, son un modelo útil para el estudio de posibles condicionantes genéticos en el desarrollo de la lesión aterosclerótica. Recogemos, de los diferentes trabajos de la bibliografía, aquellos factores genéticos relacionados con los procesos de la formación del coágulo que pueden estar implicados en los fenómenos de reestenosis tras una angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), cuya caracterización podría ayudar a definir la terapéutica más adecuada para cada individuo. Nos referimos a la reciente caracterización de los genes que codifican los receptores de membrana plaquetaria y su relación con el fibrinógeno, a la implicación del factor de la coagulación Xa y del péptido inhibidor del activador del plasminógeno, así como al papel que puede desempeñar la apolipoproteína (a) en los fenómenos de coagulación.

COAGULATION, GENETICS AND REESTENOSIS POST-ANGIOPLASTY

Throughout the last few decades, different factors have been related to coronary stenosis which is clinically evidenced by coronary heart disease, the leading cause of death in developed countries. Different experimental models have contributed towards defining some of these factors, and to an understanding of the physiopathology of the atherosclerotic lesion. The genetic basis related to individual responses to the same event is currently being established. As endothelial injury reparative mechanisms are fundamental in atherosclerosis pathogeny, patients who experiment restenosis after undergoing revascularization procedures are useful human models in the study of these processes. We review from the literature the genetic factors related to thrombus formation, which may be associated with restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty, in order to define the most suitable anticoagulant therapy for each patient. We refer to the recently characterized gene for the platelet receptors and its relationship with fibrinogen, factor Xa, PAI-1, and the involvement of apolipoprotein (a) in the coagulation process.

(*Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 26-30)

Correspondencia: Dr. J.M. Revuelta.
Unidad de Nutrición y Riesgo Cardiovascular (Laboratorio de Pediatría).
Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas.
Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria.
Cardenal Herrera Oria, s/n. 39011 Santander.
N.º de fax: (942) 20 19 03. Correo electrónico /e-mail:
garciami@medi.unican.es

INTRODUCCIÓN

La estenosis coronaria es un proceso de obliteración arterial que condiciona de situaciones de isquemia en los territorios dependientes del vaso afecto, a consecuencia del cual se desarrollan diferentes formas de cardiopatía isquémica que representan en la actualidad

la primera causa de muerte en la mayoría de los países desarrollados¹. Junto a los conocidos factores de riesgo relacionados con los hábitos y estilos de vida (tabaquismo, consumo de alcohol, obesidad, dieta rica en grasas saturadas, sedentarismo, etc.), recientemente comienzan a ser caracterizados factores individuales de predisposición genética que van a permitir una mejor comprensión patogénica del proceso de oclusión coronaria, lo cual a su vez hará posible una individualización del manejo y tratamiento de los pacientes que padecen este tipo de alteraciones.

En la génesis de la cardiopatía isquémica se consideran fundamentalmente dos mecanismos fisiopatológicos que convergen en la obliteración de la luz arterial: en primer lugar, la formación de la placa de aterosclerosis y depósito lipídico y, en segundo lugar, los fenómenos relacionados con la hemostasia y la formación del trombo. Aunque ambos procesos patogénicos están claramente aceptados, la profundización en el conocimiento de sus mecanismos íntimos es complejo, debido al gran número de factores que pueden estar implicados, y a las limitaciones de los estudios en humanos. En este campo, resultan especialmente interesantes los estudios realizados en individuos que sufren un proceso de reestenosis coronaria tras ser sometidos a una intervención de revascularización mediante angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP). Esta complicación, que no es consecuencia directa de las maniobras instrumentales y que no se previene completamente mediante la colocación de los dispositivos intracoronarios tipo *stent*, puede considerarse como un proceso de «aterosclerosis acelerada»². Numerosos estudios experimentales han aportado datos interesantes para la comprensión de los mecanismos que determinan la reestenosis post-ACTP, habiéndose demostrado que a partir de la lesión endotelial consecutiva a la realización de la ACTP, se producen fenómenos de reparación que incluyen agregación plaquetaria, trombosis e inflamación, condicionando una activación de los macrófagos y las células de la capa muscular media³. Este proceso determina la producción local de citocinas y factores de crecimiento⁴ que condicionan, entre otros, la migración de las células musculares desde su localización en la capa media a la íntima, donde modifican su fenotipo, proliferan y comienzan a sintetizar matriz extracelular, hechos que provocan el estrechamiento de la luz arterial.

La patogenia implicada en los procesos de remodelado vascular y de proliferación excesiva de la neoíntima que condicionan la aparición de reestenosis post-ACTP es multifactorial, considerándose que existen factores ambientales y genéticos en una estrecha relación fisiopatológica con la aterosclerosis. El incremento de la incidencia de reestenosis tras ACTP ha sido asociado con múltiples variables tales como el tipo de arteria coronaria afectada, caracterís-

ticas de la región, enfermedades concomitantes como la diabetes mellitus y la angina inestable⁵, tipo de *stent*, factores ambientales como el tabaco o dietas ricas en ácidos grasos saturados, etc. Sin embargo, debido a diferencias metodológicas entre los distintos estudios se han extraído pocas conclusiones de tipo predictivo respecto a las variables clínicas como factores condicionantes de la reestenosis post-ACTP⁶. Gracias a los recientes avances en las técnicas de biología molecular, se ha abierto un nuevo campo de estudio que ha permitido identificar algunos de los factores genéticos involucrados en el proceso aterosclerótico, lo cual va a representar una importante ayuda en la comprensión del fenómeno determinante del desarrollo de reestenosis post-ACTP.

El daño arterial que ocurre tras la maniobra de ACTP es un potente estímulo para la activación de la cascada de la coagulación y de la activación plaquetaria, lo cual sugiere que los mecanismos de reparación o coagulación tienen un importante papel en los procesos de reestenosis post-ACTP⁵, pudiendo ser favorecidos además por el uso de *stent* coronarios. Este trabajo revisa los factores genéticos relacionados con los procesos de la formación del coágulo, que creemos pueden estar implicados en los fenómenos de reestenosis post-ACTP. Las conclusiones derivadas del estudio de este modelo de «aterosclerosis acelerada» podrían ser extrapolables a otros procesos que determinan el desarrollo de la cardiopatía isquémica.

PLAQUETAS E INTEGRINAS

Como consecuencia de la lesión del endotelio vascular originada por el balón utilizado en la ACTP, se desencadena el proceso de agregación plaquetaria, parte fundamental en el fenómeno de la coagulación. Dicho proceso comienza con la adhesión de las plaquetas a la superficie subendotelial expuesta tras la lesión vascular, y tiene como resultado final la formación de un entramado de plaquetas unidas entre sí por cadenas de fibrinógeno, que será el núcleo y estructura del tapón hemostático o trombo.

El fenómeno de activación plaquetaria comprende dos procesos fundamentales. En primer lugar, la formación y liberación de sustancias vasoactivas participantes en el proceso de coagulación (tromboxano A₂, prostaciclina, adenosín difosfato, trombina, etc.), las cuales amplifican el proceso de agregación induciendo a su vez la activación de las plaquetas. En segundo lugar, la aparición y activación de receptores en la membrana plaquetaria, las integrinas, entre las cuales destacamos la responsable de la fijación de la plaqueta a la zona lesionada al reconocer y unirse a cadenas proteínicas del subendotelio, y el receptor glicoproteico alfaII_b/betaIII_a, que reconoce y fija las

cadena de fibrinógeno formando la trama plaqueta-fibrinógeno-plaqueta, que constituye el tapón hemostático⁷.

El interés de este último receptor es creciente ya que se ha observado una fuerte asociación entre uno de los polimorfismos del gen que codifica para dicho receptor (PI^{A2}) y la incidencia de cardiopatía isquémica, especialmente en pacientes con un primer episodio antes de los 60 años⁷. La presencia de este polimorfismo condicionaría una mayor capacidad de fijación de las cadenas de fibrinógeno en la formación del trombo y podría ser un nuevo condicionante genético del proceso de reestenosis post-ACTP. La aparición de nuevos fármacos antiagregantes como la ticlopidina y el abciximab, que bloquean este receptor de modo específico, y que han demostrado una gran eficacia terapéutica⁸, sugiere el interés de su utilización específica en los pacientes sometidos a ACP que presenten el citado polimorfismo, frente a los antiagregantes clásicos como el ácido acetilsalicílico que actúan inhibiendo la ciclooxigenasa que interviene en la síntesis del tromboxano A₂ y prostaciclina.

FIBRINÓGENO

El fibrinógeno constituye otro pilar fundamental del proceso de la coagulación. Activado por múltiples sustancias que se producen a partir de la lesión tisular, entre las que destaca la trombina, se transforma en fibrina que, junto a las plaquetas, es el componente fundamental del trombo. Diversos estudios han establecido una relación entre niveles altos de fibrinógeno y la formación y extensión de la placa de aterosclerosis^{9,10}, habiéndose demostrado que el aumento en sangre de moléculas grandes y asimétricas como el fibrinógeno, incrementan la viscosidad sanguínea, aumentando el riesgo de formación de trombos^{11,12}. Asimismo, parece ser que el nivel de fibrinógeno existente cuando comienzan los procesos de coagulación es directamente proporcional a la cantidad de fibrina que se deposita en el trombo, condicionando el tamaño de éste¹³. Finalmente, es conocido que los niveles plasmáticos de fibrinógeno influyen en la agregabilidad plaquetaria de forma determinante¹⁴. Todos los datos anteriores explican las relaciones que se han establecido entre niveles elevados de fibrinógeno plasmático y la incidencia de cardiopatía isquémica^{15,16}. En lo que a la reestenosis post-ACTP respecta, su relación con los niveles de fibrinógeno también ha sido establecida, encontrándose una fuerte asociación, sobre todo cuando existen valores superiores a los 3,5 g/l².

Recientemente se han caracterizado variantes del gen del fibrinógeno relacionadas con los niveles de la proteína, así como con los distintos determinantes de riesgo cardiovascular. Los genes para las tres cadenas que conforman la molécula del fibrinógeno (alfa, beta,

y gamma) se hallan localizados en el brazo largo del cromosoma 4 formando un *cluster* de menos de 50 kb. Cada cadena está codificada por un RNA mensajero distinto y, aunque el proceso responsable de la expresión coordinada de los genes para las tres cadenas aún no está claro, parece que la cadena beta desempeña un papel limitante en la producción de las otras dos. Se han descrito una serie de polimorfismos en el gen que codifica la cadena beta (como el localizado en la región promotora del gen, secuencia que es reconocida específicamente por la enzima de restricción *Hae* III) que están asociados con niveles altos de fibrinógeno en plasma, asociación que es mayor en fumadores y en pacientes con cardiopatía isquémica severa¹⁷. Sin embargo, su relación con la reestenosis post-ACTP aún no ha sido estudiada. De establecerse dicha relación, sería interesante valorar el empleo de una terapéutica fibrinolítica específica en pacientes sometidos a ACP que presentaran determinados genotipos predisponentes.

FACTOR DE LA COAGULACIÓN Xa

El factor de la coagulación Xa o factor de von Willebrand es uno de los que interactúan con los receptores de membrana plaquetarios o integrinas, de manera muy similar al fibrinógeno, para desencadenar los mecanismos de agregación plaquetaria. Según recientes estudios, los procesos de adhesión plaquetaria promovidos por este factor al unirse a las integrinas I_b-alfa y alfaII_b-betaIII_a¹⁸⁻²⁰, serían más significativos cuando se producen en vasos en los que el flujo sanguíneo ejerza una gran presión sobre las paredes (*shear stress*)²¹. Como estas condiciones se identifican fácilmente con las del territorio vascular afectado tras una ACP, niveles altos de este factor podrían estar relacionados con una mayor rapidez e intensidad en la formación del trombo de reparación post-ACTP y, por consiguiente, con una posible mayor incidencia de reestenosis. Por todo esto, sería interesante valorar la utilización de inhibidores de este factor de la coagulación en la terapéutica de los pacientes a los que les sea practicada una ACP y que presenten niveles elevados del mismo.

PÉPTIDO INHIBIDOR DEL ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO 1

El péptido inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) es otro factor a tener en cuenta en los procesos de coagulación y reparación tisular subsiguientes a toda lesión endotelial como la producida por la ACP. Por una parte, este péptido inhibe los procesos de fibrinólisis y, por tanto, favorece la formación del trombo, lo que permite caracterizarlo como uno de los promotores potenciales de reestenosis post-ACTP, ya que sus niveles de expresión aumentan tras la realización

de este procedimiento²². Por otra parte, junto a la vitronectina, podría unirse a los receptores LDL de las células endoteliales acelerando la captación y catabolismo de la trombina, lo que disminuiría la formación de fibrina y, por tanto, del trombo²³. Este péptido tendría, pues, dos funciones en principio antagónicas, lo que le confiere un posible papel regulador en todo el proceso de formación-estabilidad-destrucción del trombo.

En lo que a los determinantes genéticos respecta, la región promotora del gen para el PAI-1 presenta dos polimorfismos caracterizados por la presencia de 5 y 4 guaninas consecutivas, respectivamente. Esta región es reconocida por determinados factores transcripcionales (que son liberados en situaciones como la lesión tisular inducida por la angioplastia), que pueden actuar modificando los niveles de PAI-1 mediante una *up/down-regulation* de la expresión del gen correspondiente, actuando sobre el promotor del mismo. En sujetos que presentan la variante 5G en el promotor, existe un mecanismo que permite la inhibición de esta región, mientras que en aquellos que presentan la variante 4G este mecanismo no existe, por lo que el promotor estará siempre activado. En consecuencia, en estos últimos, los niveles de expresión del gen para el PAI-1 estarán elevados, y lo que es más importante, dicha expresión no se regula de forma negativa. Una activación mantenida de la expresión del gen se corresponde con niveles elevados de PAI-1, lo cual condicionará que los niveles de plasmina sean más bajos, favoreciéndose de este modo la formación del trombo. A este respecto, se ha encontrado una fuerte asociación entre este polimorfismo 4G e infarto en adultos jóvenes²⁴ y, si bien su relación con la reestenosis post-ACTP no ha sido estudiada, podría ser importante la utilización de heparina de forma específica en los pacientes sometidos a ACTP que presenten el citado polimorfismo.

LIPOPROTEÍNA (a) Y LDL

La lipoproteína(a) o Lp(a) es una lipoproteína semejante a las LDL, de las cuales le diferencia el poseer una apoproteína específica, la apo(a). La concentración plasmática de esta lipoproteína se halla muy influenciada genéticamente, habiéndose relacionado en numerosos estudios niveles elevados de Lp(a) con un aumento del riesgo cardiovascular^{25,26}. La apo(a) tiene en su estructura secuencias repetidas o *kringles* con una homología estructural con el plasminógeno (regiones *plasminogen-like*). El número de *kringles*, determinado genéticamente, es muy variable condicionando marcadas diferencias en el tamaño de la apo(a) de unos individuos a otros²⁷⁻³¹. El tamaño de la apo(a) y la concentración plasmática de Lp(a) están inversamente correlacionados, por lo que algunos de los fenotipos de apo(a)

con pocas secuencias *plasminogen-like* se corresponderán con niveles altos de Lp(a), lo cual incrementa el riesgo aterogénico y, por tanto, de reestenosis post-ACTP^{32,33}.

La Lp(a) es capaz de unirse con el activador del plasminógeno, lo que determina que se comporte como un competidor del plasminógeno cuando la apo(a) que contiene presenta una determinada forma fenotípica condicionada por el número de secuencias *plasminogen-like*. En este sentido, determinados fenotipos de apo(a) con escaso número de estas secuencias podrían condicionar niveles bajos de plasminógeno activado o plasmina y, por tanto, una situación procoagulante que puede condicionar un aumento del riesgo de reestenosis.

Por lo que respecta a las LDL, e independiente del papel aterógeno que tradicionalmente se ha otorgado a esta lipoproteína por su tendencia a depositarse y oxidarse en las placas de aterosclerosis, recientemente se ha descrito la posibilidad de que las partículas LDL compitan con el PAI por los receptores para LDL de las células endoteliales. De este modo, la presencia de concentraciones elevadas de LDL impediría la regulación funcional del PAI a la que nos hemos referido, limitando la acción antiagregante que puede desempeñar este péptido al disminuir los niveles de trombina en la zona de formación del trombo²³.

NUEVAS PERSPECTIVAS

Junto a los factores genéticos relacionados con los procesos de la formación del coágulo que hemos revisado en este trabajo, existen otros posibles campos de estudio de los procesos moleculares implicados en el complejo fenómeno de la reestenosis post-ACTP y de la aterosclerosis. En este sentido, se han aportado datos en relación a la endotelina 1, un péptido mitogénico y potente vasoconstrictor, que podría desempeñar un papel importante en los fenómenos de proliferación celular post-ACTP. También se ha investigado el papel que pueden tener determinados factores de crecimiento, vías de transducción de señal celular, o fenómenos de apoptosis disregulada en las células que han proliferado, así como el papel determinante del óxido nítrico como factor limitante del daño vascular y de sus secuelas. En definitiva, se abre un amplio campo a la investigación que nos va a permitir caracterizar individualmente a cada paciente y, de esta forma, es posible que podamos determinar su predisposición a desarrollar una reestenosis tras la realización de maniobras de revascularización como la ACTP. Asimismo, el uso adecuado del enorme arsenal farmacológico disponible en la actualidad permitiría disminuir el número de fracasos terapéuticos, si conociéramos los mecanismos individuales que condicionan la aparición de esta complicación³⁴.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos al Dr. M. Pocovi, del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular de la Universidad de Zaragoza y su orientación y crítica en la elaboración de este trabajo. M.G.-R. es en la actualidad becario de la Fundación Valdecilla.

BIBLIOGRAFÍA

- Sierra A, Torres A. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares. En: Piedrola G, Del Rey J, Domínguez M, editores. *Medicina Preventiva y Salud Pública* (9.ª ed.) Barcelona: Masson-Salvat Medicina, 1991; 830-841.
- Montalescot G, Ankrí A, Vicaut E, Drobinski G, Grosgeat Y, Thomas D. Fibrinogen after coronary angioplasty as a risk factor for restenosis. *Circulation* 1995; 91: 31-38.
- Steele PM, Chesebro JH, Stanton AW, Holmes DR, Dewanjee MK, Badimon L et al. Natural history of the pathophysiological response to injury in a pig model. *Circ Res* 1985; 57: 105-107.
- Mc Ewan J. Therapeutic approaches to the control of fibrocellular intimal hyperplasia after angioplasty. *Br Heart J* 1993; 70: 1-3.
- Landau C, Lange R, Hillis D. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 981-993.
- Weintraub WS, Konsinski AS, Brown CL III, King SB III. Can restenosis after coronary angioplasty be predicted from clinical variables? *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 6-14.
- Weiss EJ, Bray PF, Tayback M, Schulman SP, Kickler TS, Becker LC et al. A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 1.090-1.094.
- Flórez J. Farmacología de la hemostasia, coagulación y fibrinólisis. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología humana* (2.ª ed.) Barcelona: Masson-Salvat Medicina, 1992; 695-720.
- Broadhurst P, Kelleher C, Hughes L, Imeson JD, Raftery EB. Fibrinogen, factor VII, clotting activity and coronary artery disease severity. *Atherosclerosis* 1990; 85: 169-173.
- Smith EB, Keen GA, Grant A, Stirk C. Fate of fibrinogen in the human intima. *Atherosclerosis* 1990; 10: 263-275.
- Yarnell JWG, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O'Brian JR, Whitehead PJ et al. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. *Circulation* 1991; 83: 836-844.
- Lowe GDO. Blood viscosity and cardiovascular disease. *Thromb Haemostas* 1992; 67: 494-498.
- Naski MC, Shafer JAA. Kinetic model for the alpha-thrombin-catalyzed conversion of plasma levels of fibrinogen to fibrin in the presence of antithrombin III. *J Biol Chem* 1991; 266: 13.003-13.010.
- Meade TW, Vickers MV, Thompson SG, Stirling Y, Haines AP, Miller GJ. Epidemiological characteristics of platelet aggregability. *BMJ* 1985; 290: 428-432.
- Wilhelmsen L, Svärdsudd K, Korsan-Bengsten K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311: 501-505.
- Meade TW. Haemostatic function and arterial disease. *Br Med Bull* 1994; 50: 755-775.
- Behague I, Poirier O, Nicaud V. b fibrinogen gene polymorphisms are associated with plasma fibrinogen and coronary artery disease in patients with myocardial infarction. The ECTIM Study. *Circulation* 1996; 93: 440-449.
- Ruggeri ZM, De Marco L, Gatti L, Bader R, Montgomery RR. Platelets have more than one binding site for Von Willebrand factor. *J Clin Invest* 1983; 72: 1-12.
- Ikeda Y, Yanda M, Kawano K, Kamata T, Murata M, Araki Y et al. The role of Von Willebrand factor and fibrinogen in platelet aggregation under varying shear stress. *J Clin Invest* 1981; 87: 1.234-1.240.
- Alevriadou BR, Moake JL, Turner MA. Real-time analysis of shear-dependent thrombus formation and its blockade by inhibitors of Von Willebrand factor binding to platelets. *Blood* 1993; 81: 1.263-1.276.
- Savage B, Saldivar E, Ruggeri ZM. Initiation of platelet adhesion by arrest onto fibrinogen or translocation on Von Willebrand Factor. *Cell* 1996; 84: 289-297.
- Sawa H, Lundgren C, Sobel BE, Fujii S. Increased intramural expression of plasminogen activator inhibitor type 1 after balloon injury: a potential progenitor of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1.742-1.748.
- Stefansson S, Lawrence DA, Argraves S. Plasminogen activator Inhibitor-1 and vitronectin promote the cellular clearance of thrombin by low density lipoprotein receptor-related proteins 1 and 2. *J Biol Chem* 1996; 271: 8.215-8.220.
- Eriksson P, Kallin B, Van Hooft FM, Bavenholm P, Hamsten A. Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 1.851-1.855.
- Walton KW, Hitchens J, Magnaki H, Kaher M. A study of methods of identification and estimation of Lp(a) and of its significance in health, hyperlipidemia and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1974; 20: 323-346.
- Dahlen G, Guyton JR, Attar M, Farmer JA, Kautz JA, Gotto AM. Association of levels of Lp(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation* 1986; 74: 758-765.
- Eaton DL, Fless GM, Korh WJ, McLean JW, Xu QT, Miller CG et al. Partial amino acid sequence of apolipoprotein(a) shows that it is homologous to plasminogen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 3.224-3.228.
- McLean JW, Tomlison JE, Kuang WJ, Eaton DL, Chen EY, Fless GM et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987; 330: 132-137.
- Gonzalez Gronow M, Edelberg JM, Pizzo SV. Further characterization of cellular plasminogen binding site: evidence that plasminogen 2 and lipoprotein(a) compete for the same site. *Biochemistry* 1989; 28: 2.374-2.377.
- Koschinsky ML, Beisiegel U, Henne-Bruns D, Eaton DL, Lawn RM. Apolipoprotein(a) size heterogeneity is related to variable number of repeat sequences in its mRNA. *Biochemistry* 1990; 29: 640-644.
- Kluft C, Jie AFH, Los P, De Wit E, Havekes L. Functional analogy between lipoprotein(a) and plasminogen in the binding to the kringle 4 binding protein, tetranectin. *Biochem Biophys Res Com* 1989; 161: 427-433.
- Desmarais RL, Sarembock IJ, Ayers CR, Vernon SM, Powers ER, Gimble LW. Elevated serum lipoprotein(a) is a risk factor for clinical recurrence after coronary balloon angioplasty. *Circulation* 1995; 91: 1.403-1.409.
- Yamamoto H, Imazu M, Yamabe T, Ueda H, Hattori Y, Yamakido M. Risk factors for restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: role of Lp(a). *Am Heart J* 1995; 130: 1.168-1.173.
- Barry WL, Sarembock MB. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Cardiol Clin* 1994; 12: 517-535.