

Artículo de Revisión

La interacción de patógenos con el sistema fibrinolítico facilita la invasión tisular y la evasión de la respuesta inmune.

The interaction of pathogens with the fibrinolytic system facilitates tissue invasion and the evasion of the immune response.

Gabriela Echeverría-Valencia*

*Universidad Técnica de Ambato, Carrera de Medicina. ORCID 0000-0003-3742-7254

gecheverria@uta.edu.ec.

Recibido: 2 de mayo del 2021

Revisado: 10 de agosto del 2021

Aceptado: 19 de agosto del 2021

Resumen.

Introducción: El correcto funcionamiento del sistema fibrinolítico en los mamíferos es fundamental para la homeostasis, la expresión de sus componentes y su funcionamiento es altamente controlado debido a ello. La función principal del sistema fibrinolítico constituye el control y regulación de la formación de coágulos de fibrina para restablecer el flujo sanguíneo, sin embargo, su intervención en los procesos diversos como la inflamación, la migración celular, la activación de metaloproteasas entre otros es de relevancia en la fisiología humana. La presencia de las proteínas que forman parte de dicho sistema en una alta concentración en sangre y varios fluidos biológicos incrementa la probabilidad del contacto e interacción con patógenos. Es así que: bacterias, virus y hongos al adherir plasminógeno o plasmina adquieren características que principalmente se ven reflejadas en la evasión a la respuesta inmune y la migración a través de los tejidos

Objetivo: Revisar de manera sistemática en la literatura científica sobre la interacción de los patógenos con los componentes del sistema fibrinolítico y los efectos durante el proceso de infección.

Material y métodos. Este trabajo se enmarca en la investigación documental cualitativa, exploratoria y descriptiva. Para ello se efectuó la búsqueda documental de artículos en PubMed del National Center for Biotechnology Information; y se incluyen publicaciones científicas que describan los hallazgos y fenómenos producto de la interacción estudiada.

Resultados: La interacción patógena con los componentes del sistema fibrinolítico brindan a estos organismos de características novedosas que favorecen la evasión de la respuesta inmune, la invasión a localizaciones diferentes al sitio de inoculación y el estudio de los efectos de ellos son un campo investigativo en expansión.

Conclusiones: la interacción de patógenos con los componentes del sistema fibrinolítico brinda a los patógenos diversos con ventajas durante la infección, ellas incluyen ruptura de moléculas importantes en la respuesta inmune, invasión de tejidos.

Palabras Clave: Plasmina, patógenos, metástasis bacteriana, invasión, evasión.

Abstract

The correct performance of the mammal fibrinolytic system is basic for the homeostasis, their compounds expression and operation is highly controlled because of it. The essential function of the fibrinolytic system is the regulation and control of the fibrin clot to reestablish blood flow, however his intervention in inflammation, cellular migration, metaloproteases activation among others is of relevance in human physiology. The high amount of the proteins of the fibrinolytic system in blood and other body fluids increases the probability of their interaction with bacteria and pathogens. Virus, bacteria, parasites adhere plasminogen and plasmin, this phenomena confers microorganisms with new characteristics, focused principally in immune response evasion and migration across the tissues.

Materials and methods: This review is defined as a qualitative, documentary, exploratory and descriptive research. The documental scientific papers research was made in PubMed at National Center for Biotechnology Information, the scientific publications included are those who describe the phenomena of the interaction studied at this work.

Results: Fibrinolytic interaction with pathogens confers the microorganisms with new characteristics that favor immune response evasion, and migration to new tissue locations, the comprehension of this events are a scientific field on expansion.

Conclusions: The fibrinolytic system compounds interaction with pathogens confers the microorganisms with a diversity of advantages during infection; those are principally immune response molecules break down, and tissue invasion.

Keywords: Plasmin, pathogens, bacterial metástasis, invasion, evasión.

Introducción.

El sistema fibrinolítico también denominado plasminógeno-plasmina, contribuye al equilibrio homeostático en el humano al regular la ruptura de los coágulos de fibrina como su función fundamental. Está formado por un sistema altamente controlado en el que el componente principal es el zimógeno plasminógeno (Plg), zimógeno presente en alta concentración en el plasma sanguíneo, que por la acción de los activadores: activador tisular de Plg o tPA y urokinasa o uPA; da origen a la serina proteasa plasmina (Plm) (1).

El sistema fibrinolítico es altamente controlado y entre sus componentes se encuentran mecanismos que regulan los activadores uPA y tPA, además de la actividad de la enzima Plm. La regulación de los activadores se lleva a cabo por la acción de las moléculas PAI-1, PAI-2 y PAI-3; mientras que, la actividad de la enzima Plm es regulada de manera directa por la presencia e intervención de la α 2-antiplasmina (2).

El sistema Plg/Plm interviene además a la ruptura de los componentes de la matriz extracelular, evento que contribuye con la migración celular; e inclusive la intervención del sistema en diversas funciones ha sido descrito en la literatura por lo que, hasta el momento se ha afirmado la participación del sistema fibrinolítico al favorecer a la activación de las enzimas metaloproteasas, participa en la inflamación, angiogénesis, embriogénesis y la cicatrización. Por lo que su desequilibrio y mal funcionamiento puede conducir a patologías de consideración en el humano e inclusive la muerte (1).

Los microorganismos durante los procesos infecciosos están en directo contacto con los componentes del sistema, por lo que hasta el momento la interacción de bacterias, virus, parásitos y hongos con las moléculas del sistema fibrinolítico ha sido descrita, brindando a dichos

organismos características novedosas y diversas que favorecen al causar infecciones (3). Específicamente, la presencia de la serina proteasa plasmina y su zimógeno plasminógeno, en la superficie de bacterias y otros microorganismos patógenos ha demostrado brindar una actividad proteolítica de novo que se ve reflejada en la capacidad de atravesar componentes de la matriz extracelular, de la membrana basal e inclusive la invasión de tejidos como monocapas y endotelio en ensayos de laboratorio, además se ha observado la ruptura de la cadherina por los microorganismos que poseen Plg o Plm en sus superficie, dicha molécula está presente en las uniones celulares por lo que lo anteriormente descrito es otro de los mecanismos de invasión hasta el momento descritos. Entre los procesos de evasión de la respuesta inmune fundamentados en la interacción con el sistema fibrinolítico con patógenos, el mayormente citado corresponde a la ruptura de inmunoglobulinas y el complemento lo que reduce la eficiencia de la opsonización inhibiendo la fagocitosis de dichos organismos, además ello conduce a la inhabilitación del efecto lítico del complemento (3).

Esta revisión tiene como objetivo compilar los datos y resultados científicos obtenidos y publicados en el contexto de la interacción del patógeno con las proteínas del sistema fibrinolítico del humano, como mecanismo que favorece la invasión y evasión en bacterias, parásitos y hongos.

Objetivos

Efectuar una revisión sistemática de la literatura científica para comprender la interacción de los patógenos con los componentes del sistema fibrinolítico y de esta manera comprender los efectos que ello produce en las infecciones, analizando resultados cualitativos y los efectos observados en las distintas especies y localizaciones tisulares.

Materiales y métodos

La búsqueda documental de artículos científicos se efectuó a través de la plataforma PubMed del National Center for Biotechnology Information, en ella se incluyó como criterio los artículos publicados contextualizados estudio de la interacción patógeno hospedador de microorganismos con los componentes del sistema fibrinolítico, con principal referencia plasminógeno y plasmina. Ello a través de palabras clave en la plataforma digital, los artículos elegidos fueron principalmente de bacterias y hongos. Además, se incluyó la búsqueda de información sobre el sistema fibrinolítico como fundamentación e introducción para este artículo, de la misma manera la búsqueda y selección se llevo a cabo en la misma plataforma, PubMed. De la búsqueda se obtuvo un número elevado de publicaciones, de las cuales este trabajo incluyó 54 solamente.

1. El sistema fibrinolítico

El sistema fibrinolítico es un complejo compuesto por un diverso conjunto de moléculas, cuya función conjunta es altamente regulada y controlada con el objeto de controlar de la formación y presencia de los coágulos de fibrina para restablecer el normal flujo sanguíneo y permitir la homeostasis. Entre los componentes podemos citar el precursor de la enzima Plm, el zimógeno Plg; los activadores proteicos tPA y uPA, debido a la importancia del sistema en la supervivencia, la presencia de los reguladores enzimáticos serpinas es fundamental.

1.1 Plasminógeno

El plasminógeno (Plg) es el zimógeno precursor de la serina proteasa Plm, enzima responsable de la ruptura de la fibrina. El Plg es una glicoproteína formada principalmente en el hígado del humano aunque se ha descrito la presencia de RNAm codificante para Plg en localizaciones como pulmón, riñón, cerebro, bazo entre otros. El Plg tiene un peso molecular de 90 kDa y pierde 19 aminoácidos por lo que en su forma madura de proteasa estará compuesta por 791 aminoácidos solamente. El Plg se encuentran en el plasma en alta concentración y se encuentra en fluidos diversos como el fluido broncoalveolar. En su estructura se

puede observar 5 dominios kringle que permiten la interacción del Plg con receptores celulares y la fibrina; además se puede identificar el dominio de la proteasa(1,4).

1.1.1 Receptores de Plg o Plm

La presencia de los dominios kringle en la estructura del Plg/Plm permite su adhesión a la superficie de células mediante la presencia de receptores. Específicamente, la presencia de los receptores en las células del humano han sido descritas en fibroblastos, células epiteliales, macrófagos, monocitos y células neoplásicas.

1.2 Activadores tPA y uPA

Los activadores tPA y uPA que permiten la conversión del Plg a Plm, cumplen su función mediante la actividad enzimática; es así que el activador tPA que es una serina proteasa producida de forma inactiva y se transforma en su forma activa luego del corte proteolítico por la acción de la Plm, tiene la capacidad de adherirse a la fibrina y a receptores presentes en la superficie de las células. En la superficie de la fibrina, el tPA incrementa su actividad asociada al Plg al igual que en la superficie de las células (5,6).

El activador uPA se produce en forma de precursor o pro-uPA que se adhiere a su receptor uPAR, allí sufre el corte proteolítico por la Plm al formar dos cadenas proteicas unidas por un puente disulfuro (1,7).

La activación del Plg a la enzima Plm se fundamenta en la ruptura de la molécula gracias a la actividad del activador tisular (tPA) y la urokinasa (uPA) para dar origen a la enzima serina proteasa Plm. Sin embargo en la naturaleza se han descrito activadores de Plg de origen bacteriano, apartado que se desarrollará posteriormente con mayor detenimiento.

1.3 Regulación de la actividad de la Plm

El equilibrio del sistema fibrinolítico y la regulación de la actividad enzimática de la Plm son fundamentales para la homeostasis del humano; es así que el control se efectúa durante la activación del Plg a Plm y la regulación de la actividad de la serina proteasa plasmina.

Las principales moléculas que ejercen el control de la actividad enzimática de la plasmina a los niveles descritos corresponden a las proteínas denominadas serpinas, que interactúan con las enzimas y forman un complejo covalente 1:1 cuyo efecto es la inactivación (8,9).

La regulación a nivel de la acción de los activadores tPA y uPA se lleva a cabo por las serpinas PAI-1 y PAI-2 cuyo origen en el humano es diverso y entre las células productoras más importantes de ellos se describen las epiteliales y células de la placenta humana respectivamente.

Mientras que la actividad de la Plm es regulada por la serpina $\alpha 2$ -antiplasmina mediante la formación de un complejo de elevado peso molecular (25). Además del dímero $\alpha 2$ -macroglobulina, no serpina que inactiva la Plm mediante la formación de un complejo no covalente al interactuar con ella (6,8).

2. Funciones del sistema fibrinolítico en el humano

La función más estudiada sobre los componentes del sistema fibrinolítico constituye la ruptura de los coágulos de fibrina proceso denominado fibrinólisis, sin embargo la intervención de sus componentes en diversos procesos fisiológicos ha sido hasta el momento documentada en la ruptura y degradación de los componentes de la matriz extracelular (ECM), en la embriogénesis, la cicatrización, la activación de las metaloproteasas, la angiogénesis y la inflamación, remodelación de tejido y metástasis (1).

2.1 Fibrinólisis

Se describe como fibrinólisis el proceso fisiológico mediado por la actividad de la Plm, cuyo fin es la ruptura y regulación de los coágulos de fibrina con el objeto de re establecer el flujo sanguíneo normal. La fibrinólisis es un evento altamente controlado y para su funcionamiento es necesaria la adhesión del tPA y el Plg a fibrina que forma parte de los coágulos, en esa localización el tPA activa el Plg a Plm (10).

2.2 Activación de las metaloproteasas de matriz extracelular por la Plm

Las metaloproteasas son enzimas endopeptidasas que requieren Zinc para romper los componentes

de la matriz extracelular y la membrana basal. Se encuentran en el humano en forma de prometaloproteasas o zimógenos en forma inactiva, y para que puedan ejercer su función es necesaria su activación gracias a la presencia y actividad enzimática de la Plm sobre ellas. De acuerdo a los sustratos en los que actúan son agrupadas, por ejemplo: colagenasas, gelatinasas, estromielisinas, metaloproteasas de tipo de membrana son las más estudiadas (11).

2.3 El sistema fibrinolítico y la inflamación

Entre los procesos fisiológicos en los cuales se ha descrito la intervención de los componentes del sistema Plg/Plm se describen la aterosclerosis (12), inflamación crónica (13), artritis (14), remodelación tisular (15) y la migración celular y metástasis inclusive.

Los mecanismos involucrados en dichos eventos son diversos, entre ellos la degradación de la matriz extracelular, la señalización por moléculas receptoras presentes en la superficie de las células ha descrito ser la responsable del incremento de la producción de citocinas pro-inflamatorias (16,17).

Una de las particularidades en el sistema fibrinolítico constituye la interacción de sus componentes con proteínas de bacterias, hongos y parásitos por lo que les confiere a estos microorganismos con nuevas características en cuanto a la invasión y migración a localizaciones tisulares además de efectos en la evasión de la respuesta inmune.

3. Interacción de microorganismos con los componentes del sistema fibrinolítico

Los microorganismos poseen mecanismos diversos que favorecen su presencia y supervivencia en los organismos huésped. Es así que entre los componentes del sistema fibrinolítico de los que se ha documentado la interacción y adhesión a microorganismos se citan el Plg y uPA. La conservación a lo largo del tiempo y la evolución de dichas características, sugiere su intervención y favorecimiento en el contexto de la infección ya que beneficia al microorganismo en la interacción y migración a localizaciones distantes, además de brindarle mecanismos novedosos para la evasión de la respuesta inmune. Los procesos infecciosos producen cambios en la expresión de los

componentes del sistema fibrinolítico. Además, ha sido descrita la capacidad de ciertos microorganismos de activar el Plg a Plm gracias a la actividad enzimática o al cambio de la estructura de la molécula que permite la actividad de la serina proteasa. La comprensión de la interacción de microorganismos patógenos con el sistema fibrinolítico es un campo en expansión por lo que es necesario mayor trabajo que contribuya a la conocimiento de dicho fenómeno.

La adhesión del Plg en las diversas moléculas en la superficie de las células y microorganismos es dependiente de la presencia de lisinas carboxilo terminal e intermedias en las proteínas de organismos favorecen a la interacción con los dominios kringle del Plg. El Plg exterior de los microorganismos sufre el efecto del uPA y tPA ejercen su acción, dando como resultado la serina proteasa Plm, confiriéndole una actividad enzimática adquirida que en el contexto de cada microorganismo y el proceso infeccioso con diversos efectos. La Plm presente en la superficie de los microorganismos no puede ser regulada por los inhibidores del humano, lo cual se sugiere representa una probable ventaja del patógeno (3).

Las proteínas responsables de la adhesión del Plg/Plm a la superficie de los microorganismos corresponden a moléculas identificadas como enzimas fundamentales del metabolismo, antígenos de importancia entre las más usuales, aunque en la literatura se ha descrito que los lípidos también pueden ligar Plg inclusive, sin embargo no existe mayor detalle sobre ello.

3.1 Proteínas que adhieren Plg en bacterias

Especies bacterianas gram positivas, negativas e inclusive los bacilos alcohol ácido resistentes poseen proteínas con capacidad de adherir Plg a su estructura. Es así que entre las moléculas descritas con mayor frecuencia como receptoras del zimógeno se describen la enolasa enzima fundamental de la glucólisis que no solamente se encuentra en los procariotes sino también en las células eucariotes, y que une Plg en estafilococos, estreptococos entre otros (18,19). La enzima gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa cuyas siglas son GA3PDH une Plg en *Bacillus anthracis* y estreptococos del grupo A, B y C (20,21). El flagelo presente en *Escherichia coli* une Plg en su

superficie, proteínas pertenecientes a *Borrelia burgdorferi* adhieren Plg brindándole a este microorganismo ventajas para diseminarse y migrar (22,23); y finalmente la fimbria de *Salmonella enteritidis* une componentes de la matriz extracelular además de Plg (24,25). En *Mycobacterium tuberculosis* proteínas provenientes del extracto soluble y filtrado del cultivo de la bacteria tienen capacidad de unir Plg, entre ellas se describen las micolil transferasas enzimas fundamentales en el metabolismo de los lípidos de pared micobacteriana, la heat shock protein 70 y la glutamina sintasa (26,27).

3.2 Activadores bacterianos del Plg

Pocas especies bacterianas expresan moléculas que permiten la activación del Plg a Plm, entre los mecanismos responsables de tal evento se describen la formación de un complejo que facilita la exposición del sitio y la proteólisis para la activación.

Entre las moléculas que activan el Plg a Plm mediante la formación de un complejo se pueden citar la estreptokinasa (Sk) y la staphylokinasa (SAK); mientras que la activación por medio de proteólisis ha sido descrita en la proteína Pla.

La proteína estreptoquinasa se expresa en cepas de estreptococos y al entrar en contacto con el Plg forma un complejo 1:1 estequiométrico, esta molécula tiene la capacidad de activar el Plg a Plm mediante un mecanismo no enzimático que produce un cambio en la estructura de la proteína cuyo efecto es la exposición del sitio activo (28).

La proteína estafilokinasa es producida en cepas de estafilococos lisogénicos que la expresan, y dicha molécula tiene la capacidad de activar el Plg a Plm mediante un proceso similar al de la estreptoquinasa, ello en un entorno de Plg adherido a fibrina o células endoteliales, donde el producto final es decir la Plm adherida no puede ser regulada (29).

En otros microorganismos han sido descritas moléculas que activan Plg a Plm como son PauA de *Streptococcus uberis* y PadA de *Streptococcus dysgalactiae*; además en el filtrado de cultivo y extracto total de *Mycobacterium tuberculosis* se ha descrito la capacidad de activar Plg a Plm, sin embargo se desconoce la identidad de las

moléculas probables involucradas en el proceso(30–35).

Invasión bacteriana o metástasis bacteriana mediada y componentes del sistema fibrinolítico

Entre las ventajas de la adquisición de la Plm en la superficie de los microorganismos, es de importancia la capacidad de romper los componentes de la matriz extracelular y la membrana basal de los tejidos del hospedador, facilitando la capacidad del patógeno de movilizarse e invadir a localizaciones nuevas, proceso que ha sido denominado por Lahteenmaki y colaboradores en el año 2005 como metástasis bacteriana.

La invasión a través de monocapas de células ha sido documentada en microorganismos recubiertos por Plg y la enzima Plm, entre los patógenos incluidos en este grupo se encuentran *S. pneumoniae* cubierto por Plm que le permite romper VE-cadherina y migrar a través de las uniones intercelulares (36); los estreptococos del grupo B recubiertos por Plg que luego de adherirse a células de endotelio microvascular de cerebro lo invaden (36), el estreptococo grupo A al poseer Plm en su superficie atraviesa células faríngeas.

Entre las especies que aprovechan el Plm como enzima que media la invasión a otras localizaciones tisulares y anatómicas, se han descrito aquellas que a través de este evento se sugiere pueden alcanzar e invadir localizaciones en el sistema nervioso central, es así que entre ellas se destacan *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* que ha sido descrita por medio de este evento con capacidad de romper los componentes de la membrana basal y la matriz extracelular (37,38); además la migración a través de la barrera hematoencefálica por medio de la presencia de Plm en la superficie bacteriana ha sido documentada en el género *Borrelia* (39,40). La Plm en la superficie de *B. burgdorferi*, *F. tularensis*, *B. anthracis*, *L. Interrogans*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus mutans* y estreptococos pertenecientes al grupo B y C favorece a la degradación de la fibronectina (41–47). Finalmente, *H. influenzae* y *Y. pestis* al estar recubiertas por Plm degradan componentes del heparansulfato y laminina (48,49).

Contribución de la presencia y recubrimiento por Plg y Plm a la superficie de patógenos, a la evasión de la respuesta inmune

La presencia del Plg y la actividad enzimática de la Plm tiene efectos también en los componentes y mediadores de la respuesta inmune del hospedador. El efecto proteolítico de la serina proteasa Plm en la superficie de los microorganismos, ha sido descrito sobre los componentes de la cascada de complemento y degradar anticuerpos. Entre las especies donde este ha sido descrito se pueden citar *L. interrogans* que al poseer Plm en su superficie es capaz de romper C3b e IgG disminuyendo la actividad bactericida del complemento (50). De igual forma *S. aureus* que al poseer Plm activada a través de la estafilokinasa, degrada el C3b e IgG que lo opsoniza, de manera que reduce la fagocitosis por los granulocitos neutrófilos (51). La remoción y ruptura del C3b e IgG ha sido documentada también en especies de género *Borrelia* (52,53), *S. pneumoniae* (43,54), *Salmonella enterica* (24)

Discusión

La interacción de los microorganismos patógenos con el hospedador incluye eventos en los que intervienen moléculas del huésped, es así que la presencia de plasminógeno y plasmina en sangre y en varios fluidos hace posible que microorganismos diversos tengan la capacidad de adherir dichas moléculas a su superficie. La conservación a lo largo del tiempo de características en un organismo se relaciona con la ventaja que ella representa al ser vivo, por lo que este mecanismo y su presencia en diversos géneros y especies bacterianas y hongos forma parte de ventajas al momento de infectar. El plasminógeno y la plasmina se adhieren a moléculas de los patógenos gracias a la presencia de lisinas en las moléculas del huésped (1).

Las principales moléculas con capacidad de adherir Plg y Plm corresponden a proteínas, entre ellas se pueden citar enzimas fundamentales en el metabolismo de los seres vivos como la enolasa (18,19), y que no solamente se encuentra presente en los procariotes sino también en los eucariotes, la glutamina sintasa y proteínas heat shock (26, 27) ello en especies de estreptococos, estafilococos y micobacterias. La adhesión de Plg y Plm en la

superficie de los patógenos les ha conferido la capacidad de invadir monocapas, la membrana basal y matriz extracelular (37-40). Además la ruptura de moléculas fundamentales en el desarrollo de la respuesta inmune como el C3b, IgG reduciendo la actividad del complemento y la fagocitosis por granulocitos en borelia, salmonela y estafilococos (50-53). Además, en la naturaleza han sido identificadas proteínas y proteasas con la capacidad de activar el Plg a Plm y evitar el control de la serina proteasa por los inhibidores producidos por el humano, ello en bacterias del género *Streptococcus* spp, *Staphylococcus* spp, *Yersinia* spp e inclusive *Mycobacterium* spp (28-35).

Por lo que la contribución a la comprensión de la interacción de los patógenos con diversos patógenos permite ampliar el panorama de cómo los microorganismos invaden, evaden, colonizan y producen infección, siendo un aporte fundamental de las ciencias básicas a la profundización y conocimiento de las relaciones del patógeno con su hospedero

Conclusiones

El sistema fibrinolítico corresponde a conjunto de moléculas altamente controlado, fundamental para mantener la homeostasis en el humano y los mamíferos, por ello y por la presencia de sus componentes en alta concentración, la probabilidad de interacción con los microorganismos es un evento altamente probable.

Los patógenos han demostrado la presencia de moléculas que adhieren y activan el plasminógeno a plasmína de esta forma adquiriendo nuevas características proteolíticas que les brindan nuevas características importantes dentro de el desarrollo de la infección.

La presencia de moléculas que adhieren plasminógeno en la superficie de los microorganismos es un evento altamente conservado en los microorganismos incluidos en esta revisión, y la conservación de su presencia se sugiere se relaciona con ventajas en la supervivencia del patógeno en el hospedero.

Las ventajas mayormente observadas en las publicaciones incluidas en el presente trabajo son principalmente la activación del Plg a Plm, la invasión de monocapas, matriz extracelular y

lámينا basal; además de la ruptura de moléculas requeridas para la fagocitosis y la respuesta inmune como son IgG y C3b del complemento.

Bibliografía

1. Castellino F, Ploplis V. Structure and function of the plasminogen/plasmin system. *Thromb Haemost* [Internet]. 2005 Dec 14 [cited 2019 Sep 4];93(04):647–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15841308>
2. Sun H. The Interaction Between Pathogens and the Host Coagulation System. *Physiology* [Internet]. 2006 Aug [cited 2019 Sep 4];21(4):281–8. Available from: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/physiol.00059.2005>
3. Bhattacharya S, Ploplis VA, Castellino FJ. Bacterial Plasminogen Receptors Utilize Host Plasminogen System for Effective Invasion and Dissemination. *J Biomed Biotechnol* [Internet]. 2012 [cited 2019 Sep 5];2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3477821/>
4. Law RHP, Caradoc-Davies T, Cowieson N, Horvath AJ, Quek AJ, Encarnacao JA, et al. The X-ray Crystal Structure of Full-Length Human Plasminogen. *Cell Rep* [Internet]. 2012 Mar 29 [cited 2019 Sep 4];1(3):185–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22832192>
5. Lähteenmäki K, Kuusela P, Korhonen TK. Bacterial plasminogen activators and receptors. *FEMS Microbiol Rev* [Internet]. 2001 Dec [cited 2019 Sep 4];25(5):531–52. Available from: <https://academic.oup.com/femsre/article-lookup/doi/10.1111/j.1574-6976.2001.tb00590.x>
6. Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol* [Internet]. 2005 May [cited 2019 Sep 4];129(3):307–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15842654>
7. Markus G. Conformational changes in plasminogen, their effect on activation, and the agents that modulate activation rates — a review. *Fibrinolysis* [Internet]. 1996 Mar 1 [cited 2019 Sep 4];10(2):75–85. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268949996800828>

8. Law RHP, Sofian T, Kan W-T, Horvath AJ, Hitchen CR, Langendorf CG, et al. X-ray crystal structure of the fibrinolysis inhibitor alpha2-antiplasmin. *Blood* [Internet]. 2008 Feb 15 [cited 2019 Sep 4];111(4):2049–52. Available from: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2007-09-114215>
9. Declerck PJ, Gils A. Three decades of research on plasminogen activator inhibitor-1: a multifaceted serpin. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2013 Jun 16 [cited 2019 Sep 4];39(4):356–64. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0033-1334487>
10. Hoylaerts M, Rijken DC, Lijnen HR, Collen D. Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator. Role of fibrin. *J Biol Chem* [Internet]. 1982 Mar 25 [cited 2019 Sep 4];257(6):2912–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7199524>
11. Jabłońska-Trypuć A, Matejczyk M, Rosochacki S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. *J Enzyme Inhib Med Chem* [Internet]. 2016 Nov 30 [cited 2019 Nov 22];31(sup1):177–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27028474>
12. Kremen M, Krishnan R, Emery I, Hu JH, Sleziński KI, Wu A, et al. Plasminogen mediates the atherogenic effects of macrophage-expressed urokinase and accelerates atherosclerosis in apoE-knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2008 Nov 4 [cited 2019 Sep 4];105(44):17109–14. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0808650105>
13. Rosso M DeL, Fibbi G, Pucci M, Margheri F, Serrati S. The plasminogen activation system in inflammation. *Front Biosci* [Internet]. 2008 May 1 [cited 2019 Sep 4];Volume(13):4667. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18508538>
14. Li J, Ny A, Leonardsson G, Nandakumar KS, Holmdahl R, Ny T. The plasminogen activator/plasmin system is essential for development of the joint inflammatory phase of collagen type II-induced arthritis. *Am J Pathol* [Internet]. 2005 Mar [cited 2019 Sep 4];166(3):783–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002944010622997>
15. Yuasa M, Mignemi NA, Nyman JS, Duvall CL, Schwartz HS, Okawa A, et al. Fibrinolysis is essential for fracture repair and prevention of heterotopic ossification. *J Clin Invest* [Internet]. 2015 Aug 3 [cited 2019 Sep 4];125(8):3117–31. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/80313>
16. Laumonier Y, Syrovets T, Burysek L, Simmet T. Identification of the annexin A2 heterotetramer as a receptor for the plasmin-induced signaling in human peripheral monocytes. *Blood* [Internet]. 2006 Apr 15 [cited 2019 Sep 4];107(8):3342–9. Available from: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2005-07-2840>
17. Li Q, Laumonier Y, Syrovets T, Simmet T. Plasmin Triggers Cytokine Induction in Human Monocyte-Derived Macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2007 Jun [cited 2019 Sep 4];27(6):1383–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17413040>
18. Agarwal S, Kulshreshtha P, Bambah Mukku D, Bhatnagar R. α -Enolase binds to human plasminogen on the surface of *Bacillus anthracis*. *Biochim Biophys Acta - Proteins Proteomics* [Internet]. 2008 Jul [cited 2019 Sep 4];1784(7–8):986–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456007>
19. Pancholi V, Fischetti VA. α -Enolase, a Novel Strong Plasmin (ogen) Binding Protein on the Surface of Pathogenic *Streptococci* *. *J Biol Chem* [Internet]. 1998;273(23):14503–15.
20. Bergmann S, Rohde M, Hammerschmidt S. Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase of *Streptococcus pneumoniae* Is a Surface-Displayed Plasminogen-Binding Protein. *Infect Immun* [Internet]. 2004 Apr 1 [cited 2019 Sep 4];72(4):2416–9. Available from: <http://iai.asm.org/cgi/doi/10.1128/IAI.72.4.2416-2419.2004>

21. Matta SK, Agarwal S, Bhatnagar R. Surface localized and extracellular Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase of *Bacillus anthracis* is a plasminogen binding protein. *Biochim Biophys Acta - Proteomics* [Internet]. 2010 Nov [cited 2019 Sep 4];1804(11):2111–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1570963910002190>
22. Önder Ö, Humphrey PT, McOmber B, Korobova F, Francella N, Greenbaum DC, et al. OspC Is Potent Plasminogen Receptor on Surface of *Borrelia burgdorferi*. *J Biol Chem* [Internet]. 2012 May 11 [cited 2019 Sep 4];287(20):16860–8. Available from: <http://www.jbc.org/lookup/doi/10.1074/jbc.M111.290775>
23. Fuchs H, Wallich R, Simon MM, Kramer MD. The outer surface protein A of the spirochete *Borrelia burgdorferi* is a plasmin(ogen) receptor. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 1994 Dec 20 [cited 2019 Sep 4];91(26):12594–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7809084>
24. Ramu P, Tanskanen R, Holmberg M, Lähteenmäki K, Korhonen TK, Meri S. The surface protease PgtE of *Salmonella enterica* affects complement activity by proteolytically cleaving C3b, C4b and C5. *FEBS Lett* [Internet]. 2007 May 1 [cited 2019 Sep 4];581(9):1716–20. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.febslet.2007.03.049>
25. Sjöbring U, Pohl G, Olsén A. Plasminogen, absorbed by *Escherichia coli* expressing curli or by *Salmonella enteritidis* expressing thin aggregative fimbriae, can be activated by simultaneously captured tissue-type plasminogen activator (t-PA). *Mol Microbiol* [Internet]. 1994 Nov [cited 2019 Sep 4];14(3):443–52. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2958.1994.tb02179.x>
26. Monroy V, Amador A, Ruiz B, Espinoza-Cueto P, Xolalpa W, Mancilla R, et al. Binding and activation of human plasminogen by *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun* [Internet]. 2000 Jul [cited 2019 Sep 4];68(7):4327–
30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10858253>
27. Xolalpa W, Vallecillo AJ, Lara M, Mendoza-Hernandez G, Comini M, Spallek R, et al. Identification of novel bacterial plasminogen-binding proteins in the human pathogen *Mycobacterium tuberculosis*. *Proteomics* [Internet]. 2007 Sep [cited 2019 Sep 4];7(18):3332–41. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/pmic.200600876>
28. Schick LA, Castellino FJ. Direct evidence for the generation of an active site in the plasminogen moiety of the streptokinase-human plasminogen activator complex. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 1974 Mar [cited 2019 Sep 4];57(1):47–54. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X74803554>
29. Sakai M, Watanuki M, Matsuo O. Mechanism of fibrin-specific fibrinolysis by staphylokinase: Participation of α 2-plasmin inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 1989 Jul [cited 2019 Sep 4];162(2):830–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0006291X89923851>
30. Lähteenmäki K, Kukkonen M, Korhonen TK. The Pla surface protease/adhesin of *Yersinia pestis* mediates bacterial invasion into human endothelial cells. *FEBS Lett* [Internet]. 2001 Aug 24 [cited 2019 Sep 4];504(1–2):69–72. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1016/S0014-5793%2801%2902775-2>
31. Lijnen HR, Van Hoef B, De Cock F, Okada K, Ueshima S, Matsuo O, et al. On the mechanism of fibrin-specific plasminogen activation by staphylokinase. *J Biol Chem* [Internet]. 1991 Jun 25 [cited 2019 Sep 4];266(18):11826–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2050679>
32. Wang X. Crystal Structure of the Catalytic Domain of Human Plasmin Complexed with Streptokinase. *Science* (80-) [Internet]. 1998 Sep 11 [cited 2019 Sep 4];281(5383):1662–5. Available from: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.281.5383.1662>

33. Dentovskaya S V, Platonov ME, Svetoch TE, Kopylov PK, Kombarova TI, Ivanov SA, et al. Two Isoforms of *Yersinia pestis* Plasminogen Activator Pla: Intraspecies Distribution, Intrinsic Disorder Propensity, and Contribution to Virulence. Wooten RM, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016 Dec 9 [cited 2019 Sep 4];11(12):e0168089. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0168089>
34. Rosey EL, Lincoln RA, Ward PN, Yancey RJ, Leigh JA. PauA: a novel plasminogen activator from *Streptococcus uberis*. *FEMS Microbiol Lett* [Internet]. 1999 Sep [cited 2019 Sep 4];178(1):27–33. Available from: <https://academic.oup.com/femsle/article-lookup/doi/10.1111/j.1574-6968.1999.tb13755.x>
35. Singh S, Bhandu T, Dikshit KL. Fibrin-targeted plasminogen activation by plasminogen activator, PadA, from *Streptococcus dysgalactiae*. *Protein Sci* [Internet]. 2014 Jun [cited 2019 Sep 4];23(6):714–22. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/pro.2455>
36. Attali C, Frolet C, Durmort C, Offant J, Vernet T, Di Guilmi AM. *Streptococcus pneumoniae* Choline-Binding Protein E Interaction with Plasminogen/Plasmin Stimulates Migration across the Extracellular Matrix. *Infect Immun* [Internet]. 2008 Feb 1 [cited 2019 Sep 4];76(2):466–76. Available from: <http://iai.asm.org/cgi/doi/10.1128/IAI.01261-07>
37. Ullberg M, Kuusela P, Kristiansen B-E, Kronvall G. Binding of Plasminogen to *Neisseria meningitidis* and *Neisseria gonorrhoeae* and Formation of Surface-Associated Plasmin. *J Infect Dis* [Internet]. 1992 Dec 1 [cited 2019 Sep 4];166(6):1329–34. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/166.6.1329>
38. Knaust A, Weber MVR, Hammerschmidt S, Bergmann S, Frosch M, Kurzai O. Cytosolic Proteins Contribute to Surface Plasminogen Recruitment of *Neisseria meningitidis*. *J Bacteriol* [Internet]. 2007 Apr 15 [cited 2019 Sep 4];189(8):3246–55. Available from: <http://jb.asm.org/cgi/doi/10.1128/JB.01966-06>
39. Gebbia JA, Monco JC, Degen JL, Bugge TH, Benach JL. The plasminogen activation system enhances brain and heart invasion in murine relapsing fever borreliosis. *J Clin Invest* [Internet]. 1999 Jan 1 [cited 2019 Sep 4];103(1):81–7. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/5171>
40. Nordstrand A, Shamaei-Tousi A, Ny A, Bergstrom S. Delayed Invasion of the Kidney and Brain by *Borrelia crocidurae* in Plasminogen-Deficient Mice. *Infect Immun* [Internet]. 2001 Sep 1 [cited 2019 Sep 4];69(9):5832–9. Available from: <http://iai.asm.org/cgi/doi/10.1128/IAI.69.9.5832-5839.2001>
41. Magalhães V, Veiga-Malta I, Almeida MR, Baptista M, Ribeiro A, Trieu-Cuot P, et al. Interaction with human plasminogen system turns on proteolytic activity in *Streptococcus agalactiae* and enhances its virulence in a mouse model. *Microbes Infect* [Internet]. 2007 Sep [cited 2019 Sep 4];9(11):1276–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1286457907002134>
42. Bergmann R, Dinkla K, Nitsche-Schmitz DP, Graham RMA, Lüttge M, Sanderson-Smith ML, et al. Biological functions of GCS3, a novel plasminogen-binding protein of *Streptococcus dysgalactiae* ssp. *equisimilis*. *Int J Med Microbiol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2019 Sep 4];301(2):157–64. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1438422110000779>
43. Agarwal V, Kuchipudi A, Fulde M, Riesbeck K, Bergmann S, Blom AM. *Streptococcus pneumoniae* Endopeptidase O (PepO) Is a Multifunctional Plasminogen- and Fibronectin-binding Protein, Facilitating Evasion of Innate Immunity and Invasion of Host Cells. *J Biol Chem* [Internet]. 2013 Mar 8 [cited 2019 Sep 4];288(10):6849–63. Available from: <http://www.jbc.org/lookup/doi/10.1074/jbc.M112.405530>
44. Jones MN, Holt RG. Activation of plasminogen by *Streptococcus mutans*. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2004 Sep 10 [cited 2019 Sep 5];322(1):37–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X04015785>

45. Coleman JL, Roemer EJ, Benach JL. Plasmin-coated borrelia Burgdorferi degrades soluble and insoluble components of the mammalian extracellular matrix. *Infect Immun* [Internet]. 1999 Aug [cited 2019 Sep 4];67(8):3929–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10417158>
46. Vieira ML, Vasconcellos SA, Goncales AP, de Morais ZM, Nascimento ALTO. Plasminogen Acquisition and Activation at the Surface of *Leptospira* Species Lead to Fibronectin Degradation. *Infect Immun* [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2019 Sep 4];77(9):4092–101. Available from: <http://iai.asm.org/cgi/doi/10.1128/IAI.00353-09>
47. Clinton SR, Bina JE, Hatch TP, Whitt MA, Miller MA. Binding and activation of host plasminogen on the surface of *Francisella tularensis*. *BMC Microbiol* [Internet]. 2010 Mar 12 [cited 2019 Sep 4];10(1):76. Available from: <http://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2180-10-76>
48. Lähteenmäki K, Virkola R, Sarén A, Emödy L, Korhonen TK. Expression of plasminogen activator pla of *Yersinia pestis* enhances bacterial attachment to the mammalian extracellular matrix. *Infect Immun* [Internet]. 1998 Dec [cited 2019 Sep 4];66(12):5755–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9826351>
49. Virkola R, Lahteenmaki K, Eberhard T, Kuusela P, van Alphen L, Ullberg M, et al. Interaction of *Haemophilus influenzae* with the Mammalian Extracellular Matrix. *J Infect Dis* [Internet]. 1996 May 1 [cited 2019 Sep 4];173(5):1137–47. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/173.5.1137>
50. Vieira ML, de Morais ZM, Vasconcellos SA, Romero EC, Nascimento ALTO. In vitro evidence for immune evasion activity by human plasmin associated to pathogenic *Leptospira interrogans*. *Microb Pathog* [Internet]. 2011 Nov [cited 2019 Sep 4];51(5):360–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0882401011001215>
51. Rooijackers SHM, Wamel WJB Van, Ruyken M, Kessel KPM Van, Strijp JAG Van. Anti-opsonic properties of staphylokinase. 2005;7:476–84.
52. Hammerschmidt C, Koenigs A, Siegel C, Hallström T, Skerka C, Wallich R, et al. Versatile Roles of CspA Orthologs in Complement Inactivation of Serum-Resistant Lyme Disease Spirochetes. Bäumler AJ, editor. *Infect Immun* [Internet]. 2014 Jan [cited 2019 Sep 4];82(1):380–92. Available from: <http://iai.asm.org/lookup/doi/10.1128/IAI.01094-13>
53. Grosskinsky S, Schott M, Brenner C, Cutler SJ, Kraiczy P, Zipfel PF, et al. *Borrelia recurrentis* employs a novel multifunctional surface protein with anti-complement, anti-opsonic and invasive potential to escape innate immunity. Ojcius DM, editor. *PLoS One* [Internet]. 2009 Mar 24 [cited 2019 Sep 4];4(3):e4858. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0004858>
54. Mohan S, Hertweck C, Dudda A, Hammerschmidt S, Skerka C, Hallström T, et al. Tuf of *Streptococcus pneumoniae* is a surface displayed human complement regulator binding protein. *Mol Immunol* [Internet]. 2014 Nov [cited 2019 Sep 4];62(1):249–64. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161589014001606>