

H

Heparanase



H.-D. Haubeck
Wasserburg, Deutschland

Synonym(e) Heparansulfat-Endoglykosidase; Endo- β -D-glukuronidase

Englischer Begriff heparanase

Definition Heparanase ist eine Endoglykosidase, die spezifisch Heparansulfatketten von Zelloberflächen- und Basalmembran-Heparansulfat-Proteoglykanen spaltet und an wichtigen biologischen Prozessen wie der Tumorinvasion und Metastasierung beteiligt ist.

Beschreibung ► **Heparansulfat-Proteoglykane** (HS-PG) sind wichtige Bestandteile von Basalmembranen und kontrollieren die Zellmigration. Im Rahmen von Entzündungs- und Immunreaktionen müssen Entzündungs- und Immunzellen, d. h. neutrophile Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten, aus den Blutgefäßen in das Entzündungsgebiet auswandern und hierfür die Basalmembranen überwinden. Für die Basalmembranpassage ist es notwendig, die Basalmembran lokal zu degradieren und insbesondere die Heparansulfatketten der HS-PG abzubauen. Dementsprechend wird Heparanase von einer Reihe von Zelltypen, vor allem Leukozyten, Thrombozyten, aber auch vielen Tumorzellen, exprimiert. Durch eine Hemmung der Heparanase lassen sich daher nicht nur Entzündungsreak-

tionen, sondern auch die Invasion und Metastasierung von Tumoren hemmen. Die hohe Expression von Heparanase durch Tumorzellen ist ein prognostischer Marker z. B. beim Pankreaskarzinom. Die Entwicklung geeigneter Heparanaseinhibitoren bildet, insbesondere weil beim Menschen lediglich ein Gen für die Heparanase existiert, einen neuen interessanten Ansatz in der Tumorthherapie.

Heparanase wird zunächst als inaktives Proenzym von ca. 65 kDa gebildet. Aus diesem Proenzym wird proteolytisch ein 6-kDa-Fragment herausgeschnitten, und die beiden entstehenden 8- und 50-kDa-Fragmente bilden das aktive Heterodimer. Heparanase spaltet Heparansulfat und Heparin nur an wenigen definierten Schnittstellen der Polysaccharidkette. Dementsprechend können auf Zelloberflächen, in der Basalmembran, aber insbesondere in der extrazellulären Matrix an Heparansulfat gebundene Zytokine und Wachstumsfaktoren (z. B. bFGF) freigesetzt werden und damit Prozesse wie die Angiogenese, aber auch Wundheilungs- und Reparaturprozesse steuern.

Für die Messung der Heparanase steht ein Enzymimmunoassay verfügbar.

Literatur

- Hulett MD, Freeman C, Hamdorf BJ et al (1999) Cloning of mammalian heparanase, an important enzyme in tumor invasion and metastasis. *Nat Med* 5:803–809
- Rohloff J, Zinke J, Schoppmeyer K et al (2002) Heparanase expression is a prognostic indicator for postoperative survival in pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer* 86:1270–1275