

Molekulare Mechanismen der antimetastatischen Wirksamkeit von niedermolekularem Heparin

Ein neuer Horizont für die Anwendung von Heparin

G. Bendas, Pharmazeutisches Institut, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

▲ Eine Überaktivierung des Blutgerinnungssystems und damit die Gefahr des Auftretens venöser Thrombosen bei Patienten mit malignen Tumorerkrankungen ist als frühe kausale Erkenntnis in der Medizin seit circa 150 Jahren bekannt. Mittlerweile weiß man, dass eine Hyperkoagulabilität nicht nur das Thromboserisiko erhöht, sondern auch einer Metastasierung der Tumoren funktionell Vor-schub leistet. Die Metastasierung solider Tumoren ist der entscheidende Faktor der hohen Mortalität maligner Erkrankungen.

Heparin wird seit Jahrzehnten als Antikoagulum klinisch eingesetzt, so auch bei Tumorpatienten. Die aktuellen Leitlinien schreiben die Anwendung von niedermolekularem Heparin (NMH) zur Thromboseprophylaxe hospitalisierter Tumorpatienten vor. Metaanalysen klinischer Daten, zumeist aus den 1990er-Jahren, belegten erstmals einen Zusammenhang einer NMH-Anwendung mit einem Überlebensvorteil für Tumorpatienten. Prospektive klinische Studien in den frühen 2000er-Jahren bestätigten dann, dass bestimmte Patientengruppen von einer NMH-Therapie mit einem signifikant verbesserten Gesamtüberleben profitieren (1).

Diese Erkenntnisse stimulierten die präklinische Forschung zur Suche nach den molekularen Grundlagen immens. Es zeigte sich, dass NMH antimetastatische Effekte entfaltet, die nicht oder zumindest nicht ausschließlich auf die antikoagulative Wirksamkeit zurückzuführen sind (2). So wurde deutlich, dass NMH an verschiedenen Schritten einer hämatogenen Metastasierung der Tumore hemmend eingreifen kann. So blockiert Heparin beispielsweise das Enzym Heparanase der Tumorzellen und somit deren Fähigkeit zur Migration durch die extrazelluläre Matrix. Weiterhin unterbindet Heparin die Kommunikation der Tumorzellen durch Blockierung löslicher Signalmoleküle, wie zum Beispiel Wachstumsfaktoren oder Chemokine und damit essenzielle Schritte der Ausbildung eines metastatischen Mikromilieus sowie der Gefäßneubildung.

Unsere Arbeiten fokussieren sich auf die Fähigkeit von NMH zur Blockierung zellulärer Adhäsionsrezeptoren. Diese vermitteln den Tumorzellen in der hämatogenen Passage eine massive Bindung an Thrombozyten sowie Leukozyten, schützen somit vor der Immunabwehr und sichern darüber hinaus die Bindung der entstandenen

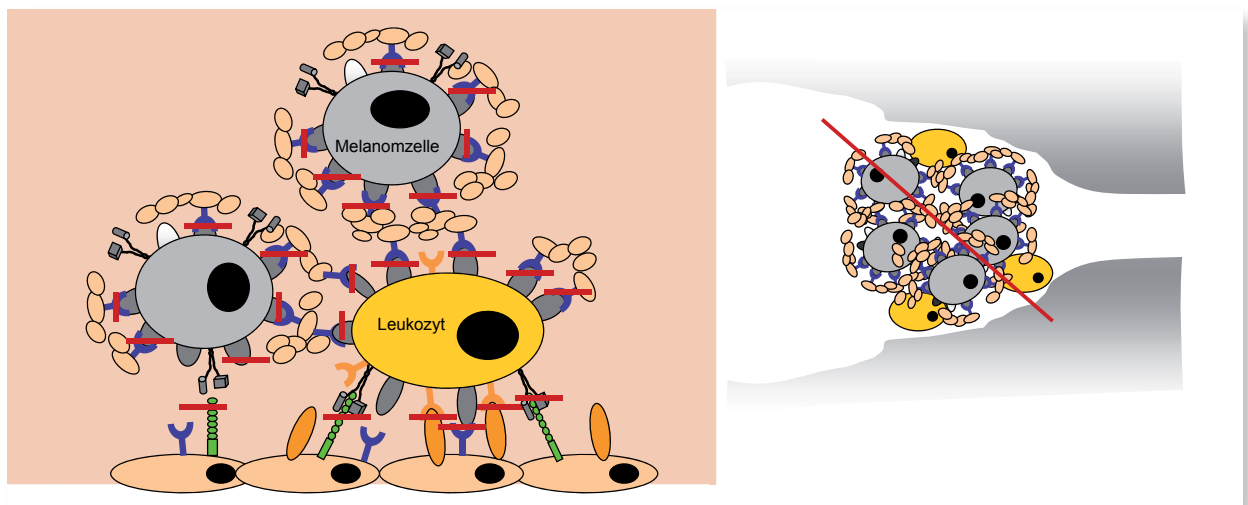


Abb. 1: NMH (rote Linien) unterdrückt durch Blockade von P- und L-Selektin (blaue und gelbe Symbole) sowie von Integrin VLA-4 (in Wechselwirkung mit Ligand VCAM-1; grün) die Ummantelung von Melanomzellen mit Thrombozyten sowie die Melanombindung am Endothel und die Mikrothrombenbildung mit Leukozyten. Dadurch wird auch ein physikalischer Arrest im mikrovaskulären Gefäßsystem unterbunden (rechte Abbildung).

Mikroemboli am vaskulären Endothel. NMH blockiert nicht nur hocheffizient P- und L-Selektin, basierend auf ihrer Bindungskinetik, kürzliche Befunde belegen auch eine hemmende Wirkung auf das Integrin VLA-4 (3). Dieser Adhäsionsrezeptor ist stark auf Melanomzellen expriert und entscheidend an deren hämatogenen Metastasierung beteiligt. Daher konnte durch eine VLA-4-Blockade mittels Tinzaparin die experimentelle Melanommetastasierung signifikant reduziert werden, was auf eine direkte Bindung dieses NMHs an das VLA-4 sowie eine gleichzeitige Hemmung der VLA-4-Aktivierung zurückzuführen ist. Diese Erkenntnisse sind wichtige Bausteine zum Verständnis der antimetastatischen Wirksamkeit von NMH und werfen, insbesondere in Zeiten innovativer Antiko-

agulanzen, ein neues Licht auf die klinische Anwendung von NMH.

Literatur beim Autor.

Einen ausführlichen Beitrag zu diesem Thema finden Sie in vasomed 3-2014.

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. rer. nat. Gerd Bendas
Universität Bonn
Pharmazeutisches Institut
An der Immenburg 4
53121 Bonn
E-Mail: gbendas@uni-bonn.de

