

HS-10.3 sVE-cadherin als möglicher Frühmarker einer Endothelstörung in der Sepsis (W)

S. Flemming¹, M. Renschler¹, M. Meir¹, Martin A. Schick¹, C.-T. Germer¹, N. Schlegel¹

¹Universitätsklinikum Würzburg

Zielsetzung: Der entzündungsinduzierte Zusammenbruch der Endothelbarriere im Rahmen einer systemischen Inflammation bzw. Sepsis führt zu einer konsekutiven Störung der Mikrozirkulation mit nachfolgendem Organversagen. Ein diagnostisches Werkzeug für die frühe Detektion einer Endothelbarrierestörung ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht verfügbar. Vorarbeiten zeigen, dass es im Rahmen von inflammatorischen Prozessen zu einem Abschilfern („shedding“) von Proteinen der zellulären Glykokalyx durch sogenannte „specific disintegrins and metalloproteinases“ (ADAMs) kommt. Ziel dieser Arbeit war es zu evaluieren, ob ein lösliches Fragment von VE-cadherin (sVE-cadherin) einen möglichen Marker darstellen könnte und was die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen sind.

Methodik: Human dermal microvascular endothelial cells (HDMEC) wurden mit TNF α , Lipopolysaccharid und dem Phosphodiesterase-4-Inhibitor Rolipram inkubiert. Mittels einem ELISA basierendem Assay und Western blot wurde die Konzentration von sVE-cadherin aus den Zellkulturüberständen gemessen. Parallel dazu erfolgten die Messung des transendothelialen Widerstandes (TER) und Immunfluoreszenzfärbungen der extra- und intrazellulären Domäne von VE-cadherin. Um den Einfluss von ADAM10 auf die Entstehung von sVE-cadherin zu testen, verwendeten wir den ADAM10-Inhibitor GI254023X.

Ergebnis: Die Applikation von Rolipram oder GI254023X konnten den TNF α - bzw. LPS-induzierten Zusammenbruch der Endothelbarriere verhindern bei signifikanter Reduzierung von sVE-cadherin in den Zellkulturüberständen. In der Immunfluoreszenz zeigte sich eine deutliche Reduzierung der extrazellulären Domäne von VE-cadherin durch TNF α und LPS bei gleichbleibender intrazellulärer Proteinmenge von VE-cadherin.

Schlussfolgerung: Durch inflammatorische Stimuli kommt es zu einer signifikant erhöhten Freisetzung von sVE-cadherin einhergehend mit einem Zusammenbruch der endothelialen Barriere. Der zugrundeliegende Mechanismus ist hierbei die Aktivierung von ADAM10. Lösliches VE-cadherin könnte ein möglicher Marker zur Detektierung einer Endothelstörung sein.