

## Endothelial barrier function is differentially regulated by CEACAM1-mediated signaling

S. Ghavampour, F. Kleefeldt, H. Bömmel, J. Volland, A. Paus, A. Horst, V. Pfeiffer, S. Hübner, N. Wagner, U. Rueckschloss, S. Ergün

FASEB Journal

Juni 2018

Institut für Anatomie und Zellbiologie

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

### Endothelial barrier function is differentially regulated by CEACAM1-mediated signaling

von Uwe Rückschloß und Süleyman Ergün  
 editiert von Markus Kipp (LMU München)

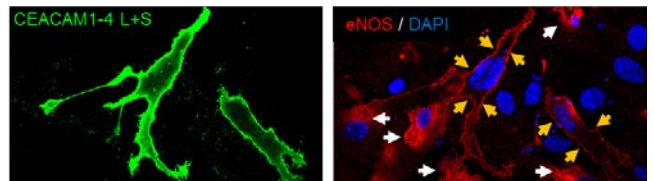
Carcinoembryonic antigen-related adhesion molecule-1 (CEACAM1) gehört zur Familie der Immunglobuline. Es ist ein wichtiger Faktor in der Vaskulo- und Angiogenese, spielt bei der Pathogen-Detektion durch Immunzellen eine wesentliche Rolle und kann bei der Tumorentstehung fördernde oder hemmende Effekte vermitteln. Kürzlich wurde in einem Mausmodell gezeigt, dass CEACAM1-Defizienz Atherosklerose-ähnliche Läsionen in der Aorta verursacht. Unser Ziel war es, mögliche Mechanismen hierfür genauer zu analysieren.

Mehrere Aspekte der endothelialen Funktion spielen für die Atheroskleroseentstehung eine wesentliche Rolle: eNOS-abhängige NO-Bildung, endotheliale Interaktion mit Leukozyten und endotheliale Barrierefunktion. Wir konnten in unserer Studie belegen, dass alle diese Aspekte durch CEACAM1 moduliert werden.

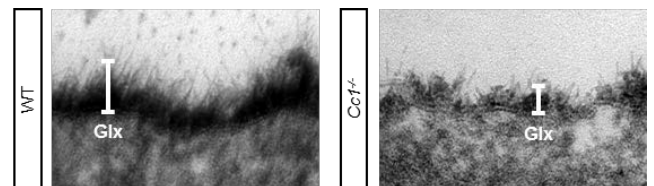
CEACAM1 fördert die eNOS-Aktivität, indem es die Membranalokalisation des Enzyms unterstützt, einerseits als Ankerprotein, aber auch über Erhaltung der eNOS-Palmitoylierung durch Repression von APT1. Die endotheliale Glykokalyx hemmt massgeblich die Leukozytenadhäsion. CEACAM1 schützt die Glykokalyx durch Repression Glykokalyx-degradierender Enzyme.

Bezüglich Barrierefunktion vermittelt CEACAM1 altersabhängig unterschiedliche Effekte. In jungen Mäusen (2-3 Monate) stabilisiert CEACAM1 die Barriere, indem es die basale Tyrosin-Phosphorylierung von Caveolin-1 hemmt. In gealterten Mäusen (9 Monate) dagegen ist CEACAM1 an der Ausbildung einer Barrierefunktion beteiligt. Ursache dafür ist eine erhöhte aortale TNF- $\alpha$ -Expression, welche bei CEACAM1-Defizienz nicht auftritt. Außerdem rekrutiert CEACAM1 unter dem Einfluss von TNF- $\alpha$  Src-Kinase zu den endothelialen Adhäsionskontakten. Dort phosphoryliert Src-Kinase  $\beta$ -Catenin, was zu einer Destabilisierung dieser Adhäsionskontakte führt.

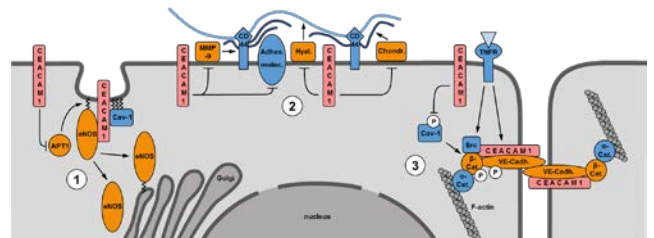
Durch seine vielfältigen Effekte auf die endotheliale Funktion stellt CEACAM1 ein attraktives Zielmolekül im Rahmen einer Atherosklerose-Prävention dar.



Re-Expression von CEACAM1 in Cc1<sup>-/-</sup>-Endothelzellen. Nur in erfolgreich transfizierten Zellen (grün) zeigt eNOS eine deutliche Membranalokalisation (gelbe Pfeile). In nicht transfizierten Zellen ist eNOS perinukleär lokalisiert (weisse Pfeile).



Elektronenmikroskopische Darstellung der endothelialen Glykokalyx in Aorten von WT- und Cc1<sup>-/-</sup>-Mäusen. Höhe und Dichte der Glykokalyx sind durch CEACAM1-Defizienz stark vermindert. Dies erhöht die Erreichbarkeit endothelialer Adhäsionsmoleküle.



CEACAM1 beeinflusst wesentliche Bereiche der endothelialen Funktion: es verankert eNOS an der Membran und fördert damit die NO-Verfügbarkeit (1), es schützt die Glykokalyx und hemmt damit Adhäsion von Leukozyten (2), es stabilisiert endotheliale Zell-Zell-Kontakte durch Hemmung der Caveolin-Phosphorylierung und stärkt damit die endotheliale Barrierefunktion (3). Damit schützt CEACAM1 das Endothel vor pro-atherosklerotischen Veränderungen.

#### Titelabbildung

CEACAM1 wird in aktiviertem Endothel (z.B. bei Barrierschädigung durch inflammatorische Mediatoren) verstärkt exprimiert. Selektiv erhöhte CEACAM1-Expression im Plaque-bedeckenden Aortenendothel einer ApoE<sup>-/-</sup>-Maus.

#### Weitere Informationen

Prof. Dr. med. Süleyman Ergün  
 Institut für Anatomie und Zellbiologie  
 Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
 Köllikerstr. 6, 97070 Würzburg  
[sueleyman.erguen@uni-wuerzburg.de](mailto:sueleyman.erguen@uni-wuerzburg.de)