
1. Einleitung

1.1 Gastrointestinal-Trakt und intestinales Immunsystem

Der Gastrointestinaltrakt (GIT) stellt mit 200-300 m² Oberfläche die größte Grenzfläche zwischen Organismus und Umwelt dar. Durch seine Länge sowie die immense Oberfläche des Epithels ist der GIT das größte lymphatische Organ des Körpers. Er ist wie keine andere Körperoberfläche einer Unzahl potentiell pathogener Noxen ausgesetzt und daher ständig in Gefahr, durch Mikroorganismen wie Bakterien, Pilze oder Viren geschädigt zu werden. Folglich muss das intestinale Immunsystem die Reaktivität des peripheren Immunsystems gegen zahlreiche über den GIT aufgenommene Umweltantigene kontrollieren. Es muss zum einen in der Lage sein, schädigende Reaktionen des peripheren Immunsystems zu verhindern, zum anderen müssen über die gastrointestinale Immunität intestinale Resorptions- und Sekretionsvorgänge reguliert werden.

Die spezielle Aufgabe des intestinalen Immunsystems ist es mit hoher Selektivität zwischen pathogenen und apathogenen Substanzen zu unterscheiden. Dabei werden pathogene Substanzen durch zellulär vermittelte Entzündungsreaktionen und die Produktion spezifischer Antikörper schnell eliminiert, wohingegen eine systemische Immunreaktion nach Kontakt mit Antigenen der physiologischen Darmflora oder aus Nahrungsmitteln unerwünscht ist.

Dass diese Kontakte normalerweise nicht zu pathologischen Veränderungen führen, wird dadurch gewährleistet, dass sich der Organismus sowohl durch unspezifische als auch durch spezifische Abwehrmechanismen vor dem Eindringen von Antigenen schützt (siehe Abb. 1.1). Bei der unspezifischen Abwehr wird zwischen mechanischen und funktionellen Mechanismen unterschieden. Zur mechanischen Abwehr zählen beispielsweise Barrieren durch das Epithel und seine Muzine. Faktoren der unspezifischen, funktionellen Immunität sind dagegen vor allem Magensäure, Peristaltik, Pankreasenzyme, Gallensäuren und die Darmflora.

Die spezifische intestinale Abwehr lässt sich ähnlich dem peripheren Immunsystem in eine humorale und eine zellvermittelte Immunantwort unterteilen. Sie unterscheidet sich jedoch in vielerlei Hinsicht vom peripheren Immunsystem und kann weitgehend unabhängig von diesem reagieren.

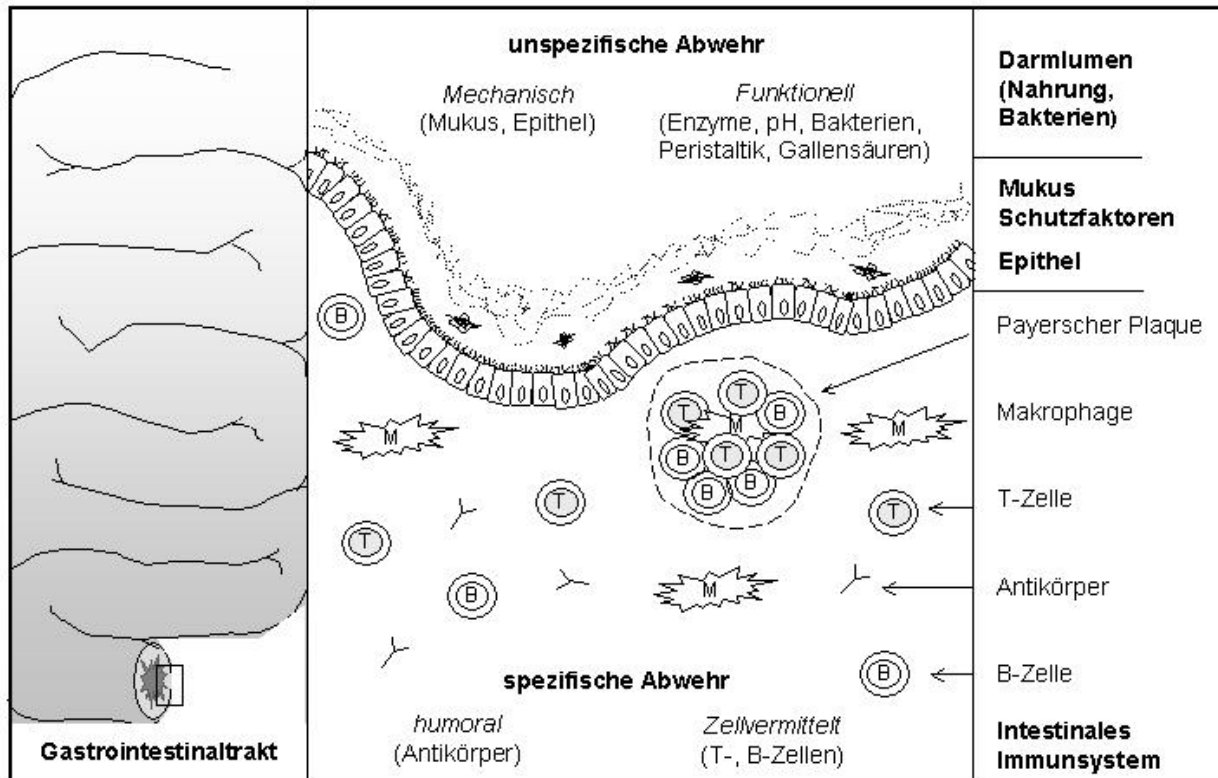


Abb. 1.1: Das intestinale Immunsystem. Unspezifische und spezifische Abwehrmechanismen schützen vor dem Eindringen von Antigenen. Die unspezifische Abwehr erfolgt über mechanische (Epithel, Muzine) und funktionelle (pH, Peristaltik, Enzyme) Mechanismen. Die spezifische Abwehr wird in humorale (Antikörperproduktion) und zelluläre Immunität (T-Zellen, Monozyten, Makrophagen) unterteilt.

Initiiert wird die spezifische intestinale Immunantwort durch spezialisierte Epithelzellen (Microfold- oder M-Zellen), die durch Glykoprotein-rezeptoren selektiv luminal Antigenen über Endozytose aufnehmen und an Lymphozyten der Peyerschen Plaques weiterleiten. In diesen erfolgt der erste Kontakt mit antigenpräsentierenden Zellen, wie z.B. Monozyten, Makrophagen, dendritische Zellen. Dadurch wird zum einen die B-Zell-Differenzierung und nachfolgende Bereitstellung von Antikörpern initiiert, zum anderen kommt es zur Aktivierung regulatorischer T-Zellen. Die humorale Immunantwort des intestinalen Immunsystems ist spezialisiert auf die Bereitstellung von IgA zur Immunneutralisation. Das im Darm dominierende Immunglobulin ist sekretorisches IgA, während im Blut IgG vorherrscht. Von den im Darm aktivierten T-Zellen wird ein Teil über die mesenterialen Lymphknoten dem systemischen Immunsystem zugeführt. Diese T-Zellen treten in die Zirkulation ein und können vermutlich durch die Bindung an mukosale Adressine^{5, 6} selektiv in mukosale Gewebe wie die Lamina propria rezirkulieren und zur Bildung einer oralen Toleranz beitragen.

1.1.1 Besonderheiten intestinaler T-Zellen

Lymphozyten der Lamina propria (LPL) weisen im Vergleich zu jenen des peripheren Blutes (PBL) Unterschiede hinsichtlich verschiedener Faktoren auf. Bei vergleichenden *in vitro*-Analysen peripherer versus (*vs.*) intestinaler T-Lymphozyten fällt eine deutliche Hyporeaktivität der intestinalen T-Zellen nach Stimulation des Komplexes aus T-Zellrezeptor (TZR) und CD3 auf ⁷⁻⁹, während eine Aktivierung intestinaler Zellen über den CD2-Signalweg adäquat zu der peripherer Zellen ist ¹⁰⁻¹². Allerdings belegen Studien von Gonsky et al., dass nach CD2-Stimulation beispielsweise die Regulation der IFN- γ -Expression in PBL anders erfolgt als in LPL ¹³. Auch wird im Vergleich mit PBL in intestinalen Lymphozyten eine stärkere Synthese von IL-2 und IL-10 induziert ¹⁴.

Insgesamt weisen LPL im Vergleich zu PBL einen höheren Aktivierungsgrad auf, der sich durch den ständigen Kontakt zu Antigenen erklärt. Kennzeichnend für diesen „voraktivierten“ Zustand sind beispielsweise die erhöhte Expression verschiedener Rezeptoren (z.B. CD2, CD25, CD45R0, CD58), sowie die vermehrte Fähigkeit der LPL, Zytokine zu synthetisieren (insbesondere IFN- γ). Auch verschiedene Enzyme, wie z.B. Thioredoxin, eine Oxidoreduktase mit starker chemotaktischer und anti-apoptotischer Aktivität sowie mit Funktion eines Co-Zytokines, werden in LPL wesentlich stärker als in PBL exprimiert ¹⁵.

Des Weiteren unterscheiden sich LPL von peripheren Lymphozyten hinsichtlich der Apoptose: Während sich die Induktion von Apoptose bei peripheren T-Zellen nur nach vorheriger Stimulation induzieren lässt ¹⁶, ist eine Stimulation für die Apoptose von LPL nicht erforderlich ¹⁷. Insgesamt handelt es sich bei LPL somit um Zellen, die sich in einem vorstimulierten Zustand befinden, einerseits schwerer aktivierbar sind als periphere Lymphozyten, und andererseits einfacher in die Apoptose gehen. Damit sind die intestinalen Lymphozyten optimal an die spezifischen Anforderungen des mukosalen Immunsystems angepasst.

1.2 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Unter dem Oberbegriff chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) werden progredient verlaufende, inflammatorische Veränderungen im Gastrointestinaltrakt zusammengefasst. Seit den 40er Jahren haben diese Erkrankungen weltweit stark zugenommen. In Deutschland sind derzeit etwa 300.000 Patienten betroffen¹⁸. Viele Faktoren in der Ätiologie und Pathogenese von CED sind bislang noch unklar. Es wurden jedoch bezogen auf unser Pathogenese-verständnis in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte gemacht. Man nimmt heute an, dass es als Folge von genetischen, endogenen sowie von Umwelteinflüssen zu einer Fehlregulation des mukosalen Immunsystems kommt, die verantwortlich für diese Krankheiten ist (siehe Abb. 1.2).

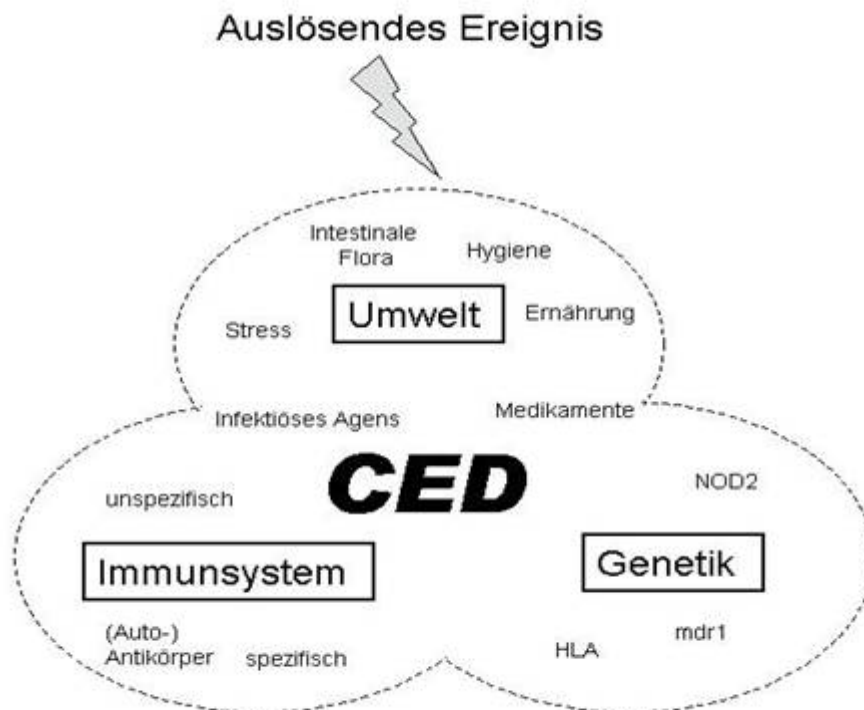


Abb. 1.2: Schematische Darstellung der Ätiopathogenese chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. Beteiligt an der Pathogenese von CED können Faktoren des Immunsystems, der Umwelt sowie genetische Prädispositionen sein.

Auf Grund des dadurch entstehenden Ungleichgewichts zwischen pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen kommt es zu einer pathologisch gesteigerten Immunantwort, deren Folge eine chronisch-rezidivierende Entzündung sein kann.

Charakteristisch für CED ist ihr langwieriger Krankheitsverlauf mit Rezidiven und häufigen Komplikationen wie Fisteln, Stenosen, dem Colitis assoziiertem Karzinom oder extraintestinalen Manifestationen wie Uveitis und Arthritis.

Unterteilt werden chronisch-entzündliche Darmerkrankungen historisch bedingt und auf Grund ihrer unterschiedlichen klinischen Manifestationen in zwei Haupterkrankungen: den Morbus Crohn (MC) und die Colitis Ulcerosa (CU).

Die Erstmanifestation beider Erkrankungen kann prinzipiell in jedem Alter auftreten, am häufigsten erfolgt sie jedoch zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr. Beide Formen der CED sind durch Diarrhöe und abdominale Schmerzen gekennzeichnet und führen dadurch zu einer wesentlichen Einschränkung der Lebensqualität. Klassische Komponenten chronisch entzündlicher Infiltrate (Einstrom neutrophiler Granulozyten und mononukleärer Phagozyten aus dem peripheren Blut in das entzündete Darmgewebe) sind charakteristisch sowohl für das histologische Bild des akuten Morbus Crohn, als auch für das der akuten Colitis Ulcerosa. Die klinische Präsentation beider Erkrankungen überlappt und fordert eine sorgfältige Ausbreitungsdiagnostik durch Endoskopie (Gastroskopie, Koloskopie) und Radiologie.

Bei der Colitis Ulcerosa handelt es sich um eine auf die Mukosa des Colons beschränkte Form der CED, die durch eine kontinuierliche Entzündung charakterisiert ist. Sie geht in der Regel vom Rektum aus und befällt bei kontinuierlicher Ausbreitung das Colon. Diese Ausbreitung setzt sich bei manchen Patienten bis zum Coecum fort (Pancolitis). Immunologische Untersuchungen legen nahe, dass die Colitis Ulcerosa dominiert wird durch eine Subpopulation von T-Helferzellen, die vermehrte IL-4, IL-5 und IL13^{19, 20} sezerniert (sogenannte Th₂-Zellen).

Im Gegensatz zur Colitis Ulcerosa ist der Morbus Crohn eine transmurale, häufig granulomatöse, diskontinuierliche, exzentrische, dysproportionierte Form der Entzündung. Sie manifestiert sich meist im terminalen Ileum und Colon, kann jedoch jeden Teil des Gastrointestinaltraktes betreffen (z. B. auch den Mund oder die Speiseröhre). Kompliziert wird diese Erkrankung durch die Entstehung von Fisteln, Abszessen, Perforationen und Stenosen. Für den Morbus Crohn kennzeichnende Mediatoren sind sogenannte Th₁ (oder pro-inflammatorische) Zytokine wie IL-2, IFN- γ , und TNF- α ^{19, 21-23}.

Im Gegensatz zur Colitis Ulcerosa ist beim Morbus Crohn IL-12 im Interstitium erhöht²⁴⁻²⁷, wohingegen die Produktion von IL-4 sowie IL-5 bei Crohn-Patienten verringert ist. Während T-Zellen von Patienten mit Colitis Ulcerosa gegenüber IL-4 vermittelter Suppression empfänglich sind, sind T-Zellen von MC-Patienten dagegen resistent²⁸. Außerdem exprimieren mukosale T-Zellen von Colitis-Patienten mehr Fas-Ligand als solche von Crohn-Patienten²⁹, die hingegen eine verminderte Bax-Expression aufweisen und weniger schnell in die Apoptose gehen³⁰⁻³².

In Tabelle 1.1 sind die Unterschiede zwischen Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa nochmals zusammengefasst. Beide Erkrankungen sind durch Kortikosteroide, Aminosalicylate (z.B. 5-Aminosalicylsäure: Sulfasalazin, Olsalazin, Mesalamin) und Immunsuppressiva (Azathioprin, anti-TNF- α Antikörper) therapierbar.

Tab. 1.1: Unterschiede zwischen Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa

Morbus Crohn	Colitis Ulcerosa
Befall des gesamten GIT	Befall auf Dickdarm beschränkt
Transmurale Entzündung	Entzündung auf Mukosa begrenzt
Diskontinuierliche Entzündung (segmental)	Kontinuierliche Entzündung
Vermehrt Produktion von Th ₁ -Zytokinen (IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α)	Vermehrt Produktion von Th ₂ -Zytokinen (IL-13, IL-4, IL-5)
Erhöhte Apoptose-Resistenz für T-Zellen	Keine Apoptoseresistenz gegenüber T-Zellen,
Verminderte Bax-Expression	Erhöhte Expression von Fas-Ligand

Trotz Therapie erleiden Betroffene häufig ein Rezidiv und sind dadurch in ihrer Lebensqualität erheblich beeinträchtigt. Eine kausale Bekämpfung von CED ist derzeit nicht möglich, daher beschränkt sich die Therapie auf die symptomatische Behandlung akuter Krankheitsschübe sowie auf die Prophylaxe von Rezidiven.

1.3 CED-Tiermodelle

Um die Ursachen von CED zu verstehen, wurden seit Beginn der 90er Jahre viele verschiedene Tiermodelle chronischer Darmentzündungen beschrieben. Die ursprünglich entwickelten Modelle, nutzten meist Chemikalien wie 2, 4, 6-Trinitrobenzensuslphonsäure (TNBS) oder Dextransulfat (DSS) zur Induktion von Colitis. In den letzten Jahren sind Modelle genetisch veränderter Ratten und Mäuse, die entweder transgen (z.B. HLA-B27-Ratten, $\text{TNF}^{\Delta\text{ARE}}$ -Mäuse) oder gendefizient (z.B. IL-2- oder IL-10 Knock-out-Mäuse) sind, hinzu gekommen. Weitere Gruppen sind sogenannte Transfercolitismodelle und wenige spontane Modelle (Übersicht in ³³).

Wie beim Menschen nehmen T-Zellen auch beim Tier eine zentrale Rolle ein, weswegen sich unter den verschiedenen CED-Tiermodellen hauptsächlich solche finden, die über T-Zellen vermittelt werden. Meist sind sie durch eine Th_1 polarisierte Immunantwort dominiert, die über die Produktion von $\text{IFN-}\gamma$ und IL-2 zu einer Makrophagen-abhängigen, zytotoxischen Reaktion führt ³⁴⁻³⁶. Allerdings sind ebenfalls Th_2 -Modelle beschrieben, die primär mit der Synthese von IL-4 und der Generierung einer humoralen Immunantwort assoziiert sind ^{20, 37-40}.

Im Folgenden wird auf die in dieser Arbeit verwandten Tiermodelle näher eingegangen.

1.3.1 Transfercolitis

Intestinale Entzündungen können durch den selektiven Transfer von CD4^+ positiven (CD4^+) T-Zellen in immundefiziente Tiere induziert werden ^{34, 41-44}. Als Folge einer dysregulierten T-Zellaktivierung kommt es zum Gewichtsverlust und zu Diarrhoe. Das Colon wird von Entzündungszellen infiltriert und es kommt durch epitheliale Hyperplasie zur Ausbildung von Ulzerationen und Wandverdickungen. Ein Modell hierfür stellt der Transfer von ConA-aktivierten CD4^+ T-Zellblasten kongener Spendertiere auf Rag (recombination activating gene) defiziente oder SCID (severe combined immunodeficient) Mäuse dar ⁴³. Mäuse beider Stämme sind nicht in der Lage, reife T- oder B-Zellen zu bilden ⁴⁵. Die Tiere entwickeln innerhalb von etwa 3 Wochen nach T-Zell-Transfer eine fulminante Colitis, die innerhalb von etwa 6 Wochen letal verläuft.

Bei einer anderen Variation der adaptiven Transfercolitis werden T-Helferzellen kongener Spendermäuse mit hoher CD45RB-Expression (CD45RB^{high}) auf immundefiziente SCID oder Rag defiziente (Rag^{-/-}) Mäuse transferiert. Dieser Transfer führt bei den Rezipienten innerhalb von 3-5 Wochen zur Entwicklung einer intestinalen Entzündung⁴⁶, die milder verläuft als die vorher beschriebene Blasten-Transfercolitis. Werden unfraktionierte oder CD4 positive T-Zellen transferiert, die wenig CD45RB exprimieren, kommt es hingegen nicht zur Erkrankung. Diese Subpopulationen sind im Gegenteil sogar dazu in der Lage, eine durch CD4⁺CD45RB^{high} Zellen induzierte Colitis zu verhindern⁴⁷.

In beiden hier beschriebenen Modellen der adaptiven Transfercolitis sind Gewichtsverlust und Diarrhöe Folgen einer dysregulierten T-Zellaktivierung. Hervorgerufen wird diese pathogene T-Zellantwort durch intestinale Antigene, gegenüber denen sich diese Zellen normalerweise tolerant verhalten. Bei einem milden Verlauf der Entzündung ist die Colitis auf die Mukosa beschränkt, sie kann jedoch bei schwerem Verlauf auch transmural auftreten. Histologisch kann die Entzündung vom Coecum bis zum Rectum diffus verteilt sein, und es sind Infiltrationen des Colons mit Entzündungszellen, die Ausbildung von Ulzerationen sowie Wandverdickungen durch epitheliale Hyperplasie nachweisbar. Manchmal treten Ulzerationen mit Fibrosen, Kryptenabszessen oder -verlust, sowie granulomazytöse Entzündungen auf. Versuche mit keimfrei gehaltenen Tieren belegen, dass die Manifestation der Entzündung im Colon das Vorhandensein eines Großteils der Darmflora im Dickdarm erfordert. Die bakterielle Flora ist somit für die Pathogenese dieses Transfermodells essentiell⁴².

Die Transfercolitis zeigt durch die hauptsächlich auf den Dickdarm beschränkte, diffuse Verteilung der Entzündung, sowie durch die außerdem auftretende Mucin-Depletion einige Übereinstimmungen mit dem klinischen Bild der Colitis Ulcerosa. Andererseits bestehen auf Grund der Dominanz von Th₁-Lymphozyten sowie z.T. transmuralen Entzündungen ebenfalls Charakteristika des Morbus Crohn.

1.3.2 Orale Infektion der Maus mit *Toxoplasma gondii*

Anders als beim immunkompetenten Menschen, bei dem eine Toxoplasmen-Infektion zumeist asymptomatisch bleibt oder lediglich mit Anzeichen einer leichten Angina einhergeht, verläuft eine solche Infektion im Mausmodell letal. Nach oraler Infektion von C57BL/6-Mäusen mit Zysten des Parasiten *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) können mit Hilfe dieses Modells sowohl die Kontrolle der Parasiten durch das Immunsystem als auch die Immunpathologie der Infektion untersucht werden^{48, 49}. Als Folge der Infektion entwickeln die Tiere eine ausgeprägte Th₁-Immunantwort. Im Rahmen dieser überschießenden Zytokin-freisetzung kommt es zur Bildung von Nekrosen in Ileum, Leber und Lunge. Die Mäuse sterben etwa 7-8 Tage nach Infektion. Aufgrund der ähnlich ablaufenden Immunpathologie (vermehrte Aktivität proinflammatorischer Zytokine, Nekrosenbildung, Erhöhung von IL-12 und Beteiligung von TNF- α) wird die orale Infektion der Maus mit *T. gondii* als Modell zur Analyse von Immunmechanismen beim Morbus Crohn genutzt. Weiterhin dient das Modell im Rahmen dieser Arbeit als klassisches Infektionsmodell, an dem über eine Modulation bzw. die Defizienz von CD2 dessen Rolle bei der Abwehr von Infektionen untersucht werden soll.

1.4 CD2

CD2 ist ein 50-55 kDa großes Glykoprotein, das auf humanen T-Lymphozyten, unreifen Thymozyten und natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) exprimiert wird. Aufgrund seiner Struktur gehört es zu der Immunglobulin-Superfamilie⁵⁰. Neben einer geringen CD2-Expression auf murinen B-Zellen und Milz-Makrophagen der Ratte⁵¹⁻⁵³ findet sich eine geringe Expression von CD2 auf Untergruppen dendritischer Zellen und Monozyten^{54, 55}. Besonders stark wird CD2 auf aktivierten und in geringerem Maße auf ruhenden T-Zellen exprimiert⁵⁶.

CD2 ist sowohl funktionell als auch physikalisch mit dem T-Zellrezeptor assoziiert und spielt als Adhäsionsmolekül eine wesentliche Rolle⁵⁷. Molekularbiologische Untersuchungen konnten außerdem eine besondere Stellung von CD2 innerhalb der sogenannten „Immunologischen Synapse“ nachweisen⁵⁸⁻⁶⁰. Die immunologische Synapse (IS) ist eine dynamische Struktur, die initial nach Aktivierung des T-Zellrezeptors (TZR) gebildet wird. Während ihrer Formation wandern Komplexe von T-Zellrezeptoren zu den Kontaktstellen zwischen T-Zellen und der Antigen-präsentierenden Zellen^{61, 62} und formen das für die IS typische „bull’s eye“. Dieses setzt sich zusammen aus einem äußeren Ring, der aus Adhäsionsmolekülen (z.B. LFA-1) besteht, sowie einem zentralen Bereich, in dem der Zell-Zellkontakt stattfindet, und in dem TZR, kostimulatorische Moleküle wie CD2 und CD28 sowie deren Liganden in Clustern vorliegen⁶³. Anfänglich dachte man, diese molekulare Reorganisation diene lediglich einer Steigerung und Unterstützung der TZR-Signalvermittlung und erhöhe nachfolgend die T-Zellaktivierung. Heute ist man der Meinung, dass es sich bei der IS um ein komplexes System handelt, das vielfältige Aufgaben wie beispielsweise auch die gerichtete Sekretion von Zytokinen durch T-Zellen übernimmt⁶⁴. Als Bestandteil der IS ist CD2 an all diesen Prozessen beteiligt.

Des Weiteren wird CD2 eine besondere Rolle bei der Bildung regulatorischer T-Zellen (T_{reg}) zugeschrieben, also jener T-Zellen, die Anergie hervorrufen und spezifische Zytokine (IL-10 und/oder TGF- γ) produzieren^{65, 66}. CD2 scheint nicht nur bei der Induktion, sondern auch beim Erhalt sowie bei der Aufhebung von Anergie eine wichtige Rolle zu spielen⁶⁷⁻⁶⁹.

Darüber, ob CD2 auch bei der Infektabwehr von Bedeutung ist, ist bislang noch wenig bekannt.

1.4.1 Aufbau und Liganden von CD2

CD2 zeigt eine hohe Spezieskonservierung⁷⁰, und wird durch ein 5 Exone umfassendes Gen (etwa 12 Kb) auf Chromosome 1 codiert, das beim Menschen ohne Signalpeptid 327 Aminosäuren umfasst.

Es setzt sich aus einer 185 Aminosäure (AS) langen extrazellulären Domäne, einem 25 AS langen transmembranen Segment und einer 117 AS langen zytoplasmatischen Domäne zusammen. Die extrazelluläre Region beinhaltet zwei Ig-ähnliche Domänen und wird in verschiedene Abschnitte (Domäne 1 (D1), Linker-Region, Domäne 2 (D2), C-terminaler „Stiel“; siehe Abb. 1.3) unterteilt.

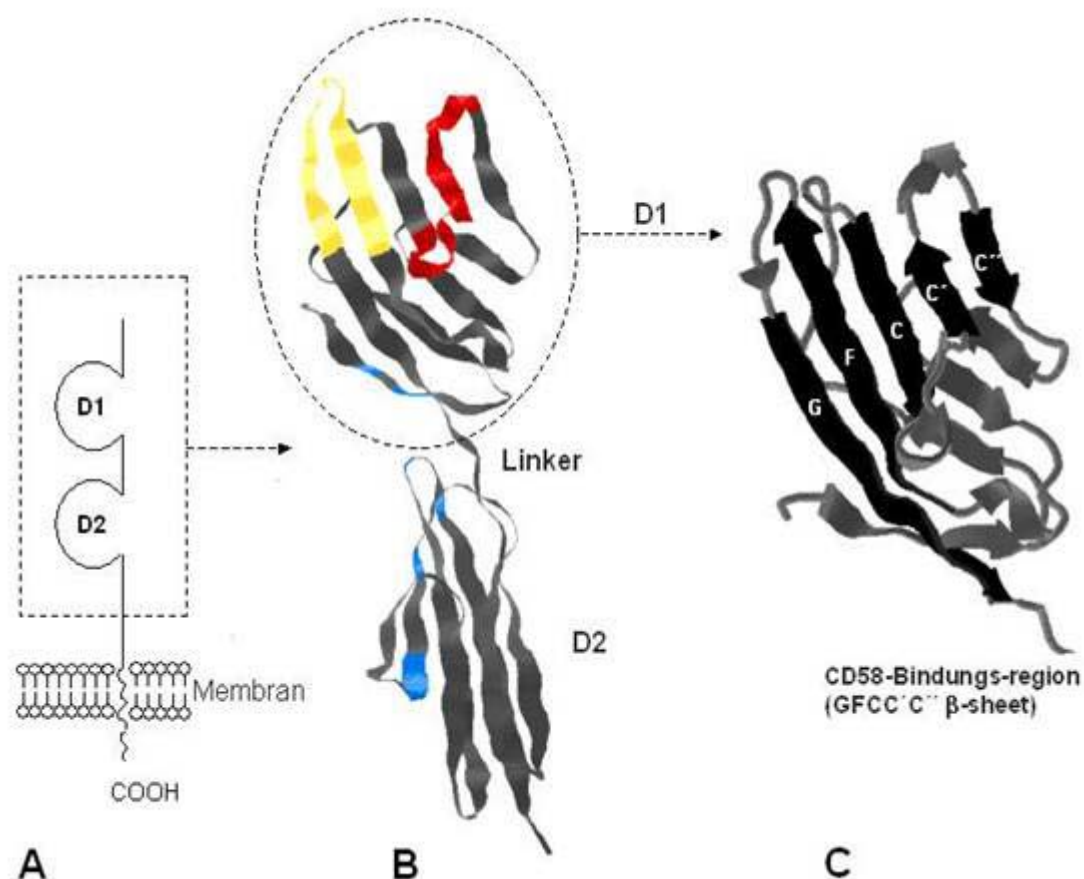


Abb. 1.3. Aufbau des CD2-Moleküls. **A:** Schematisches Gesamtmolekül mit den zwei extrazellulären Ig-ähnlichen Domänen 1 und 2 (D1, D2), sowie der transmembranären und der intrazellulären Region. **B:** Ribbon-Modell der extrazellulären Region von CD2. Gelb: T11₁ Region; rot: T11₂ Region; blau: T11₃ Region¹. **C:** Ribbon-Modell der D1-Region von CD2. Die wahrscheinliche Bindungsregion von CD58 (CD2-Ligand) ist schwarz unterlegt. Sie umfasst die Stränge G, F, C, C', C''²⁻⁴.

Die membran-distale, N-terminale Domäne (D1) birgt dabei den Bereich, der für die Liganden-Bindung unerlässlich ist⁷¹. Neben der Liganden-Bindungsregion sind über den Einsatz von humanen anti-CD2 monoklonalen Antikörpern⁷² 3 funktionell verschiedene Epitope (T11₁-T11₃, siehe Abb. 1.3 B) des extrazellulären Teils von CD2 charakterisiert worden^{1, 3, 4}. Während Antikörper gegen T11₁ die E-Rosettierung blockieren und sowohl an ruhende als auch an aktivierte T-Zellen binden können, ist eine Bindung an das durch T11₃ (auch als CD2R bezeichnet) mAk charakterisierte Epitop hauptsächlich auf aktivierte T-Zellen beschränkt. T11₂ mAk können ebenfalls an ruhende und aktivierte T-Lymphozyten binden, sie inhibieren die E-rosettierung allerdings nicht. Durch die Stimulation von T-Zellen mit einem anti-T11₂ und einem anti-T11₃ Antikörper kann sowohl die Proliferation als auch eine Sekretion von IL-2 induziert werden¹.

Der zytoplasmatische Teil von CD2 ist hochkonserviert und Struktur-Funktions-Analysen haben gezeigt, dass er mit der Regulation von Signaltransduktion und der Liganden-Avidität assoziiert ist^{73, 74}. Er beinhaltet 4 prolinreiche Regionen, die Bindungsstellen für SH3-Domänen tragen, und denen Tyrosinreste fehlen⁵⁰. Die große Homologie dieses Bereiches zwischen verschiedenen Spezies legt die Hypothese nahe, dass die Mechanismen der Signaltransduktion über CD2 in verschiedenen Spezies ähnlich ablaufen und somit die Übertragung von Ergebnissen aus dem Tiermodell auf den Menschen prinzipiell möglich ist.

Spezifische Aufgaben des hydrophoben, transmembranen Bereiches von CD2 sind bislang nicht beschrieben.

Die Hauptliganden von CD2 sind bei Nagern CD48 bzw. beim Menschen CD58 (LFA-3)^{75, 76}. Während CD58 auf vielen verschiedenen Zelltypen exprimiert wird⁷⁷, weist CD48 ein wesentlich stringenteres Verteilungsmuster auf und ist hauptsächlich auf hämatopoetischen Zellen nachweisbar^{75, 78}. Als weiterer Ligand wird CD59 diskutiert^{79, 80}, allerdings scheint diese Bindung *in vivo* nicht relevant zu sein, da sie sehr niedrig affin ist^{81, 82}.

Die Bindung von CD2 an seine Liganden erfolgt in der sogenannten „head-to-head“-Orientierung^{83, 84} und ermöglicht so eine Beteiligung an der Bildung der immunologischen Synapse⁶². Durch die Bindung wird ein interzellulärer

Membranabstand von etwa 135 Å^{85, 86} geschaffen, der dieselbe Distanz wie der TZR/MHC-Peptid-Komplex überbrückt, und daher eine optimale Adaptation der T-Zellen an die antigen-präsentierenden Zellen ermöglicht. Entsprechend führt eine gentechnische Vergrößerung von CD2 zu einer massiv gestörten Antigen-abhängigen T-Zellaktivierung⁸⁷.

1.4.2 Rolle von CD2 bei Entzündungen

In vitro-Studien haben gezeigt, dass über CD2 die Aktivierung von T-Zellen blockiert werden kann⁸⁸ und die Induktion von Apoptose^{31, 89, 90} ebenso wie die Induktion von regulatorischen T-Zellen sowie von TGF-β⁶⁶ möglich sind. Somit kann für CD2 zumindest theoretisch eine anti-inflammatorische Wirkung vermutet werden.

Untersuchungen an Tiermodellen belegen das protektive Potential einer Therapie mit anti-CD2 Antikörpern. So wurden nicht-depletierende Antikörper gegen CD2 in verschiedenen Transplantations-Modellen⁹¹⁻⁹⁵ in der Maus und in der Ratte bereits erfolgreich eingesetzt. In weiteren Versuchen konnten Ratten durch die Gabe von anti-CD2 mAk sowohl vor spontaner als auch vor durch adoptiven Transfer induzierter Diabetes geschützt werden⁹⁶. Weitere Tiermodelle, in denen die Applikation von anti-CD2 Antikörpern zu einem milderem Verlauf der Erkrankungen führte, sind die Adjuvans-Arthritis^{97, 98}, die experimentelle Autoimmun-Encephalomyelitis⁹⁹ sowie die experimentelle Autoimmun-Myokarditis¹⁰⁰ bei Ratten. Alle diese Untersuchungen unterstützen die Hypothese, dass über die Modulation von CD2 chronischen Erkrankungen auch beim Menschen entgegen gewirkt werden kann.

Zur Zeit werden bereits einige CD2 mAk in humanen Studien getestet, so z.B. BTI-322 zur Behandlung des Graft-versus-host-Disease^{101, 102} und Alefacept, ein Ig-Fusionsprotein, bestehend aus dem CD2-Liganden CD58 und einem Fc-Anteil, zur Psoriasis-Therapie¹⁰³⁻¹⁰⁵. Während BTI-322 bzw. seine humanisierte Form (MEDI-507) Fcγ-Rezeptor-abhängig zur Herabregulation von CD2 führt, und über Apoptose eine allgemeine T- bzw. NK-Zelldepletion bewirkt,¹⁰⁶ blockiert Alefacept die Kostimulation und führt zur selektiven Apoptose von Memory-T-Zellen (Zusammenfassende Übersicht in¹⁰⁷).