

2. Fragestellung & Zielsetzung

T-Zellen spielen eine zentrale Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Darmentzündungen. CD2 wird bei der Aktivierung intestinaler T-Zellen über den „alternativen“ Weg der T-Zellaktivierung eine besondere Rolle zugeschrieben. Eine Immunmodulation über das sowohl an der Aktivierung als auch der Adhäsion von T-Zellen beteiligte CD2 erwies sich in anderen entzündlichen Erkrankungen, wie z.B. Psoriasis, Arthritis und Encephalomyelitis, bereits als effektive Therapie.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Rolle des kostimulatorischen Adhäsionsmoleküls CD2 bei CED im Tiermodell zu untersuchen. Dazu sollten zunächst *in vitro*-Versuche mit Zellen von Mäusen Aufschluss geben über ein mögliches protektives Potential des gut charakterisierten murinen anti-CD2 mAk 12-15. Anschließend sollte dieser anti-CD2 mAk in zwei verschiedenen Colitismodellen der Maus präventiv und auch therapeutisch eingesetzt werden. Neben dem Einfluss des Antikörpers auf den Verlauf einer Transfercolitis sollte weiterhin untersucht werden, ob eine CD2 gerichtete Immuntherapie bzw. ein Fehlen von CD2 mit unerwünschten Effekten auf die Infektabwehr einhergeht. Für diese Untersuchungen wurde das Modell der murinen Toxoplasmen-Infektion gewählt. Dieses Modell sollte einerseits Aufschluss über die Kontrolle der Infektion unter einer CD2-gerichteten Behandlung bzw. bei einer CD2 Defizienz geben. Da dieses Modell auf Grund seiner Immunpathogenese auch als ein Crohn-Modell gilt, sollte anhand dieses Modells andererseits ebenfalls untersucht werden, welchen Einfluss die Modulation durch einen anti-CD2 mAk bzw. das Fehlen von CD2 auf die Immunpathogenese einer Toxoplasmen-Infektion hat.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war, sich einer anti-CD2-gerichteten Immuntherapie des Menschen zu nähern. Daher wurden *in vitro* 17 verschiedene humane anti-CD2 mAk sowohl an verschiedenen Populationen humaner Lymphozyten als auch an human CD2 transgenen (huCD2tg) Splenozyten auf ihr Potential getestet, die Proliferation aktivierter Zellen zu inhibieren, bzw. deren Zytokinproduktion zu modulieren. Ziel dieser Versuche war, einen oder mehrere humane anti-CD2 mAk zu identifizieren, die wie der anti-Maus CD2 mAk 12-15 in der Lage sind, die T-Zell-aktivierung bzw. Zytokinsynthese zu beeinflussen. Diese Ergebnisse sollten die Basis für die Untersuchung einer CD2-gerichteten Immuntherapie zunächst im humanisierten Mausmodell und langfristig im Menschen bilden.