

## 6. Zusammenfassung

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) gehören zu den am häufigsten auftretenden chronisch rezidivierenden Entzündungen. Obwohl in den letzten Jahren viele neue Erkenntnisse zu ihrer Pathogenese gesammelt wurden, sind bislang noch immer viele Aspekte der Entstehung ungeklärt. Daher gibt es bislang keine Therapie, die an den Ursachen ansetzt. Diese Arbeit liefert einen möglichen neuen Ansatzpunkt für die Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen, da im Verlauf dieser Arbeit zum ersten Mal gezeigt werden konnte, dass durch die Modulation von CD2 der Verlauf experimenteller Colitis positiv beeinflusst werden kann.

Durch die Behandlung von Mäusen mit dem anti-CD2 mAk 12-15 konnte eine Verbesserung (Transfer ConA-aktivierter T-Zellblasten) bzw. Verzögerung (Transfer von CD45RB<sup>high</sup> T-Zellen) einer, durch adoptiven Transfer CD4 positiver T-Zellen induzierten, Colitis erreicht werden. Bei etablierter Transfercolitis führte die Therapie mit diesem anti-CD2 mAk zu einer Abschwächung der Entzündung. Untersuchungen des Zytokinprofils und der Proliferation von Lymphozyten dieser anti-CD2 mAk behandelten Transfercolitis-Mäuse zeigten sowohl eine signifikant geringere IL-2 Produktion als auch eine gehemmte T-Zellproliferation. Die am Beispiel einer Infektion mit *Toxoplasma gondii* untersuchte Infektabwehr wurde durch die anti-CD2 mAk Behandlung nicht beeinflusst. CD2 defiziente Mäuse wiesen in diesem Modell sogar signifikant weniger *T. gondii* Vakuolen im Darm auf als ebenfalls infizierte Kontrollmäuse.

Auf Grund ihrer Immunpathologie wird die Toxoplasmen-Infektion auch als Crohn-Modell genutzt. Bei Untersuchung dieses Th<sub>1</sub>-vermittelten Aspekts einer *T. gondii*-Infektion zeigte sich ein nicht signifikanter Trend für ein verlängertes Überleben nach anti-CD2 mAk Behandlung. CD2 defiziente Mäuse allerdings überlebten signifikant länger, und wiesen einen niedrigeren histologischen Score sowie eine geringere Produktion von IL-6 und IFN- $\gamma$  auf.

Schließlich konnten durch *in vitro*-Untersuchungen an verschiedenen Populationen humaner Lymphozyten sowie human CD2 transgener Splenozyten 5 humane anti-CD2 mAk identifiziert werden, die sowohl die Proliferation als auch die IFN- $\gamma$  Synthese stimulierter Lymphozyten inhibieren. Damit könnten diese anti-CD2 mAk potentielle Kandidaten für eine CD2 gerichtete Colitis-Immuntherapie beim Menschen sein.