

## Abstract

Die CD44v10-Isoform ist für die Etablierung und Manifestierung einer kutanen, inflammatorischen Reaktion wie der DTH mitverantwortlich. Eine zentrale Rolle spielen hierbei die CD44v10-vermittelten adhäsiven Interaktionen zwischen Effektorzellen, insbesondere den Granulozyten, und dem Endothel in der initialen Phase der Reaktion.

In der vorliegenden Arbeit konnte ich zeigen, dass die Expression von CD44v10 auf den Zellen des Endothels von essentieller Bedeutung für die Rekrutierung und Extravasation von aktivierten Effektorzellen in die Haut ist.

Im ersten Teil meiner Arbeit habe ich phänotypische Analysen der lymphatischen Organe vorgenommen. Diese Analysen ergaben, dass die CD44v10-Isoform im Prozess der Granulopoese von funktioneller Bedeutung ist und zu einer erhöhten Produktion an Granulozyten im Knochenmark von CD44v10-defizienten Tieren führt. Im Gegensatz dazu konnte ich im Zellkompartiment der Milz eine Reduktion der Granulozytenpopulation nachweisen und eine Verschiebung der reifen zugunsten der unreifen B-Zellpopulation, infolgedessen es zu einer signifikanten Reduktion der Lymphozyten in der Peripherie des Blutes der CD44v10-defizienten Tieren kommt.

Den zweiten Teil und Schwerpunkt dieser Arbeit bildeten Untersuchungen zur Funktion von CD44v10 im DTH-Modell. Dabei konnte ich nachweisen, dass die fehlende Expression von CD44v10 auf der Zelloberfläche eine signifikant supprimierte DTH-Reaktion zur Folge hat. Histologische Untersuchungen zeigten, dass die supprimierte Reaktion auf ein verringertes zelluläres, inflammatorisches Infiltrat und eine reduzierte Ausbildung eines lokalen Ödems sowie eine verzögerte Migration der Granulozyten zurückzuführen ist. In den Analysen bezüglich einer funktionellen Beteiligung von CD44v10 an proliferativen wie auch apoptotischen Signaltransduktionskaskaden zeigte ich einen Zusammenhang zwischen der Expression von CD44v10 auf Lymphozyten und einer erhöhten Sensitivität der Zellen gegenüber apoptotischen Mechanismen, die u. a. zu einer erhöhten Apoptoserate im inflammatorischen Bereich der Ohren führt. Ich konnte weiterhin belegen, dass es bei der spezifischen Aktivierung von Lymphozyten über den TCR/CD3-Komplex, durch die fehlende Expression der CD44v10-Isoform auf der Zelloberfläche, zu einer gesteigerten Proliferationsrate kommt; diese Daten weisen daraufhin, dass CD44v10 als ein „Bystander-Rezeptor“ des TCR/CD3-Rezeptorkomplexes auf T-Zellen fungieren könnte.

Im dritten Teil der vorliegenden Arbeit konnte ich eine vollkommen neue funktionelle Bedeutung von CD44v10 auf Zellen des Endothels ermitteln. So zeigen meine Untersuchungen an Knochenmark-Chimären erstmalig, dass nur die Expression von CD44v10 auf dem Endothel für eine erfolgreiche DTH-Reaktion notwendig ist. In den von mir durchgeführten Knochenmarktransferstudien führte die Rekonstitution von CD44v10-defizienten Tieren mit CD44v10-positivem Wildtyp-Knochenmark zu einer signifikant supprimierten DTH-Antwort und der Transfer von CD44v10-defizientem Knochenmark in CD44v10-positive Wildtypiere zu einer normalen Reaktionsantwort. Dadurch konnte der Nachweis erbracht werden, dass die Expression von CD44v10 auf den Effektor- bzw. hämatopoetischen Zellen nicht allein essentiell für die Ausbildung einer kutanen DTH-Reaktion ist, sondern auch die Expression des Moleküls auf den Zellen des Endothels. Meine Daten der Analysen des Zytokinprofils innerhalb des inflammatorischen Bereiches der Ohren verdeutlichen des Weiteren, dass die Interaktionen von CD44v10 mit Zytokinen bzw. die Induktion oder Repression der Expression und/oder Sekretion über CD44v10 eine weitere entscheidende Rolle in einer DTH-Reaktion spielen.