Genetische Variationen des humanen ABCB1/MDR1-Gens sind mit erhöhter Suszeptibilität für CU assoziiert und MDR1A-defiziente Mäuse entwickeln eine CU-ähnliche, chronische Spontancolitis. Bis jetzt ist die Rolle des angeborenen Immunsystems, im speziellen der TLRs, in der Colitispathogenese bei MDR1A-Defizienz noch nicht untersucht worden.

In dieser Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, dass TLR2 bei MDR1A-defizienter Colitis eine protektive Funktion ausübt:

Deletion von TLR2 führte zu einer deutlichen Exazerbation der Colitis, während Stimulation von TLR2 die Colitisentwicklung bei MDR1A KO-Mäusen verzögerte.

Doppel-Defizienz von TLR2 und MDR1A führte zu frühzeitiger Rekrutierung von Immunzellen in die intestinale LP und zu Th1-vermittelter Immunantwort. Der dominante Zelltyp in der entzündeten intestinalen Mukosa von TLR2/MDR1A dKO-Mäusen waren CD11b+-Zellen, die als Hauptquelle für die IL-1β-Produktion identifiziert werden konnten.

Des Weiteren konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass MDR1A-defiziente Makrophagen auf LPS-Stimulation in Abwesenheit von TLR2 mit übermäßiger Produktion von IL-1β reagierten. Auch TLR2/MDR1A doppel-defiziente intestinale T-Zellen wiesen eine Hyperreaktivität auf, die mit erhöhter basaler IL-12-Produktion assoziiert war.

Die Colitisentwicklung bei TLR2/MDR1A dKO-Mäusen erfolgte kommensal-abhängig und konnte durch *prophylaktische* Antibiose vollständig verhindert werden. *Therapeutische* Antibiose milderte die Colitis deutlich ab, aber die Th1-Polarisierung in der intestinalen Mukosa war trotz Behandlung nicht komplett reversibel.

Die TLR2/MDR1A dKO-Colitis erfolgte vollständig MyD88-abhängig und zum Teil IL-1R-abhängig.

Die Daten dieser Studie legen nahe, dass TLR2 durch seine mukosa-protektive Funktion ein mögliches Ziel zur therapeutischen Behandlung von humaner CU darstellen könnte.