

Abstract

Die Transmembrantytrosinphosphatase CD45 spielt eine zentrale Rolle in der Signaltransduktion durch den T-Zell-Rezeptor (TCR). Die CD45-Aktivität wird während der T-Zell-Aktivierung durch die Exklusion der alternativ gespleißten Exons 4, 5 und 6 gesteuert. Eine Fehlregulation dieses „activation induced alternative splicing“ genannten Prozesses trägt möglicherweise zur Ausbildung von Autoimmunerkrankungen bei. Die genauen Mechanismen, die zur Exklusion der alternativ gespleißten Exons führen, liegen bislang ebenso wie die Identität der beteiligten Spleißfaktoren weitgehend im Dunkeln.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass der Spleißfaktor U2AF26 die Exklusion alternativ gespleißter CD45-Exons *in vitro* und *in vivo* bewirkt. RNA-Interaktions-Studien lassen eine Bindung von U2AF26 an regulatorische Sequenzen dieser Exons vermuten, was eine Erklärung für den beobachteten Effekt darstellen könnte. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass die U2AF26-Expression während der T-Zell-Aktivierung stark ansteigt, was auf eine Funktion von U2AF26 in aktivierten T-Zellen *in vivo* hindeutet.

Reguliert wird die Aktivität von U2AF26 durch die Interaktion mit dem Transkriptionsfaktor Gfi1. Durch eine direkte Interaktion der beiden Proteine war Gfi1 in der Lage, den U2AF26-vermittelten Ausschluss der alternativ gespleißten CD45-Exons teilweise aufzuheben. Da Gfi1 in Abwesenheit von U2AF26 keinen Einfluss auf das CD45-alternative Spleißen hatte, scheint Gfi1 spezifisch alternative Spleißprozesse zu regulieren, an denen U2AF26 beteiligt ist.

Eine antagonistische Rolle von Gfi1 und U2AF26 im CD45-alternativen Spleißen konnte auch in zwei unabhängigen Mausmutanten demonstriert werden: Gfi1-defiziente und U2AF26-transgene Mäuse zeigen den gleichen Defekt im CD45-alternativen Spleißen, und zwar einen Verlust aller größeren sowie eine erhöhte Expression der kleinsten Isoform (CD45R0). In beiden Mausmutanten wurde ein schwerer Defekt in der TCR-Signalkaskade festgestellt, vermutlich ausgelöst durch eine verminderte CD45-Aktivität. Dieser Befund legt den Schluss nahe, dass die in Gfi1-defizienten und U2AF26-transgenen Mäusen überexprimierte CD45R0-Isoform eine geringere Aktivität als die größeren CD45-Isoformen aufweist.

Durch die hier vorgestellten Experimente konnte eine neue Funktion von Gfi1 und U2AF26 in der Regulation des CD45-alternativen Spleißens etabliert werden und es wurde gezeigt, dass eine Manipulation des Gfi1:U2AF26-Verhältnisses *in vivo* zu einem Defekt in der CD45-Isoform-Expression und damit in der T-Zell-Aktivierung führt.