

Zusammenfassung

Die Inhibitor von κ B kinase 2 (IKK2) ist eine der drei Untereinheiten des I κ B kinase (IKK) Komplex und wird für die Aktivierung der Transkriptionsfaktorfamilie Nuklear-Faktor κ B (NF- κ B) benötigt. Der NF- κ B Signaltransduktionsweg wird durch Stress-assoziierte Reize wie z.B. Bakterien-assoziierte Moleküle (sog. PAMPs), inflammatorische Zytokine und UV-Licht initiiert und reguliert die Zellantwort auf Infektion, Entzündung und Stress. Die Bedeutung des NF- κ B Signalweges für die Erhaltung der Haut-Homöostase wird dadurch unterstrichen, dass im Mausmodell sowohl eine Überaktivierung als auch eine Blockierung des NF- κ B Signalweges zur Entstehung von Hautentzündungen führen. Jedoch verursacht eine epidermisspezifische Deletion der NF- κ B Komponente p65 keinen inflammatorischen Phänotyp, was darauf hindeutet, dass der Verlust von p65 von anderen Mitgliedern der NF- κ B-Familie kompensiert werden kann. In dieser Studie wird erstens die konditionale Mutagenese von IKK2 (IKK2ca) verwendet, um - spezifisch in epidermalen Keratinozyten - die Auswirkungen einer konstitutiven Aktivierung des kanonischen NF- κ B Signalweges zu untersuchen. Zweitens werden Mausmodelle mit einer kombinierten epidermisspezifischen Deletion für die verschiedenen Mitglieder der NF- κ B-Familie generiert, um die NF- κ B Familie auf vorhandene funktionale Redundanz hin zu analysieren.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen: Erstens, dass eine balancierte Aktivierung des IKK2/ NF- κ B Signalweges sowohl für die Embryonalentwicklung der Haut, als auch für die Erhaltung der Homöostase des Haarfollikels nach Beendigung des ersten Haarzyklus essenziell ist. Zweitens deuten die Resultate sowohl auf redundante als auch nicht-redundante Funktionen der einzelnen NF- κ B Mitglieder in Bezug auf verschiedene Aspekte der Erhaltung der Haut-Homöostase hin. IKK2ca exprimierende Mäuse wurden mit Mäusen mit epidermisspezifischer Deletion für die einzelnen NF- κ B Mitglieder gekreuzt, um die Mediatoren der konstitutiven Aktivierung des kanonischen IKK2/NF- κ B Signalweges genetisch nachzuweisen. Bemerkenswerterweise konnte ausschliesslich die Haploinsuffizienz des p65 Gens die durch IKK2ca ausgelöste postnatale Sterblichkeit verhindern. Dies beweist, dass p65 der Mediator der von IKK2ca auf die Embryonalentwicklung der Haut ausgeführten Effekte ist. Ausserdem wurde durch weitere Kreuzungsexperimente genetisch nachgewiesen, dass c-Rel als Mediator der Auswirkungen von IKK2ca auf die Homöostase des Haarfollikels fungiert. Im Gegensatz dazu repliziert die gemeinsame epidermisspezifische Deletion von p65 und c-Rel den inflammatorischen Phänotyp der Mäuse mit IKK2-Deletion in der Epidermis. Dies beweist, dass in Bezug auf die Regulierung des Immungleichgewichtes der Haut die NF- κ B Mitglieder p65 und c-Rel redundante Funktionen haben.

