

Summary

The skin is a multi-layered epithelium that protects organisms from external challenges such as UV radiation. Recently, persistent transcription blocking lesions were shown to lead to attenuation of IGF-1R signaling accompanied by increased cellular resistance to e.g. oxidative stress. Such a mutual regulation was previously observed not only in models that promote aging, in accelerated aging syndromes but also in models that promote longevity, suggesting that this response may be beneficial provided the damage is not too large. However, whether IGF-1R signaling directly regulates stress resistance is not completely understood. The overall aim of this thesis was to elucidate the role of IGF-1R signaling in regulating stress responses in the epidermis and ask, whether loss of IGF-1R is detrimental or beneficial upon challenge of the skin. To this end, IGF-1R was deleted specifically in all epidermal lineages (IGF-1R^{epi-/-}) to ask how loss of IGF-1R controls short and long term UV-B response in the skin and whether this would alter wound healing and stem cell homeostasis. Loss of IGF-1R signaling resulted in a cell autonomous increased sensitivity to UV-B radiation-induced apoptosis that was dependent on p53. Surprisingly and despite this initial increase in cell death, IGF-1R^{epi-/-} mice UV-B later showed an enhanced and sustained hyperproliferative response to UV-B in compared to control mice. This was surprising as loss of IGF-1R in epidermal development impaired stratification by a temporary mitotic arrest and loss of proliferative potential. Further investigation revealed that this UV-B induced hyperproliferation was non-cell autonomous and likely driven by crosstalk between the epidermis and the increased number of macrophages observed in UV-B treated IGF-1R^{epi-/-} mice. Loss of IGF-1R altered the UV-B induced secretion of pro-inflammatory cytokines secretion in keratinocytes, thus explaining the observed enhanced and prolonged inflammation. This was accompanied by an increased stability of p53 in the nucleus. To directly test whether p53 was responsible for the observed UV-B induced enhanced hyperproliferation and inflammation in IGF-1R^{epi-/-} mice, we additionally inactivated p53 and found that this counteracted the prolonged epidermal hyperproliferative and inflammatory response. Interestingly, initial wound healing studies indicate that UV-B radiation accelerates healing only in healing impaired IGF-1R^{epi-/-} mice but not in control, suggesting that UV-B induced alterations in the inflammatory response may be physiologically beneficial. Together, the data identify a surprising role for epidermal IGF-1R signaling in the UV-B response by controlling p53-dependent apoptotic and inflammatory signals upon UV-B induced damage and suggest that downregulation of IGF-1R may provide more resilience to stress inflicted damage. The underlying mechanisms by which IGF-1R signaling regulates p53 dependent proliferation and inflammation is crucial to translate our knowledge towards medical applications for diseases like skin cancer and diabetes, in which IGF signaling plays an important role.

Zusammenfassung

Die Haut ist ein mehrschichtiges Epithel, welches Organismen vor externen Herausforderungen wie UV-Strahlung schützt. Kürzlich wurde gezeigt, dass dauernde Transkription blockierende Läsionen zur einer Reduktion des IGF-1R Signalwegs führen, begleitet mit einer erhöhter Resistenz gegenüber z. Bsp. oxidativem Stress. Eine solche gegenseitige Regulation wurde bisher nicht nur in Modellen welche Altern in Syndromen mit beschleunigtem Altern fördern beobachtet, sondern auch in Modellen welche Langlebigkeit fördern, was darauf hindeutet, dass diese Antwort vorteilhaft sein kann, vorausgesetzt die Schäden sind nicht zu groß. Ob der IGF-1R Signalweg die Stressresistenz direkt reguliert ist jedoch nicht vollständig verstanden. Das übergeordnete Ziel dieser Arbeit war es, die Rolle des IGF-1R-Signalwegs in der Regulation der Stressreaktionen in der Epidermis zu untersuchen und zu fragen, ob der Verlust von IGF-1R schädlich oder förderlich nach Herausforderung der Haut ist. Zu diesem Zweck wurde der IGF-1R spezifisch in allen epidermalen Zelllinien deletiert (IGF-1R^{epi-/-}) um zu fragen, wie der Verlust des IGF-1R die kurz- und langfristige UV-B Antwort in der Haut reguliert und ob dies die Wundheilung und Stammzell-Homöostase beeinträchtigt. Der Verlust des IGF-1R Signalwegs resultierte in einer Zell-autonom erhöhten Empfindlichkeit gegenüber UV-B Strahlung induzierter Apoptose, welche p53 abhängig war. Überraschenderweise und trotz einer anfänglichen Erhöhung von Apoptose, zeigten IGF-1R^{epi-/-} Mäuse zu späteren Zeitpunkten eine verstärkte und anhaltende Hyperproliferation in Reaktion auf UV-B im Vergleich zu Kontrollmäusen. Dies war überraschend, da der Verlust von IGF-1R in der epidermalen Entwicklung Stratifizierung durch einen temporären mitotischen Arrest und Verlust der Teilungsfähigkeit beeinträchtigt. Weitere Untersuchungen zeigten, dass diese UV-B-induzierte Hyperproliferation nicht Zell-autonom war und wahrscheinlich durch Interaktionen zwischen der Epidermis und der erhöhten Anzahl an Makrophagen, welche in UV-B behandelten IGF-1R^{epi-/-} Mäusen beobachtet wurden, getrieben wurde. Deletion des IGF-1R veränderte die UV-B induzierte Sekretion von proinflammatorischen Cytokinen in Keratinozyten, wodurch die erhöhte und verlängerte Entzündungsantwort erklärt wurde. Dies war von einer erhöhten Stabilität von p53 im Kern begleitet. Um direkt zu testen, ob p53 für die beobachtete UV-B induzierte erhöhte Hyperproliferation und Entzündung in IGF-1R^{epi-/-} Mäusen verantwortlich war, haben wir zusätzlich p53 inaktiviert und gezeigt, dass dies der erhöhten epidermalen Hyperproliferation und Entzündungsantwort entgegen wirkte. Interessanterweise zeigten anfängliche Wundheilungsstudien, dass die Bestrahlung mit UV-B die Heilung nur in den Heilung beeinträchtigten IGF-1R^{epi-/-} Mäusen verbesserte, nicht aber in Kontrollmäusen, was darauf hindeutet, dass die UV-B-induzierte Veränderungen in der Entzündungsreaktion physiologisch vorteilhaft sein können. Alles zusammen haben unsere Daten eine überraschende Rolle für den epidermalen IGF-1R-Signalweg in der UV-B Antwort, durch die Regulierung von p53-abhängiger Apoptose und Entzündung nach UV-B induzierten Schäden identifiziert und legen nahe, dass die Herunterregulierung des IGF-1R eine erhöhte Resistenz gegenüber durch Stress beigefügter Schäden bietet. Die zugrundeliegenden Mechanismen, durch die IGF-1R p53 abhängige Proliferation und Entzündung reguliert sind entscheidend um unser Wissen zur medizinischen Anwendungen für Krankheiten wie Hautkrebs und Diabetes, bei dem IGF-Signaltransduktion eine wichtige Rolle spielt zu übertragen.