

## **Abstract**

Sebaceous glands (SGs) produce sebum, specialised lipids that play a role in skin lubrication and barrier function. These exocrine glands develop as part of the epidermal pilosebaceous unit. SG cells known as sebocytes are organized in an outer basal layer of undifferentiated, proliferating cells and suprabasal, differentiated and lipid-producing cells, that are ultimately lost through holocrine secretion. LRIG1-expressing progenitor cells residing in both the hair follicle junctional zone and the SG itself are thought to replenish these lost sebocytes. Impaired SG function plays a role in the most common skin disorder in humans, acne vulgaris, but little is known about its pathogenesis and how SG development and homeostasis is regulated on a molecular level. Insulin/IGF-1 signalling (IIS) is a pathway that has previously been implicated in acne. The overall aim of this thesis was to address the role of IIS in SG development and maintenance. For this, IIS was inactivated in all cells of the epidermis, including SGs and its progenitors, or only certain lineages of the pilosebaceous unit. Loss of epidermal IGF-1 or insulin receptors alone significantly impaired SG development and reduced sebocyte numbers in adulthood, whereas simultaneous loss of both receptors blocked SG development. IIS was furthermore essential for the expansion of sebaceous organoids *in vitro*. Inactivation of IIS in mature sebocytes did not affect cell numbers or lipid production, suggesting that IIS is active in the progenitor cell compartment. Indeed, loss of IIS reduced proliferation and number of LRIG1<sup>+</sup> cells, and initial data suggest that inactivation of IIS in these cells slightly reduces SG size. To address which pathways act downstream of IIS in SG development and homeostasis, a combination of sebaceous organoids and epidermis-specific knockout mice were used. This analysis revealed that IIS likely acts through mTORC1, as mTOR inhibition reduced sebaceous organoid size and only epidermal loss of components of mTORC1, but not mTORC2, phenocopied loss of IIS. Furthermore, loss of the transcription factor FoxO3 alone, but not combined loss of FoxO1/3 enlarged SGs. In conclusion, IIS is essential for SG morphogenesis and promotes proliferation of the LRIG1<sup>+</sup> progenitor cell compartment to maintain SG homeostasis.

## Zusammenfassung

Talgdrüsen (TD) produzieren Sebum, eine lipidhaltige Substanz, welche unter anderem dazu beiträgt, die Barrierefunktion der Haut zu erhalten. TD entstehen ursprünglich aus Zellen des Haarfollikels und bestehen aus Sebozyten die sowohl eine undifferenzierte, basale Zellschicht bilden als auch als suprabasale, differenzierte, lipidproduzierende Zellen vorkommen. Der Wirkungsmechanismus der TD erfordert ein beständiges Ersetzen von Zellen welche durch holokrine Sekretion verloren gehen. Diese werden durch LRIG1-exprimierende Vorläuferzellen sowohl aus dem Haarfollikel als auch der TD selbst ergänzt. Obwohl TDs in der häufigsten Hautkrankheit des Menschen, Akne, involviert sind, ist wenig über ihre Entwicklung und Homöostase bekannt. Der Insulin/IGF-1 Signalweg (IIS) reguliert eine Vielzahl zellulärer Prozesse und wurde auch mit der Pathogenese von Akne in Verbindung gebracht. In dieser Arbeit wurde der Einfluss von IIS auf die Entwicklung und Homöostase von Talgdrüsen untersucht. Hierzu wurde IIS in der gesamten Epidermis bzw. in Vorläuferzellpopulationen inaktiviert. Ausfall von IIS in der Epidermis führte zu einer reduzierten Anzahl Sebozyten sowohl in Entwicklungsstadien als auch während der Homöostase. IIS war außerdem essenziell für das Wachstum von TD Organoidkulturen *in vitro*. Inaktivierung von IIS hatte keinen Einfluss auf die Lipidproduktion in Sebozyten, aber verringerte die Proliferation von TD Vorläuferzellen. Ausfall von IIS in der Vorläuferzellpopulation resultierte in leicht reduzierten Sebozytenzahlen. Weitere mögliche Komponenten im IIS Signalweg wurden durch Untersuchung von Organoidkulturen und epidermalen Knockout-Mauslinien identifiziert. Dabei verursachte der Ausfall von Komponenten von mTORC1, aber nicht mTORC2 ähnliche Phänotypen wie Verlust von IIS, und mTOR-Inhibierung verhinderte das Wachstum von TD Organoidkulturen. Weiterhin führte der Verlust von FoxO3, aber nicht gleichzeitiger Verlust von FoxO1 und FoxO3 zu einem verstärkten TD Wachstum. Zusammenfassend weisen die Daten darauf hin, dass IIS eine essenzielle Rolle in der frühen Entwicklung und Homöostase der TD spielt und die Proliferation von TD Vorläuferzellen anregt.