

Abstract

Hedgehog (Hh) signaling is one of the crucial signaling pathways regulating skin development and homeostasis. Abnormal signal transduction leads to a spectrum of diseases, including skin tumors. Over the last decades, studies on healthy and diseased skin have made significant contributions to uncover the molecular and cellular mechanisms driven by Hh signaling. However, epidermal-specific Hh responses during skin development, particularly the roles of different Gli transcription factors (TFs), are still not well understood. In addition, given recent studies on the tumor-protective role of epidermal Indian hedgehog (Ihh), it remains unclear how an oncogenic pathway can also orchestrate an anti-tumorigenic response. In this thesis, we investigate (1) the role of epidermal Gli2 and Gli3 TFs during skin development and (2) the underlying mechanisms of the epidermal Ihh-driven protection against squamous skin cancer progression *in vivo* and *in vitro*. The first part of the study reveals novel functions of epidermal Gli2 and Gli3, executed individually or together, in hair follicle (HF) morphogenesis by generating epidermis-specific Gli2 and Gli3 knockout mouse lines. In particular, our study shows that epidermal Gli2 and Gli3 activities together are required for maintaining the HF lineage fate. Further, our data show a hitherto unknown role for Gli3 during skin development, which seems cilia independent. Moreover, our findings demonstrate that Gli2 signaling controls the size of the Lrig1+ junctional zone, a HFSC compartment, thereby restraining sebaceous gland lobe number and size by a cilia-dependent mechanism. The second part of the project identified an immunoregulatory role of epidermal Ihh during homeostasis as well as squamous tumor initiation following carcinogen treatment. In particular, our analysis shows that epidermal Ihh restricts the expression of CXCL9 and CXCL10 chemokines in the skin. Moreover, our *in vitro* experiments indicate that skin fibroblasts as Hh responsive cells may be responsible for regulating the CXCL9-10-11/CXCR3 chemokine signaling in the skin. Finally, our results demonstrate that epidermal Ihh regulates the number of skin T cells and dendritic cells during homeostasis. Taken together, our data unravel novel functions of Hh signaling in skin development and maintenance. In particular, the results analyzing stromal Hh responses have therapeutic implications for treatments of BCC with small molecule drugs targeting Hh components since these treatments potentially interfere with fibroblast and immune cell responses in the tumor milieu, normally restraining tumor growth and progression. Therefore, our findings will help to improve current treatment options for Hh-driven skin diseases, including skin tumors.

Zusammenfassung

Das Hedgehog (Hh)-Signal ist einer der entscheidenden Signalwege, der die Entwicklung und Homöostase der Haut reguliert. Eine abnormale Signalübertragung führt zu einem Spektrum von Krankheiten, einschließlich Hauttumoren. In den letzten Jahrzehnten haben Studien an gesunder und erkrankter Haut wesentliche Beiträge zur Aufklärung der molekularen und zellulären Mechanismen geleistet, die durch die Hh-Signalgebung gesteuert werden. Epidermisspezifische Hh-Reaktionen während der Hautentwicklung, insbesondere die Rolle verschiedener Gli-Transkriptionsfaktoren (TFs), sind jedoch immer noch nicht vollständig verstanden. Darüber hinaus bleibt angesichts neuerer Studien zur tumorprotektiven Rolle des epidermalen Indian Hedgehog (Ihh) unklar, wie ein onkogener Signalweg auch eine antitumorogene Reaktion orchestrieren kann. In dieser Arbeit untersuchen wir (1) die Rolle epidermaler Gli2- und Gli3-TFs während der Hautentwicklung und (2) die zugrunde liegenden Mechanismen des epidermalen Ihh-gesteuerten Schutzes gegen das Fortschreiten von Plattenepithelkarzinomen *in vivo* und *in vitro*. Der erste Teil der Studie enthüllt neue Funktionen von epidermalem Gli2 und Gli3, die einzeln oder zusammen ausgeführt werden, bei der Morphogenese von Haarfollikeln (HF), indem epidermisspezifische Gli2- und Gli3-Knockout-Mauslinien erzeugt werden. Insbesondere zeigt unsere Studie, dass epidermale Gli2- und Gli3-Aktivitäten zusammen erforderlich sind um das Schicksal der HF-Linie aufrechtzuerhalten. Darüber hinaus zeigen unsere Daten eine bisher unbekannte Rolle für Gli3 während der Hautentwicklung, die unabhängig von Zilien zu sein scheint. Des Weiteren zeigen unsere Ergebnisse, dass die Gli2-Signalübertragung die Größe der Lrig1+-Verbindungszone, eines HF-Stammzellkompartiments, steuert, wodurch die Anzahl und Größe der Talgdrüsenlappen durch einen Zilien-abhängigen Mechanismus eingeschränkt wird. Der zweite Teil des Projekts identifizierte eine immunregulatorische Rolle des epidermalen Ihh während der Homöostase sowie der Initiierung von Plattenepithelkarzinomen nach einer Karzinogenbehandlung. Insbesondere zeigt unsere Analyse, dass epidermales Ihh die Expression von CXCL9- und CXCL10-Chemokinen in der Haut einschränkt. Darüber hinaus weisen unsere *In-vitro*-Experimente darauf hin, dass Hautfibroblasten als auf Hh ansprechende Zellen für die Regulierung der CXCL9-10-11/CXCR3-Chemokin-Signalgebung in der Haut verantwortlich sein könnten. Schließlich zeigen unsere Ergebnisse, dass das epidermale Ihh die Anzahl der Haut-T-Zellen und dendritischen Zellen während der Homöostase reguliert. Zusammengefasst enthüllen unsere Daten neue Funktionen der Hh-Signalgebung bei der Hautentwicklung und Hauterhaltung. Insbesondere die Ergebnisse der Analyse der stromalen Hh-Antworten haben therapeutische Implikationen für die Behandlung von Basalzellkarzinomen mit niedermolekularen Medikamenten, die auf Hh-Komponenten abzielen, da diese Behandlungen möglicherweise die Antworten von Fibroblasten und Immunzellen im Tumormilieu beeinträchtigen und normalerweise das Tumorwachstum und Tumorfortschreiten hemmen. Daher werden unsere Ergebnisse dazu beitragen, die derzeitigen Behandlungsoptionen für Hh-bedingte Hauterkrankungen, einschließlich Hauttumoren, zu verbessern.