

Abstract

Skin aging is characterized by increased susceptibility to injury, infection and tumor formation as well as reduced efficiency of wound healing and barrier function, indicative of compromised homeostasis. Aging in skin is also associated with changes in mechanical properties displayed for example by wrinkling, lax and loose skin and loss of elasticity. It is known that the mechanical properties of the tissue microenvironment regulate cell fate decisions and other aspects of cell behavior. However, the precise mechanisms and the *in vivo* relevance of this type of regulation are unclear. This thesis work aimed to analyze the contribution of the mechanical signals derived from the extracellular environment in skin aging.

The study revealed that aging results in a hypoplastic epidermis, reduced epidermal cellularity and reduction of hair follicle bulge stem cells (Bu-SCs) in mice. This was accompanied by a reduction in label-retaining quiescent SCs within the aged bulge compartment. The aged Bu-SCs were found to display more DNA damage compared to their young counterparts. Furthermore, the aged Bu-SCs showed compromised self-renewal *in vitro* but retained multipotency when transplanted into a young niche *in vivo*. Electron microscopic and atomic force microscopic analyses of the extracellular matrix revealed that the aged basement membrane was thicker and the dermis was significantly stiffer, respectively. Exploration of the effects of increased mechanical stress signaling on mouse keratinocytes revealed that mechanical stress induces DNA damage and stress signaling. Taken together, this study characterizes the biomechanical properties of the aged niche of the skin at high resolution and explores the potential role of mechanotransduction in SC aging in the skin.

Zusammenfassung

Hautalterung ist durch eine erhöhte Anfälligkeit zur Verwundung, Infektion und Tumorentstehung gekennzeichnet, sowie durch verschlechterte Wundheilung und erniedrigte Barrierefunktion, was auf eine beeinträchtigte Homöostase hinweist. Alterung der Haut ist mit Veränderungen in den mechanischen Eigenschaften verbunden, was zum Beispiel durch Faltenbildung, Hauterschaffung und den Verlust der Elastizität erkennbar ist. Es ist bekannt, dass die mechanischen Eigenschaften der Mikroumgebung im Gewebe Zellschicksalsentscheidungen und weitere Aspekte des Zellverhaltens regulieren. Allerdings ist der präzise Mechanismus und die Relevanz dieser Regulation *in vivo* unklar. Das Ziel dieser Arbeit war es, den Beitrag der mechanischen Signale aus der extrazellulären Umgebung in Bezug auf Hautalterung zu analysieren.

Die Untersuchung ergab, dass Alterung zu einer hypoplastischen Epidermis, einem reduzierten epidermalen Zellgehalt und einer Reduktion der Haarfollikel Bulge Stammzellen (Bu-SCs) in Mäusen führt. Dies ging einher mit einer Reduktion von Markierung bewahrenden Stammzellen im gealterten Bulge Kompartiment. Die gealterten Bu-SCs wiesen im Vergleich zu jüngeren mehr DNA Schädigung auf. Des Weiteren zeigten gealterte Bu-SCs eine eingeschränkte Selbsterneuerung *in vitro*, behielten ihre Multipotenz jedoch wenn sie in eine junge Stammzellnische transplantiert wurden. Elektronenmikroskopische und rasterkraftmikroskopische Analysen der extrazellulären Matrix zeigten, dass die gealterte Basalmembran dicker war und die Dermis signifikant steifer. Untersuchungen zur Auswirkung von verstärktem mechanischen Stress auf Mauskeratinozyten zeigte, dass mechanischer Stress DNA Schädigung und Stresssignalisierung erwirkt. Zusammenfassend beschreibt diese Studie die biomechanischen Eigenschaften der gealterten Stammzellnische der Haut in hoher Auflösung und erforscht die potenzielle Rolle von Mechanotransduktion während der Stammzellalterung in der Haut.