

Abstract

The skin is our largest organ covering the body and protecting against environmental insults. Mammalian skin is constantly assaulted by genotoxic stress such as UV irradiation. Recent studies have indicated that epidermal stem cells (SCs), which are crucial for maintaining skin homeostasis, respond differently to stress and DNA damage compared to their rapidly cycling progeny. In particular, multipotent hair follicle (HF) SCs are more resistant to DNA-damage-induced cell death. This has been linked to a higher expression of the pro-survival factor Bcl2 and attenuated p53 activation. To investigate implications of these crucial SC surveillance mechanisms in the process of skin tumour initiation, the DNA damage response of HF bulge SCs in K15 Δ NLef1 mice was investigated. In this mouse model a mutant form of the transcription factor Lef1, mimicking mutations found in human sebaceous tumours, is expressed specifically in HF bulge SCs, resulting in SC-driven sebaceous tumours. Mechanistically, mutant Lef1 induces DNA damage and interferes with SC-specific gatekeeper functions normally protecting against accumulations of DNA lesions and cell loss. In particular, mutant Lef1 blocks the Bcl2 response in HF bulge SCs and increased DNA damage induces apoptosis of HF bulge SCs. To compensate loss of SCs, proliferation was stimulated within the bulge SC compartment, resulting in propagation of cells that escape normal cell cycle control, thereby supporting the accumulation of tumour-initiating mutations within HF bulge SCs. Mutant Lef1 interferes independent of p53 with SC-specific surveillance mechanisms and p53 is dispensable for sebaceous tumour development and differentiation *in vivo*. Thus our data demonstrate that normal control of SC proliferation is disrupted by mutant Lef1, representing a new mechanism of tumour-initiating events in tissue SCs and showing the importance of a tight control of these crucial SC-specific surveillance mechanisms to prevent tumourigenesis.

Zusammenfassung

Die Haut ist unser größtes Organ und umhüllt den Körper. Dabei schützt sie uns vor schädlichen Umwelteinflüssen und ist dauerhaft DNA-schädigenden Einflüssen wie zum Beispiel UV-Bestrahlung ausgesetzt. Wichtig für die Hautthomöostase sind epidermale Stammzellen (SZ). Es wurde gezeigt, dass epidermale SZ anders als ihre Tochterzellen auf Stress und DNA-Schaden reagieren. Multipotente Haarfollikel-Stammzellen (HFSZ) der Wulst-Region sind resistenter gegenüber durch DNA-Schaden induzierter Apoptose. Dies wurde durch eine erhöhte Expression des anti-apoptotischen Faktors Bcl2 und einer beschleunigten p53 Antwort erklärt. Um die Auswirkung dieser wichtigen Kontrollmechanismen von SZ während der Entstehung von Hauttumoren im Detail zu untersuchen, wurde die DNA-Schadensantwort von HFSZ in K15 Δ NLef1 Mäusen untersucht. In diesem Mausmodell wird eine mutierte Form des Transkriptionsfaktor Lef1, welcher eine in humanen Talgdrüsentumoren gefundene Mutation widerspiegelt, spezifisch im HFSZ-Kompartiment exprimiert. Dies führt zur Entstehung von SZ-induzierten Talgdrüsentumoren. Die Analyse des Mechanismus zeigt, dass mutiertes Lef1 DNA-Schaden induziert und in SZ-spezifische Kontrollmechanismen eingreift, welche normalerweise vor einer Akkumulierung von DNA-Schaden und Zellverlust schützen. Mutiertes Lef1 blockiert die Bcl2 Antwort in HFSZ und erhöht somit durch DNA-Schaden induzierte Apoptose in HFSZ. Um einen Verlust von Stammzellen zu kompensieren, wird Proliferation im HFSZ-Kompartiment stimuliert. Dies führt zu einer Vermehrung von Zellen, die sich der normalen Wachstumskontrolle entziehen können. Dies ermöglicht die Entstehung von Tumor-induzierenden Mutationen im HFSZ-Kompartiment. Mutiertes Lef1 beeinflusst unabhängig von p53 SZ-spezifische Kontrollmechanismen. Außerdem ist p53 für die Entstehung und Differenzierung von Talgdrüsentumoren entbehrlich. Unsere Ergebnisse zeigen, dass mutiertes Lef1 die normale Kontrolle von SZ-Proliferation stört und repräsentieren einen neuen Mechanismus für Tumor-induzierende Ereignisse in SZ. Diese Daten verdeutlichen wie wichtig eine strikte Regulation von SZ-spezifischen Kontrollmechanismen ist, um Krebsentstehung zu verhindern.