

Zusammenfassung

In der westlichen Bevölkerung ist Diabetes mellitus Typ-2 (T2DM) weit verbreitet und mit einer Vielfalt von Hautproblemen assoziiert, wie zum Beispiel gestörter Wundheilung, sowie trockener und juckender Haut (Pruritus und Psoriasis). Es ist bisher noch nicht geklärt, ob Diabetes-assoziierte Hautprobleme eine direkte Konsequenz der gestörten Insulin/IGF-1 Signaltransduktion (IIS) in der Haut sind, oder sekundär, auf Grund von metabolischen Veränderungen erstehen. Die Epidermis bietet eine strukturelle, sowie immunologische Barriere, welche den Organismus vor schädlichen Faktoren aus der Umwelt und vor Wasserverlust schützt. In vorherigen Studien hat unser Labor eine wichtige Rolle der IIS in der epidermalen Morphogenese und Stratifizierung nachgewiesen. Initiale Daten legen ebenso nahe, dass IIS die Entstehung einer funktionalen Barriere kontrolliert. Das Gesamtziel dieser Thesis war es zu definieren, in welchem Maße die Zell-autonome IIS in der Epidermis zur Hautbarrierefunktion und Diabetes-assoziierten Hautproblemen beiträgt. Zuerst wurde untersucht, ob epidermale IIS zur Entstehung einer funktionellen Barriere nötig ist. Eine Kombination aus funktionalen Tests, RNA- und Proteinexpression, sowie immunohistochemische Analysen zeigten, dass der Verlust von epidermaler IIS die terminale Differenzierung von Keratinozyten veränderte und die Hautbarriere-Funktion beeinträchtigte. Anschließend haben wir überprüft, ob Ernährungszustände, welche Übergewicht und T2DM begünstigen, den Phänotyp des epidermalen Verlusts von IIS reflektieren. Mäuse, welche für sechs Wochen mit einer hochkalorischen Diät gefüttert wurden, zeigten eine Insulin-resistenz in der Haut. Desweiteren zeigten diese Mäuse, sowie ein genetisches Mausmodell für T2DM, eine gestörte Hautbarriere-Funktion, epidermale Atrophie und Veränderungen in der p63 Expression, wodurch eine gestörte Zell-autonome IIS in der Epidermis mit Diabetes-assoziierten Hautproblemen verbunden werden konnte. Des Weiteren zeigten unsere Ergebnisse, dass sich die Hautbarrierefunktion zu späteren Zeitpunkten verbesserte, obwohl der Verlust von IIS zu einer starken Störung der Hautbarriere während der embryonalen Entwicklung führt. Dies weist auf die Aktivierung einer kompensatorischen Reparaturantwort hin. Auf molekularer Ebene, führt der Verlust von IIS zu einer Erhöhung der p38 α Map kinase (MAPK) Stressantwort an E16.5, dem Anfangszeitpunkt einer funktionellen Barriere. Gemeinsamer Verlust von p38 α und IIS in der Epidermis, jedoch nicht Verlust von p38 α alleine, führte zu einer starken Beeinträchtigung der Hautbarriere-Funktion. Mittels „Spike-in SILAC“, gefolgt von massenspektrometrischer Analyse wurden Komponenten des Epidermalen Differenzierung Komplex (EDC) als wichtige Ziele von p38 α und IIS identifiziert. Abschließend haben wir geprüft, ob epidermale IIS die Regeneration der Hautbarriere, sowie die UV-B-induzierte Hautkrebsentstehung, kontrolliert, wofür ein DNA Reparatur-defizientes Mausmodell (epidermal ERCC1-defiziente Maus) verwendet wurde. Reduzierte IGF-1 Signaltransduktion verringerte nicht die UV-B-induzierte Tumorbildung, stellte jedoch die Barrierefunktion wieder her, welche durch chronische UV-B-Bestrahlung in ERCC1-defizienten Mäusen verlorengegangen ist. Dies zeigt, dass reduzierte IIS, wie sie während des Alterns beobachtet wird, möglicherweise förderlich für die Regeneration der Barriere ist. Zusammengefasst identifiziert diese Thesis eine Schlüsselrolle für epidermale IIS in der Hautbarriereentstehung

und Regeneration. Störungen in diesem Signalweg sind möglicherweise ursächlich für die Entstehung von frühen Hautbarriere-Dysfunktionen bei Übergewicht und T2DM und führen gegebenenfalls zu späten Diabetes-assoziierten Hautkomplikationen.