

Abstract

Tissue homeostasis and regeneration are critical for maintenance of proper tissue function. Hence, perturbations in homeostatic or regenerative processes impact functional integrity of tissues and ultimately lead to development of disease. The skin is composed of diverse cellular compartments that are equipped with a profound capacity to regenerate. However, the molecular determinants that govern this remarkable regenerative capacity are still elusive. Emerging evidence showed that cellular and molecular mediators of type 2 immunity play a crucial role in a variety of homeostatic processes. The aim of this thesis was to investigate the functional role of type 2 immune responses in maintaining or restoring homeostatic states in the skin. To achieve this aim, mice with global deletion of interleukin-4 receptor alpha (IL-4R α) signaling were studied. Analysis of postnatal regeneration of hair follicles and dermal white adipose tissue (dWAT) revealed that IL-4R α signaling regulates dWAT homeostasis specifically in early life at postnatal day 21 (P21). Notably, IL-4R α deficient mice presented with decreased activation of hormone-sensitive lipase, a rate-limiting step in lipolysis and showed an attenuated gene signature required for oxidative metabolism. Moreover, analysis of IL-4/eGFP reporter mice revealed that IL-4 expression peaks at P21 and that eosinophils are the predominant source of IL-4 in homeostatic skin. Therefore, eosinophils might play a critical role in dWAT regulation. To investigate the function of type 2 immune signals in skin homeostasis under pathological conditions, a new mouse model with a genetically induced epidermal barrier defect (*Ric^{EKO}*) and concurrent disruption of IL-4R α signaling (*Il4ra^{-/-}*) was generated and characterized (*Il4ra^{-/-} Ric^{EKO}*). Evaluation of this double mutants revealed that IL-4R α signaling supports survival and is critical for protecting epidermal homeostasis when the skin's protective barrier is impaired. Specifically, skin in double knockout mice presented with chronic inflammation, pathological epidermal morphology, and reduction of dendritic epidermal $\gamma\delta$ T cells (DETCs). Collectively, the results acquired in this thesis uncover that type 2 immune signals are important regulators of homeostasis in dWAT. The findings from this study will be of great importance to further understand the pathomechanistic basis of diseases that originate in the dWAT and inflammatory skin pathologies caused by barrier defects.

Zusammenfassung

Gewebehomöostase und -regeneration sind von essentieller Bedeutung für die Aufrechterhaltung einer normalen Gewebefunktion. Demnach führen Störungen in homöostatischen oder regenerativen Prozessen zu einer Beeinträchtigung der funktionalen Gewebeintegrität und bedingen letztlich die Entstehung von Krankheit. Die Haut besteht aus verschiedenen zellulären Schichten und ist ausgestattet mit einer bemerkenswerten Fähigkeit sich zu regenerieren. Die molekularen Mechanismen, welche diese Regenerationsfähigkeit der Haut steuern, sind jedoch größtenteils unerforscht. In den vergangenen Jahren ist gezeigt worden, dass zelluläre und molekulare Mediatoren der Typ 2-Immunität eine bedeutende Funktion in der Regulierung einer Vielzahl von homöostatischen Prozessen haben. Das Ziel der vorliegenden Dissertation war es, die funktionelle Rolle von Typ 2-vermittelten Immunreaktionen in der Aufrechterhaltung oder Wiederherstellung der Gewebehomöostase in der Haut zu untersuchen. Zur Erreichung dieses Ziels wurde in dieser Studie ein Mausmodell mit einer körperweiten Deletion des Interleukin-4 Rezeptor alpha (IL-4R α)-vermittelten Signalweges herangezogen. Durch Analyse der postnatalen Regeneration von Haarfollikeln und des dermalen Fettgewebes (dF) konnte gezeigt werden, dass der IL-4R α Signalweg die Homöostase des dF insbesondere im frühen Lebensalter 21 Tage postnatal (P21) reguliert. P21 wiesen IL-4R α -defiziente Mäuse eine reduzierte Aktivierung der Hormon-sensitiven Lipase auf, welche einen geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der Lipolyse katalysiert, und zeigten zudem eine veränderte Expression von Genen, die für den oxidativen Stoffwechsel erforderlich sind. Des Weiteren wurde mithilfe einer IL-4/eGFP Reporter Mauslinie gezeigt, dass besonders P21 eine hohe Expression von IL-4 vorliegt und dass in diesem Alter Eosinophile die dominierende IL-4-kompetente Zellpopulation in unbehandelter Haut darstellen. Eosinophile spielen daher eine potentiell wichtige Rolle in der Regulation von dF. Um die Funktion von Typ 2-Immunantworten in der Hauthomöostase unter pathologischen Bedingungen zu untersuchen, wurde in dieser Doktorarbeit ein neues Mausmodell mit genetisch-induziertem epidermalen Barriere-defekt (*Ric*^{EKO}) und gleichzeitiger Deletion des IL-4R α Signalweges (*Il4ra*^{-/-}) generiert und charakterisiert (*Il4ra*^{-/-} *Ric*^{EKO}). Die Evaluierung dieser Doppelmutante enthüllte, dass der IL-4R α Signalweg das Überleben der Mäuse fördert und essentiell ist für die Aufrechterhaltung der epidermalen Homöostase, wenn die schützende Hautbarriere gestört ist. Die Haut von Doppelmutanten wies Anzeichen von chronischer Entzündung

auf, zeigte eine pathologische Morphologie der Epidermis sowie eine Reduzierung von dendritischen epidermalen $\gamma\delta$ T-Zellen (DETCs) im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrolltieren. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse aus der vorliegenden Dissertation, dass Immunreaktionen vom Typ 2 wichtige Regulatoren für die Homöostase des dF sind. Diese Erkenntnisse sind von großer Bedeutung um ein besseres Verständnis über die pathomechanistische Grundlage von Erkrankungen zu erlangen, die ihren Ursprung im dF haben und über entzündliche Hautpathologien die mit Barrieredefekten einhergehen.