



Doctoral Thesis

Activin is an important regulator of skin homeostasis, repair and carcinogenesis

Author(s):

Antsiferova, Maria

Publication Date:

2010

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-006128867> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH N° 18764

**ACTIVIN IS AN IMPORTANT REGULATOR
OF SKIN HOMEOSTASIS, REPAIR
AND CARCINOGENESIS**

Dissertation
submitted to
ETH ZURICH
for the degree of
Doctor of Sciences

by Maria Antsiferova

Master of Science
Saint-Petersburg State University, Russia
born August 8, 1979
citizen of Russia

accepted on the recommendation of
Examiner: Prof. Sabine Werner
Co-examiner: Prof. Michael Detmar

2009

1 Zusammenfassung

Activine sind multifunktionelle Proteine, die verwandt sind mit TGF β . In den letzten Jahren wurden verschiedenste Funktionen von Activinen in embryonalen und adulten Geweben und Organen identifiziert, und Veränderungen in der Expression dieser Wachstums- und Differenzierungsfaktoren bzw. deren Rezeptoren findet man bei einigen menschlichen Erkrankungen.

Untersuchungen aus unserem Labor zeigten wichtige Funktionen von Activin in normaler und verwundeter Haut. Zunächst wurde eine Überexpression von Activin in Hautwunden nachgewiesen. Die verstärkte Expression von Activin in Keratinozyten von transgenen Mäusen beschleunigte die Wundheilung, führte jedoch auch zu verstärkter Narbenbildung. Dagegen führte die Überexpression des löslichen Activin-Antagonisten Follistatin zu einer starken Verzögerung der Wundheilung, während das Narbengewebe reduziert war.

Das erste Ziel meiner Arbeit war es, den Wirkungsmechanismus von Activin in normaler und verwundeter Haut zu untersuchen. Wir konnten zeigen, dass endogenes Activin die Teilung und Differenzierung von Keratinozyten nicht beeinflusste. Im Falle einer Überexpression in transgenen Mäusen führte es jedoch zur direkten Stimulation der Keratinozytenproliferation. Darüber hinaus konnten wir nachweisen, dass die Beschleunigung der Wundheilung durch Activin sowohl durch Beeinflussung der Keratinozyten als auch der Stromazellen erfolgt. Schliesslich zeigen die in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse, dass die limitierte Aktivierung von Activin in Keratinozyten die frühe Phase der Wundheilung beschleunigt, ohne die Narbenbildung zu verstärken.

Da Hautwunden und maligne Tumore viele Gemeinsamkeiten aufweisen, untersuchte ich im Hauptteil meiner Doktorarbeit eine mögliche Rolle von Activin bei der Pathogenese von Hautkrebs. Wir konnten zuerst zeigen, dass Activin in Tumorzellen von Patienten mit Basalzellkarzinom bzw. Plattenepithelkarzinom stark überexprimiert wird. Darüber hinaus war die Empfindlichkeit gegenüber chemisch induzierter Hautkarzinogenese in transgenen Mäusen, die Activin in Keratinozyten überexprimieren, deutlich erhöht. Schliesslich war die maligne Konversion der Tumore verstärkt und die

Tiere entwickelten mehr Metastasen. Wir konnten nachweisen, dass der pro-tumorigene Effekt von Activin über die Stromazellen vermittelt wird und insbesondere auf Veränderungen in den epidermalen Immunzellen zurückzuführen ist. Dabei waren insbesondere die dendritischen epidermalen T-Zellen betroffen, die eine bedeutende Rolle bei der Immunüberwachung in der Maushaut spielen. Deren Anzahl war während der Phase der Tumorbildung in Activin-überexprimierenden Mäusen deutlich vermindert. Dies führte vermutlich zu einer ineffizienten Eliminierung der transformierten Keratinozyten, was eine Erklärung darstellt für die verstärkte Tumorbildung.

Zusammenfassend ermöglichen die in dieser Doktorarbeit erzielten Ergebnisse neue Einblicke in die zellulären Wirkungsmechanismen von Activin und Follistatin in der Haut. Zudem zeigen sie neue Funktionen von Activin bei der Regulation der Immunüberwachung und der Pathogenese von Hautkrebs. In nachfolgenden Untersuchungen wird es wichtig sein, die molekularen Mechanismen zu untersuchen, die der Wirkung von Activin auf Keratinozyten zugrunde liegen und die Interaktion zwischen epidermalen Immunzellen und Keratinozyten bei der Tumorgenese zu charakterisieren. Dadurch wird die Grundlage geschaffen für die Identifizierung neuer Targets zur Behandlung von Wundheilungsstörungen, entzündlichen Erkrankungen der Haut und von Hautkrebs.

2 Summary

Activins are multifunctional proteins structurally related to TGF β . Several important functions of activins in different tissues and organs have been identified, and abnormalities in the expression of activins and their receptors are associated with various human diseases.

Studies from our laboratory revealed an important role of activin in the skin. It was first shown that activin expression is strongly upregulated after skin injury. Overexpression of activin in keratinocytes of transgenic mice accelerated the wound healing process but also enhanced the scarring response. By contrast, overexpression of the secreted activin antagonist follistatin had the opposite effect.

It was the first goal of my thesis to study the mechanisms of activin action in normal and wounded skin. We demonstrated that endogenous activin is of minor importance for keratinocyte proliferation and differentiation, however, when overexpressed in transgenic mice, activin stimulated keratinocyte proliferation directly. Furthermore, activin was shown to promote wound healing via acting on both, keratinocytes and stromal cells. Finally, we found that limited activation of activin in the epidermis enhances the early phase of wound repair without causing excessive scarring.

Since wound healing and cancer share many similarities, we speculated about a role of activin in the pathogenesis of malignant disease. Therefore, it was the major goal of my thesis to characterize the role of activin in epidermal skin cancer. We first demonstrated that activin expression is strongly upregulated in the tumor cells of human basal and squamous cell carcinomas of the skin. Overexpression of activin in keratinocytes of transgenic mice dramatically increased the susceptibility to chemically induced skin carcinogenesis and enhanced the rate of malignant conversion and metastatic spread of the tumors. We found that the pro-tumorigenic effect of activin is mediated via stromal cells and involves alterations of epidermal immune cells. In particular, dendritic epidermal T cells, representing the major immunosurveillance mechanism in murine skin, were depleted in the presence of high levels of activin during the tumor promotion phase. This most likely

caused inefficient clearance of transformed keratinocytes, followed by increased tumor formation.

In summary, the results presented in this thesis provide further insight into the cellular mechanisms of activin and follistatin action in the skin and illustrate a novel function of activin in the regulation of immunosurveillance. In future studies it will be important to identify the molecular mechanisms of activin action in immune cells and to study the interplay of epidermal immune cells with keratinocytes during the carcinogenesis process. This will provide the basis for the identification of novel targets for the treatment of wound healing disorders, cutaneous inflammatory diseases and skin cancer.