

Dansk resumé

Vores hud udgør en vigtig barriere imod omverdenen. For at være i stand til det, er det yderste lag af huden, kaldet epidermis, bygget op af differentierende keratinocytter i talrige lag. Under differentieringen påbegynder keratinocytterne udtryk af adskillige proteiner, der er essentielle for den endelige, yderste struktur kaldet stratum corneum. Filaggrin og mattrin er vigtige proteiner under dannelsen af stratum corneum, og mutationer i gener der koder for begge proteiner er associeret med risiko for at udvikle den inflammatoriske hudsygdom atopisk dermatit. T-celler er vigtige celler i huden, men disse spiller også en stor rolle i sygdomsudviklingen af inflammatoriske hudsygdomme.

Thymus er et primært lymfoidt organ, der indeholder T-celler under udvikling. For at kunne understøtte korrekt udvikling, er thymus opbygget af stromale celler der giver et karakteristisk mikromiljø. Thymus epitelceller er en vigtig komponent af disse stromale celler og har unikke funktioner under udvikling og modning af T-celler. En undertype af thymus epitelceller udtrykker proteiner, som man normalt finder i differentierende keratinocytter, men den præcise funktion af denne undertype, er stadig ukendt. Derfor er det overordnede formål med denne afhandling at undersøge om filaggrin og mattrin er udtrykt i thymus fra mus, og om disse markører der normalt er associeret med epidermis er i stand til at påvirke T-celleudvikling i thymus og dermed inflammation i periferien. Derudover, er det også formålet at undersøge om inflammation i periferien er i stand til at påvirke thymus og dermed T-celleudvikling.

I **manuskript I** anvendte vi filaggrin-deficiente flaky tail-mus til at undersøge T-cellesammensætningen i thymus og periferi. Her fandt vi, at der udvikles flere $V\gamma 2^+$ IL-17A-producerende $\gamma\delta$ T-celler i flaky tail-mus og at dette var korreleret med flere IL-17A-producerende $\gamma\delta$ T-celler i milt og epidermis. Flaky tail-mus er dog dobbeltmutanter med både en mutation i genet der koder for filaggrin og genet der koder for mattrin. For at sikre os at de fund, der fremkom af manuskript I var korrekte, tilbagekrydsede vi flaky tail-mus til en C57Bl/6 baggrund og separerede de to mutationer. Dette skabte de to nye musestammer *Flg^{ft/ft}* og *Matt^{ma/ma}*, med en mutation i henholdsvis filaggrin og mattrin, som vi anvender i **manuskript II**. I dette studie viser vi at det er mutationen i mattrin-genet der giver den IL-17A-profil vi fandt i manuscript I. Derimod resulterer mutationen i filaggrin-genet i en IFN γ -drejet T-celleprofil. I **manuskript III** undersøgte vi udefra og ind i stedet for det omvendte. Vi viser at lokal hudinflammation er i stand til at påvirke T-celleudvikling i thymus med en øget udvikling af 'innate' IL-17A-producerende CD8⁺ $\alpha\beta$ T-celler. Alt i alt beskriver denne afhandling sammenhænge mellem thymus og huden.