

Sensory neurons control CEP-1/p53-mediated DNA damage response in primordial germ cells and impact mutational inheritance

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität zu Köln



vorgelegt von

Simon Uszkoreit

aus Schwerte

Köln, 2022

Berichterstatter (Gutachter)

Prof. Dr. Björn Schumacher
CECAD Forschungszentrum,
Universität zu Köln

Dr. David Vilchez
CECAD Forschungszentrum,
Universität zu Köln

Prüfungsvorsitzender

Prof. Dr. Jan Riemer
Institut für Genetik,
Universität zu Köln

Tag der mündlichen Prüfung: 05. Oktober 2022

Summary

The control of genome integrity in primordial germ cells (PGCs) is important for the inheritance of stable genomes. The DNA damage response (DDR) in PGCs has remained poorly understood due to their limited experimental accessibility. Here, we investigated the DDR in PGCs of *Caenorhabditis elegans*. We show that in an experimental paradigm of PGC-specific DNA damage, the AMPK-like kinases KIN-29 and AAK-2 are required for arresting primordial germline development. Using several distinct types of neuronal ablation methods, we determine that the sensory ASI neurons are required for the DDR in PGCs. Mechanistically, we show that ASI -secreted TGF-beta-like ligand DAF-7 is perceived by the DAF-1 receptor in PGCs to regulate the arrest of PGCs bearing persistent DNA damage. We show that defective neuronal control of the DDR in PGCs results in the inheritance of *de novo* germline mutations. Our results suggest that sensory neurons safeguard from the occurrence and inheritance of mutations.

Zusammenfassung

Die Kontrolle über die Integrität des Genoms in primordialen Keimzellen (primordial germ cells, PGCs) ist entscheidend für die Vererbung unveränderter genetischer Information. Die DNA-Schadensantwort (DNA damage response, DDR) in PGCs wurde bislang aufgrund der limitierten experimentellen Zugänglichkeit wenig erforscht. In dieser Studie untersuchen wir die DDR in PGCs im Modelorgansimus *Caenorhabditis elegans*. Wir zeigen, dass unter den experimentellen Bedingungen von PGC-spezifischen DNA-Schäden, die AMPK-ähnlichen Kinasen KIN-29 und AAK-2 entscheidend für die arretierte Entwicklung der primordialen Keimbahn sind. Überdies ermitteln wir, dass die sensorischen ASI Neuronen ebenso entscheidend für die DDR in PGCs sind, indem wir unterschiedliche Ansätze nutzen, die ASI Neuronen zu inaktivieren. Mechanistisch zeigen wir, dass der ASI-sekretierte TGF-beta Ligand DAF-7 vom TGF-beta Rezeptor DAF-1 in den PGCs erkannt wird, um schlussendlich den Arrest der DNA-geschädigten Keimzellen zu regulieren. Außerdem zeigen wir, dass ein Defekt in dieser neuronalen Kontrolle der DDR in PGCs dazu führt, dass *de novo* -Mutationen in der Keimbahn weitervererbt werden. Unsere Resultate sprechen dafür, dass sensorische Neuronen eine Sicherungsfunktion besitzen, um den Verbleib und das Vererben von Mutationen zu verhindern.