

(English version)

Abstract

Ageing is a fundamental part of life for most multicellular organisms and an important risk factor for many diseases. Age associated accumulation of DNA damage and decline of proteostasis are known hallmarks of ageing. Moreover, the processes of DNA damage response and proteostasis systems have been shown to influence each other. Therefore, better understanding of how persisting DNA damage in particular influences proteostasis and the relevance of proteostasis in this context can give insights into the progression of ageing processes. This study uses DNA repair deficient strains of the nematode *Caenorhabditis elegans* to investigate the effect of persistent DNA damage on different branches of the proteostasis system, such as autophagy and the proteasome. One focus is the role of the transcription factor HLH-30, a regulator of proteostasis, stress and life span and its activity during persisting DNA damage. The results show a specific change in autophagy dynamics during persistent DNA damage which is independent of *hlh-30*. Nonetheless, *hlh-30* is specifically required during persistent DNA damage, likely by regulating the proteasome system in this context. This identifies *hlh-30* as an important player at the intersection between persistent DNA damage and proteostasis regulation, while the reason and potential function of the correlating proteostasis changes require further research.

(Deutsche Version)

Zusammenfassung

Altern ist ein grundlegender Bestandteil des Lebens der meisten multizellulären Organismen und ein wichtiger Risikofaktor für viele Krankheiten. Die altersbedingte Akkumulation von DNA-Schäden und der Rückgang der Proteostase sind bekannte Kennzeichen des Alterns. Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass sich die Prozesse der DNA-Schadensreaktion und der Proteostasesysteme gegenseitig beeinflussen. Ein besseres Verständnis der Art und Weise, wie persistierende DNA-Schäden die Proteostase beeinflussen, und der Bedeutung der Proteostase in diesem Zusammenhang, kann daher Einblicke in den Ablauf von Alterungsprozessen geben. In dieser Studie werden DNA-Reparaturdefiziente Stämme des Fadenwurms *Caenorhabditis elegans* verwendet, um die Auswirkungen persistierender DNA-Schäden auf verschiedene Zweige des Proteostasesystems, wie Autophagie und Proteasom, zu untersuchen. Ein Schwerpunkt ist die Rolle des Transkriptionsfaktors HLH-30, eines Regulators der Proteostase, Stressantworten und Lebensspanne, und seine Aktivität während persistierender DNA-Schäden. Die Ergebnisse zeigen eine spezifische Veränderung der Autophagie-Dynamik während persistierender DNA-Schäden, die unabhängig von *hlh-30* ist. Nichtsdestotrotz ist *hlh-30* während anhaltender DNA-Schäden spezifisch erforderlich, potentiell um das Proteasom in diesem Zusammenhang zu regulieren. Dies weist *hlh-30* als einen wichtigen Faktor an der Schnittstelle zwischen persistierenden DNA-Schäden und der Regulierung der Proteostase aus, während der Grund und die Funktion der korrelierenden Proteostase-Veränderungen weiterer Forschung bedarf.