

Abstract

In humans, nucleotide excision repair (NER) deficiency leads to highly-specific pathological outcomes, suggesting that the requirements for DNA repair machinery might not be similar in all cell types. However, it remains unclear whether distinct tissues employ different strategies to maintain functionality when faced with DNA damage and whether more complex intertissue signaling responses are involved in the maintenance of tissue functionality. The question of whether DNA repair can act non-cell-autonomously remains, similarly, largely unexplored.

To address these questions, in this study we aim to better understand the contribution of tissue-specific NER activity in organismal responses to DNA damage and identify signalling pathways involved in inter-tissue communication capable of coordinating such a response. For this, we employ *C. elegans* as a model system in order to study the consequences of tissue-specific DNA damage and repair in the entire organism, *in vivo*. Here, we use different somatic tissue-specific NER rescue lines in a NER-null genetic background and evaluate how tissue-specific NER function affects organismal UV resistance during development and adulthood. We show that maintenance of NER function, specifically in neurons and muscles actively influences the morphology and functionality of repair-deficient distal tissues via non-cell-autonomous effects. In addition, we report a novel role for specific types of neurotransmitter signaling in coordinating systemic DNA damage responses, potentially via modulation of mitochondrial activity.

In a second part of this study, we aim to identify novel players and their corresponding molecular mechanisms capable of alleviating the deleterious effects of permanent, unrepaired UV-induced lesions in the genome. For this, we conducted a forward genetic screen using NER-deficient *C. elegans* mutants. We show that loss-of-function of a specific AMPK modulator alleviates DNA damage-induced embryonic lethality in a NER-deficient genetic background. Our results identify novel players and potential mechanisms of action involved in the maintenance of tissue functionality following DNA damage. Modulating the systemic environment by targeting such players might prove, in the future, a viable holistic approach to target the progression of degenerative diseases, cancer and the ageing process.

Zusammenfassung

Beim Menschen führt ein Mangel an Nukleotid-Exzisionsreparatur (NER) zu hochspezifischen pathologischen Ergebnissen, was darauf hindeutet, dass die Anforderungen an die DNA-Reparaturmaschinerie möglicherweise nicht in allen Zelltypen ähnlich sind. Es bleibt jedoch unklar, ob verschiedene Gewebe unterschiedliche Strategien zur Aufrechterhaltung der Funktionalität anwenden, wenn sie mit DNA-Schäden konfrontiert werden, und ob komplexere gewebeübergreifende Signalantworten an der Aufrechterhaltung der Gewebefunktionalität beteiligt sind. Auch die Frage, ob die DNA-Reparatur nicht-zellautonom ablaufen kann, ist noch weitgehend unerforscht.

Um diese Fragen zu beantworten, wollen wir in dieser Studie den Beitrag der gewebespezifischen NER-Aktivität zu den Reaktionen des Organismus auf DNA-Schäden besser verstehen und Signalwege identifizieren, die an der Kommunikation zwischen den Geweben beteiligt sind und eine solche Reaktion koordinieren können. Zu diesem Zweck verwenden wir *C. elegans* als Modellsystem, um die Folgen gewebespezifischer DNA-Schäden und -Reparatur im gesamten Organismus *in vivo* zu untersuchen. Wir benutzen dabei somatische gewebespezifische NER-Rekonstitutionslinien in einem genetischen NER-Null-Hintergrund und bewerten, wie die gewebespezifische NER-Funktion die UV-Resistenz des Organismus während der Entwicklung und im Erwachsenenalter beeinflusst. Wir zeigen, dass die Aufrechterhaltung der NER-Funktion, insbesondere in Neuronen und Muskeln, die Morphologie und Funktionalität von distalen Geweben mit Reparaturdefiziten durch nicht-zellautonome Effekte aktiv beeinflusst. Darüber hinaus berichten wir über eine neuartige Rolle für bestimmte Arten von Neurotransmitter-Signalen bei der Koordinierung systemischer DNA-Schadensantworten, möglicherweise durch Modulation der mitochondrialen Aktivität.

In einem zweiten Teil dieser Studie wollen wir neue Akteure und die entsprechenden molekularen Mechanismen identifizieren, die in der Lage sind, die schädlichen Auswirkungen von permanenten, nicht reparierten UV-induzierten Läsionen im Genom zu mildern. Zu diesem Zweck haben wir einen vorwärts-genetischen Screen mit NER-defizienten *C. elegans*-Mutanten durchgeführt. Wir zeigen, dass der Funktionsverlust eines spezifischen AMPK-Modulators die durch DNA-Schäden induzierte embryonale Letalität in einem NER-defizienten genetischen Hintergrund mindert. Unsere Ergebnisse zeigen neue Akteure und potenzielle Wirkmechanismen auf, die an der Aufrechterhaltung der Gewebefunktionalität nach DNA-Schäden beteiligt sind. Die Modulation des systemischen Umfelds durch die gezielte Beeinflussung solcher Akteure könnte sich in Zukunft als praktikabler, ganzheitlicher Ansatz erweisen, um das Fortschreiten von degenerativen Krankheiten, Krebs und den Alterungsprozess zu bekämpfen.