

# Summary

microRNAs (miRNAs) associate with argonaute (Ago) proteins to post-transcriptionally modulate the expression of genes involved in various cellular processes. Previous *in-vitro* studies have shown that miRNAs can regulate apoptosis by fine-tuning the levels of both pro- and anti-apoptotic proteins. In this study, I demonstrate that loss of the *Caenorhabditis elegans* Ago gene *alg-2* results in rapid and significantly increased germ cell apoptosis in response to DNA damage caused by ionizing irradiation (IR) that is not associated with an elevated transcriptional activity of the *C. elegans* p53 protein CEP-1. I demonstrate that the abnormal apoptosis phenotype in *alg-2* mutant animals can be explained by reduced levels of the *mir-35-42* miRNA family that was recently reported to restrain the expression of the pro-apoptotic BH3-only protein EGL-1. Furthermore, I show that the increase of IR-induced apoptosis in *alg-2* or *mir-35-42* family mutants depends on transient hyperactivation of the *C. elegans* ERK1/2 MAP kinase ortholog MPK-1 in dying germ cells. MPK-1 activity is abrogated once germ cells are fully enclosed by phagocytizing sheath cells. Unexpectedly, MPK-1 phosphorylation occurs downstream of caspase activation and depends at least in part on a functional cell corpse engulfment machinery. In this PhD dissertation, I therefore propose a refined mechanism in which an initial pro-apoptotic stimulus by the core apoptotic machinery initiates the engulfment process, which in turn activates MAPK signaling to facilitate the demise of genomically-compromised germ cells.

# Zusammenfassung

microRNAs (miRNAs) interagieren mit Argonautenproteinen (Ago), um die Expression von Genen mit Funktionen in diversen zellulären Prozessen posttranskriptionell zu regulieren. Frühere *in-vitro* Experimente erwiesen, dass miRNAs den Prozess des apoptotischen Zelltods beeinflussen, indem sie die Expressionslevel vieler pro- und anti-apoptotischer Faktoren abstimmen. In der vorliegenden Studie zeige ich mit Hilfe des Modelorganismus *Caenorhabditis elegans*, dass der Verlust des Ago-Gens *alg-2* zu einem kurzfristigen, jedoch ungewöhnlich starken Anstieg von Keimzellenapoptose als Antwort auf strahlungsinduzierte DNA-Schäden führt, der jedoch nicht durch eine erhöhte transkriptionelle Aktivität des *C. elegans*-spezifischen p53 proteins CEP-1 erklärbar ist. Stattdessen weisen *alg-2*-mutierte Würmer verringerte Expressionslevel der *mir-35-42* miRNA-Familie auf, die in einer kürzlich erschienen Studie als Regulator des pro-apoptotischen BH3-only-Proteins EGL-1 identifiziert wurde. Überdies zeige ich, dass die erhöhten, strahlungsinduzierten Apoptoselevel in *alg-2*- und *mir-35-41*-mutierten Tieren von einer vorübergehenden Hyperaktivierung des *C. elegans* ERK1/2 MAP Kinase orthologs MPK-1 in sterbenden Keimzellen abhängt. Die Aktivierung von MPK-1 wird aufgehoben, sobald die betroffenen Keimzellen vollständig von benachbarten, phagozytierenden Sheath-Zellen umfasst werden. Die Phosphorylierung von MPK-1 erfolgt unerwarteterweise erst nach der Caspasenaktivierung und hängt zumindest teilweise von einer funktionierenden Phagozytosemaschinerie ab. In dieser Promotionsdissertation schlage ich daher einen verfeinerten biologischen Mechanismus vor, bei dem ein initialer pro-apoptotischer Reiz ausgehend von der zentralen Apoptosemaschinerie, den phagozytotischen Prozesses einleitet, welcher

anschließend die Aktivierung des MAPK-Signalwegs und den endgültigen Tod der genomisch geschädigten Zelle herbeiführt.