

# Abstract

Maintenance of genome integrity is of pivotal importance for the propagation of species. In order to faithfully propagate the genomic information, eukaryotes have developed a sophisticated signaling network, the DNA damage response (DDR), which converges on the downstream effector p53 protein for mediating the cell-cycle arrest, enhancing the DNA repair, or inducing apoptosis. In order to identify novel players involved in the p53-mediated DDR, we set up a forward genetic screen using *Caenorhabditis elegans* as an animal model, in which the DDR and the p53 protein is evolutionarily conserved. We found that loss of the eukaryotic translation initiation factor 4E (eIF4E) homolog IFE-4 (Initiation Factor 4E (eIF4E) family) can reverse the ultraviolet (UV)-induced primordial germ cell (PGC) mitotic arrest and germline developmental defect in the global genome nucleotide excision repair (GG-NER)-compromised *xpc-1* mutant animals, resembling the loss of p53 homolog CEP-1 (*C. Elegans* P-53-like protein). Although expressed in somatic tissues, IFE-4 acts upstream to regulate the expression and activity of CEP-1/p53 in the germ cells upon UV irradiation, possibly through its translational targets. Moreover, we provide evidence that fibroblast growth factor (FGF) signaling is implicated in the communication between germ cells and the somatic gonad for the induction of somatic IFE-4 expression in response to UV and the subsequent activation of CEP-1/p53 signaling in germ cells. Collectively, the current study reveals a cell non-autonomous regulatory mechanism through which the translation initiation in the somatic gonad mediates the DDR in germ cells.

# Zusammenfassung

Die Instandhaltung der Genomintegrität ist von höchster Bedeutung für die Fortpflanzung von Spezien. Eukaryoten verfügen über ein komplexes Signalnetzwerk, bekannt als DNA-Reparaturantwort, das am Effektorprotein p53 zusammenläuft. p53 ist ein Transkriptionsfaktor, der einen Zellzyklus-Arrest einleitet und die DNA-Reparaturkapazität erhöht, jedoch im Falle irreparabler DNA-Schäden auch Apoptose initiieren kann. In der vorliegenden Studie nutzten wir den Fadenwurm *Caenorhabditis elegans*, einen Modellorganismus, in dem die DNA-Reparaturantwort einschließlich des p53 Proteins evolutionär konserviert ist, um in einem genetischen Screen neue Faktoren in der p53-abhängigen DNA-Reparaturantwort zu identifizieren. Wir fanden heraus, dass der Verlust des eukaryotischen Translationsinitiationsfaktor 4E (eIF4E)-Homologs IFE-4 (Initiationsfaktor 4E (eIF4E) Familie) den UV-strahlungsinduzierten mitotischen Arrest primordialer Keimzellen (PGCs) und einen Keimbahnentwicklungsdefekt in nukleotidexzisionsreparaturkompromittierten *xpc-1* Mutanten verursacht und damit phänotypisch einem Verlust des *C. elegans* p53-Homologs CEP-1 (*C. elegans* p53-like protein) ähnelt. Obwohl IFE-4 in somatischen Geweben exprimiert wird, agiert es oberhalb von CEP-1/p53, um dessen Expression und Aktivität in Keimzellen nach UV-Bestrahlung zu regulieren. Dies geschieht wahrscheinlich über translationale Targets von IFE-4. Zudem liefern wir Beweise, dass die Fibroblast Growth Factor (FGF) -Signalisierung wichtig für die Induktion der somatischen IFE-4-Expression nach UV-Strahlung und der anschließenden Aktivierung des CEP-1/p53-Signalwegs in Keimzellen ist und daher in der Kommunikation zwischen Keimzellen und der somatischen Keimbahn nische wirkt. Zusammengefasst offenbart unsere Studie einen nicht-zellautonomen Regulationsmechanismus, durch den die Translationsinitiation in der somatischen Keimbahn nische die DNA-Reparaturantwort in Keimzellen steuert.