

Übersichtsartikel

Rosanna Parlato und Birgit Liss*

Selektive Degeneration dopaminerger Neurone beim Parkinson-Syndrom: die zunehmende Rolle von veränderter Kalziumhomöostase und nukleolärer Funktion

<https://doi.org/10.1515/nf-2017-0006>

Zusammenfassung: Morbus Parkinson (MP) ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. Die klassische MP-Motorsymptomatik wird durch einen progressiven Dopaminverlust im Striatum verursacht, bzw. durch den fortschreitenden Verlust von Dopamin-ausschüttenden (DA) Neuronen im Mittelhirn (insbesondere in der Substantia nigra, SN, auch schwarze Substanz genannt). Da die Ursache für den MP immer noch unklar ist, stehen derzeit keine kurativen Therapien zur Verfügung. Es konnten aber eine Reihe von genetischen und umweltbedingten Triggerfaktoren identifiziert werden, die auf einen gemeinsamen, komplexen Pathomechanismus hinweisen, wobei metabolische Dysfunktion und geänderte Genexpression von besonderer Bedeutung sind. In diesem Artikel fassen wir diesen sich abzeichnenden Pathomechanismus zusammen, der die Grundlage für neuartige Therapiestrategien liefern könnte. Wir fokussieren uns auf geänderte Kalziumhomöostase sowie nukleoläre Funktion. Wir diskutieren, wie Tiermodelle mit beeinträchtigter Synthese von ribosomaler RNS im Nukleolus zur Identifizierung neuer zellspezifischer Vulnerabilitätsfaktoren beitragen können, wie komplexe homöostatische Adaptationsmechanismen der SN DA Neuronen eine flexible Anpassung ihrer funktionellen Aktivität an die metabolischen Bedürfnisse ermöglichen können, und wie genau diese Mechanismen SN DA Neurone besonders vulnerabel gegenüber degenerativen Triggerfaktoren und Zelltod im MP machen.

Schlüsselwörter: Morbus Parkinson; Dopamin; Ionenkanäle; rRNS; Zellmetabolismus

Einleitung

Mit ungefähr 300.000 betroffenen Patienten allein in Deutschland ist Morbus Parkinson (MP) neben Morbus Alzheimer die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. Die Anzahl an Erkrankungen steigt mit hohem Alter an (www.epda.eu.com). Die charakteristischen motorischen Symptome des MP, passenderweise auch als „Schüttellähmung“ bezeichnet, sind eine allgemeine Minderbeweglichkeit (Bradykinesie, Akinesie), Rigor, posturale Instabilität und ein Ruhetremor. Diese sogenannten Kardinalsymptome werden durch einen progredienten Verlust von dopaminergen (DA) Neuronen im Mittelhirn, insbesondere in der *Substantia nigra* (SN), hervorgerufen, begleitet durch einen zunehmenden entsprechenden Verlust von Dopamin, vor allem im dorsalen Striatum, dem axonalen Projektionsfeld von SN-DA-Neuronen. Aus ungeklärten Gründen sind die benachbarten, im medialen Teil des Mittelhirns gelegenen dopaminergen Neuronen der *Area tegmentalis ventralis* (VTA, *ventral tegmental Area*) mit Projektion in die kortikolimbischen Areale, deutlich weniger anfällig für MP-Auslöser. Trotzdem sollte betont werden, dass neben den SN-DA-Neuronen auch andere Neuronengruppen im Verlauf des Morbus Parkinson degenerieren, besonders noradrenerge Neuronen im *Locus coeruleus* und z. B. Neuronen innerhalb des *Nucleus pedunculopontinus* oder dem *Nucleus dorsalis nervi vagi* (Surmeier et al., 2017). Sowohl die Ursachen für die unterschiedliche Verwundbarkeit der DA-Neuronen des Mittelhirns, als auch die Ätiologie der meisten Fälle von MP sind unbekannt. Obwohl fortgeschrittenes Alter der größte Risikofaktor für den Morbus Parkinson ist, tragen eine Reihe von unterschiedlichen genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen zum Verlauf der Erkrankung bei. Die Identifikation von genetischen Mutationen (PARK-Gene und deren Varianten mit niedrigem Erkrankungsrisiko), welche mit den seltenen familiären Formen des MP in Zusammen-

*Korrespondenzautor: Birgit Liss, Institut für Angewandte Physiologie, Universität Ulm, Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm, E-Mail: birgit.liss@uni-ulm.de

Rosanna Parlato, Institut für Angewandte Physiologie, Universität Ulm, Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm, E-Mail: rosanna.parlato@uni-ulm.de

hang stehen (bis zu 30% aller Fälle), halfen dabei, MP-auslösende Faktoren und Pathomechanismen zu identifizieren. Unter anderem zeigte sich eine Anreicherung von Proteinaggregaten, mitochondriale Fehlfunktion und erhöhter metabolischer und oxidativer Stress, veränderte Kalziumhomöostase, Veränderungen der elektrischen Aktivität und Fehlregulierungen der Transkription und Translation in dopaminergen Neuronen der SN (Duda et al., 2016).

Da die molekularen Mechanismen der Pathologie des MP weiterhin unbekannt sind, existieren aus klinisch-therapeutischer Sicht keine kurativen, sondern nur symptomatische, Dopamin-ähnliche Therapeutika. L-DOPA (ein für die Blut-Hirn-Schranke permeabler Vorläufer von Dopamin) zusammen mit Dopaminrezeptor-Agonisten sind weiterhin der Goldstandard der medikamentösen MP-Therapie (Oertel und Schulz, 2016). Des Weiteren ist zu bemerken, dass die wesentlichen motorischen Symptome erst dann auftreten, wenn ein Großteil (circa 70%) der SN-DA-Neurone bereits verloren gegangen ist. Daher würden, selbst wenn die Pathologie des MP vollständig geklärt wäre, neuroprotektive Therapieansätze zu spät kommen, sobald diese motorischen Symptome auftreten, und es könnten nur noch symptomatische oder neuartige neurorestaurative Therapieansätze angewandt werden. Jedoch sind letztere (welche auf den Ersatz von abgestorbenen dopaminergen Neuronen zielen), wie zum Beispiel stammzellbasierte Therapieansätze, bis jetzt, wenn überhaupt, nur im experimentellen Rahmen zu betrachten. Zusammengefasst erfordert eine erfolgreiche neuroprotektive MP-Therapie, die zur Verzögerung oder gar einem Aufhalten des degenerativen Prozesses führen soll, die Identifikation von frühen präklinischen Krankheitsmarkern, sowie das molekulare Verständnis des komplexen Pathomechanismus des MP.

Obwohl MP eine multifaktorielle Erkrankung ist, deutet die Vielzahl von verflochtenen genetischen Faktoren und umweltbedingten Auslösefaktoren auf einen gemeinsamen zugrunde liegenden Pathomechanismus hin, welcher bevorzugt SN-DA-Neuronen betrifft, dort zu pathophysiologischen Veränderungen in deren funktioneller Aktivität führt, was deren progrediente Degenerierung zur Folge hat und schlussendlich zu den Symptomen des MP führt. Es häufen sich Beweise dafür, dass eine veränderte, aktivitätsabhängige Kalziumhomöostase und Kalzium-Signaltransduktion, sowie veränderte Genexpression und Proteinsynthese in SN-DA-Neuronen zentrale Prozesse im zugrunde liegenden Pathomechanismus sind (Duda et al., 2016; Parlato und Liss, 2014; Surmeier et al., 2017).

Dieser Übersichtsartikel beschäftigt sich damit, wie zellspezifische Veränderungen der Kalziumhomöostase

und Transkription, insbesondere der Synthese von ribosomaler RNS (rRNS) im Nukleolus, eine Anpassung der SN-DA-Neurone an die metabolischen Ansprüche ermöglicht, diese jedoch auch besonders empfänglich für Degeneration und MP-Auslösefaktoren macht.

Die spezifische elektrische Aktivität von SN-DA-Neuronen verursacht kalziumabhängigen metabolischen Stress

Die intrazelluläre Konzentration an freiem Ca^{2+} , Ca^{2+} -Mikroröden, Ca^{2+} -Puffer und die Abläufe des Kalziumeintritts in die Zelle werden in Neuronen streng überwacht, da Kalzium vielfältige zelluläre Funktionen, wie z. B. Erregbarkeit, Neurotransmitterausschüttung, ATP-Produktion, Apoptose sowie die allgemeine Enzymaktivität und Genexpression moduliert und kontrolliert. Kalzium reguliert die mitochondriale Motilität, stimuliert die mitochondriale Stickstoffmonoxid-Synthase und Enzyme des Zitratzyklus, die mitochondriale Elektronentransportkette (ETC, *electron transport chain*) und regt somit die ATP-Produktion an (Duda et al., 2016). Ca^{2+} kann jedoch auch metabolische und oxidative Stresslevel und die damit verbundenen schädlichen Prozesse fördern. SN-DA-Neurone scheinen besonders anfällig für diese schädlichen, durch Ca^{2+} ausgelösten Prozesse zu sein, da deren Ruhekalziumlevel im Vergleich zu beispielsweise dopaminergen Neuronen der VTA erhöht zu sein scheint (J. Surmeier, persönliche Kommunikation).

Es ist wichtig festzuhalten, dass die Haupteigenschaft von SN-DA-Neuronen deren elektrische Aktivität ist. Wie in Abbildung 1 dargestellt, wird diese Aktivität intrinsisch erzeugt und begleitet von Ca^{2+} -Oszillationen in Dendriten. Abbildung 2 zeigt, dass die elektrische Aktivität von SN-DA-Neuronen durch ein komplexes Wechselspiel bestimmter Ionenkanäle, Transporter und Rezeptoren moduliert wird. Sie ist essenziell für die präsynaptische und somatodendritische Freisetzung von Dopamin und somit für alle Dopamin-gesteuerten Abläufe (Duda et al., 2016). Die Aktivität von SN-DA-Neuronen wird zudem über einen negativen Rückkopplungsmechanismus von Dopamin selbst, durch die Aktivierung der G-Protein-gekoppelten Kaliumkanäle (GIRK2) über Dopamin-Autorezeptoren des D2-Typs (D2-AR) reguliert (Internalisierung von D2-AR in die Membran durch das regulatorische Protein β -Arrestin). Zusätzlich moduliert eine Vielzahl anderer Ionenkanäle, Signalmoleküle und Signalwege die funktionelle Aktivi-

tät der SN-DA-Neuronen, wie in Abbildung 2 dargestellt. Die Gruppe der Ionenkanäle umfassen zum Beispiel **a)** ATP-sensitive Kaliumkanäle (KATP, Sensoren für metabolischen Stress, zusammengesetzt aus den Kir6.2 und SUR2 Untereinheiten in SN-DA-Neuronen), **b)** Kalzium- und spannungsabhängige A-Typ-Kaliumkanäle (in SN-DA-Neuronen zusammengesetzt aus Kv4.3 und KChip3.1 Untereinheiten, Mitglieder der Familie der neuronalen Kalziumsensoren) und **c)** spannungsabhängige Kalziumkanäle (VGCCs, *voltage-gated calcium channels*) (Duda et al., 2016). Durch A-Typ-Kaliumkanäle kommt es zu einem schnell inaktivierenden Ausstrom von K^+ -Ionen, der die Erregbarkeit von Neuronen und die Frequenz der Aktionspotenziale reguliert. Das Öffnen spannungsabhängiger Kalziumkanäle führt zu einem Ca^{2+} -Einstrom, der bei längerem Anhalten zytotoxisch wirkt. Wir konnten zeigen, dass zum Beispiel VGCCs nicht nur die spontane Aktivität in SN-DA-Neuronen unterstützen, sondern über einen negativen Rückkopplungsmechanismus auch die SN-DA-Aktivität durch Stimulierung des neuronalen Kalziumsensors NCS-1 (*neuronal Ca^{2+} sensor 1*), welcher die Funktion

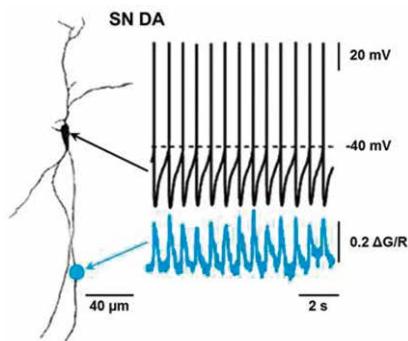


Abb. 1: Aktivitätsmuster eines SN-DA-dopaminergen Neurons. Das obere Insert zeigt Aufnahmen von Ganzzellableitungen von SN-DA-Neuronen (links als Projektionsbild abgebildet), welche die typische niedrigfrequente Stimulatoraktivität veranschaulichen (schwarze Linie, mV). Die untere blaue Linie zeigt die parallele 2-Photon Laserscanning Fluo-4 Ca^{2+} -Bildgebung desselben Neurons, was die dendritischen Ca^{2+} -Oszillationen ($\Delta G/R$) abbildet. Diese Oszillationen werden besonders in den proximalen Dendriten vollständig durch den L-Typ Ca^{2+} -Kanalblocker Isradipin inhibiert, während die Aktivität von SN-DA-Neuronen weitgehend unbeeinträchtigt bleibt [Abbildung modifiziert nach (Duda et al., 2016)].

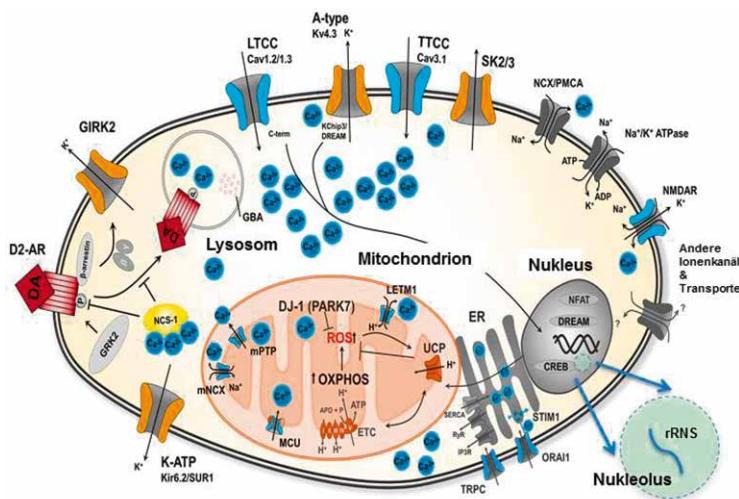


Abb. 2: Konvergierende Signalwege von Ionenkanal-Aktivitäten, Kalziumhomöostase und metabolischer Stress in *Substantia nigra* dopaminergen Neuronen. Die Abbildung stellt verschiedene Ionenkanäle, Rezeptoren und Transporter dar, welche die Aktivitätsmuster von SN-DA-Neuronen *in vivo* und *in vitro* erzeugen oder modulieren. Diese Ionenkanäle, Rezeptoren und Transporter sind außerdem mit oszillierenden Kalziumspiegeln, verwandten Signalwegen, relevanten mitochondrialen und lysosomalen Funktionen sowie mit Genexpression sowohl bei gesunden Menschen wie bei von MP-betroffenen Patienten assoziiert. Der Nukleolus, das subnukleäre Kompartiment, in welchem die rRNA-Synthese stattfindet, ist ebenfalls dargestellt. Zu beachten ist, dass nur eine Auswahl der Ionenkanäle, welche in SN-DA-Neuronen exprimiert sind, abgebildet ist. Spannungsgesteuerte LTCCs (besonders vom Typ Cav1.3) sowie metabolisch gesteuerte K-ATP-Kanäle (vom Typ Kir6.2/SUR1) scheinen für die physiologische SN-DA-Funktion von besonderer Bedeutung zu sein. Beide Kanäle werden besonders mit SN-DA-Degeneration und MP in Verbindung gebracht (Details im Text, Abbildung modifiziert nach Duda et al., 2016).

der Rezeptoren D2-AR durch das G-Protein GIRK2 reguliert, inhibieren können (Dragicevic et al., 2014, Duda et al., 2016, Poetschke et al., 2015).

Neuronale Aktivität *per se* impliziert grundsätzlich einen hohen Energiebedarf und metabolischen Stress, vorwiegend basierend auf der Stimulation der Natrium/Kalium (Na^+/K^+)-ATPase, welche notwendig ist, um die asymmetrische Ionenverteilung nach Aktionspotenzialen zu gewährleisten, was circa 50% und mehr des ATPs in aktiven Neuronen verbraucht. SN-DA-Neurone scheinen besonders abhängig von einer effizienten Na^+/K^+ -ATPase-Aktivität zu sein. In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu erwähnen, dass der metabolische Anspruch von SN-DA-Neuronen, verglichen mit VTA-DA und anderen Neuronen, besonders hoch zu sein scheint. Tatsächlich sind besondere Subtypen der VGCCs aktiv und verursachen einen aktivitätsabhängigen oszillierenden Anstieg des intrazellulären Kalziumspiegels (siehe Abbildung 1 und 2). Spannungsabhängige L-Typ-Kalziumkanäle (LTCC, *L-type voltage gated calcium channels*) sind Subtypen, die langsam inaktiviert werden und innerhalb der Nervenzellen die $\text{Ca}_{v}1$ -Familie einschließen. Die oszillierenden Kalziumveränderungen, wahrscheinlich überwiegend verursacht durch $\text{Ca}_{v}1.3$ L-Typ VGCCs, rufen oszillierende Veränderungen des mitochondrialen Membranpotenzials, des ROS (*reactive oxygen species*,

reaktive Sauerstoffspezies)-Levels und der Aktivität von Kalziumtransportern hervor (Abbildung 2). Wie in Abbildung 2 dargestellt, steuern in SN-DA-Neuronen sowohl spannungsabhängige Kalziumkanäle die intrazellulären Kalzium-Ionen-Homöostase, als auch Mitochondrien, das Endoplasmatische Retikulum (ER) und Lysosomen. Dafür sind besondere Membranproteine zuständig, wie zum Beispiel Austauscher (mNCX, LTEM1), Uniporter (MCU) oder Enzyme (SERCA, GBA).

Diese besondere Art der elektrischen Aktivität in SN-DA-Neuronen erzeugt nicht nur periodisch erhöhte Level an Kalzium und metabolischen Stress, sondern macht sie dadurch auch besonders empfänglich für zusätzliche metabolische Stress- und MP-auslösende Faktoren (wie z. B. mitochondriale, proteasomale, lysosomale und PARK-Gen Fehlfunktionen), was deren vermehrte Degeneration bei MP erklären könnte. Demzufolge sollte die Hemmung der langanhaltenden Aktivierung von L-Typ-Kalziumkanälen in SN-DA-Neuronen einen neuroprotektiven Effekt haben und somit eine neuartige therapeutische Strategiemöglichkeit darstellen. In der Tat deuten epidemiologische Studien darauf hin, dass Blut-Hirn-Schranken-gängige LTCC-Blocker des Dihydropyridin (DHP)-Typ, die zurzeit gegen Bluthochdruck verwendet werden, das Risiko eines MP zu entwickeln um 30% senken. Das DHP Isradipin wird momentan bereits in einer klinischen Phase III-

Studie als neuroprotektiver MP-Therapieansatz getestet (ClinicalTrials.gov ID Nummer: NCT02168842; Duda et al., 2016; Surmeier et al., 2017).

Aufgrund der hohen metabolischen Ansprüche von SN-DA-Neuronen spielen die oszillatorische VGCC-Aktivität und das damit einhergehende Kalziumsignal eine essenzielle Rolle in deren spezifischen physiologischen Funktionen. Mechanismen, welche elektrische Aktivität, sowie die kalziumvermittelte Ausschüttung von Dopamin und somit die Fähigkeit zu spontanen Bewegungen, anregen oder aufrechterhalten, könnten von Vorteil, wenn nicht sogar lebenserhaltend, für unseren Organismus sein – insbesondere unter metabolischen Bedarfssituations (z. B. bei Nahrungsknappheit oder in Kampf-oder-Flucht-Situationen). Tatsächlich stabilisieren LTCCs die kontinuierliche Aktivität von SN-DA-Neuronen [zusammengefasst in (Duda et al., 2016)]. Außerdem wirkt sich der damit assoziierte oszillatorische Anstieg an intrazellulärem Ca^{2+} positiv auf den Zitratzyklus, die mitochondriale Atmungskette und somit auch auf die ATP-Produktion aus. Darauf basierend gewährleistet LTCC-Aktivität in einem vorwärts gekoppelten Kreislauf elektrische Aktivität, ATP-Produktion und Dopamin-Ausschüttung von SN-DA-Neuronen und ermöglicht somit Bewegung, selbst in Situationen mit hoher metabolischer Nachfrage. Allerdings ist die Kehrseite, dass eine kontinuierlich stimulierte Aktivität der SN-DA-Neuronen und der damit verbundene hohe metabolische Stress diese anfälliger für Exzitotoxizität und MP-auslösende Faktoren macht (Abbildung 3). Andererseits sollten Mechanismen, welche die Aktivität von SN-DA-Neuronen reduzieren, diese vor exzitotoxischen Abläufen schützen. Diese würden jedoch die spontane Bewegung einschränken und könnten sich somit negativ auf unseren Organismus auswirken, insbesondere in Situationen, die unmittelbare und anhaltende Bewegungen für das Überleben erfordern (z. B. bei Nahrungsknappheit oder in Kampf-oder-Flucht-Situationen).

Dies (und Abbildung 3) stellt ein allgemeines „Dilemma“ der SN-DA-Neurone dar: Einerseits ermöglichen sie elektrische Aktivität und Kalziumsignalwege und passen beides an die jeweiligen metabolischen Bedürfnisse an, während sie andererseits ihr eigenes Absterben verhindern (Duda et al., 2016). Unter dieser Betrachtung kommen wir zu dem Schluss, dass SN-DA-Neurone über eine kontextabhängige, variable Bandbreite an Aktivitätsmustern und davon abhängigen Kalziumkonzentrationen verfügen und diese an die jeweiligen physiologischen Ansprüche anpassen können. In Übereinstimmung damit häufen sich die Hinweise dafür, dass SN-DA-Neurone mehrere intrinsische Rück- und Vorwärtskopplungsmechanismen besitzen, um ihre Aktivitätsmuster sowie ihre

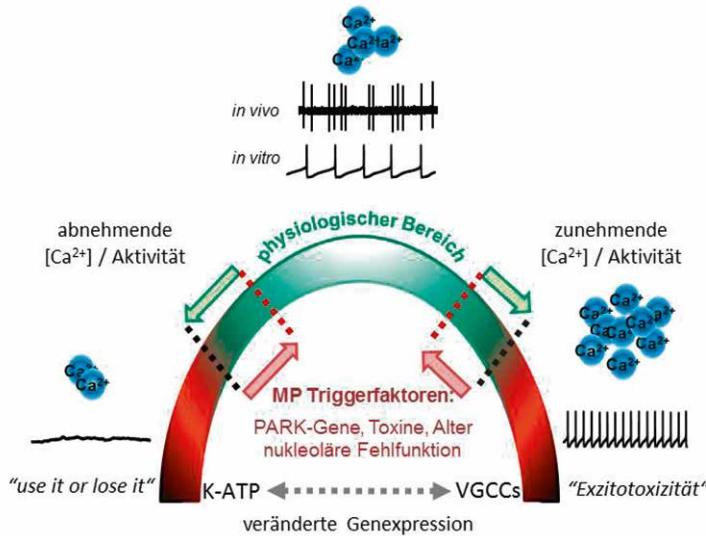


Abb. 3: Zweischneidige Rolle von Aktivität und Konzentration von freiem intrazellulärem Kalzium für die physiologische Funktion von SN-DA-Neuronen und deren Empfänglichkeit für MP-auslösende Faktoren. Abgebildet sind typische *in vivo* und *in vitro single spike* Aktivitätsmuster von SN-DA-Neuronen adulter Mäuse (detaillierte Beschreibung der Methoden in Dragicevic et al., 2014; Schiemann et al., 2012). Zu beachten ist, dass der wichtige – und Energie verbrauchende – *burst activity* Modus der SN-DA-Neurone nicht dargestellt ist. Die Abbildung zeigt, dass SN-DA-Neuronen über mehrere intrinsische Rück- und Vorwärtskopplungsmechanismen verfügen, um ihre Aktivitätsmuster sowie ihre oszillatorische Kalziumhomöostase (essenziell für Dopaminausschüttung und metabolische Homöostase) in beide Richtungen innerhalb ihrer physiologischen Bandbreite zu sichern und anzupassen (markiert durch grüne Pfeile / farbige und schwarze gestrichelte Linien). Sowohl reduzierte als auch erhöhte Aktivität und die damit assoziierte Kalziumhomöostase kann SN-DA-Degeneration auslösen, was mit „use it or lose it“ und „Exzitotoxizität“ beschrieben ist. MP-auslösende Faktoren könnten die physiologische Bandbreite dieser beiden Parameter einschränken und somit die pathophysiologischen und degenerativen Signalwege fördern (markiert durch rote Pfeile / farbige und rot gestrichelte Linien). VGCCs sowie K-ATP -Kanäle sind von besonderer Bedeutung, da sie bidirektionale physiologische Funktionen ausüben, ihre Aktivität gegenseitig stimulieren können (markiert durch gestrichelte graue Doppelpfeile) und beide selektive SN-DA-Degeneration und MP auslösen können (Details siehe Text; Abbildung modifiziert nach Duda et al., 2016).

Kalziumhomöostase zu sichern und in beide Richtungen der physiologischen Bandbreite anzupassen. Beide Enden dieses Spektrums können Zelltod auslösen und MP-auslösende Faktoren könnten die physiologische Bandbreite der SN-DA-Neuronen einschränken und somit schädliche Vorgänge fördern (Abbildung 2 und 3), detailliert beschrieben in (Duda et al., 2016).

Genauer gesagt stellen wir die Hypothese auf, dass VGCC-Aktivität die neuronale SN-DA-Aktivität und deren ATP-Produktion in einem positiven Vorwärtskopplungsmechanismus stabilisiert und anregt: Je aktiver das Neuron ist, desto mehr Dopamin wird ausgeschüttet und desto mehr ATP wird benötigt, welches aufgrund der VGCC-Aktivität und der stimulierenden Wirkung von Kalzium auf die Enzymleistung auch vermehrt produziert wird. Trotzdem können VGCCs und Kalzium über indirekte negative Rückkopplungsmechanismen auch inhibierende Antworten hervorrufen, welche SN-DA-Aktivität und Kalziumspiegel reduzieren. Dies geschieht beispielsweise über die kalziumunvermittelte Stimulierung der NCS-1/D2-AR/GIRK2-Aktivität oder über die ebenso kalziumvermittelte A-typ Kv4.3/

KChIP3-Kanalsensibilisierung, oder über K⁺-ATP -Kanäle, die durch metabolischen Stress aktiviert werden (Dragicevic et al., 2014; Duda et al., 2016; Poetschke et al., 2015; Schiemann et al., 2012). Die Hyperpolarisierung der Membran und die reduzierte SN-DA-Aktivität, welche durch die K-ATP-Aktivierung verursacht wird, erscheinen wie ein intrinsischer Kontrollmechanismus, der die neuronale Übererregbarkeit vermeiden soll. Allerdings können diese Faktoren auch zum Zelltod führen, basierend auf dem „use it or lose it“ Prinzip, das besagt, dass inaktive Neuronen eher absterben.

Weiterhin können VGCCs neuronale SN-DA-Funktionen homöostatisch an die jeweiligen physiologischen Ansprüche anpassen. Dies geschieht über eine Änderung der kalziumabhängigen Genexpression im Nukleus, da die VGCCs äußerst effektiv kalziumabhängige Transkriptionsfaktoren wie CREB (*cAMP-response element binding protein*), NFAT (*nuclear factor of activated T-cells*) oder DREAM (*downstream regulatory element antagonist modulator*) aktivieren können. Darüber hinaus können die C-Termini von Cav1.3- und Cav1.2-LTCCs gespalten werden, worauf-

hin sie sich in Abhängigkeit von der Kalziumkonzentration von der Plasmamembran zum Nukleus bewegen, wo schließlich die C-Termini als Transkriptionsfaktoren fungieren. Ebenso entspricht auch die A-Typ-Kanal-Untereinheit KChip3 dem transkriptionellen Repressor DREAM und kann sich somit zum Nukleus bewegen, wo sie DNS in komplexer Abhängigkeit von zellulären und nukleären Kalziumspiegeln bindet (Abbildung 1). Zusammengefasst sichern die kurz- und langfristigen bidirektionalen Funktionen von VGCCs und Kalzium in SN-DA-Neuronen deren adaptive elektrische Aktivität, Dopaminausschüttung und somit kontextabhängige spezifische Bewegungskontrolle und dies alles während sie – bis zu einem gewissen Grad – die Zelle vor Zelltod schützen. Aufgrund ihrer intrinsischen hohen metabolischen Belastung bewegen sich SN-DA-Neurone nichtsdestotrotz auf einem schmalen Grat und sind besonders anfällig gegenüber Faktoren, welche bezüglich Zelltod den „*point of no return*“ bestimmen (Abbildung 3).

Fehlregulierung der rRNS-Synthese im Nukleolus von DA-Neuronen als Modulator des „*point of no return*“ in MP

Innerhalb des Nukleus befindet sich der Nukleolus, ein nicht Membran gebundenes Kompartiment, welches weitgehend als Ort der Synthese der ribosomalen Ribonukleinsäure (rRNS) und Ribosomenproduktion bekannt ist (Boulon et al., 2010). Der Nukleolus passt die Synthese der rRNS umweltbedingten Änderungen entsprechend an, um mit der Ribosomenproduktion den jeweiligen metabolischen Ansprüchen gerecht zu werden. Generell aktivieren Bedingungen, die das Zellwachstum und Überleben der Zelle gewährleisten, rRNS Synthese, während schädliche Bedingungen gegenteilige Prozesse zur Folge haben (Abbildung 4, Parlato und Bierhoff, 2015). In Anbetracht dieser Flexibilität wird der Nukleolus als ein „Stresssensor“ gesehen, und es bedarf einer beträchtlichen Anzahl an Forschungsarbeiten, um ein besseres Verständnis der genetischen und epigenetischen Faktoren, die die rRNS-

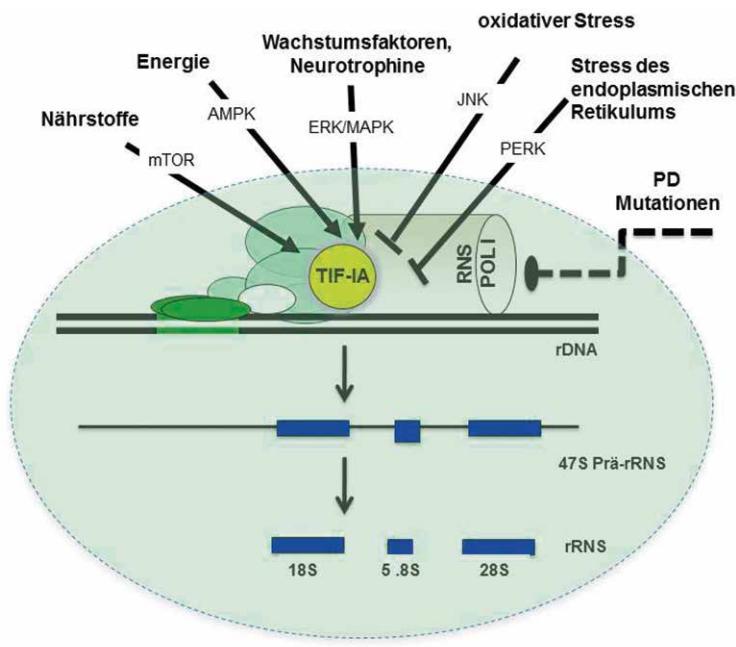


Abb. 4: Der Nukleolus ist ein Stresssensor, dessen Aktivität abhängig von umgebungsbedingten Veränderungen ist. Die Abbildung zeigt eine schematische Darstellung eines Nukleolus (gestrichelte Fläche) und eines typischen rDNA-Promotors, der von der transkriptionellen Maschinerie besetzt ist. Dieser transkribiert die 47S-Vorläufer-rRNA, welche weiter zu reifer rRNA verarbeitet wird. Ebenfalls abgebildet sind die Bedingungen, welche die Aktivität des nukleolären Transkriptionsfaktors TIF-IA regulieren, der für die Rekrutierung der RNS-Polymerase I hin zur transkriptionellen Maschinerie verantwortlich ist. Unterschiedliche Proteinkinasen aktivieren oder inhibieren TIF-IA als Antwort auf stimulierende oder hemmende Reize. Darüber hinaus wurde die potenzielle Rolle von bekannten mutierten Proteinen in Morbus Parkinson (MP) bei der Hemmung der rDNA-Transkription diskutiert; die Mechanismen sind jedoch nicht vollständig bekannt (Details siehe Text und Parlato und Bierhoff, 2015).

Transkription und nukleolare Integrität regulieren, zu erlangen (Parlato und Bierhoff, 2015). Der Nukleolus besitzt wahrscheinlich eine kritische Funktion bei der Regulierung der „Leben-Tod-Balance“, da DA-Neuronen eine solch hohe metabolische Nachfrage haben, wie weiter oben erörtert wurde. Es muss betont werden, dass MP-pathologische Faktoren, wie zum Beispiel erhöhte DNS-Schädigung, reduzierte Neurotrophin-Spiegel, reduzierte ATP-Konzentration, eingeschränkte Proteostase und erhöhter oxidativer Stress scheinbar alle die rDNA-Transkription beeinträchtigen und die nukleolare Integrität stören. Dieser Zustand wird als „nukleolärer Stress“ bezeichnet. (Abbildung 4). Veränderte Kalziumspiegel können eine Umstrukturierung von subnukleären Strukturen zur Folge haben, jedoch wurden die Auswirkungen auf die rRNA-Synthese nicht untersucht.

Nukleolare Integrität steht allgemein in engem Zusammenhang mit rDNA-Transkription: Bei zeitlich ausgedehnten Stressbedingungen bewirkt der Verlust der rRNA-Synthese den Verlust der nukleolären Integrität. Dieser Zustand ist charakterisiert durch die Ausschüttung von nukleolären Proteinen, welche sich unter normalen Umständen kontrolliert zwischen dem Nukleolus und dem Nukleoplasma bewegen, in das Nukleoplasma. Diese Ausschüttung von ribosomalen Proteinen wirkt sich zum Beispiel auf den proteasomalen Abbau des Transkriptionsfaktors p53 aus und hat dessen erhöhte Stabilität zur Folge. Der Transkriptionsfaktor p53 spielt eine wichtige und komplexe Rolle bei der Abwehr von zellulärem Stress, beispielsweise durch die Aktivierung von DNS-

Reparaturmechanismen, antioxidativen Enzymen und Autophagie. Aufgrund dieses Effekts wird der Nukleolus als „Stressmediator“ betrachtet (Boulon et al., 2010). Ein Zusammenhang zwischen aktivitätsabhängiger Membran-zu-Nukleus-Genexpression und rDNA-Transkription wurde auch durch Studien belegt, die zeigen, dass langfristige neuronale Stimulierung in einer erhöhten Anzahl an Nukleoli und dementsprechend erhöhter Proteinsynthese resultiert.

In Anbetracht der multifaktoriellen Natur des MP und der hohen metabolischen Nachfrage, welche durch DA-Neurone gewährleistet wird, waren wir eine der ersten Arbeitsgruppen, die nukleolären Stress mit MP in Verbindung brachten (Parlato und Liss, 2014). Wir haben gezeigt, dass bei MP-rDNA-Transkription und nukleolare Integrität in DA-Neuronen gestört ist (Rieker et al., 2011), indem wir die rRNA-Synthese und die Fehlplatzierung des nukleolären Proteins Nukleophosmin in DA-Neuronen in post-mortem MP-Gehirnen quantifizierten. Tatsächlich konnte eine veränderte Expression von nukleolären und ribosomalen Proteinen in menschlichen MP-Gehirnen zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Krankheitsverlaufes festgestellt werden; ein Zeichen dafür, dass die Proteinsynthese-Maschinerie beim MP deutlich beeinträchtigt ist (Garcia-Esparcia et al., 2015). Außerdem beeinträchtigt die Expression der PARK7 (DJ-1 L166P)-Mutation, welche in einer familiären Form des MP resultiert, die rRNA-Synthese sehr wahrscheinlich durch eine Behinderung der prä-rRNA-Verarbeitung und des Reifeprozesses der rRNA [zusammengefasst in (Parlato und Liss, 2014)]. Darauf

hinaus sind die prä-rRNS-Level in den SN von konditionellen PARK2 (parkin) Knockout-Mäusen und ebenso in Patienten mit sporadischem MP (assoziiert mit erhöhten p53 Konzentrationen) geringer, was darauf schließen lässt, dass die PARK-Mutationen und ihre veränderten Signalwege auch die nukleoläre Aktivität und Integrität beeinflussen. Das Parkin-Substrat PARIS (*PARKin Interacting Substrate*, ZNF746) unterdrückt die rRNS-Transkription, indem es mit Komponenten der RNS-Polymerase I interagiert und ebenso die rDNS-Transkription unterdrückt (zusammengefasst in Parlato und Bierhoff, 2015).

Tiermodelle bieten die Möglichkeit, präsymptomatische MP-Phasen genauer zu analysieren, was am Menschen nur sehr eingeschränkt möglich ist. In Neurotoxin-basierten Maus-MP-Modellen konnten wir Belege für eingeschränkte rRNS-Synthese und beeinträchtigte nukleoläre Integrität zeigen (Rieker et al., 2011).

Um die Auswirkungen von nukleolärem Stress in DA-Neuronen genauer zu untersuchen haben wir ein Mausmodell entwickelt, welches nukleolären Stress in spezifischen Neuronengruppen initiiert. Mithilfe der Gen-technik haben wir die gezielte Deletion (*Knockout*) des Gens induziert, das den nukleolären Transkriptionsfak-

tor TIF-IA (*transcription initiation factor-IA*) kodiert. Diese Deletion resultiert in der spezifischen Inhibierung der rRNS-Synthese und Störung der nukleolären Integrität in DA-Neuronen, was es uns ermöglichte, die Reihenfolge der molekularen und zellulären Abläufe, hervorgerufen durch nukleolären Stress zu verschiedenen Zeitpunkten, zu identifizieren.

TIF-IA ist ein Transkriptionsfaktor, notwendig für die Transkription von rRNS-Genen, da er für die Rekrutierung des Enzyms RNS-Polymerase I (Pol I), das die rRNS-Synthese katalysiert, zuständig ist. Die TIF-IA-Aktivität wird reguliert durch verschiedene Proteinkinasen: *mammalian/mechanistic target of rapamycin (mTOR)*, AMP-abhängige Kinase (AMPK), *extracellular signal-regulated Kinases (ERKs)*, der MAP-Kinase-Weg (*mitogen-activated kinases*), die stressabhängige c-Jun N-terminale Kinase (JNK), oder die Protein-Kinase RNA-like *endoplasmic reticulum kinase (PERK)*.

Diese Kinasen führen zu verschiedenen Phosphorylierungsmustern und steuern die Funktion von TIF-IA. In Abhängigkeit von ATP, Neurotrophinen und Wachstumsfaktoren wird TIF-IA aktiviert und die rRNS-Produktion nimmt zu. Im Fall einer Fehlfunktion des endoplasmati-

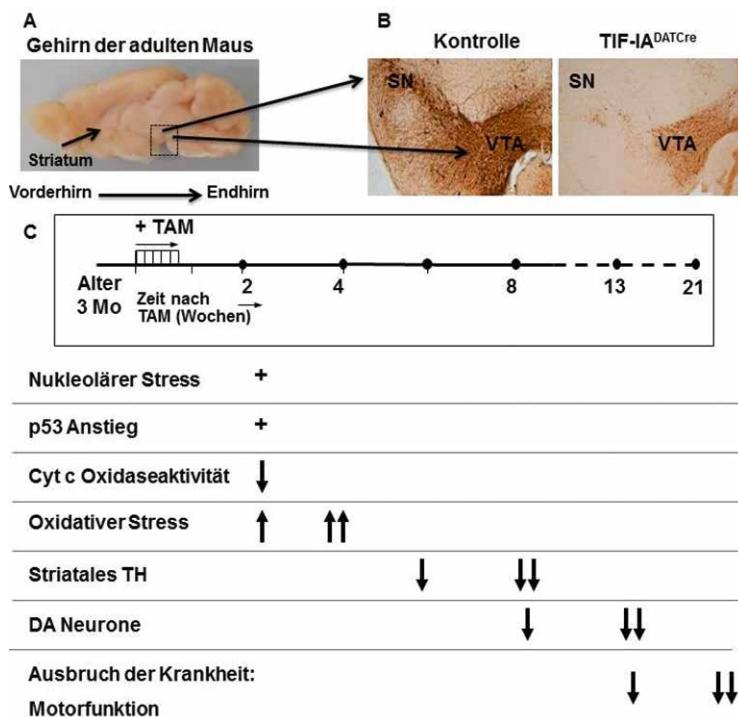


Abb. 5: Der Nukleolus ist ein Mediator der Stressreaktion und führt zu progressivem Verlust von SN-DA-Neuronen. A: Diese Ansicht der sagittalen Schnittfläche des halbierten Gehirns einer adulten Maus zeigt das Mittelhirn: Hier liegen SN und VTA –DA-Neuronen. B: Selektive Vulnerabilität von SN-DA-Neuronen in den DA-spezifischen TIF-IA Knockout-Mäusen (TIF-IA^{DATCre}), dargestellt mittels Immunohistochemie mit einem Tyrosin-Hydroxylase (TH)-Antikörper. TH ist ein für die Dopaminbildung wichtiges Enzym; mithilfe der braun markierten TH werden DA-Neurone in SN und VTA sichtbar. Unten: Schematische Darstellung des angewandten Verfahrens, welches die Abfolge der Ereignisse analysierte, die infolge von nukleolärem Stress stattfanden. Der nukleoläre Stress wurde ausgelöst (induziert) durch den Einsatz von induzierbaren konditionellen DA-spezifischen TIF-IA Knockout-Mäusen (TIF-IA^{DATCreERT2}), basierend auf der intraperitonealen (i.p.) Injektion von Tamoxifen (TAM) in adulte Mäuse (3 Monate, Mo), um die TIF-IA Deletion in adulten Mäusen zu erhalten. Die Darstellung fasst weiterhin die wichtigsten Ereignisse downstream von nukleolärem Stress über den gesamten Zeitraum (in Wochen) zusammen (Details siehe Text und Rieker et al., 2011).

ischen Retikulums (als „ER Stress“ bezeichnet), bei oxidativem Stress oder bei einer Schädigung der DNS führt die Inaktivierung von TIF-IA zur Hemmung der rRNA-Synthese (Abbildung 4).

Somit ahmt der Verlust dieses Transkriptionsfaktors die Reaktion auf zellulären Stress nach, was in der Regulierung der rRNA-Synthese endet.

Obwohl in allen DA-Neuronen nukleolärer Stress in gleichem Maße induziert wurde, führte er überraschenderweise überwiegend zum Verlust von SN-DA-Neuronen, während VTA-DA-Neurone resistenter gegenüber nukleolärem Stress schienen. Dies zählt zu den typischen phänotypischen Veränderungen im MP und steht im Einklang mit der hohen intrinsischen metabolischen Belastung der SN-DA-Neurone verglichen mit VTA-DA-Neuronen (Rieker et al., 2011; Duda et al., 2016). Weitere MP-assoziierte Veränderungen beinhalteten den Anstieg von p53, eingeschränkte mitochondriale Aktivität, Verlust von Dopamin im Striatum und eingeschränkte motorische Koordination, was mittels des Rotarod-Tests bewertet wurde (Abbildung 5). Mithilfe dieser Modelle konnten die ersten Beweise dafür geliefert werden, dass nukleolärer Stress eine Rolle bei neurodegenerativen Erkrankungen spielt.

Die Signalkaskaden, die durch nukleolären Stress ausgelöst werden sowie die molekularen Mechanismen, die diesem Parkinsonschen Phänotyp zugrunde liegen, sind aktueller Gegenstand unserer Forschung. Die „TIF-IA Modelle“ können zur Identifizierung früher neuroprotekti-

tiver Strategien ganz zu Beginn der zellulären Reaktion auf beeinträchtigte rRNA-Synthese beitragen. Tatsächlich sollte aber darauf hingewiesen werden, dass, obwohl fehlerhafte rRNA-Synthese einen zentralen Einfluss auf das Überleben der Zelle hat, ein Zeitfenster besteht, in dem diese zwar beeinträchtigt ist, die Neuronen dies jedoch nur „wahrnehmen“ und versuchen, diesen Zustand zu bewältigen. Interessanterweise können Projektionsneurone des Striatums in Mäusen auch ohne TIF-IA bis zu drei Monate überleben, während SN-DA-Neurone lediglich einige Wochen überleben (zusammengefasst in Parlato und Bierhoff, 2015).

Jedoch identifizierten wir in unseren Studien in beiden neuronalen Typen eine negative Rückkopplung, welche die Aktivität des mTOR-Signalweges inhibiert, der wiederum essenziell für die Regulierung der Proteinsynthese und Autophagie ist. Interessanterweise konnten wir ebenso belegen, dass das „TIF-IA Modell“ möglicherweise relevant für das Testen von neuen therapeutischen Strategien ist. Tatsächlich war es uns möglich, die Lebensdauer einer Maus unter Gebrauch der klassischen L-DOPA-Behandlung zu verlängern. Darüber hinaus manipulierten wir den mTOR-Signalweg indem wir Doppel-Knockout-Mäuse kreierten, die sowohl knockout für TIF-IA als auch die Phosphatase PTEN, einem Hauptmodulator von mTOR, waren. Der Verlust von TIF-IA führt zur verminderter Aktivität von mTOR. Die spezifische Eliminierung des mTOR-Repressors PTEN in adulten murinen DA-Neuronen

jedoch führt zur Aktivierung des mTOR-Signalwegs. Weiterhin kommt es zur neuroprotektiven Wiederherstellung von striatalem Dopamin in TIF-IA Knockout-Mäusen sowie zur Aufhebung von lokomotorischen Einschränkungen (Domanskyi et al., 2011).

Zusammengefasst sind diese auf TIF-IA basierenden Modelle äußerst hilfreich, um die Abläufe, die durch nukleolären Stress ausgelöst werden, zu analysieren. Es ist wichtig anzumerken, dass diese Abläufe zeitlich vor jeglicher Beeinflussung der Proteinsynthese stattfinden, nämlich zu einem Zeitpunkt, zu dem Neurone Hilfsstrategien aktivieren, um die jeweilige Stresssituation zu bewältigen. Ein weiterer wichtiger Aspekt, der durch den Einsatz unserer Modelle betont wird, ist, dass das Absterben eines Neurons Zeit beansprucht und dass daraufhin eine differenzielle Reaktion je nach neuronalem Kontext erfolgt. Auf diesen Voraussetzungen basierend ist es unsere Vision, diese Modelle als Referenz zu betrachten, um ähnliche Prozesse und pathologische Antworten zu einem präklinischen Zeitpunkt zu identifizieren.

Zusammenfassung und Ausblick

Der „hohes Kalzium, hohe Aktivität, hoher Metabolismus“ Phänotyp der SN-DA-Neurone bedeutet, dass sie energetisch „am Abgrund leben“. Folglich können jegliche Faktoren, die diese sensible metabolische Balance stören (z. B. MP-Auslöser), sie „zu Fall bringen“. Dies bedeutet gleichzeitig, dass all ihre unmittelbaren und Genexpres-

sion-basierenden Rück- und Vorwärtskopplungs-Kontrollmechanismen nicht länger ausreichend sind, um die SN-DA-Aktivität und Kalziumhomöostase innerhalb der gewünschten physiologischen Bandbreite zu sichern; folglich können zellschädliche Signalwege die Degenerierung der Zelle auslösen. Angesicht dessen würden MP-auslösende Faktoren (umweltbedingte Faktoren oder PARK-Gene) die physiologische Bandbreite von anpassungsfähiger SN-DA-Aktivität und Kalzium-Signaltransduktion in beide Richtungen einschränken. Infolgedessen könnte sowohl eine herabgesetzte als auch eine erhöhte Aktivität sowie der Kalziumspiegel SN-DA-Neurone leichter „physiologisch zu Fall bringen“. In diesem Szenario könnte die gleiche SN-DA-Aktivität oder ein oszillatorisches Kalziumsignal, welches die physiologische Funktion der Zelle gewährleistet – sofern MP-Auslöser vorhanden sind – die Degenerierung der Zelle auslösen, beispielsweise durch die Induktion von Exzitotoxizität oder Apoptose. Schlimmer noch: Sobald der komplexe physiologische Zustand der SN-DA-Neurone aus seiner Balance geworfen wird, könnten die Faktoren, die normalerweise die neuronale physiologische Flexibilität gewährleisten, nun – nicht zuletzt basierend auf deren komplexen Wechselwirkungen – schädliche pathophysiologische Änderungen der SN-DA-Aktivitätsmuster und/oder Kalziumkonzentrationen hervorrufen. Dies führt dann zu einem Teufelskreis, der sich von seiner ursprünglichen Quelle (zum Beispiel MP-auslösende Faktoren) löst und kontinuierlich SN-DA-Degenerierung fördert.

Während die kalziumabhängige Regulierung der Genexpression gut untersucht ist, fehlt weiterhin ein direkter Zusammenhang zwischen veränderter Kalziumhomöostase und der Regulierung von rRNS-Synthese in SN-DA-Neuronen. Jedoch könnte die Aufrechterhaltung der Kalziumhomöostase und die transkriptionellen Adaptionsmechanismen, die durch den Nukleolus ausgeführt werden, wertvolle Strategien darstellen, um die SN-DA-Aktivität homöostatisch an deren metabolischen Ansprüche anzupassen und/oder um metabolischen Stress und MP-Auslöser zu kompensieren. Nichtsdestotrotz würde mitochondriale Fehlfunktion, veränderte Kalziumhomöostase und veränderte nukleoläre Funktion, hervorgerufen durch PARK-Gene oder umweltbedingte Faktoren, in einer Art Teufelskreis besonders in SN-DA-Neuronen zu vermehrtem mitochondrialem und nukleolärem, sowie zellulärem Stress führen – bis zu dem Punkt, an dem es kein Zurück mehr gibt. Folglich könnten Medikamente, die in der Lage wären, gerade diesen Teufelskreis zu unterbrechen, neuartige therapeutische Strategien, über die momentan evaluierten LTCC-Inhibitoren hinaus, für die neuroprotektive MP-Therapie bieten.

Funding: Wir möchten uns bei allen Autoren entschuldigen, deren wertvolle Studien wir nicht zitieren konnten. Unsere Arbeit wurde vom EHDN (seed-fund Projekt 753 zu RP), dem Österreichischen Wissenschaftsfonds (FWF SFB-F4412 zu BL) und der DFG (PA 1529/2-1 und LI 1745/1) unterstützt.

Glossar

A-typ Kv/KChIP	A-Typ-spannungsgesteuerter Kaliumkanal	GRK2	G-Protein-gekoppelte Rezeptor-Kinase 2
AMPK	AMP-abhängige Kinase. AMP ist ein Abbauprodukt von ATP und ein Indikator für Energiemangel.	IP3R	Inositoltriphosphat Rezeptor, ligandenaktivierter Kalziumkanal
CREB	<i>cyclic AMP response element-binding protein</i> , Transkriptionsfaktor	JNK	stressabhängige c-Jun N-terminale Kinase
DA	dopaminerg	K-ATP	ATP-sensitiver Kaliumkanal
D2-AR	Dopamin-D2-Autorezeptor, präsynaptische Autorezeptoren	LETM1	<i>high Ca²⁺ affine leucine zipper EF-hand containing transmembrane protein 1</i> , Protein, das in der inneren mitochondrialen Membran lokalisiert
DJ-1	PARK7 Genprodukt; mit autosomal-rezessivem Parkinson assoziiert	LTCC (Cav1.3)	L-Typ-spannungsgesteuerter Kalziumkanal
DREAM	<i>downstream regulatory element (DRE) antagonist modulator</i> , Transkriptionsfaktor	MAPK	stressabhängige c-Jun N-terminale Kinase
ER	Endoplasmatisches Retikulum	mCU	mitochondrialer Ca ²⁺ Uniporter
ERK	<i>extracellular signal-regulated kinase</i> , durch extrazelluläre Signale gesteuerte Kinase	MNCX	mitochondrialer Na ⁺ /Ca ²⁺ Exchanger
ETC	Elektronentransportkette	mNOS	mitochondriale Stickstoffmonoxid-Synthase
GBA	Glukozerebrosidase, lysosomales Protein	MP	Morbus Parkinson
GIRK	<i>G-protein coupled inwardly rectifying K⁺ channel</i> , G-Protein-gekoppelter einwärts gleichrichtender K ⁺ -Kanal	mPTP	mitochondriale Permeabilitäts-Transitionsapore
		mTOR	<i>mammalian/mechanistic target of rapamycin</i> , Serin/Threonin-Kinase
		NCS-1	Neuronaler Kalziumsensor 1
		NCX	Natrium-Kalzium-Austauscher
		NFAT	<i>nuclear factor of activated T-cells</i>
		NMDA-R	N-Methyl-D-Aspartat Glutamatrezeptor
		ORAI1	<i>store operated calcium channels</i> . Diese Kanäle werden durch eine Erniedrigung der intrazellulären Kalziumkonzentration aktiviert.
		OXPHOS	oxidative Phosphorylierung
		P	Phosphat
		PARK-Gen	Parkinson-assoziiertes Gen
		PERK	<i>protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase</i>
		PMCA	Plasmamembran Kalzium-ATPase
		PTEN	<i>Phosphatase and Tensin homolog</i> , Phosphatase
		ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
		rRNS	ribosomale RNS
		RyR	Ryanodin-Rezeptor, intrazellulär Kalziumkanal
		SERCA	sarkoplasmatische und endoplasmatische Retikulum Ca ²⁺ -ATPase
		SK	<i>small conductance Ca²⁺ sensitive K⁺ channel</i> , Ca ²⁺ -abhängigen Kaliumionenkanäle. Diese Kanäle sind durch die Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration aktiviert.
		SN	Substantia nigra, schwarze Substanz
		STIM	<i>stromal interaction molecule</i> , Ca ²⁺ -bindende Protein des endoplasmatischen Retikulums, Aktivator von ORAI1
		TIF-IA	<i>transcription initiation factor-IA</i> , Transkriptionsfaktor
		TRPC	<i>transient receptor potential channel</i> , Ionenkanäle
		TTCC	T-Typ spannungsgesteuerter Kalziumkanal
		UCP	<i>uncoupling protein</i> , Entkloppungsprotein
		VGCCs	spannungsgesteuerte Kalziumkanäle
		VTA	Ventrales tegmentales Areal

Literatur

- Boulon, S., Westman, B. J., Hutten, S., Boisvert, F. M. and Lamond, A. I. (2010). The nucleolus under stress. *Mol. Cell* 40, 216–227.
- Domanskyi, A., Geissler, C., Vinnikov, I. A., Alter, H., Schober, A., Vogt, M. A., Gass, P., Parlato, R. and Schutz, G. (2011). Pten ablation in adult dopaminergic neurons is neuroprotective in Parkinson's disease models. *FASEB J.* 25, 2898–2910.
- Dragicevic, E., Poetschke, C., Duda, J., Schlaudraff, F., Lammel, S., Schiemann, J., Fauler, M., Hetzel, A., Watanabe, M., Lujan, R., Malenka, R. C., Striessnig, J. and Liss, B. (2014). Cav1.3 channels control D2-autoreceptor responses via NCS-1 in substantia nigra dopamine neurons. *Brain* 137, 2287–2302.
- Duda, J., Potschke, C. and Liss, B. (2016). Converging roles of ion channels, calcium, metabolic stress, and activity-pattern of substantia nigra dopaminergic neurons in health and Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 139 Suppl 1:156–178.
- Garcia-Esparcia, P., Hernandez-Ortega, K., Koneti, A., Gil, L., Delgado-Morales, R., Castano, E., Carmona, M. and Ferrer, I. (2015). Altered machinery of protein synthesis is region- and stage-dependent and is associated with alpha-synuclein oligomers in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol. Commun.* 3, 76.
- Oertel, W. and Schulz, J. B. (2016). Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. *J. Neurochem.* 139 Suppl 1, 325–337.
- Parlato, R., and Bierhoff, H. (2015). Role of nucleolar dysfunction in neurodegenerative disorders: a game of genes? *AIMS Mol. Sci.* 2, 211–224.
- Parlato, R. and Liss, B. (2014). How Parkinson's disease meets nucleolar stress. *Biochim. Biophys. Acta* 1842, 791–797.
- Poetschke, C., Dragicevic, E., Duda, J., Benkert, J., Dougalis, A., DeZio, R., Snutch, T. P., Striessnig, J. and Liss, B. (2015). Compensatory T-type Ca²⁺ channel activity alters D2-autoreceptor responses of Substantia nigra dopamine neurons from Cav1.3 L-type Ca²⁺ channel KO mice. *Sci. Rep.* 5, 13688.
- Rieker, C., Engblom, D., Kreiner, G., Domanskyi, A., Schober, A., Stotz, S., Neumann, M., Yuan, X., Grummt, I., Schutz, G. and Parlato, R. (2011). Nucleolar disruption in dopaminergic neurons leads to oxidative damage and parkinsonism through repression of mammalian target of rapamycin signaling. *J. Neurosci.* 31, 453–460.
- Schiemann, J., Schlaudraff, F., Klose, V., Bingmer, M., Seino, S., Magill, P. J., Zaghloul, K. A., Schneider, G., Liss, B. and Roeper, J. (2012). K-ATP channels in dopamine substantia nigra neurons control bursting and novelty-induced exploration. *Nat. Neurosci.* 15, 1272–1280.
- Surmeier, D. J., Obeso, J. A. and Halliday, G. M. (2017). Selective neuronal vulnerability in Parkinson disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 18, 101–113.

Anmerkung: Übersetzung der englischen Version des Artikels online verfügbar unter <https://doi.org/10.1515/nf-2017-A006>

Autoreninformationen



Rosanna Parlato

Institut für Angewandte Physiologie,
Universität Ulm, Albert-Einstein-Allee 11,
89081 Ulm
Tel: +49 731 50036224
Fax: +49 731 50036202
E-Mail: rosanna.parlato@uni-ulm.de

Rosanna Parlato studierte Biologie an der Universität Neapel „Federico II“ (Italien) und erwarb ihren PhD in Zellulärer und Molekularer Genetik (Abteilung für Biochemie und Molekulare Biologie, Stazione Zoologica „A. Dohrn“, Neapel, Italien) unter der Betreuung von Prof. Dr. Roberto Di Lauro sowie im Labor für Integrative und Medizinische Biophysik, National Institutes of Child Health and Human Development, Bethesda, USA unter der Betreuung von Dr. Robert Bonner. 2002 erhielt sie ein Postdoktorandenstipendium des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ, Heidelberg, Deutschland) und arbeitete in der Arbeitsgruppe von Prof. D. Günther Schütz (Abteilung für Molekulare Biologie der Zelle II) als Forschungsassistent und Projektleiterin. 2012 erhielt sie das Zertifikat zur akademischen Lehre in Zellulärer und Molekularer Neurobiologie (Fakultät für Biowissenschaften, Universität Heidelberg) sowie 2014 schließlich die Italienische wissenschaftliche Habilitation in Angewandter Biologie und Molekulärer Biologie. Seit 2012 forscht sie als Senior Postdoktorandin und DFG Gruppenleiterin in der Abteilung für Angewandte Physiologie an der Universität Ulm zur Rolle von nukleolärem Stress bei neurodegenerativen Erkrankungen.



Birgit Liss

Institut für Angewandte Physiologie,
Universität Ulm, Albert-Einstein-Allee 11,
89081 Ulm
Tel.: +49 731 50036214
Fax: +49 731 50036202
E-Mail: birgit.liss@uni-ulm.de

Birgit Liss studierte Biochemie, Molekulare Biologie und Neurowissenschaften an der Universität Hamburg und promovierte in Zellulärer und Molekularer Neurophysiologie unter der Betreuung von Prof. O. Pongs (Zentrum für Molekulare Neurobiologie Hamburg, ZMH) und Prof. M. Gewecke (Biozentrum Grindel, Universität Hamburg). Ab 1999 forschte sie als Postdoktorandin im Labor für Physiologie bei Prof. FM. Ashcroft an der Universität Oxford, GB, wo sie ein Junior Research Fellow am Linacre College und später am New College war, wo sie auch 2001 mit dem Royal Society Research Fellowship ausgezeichnet wurde. 2003 kehrte sie als eine der ersten Juniorprofessorinnen nach Deutschland, an die Universität Marburg, Institut für Physiologie (Direktor Prof. J. Daut) zurück. 2007 erhielt sie eine volle Professur für Allgemeine Physiologie (Direktor Prof. P. Dietl) an der Universität Ulm und wurde mit dem Alfred Krupp-Preis für Junge Professoren in Deutschland ausgezeichnet (dotiert mit 1 Mio. Euro). Seit 2010 ist die Direktorin der Abteilung Angewandte Physiologie der Universität Ulm.

