



Neurotoksyczność manganu

Neurotoxicity of manganese

Justyna Kondraciuk^{1, A-F}, Krzysztof Łukawski^{1, A-F}✉

¹ Zakład Fizjopatologii, Instytut Medycyny Wsi, Lublin, Polska

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych, D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Kondraciuk J, Łukawski K. Neurotoksyczność manganu. Med Srodow. doi: 10.26444/ms/172390

■ Streszczenie

Wprowadzenie i cel pracy. Mangan (Mn) jest pierwiastkiem niezbędnym w różnych procesach fizjologicznych, jednakże jego nadmierne gromadzenie się w organizmie człowieka może mieć skutki toksyczne. Mn i jego związki znalazły zastosowanie w wielu gałęziach przemysłu, co znacząco wpływa na narażenie zawodowe oraz środowiskowe na Mn. W ostatnich latach narażenie na Mn zostało uznane za istotny problem zdrowotny ze względu na jego neurotoksyczność, dlatego w niniejszym przeglądzie narracyjnym podjęto temat neurotoksyczności tego pierwiastka, ze szczególnym uwzględnieniem towarzyszących objawów klinicznych i możliwych mechanizmów odpowiedzialnych za toksyczne działanie Mn.

Opis stanu wiedzy. Mn kumuluje się w mózgu, zwłaszcza w zwojach podstawy mózgu, i może powodować zespół neurologiczny podobny do choroby Parkinsona. Upośledzenie funkcji poznawczych u ludzi, a zwłaszcza u dzieci, jako wynik nadmiernej ekspozycji na Mn w wodzie pitnej zostało stwierdzone w badaniach klinicznych. Nagromadzony w mózgu Mn wpływa na układy neuroprzekaźników. Literatura naukowa poświęcona temu zagadnieniu koncentruje się głównie na wpływie Mn na dopaminę i układ dopaminergiczny. Poza układem dopaminergicznym, Mn oddziałuje na układ GABA-ergiczny, glutaminergiczny czy cholinergiczny w mózgu. Nadmierne stężenie Mn prowadzi do wystąpienia zjawiska stresu oksydacyjnego, dysfunkcji mitochondriów oraz apoptozy.

Podsumowanie. Nadmierna ekspozycja na Mn ze względu na jego neurotoksyczność stanowi jedno z istotnych zagrożeń środowiskowych dla zdrowia człowieka. Dodatkowe badania powinny w pełni wyjaśnić mechanizmy molekularne biorące udział w neurotoksyczności Mn, jak również pomóc w tworzeniu metod leczenia zaburzeń neurodegeneracyjnych powodowanych przez ten pierwiastek.

Słowa kluczowe

mangan, neurotoksyczność, objawy neurologiczne

■ Abstract

Introduction and Objective. Manganese (Mn) is an essential element in various physiological processes; however, its excessive accumulation in the human body can cause toxic effects. Mn and its compounds have found application in many industries, which significantly affects occupational and environmental exposure to Mn. In recent years, exposure to Mn has been recognized as a significant health problem due to its neurotoxicity; therefore, this narrative review addresses the topic of Mn neurotoxicity, with particular emphasis on accompanying clinical symptoms and possible mechanisms responsible for Mn toxicity.

Brief description of the state of knowledge. Mn accumulates in the brain, especially in the basal ganglia, and can cause a neurological syndrome similar to Parkinson's disease. Cognitive impairment in humans, especially children, as a result of overexposure to Mn in drinking water, has been identified in clinical trials. The accumulated Mn in the brain affects the neurotransmitter systems. Scientific literature on this topic focuses mainly on the effect of Mn on dopamine and the dopaminergic system. In addition to the dopaminergic system, Mn also affects the GABA-ergic, glutamatergic and cholinergic systems in the brain. Excessive concentration of Mn leads to oxidative stress, mitochondrial dysfunction and apoptosis.

Summary. Excessive exposure to Mn, due to its neurotoxicity, is one of the significant environmental threats to human health. Additional studies should fully elucidate the molecular mechanisms involved in Mn neurotoxicity, as well as help develop treatments for Mn-related neurodegenerative disorders.

Key words

manganese, neurotoxicity, neurological symptoms

WPROWADZENIE

Mangan (Mn) jest pierwiastkiem potrzebnym do prawidłowego funkcjonowania układów odpornościowego oraz nerwowego. Metal ten bierze również udział w procesie regulacji poziomu glukozy we krwi, trawieniu, krzepnięciu krwi i w procesie homeostazy, a także we wzroście kości i tkanki łącznej czy zwalczaniu zjawiska stresu oksydacyjnego [1, 2]. Mangan odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu

fizjologicznej homeostazy mózgu, bierze udział w syntezie i metabolizmie neuroprzekaźników, wpływa na aktywność neuronalną. Działa jako kofaktor dla różnorodnych enzymów, takich jak arginaza, karboksylaza pirogronianowa, dysmutaza ponadtlenkowa czy syntetaza glutaminowa. Enzymy te odpowiadają za ważne procesy w organizmie. Na przykład manganowa dysmutaza ponadtlenkowa (Mn-SOD) jest enzymem, który bierze udział w zwalczaniu reaktywnych form tlenu w mitochondriach. Arginaza, enzym zawierający Mn, reguluje szybkość cyklu mocznikowego w wątrobie, chroniąc organizm, w tym mózg, przed toksycznym działaniem amoniaku. Syntetaza glutaminowa jest odpowiedzialna za

✉ Autor do korespondencji: Krzysztof Łukawski, Zakład Fizjopatologii, Instytut Medycyny Wsi, Lublin, ul. Jaczewskiego 2, 20-090 Lublin, Polska
Email: lukaw@mp.pl

konwersję glutaminianu do glutaminy w astrocytach i odgrywa kluczową rolę w usuwaniu glutaminianu z synaps [2–4].

Mangan jest pierwiastkiem szeroko rozpowszechnionym w skorupie ziemskiej. Znajduje się on w licznych minerałach, występując w postaci tlenków, węglanów i krzemianów [5]. Emisja Mn następuje na kilka sposobów, pierwszym z nich jest naturalny proces erozji ziemi, w którym uwalniane są tony Mn do powietrza, gleby i źródeł wodnych [3]. Mangan dostaje się do organizmu poprzez spożycie zawierających go produktów, inhalację oraz przenikanie przez skórę. Pierwiastek ten jest szybko wchłaniany w przewodzie pokarmowym, płucach, a następnie rozprowadzany przez krew do tkanek [3]. Mangan nie podlega metabolizmowi w organizmie, jest zarówno wchłaniany, jak i wydalany w tej samej postaci [2]. Wdychany Mn dostaje się do układu krążenia przez błonę śluzową nosa, omija mechanizm wydalania z żółcią i może przechodzić przez barierę krew–mózg na kilka sposobów, m.in. poprzez ułatwioną dyfuzję i aktywny transport z opuszki węchowej do kory mózgowej [4]. Głównym źródłem manganu w warunkach niezawodowych jest pożywienie [6]. Wydajność wchłaniania jelitowego Mn u ludzi jest na ogół znacznie poniżej 10% [7]. Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization – WHO) zaleca, aby dzienne spożycie Mn dla osoby dorosłej wynosiło od 0,7 do 10,9 mg [4]. Większe ilości Mn posiadają produkty pełnoziarniste (otręby, owoce), ryż i orzechy, a także rośliny strączkowe, warzywa liściaste oraz nasiona. Produkty roślinne mają dużo większą zawartość Mn niż produkty zwierzęce [1]. Istniejące dane pokazują, że zachodzą interakcje pomiędzy żelazem (Fe) i Mn ze względu na pewne podobieństwa dotyczące mechanizmów ich wchłaniania i transportu [8]. Osoby borykające się z niedoborem Fe narażone są na większe ryzyko zatrucia Mn. Istotnym czynnikiem wpływającym na wchłanianie Mn jest wiek. Niemowlęta i dzieci, będące w procesie rozwoju, mają dużo większe zapotrzebowanie na Mn niż osoba dorosła [3].

Badania doświadczalne na zwierzętach wykazały, że niewystarczające spożycie Mn wiąże się z upośledzeniem wzrostu i tworzenia kości, a także wadami kostnymi. Niedobory Mn w organizmie mogą powodować nieprawidłową tolerancję glukozy oraz wpływać na metabolizm lipidów, białek i węglowodanów. W badaniach klinicznych zaobserwowano, że obniżone stężenie Mn we krwi u matek było powiązane z niską masą urodzeniową noworodków [1, 2, 9]. Ponadto niedobór Mn w diecie może wpływać na homeostazę Mn w mózgu, o czym świadczy zwiększona podatność na drgawki u szczurów, które karmiono pokarmem ubogim w Mn [9]. Ponieważ Mn jest metalem szeroko występującym w różnych produktach spożywczych, jego niedobór w diecie jest mało prawdopodobny i nie stanowi istotnego problemu zdrowia publicznego. Jednakże Mn występuje obficie w skorupie ziemskiej i jest szeroko stosowany do celów przemysłowych, stąd nadmierna ekspozycja na ten pierwiastek ma miejsce i może prowadzić do poważnych konsekwencji zdrowotnych, zwłaszcza neurologicznych [2]. Ryzyko wystąpienia objawów klinicznych wzrasta, zwłaszcza gdy przekroczone zostaną odpowiednie normy określające dopuszczalne stężenia Mn. W Polsce Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 7 grudnia 2017 roku w sprawie jakości wody przeznaczonej do spożycia przez ludzi ogranicza dopuszczalne stężenie Mn w wodzie pitnej do 0,05 mg/dm³ [10]. Natomiast wartości NDS (najwyższego dopuszczalnego stężenia) dla Mn przyjęte przez Międzyresortową Komisję ds. Najwyższych Dopuszczalnych

Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy dla frakcji wdychalnej i frakcji respirabilnej wynoszą odpowiednio 0,2 mg/m³ i 0,05 mg/m³ [11].

CEL PRACY

Chociaż Mn jest mikroelementem niezbędnym w różnych procesach fizjologicznych, jego nadmierne nagromadzenie w organizmie człowieka może wywołać efekty toksyczne [12]. Zwłaszcza w przypadku narażenia zawodowego związki Mn mogą powodować zatrucie przewlekłe, objawiające się występowaniem licznych objawów ze strony układu nerwowego. W ostatnich latach narażenie na Mn, ze względu na jego neurotoksyczność, znalazło się na pierwszym planie zagrożeń środowiskowych dla zdrowia człowieka [3], dlatego w obecnym przeglądzie narracyjnym podjęto temat neurotoksyczności Mn, ze szczególnym uwzględnieniem towarzyszących objawów klinicznych oraz możliwych mechanizmów odpowiedzialnych za toksyczne działanie tego pierwiastka. Przy wyszukiwaniu artykułów, do czego wykorzystywano przede wszystkim bazę PubMed, posługiwano się następującymi słowami kluczowymi: „manganese and neurotoxicity”, „manganese and neurological symptoms”, „manganese and mechanisms of action”.

OPIS STANU WIEDZY

Narażenia zawodowe i środowiskowe na mangan

Mn i jego związki znajdują szerokie zastosowanie w hutnictwie przy wytwarzaniu stopów, w przemyśle elektrotechnicznym, gdzie metal ten jest stosowany do wyrobu elektrod i suchych ogniw, w przemyśle chemicznym, gdzie Mn obecny jest głównie jako katalizator przy produkcji tlenu, chloru, barwników, środków farmaceutycznych i kosmetycznych, w przemyśle gumowym i hutnictwie szkła [13]. W rolnictwie pierwiastek ten występuje w pestycydach i fungicydach [3]. Spawanie i cięcie metalu oraz Mn wydobywający się z pieców elektrycznych w hutnictwie i trafiający do atmosfery stanowią jedne z podstawowych źródeł zanieczyszczenia środowiska [13]. Zatrucie Mn spowodowane jest narażeniem środowiskowym, a zwłaszcza zawodowym na ten metal. Typowe drogi narażenia środowiskowego na wysokie stężenia Mn to droga oddechowa i droga pokarmowa, najczęściej poprzez spożycie wody pitnej [1]. W przypadku zatrucia zawodowego dominuje droga inhalacyjna [3]. Aktualne dane sugerują, że narażenie dzieci i młodzieży na Mn poprzez wodę pitną jest równie istotne jak narażenie inhalacyjne w warunkach środowiskowych i zawodowych [14]. Nadmierne narażenie środowiskowe może wynikać z zanieczyszczenia powietrza, stosowania benzyny wzbogaconej trikarbonylem (metylocyklopentadieno)manganu oraz rolniczych fungicydów [4]. Głównym źródłem narażenia zawodowego są pyły powstające podczas wydobywania, rozdrabniania, mielenia i przesiewania rud lub tlenków Mn [5]. Mangan gromadzi się w wątrobie, trzustce, kościach, nerkach i mózgu, który jest głównym miejscem jego toksycznego działania [3]. W mózgu Mn kumuluje się w zwojach podstawy: jądrze ogoniastym, skorupie, gałce bladej, istocie czarnej i jądrach podwzgórza [4]. Badania na gryzoniach wykazały, że oprócz zwojów podstawy mózgu, obszary znacznej akumulacji Mn obejmują: opuszkę węchową, mózdzek, hipokamp i przysadkę mózgową [4].

Tabela 1. Główne źródła i drogi narażenia na mangan

Droga narażenia	Źródło ekspozycji	Podstawa ekspozycji
Przyjmowanie pokarmu	Dieta	Niemowlęta – mangan w mleku matki, mleku dla niemowląt Dzieci i dorośli – produkty pełnoziarniste, orzechy, warzywa liściaste, owoce
	Woda	Mn stanowi naturalny składnik wody; podwyższony poziom manganu może wynikać z zanieczyszczeń
Inhalacja	Powietrze	Wyższe stężenie manganu w pobliżu kopalni, zakładów przemysłowych

Transporter metali dwuwartościowych (DMT1) jest głównym transporterem umożliwiającym przejście Mn przez barierę krew–mózg (BBB) [2]. Ostatnio dowiedziono, że ważną rolę w transporcie Mn do mózgu i w obrębie tkanki mózgowej odgrywają transportery cynkowe ZIP-8 and ZIP-14 czy ATPazy transportujące jony wapnia, SPCA1 i SPCA2 [2].

W przypadku ekspozycji zawodowej związki Mn powodują przeważnie zatrucie przewlekłe. Duże stężenia tych związków w postaci pyłów lub dymów prowadzą do podrażnienia dróg oddechowych i do tzw. manganowego zapalenia płuc [5]. Następstwem narażenia na Mn może być zaburzenie czynności wątroby, czemu towarzyszy podwyższony poziom transaminaz, hiperbilirubinemia i marskość wątroby [3]. Nadmierna ekspozycja na Mn może również upośledzać czynność układu krążenia, powodując przyspieszone bicie serca, niższe rozkurczowe ciśnienie krwi czy zmiany w elektrokardiogramie [3]. Jednakże centralny układ nerwowy jest układem krytycznym w zatruciu Mn. Mangan łatwo kumuluje się w mózgu, zwłaszcza w zwojach podstawy mózgu, i może powodować nieodwracalny zespół neurologiczny podobny do choroby Parkinsona [9]. Podczas gdy choroba Parkinsona jest chorobą ludzi w starszym wieku, parkinsonizm związany z Mn dotyka młodszą populację – osoby narażone na Mn w pracy [15]. Zmniejszona szybkość reakcji, drażliwość, zmiany nastroju i zachowania kompulsywne są pierwszymi objawami manganizmu [3]. W późniejszym okresie choroby pojawiają się objawy encefalopoliuropatii, takie jak zespół pozapiramidowy z zaburzeniami chodzenia, tzw. chód koguci [5]. Podobieństwo między manganizmem a chorobą Parkinsona polega na obecności uogólnionej bradykinezji i sztywności [9]. Ze względu na istnienie związku systemu dopaminergicznego i pozapiramidowych dróg ruchowych zarówno z chorobą Parkinsona jak i manganizmem, objawy obu chorób mogą być podobne i dlatego niektórzy autorzy zaproponowali dla nich wspólną etiologię. Jednak wśród naukowców przeważa pogląd o istotnej odmienności obu jednostek chorobowych [13, 16]. Cechą charakterystyczną choroby Parkinsona jest degeneracja nigrostriatalnych neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej, podczas gdy najbardziej znaczące efekty toksyczności Mn występują w gałce bladej, natomiast synteza dopaminy (DA) i ilość transportera DA (DAT) w istocie czarnej są w większości przypadków zachowane [17]. Możliwe jest jednak, że indywidualna podatność genetyczna na efekty neurotoksyczne wywołane Mn przyspiesza początek choroby Parkinsona [17].

Upośledzenie funkcji poznawczych u ludzi jako wynik nadmiernej ekspozycji na Mn w wodzie pitnej zostało stwierdzone w kilku krajach [2, 18]. Na przykład w Bangladeszu,

dzieci pijące wodę ze studni o wysokiej zawartości Mn miały znacznie obniżoną pamięć werbalną i ogólną sprawność intelektualną w porównaniu z dziećmi pijącymi wodę o bezpiecznym stężeniu Mn [2]. Zaburzenia sprawności intelektualnej i psychomotorycznej czy różnych typów pamięci u dzieci zostały przedstawione w licznych badaniach [18, 19]. Badacze chińscy donosili o upośledzonej sprawności i szybkości manualnej oraz pamięci krótkotrwałej u dzieci w wieku 11–13 lat, narażonych na wyższe stężenie Mn w wodzie pitnej [19]. Są również badania przeprowadzone wśród osób dorosłych, które wykazały, że wysoki poziom Mn w wodzie może być neurotoksyczny, zwiększając częstość występowania zaburzeń poznawczych i motorycznych u ludzi [19].

Badania przedstawiające narażenie zawodowe i środowiskowe na związki Mn wraz z opisem poziomu ekspozycji na Mn i obserwowanymi objawami neurologicznymi u ludzi przedstawiono w tab. 2.

Mechanizmy neurotoksycznego działania manganu

Opisywane mechanizmy neurotoksyczności Mn obejmują zmiany czynnościowe w neuroprzebieżności, uszkodzenia organelli komórkowych i stres oksydacyjny wywołany przez Mn [2]. Nagromadzony w mózgu Mn wpływa na układy neuroprzebieżności. Literatura naukowa poświęcona temu zagadnieniu koncentruje się głównie na wpływie neurotoksyczności Mn na DA i układ dopaminergiczny, w tym na podtypie D2 receptora dopaminowego (D2R) oraz transporterze DA (DAT), odpowiedzialnego za transport Mn do neuronów dopaminergicznych [4]. Jądra podstawne, w których gromadzi się Mn, są obszarami mózgu bogatymi w DA [4]. Wykazano, że ekspresja receptorów D2 jest obniżona w zwojach podstawy i śródmózgowiu po ekspozycji na Mn [17]. Ponadto znaczny spadek poziomu DAT zaobserwowano w prądkowiu u szczurów narażonych na Mn [17]. Istnieje coraz więcej dowodów na to, że Mn ze względu na swoją neurotoksyczność, powoduje nieprawidłową presynaptyczną sygnalizację dopaminergiczną i zmniejszenie uwalniania DA, podczas gdy w przeciwieństwie do choroby Parkinsona, integralność neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej pozostaje zachowana, wraz z prawidłową zawartością DA [17]. Inaczej rzecz ujmując, neurony dopaminergiczne w istocie czarnej i ich zakończeniach w prądkowiu, które są selektywnie uszkodzone w chorobie Parkinsona, pozostają w dużym stopniu nienaruszone po zatruciu Mn. Zatem zmiany w neurotransmisji, a nie masowa utrata neuronów dopaminergicznych, prawdopodobnie leżą u podstaw zaburzeń behawioralnych w zatruciu Mn [16]. Zaburzenia poziomu DA w prądkowiu mogą wyjaśnić zespół dwufazowy, którego doświadczają pacjenci z manganizmem. W pierwszej fazie zwiększa się produkcja DA, co ma związek z obserwowanymi objawami psychotycznymi. W miarę postępu zatrucia Mn poziom katecholamin spada, najprawdopodobniej z powodu utraty neuronów nigrostriatalnych DA-ergicznymi i w konsekwencji pojawiają się objawy parkinsonowskie. Z tego powodu we wczesnym etapie manganizmu po ustaniu ekspozycji na Mn objawy mogą ulec odwróceniu, podczas gdy u pacjentów z zaburzeniami motorycznymi manganizm jest nieodwracalny [29]. Ubytek DA zależny jest od stężenia i czasu ekspozycji na Mn. W badaniach manganizmu na modelu dania przegowanego wykazano zmniejszoną aktywność hydroksylazy tyrozynowej, enzymu odpowiedzialnego za syntezę DA, w jądrach katecholaminergicznych larw dania przegowanego narażonych na Mn [30].

Tabela 2. Wybrane badania przedstawiające narażenie zawodowe i środowiskowe na związki Mn oraz wpływ Mn na występowanie objawów ze strony układu nerwowego u ludzi

Badanie	Liczebność kohorty/grupy narażonej na Mn	Źródło/miejsce narażenia na Mn	Droga narażenia na Mn	Wielkość ekspozycji na Mn	Obserwowane objawy/zmiany neurologiczne	Piśmiennictwo
Badanie przekrojowe	142 dzieci	Woda studzienna	Droga pokarmowa	Średnie stężenie Mn w wodzie pitnej – 793 µg/l	Zaburzone rozumowanie percepcyjne i pamięć robocza	[20]
Prospektywne badanie kohortowe	296 dzieci	Woda studzienna (gruntowa)	Droga pokarmowa	Średnie stężenie Mn w wodzie pitnej – 0.45 mg/l	Zmniejszeniu narażenia na Mn nie towarzyszyła znaczna poprawa całkowitego wyniku IQ	[21]
Badanie przekrojowe	375 dzieci	Woda z kranu	Droga pokarmowa	Zawartość Mn w wodzie pitnej wahała się od 1 do 2701 µg/l	Słabsza wydajność pamięci, uwagi i funkcji motorycznych	[22]
Badanie przekrojowe	43 spawaczy	Zawierające Mn dymy spawalnicze	Inhalacja	Od 0,11 do 0,46 mg/m ³ Mn w powietrzu	Upośledzenie funkcji wykonawczych, utrzymania koncentracji, uczenia się werbalnego i pamięci bezpośredniej. Ponadto występowały: drżenie, drętwienie, nadmierne zmęczenie, zaburzenia snu, depresja i stany lękowe	[23]
Badanie przekrojowe	40 spawaczy	Produkcja konstrukcji stalowych	Inhalacja	0,14 ± 0,08 mg/m ³ Mn	Deficyty kognitywne i motoryczne, którym towarzyszyło zmniejszenie objętości mózgu ujawnione w badaniu rezonansu magnetycznego	[24]
Badanie przekrojowe	153 osoby narażone	Zakłady produkujące stopy żelazomanganu	Inhalacja, droga pokarmowa	Średnie stężenie Mn w powietrzu – 26,41 ng/m ³ ; średnia zawartość Mn w powierzchniowej warstwie gleby – 1026 ppm; Mn w wodzie pitnej poniżej 1 µg/l	Zaburzenia funkcji poznawczych, koordynacji ruchowej, upośledzenie węchu	[25]
Badanie przekrojowe	186 mieszkańców okolicy zakładów	Huta żelazomanganu, zakład przetwarzania i pakowania produktów Mn	Inhalacja	Od 0,01 do 6,32 µg/m ³ Mn w powietrzu	Drżenie, zmniejszona sprawność psychomotoryczna	[26]
Badanie przekrojowe	46 spawaczy	Szkoła kształcąca w zawodzie spawacz	Inhalacja	12,9 µg/m ³ Mn (mediana)	Gorsze wyniki w przeprowadzonych testach neuropsychologicznych, trudności w pisaniu	[27]
Badanie przekrojowe	39 spawaczy	Opary Mn w zakładzie produkującym przyczepty samochodowe	Inhalacja	Średnie stężenie wdychanego Mn w powietrzu – 0,17 mg/m ³	Narażenie na wyższe stężenia Mn prowadziło do wzrostu poziomu kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) we wzgórzu i ogólnego pogorszenia funkcji motorycznych	[28]

Źródło: [20–28]

GABA (kwas gamma-aminomasłowy) jest głównym neuroprzekaźnikiem hamującym w mózgu, występującym w dużych ilościach w gałce błędej i istocie czarnej, która odbiera sygnały z prążkowiec (jądro ogoniaste i skorupa) [4]. W wyniku ekspozycji na Mn wzrasta pozakomórkowy poziom GABA, z powodu zmniejszonej ekspresji transporterów i receptorów GABA powodującej zmniejszony wychwyt GABA. Sugeruje się, że zwiększony pozakomórkowy poziom GABA w prążkowiec wpływa na aktywność projekcji GABA-ergicznej do istoty czarnej, ułatwiając w ten sposób zwiększone hamowanie i upośledzone uwalnianie DA w prążkowiec poprzez szlak nigrostriatalny [17]. W badaniu, którym objęto osoby narażone na Mn, wykorzystującym spektroskopię rezonansu magnetycznego, wykazano podwyższone poziomy GABA we wzgórzu i sąsiednich obszarach mózgu, czemu towarzyszyła zmniejszona sprawność motoryczna [16, 17].

Kwas glutaminowy (glutaminian, GLU) jest głównym neurotransmiterem pobudzającym w mózgu, zaś glutamina jest ważnym prekursorem do jego syntezy. Neurony glutaminergiczne, podobnie jak GABA-ergiczne, wysyłają sygnały w zwojach podstawy mózgu i biorą udział w regulacji koordynacji ruchowej [17]. Mn może wywoływać

efekty neurotoksyczne poprzez uwalnianie nadmiernych ilości GLU w przestrzeni zewnątrzkomórkowej, co prowadzi do zbyt silnej aktywacji receptorów glutaminergicznych. Ekspozycja na mangan powoduje zmiany w neurotransmisji synaptycznej ze względu na zwiększoną wrażliwość postsynaptycznych receptorów glutaminergicznych i aktywację neuronów w gałce błędej [4].

Poza układami dopaminergicznym, GABA-ergicznym czy glutaminergicznym, Mn oddziałuje również na układ cholinergiczny w mózgu. Mn wiąże się z transporterem choliny i zmniejsza jej wychwyt. Wpływa na wychwyt choliny w hipokampie, korze czołowej i ciemieniowej, jądrze ogoniastym i skorupie. Cholina jest kluczowym składnikiem potrzebnym do syntezy neuroprzekaźnika – acetylocholin, zatem niewystępowanie tego procesu może spowodować zmiany behawioralne i fizjologiczne [4].

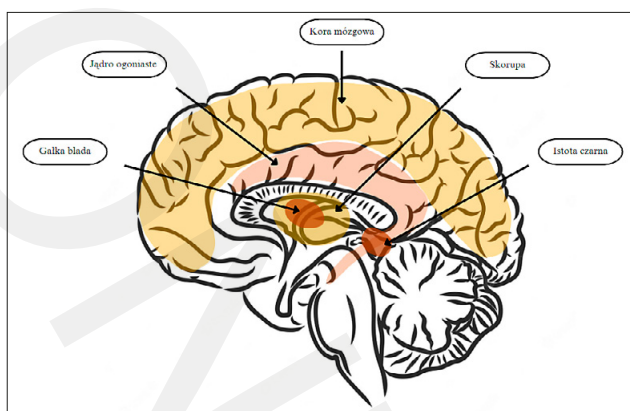
Nadmierne stężenie manganu może również prowadzić do stresu oksydacyjnego, dysfunkcji mitochondriów, apoptozy, wadliwego składania białek, zakłócenia homeostazy innych metali czy rozregulowania procesu autofagii [3]. Wewnątrzkomórkowy Mn gromadzi się w mitochondriach w postaci jonów Mn²⁺ przy wykorzystaniu mitochondrialnego uniportera

wapniowego. Podwyższone stężenie Mn wewnątrz mitochondrium zaburza proces oddychania komórkowego, prowadząc do powstania reaktywnych form tlenu a w konsekwencji do dysfunkcji mitochondriów. Zdolność Mn do nasilenia stresu oksydacyjnego jest wynikiem przejścia jego stopnia utlenienia z +2 na +3, co zwiększa jego zdolności prooksydacyjne [29]. Mitochondria są ważnym miejscem neurotoksycznego działania Mn, a ich dysfunkcja jest jednym z wiodących efektów prooksydacyjnego działania metalu [30, 31]. Akumulacja Mn w mitochondriach powoduje zahamowanie fosforylacji oksydacyjnej i powstawanie reaktywnych form tlenu. Stwierdzono, że Mn wchodzi w interakcje z kompleksem I i/lub kompleksem II w mitochondriach, a także może zakłócać proces wytwarzania ATP, regulowany przez wewnątrzmitochondrialny Ca^{2+} [30]. Ponadto ekspozycja na mangan powoduje uwolnienie cytochromu C z mitochondriów oraz utratę ich potencjału elektrycznego. Cytochrom C może zainicjować kaskadę molekularnych zdarzeń prowadzących do apoptozy zależnej od kaspazy 3 [30, 31].

Istotnym miejscem neurotoksycznego działania Mn są astrocyty [32]. Stanowią one 50% objętości ludzkiego mózgu, odpowiadają za wychwyt GLU, uwalnianie glutaminy, buforowanie K^+ i H^+ [29]. Astrocyty funkcjonują jako główne regulatory homeostatyczne i miejsce przechowywania Mn w mózgu, gromadząc go w ilości 50–60 razy większej niż sąsiednie neurony [29, 33]. W związku z tym astrocyty są uważane za miejsce wczesnego uszkodzenia i dysfunkcji neuronalnej, wywołanych podwyższonym poziomem Mn w mózgu [33]. Zachodzą w nich mechanizmy ściśle związane z neurotoksycznością indukowaną Mn, takie jak stres oksydacyjny i dysfunkcja mitochondriów, które prowadzą do obrzęku astrocytów, procesu zapalnego i dysfunkcji transportera glutaminianu [29, 33]. Obrzęk astrocytów indukowany manganem odbywa się poprzez zwiększoną ekspresję błonową kanału wodnego akwaporyny-4, gdyż obniżenie poziomu tego białka za pomocą siRNA znacznie osłabia ten obrzęk [33]. Komórki glejowe są również miejscem aktywacji przez Mn prozapalnych szlaków sygnałowych, prowadząc do uszkodzenia neuronów poprzez nadprodukcję wielu reaktywnych form tlenu i azotu oraz cytokin prozapalnych [34]. Zwiększone stężenie Mn nasila uwalnianie TNF- α , IL-6, IL-1 β , prostaglandyn i tlenku azotu z aktywowanych komórek glejowych, co prowadzi do zapalenia tkanki nerwowej [33]. Wytwarzanie cząsteczek prozapalnych przez astrocyty z następczym stanem zapalnym w obrębie mózgu stanowi jeden z kluczowych mechanizmów neurotoksyczności indukowanej przez Mn [33].

PODSUMOWANIE

Istnieje coraz więcej danych potwierdzających, że Mn działa niekorzystnie jako neurotoksyna środowiskowa [35]. Ekspozycja na Mn, szczególnie długotrwała, prowadzi do zaburzeń związanych z centralnym układem nerwowym, takich jak zespół neurologiczny przypominający chorobę Parkinsona, czy zaburzeń kognitywnych. Mimo rosnącej wiedzy na temat związku pomiędzy ekspozycją na Mn a objawami neurologicznymi konieczne są dodatkowe badania, które w pełni wyjaśnią mechanizmy molekularne biorące udział w jego neurotoksyczności. Ponadto potrzebne są badania pozwalające na wykorzystanie odkrytych mechanizmów działania Mn, celem stworzenia potencjalnych metod leczenia i wyznaczenia biomarkerów zaburzeń neurodegeneracyjnych związanych z Mn.



Rysunek 1. Obszary mózgu, w których dochodzi do gromadzenia się manganu. Mangan gromadzi się w mózgu w okolicach jąder podstawnych: jądra ogoniastego, skorupy, gałki bladej, istoty czarnej oraz w korze mózgowej, co zostało zobrazowane przy użyciu rezonansu magnetycznego u ludzi, a także na modelach zwierzęcych
Źródło: [4]

PIŚMIENNICTWO

1. Aschner M, Erikson K. Manganese. *Adv Nutr.* 2017;8(3):520–521.
2. Erikson KM, Aschner M. Manganese: Its Role in Disease and Health. *Met Ions Life Sci.* 2019;19:/books/9783110527872/9783110527872-016/9783110527872-016.xml
3. Chen P, Bornhorst J, Aschner. Manganese metabolism in humans. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2018;23:1655–1679.
4. Balachandran RC, Mukhopadhyay S, McBride D, et al. Brain manganese and the balance between essential roles and neurotoxicity. *J Biol Chem.* 2020;295(19):6312–6329.
5. Seńczuk W. Toksykologia. Warszawa: Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich PZWL; 1999.
6. Bailey LA, Boomhower SR. Potential implications of new information concerning manganese Ohio community health effects studiem. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2021;127:105069.
7. Sachse B, Kolbaum AE, Ziegenhagen R, et al. Dietary Manganese Exposure in the Adult Population in Germany-What Does it Mean in Relation to Health Risks? *Mol Nutr Food Res.* 2019;63(16):e1900065.
8. Bjørklund G, Dadar M, Peana M, et al. Interactions between iron and manganese in neurotoxicity. *Arch Toxicol.* 2020;94(3):725–734.
9. Takeda A. Manganese action in brain function. *Brain Res Brain Res Rev.* 2003;41(1):79–87.
10. Grabowska K, Kałużyńska K. Oznaczenie stężeń żelaza i manganu w wodzie z wybranych publicznych źródeł artyzjanskich na terenie Krakowa. *Analit.* 2020;9:2–11.
11. Starek A. Mangan i jego związki nieorganiczne – w przeliczeniu na Mn. *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy.* 2012;1(71):27–58.
12. Mehri A. Trace Elements in Human Nutrition (II) – An Update. *Int J Prev Med.* 2020;11:2.
13. Łukawski K. Wpływ toksycznych stężeń metali (Pb, Cd, Mn) na procesy pamięci u myszy poddanych doświadczalnej hipoksji mózgu. *Praca doktorska, Lublin, 2003.*
14. Leonhard MJ, Chang ET, Luccisano AE, et al. A systematic literature review of epidemiologic studies of developmental manganese exposure and neurodevelopmental outcomes. *Toxicol.* 2019;420:46–65.
15. Kulshreshtha D, Ganguly J, Jog M. Manganese and Movement Disorders: A Review. *J Mov Disord.* 2021;14(2):93–102.
16. O’Neal SL, Zheng W. Manganese Toxicity Upon Overexposure: a Decade in Review. *Curr Environ Health Rep.* 2015;2(3):315–328.
17. Tusch K, Mills PB, Clayton PT. Manganese and the brain. *Int Rev Neurobiol.* 2013;110:277–312.
18. Iyare PU. The effects of manganese exposure from drinking water on school-age children: A systematic review. *Neurotoxicol.* 2019;73:1–7.
19. Bouchard MF, Sauvé S, Barbeau B, et al. Intellectual impairment in school-age children exposed to manganese from drinking water. *Environ Health Perspect.* 2011;119(1):138–143.
20. Wasserman GA, Liu X, Parvez F, et al. Water manganese exposure and children’s intellectual function in Araihaazar, Bangladesh. *Environ Health Perspect.* 2006;114(1):124–129.
21. Wasserman GA, Liu X, Parvez F, et al. Child Intelligence and Reductions in Water Arsenic and Manganese: A Two-Year Follow-up Study in Bangladesh. *Environ Health Perspect.* 2016;124(7):1114–1120.

22. Oulhote Y, Mergler D, Barbeau B, et al. Neurobehavioral function in school-age children exposed to manganese in drinking water. *Environ Health Perspect.* 2014;122(12):1343–1350.
23. Bowler RM, Roels HA, Nakagawa S, et al. Dose-effect relationships between manganese exposure and neurological, neuropsychological and pulmonary function in confined space bridge welders. *Occup Environ Med.* 2007;64(3):167–177.
24. Chang Y, Jin SU, Kim Y, et al. Decreased brain volumes in manganese-exposed welders. *Neurotoxicol.* 2013;37:182–189.
25. Lucchini RG, Guazzetti S, Zoni S, et al. Neurofunctional dopaminergic impairment in elderly after lifetime exposure to manganese. *Neurotoxicol.* 2014;45:309–317.
26. Bowler RM, Beseler CL, Gocheva VV, et al. Environmental exposure to manganese in air: Associations with tremor and motor function. *Sci Total Environ.* 2016;541:646–654.
27. Laohaudomchok W, Lin X, Herrick RF, et al. Neuropsychological effects of low-level manganese exposure in welders. *Neurotoxicol.* 2011;32(2):171–179.
28. Ma RE, Ward EJ, Yeh CL, et al. Thalamic GABA levels and occupational manganese neurotoxicity: Association with exposure levels and brain MRI. *Neurotoxicol.* 2018;64:30–42.
29. Avila DS, Puntel RL, Aschner M. Manganese in Health and Disease. *Met Ions Life Sci.* 2013;13:199–227.
30. Tarale P, Chakrabarti T, Sivanesan S, et al. Potential Role of Epigenetic Mechanism in Manganese Induced Neurotoxicity. *Biomed Res Int.* 2016;2016:2548792.
31. Tinkov AA, Paoliello MMB, Mazilina AN, et al. Molecular Targets of Manganese-Induced Neurotoxicity: A Five-Year Update. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4646.
32. Sarkar S, Malovic E, Harischandra DS, et al. Manganese exposure induces neuroinflammation by impairing mitochondrial dynamics in astrocytes. *Neurotoxicol.* 2018;64:204–218.
33. Karki P, Smith K, Johanson Jr J, et al. Role of transcription factor *yn yang 1* in manganese-induced reduction of astrocytic glutamate transporters: putative mechanism for manganese-induced neurotoxicity. *Neurochem Int.* 2015;88:53–59.
34. Tjalkens RB, Popichak KA, Kirkley KA. Inflammatory Activation of Microglia and Astrocytes in Manganese Neurotoxicity. *Adv Neurobiol.* 2017;18:159–181.
35. Nabi M, Tabassum N. Role of Environmental Toxicants on Neurodegenerative Disorders. *Front Toxicol.* 2022 May 11;4:837579.