



### Julia Bornhorst

2004–2008 Studium der Lebensmittelchemie an der Universität Münster. 2009–2012 Promotionsstudium in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. T. Schwerdtle, Institut für Lebensmittelchemie, Universität Münster. 2012–2013 Postdoc in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. M.

Aschner, Department of Pediatrics and Toxicology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA. Seit 2013 wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. T. Schwerdtle an den Universitäten Münster und Potsdam.

## Young Scientist Toxicology Merck Award 2016

# Mangan – essenzielles Spurenelement und neurotoxische Substanz

JULIA BORNHORST

ABTEILUNG LEBENSMITTELCHEMIE, INSTITUT FÜR ERNÄHRUNGSWISSENSCHAFT, UNIVERSITÄT POTSDAM

DOI: 10.1007/s12268-016-0723-y  
© Springer-Verlag 2016

Für den Menschen ist Mangan (Mn) einerseits ein essenzielles Spurenelement und andererseits nach erhöhter Aufnahme ein toxisches Metall, gemäß dem Sprichwort „*dosis facit venenum*“ („Die Dosis macht das Gift“, Paracelsus, 1538). Eine berufliche oder ernährungsbedingte Überexposition kann zu toxischen Effekten auf das Nervensystem führen, wobei eine Reihe von Symptomen ausgelöst werden, wie beispielsweise Gangänderungen, Koordinationsstörungen, Halluzinationen oder mentale Reizbarkeit. Diese resultieren letztendlich in einem irreversiblen Krankheitsbild, das als Manganismus bezeichnet wird und mit der Präsenz von motorischen und kognitiven Beeinträchtigungen eine ähnliche Neuropathologie aufweist wie die Parkinson'sche Krankheit. Die neurotoxischen Effekte von Mangan sind seit mittlerweile 175 Jahren bekannt, und seine Wirkmechanismen sind im Laufe des letzten Jahrhunderts intensiv erforscht worden. Trotz-

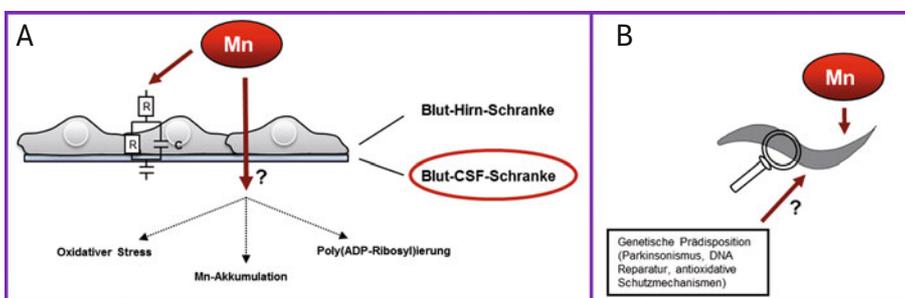
dem sind bis heute die Mechanismen der Mn-vermittelten Neurotoxizität unzureichend aufgeklärt, wobei ein Zusammenhang mit oxidativem Stress, mitochondrialer Dysfunktion und Proteinaggregation vermutet wird.

Dem aktuellen Kenntnisstand entsprechend kommt es beim Manganismus zu einer Manganakkumulation im Gehirn, wobei insbesondere die Hirnregionen Globus pallidus und Substantia nigra betroffen sind. Trotzdem sind die genauen Mechanismen der Manganaufnahme bisher nur unzureichend verstanden. Mithilfe von 3D-*in vitro*-Modellen der Gehirnschrankensysteme konnten wir in der Vergangenheit nachweisen, dass aufgrund der hohen Sensitivität und des aktiven Transportes die Blut-Cerebrospinalflüssigkeits-Schranke der bedeutendste Weg für Mangan ins Gehirn zu sein scheint (Abb. 1). Zudem konnten wir zeigen, dass durch eine Nachinkubation der Blut-Cerebrospinalflüssigkeits-Schranke mit Calcium (Ca) die negativen Effekte von Mangan auf die Barriere teilweise rückgängig gemacht werden können [1]. Dies eröffnet ein interessantes Forschungsfeld,

inwieweit mechanistische Interaktionen von Mangan mit anderen Elementen zur Neurotoxizität beitragen. Auf der Suche nach alternativen Ansatzpunkten der zugrunde liegenden Mechanismen der Mn-vermittelten Neurotoxizität konnten wir die DNA-Schaden-abhängige Signalreaktion, die Poly(ADP-Ribosyl)ierung, als sensitiven Endpunkt nach *in vitro*-Manganexposition identifizieren [2]. Auf der weiteren Suche nach den Mechanismen der Mn-induzierten Neurotoxizität und Strategien zur Neuroprotektion setzen wir heute den genetisch variablen Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* ein. Die Verwendung des Modellorganismus stellt in Bezug auf die Komplexität des Gehirns eine innovative und leistungsfähige Plattform dar und erlaubt zudem die Untersuchung von Interaktionen zwischen Mangan und genetischen Faktoren, wie Parkinson-assoziierten Genen [3]. ■

## Literatur

- [1] Bornhorst J, Ebert F, Lohren H et al. (2012) Effects of manganese and arsenic species on the level of energy related nucleotides in human cells. *Metallomics* 4:297–306  
[2] Bornhorst J, Meyer S, Weber T et al. (2013) Molecular mechanisms of Mn induced neurotoxicity: RONS generation, genotoxicity, and DNA-damage response. *Mol Nutr Food Res* 57:1255–1269  
[3] Bornhorst J, Chakraborty S, Meyer S et al. (2014) The effects of pdr1, djr1.1 and pink1 loss in manganese-induced toxicity and the role of alpha-synuclein in *C. elegans*. *Metallomics* 6:476–490



▲ **Abb. 1:** Mithilfe von 3D-*in vitro*-Modellen der Gehirnschrankensysteme konnten wir nachweisen, dass aufgrund der hohen Sensitivität und des aktiven Transportes die Blut-Cerebrospinalflüssigkeits-Schranke (Blut-CSF-Schranke) der bedeutendste Weg für Mangan (Mn) ins Gehirn zu sein scheint (A). Zudem fasst die Abbildung die in unseren Arbeiten identifizierten sensitivsten Angriffspunkte von Mn in der Mn-vermittelten Neurotoxizität zusammen. Die Untersuchung der Interaktion von genetischen Faktoren und Mangan im Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* wird vor allem im Hinblick auf neurodegenerative Erkrankungen, wie Parkinsonismus (PD), zum Verständnis der Ätiologie des Manganismus beitragen (B).

## Korrespondenzadresse:

Dr. Julia Bornhorst  
Abteilung Lebensmittelchemie  
Institut für Ernährungswissenschaft  
Universität Potsdam  
Arthur-Scheunert-Allee 114–116  
D-14558 Nuthetal  
Tel.: 033200-885262  
Fax: 033200-885573  
julia.bornhorst@uni-potsdam.de