

## 5. Zusammenfassung

Polychlorierte Dibenzo-p-dioxine und polychlorierte Dibenzofurane (PCDD/PCDF) gelangen als Nebenprodukte während verschiedener Fertigungsprozesse der chemischen Industrie oder bei der Verbrennung von Haus- und Sondermüll in die Umwelt. Von den 75 möglichen chlorierten Dibenzo-p-dioxinen und den 135 chlorierten Dibenzofuranen sind die 17 an den Stellen 2,3,7 und 8 substituierten Isomere die toxikologisch relevantesten.

2,3,7,8-Tetrachlor-dibenzo-p-dioxin (TCDD) ist das Isomer mit der höchsten Toxizität. Es eine ubiquitär verbreitete Substanz, die sich in der Nahrungskette anreichert und dort über Jahre bzw. Jahrzehnte persistiert.

Die Wirkungen von TCDD auf das Immunsystem von Säugetieren sind seit Jahrzehnten bekannt. Der Wirkungsmechanismus der Immuntoxizität ist jedoch weiterhin weitgehend unklar. Ob es zu einer direkten TCDD-induzierten Wirkung auf T-Lymphozyten kommt oder ob TCDD primär auf den Thymus wirkt, ist nicht geklärt.

Um die möglichen Wirkungen auf zelluläre Bestandteile des Thymus zu klären, wurden die Effekte von TCDD auf Primärkulturen von Thymusepithelzellen vom Menschen untersucht. Der Fokus lag hier auf dem Grad der Differenzierung und auf der Expression von Integrinen und Adhäsionsmolekülen, welche an verschiedenen Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktionen beteiligt sind.

Nach einer Kulturdauer von 3 bis 5 Wochen wurden Thymusepithelzellen mit verschiedenen Konzentrationen von 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin (0,001; 0,01; 0,1; 1,0 oder 10 nM) oder mit 100 nM 3,3',4,4',5-Pentachlorbiphenyl (PCB 126) über einen Zeitraum von 3 Tagen behandelt. Anschließend wurden sie mittels Durchflusszytometrie auf die Expression verschiedener Oberflächenantigene untersucht, die mit monoklonalen Antikörpern gegen TE-8, TE-16, CD49b, CD49e, CD51, CD54 und CD106 markiert wurden.

Bereits ab einer TCDD-Konzentration von 0,01 nM wurde ein Anstieg der terminal-differenzierten, TE-16 positiven, Zellen gefunden.

Ein Anstieg der Zellen, die die Integrine CD49b, CD49e und CD51 sowie das Adhäsionsmolekül CD54 exprimieren, wurde ab einer TCDD-Konzentration von 0,1 nM gefunden.

Elektronenmikroskopisch gab es Hinweise auf eine deutliche Vermehrung der extrazellulären Matrix.

TCDD induziert demnach bereits in sehr geringen Konzentrationen die terminale Differenzierung von Thymusepithelzellen. Weiterhin kommt es zu Veränderungen unter den exprimierten Adhäsionsmolekülen sowie zu Veränderungen der extrazellulären Matrix.

Diese Rezeptoren und die extrazelluläre Matrix sind maßgeblich an der Reifung und Selektion der T-Lymphozyten beteiligt.

Die gefundenen TCDD-induzierten Veränderungen weisen auf eine wesentliche Beteiligung des Thymusepithels bei der TCDD-induzierten Immuntoxizität hin.