

5. Zusammenfassung

Dioxine sind eine Gruppe von Substanzen, die ausschließlich als unerwünschte Nebenprodukte der chemischen Industrie sowie bei vielen Arten von Verbrennungsprozessen anfallen. Sie kommen ubiquitär in der Umwelt vor und reichern sich aufgrund ihrer langen Halbwertszeit in der Nahrungskette an. Sie können schon in äußerst niedrigen Dosen Effekte in Tieren und Menschen auslösen. Das Kongener mit der höchsten Toxizität der Dioxine ist das 2,3,7,8-Tetrachloro-dibenzo-p-dioxin (TCDD). Einige der Effekte, die durch Dioxine ausgelöst werden können, sind Immuntoxizität, Enzyminduktion, Tumor-Promotion, Neurotoxizität sowie Wirkungen auf Sexualhormone. Ein Teil dieser Effekte wird über den in allen Säugetieren vorkommenden Ah-Rezeptor, der spezifisch Dioxine und ähnliche Substanzen bindet, vermittelt.

Ein wichtiges und sensitives Ziel der TCDD-induzierten Toxizität ist der Thymus. Hier konnten unterschiedliche Wirkungen auf Präthymozyten, verschiedene Thymozytensubpopulationen, Thymusepithelzellen sowie auf Bestandteile der EZM und Zytokine des Thymus beschrieben werden.

In dieser Arbeit wurde untersucht, welche Wirkungen TCDD in sehr niedrigen Dosen auf Bestandteile der EZM sowie auf korrespondierende Integrine und TGF-beta und dessen Rezeptor im Thymus hat.

Hierzu wurden zum Einen juvenile Marmosets einmalig mit 100 ng/kg KG TCDD s.c. behandelt und die Thymi nach 2 (Gruppe B) bzw. 4 Wochen Beobachtung (Gruppe C) immunhistochemisch untersucht.

In einer 2. Versuchsreihe wurden juvenile Marmosets einmalig mit einem (Gruppe B2) bzw. 10 ng/kg KG TCDD (Gruppe C2) s.c. behandelt und die Thymi nach 4 Wochen Beobachtung mittels Immunoblotanalysen untersucht.

Nach Behandlung mit 100 ng/kg KG TCDD zeigte sich nach semiquantitativer densitometrischer Auswertung der Immunfluoreszenz bei nahezu allen untersuchten EZM-Proteinen des Thymus ein Anstieg der Proteinkonzentration im Vergleich zur Kontrollgruppe. Das waren im Einzelnen: Kollagen Typ I: Gruppe B +32% und Gruppe C +15%;

Kollagen Typ IV: Gruppe B +6% und Gruppe C +24%; Fibronectin Gruppe B +15% und Gruppe C +13 und Laminin Gruppe B -8% und Gruppe C +19%.

Ein statistisch signifikanter Anstieg zeigte ausschließlich bei Kollagen Typ I in der Gruppe B (Signifikanz im Student-t-Test: $p < 0,05$ im Vergleich zur Kontrollgruppe A). Ferner war Laminin in der Gruppe B als einziges Protein verglichen mit der Kontrollgruppe vermindert.

In der zweiten Versuchsreihe, nach Behandlung mit einem bzw. 10 ng/kg KG TCDD und nach semiquantitativer Auswertung der Immunoblots, zeigte sich, wie in der ersten Versuchsreihe, fast ausschließlich ein Konzentrationsanstieg der untersuchten Proteine. Auch hier bildete die einzige Ausnahme das Laminin in der Gruppe B2, welches mit -2% im Vergleich zur Kontrollgruppe vermindert war. Eine Zunahme der Proteinkonzentration im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten im einzelnen: CD49a: Gruppe B2 +64% und Gruppe C2 +148%; CD49e: Gruppe B2 +24% und Gruppe C2 +37%; CD49f: Gruppe B2 +41% und Gruppe C2 +74%; CD29: Gruppe B2 +20% und Gruppe C2 +44%; Kollagen Typ I: Gruppe B2 +53% und Gruppe C2 +105%; Kollagen Typ IV: Gruppe B2 +72% und Gruppe C2 +363%; Fibronectin: Gruppe B2 +55% und Gruppe C2 +89%; Laminin: Gruppe B2 -2% und Gruppe C2 +24%; TGF-beta: Gruppe B2 +31% und Gruppe C2 +102%; TGF-beta Rezeptor Typ II: Gruppe B2 +34% und Gruppe C2 +102% und beta-Actin: Gruppe B2 +44% und Gruppe C2 +70%.

Statistisch signifikante Anstiege der Proteinkonzentrationen im Vergleich zur Kontrollgruppe A2 zeigten: CD49e, Kollagen Typ IV und beta-Actin (alle in Gruppe C2; Signifikanz im Student-t-Test: $p < 0,01$) sowie CD49e, Fibronectin und beta-Actin in Gruppe B2 und CD49a, Kollagen Typ I, Fibronectin und TGF-beta Rezeptor Typ II in Gruppe C2 (Signifikanz im Student-t-Test: $p < 0,05$).

Die beschriebenen Wirkungen von TCDD auf Integrine, Bestandteile der EZM sowie TGF-beta, die nach Applikation dieser sehr niedrigen Dosis auftraten, zeigen einen möglichen weiteren Mechanismus über den TCDD seine immuntoxische Wirkung entfalten kann. Diese Vermehrung der EZM im Sinne einer Fibrose ist möglicherweise durch TGF-beta und andere Zytokine vermittelt und bietet ein Erklärungsmuster für die in bereits vorliegenden Arbeiten beschriebene gestörte Thymozytenreifung und die daraus resultierenden Effekte auf das Immunsystem. Anschließende Untersuchungen z. B. an humanen Thymuszellkulturen oder mit größeren Versuchstiergruppen sollten sich zur weiteren Charakterisierung dieses Effektes anschließen.