

## **„Dioxin“ und Mammakarzinome**

Flavia Schmidt\*, Ralf Stahlmann

Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité -  
Universitätsmedizin Berlin

(\*M. Sc. Toxicology; Absolventin im Masterstudiengang Toxikologie 2010)

Der „Dioxin-Skandal“ beherrscht in den ersten Wochen des neuen Jahres die Schlagzeilen. Die Sorgen um erhöhte Konzentrationen des kanzerogenen Stoffes in Lebensmitteln haben erhebliche Konsequenzen. Zu Recht wird die illegale Verwendung von verunreinigten Fetten im Tierfutter angeprangert und neue regulatorische Maßnahmen werden gefordert. Die Medien berichten hauptsächlich über die politischen, juristischen und ökonomischen Konsequenzen des Falles. Kaum diskutiert werden dagegen die wissenschaftlichen Erkenntnisse über die toxischen Wirkungen der „Dioxine“. Aktuelle Publikationen zeigen, dass zum Beispiel tierexperimentelle Untersuchungen zur kanzerogenen Wirkung der „Dioxine“ immer noch neue überraschende Ergebnisse liefern.<sup>1</sup>

### **TCDD reduziert die Häufigkeit von Mamma-karzinomen im Tierexperiment**

Der zytosolische Ah-Rezeptor („aryl hydrocarbon receptor“) ist lange Zeit vor allem unter dem Aspekt der „Dioxin“-vermittelten toxischen Wirkungen untersucht worden. Erst seit einigen Jahren wird deutlich, dass der Rezeptor eine wesentliche Rolle bei diversen Vorgängen im Säugetierorganismus spielt und auch endogene Liganden hat.

2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-*p*-dioxin (TCDD) ist der am besten charakterisierte Ligand des Rezeptors und weist unter allen „Dioxinen“ die höchste toxische Potenz auf. Von der IARC (*International Agency for Research on Cancer*) wurde der Stoff als humankanzerogene Verbindung eingestuft. In Tierexperimenten lässt sich die promovierende Wirkung von TCDD auf bestimmte Tumorarten der Leber und der Haut nachweisen.

Langzeitexperimente zeigen aber auch eine Reduktion des Risikos für Mammakarzinome. Bereits 1978 wurde in einer Kanzerogenitätsstudie bei TCDD-behandelten erwachsenen Ratten eine Reduktion der Inzidenz von Mammatumoren gefunden, die später unter ähnlichen experimentellen Bedingungen bestätigt wurde.<sup>2</sup> Die Mechanismen, die diesen Befunden zugrunde liegen, sind nicht bekannt. Veränderungen im Zusammenspiel zwischen einem Chemokin und dem entsprechenden Rezeptor (CXCL12 und CXCR4) werden in einigen Veröffentlichungen als mögliche Erklärung diskutiert.

US-amerikanische Wissenschaftler zeigten, dass durch die Verabreichung von 5 µg TCDD/kg bei trächtigen Mäusen eine deutliche Beeinflussung der physiologischen Differenzierung des Brustdrüsengewebes auftritt. Es wurde vermutet, dass dadurch die Empfindlichkeit gegenüber anderen kanzerogen wirksamen Stoffen zunimmt. Die Tiere wurden daher nach dem Ende der Trächtigkeit und Laktation sechs Wochen lang mit dem kanzerogenen Stoff DMBA (DMBA = 7,12-Dimethylbenz[*a*]anthrazen) einmal pro Woche behandelt. Unerwartet war der Befund, dass unter diesen Bedingungen die DMBA-verursachten Tumoren später auftraten als in den Kontrollen und auch die Inzidenz der Tumoren innerhalb der 27 Wochen des Experimentes um ca. 17% niedriger war. Der gleiche protektive Effekt wurde festgestellt, wenn nicht-trächtige, erwachsene Mäuse entsprechend behandelt wurden.<sup>1</sup>

### **Pränatale Exposition von TCDD erhöht die Häufigkeit von Mammakarzinomen**

Andere Ergebnisse wurden dagegen erzielt, wenn die Nachkommen der Tiere untersucht wurden. Bei Mäusen, die während der pränatalen Entwicklung exponiert wurden konnte ein *erhöhtes* Risiko für die Bildung von Mammakarzinomen festgestellt werden. Die TCDD-Exposition beeinflusst ebenfalls die pränatale physiologische Entwicklung der Brustdrüse und erhöht die Häufigkeit von DMBA-induzierten Mammatumoren in späteren Lebensabschnitten der Tiere.

## Fazit

Das Stichwort „TCDD“ liefert mehr als 7.000 Publikationen in der Datenbank PubMed. Trotzdem sind die Wirkungen dieses Dioxins auf den Säugetierorganismus immer noch nicht vollständig geklärt. Überraschende Befunde zeigen Tierexperimente zur kanzerogenen Wirkung. Bei adulten Tieren besteht ein protektiver Effekt gegen Mammakarzinome, eine Exposition *in utero* erhöht dagegen die Empfindlichkeit für diese Tumorart bei den Nachkommen. Die Bedeutung der Befunde für den Menschen ist unklar, deutliche Unterschiede bestehen in den Dosierungen: die Dioxin-Exposition über die Nahrung liegt im pg/kg-Bereich, die Tierexperimente wurden mit Dosierungen im ng/kg- oder µg/kg-Bereich durchgeführt.

- 1) Wang, T. et al. Aryl hydrocarbon receptor activation during pregnancy, and in adult nulliparous mice, delays the subsequent development of DMBA-induced mammary tumors. *Int J Cancer* 2011;128:1509-1523
- 2) Walker NJ et al. Comparison of chronic toxicity and carcinogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in 2-year bioassays in female Sprague-Dawley rats. *Mol Nutr Food Res.* 2006;50:934-944