

Received: 2006.01.02
Accepted: 2006.04.10
Published: 2006.04.21

Wielokierunkowe działanie 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo- -p-dioksyny (TCDD) na organizm ze szczególnym uwzględnieniem zmian w uzębieniu

The multifaceted effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-
-dioxin (TCDD) in organisms, especially dentition changes

Ireneusz Całkosiński¹, Maciej Dobrzyński², Marek Cegielski³, Anna Sieja⁴,
Monika Całkosińska⁵

¹ Katedra i Zakład Fizjologii AM we Wrocławiu

² Katedra i Zakład Stomatologii Zachowawczej i Dziecięcej AM we Wrocławiu

³ Katedra i Zakład Histologii AM we Wrocławiu

⁴ Akademicki Szpital Kliniczny we Wrocławiu

⁵ NZOZ „Medcom” w Wojkowicach

Streszczenie

Dioksyny są ubocznymi produktami, powstającymi w różnych procesach technologicznych wielu dziedzin przemysłu, a także powstają w procesach spalania w niskich temperaturach związków zawierających chlor. Do grupy tych związków zaliczamy polichlorowane dibenzo-p-dioksyny i dibenzofurany, z których szczególnie toksyczną dla organizmów jest 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksyna (TCDD), względem której określana jest toksyczność pozostałych związków występujących w różnym składzie procentowym w kongenerach. TCDD już w małych dawkach działa toksycznie na embriony i rozwijające się osobniki. Ogólne konsekwencje ekspozycji ludzi i zwierząt na dioksyny, to takie jak zmiany w systemie odpornościowym, uszkodzenia płodów, zaburzenia płodności, uszkodzenia narządów wewnętrznych i kancerogeneza, zostały dość dobrze poznane i udokumentowane. Jednak niewiele jest danych na temat wpływu dioksyn na rozwój uzębienia. W pracy tej podsumowano ostatnie doniesienia literaturowe i spostrzeżenia z badań własnych dotyczących ogólnych skutków biologicznych działania dioksyn ze zwróceniem szczególnej uwagi na te, które wywierają na uzębienie.

Słowa kluczowe:

dioksyny • ząb

Summary

Dioxins are by products of various technological processes in many branches of industry and products of the combustion of chlorine compounds at low temperatures. They include polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) is the most dangerous to the human organism and is a model substance to define the toxicity of particular dioxins in mixture. TCDD in small doses exerts a toxic influence on embryos and maturing persons. Dioxin exposure to animals and people causes changes in the immunological system, fetus failure, and defects in fertility and in internal organs and is carcinogenic. Knowledge in this area is rather well documented and has expanded. However, there is little information about dioxin's influence on dentition development. In this review, recent literature reports and the

results of own investigations of the general biological effects of dioxins, especially for dentition, are presented.

Key words: dioxins • tooth

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_60/9068.pdf

Word count: 1507

Tables: –

Figures: –

References: 23

Adres autora: dr n. przyr. Ireneusz Calkosiński, Katedra i Zakład Fizjologii AM, ul. Chałubińskiego 10, 50-368 Wrocław; e-mail: i.calkosinski@wp.pl

WSTĘP

Polichlorowane dibenzo-p-dioksyny (PCDD) i dibenzofurany (PCDF) określane są ogólnie jako dioksyny ze względu na podobną strukturę, właściwości fizyczne i chemiczne. Pod względem chemicznym są to polichlorowane węglowodory aromatyczne, zawierające atomy węgla, wodoru i chloru. Dioksyny nie mają barwy, woni ani smaku, przez co są niewyczuwalne organoleptycznie. Związki te są słabo rozpuszczalne w wodzie, wykazują właściwości lipofilne, przez co wzrasta ich wchłanianość z pokarmów zawierających tłuszcz, a następnie ulegają kumulacji w tkance tłuszczowej. Szkodliwy wpływ dioksyn pojawia się już przy małych stężeniach, rzędu pg, na które większość organizmów jest ekspozycja w swoim codziennym życiu [21]. Najbardziej znaną i mającą największą toksyczność wg Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC) jest 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksyna (TCDD) [15,20]. Odkryto, iż istnieją znaczne różnice w podatności na dawkę letalną (LD50) TCDD między różnymi gatunkami zwierząt, jak również w obrębie danego gatunku. Istnieje również związek między opornością na dioksyny, a nasileniem objawów toksycznych (mniejsze u bardziej opornych) [23]. Czas eliminacji dioksyn z organizmu zależy od długości życia i przemiany materii organizmów.

Wśród szkodliwych skutków niewielkiej ekspozycji na dioksyny obserwowane są zmiany w układzie immunologicznym oraz zwiększona podatność na infekcje. Wiąże się to również ze zmienionym negatywnie przebiegiem reakcji zapalnych, będących typową odpowiedzią organizmu na czynniki patogenne [5]. Związki te wywierają również znaczący wpływ na układ dokrewny, upośledzając funkcję tarczycy i gonad [6,7,8]. Powyższe zmiany obserwowane w układzie dokrewnym oraz możliwość pośredniego oddziaływania dioksyn na płód przez łożysko i mleko matki przyczyniają się do obserwowanych zaburzeń rozrodczych i rozwojowych organizmów młodocianych, jak również występowania innych schorzeń m.in. atopowego zapalenia skóry [6,7]. Kolejnym zaburzeniem wynikającym z obciążenia organizmu dioksynami jest obserwowany wzrost stężenia cholesterolu całkowitego we krwi, co należy wiązać również z zaburzeniem jego syntezy i eliminacji, wynikającym z uszkodzenia wątroby [9,10]. W badaniach z ostatnich lat stwierdzono, że dioksyny i substancje dioksynopodobne nie pozostają obojętne na rozwój zębów [3,4].

ŹRÓDŁA DIOKSYN

W pierwszej połowie ubiegłego stulecia uzyskano chlorowane węglowodory, na bazie których stworzono dzisiejsze pestycydy, herbicydy, rozpuszczalniki i tworzywa sztuczne. Natomiast z nich podczas produkcji i spalania uwalniają się niepożądane produkty uboczne – dioksyny. Dzisiejszy przemysł chemiczny w dużym stopniu wykorzystuje m.in. polichlorowane bifenyle, chlorowane benzeny oraz fenole, jako intermediaty syntezy fungicydów, herbicydów, pestycydów i innych, przede wszystkim ze względu na ich właściwości fizyczne, takie jak stabilność, rozpuszczalność w odczynnikach organicznych oraz odporność na rozkład. PCDD i PCDF pochodzą także z odparowywania konserwantów drewna, stosowania defoliantów, z procesów technologicznych z udziałem chloru podczas produkcji papieru [19]. Istotnym źródłem dioksyn są reakcje termiczne podczas utylizacji odpadów w spalarniach komunalnych i przemysłowych, paleniska domowe, pożary, spalanie paliw grzewczych i silnikowych. Składowiska odpadów również generują pewne ilości dioksyn, gdzie dochodzi do procesu utylizacji pod wpływem działania czynników atmosferycznych (tlen, światło) [8]. Wreszcie do ekspozycji może dojść przypadkowo w wyniku katastrofy ekologicznej lub błędu ludzkiego.

Dioksyny jako związki lipofilne wiążą się do osadów i substancji organicznej w środowisku i mają tendencję do akumulowania się w tkance tłuszczowej zwierząt i ludzi [19], dlatego w ostatnich latach zwraca się uwagę na znaczący udział produktów rybnych w diecie. W tłuszczu ryb bowiem stwierdzono wyjątkowo duże stężenia dioksyn przekraczające wielokrotnie dopuszczalne normy. Dowodem na to jest stwierdzenie znacznej ilości tych substancji w mleku i tkance tłuszczowej Eskimosek, żyjących w nieuprzemysłowanym środowisku, odżywiających się natomiast dużymi ilościami mięsa i tłuszczu ryb oraz ssaków morskich, stanowiących ostatnie ogniwo łańcucha pokarmowego [10]. W krajach wysokorozwiniętych narażenie na dioksyny następuje głównie przez żywność (skażenie pasz, niewłaściwe gospodarowanie ściekami, błędy w nawożeniu pól, migracja z opakowań wybielanych chlorem) [19].

Kilkanaście procent całkowitego obciążenia organizmu dioksynami stanowi ich wnikanie przez skórę i drogi oddechowe. Dioksyny dostają się przez skórę w wyniku bezpośredniego kontaktu jej warstwy lipidowej z sadzami i po-

piołami lub zanieczyszczoną odzieżą, natomiast przez drogi oddechowe w postaci zaabsorbowanej, na cząsteczkach pyłów, fagocytowanych przez pneumocyty [10].

Stwierdzono, że dioksyny skumulowane w tkance tłuszczowej u ludzi i zwierząt są eliminowane w zależności od długości życia i poziomu metabolizmu obciążonego nimi gatunku (np. u ludzi proces ten trwa około 7 lat) oraz liczby atomów chloru występujących w kongenerach dioksynowych. Znaczna ilość tych substancji jest usuwana z mlekiem podczas laktacji [11].

DZIAŁANIE DIOKSYN

Dioksyny mogą zaburzać gospodarkę hormonalną poprzez oddziaływanie na syntezę, wydzielanie, transport, eliminację, a także upośledzają wiązanie hormonów z odpowiednim receptorem. Naśladując działanie naturalnych hormonów wpływają na procesy sprzężenia zwrotnego w osi podwzgórze-przysadka-gruczoł obwodowy. Podobieństwo budowy cząsteczki dioksyn do cząsteczki hormonów steroidowych sprawia, iż głównymi miejscami ich działania są gonady męskie i żeńskie, tarczycza, endometrium macicy oraz inne organy, gdzie są wytwarzane hormony steroidowe. Wykazano bowiem, że dioksyny łącząc się w cytosolu komórek z węglowodorowym receptorem arylowym AhR, o podobnym mechanizmie działania do receptora estrogenowego ER, mogą istotnie zaburzać gospodarkę hormonów steroidowych [19]. Wewnątrzmaciczne działanie dioksyn zaburza procesy endokrynne płodu oraz wpływa na rozwój gonad podczas życia płodowego. Całkosiński i wsp., badając działanie dioksyn wykazali znaczne zaburzenia rozrodczości u szczurów, związane ze zmianami poziomu estrogenów [6,7,8,10].

HISTOKLINICZNY OBRAZ UZĘBIENIA PO EKSPOZYCJI NA DIOKSYNY

Inspiracją do przeprowadzenia badań wpływu dioksyn na zęby były odległe skutki wypadku dioksynowego w Seveso (Włochy) w 1976 roku. W fabryce chemicznej eksplodował reaktor, w którym produkowano trichlorofenol. Ponad 30 kilogramów TCDD rozprzestrzeniło się na obszarze w promieniu 18 km² [13]. Po ponad 20 latach zbadano ludzi, którzy ówczesnie byli w okresie wzrostu i rozwoju oraz ich potomstwo. Stwierdzono u nich zaburzenia ogólnoustrojowe, takie jak hiperpigmentację, zaburzenie wzrostu, podatność na infekcje, zaburzenia funkcji seksualnych i układu nerwowego [14]. Zaobserwowano również częstsze pojawianie się zębów noworodkowych, hipodoncję, zahamowanie wzrostu korony i korzenia oraz obecność defektu w szkliwie w uzębieniu stałym. Wyciągnięto wnioski, że szkliwo jest najbardziej wrażliwe na szkodliwe zanieczyszczenia w środowisku u dzieci w przedziale wiekowym 5–7 rok życia, a największe anomalie w uzębieniu wykazano u osób, które w chwili eksplozji były poniżej 5 r.ż. [1].

Dalsze badania zmierzały w kierunku ustalenia patomorfologii i patofizjologii rozwoju uzębienia na modelu zwierzęcym, za który posłużyły gryzonie.

W jednych z pionierskich doświadczeń wpływu dioksyn na rozwój uzębienia, przeprowadzonych przez Alalusa i wsp. w 1993 roku [2] wykazano, że po 16 tygodniach od podania 1000 mikrogramów 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksyny (TCDD)/kg masy ciała u młodych samców szczu-

rów rasy Wistar, pojawiły się wyraźne zmiany w wymiarach czaszki oraz w morfologii i proporcjach zębów siecznych. Ich czaszki były mniejsze, a zęby sieczne były znacznie cieńsze niż u samców grupy kontrolnej. Wyniki te korelowały z obserwacjami Całkosińskiego i wsp. [7], w których stwierdzono, że u potomstwa szczurów pochodzących od matek poddanych działaniu TCDD dochodzi do znacznego charłactwa wpływającego negatywnie na rozwój kości. Klinicznie zaobserwowano perforacje komory miazgi występujące w okolicach brzegów siecznych. W przeciwieństwie do brązowych powierzchni wargowych siekaczy grupy kontrolnej, u samców eksponowanych na dioksyny obserwowano szare i cętkowane. Histologicznie stwierdzono większe komory, w wyniku obecności cieńszej warstwy zębiny. W obrębie brzegów siecznych odontoblasty utraciły swoją polarność, a miazga zębów uległa martwicy. Zębina okołomiazgowa miała nieregularną budowę, szkliwo – hipoplastyczne, pigmentowe, słabo zmineralizowane.

DIOKSYNY – MECHANIZM DZIAŁANIA NA ZĄB

Wysunięto hipotezę, iż zaburzenia wielkości i kształtu zębów oraz nieprawidłowości w budowie szkliwa i zębiny mogą być spowodowane zaburzeniami w metabolizmie witaminy A, w którym rolę inhibitora odgrywa TCDD [2].

Dalsze badania i progresywne zmniejszanie dawek wykazały, że patologiczne zmiany w strukturze szkliwa i zębiny, a także perforacje komory miazgi były już obecne po podaniu dawki TCDD rzędu 17 mikrogramów/kg m.c. Starano się również poznać mechanizm działania dioksyn na zęby gryzoni.

2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioksyna wywołuje podobne efekty działania na organizm jak naskórkowy czynnik wzrostu (EGF), mając powinowactwo do jego receptora. Odpowiednio TCDD, jak i EGF przyspieszają wyrzynanie się siekaczy w jamie ustnej młodej myszy [16,17]. W dodatku receptor EGF (EGFR) może pośredniczyć w toksycznym działaniu na wykształcające się zawiązki mysiego embrionu [18]. EGFR jest przejściowo wyekspozowany w preameloblastach i preodontoblastach szczurzych siekaczy. Okazuje się, że występuje on w stadium dojrzewania matrycy szkliwnej [10]. Przyspieszenie wyrzynania powoduje brak osiągnięcia pełnej funkcji przez komórki szkliwo- i zębinotwórcze, co prowadzi do zahamowania odkładania zębiny i perforację komory miazgi przez wcześniejszą atrycję (utrata twardych tkanek zęba na skutek wzajemnego na siebie oddziaływania) oraz do akumulacji żelaza. Wydzielanie komponentów zawierających żelazo przez ameloblasty podczas procesu dojrzewania matrycy szkliwnej tłumaczy obecność charakterystycznego brązowo-żółtego zabarwienia powierzchni wargowych wyrzynających się przedwcześnie siekaczy.

HORMONY A ZĄB

Opisywane we wstępie pracy zaburzenia hormonalne, wynikające z działania dioksyn mają swoje przełożenie w zaburzeniu fizjologii rozwoju zębów.

Wpływ gruczołów wydzielania wewnętrznego na rozwój twardych tkanek zęba potwierdzony został na podstawie eksperymentów przeprowadzonych na zwierzętach. Zaburzenia w wydzielaniu gruczołów przytarczycznych powodowały zanik ameloblastów oraz degenerację odontoblastów [22]. Brak

hormonu ACTH wywoływał zmiany w zawiązkach zębów w postaci zaników ameloblastów oraz zaburzenia w wapnieniu zębiny. Nadczynność tarczycy zmniejsza odkładanie się składników mineralnych w twardych tkankach zębów. Niedoczynność natomiast prowadzi do niedowapnienia szkliwa i zaniku odontoblastów. Hormony kory nadnerczy i grasicy wpływają na mineralizację twardych tkanek zęba [22].

UWAGI KOŃCOWE

Podsumowując, działanie TCDD na odontogenezę powoduje dwa typy zmian: po pierwsze klinicznie widoczne

zahamowanie wzrostu korony i korzenia zęba, po drugie przez nabłonkowo-mezenchymalne reakcje dochodzi do zaburzenia dojrzewania matrycy szklivej.

Należy zwrócić uwagę, że charakterystyczne zmiany kliniczne, występujące w uzębieniu ludzi i zwierząt eksponowanych na dioksyny mogą nasuwać podejrzenie, że osobniki te były narażone na oddziaływanie tych związków w życiu płodowym, bądź w wieku rozwojowym. Obserwacje te mogłyby być wykorzystane jako ważny wskaźnik przydatny w ocenie ogólnego stanu zdrowia tych pacjentów, w późniejszych latach ich życia.

PIŚMIENICTWO

- [1] Alaluusua S., Calderara P., Gerthoux P.M., Lukinmaa P.L., Kovero O., Needham L., Patterson D.G.Jr., Tuomisto J., Mocarelli P.: Developmental dental aberrations after the dioxin accident in Seveso. *Environ Health Perspect.*, 2004; 112: 1313–1318
- [2] Alaluusua S., Lukinmaa P.L., Pohjanvirta R., Unkila M., Tuomisto J.: Exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-para-dioxin leads to defective dentin formation and pulpal perforation in rat incisor tooth. *Toxicology*, 1993; 81: 1–13
- [3] Alaluusua S., Lukinmaa P.L., Torppa J., Tuomisto J., Vartiainen T.: Developing teeth as biomarker of dioxin exposure. *Lancet*, 1999; 353: 206
- [4] Alaluusua S., Lukinmaa P.L., Vartiainen T., Partanen M., Torppa J., Tuomisto J.: Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans via mother's milk may cause developmental defects in the child's teeth. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 1996; 1: 193–197
- [5] Całkosiński I.: Przebieg doświadczalnego zapalenia opłucnej po stosowaniu nitrogranulogenu (NTG) i 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioksyny (TCDD). Rozprawa habilitacyjna, Akademia Medyczna we Wrocławiu, 2005
- [6] Całkosiński I., Borodulin-Nadzieja L., Stańda M., Wasilewska U.: Rozrodczość i reprodukcja szczurów po jednorazowej ekspozycji na działanie TCDD. Materiały Międzynarodowej Konferencji Dioksyny w Przemysle i Środowisku. Wydawnictwo Naukowe Politechniki Krakowskiej, Kraków 2002: 139–142
- [7] Całkosiński I., Borodulin-Nadzieja L., Stańda M., Wasilewska U., Cegielski M.: Wpływ jednorazowej dawki TCDD na poziom estrogenów i reprodukcję u samic szczurów. *Med. Wet.*, 2003; 59: 536–538
- [8] Całkosiński I., Borodulin-Nadzieja L., Wasilewska U., Stańda M., Majda J., Cegielski M., Dziegiel P.: Wpływ dioksyn na procesy rozrodcze u szczurów w badaniach *in vivo*. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2004; 13: 885–890
- [9] Całkosiński I., Borodulin-Nadzieja L., Wasilewska U., Stańda M., Skalik R., Pietraszkiewicz T., Majda J.: Wpływ TCDD i tokoferolu na stężenie cholesterolu całkowitego w doświadczalnym zapaleniu opłucnej u szczurów. Materiały Międzynarodowej Konferencji Dioksyny w Przemysle i Środowisku. Wydawnictwo Naukowe Politechniki Krakowskiej, Kraków 2005: 72–75
- [10] Całkosiński I., Stańda M., Borodulin-Nadzieja L., Wasilewska U., Majda J., Cegielski M., Dziegiel P., Woźniak W.: Wpływ 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksyny (TCDD) na strukturę narządów mięsowych oraz na stężenie cholesterolu i estradiolu u szczurów. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2005; 14: 211–215
- [11] Całkosiński I., Wasilewska U., Borodulin-Nadzieja L., Cegielski M., Dziegiel P., Stańda M., Majda J.: Wpływ 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksyny (TCDD) na czynność i strukturę jajników oraz jąder potomstwa u szczurów. *Med. Wet.*, 2004; 60: 1218–1221
- [12] Davideau J.L., Sahlberg C., Blin C., Papagerakis P., Thesleff I., Bernal A.: Differential expression of the full-length and secreted truncated forms of EGF receptor during formation of dental tissues. *Int. J. Dev. Biol.*, 1995; 39: 605–615
- [13] Di Domenico A., Silano V., Viviano G., Zapponi G.: Accidental release of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) at Seveso, Italy. Vertical distribution of TCDD in soil. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 1980; 4: 327–338
- [14] Eskenazi B., Mocarelli P., Warner M., Needham L., Patterson D.G. Jr, Samuels S., Turner W., Gerthoux P.M., Brambilla P.: Relationship of serum TCDD concentrations and age at exposure of female residents of Seveso, Italy. *Environ. Health Perspect.*, 2004; 112: 22–27
- [15] IARC. Lyon, France, 4–11 February 1997. Polychlorinated Dibenzopara-dioxins and Polychlorinated Dibenzofurans. IARC Monogr. Eval Carcinog. Risks Hum., 1997; 69: 1–631
- [16] Madhukar B.V., Brewster D.W., Matsumura F.: Effects of *in vivo*-administered 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on receptor binding of epidermal growth factor in the hepatic plasma membrane of rat, guinea pig, mouse, and hamster. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984; 81: 7407–7411
- [17] Madhukar B.V., Ebner K., Matsumura F., Bombick D.W., Brewster D.W., Kawamoto T.: 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin causes an increase in protein kinases associated with epidermal growth factor receptor in the hepatic plasma membrane. *J. Biochem. Toxicol.*, 1988; 3: 261–277
- [18] Partanen A.M., Alaluusua S., Miettinen P.J., Thesleff I., Tuomisto J., Pohjanvirta R., Lukinmaa P.L.: Epidermal growth factor receptor as a mediator of developmental toxicity of dioxin in mouse embryonic tissue. *Lab. Invest.*, 1998; 78: 1473–1481
- [19] Piskorska-Pliszczyńska J.: Dioksyny i związane z nimi zagrożenia zdrowia. *Med. Wet.*, 1999; 55: 491–496
- [20] Pohjanvirta R., Tuomisto J.: Short-term toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in laboratory animals: effects, mechanisms and animal models. *Pharmacol. Rev.*, 1994; 46: 483–549
- [21] Starek A.: Ryzyko zdrowotne związane ze spalaniem odpadów komunalnych. *Med. Pr.*, 2005; 56: 55–62
- [22] Szpringer-Nodzak M., Wochna-Sobańska M.: Stomatologia wieku rozwojowego. PZWL, Warszawa 2003, 168
- [23] Unkila M., Pohjanvirta R., MacDonald E., Tuomisto J.T., Tuomisto J.: Dose response and time course of alterations in tryptophan metabolism by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in the most TCDD-susceptible and the most TCDD-resistant rat strain: relationship with TCDD lethality. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1994; 128: 280–292