

**Internationales Symposium
Tabakrauch am Arbeitsplatz: Gesundheitsrisiken und Kausalität
23./24. Oktober 2007
Universität Mannheim**

**Themenblock 3 : **Tabakrauchbedingte Erkrankungen,
Risikobetrachtungen****

Autor: **Dr. Foerster**
Klinik für Innere Medizin, Universität Jena

Titel: ***Tabakrauchbedingte Immunologische Einflüsse auf COPD***

Abstract

Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung („Chronic Obstructive Pulmonary Disease“, COPD) stellt aus mehreren Gründen eine Herausforderung dar. Die Erkrankung führt zu (1) einer erheblichen Morbidität, (2) einer signifikanten Mortalität und (3) assoziierten medizinischen und ökonomischen Auswirkungen, die weltweit in den nächsten Jahren noch weiter deutlich ansteigen werden. Demgegenüber steht die Tatsache, dass die Pathogenese der COPD und des Emphysems derzeit nur unzureichend verstanden wird und die Behandlung der Patienten mit COPD/Emphysem ausschließlich auf symptomatischen bzw. supportiven Maßnahmen beruht. Eine klinisch nachgewiesene, effektive Behandlung, die zu einer Heilung einer etablierten Atemwegsobstruktion/Emphysem oder einer Rückbildung der mit der Erkrankung assoziierten entzündlichen und strukturellen Veränderungen führt, existiert derzeit nicht.

Mit den gegenwärtigen Vorstellungen zur Pathogenese der COPD lassen sich folgende Aspekte nicht erklären:

- Warum entwickeln nicht alle Raucher das Vollbild einer COPD/Emphysem?
- Warum beeinflussen Kortikosteroide nicht den Verlauf der Erkrankung?
- Warum ist die Rolle von T-Lymphozyten in der Pathophysiologie der COPD bisher nicht definiert?

- Warum persistiert die Atemwegsentzündung nach Beendigung des Nikotinabusus?
- Welche Mechanismen liegen der Exazerbation der COPD zugrunde?

Diese Beobachtungen sind mit den gegenwärtigen pathogenetischen Vorstellungen nicht zu erklären. Dagegen lassen sich Parallelen zu Autoimmunerkrankungen erkennen, wie z.B. der rheumatoiden Arthritis (RA). Die zelluläre Grundlage des mit der RA assoziierten immunologischen Defektes ist ein spezifischer Zelltyp mit regulatorischer Funktion (T_{reg}) in der synovialen Flüssigkeit von RA-Patienten. T_{reg} sind an der Aufrechterhaltung der peripheren Toleranz gegenüber Antigenen einschließlich Autoantigenen beim Menschen beteiligt. Eine Dysfunktion dieser Zellen hat eine Störung der Toleranzmechanismen zur Folge und kann Grundlage von Autoimmunopathien sein.

Wir konnten zeigen, dass eine schwere COPD mit etabliertem Emphysem mit einer selektiven Expansion von bronchoalveolären $\alpha_E\beta_7^+CD4^+$ T-Lymphozyten assoziiert ist, die zum Subtyp regulatorischer T-Lymphozyten (T_{reg}) gehören. Diese Veränderung wird nicht bei COPD-Patienten ohne Emphysem, allergischem Asthma bronchiale, bakterieller Pneumonie oder gesunden Kontrollen beobachtet. Die Selektivität dieser Beobachtung im Hinblick auf das bronchoalveoläre Kompartiment und die exklusive Expression des $\alpha_E\beta_7$ -Antigens auf $CD4^+$ T-Lymphozyten legt eine Rolle dieser Zellen bei der Pathogenese der COPD nahe.

Auf der Basis dieser Überlegungen stellt sich ein neuer Ansatz zur Pathogenese dar, dass es sich bei der COPD/Emphysem um eine Autoimmunerkrankung handelt. Zumindest die schwere Form der COPD mit Entwicklung eines Emphysems (GOLD-Stadium III/IV) geht wohl auf eine gestörte Immunfunktion zurück, die durch den Verlust der Toleranz gegenüber einem bisher nicht bekannten Selbstepitop verursacht wird. Dabei könnte der Zigarettenkonsum als Risikofaktor für die Etablierung von Autoantigenen eine Rolle spielen. Das wiederum führt zu einer erworbenen Autoimmunreaktion gegenüber einem neu exprimierten oder alterierten Selbstepitop.

Auf der Grundlage dieser Überlegungen entsteht eine völlig neue Sichtweise für die Pathogenese der COPD. Hieraus lassen sich zudem neue therapeutische Zugänge ableiten, die in Zukunft erstmals eine kausale Therapie möglich machen können.