



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

---

## Κλινική Αλκοολογία

**Ενότητα:** Αλκοόλ και Συστήματα (πεπτικό, ανοσολογικό, καρδιαγγειακό σύστημα).  
Καρκίνος και Αλκοόλ.

Καθηγητής: Μουζάς Ιωάννης

Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Κρήτης

---

## Άδειες Χρήσης

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό υπόκειται στην άδεια χρήσης **Creative Commons** και ειδικότερα

**Αναφορά – Μη εμπορική Χρήση – Όχι Παράγωγο Έργο v.3.0**

**(Attribution – Non Commercial – Non-derivatives v.3.0 )**



*[ή επιλογή ενός άλλου από τους έξι συνδυασμούς]*

*[και αντικατάσταση λογότυπου άδειας όπου αυτό έχει μπει]*

- Εξαιρείται από την ως άνω άδεια υλικό που περιλαμβάνεται στις διαφάνειες του μαθήματος, και υπόκειται σε άλλου τύπου άδεια χρήσης. Η άδεια χρήσης στην οποία υπόκειται το υλικό αυτό αναφέρεται ρητώς.

## Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στα πλαίσια του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Κρήτης**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο τη αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



## ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΑΛΚΟΟΛ

Από πολλά χρόνια ήταν γνωστό τόσο από τους γιατρούς αλλά και ως γενική παρατήρηση ότι άτομα που κατανάλωναν επί μακρόν μεγάλες ποσότητες αλκοόλ παρουσίαζαν συχνότερα λοιμώξεις ή και πέθαιναν από λοιμώδεις αιτίες. Είναι γνωστό ότι τα άτομα αυτά έχουν αυξημένη επίπτωση βακτηριακής πνευμονίας, φυματίωσης και ηπατίτιδας C. Άτομα με αλκοολική ηπατοπάθεια που είναι ταυτόχρονα και HCV θετικά είναι νεότερα στην ηλικία και η ηπατοπάθειά τους έχει βαρύτερη κλινική πορεία σε σύγκριση με τους μη αλκοολικούς ηπατοπαθείς. Αλκοολικά άτομα παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο, συγκρινόμενα με τα μη αλκοολικά, για να αναπτύξουν λοίμωξη από τον ιό HIV με εξέλιξη σε πλήρες σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS). Για την πορεία αυτή δεν ευθύνονται μόνον η μη χρήση προφυλακτικών κατά την μέθη αλλά και η καταστολή του ανοσολογικού συστήματος που ευνοεί την εξέλιξη της λοίμωξης. (1)

Πράγματι, σήμερα γνωρίζουμε ότι το αλκοόλ δρα με διάφορους τρόπους είτε στο σύστημα της φυσικής ανοσίας (φαγοκύτωση, κύτταρα φονείς - natural killer cells NKC και συμπλήρωμα) είτε στο σύστημα της ειδικής ή επίκτητης ανοσίας (αντισώματα, λεμφοκύτταρα), προκαλώντας σημαντικές αλλαγές στην λειτουργία των μηχανισμών άμυνας του οργανισμού. (2) Έχει βρεθεί ότι η αιθανόλη δρα είτε άμεσα στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος σε επίπεδο κυτταρικής μεμβράνης είτε έμμεσα, επηρεάζοντας τους μηχανισμούς που ελέγχουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την κυτταρική διαφοροποίηση, ωρίμανση και μετανάστευση. Επιπλέον, μεταβολίτες της αιθανόλης μπορούν, αντιδρώντας με μόρια της κυτταρικής επιφάνειας ή του πρωτοπλάσματος, να δημιουργήσουν «νεοαντιγόνα» τα οποία είναι σε θέση να προκαλέσουν αυτοάνοση απάντηση. (3) Ένας έμμεσος τρόπος με τον οποίο έχει βρεθεί ότι η χρόνια κατανάλωση αλκοόλ επηρεάζει το ανοσολογικό σύστημα είναι μέσω καταστολής των στεροειδών, και ειδικά των οιστρογόνων και της τεστοστερόνης. Οι ορμόνες αυτές παίζουν ρυθμιστικό ρόλο στην ανοσολογική απάντηση και στα δύο φύλα. Τέλος, το αλκοόλ διεγείρει τον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-φλοιός επινεφριδίων με τελικό αποτέλεσμα την μείωση της ανοσολογικής απάντησης. (4) Στις πολλαπλές αυτές δράσεις της αιθανόλης επί του ανοσολογικού συστήματος πρέπει να λάβουμε υπ όψη και τις συνέπειες του υποσιτισμού και της

χρόνιας ηπατοπάθειας, δύο καταστάσεων που συχνά συνυπάρχουν στον αλκοολισμό και που μπορούν καθ'εαυτές να επηρεάσουν την ανοσολογική απάντηση.

#### ΤΟ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ. ΣΥΝΤΟΜΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Το ανοσολογικό σύστημα προστατεύει τον οργανισμό από «εισβολείς» όπως βακτηρίδια, ιούς, καρκινικά κύτταρα, γύρη, ξένα σώματα και άλλο ξένο υλικό. Ο τρόπος δράσης είναι η φαγοκυττάρωση και η καταστροφή του ξένου υλικού με ένζυμα. Διακρίνουμε δύο κύρια είδη ανοσολογικής απάντησης ή ανοσίας: την φυσική και την επίκτητη. Η *φυσική ανοσία* που είναι ενεργός από την στιγμή της γέννησης του οργανισμού, συνίσταται στην μη ειδική απάντηση στα αντιγόνα και είναι η πρώτη γραμμή άμυνας εναντίον τους. Η φυσική ανοσολογική απάντηση δεν έχει ως προϋπόθεση τις εξειδικευμένες αλληλεπιδράσεις μεταξύ ανοσοκυττάρων. Αντίθετα, η πιο ειδική *επίκτητη ανοσία* διεγείρεται από ένα συγκεκριμένο αντιγόνο μέσω ερεθισμού λεμφοκυττάρων, με τελικό αποτέλεσμα την παραγωγή ειδικών αντισωμάτων. Επιπλέον, στην επόμενη συνάντηση των ειδικών λεμφοκυττάρων με το ίδιο αντιγόνο, ο οργανισμός απαντά με ακόμα ισχυρότερη ειδική ανοσολογική απάντηση.

Οι δύο βασικές κατηγορίες των ανοσοκυττάρων είναι τα φαγοκύτταρα και τα λεμφοκύτταρα, που ανήκουν και τα δύο στα λευκά αιμοσφαίρια. Τα *φαγοκύτταρα* καταστρέφουν ξένες ουσίες μέσω φαγοκυττώσεως.

Τα φαγοκύτταρα περιλαμβάνουν

- *μονοκύτταρα* (που κυκλοφορούν στην αιματική κυκλοφορία),
- *μακροφάγα* (που προέρχονται από μονοκύτταρα που μεταναστεύουν σε ιστούς και μπορούν να εξελιχθούν σε καθηλωμένα στους ιστούς μακροφάγα όπως πχ τα κύτταρα Kupffer στο ήπαρ) και
- *ουδετερόφιλα* ή *πολυμορφοπύρρηνα* (που κυκλοφορούν στο αίμα και είναι τα πρώτα κύτταρα που έρχονται σε επαφή με την περιοχή της φλεγμονής ή της βλάβης).

Τα *λεμφοκύτταρα* διακρίνονται σε T και B λεμφοκύτταρα, ανάλογα με τον τόπο παραγωγής τους (θύμος αδένας και μυελός των οστών αντίστοιχα). Οι σημαντικότεροι τύποι T-λεμφοκυττάρων είναι:

- τα *βοηθητικά* (helper) που αντιδρούν στην φλεγμονή εκκρίνοντας κυτταροκίνες και επηρεάζοντας έτσι άλλα ανοσοκύτταρα,
- τα *κατασταλτικά* (suppressor) που ελέγχουν την υπερβολική αντίδραση του ανοσολογικού συστήματος και
- τα *κυτταροτοξικά* (cytotoxic) που αναγνωρίζουν τα αντιγόνα στην επιφάνεια άλλων κυττάρων και ακολούθως τα καταστρέφουν.

Τα Β-λεμφοκύτταρα είναι τα κύτταρα που παράγουν τις ανοσοσφαιρίνες, δηλαδή τα αντισώματα έναντι των αντιγόνων. Τα ενεργοποιημένα Β-λεμφοκύτταρα εξελίσσονται σε *πλασματοκύτταρα* και ελευθερώνουν στο αίμα μεγάλες ποσότητες αντισωμάτων. Υπάρχουν και άλλα εξειδικευμένα Β-λεμφοκύτταρα, τα *μνημονικά κύτταρα* (memory cells), σχετικά μακρόβια κύτταρα της αιματικής κυκλοφορίας, που όταν έλθουν σε δεύτερη επαφή με το ίδιο αντιγόνο, αντιδρούν πολύ εντονότερα από ό,τι στην πρώτη ανοσολογική απάντηση. Τέλος, ένα άλλο είδος λεμφοκυττάρων, τα *φυσικά κύτταρα –φονείς* (natural killer cells) αναγνωρίζουν κύτταρα που έχουν προσβληθεί από ιούς και καρκινικά κύτταρα και, προσκολλώμενα σε αυτά, τα καταστρέφουν.

Τα Τ-λεμφοκύτταρα έχουν κεντρικό ρυθμιστικό ρόλο στο ανοσολογικό σύστημα επειδή επηρεάζουν την παραγωγή των αντισωμάτων από τα Β-λεμφοκύτταρα, αλληλεπιδρούν με μονοκύτταρα και παράγουν και εκκρίνουν διάφορες κυτταροκίνες. Τα μονοκύτταρα αλληλεπιδρούν ή «συνομιλούν» με τα Τ-λεμφοκύτταρα παρουσιάζοντας το αντιγόνο σε αυτά, με συνέπεια διέγερση των Β-λεμφοκυττάρων για παραγωγή ανοσοσφαιρινών ή άλλων Τ-λεμφοκυττάρων για δράση στα πλαίσια της κυτταρικής ανοσίας (κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα).

Οι *κυτταροκίνες* παράγονται από τα ανοσοκύτταρα και επηρεάζουν την λειτουργία τους. Μερικές κυτταροκίνες, οι προφλεγμονώδεις, επάγουν την φλεγμονή (ιντερλευκίνες-1 και -6, παράγων νέκρωσης των όγκων – TNF, ιντερφερόνες), άλλες την καταστέλλουν (ιντερλευκίνη-10 και -13) και άλλες έχουν διαφορετικές δράσεις (η ιντελευκίνη-12 ενεργοποιεί τα κύτταρα φονείς και τα βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα, η ιντελευκίνη-8 δρα χημειοτακτικά ελκύοντας τα πολυμορφοπύρρηνα στην περιοχή της φλεγμονής).

## ΑΛΚΟΟΛ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ

Η κατάχρηση αλκοόλ περιορίζει την λειτουργία των *μονοκυττάρων* που συνίσταται στην παρουσίαση του αντισώματος. Η μειωμένη αυτή λειτουργικότητα αποδίδεται σε διαταραχή της ομοιόστασης των κυτταροκινών. Η αιθανόλη προκαλεί αύξηση της παραγωγής ιντερλευκίνης-10 και μείωση της παραγωγής ιντερλευκίνης-12 από τα μακροφάγα, με ταυτόχρονη αναστολή της παραγωγής ιντερφερόνης, μειωμένη παρουσία των μορίων του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας στην κυτταρική μεμβράνη, με τελικό αποτέλεσμα μείωση της κυτταρικής ανοσολογικής απάντησης. Ο μηχανισμός αυτός εξηγεί την παρατηρούμενη σε αλκοολικά άτομα μειωμένη απάντηση στην αντίδραση καθυστερημένης υπερευαισθησίας καθώς επίσης και την αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα σε αλκοολικά άτομα μετά τραυματισμούς και εγκαύματα. (5) Έχει αναφερθεί συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ και παραγωγής ιντερλευκίνης-12, μιας κυτταροκίνης που παίζει σημαντικό ρόλο στην ενίσχυση της κυτταρικής ανοσολογικής απάντησης. Ωστόσο, οι αυξημένες τιμές ιντερλευκίνης-12 δεν συμβαδίζουν, όπως θα ήταν αναμενόμενο, με βελτιωμένη απάντηση των βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων-1. Τα δεδομένα που έχουμε στην διάθεσή μας είναι αντικρουόμενα και η σχετική έρευνα βρίσκεται σε εξέλιξη. (6, 7)

Τα λευκοκύτταρα σε αρκετούς αλκοολικούς είναι μειωμένα και η μείωση αυτή οφείλεται κυρίως στην ουδετεροπενία, που παρατηρείται έως και σε 8% των αλκοολικών. Οι φλεγμονές και ο υποσιτισμός επιβαρύνουν την ανοσολογική κατάσταση. Σε πειράματα *in vitro*, η αιθανόλη αναστέλλει σημαντικές ανοσολογικές λειτουργίες των *πολυμορφοκυττάρων* όπως χημειοταξία και παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Επομένως, είναι πιθανό η κλινικά παρατηρούμενη σε αλκοολικούς ατελής μη ειδική ανοσολογική απάντηση να οφείλεται και στην μειωμένη λειτουργικότητα των *πολυμορφοκυττάρων* που παρουσιάζουν προβλήματα στα διάφορα στάδια της μετανάστευσης και στην σύνδεση με τα μόρια προσκολλησεως. (8, 9) Επιπλέον, σε κυτταροκαλλιέργειες *πολυμορφοκυττάρων*, η αιθανόλη ανέστειλε την παραγωγή ιντερλευκίνης-8 και του αντίστοιχου mRNA, την απελευθέρωση TNF- $\alpha$  και την απελευθέρωση του αυξητικού παράγοντα των ηπατοκυττάρων (HGF hepatocyte growth factor). Το συμπέρασμα ήταν ότι η αιθανόλη επηρεάζει την παραγωγή τριών κυτταροκινών με τρεις διαφορετικούς μηχανισμούς. (10) Σε άτομα με αλκοολική ηπατίτιδα, όπου η διήθηση από ουδετερόφιλα στην βιοψία ήπατος είναι σημαντική και συχνά συνοδεύεται από αυξημένα ουδετερόφιλα στην περιφέρεια,

έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα ιντερλευκίνης-8 στην αιματική κυκλοφορία, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις με βαριά κλινική πορεία. Φαίνεται ότι η διήθηση του ήπατος από ουδετερόφιλα στην αλκοολική ηπατίτιδα σχετίζεται με εκλεκτική ρύθμιση προς τα άνω (upregulation) της σύνθεσης των χημειοκινών από τα ουδετερόφιλα καθώς και της αυξημένης παρουσίας μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα του ηπατικού παρεγχύματος. (11, 12) Έχει αναφερθεί ότι η αιθανόλη μειώνει την παραγωγή των πολυμορφοπυρήνων δρώντας σε επίπεδο μυελού των οστών, όπου επηρεάζει τα επίπεδα των ειδικών αυξητικών παραγόντων που παράγονται από τα μονοκύτταρα. Σε άτομα με κλινικά εκδηλωμένη αλκοολική ηπατική νόσο, φαίνεται ότι η αιθανόλη δεν αναστέλλει τόσο την ικανότητα των πολυμορφοπυρήνων προς φαγοκυττάρωση όσο την ικανότητά τους να παράγουν ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, μειώνοντας έτσι σημαντικά την βακτηριοκτόνο τους δράση. (2, 13)

Σε πειραματόζωα αλλά και στον άνθρωπο, έχει περιγραφεί μειωμένη ενεργοποίηση των *T-λεμφοκυττάρων* και της μη ειδικής ανοσίας επί χρόνιας, αυξημένης κατανάλωσης αλκοόλ. Όσον αφορά την σημαντική ομάδα λεμφοκυττάρων που χαρακτηρίζονται ως *φυσικά κύτταρα φονείς (natural killer cells)*, έχουν παρατηρηθεί αλλοιώσεις στον φαινότυπο και μειωμένη έως και μηδενική δραστηριότητα σε άτομα με αλκοολική ηπατική νόσο. Δεν είναι σαφές αν οι αλλοιώσεις αυτές οφείλονται αποκλειστικά στην αιθανόλη και τους μεταβολίτες της ή αν συμβάλλει η συχνά συνυπάρχουσα στις καταστάσεις αυτές υποθρεψία. Επίσης, φαίνεται ότι σημαντικό ρόλο στην μειωμένη μη ειδική ανοσολογική απάντηση παίζει η αλλοιωμένη λειτουργία της παρουσίας του αντιγόνου και η ασύμμετρη παραγωγή κυτταροκινών. (14, 15, 16)

Τα *κύτταρα του Kupffer*, που αποτελούν τα μόνιμα μακροφάγα του ήπατος, είναι σημαντικά τόσο στην τοπική όσο και την γενικευμένη ανοσολογική απάντηση. Σε πειράματα *in vitro* όπου μετρήθηκε η παραγωγή από αυτά TNF ως ανταπόκριση σε ανοσολογική διέγερση, βρέθηκε ότι χαμηλά επίπεδα αιθανόλης διεγείρουν ενώ υψηλά επίπεδα καταστέλλουν την ανοσολογική λειτουργία των κυττάρων του Kupffer. (17) Στην αλκοολική ηπατική νόσο, τα κύτταρα του Kupffer διεγείρονται προς παραγωγή κυτταροκινών και ελευθέρων ριζών οξυγόνου, τα οποία προωθούν την φλεγμονώδη αντίδραση. Η ενεργοποίησή τους προς την κατεύθυνση αυτή γίνεται από μια ουσία, την ενδοτοξίνη, που είναι προϊόν των εντερικών βακτηριδίων και η οποία δρα σε ένα

μοριακό σύμπλεγμα πρωτεϊνών της κυτταρικής μεμβράνης των κυττάρων του Kupffer. Η σύνδεση της ενδοτοξίνης με το πρωτεϊνικό αυτό σύμπλεγμα αλλοιώνει την λειτουργία του συμπλέγματος αυτού, ενεργοποιώντας μίαν αντίδραση μορφής καταρράκτη που οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών και ελευθέρων ριζών οξυγόνου και, τελικά, σε ηπατική βλάβη. Η αιθανόλη μπορεί να αυξήσει την απελευθέρωση της ενδοτοξίνης. (18)

#### ΑΛΚΟΟΛ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ

Στην χρόνια, αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ χωρίς σημεία ηπατοπάθειας, έχει παρατηρηθεί μικρή μείωση των ολικών λεμφοκυττάρων και ειδικά της υποκατηγορίας των υποβοηθητικών (helper) CD4 T-λεμφοκυττάρων. Όσον αφορά τις υποκατηγορίες των λεμφοκυττάρων, τα δεδομένα από τις σχετικές έρευνες είναι συχνά αντικρουόμενα και δεν μπορεί να υπάρξει μια απλή και σαφής ερμηνεία. (15, 19)

Είναι τεκμηριωμένη από καιρό η στενή σχέση μεταξύ ηπατικής αλκοολοπάθειας στις διάφορες κλινικές της μορφές και πολυκλωνικής υπεργαμμασφαιριναιμίας, με αυξημένα τα κλάσματα των ανοσοσφαιρινών IgG, IgM και IgA. Στην αύξηση αυτή συμμετέχουν κυρίως η αυξημένη παραγωγή των ανοσοσφαιρινών από τα B-λεμφοκύτταρα αλλά και οι συνέπειες της πυλαίας υπέρτασης (πυλαιοσυστηματικές αρτηριοφλεβικές επικοινωνίες, μειωμένη ηπατική κάθαρση των ανοσοσφαιρινών). Για την υπεργαμμασφαιριναιμία θεωρείται ότι ευθύνεται μια μεμονωμένη πολυκλωνική ενεργοποίηση των B-λεμφοκυττάρων μετά από διέγερση από βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα και μείωση της δράσης των κατασταλτικών T-λεμφοκυττάρων. Ίσως στην δευτερογενή αυτή διέγερση του ανοσολογικού συστήματος να προϋπάρχει μια αυξημένη εντερική διαπερατότητα με αποτέλεσμα ενδοτοξιναιμία. Το τελικό πάντως αποτέλεσμα είναι η πολυκλωνική αύξηση της σύνθεσης IgM, IgG και IgA που παρατηρείται στους χρόνιους αλκοολικούς. Ειδικότερα για την IgA, που παράγεται κυρίως από την υποκατηγορία των B1β λεμφοκυττάρων, είναι γνωστό ότι τα επίπεδα της είναι αυξημένα σε όλες τις κλινικές μορφές της αλκοολικής ηπατοπάθειας και σχετίζονται στενά με την βαρύτητα της τελευταίας. Έχει εξάλλου επιβεβαιωθεί η εναπόθεση της IgA στα ηπατικά κολποειδή. (20)



Σε άτομα υγιή, μετά κατανάλωση αλκοόλ, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της υποομάδας B-λεμφοκυττάρων που διακρίνονται από την παρουσία στην επιφάνειά τους του δείκτη CD5. Η υποομάδα αυτή των B-λεμφοκυττάρων παίζει σημαντικό ρυθμιστικό ρόλο στην έκκριση των ανοσοσφαιρινών. Σε χρόνιους αλκοολικούς με παρουσία αλκοολικής ηπατοπάθειας βρέθηκε μείωση των υποκατηγοριών των B1a και των B2 λεμφοκυττάρων. Ίσως αυτή να είναι η αιτία της ανεπαρκούς ανοσολογικής απάντησης σε εξωτερικά αντιγόνα εκ μέρους των ατόμων που καταναλώνουν χρονίως μεγάλες ποσότητες αλκοόλ. Στα ίδια άτομα, η σχετική αύξηση της υποκατηγορίας B2 λεμφοκυττάρων φαίνεται ότι σχετίζεται με την συχνά παρατηρούμενη παραγωγή αυτοαντισωμάτων. (15) Η ειδική ανοσολογική απάντηση με παραγωγή ανοσοσφαιρινών σε αντιγόνα με τα οποία υπήρξε επαφή πριν από την έκθεση στο αλκοόλ είναι φυσιολογική. Επίσης αλκοολικοί σε αποχή που πάσχουν από αλκοολική ηπατοπάθεια έχουν φυσιολογική παραγωγή αντισωμάτων ενώ μπορεί να παρουσιάζουν αύξηση των φυσικών κυττάρων φονέων στο περιφερικό αίμα. (21)

Σε άτομα με χρόνια και μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ, η παραγωγή αυτοαντισωμάτων, ιδίως όταν συνυπάρχει ηπατοπάθεια, είναι ένα συχνό εύρημα, όπως ήδη τονίστηκε. Τα αυτοαντισώματα αυτά αντιδρούν έναντι πρωτεϊνών του πρωτοπλάσματος των ηπατοκυττάρων οι οποίες έχουν υποστεί μεταβολές από την αιθανόλη ή τους μεταβολίτες της. Η ακεταλδεϋδη, ενιόμενη σε πειραματόζωα, συζευγνύεται με πρωτεΐνες των ηπατοκυττάρων οδηγώντας σε δημιουργία αυτοαντισωμάτων έναντι των αλλοιωμένων πρωτεϊνών. Η αναγνώριση από ειδικά αντισώματα των νεοαντιγόνων αυτών στην επιφάνεια των ηπατοκυττάρων μπορεί να οδηγήσει στην καταστροφή των κυττάρων μέσω ενεργοποίησης του συμπληρώματος ή κινητοποίησης των ουδετεροφίλων. Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώνεται και από το γεγονός ότι η ιστολογική εικόνα της αλκοολικής ηπατίτιδος είναι παρόμοια αυτής σε χρόνια ενεργό ηπατίτιδα από λοίμωξη. (21)

Τα T-λεμφοκύτταρα της υποκατηγορίας Th2 είναι γνωστό ότι προάγουν κυρίως την παραγωγή αντισωμάτων, συμμετέχοντας στην διέγερση και ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων (mast cells, αποθηκευτικά κύτταρα) και των ηωσινοφίλων, μέσω της παραγωγής των ιντερλευκινών 4, 5, 10 και 13. Η παρουσία των T-λεμφοκυττάρων της υποκατηγορίας Th2 στο περιφερικό αίμα ατόμων με μεγάλη και μακροχρόνια

κατανάλωση αλκοόλ είναι μειωμένη και η σχέση Th2/Th1 είναι επίσης μειωμένη.

(22)

Οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες έχουν μελετηθεί σε αλκοολικά άτομα. Βρέθηκε, πχ, μια θετική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων ιντερλευκινών-1, -6, TNF-α και ηπατικής βλάβης. Επίσης, διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ επιπέδων TNF-α και ηπατοκυτταρικής απόπτωσης. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων επηρεάζονται τα επίπεδα των κυτταροκινών σε άτομα που καταναλώνουν αλκοόλ αποτελούν αντικείμενο μελέτης. Φαίνεται ότι συμμετέχουν παράγοντες όπως ο συνεχής αντιγονικός ερεθισμός από την αναφερθείσα ενδοτοξιναιμία στα πλαίσια της αυξημένης εντερικής διαπερατότητας, ο υποσιτισμός που οδηγεί μεταξύ των άλλων και σε μείωση της αναχθείσης γλουταθιόνης που αποτελεί σημαντικό αναστολέα της παραγωγής κυτταροκινών, και η μειωμένη παραγωγή προσταγλανδινών. Ως συνέπεια της έρευνας για τις κυτταροκίνες στην αλκοολική ηπατοπάθεια έχουν υπάρξει πρακτικές εφαρμογές: πρόσφατα, έχει αποδειχθεί επιτυχής σε κλινικό επίπεδο η θεραπευτική αντιμετώπιση της αλκοολικής ηπατίτιδος με την χρήση συνθετικού αντισώματος anti-TNF (infliximab) που επιβραδύνει σημαντικά την εξέλιξη της ηπατικής φλεγμονής. (23)

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η χρόνια κατανάλωση αλκοόλ αυξάνει την ευπάθεια του οργανισμού σε λοιμώξεις από ιούς και βακτηρίδια.
- Η ατελής ανοσολογική απάντηση σε άτομα που καταναλώνουν χρονίως μεγάλη ποσότητα αλκοόλ οφείλεται σε πολλαπλές δράσεις της αιθανόλης και των μεταβολιτών της στα διάφορα επίπεδα της φυσικής και επίκτητης ανοσίας
- Το αλκοόλ επηρεάζει τόσο την λειτουργία των T και B λεμφοκυττάρων, των φυσικών κυττάρων φονέων, των μακροφάγων, όσο και των περισσότερων κυτταροκινών.
- Σε επίπεδο T-λεμφοκυττάρων, η σημαντικότερη δράση της αιθανόλης είναι η μείωση της υποκατηγορίας των Th2 λεμφοκυττάρων.
- Από την μελέτη της δράσης του αλκοόλ στο ανοσολογικό σύστημα έχουν μέχρι σήμερα προκύψει νέες θεραπευτικές δυνατότητες, όπως η χρήση του

συνθετικού αντισώματος anti-TNF στην αντιμετώπιση της αλκοολικής ηπατίτιδος.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Prakash O, Mason A, Luftig RB et al. Hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infections in alcoholics. *Front Biosci.* 2002; 7: e286-e300.
2. Chiappelli F, Kung MA, Stefanini GF. Alcohol and immune function. In: *Nutrition and immunology: principles and practice.* (Gershwin ME, ed). Totowa, NJ: Humana Press, 2000: 261-74.
3. Friedman H, Newton C, Klein TW. Microbial infections, immunomodulation, and drugs of abuse. *Clin.Microbiol.Rev.* 2003; 16: 209-19.
4. Kovacs EJ, Messingham KA. Influence of alcohol and gender on immune response. *Alcohol Res.Health* 2002; 26: 257-63.
5. Messingham KA, Faunce DE, Kovacs EJ. Alcohol, injury, and cellular immunity. *Alcohol* 2002; 28: 137-49.
6. Laso FJ, Iglesias MC, Lopez A et al. Increased interleukin-12 serum levels in chronic alcoholism. *J.Hepatol.* 1998; 28: 771-7.
7. Laso FJ, Iglesias-Osma C, Ciudad J et al. Alcoholic liver cirrhosis is associated with a decreased expression of the CD28 costimulatory molecule, a lower ability of T cells to bind exogenous IL-2, and increased soluble CD8 levels. *Cytometry* 2000; 42: 290-5.
8. Patel M, Keshavarzian A, Kottapalli V et al. Human neutrophil functions are inhibited in vitro by clinically relevant ethanol concentrations. *Alcohol Clin.Exp.Res.* 1996; 20: 275-83.
9. Taieb J, Mathurin P, Elbim C et al. Blood neutrophil functions and cytokine release in severe alcoholic hepatitis: effect of corticosteroids. *J.Hepatol.* 2000; 32: 579-86.
10. Taieb J, Delarche C, Ethuin F et al. Ethanol-induced inhibition of cytokine release and protein degranulation in human neutrophils. *J.Leukoc.Biol.* 2002; 72: 1142-7.
11. Maltby J, Wright S, Bird G et al. Chemokine levels in human liver homogenates: associations between GRO alpha and histopathological evidence of alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1996; 24: 1156-60.
12. Sheron N, Bird G, Koskinas J et al. Circulating and tissue levels of the neutrophil chemotaxin interleukin-8 are elevated in severe acute alcoholic hepatitis, and tissue levels correlate with neutrophil infiltration. *Hepatology* 1993; 18: 41-6.
13. Nakao S, Harada M, Kondo K et al. Reversible bone marrow hypoplasia induced by alcohol. *Am.J.Hematol.* 1991; 37: 120-3.
14. Cook RT, Li F, Vandersteen D et al. Ethanol and natural killer cells. I. Activity and immunophenotype in alcoholic humans. *Alcohol Clin.Exp.Res.* 1997; 21: 974-80.

15. Cook RT, Waldschmidt TJ, Cook BL et al. Loss of the CD5+ and CD45RAhi B cell subsets in alcoholics. *Clin.Exp.Immunol.* 1996; 103: 304-10.
16. Cook RT, Zhu X, Coleman RA et al. T-cell activation after chronic ethanol ingestion in mice. *Alcohol* 2004; 33: 175-81.
17. Basista MH, Gavaler J, Stieffenhofer A et al. Effect of ethanol on Kupffer cell function. *Alcohol Clin.Exp.Res.* 1993; 17: 556-60.
18. Wheeler MD. Endotoxin and Kupffer cell activation in alcoholic liver disease. *Alcohol Res.Health* 2003; 27: 300-6.
19. Barve SS, Kelkar SV, Gobejishvilli L et al. Mechanisms of alcohol-mediated CD4+ T lymphocyte death: relevance to HIV and HCV pathogenesis. *Front Biosci.* 2002; 7: d1689-d1696.
20. Thiele GM, Freeman TL, Klassen LW. Immunologic mechanisms of alcoholic liver injury. *Semin.Liver Dis.* 2004; 24: 273-87.
21. Laso FJ, Madruga JI, San Miguel JF et al. Long lasting immunological effects of ethanol after withdrawal. *Cytometry* 1996; 26: 275-80.
22. Laso FJ, Iglesias-Osma C, Ciudad J et al. Chronic alcoholism is associated with an imbalanced production of Th-1/Th-2 cytokines by peripheral blood T cells. *Alcohol Clin.Exp.Res.* 1999; 23: 1306-11.
23. Hill DB, McClain CJ. Anti-TNF therapy in alcoholic hepatitis. *Am.J.Gastroenterol.* 2004; 99: 261-3.