

Wpływ alkoholu na układ odpornościowy – przegląd badań

Effects of alcohol on the immune system – a review

**Maciej M. Jankowski¹, Bogna Ignatowska-Jankowska¹,
Krzysztof Kumański², Bożena Witek³, Artur H. Świergiel^{1, 4}**

¹ Uniwersytet Gdański, Wydział Biologii, Katedra Fizjologii Zwierząt i Człowieka

² Miejski Ośrodek Profilaktyki i Terapii Uzależnień, Łódź

³ Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Zakład Fizjologii Zwierząt

⁴ Louisiana State University Health Sciences Center, Department of Pharmacology,
Toxicology and Neuroscience, Shreveport, USA

Abstract – There is a correlation between increased alcohol consumption and the risk of systemic and local metabolic body system disorders. This paper reviews recent *in vitro* and *in vivo* studies on the effects of alcohol on human and animal immune systems. Numerous clinical experiments illustrate the wide variety of effects of alcohol on the majority of immune system mechanisms. The experimentally proven potential causes of increased susceptibility to viral and bacterial infections in alcoholics and alcohol abusers and the negative effects of alcohol on the development and function of the fetal immune system are discussed. Results strongly suggest that high alcohol consumption affects the immune system in a way that can undermine its ability to function properly.

Key words: ethanol, alcoholism, humoral immunity, cell-mediated immunity

Streszczenie – Zwiększone spożycie alkoholu etylowego wiąże się z ryzykiem wystąpienia ogólnoustrojowych oraz miejscowych zaburzeń metabolicznych w obrębie większości układów organizmu człowieka. W pracy dokonano przeglądu wyników badań *in vitro* oraz *in vivo* dotyczących wpływu alkoholu *in vitro* i *in vivo* na układ odpornościowy człowieka i zwierząt laboratoryjnych. Przedstawiono doświadczalne przykłady bardzo różnorodnych działań alkoholu na większość elementów i mechanizmów układu odpornościowego. Zwrócono uwagę na udowodnione eksperymentalnie potencjalne przyczyny zwiększonej podatności alkoholików i osób nadużywających alkoholu na infekcje wirusowe i bakteryjne oraz negatywny wpływ alkoholu na rozwój i funkcjonowanie układu odpornościowego płodu. Wyniki badań niedwuznacznie sugerują, że nadmierne spożywanie alkoholu wpływa na układ odpornościowy, co może powodować zaburzenia w jego funkcjonowaniu.

Słowa kluczowe: etanol, alkoholizm, odpowiedź humoralna, odpowiedź komórkowa

WSTĘP

Alkohol etylowy jest jedną z najszerzej rozpowszechnionych substancji psychoaktywnych, zalegalizowanych i nadużywanych w Europie. Ludzie ze wszystkich warstw społecznych powszechnie spożywają alkohol, a w niektórych krajach europejskich

Finansowane ze środków statutowych.

picie alkoholu należy do zachowań uwarunkowanych narodowymi tradycjami (1, 2, 3). Alkohol etylowy może zmieniać funkcje poszczególnych organów i układów wewnętrznych, a także strukturę i funkcje komórek. Liczne badania wskazują na istotny związek pomiędzy długotrwałym nadużywaniem alkoholu, generowaniem reaktywnych form tlenu a zwiększonym ryzykiem występowania wielu groźnych schorzeń, m.in. chorób nowotworowych, miażdżycy, nadciśnienia tętniczego, chorób układu nerwowego i mięśniowego czy choćby chorób wątroby, organu najbardziej narażonego na toksyczne działanie alkoholu. W ostrych i przewlekłych zatruciach etanolem, na skutek nadmiernego nagromadzenia w wątrobie lipidów, może dochodzić do przewlekłych jej chorób, na przykład stłuszczenia, zapalenia lub marskości. Przewlekłe nadużywanie alkoholu powoduje zazwyczaj niedożywienie, a tym samym niedobór wielu składników pokarmowych, w tym również witamin. Obniżenie funkcji biologicznych witamin oraz stres oksydacyjny, indukowany wpływem etanolu, może prowadzić do poważnych następstw klinicznych, m.in. do niedokrwistości makrocytowej i megaloblastycznej. Przyjmowanie alkoholu związane jest także ze zmianami metabolizmu węglowodanowo-lipidowego w mięśniach szkieletowych. Jego nadmiar powoduje między innymi miopatię, związaną z atrofią mięśni szkieletowych, a zmiany spowodowane przez nadmiar alkoholu da się zauważyć na poziomie strukturalnym, fizjologicznym i molekularnym (4–10). Już w XIX wieku Robert Koch powiązał nadużywanie alkoholu z jego negatywnym wpływem na zdrowie człowieka, zaobserwował bowiem w czasie epidemii cholery w 1884 roku zwiększoną śmiertelność wśród alkoholików (11).

W niniejszej pracy przeglądowej przedstawiono wybrane aspekty wpływu alkoholu etylowego na układ odpornościowy.

WPŁYW ALKOHOLU ETYLOWEGO NA KOMÓRKI UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO W BADANIACH *IN VITRO*

W celu zbadania bezpośredniego wpływu alkoholu etylowego na komórki układu odpornościowego oraz mikrogleju, wybrane linie komórkowe, komórki pochodzące z krwi obwodowej lub z kory mózgu eksponowano na działanie etanolu *in vitro* (12). Zarówno alkohol, jak i produkty jego rozpadu mają toksyczny wpływ na komórki nerwowe, wywołując stopniowo narastające zmiany zwyrodnieniowe w samych komórkach, a także we włóknach nerwowych. Największą wrażliwość na neurotoksyczne działanie alkoholu i jego metabolitów wykazują kora mózgowa, mózdzek, ośrodk pnia mózgu, jądra podwzgórza i jądra podkorowe. Długotrwałe przyjmowanie alkoholu może powodować stopniowe obrzmiewanie, wypełnianie się tłuszczem i pogrubianie wypustek komórek nerwowych. Jądra komórkowe neuronów ulegają stopniowemu, systematycznemu kurczeniu się i powolnej degradacji. Miejsce obumierających neuronów zajmuje płyn mózgowy i nieaktywna informacyjnie tkanka łączna, glej. Odpowiedzi komórkowej w uszkodzonych neuronach może towarzyszyć, m.in. proliferacja i migracja komórek mikrogleju i astrocytów,

produkcja cytokin prozapalnych, ekspresja wczesnych genów odpowiedzialnych za stymulację i aktywowanie astrocytów i mikrogleju. Aktywacja mikrogleju, będąca skutkiem uszkodzenia tkanki nerwowej, ma związek ze wzrostem poziomu czynników o funkcji immunologicznej, w tym również z indukcją ekspresji wielu receptorów powierzchniowych przyspieszających odpowiedź immunologiczną. Chodzi tu m.in. o receptory biorące udział w rozpoznawaniu cząsteczek związanych z patogenem, receptory komplementu, receptory cytokin i chemokin oraz receptory ułatwiające interakcje z układem immunologicznym, np. z limfocytami T lub immunoglobulinami (13). W wyniku uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) mikroglej zaczyna syntetyzować także wiele związków prozapalnych, takich jak cytokiny i chemokiny. Fakt synergicznej reakcji monocytów, makrofagów oraz mikrogleju wskazuje na współzależność tych komórek w efekcie uszkodzenia tkanki nerwowej.

W związku z szeregiem danych wskazujących na hamujący wpływ alkoholu na elementy wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, badano również wpływ etanolu i jego metabolitu, aldehydu octowego, na ludzkie komórki tuczne linii pierwszej (HMC-1, *Human Mast Cell Line-1*), komórki tuczne pochodzące z krwi obwodowej człowieka (HuMC, *Human Mast Cell*) oraz mysie komórki tuczne pochodzące ze szpiku (mBMMC, *mouse Bone Marrow Mast Cell*). Etanol hamował proliferację oraz indukował apoptozę ludzkich i mysich komórek tucznych, natomiast aldehyd octowy nie wykazał istotnego wpływu. Zwiększenie apoptozy i zahamowanie proliferacji komórek tucznych przez alkohol może stanowić jeden z mechanizmów, za pośrednictwem którego nadużywanie alkoholu prowadzi do osłabienia odporności na infekcje bakteryjne (12). We wcześniejszych badaniach wykazano, że komórki tuczne ekspozowane na działanie etanolu wykazywały zmniejszone wydzielanie TNF- α (*Tumor Necrosis Factor- α*) i IL-8 (Interleukiny 8) (14). Umieszczenie komórek tucznych pomiędzy zewnętrznymi i wewnętrznymi warstwami skóry oraz w błonach śluzowych sugeruje, że stanowią one pierwszą linię obrony nieswoistej. Zmniejszenie wydzielania TNF- α i IL-8 przez komórki tuczne może skutkować osłabieniem rekrutacji neutrofilów do miejsca infekcji i w konsekwencji doprowadzić do osłabienia odporności organizmu na infekcje bakteryjne (14, 15, 16). Ponadto, etanol hamuje także *in vitro* proliferację limfocytów T odpowiedzialnych za regulację odporności swoistej (17).

Komórki dendrytyczne oraz tuczne stanowią pierwszą linię obrony immunologicznej organizmu. Komórki dendrytyczne ekspozowane na działanie alkoholu *in vitro*, w wyniku zwiększenia ekspresji cyklicznego AMP (*Adenosine Monophosphate*), wykazywały zwiększoną ekspresję transportera zwrotnego wychwyty serotoniny i monoaminooksydazy-A (18). W konsekwencji etanol zmniejszył zewnątrzkomórkowe stężenie serotoniny. Serotonina jest neurotransmiterem mającym wpływ na regulację „nastroju” i procesów poznawczych, ale pełni także funkcję mediatora w procesach zapalnych (19). Wyniki sugerują, że alkohol może bezpośrednio zmniejszać ilość zewnątrzkomórkowej serotoniny wychwytywanej przez komórki układu odpornościowego. Zmniejszony poziom zewnątrzkomórkowej serotoniny może zaburzać przekazywanie informacji zarówno w układzie odpornościowym, jak i nerwowym (18).

W badaniach *in vitro* wykazano także, że ekspozycja komórek NK (*Natural Killer*), linii pierwotnych i linii YTS, na działanie etanolu hamowała ekspresję chemokin indukowanych po stymulacji IL-2 (20). Testy funkcjonalne wykazały, że zredukowana ekspresja chemokin związana była ze zmniejszoną zdolnością komórek NK do przeciwdziałania infekcji wirusem ludzkiego niedoboru odporności (HIV, *Human Immunodeficiency Virus*) w hodowli makrofagów. Alkohol zmniejszał chemotaksję komórek NK w kierunku chemokiny CCL3, zahamował ekspresję białka NF-kappaB p65 (*Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) oraz redukował mobilizację wapnia w komórkach NK. Ponadto alkohol, poprzez obniżenie produkcji beta-chemokin i zwiększenie ekspresji receptora dla chemokin CCR5, zwiększał progresję infekcji makrofagów zakażanych szczepem wirusa HIV R5, co może odgrywać istotną rolę jako czynnik towarzyszący w infekcji HIV (21). Wyniki wskazują, że etanol może bezpośrednio upośledzać funkcję komórek NK, stanowiących ważne ogniwo w pierwotnej odpowiedzi immunologicznej, skierowanej przeciwko infekcjom wirusowym i komórkom nowotworowym.

Wykazano, że alkohol hamuje wydzielanie TNF- α przez makrofagi stymulowane bakteryjnym lipopolisacharydem (LPS), a ekspozycja ludzkich neutrofilów, pochodzących z krwi obwodowej, na działanie alkoholu hamuje produkcję IL-8, mRNA TNF- α oraz zmniejsza wydzielanie TNF- α przez neutrofile (22, 23). Wywoływane przez etanol zaburzenie produkcji cytokin przez komórki nieswoistej odpowiedzi immunologicznej może stanowić podłoże zwiększonej podatności na infekcje u alkoholików.

Spożywanie alkoholu etylowego przez kobiety w ciąży powoduje zaburzenia w prawidłowym rozwoju płodu, dotyczące przede wszystkim układu nerwowego i endokrynnego (10). Do niedawna sądzono, że układ nerwowy i układ odpornościowy, to odrębnie funkcjonujące struktury. Obecnie wiadomo, że układy te funkcjonują w ścisłym powiązaniu. Receptory dla cytokin rozsiane są w całym mózgu, a największe ich skupiska znajdują się w obrębie podwzgórza i hipokampa. OUN może wpływać na układ odpornościowy (narządy limfatyczne) poprzez aktywację autonomicznego układu nerwowego, a także osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, zaś układ odpornościowy może regulować czynności OUN dzięki mediatorom, takim jak cytokiny, które mogą pochodzić nie tylko z układu odpornościowego, ale także z komórek układu nerwowego, np. astrocytów lub mikrogleju. Aby przekonać się, czy komórki układu odpornościowego z krwi pępowinowej, pobranej podczas porodu, będą w warunkach *in vitro* inaczej reagowały na działanie alkoholu, niż komórki pochodzące z krwi matki, wyizolowane limfocyty pobudzano LPS do syntezy IL-1 α , IL-1 β , IL-6 i TNF- α (24). Wykazano, że hamujący wpływ etanolu na syntezę cytokin był bardziej nasilony u płodu. Alkohol w stężeniu 20 mM istotnie osłabiał syntezę IL-1 α , IL-6 i TNF- α przez limfocyty płodu, natomiast limfocyty matki znacznie mniej syntetyzowały jedynie IL-1 α . Należy sądzić, że limfocyty płodu są bardziej wrażliwe na działanie alkoholu niż limfocyty matki oraz że ekspozycja płodu na alkohol może negatywnie wpływać na rozwój jego układu odpornościowego.

Komórki mikrogleju są pierwotnymi komórkami efektorowymi (podobnymi do makrofagów), biorącymi udział w regulacji procesów zapalnych w obrębie ośrodko-

wego układu nerwowego (OUN) i związanymi z patogenezą wielu zaburzeń neurologicznych (25, 26, 27). Picie alkoholu uszkadza mózg, jednak mechanizmy leżące u podstaw tego patologicznego procesu nie są jeszcze poznane. Fernandez-Lizarbe i wsp. (28) badali, czy etanol aktywuje komórki mikrogleju poprzez stymulujący wpływ na odpowiedź receptorów TLR-4 (*Toll-Like Receptor 4*) i czy obserwowane zmiany powodują śmierć neuronów lub są powiązane z uszkodzeniami komórek, wywołanymi przez indukowany przez alkohol stan zapalny. Wykazano, że alkohol aktywuje mikroglej i stymuluje ścieżki sygnałowe NF-kappaB, MAPKs (*Mitogen-Activated Protein Kinases*) oraz MyD88 (*Myeloid Differentiation primary response gene 88*), pobudzając produkcję mediatorów prozapalnych, które powodują śmierć neuronów. Zaobserwowano również, że stan zapalny indukowany przez alkohol był całkowicie zniesiony w komórkach mikrogleju, pochodzących od myszy pozbawionych genów dla receptora TLR-4 (TLR-4^{-/-}). Wyniki wskazały na udział alkoholu etylowego w wywoływaniu zmian o charakterze zapalnym w komórkach tkanki nerwowej oraz potwierdziły udział receptorów TLR-4 w procesie aktywacji mikrogleju przez alkohol oraz w śmierci neuronów.

Podsumowując, badania *in vitro* wykazały, że alkohol etylowy wywiera hamujący wpływ na komórki układu odpornościowego, upośledzając elementy pierwotnej, nieswoistej odpowiedzi immunologicznej. Komórki płodu charakteryzują się zwiększoną wrażliwością na hamujący wpływ etanolu. W OUN alkohol może aktywować komórki mikrogleju, doprowadzając do zmian o charakterze zapalnym i obumierania neuronów.

WPŁYW ALKOHOLU ETYLOWEGO NA UKŁAD ODPORNOŚCIOWY W BADANIACH *IN VIVO*

Funkcja i liczba komórek układu odpornościowego po ekspozycji zwierząt doświadczalnych na alkohol etylowy

U szczurów karmionych przez okres 1, 2, 3 lub 4 tygodni płynną dietą zawierającą etanol stwierdzono obniżenie liczby komórek NK (CD161⁺), limfocytów T, T CD4⁺ i T CD8⁺ w śledzienie, zależnie od czasu podawania alkoholu (29). Spożywanie alkoholu wywołało także hamujący wpływ na proliferację splenocytów stymulowanych konkanawaliną A (Con A), fitohemaglutyniną (PHA) lub LPS-em. U myszy otrzymujących etanol z pokarmem stwierdzono hamujący wpływ alkoholu na proliferację limfocytów B ze śledzienia, zarówno w odpowiedzi na stymulację mitogenem, jak i rekombinowaną IL-2 lub IL-4 (30). Hamujący wpływ dużych dawek rekombinowanej IL-4 sugerował, że obniżenie proliferacji limfocytów B może być spowodowane zwiększoną produkcją IL-4 przez limfocyty T po ekspozycji zwierząt na alkohol etylowy. U myszy, którym podawano 50% etanol bezpośrednio do żołądka (0,2 ml/mysz/dzień) przez 4 kolejne dni, zaobserwowano zwiększenie ekspresji cząsteczek CD80 na limfocytach B ze śledzienia (31). Zjawisko to może prowadzić do zwiększonej

aktywacji limfocytów T CD4⁺ typu drugiego (Th2) wydzielających IL-4. Ponadto, na limfocytach T ze śledziona wykazano zwiększoną ekspresję receptorów dla cytokin IL-2R i IL-4R oraz zmniejszoną ekspresję cząsteczek CD62L (*L-selectin*) i LAP (*Latency Associated Peptide*). Zmiany w ekspresji cząsteczek powierzchniowych na limfocytach T potwierdzają hipotezę, że etanol *in vivo* może aktywować kaskadę sygnałów szlaku prowadzącego do aktywacji limfocytów T CD4⁺. Paradoksalnie, widocznemu hamowaniu funkcji układu odpornościowego przez etanol towarzyszy aktywacja limfocytów T, które produkują IFN- γ (Interferon gamma), niezależnie od drugiego sygnału zachodzącego po stymulacji receptora TCR u myszy i ludzi. U myszy, dodatkowo, zwiększa się produkcja IL-4 i IL-5 (32). Podsumowując, w śledzionie gryzoni etanol hamuje proliferację komórek B i jednocześnie silnie aktywuje komórki Th2 do wydzielania IL-4, która w dużych stężeniach w obecności etanolu dodatkowo hamuje proliferację limfocytów B.

Podawanie etanolu wraz z pokarmem dorastającym szczurom, począwszy od 35. dnia ich życia, wywołało obniżenie masy śledziona i grasicy oraz obniżenie liczby limfocytów T w grasicy (33). Zwiększona została liczba limfocytów T CD8⁺ oraz T CD4⁺CD8⁺ w grasicy i śledzionie, co w konsekwencji doprowadziło do zmniejszenia stosunku limfocytów T/B w grasicy oraz stosunku limfocytów CD4/CD8 w grasicy i śledzionie. Jednocześnie proliferacja tymocytów w odpowiedzi na LPS uległa zwiększeniu. Etanol zaburzył także cykl okołodobowych zmian w liczbie komórek T, B i T CD4⁺CD8⁺ w grasicy i śledzionie, komórek T CD4⁺ w grasicy i T CD8⁺ w śledzionie oraz zmienił stosunek limfocytów T/B i CD4/CD8 w grasicy i śledzionie. Okołodobowy cykl odpowiedzi proliferacyjnej na stymulację mitogenem w obydwu narządach również został zakłócony. Uzyskane wyniki wskazują, że alkohol zaburza okołodobową rytmikę zmian w układzie odpornościowym u dorastających szczurów.

Podawanie rebusom przez trzy miesiące 30% etanolu bezpośrednio do przewodu pokarmowego wywołało zmniejszenie liczby mieloidalnych komórek dendrytycznych we krwi obwodowej i szpiku (34). Ponadto, alkohol hamował ekspresję cząsteczek CD83 zapewniającej kostymulację w czasie transformacji komórek dendrytycznych (DC, *dendritic cell*), co w konsekwencji może prowadzić do zmniejszenia zdolności DC do zainicjowania ekspansji limfocytów T. U myszy otrzymujących przez 28 tygodni alkohol etylowy w wodzie do picia (20%), już po czwartym tygodniu spożywania alkoholu zaobserwowano zmiany w procentowym udziale i liczbie DC – zmniejszenie w śledzionie, a zwiększenie w grasicy (35). W modelu przewlekłego spożywania alkoholu, DC wykazywały obniżoną proliferację, miały osłabioną zdolność do ekspresji kostymulujących cząsteczek (CD40, CD80, CD86) po stymulacji przez CpG lub TNF- α oraz wytwarzały mniej IL-12 p40, TNF- α oraz IFN- α , w porównaniu z myszami z grupy kontrolnej pijącymi wodę (36). Wyniki wykazały, że alkohol wywoływał zmiany dysfunkcyjne w DC, prowadzące do osłabienia ekspresji kostymulujących białek mających na celu aktywację limfocytów T w odpowiedzi na infekcję. Również u myszy otrzymujących przez 11 dni alkohol razem z pokarmem stwierdzono, że etanol ma hamujący wpływ na funkcję DC poprzez zmiany w ekspresji

cytokin regulujących nabytą odpowiedź immunologiczną (37). Aby sprawdzić, czy alkohol może zaburzać migrację DC w organizmie, u myszy otrzymujących przez 8 tygodni etanol (20%) w wodzie do picia zbadano migrację DC z wątroby i śledziony do obwodowych tkanek limfatycznych (38). U myszy eksponowanych na działanie alkoholu, w porównaniu z osobnikami z grupy kontrolnej, DC z wątroby w większej liczbie migrowały do drenującej tkanki limfatycznej, podczas gdy etanol nie wywarł istotnego wpływu na DC ze śledziony. Zmieniona dystrybucja komórek dendrytycznych, migrujących z wątroby do wtórnych narządów limfatycznych, może odgrywać rolę w zmienionej odpowiedzi na infekcje u alkoholików. Dokładne mechanizmy nie są określone, ale mogą być związane z zaburzeniem procesów dojrzewania DC i prezentowania antygenów.

Nadużywanie alkoholu związane jest ze zwiększonym ryzykiem infekcji płuc (39). U świnek morskich pijących przez 25 dni 4% etanol badano funkcje i różnicowanie makrofagów pęcherzyków płucnych (40). Alkohol powodował zmniejszenie odsetka dojrzałych frakcji makrofagów o około 60%, a wskaźnik fagocytozy makrofagów, mierzonej jako ilość fagocytowanego gronkowca złocistego *Staphylococcus aureus*, obniżył się o około 80%. Immunohistochemiczna weryfikacja cząsteczek powierzchniowych wykazała, że u zwierząt eksponowanych na działanie alkoholu, makrofagi ujawniały nieprawidłowości podczas końcowej fazy dojrzewania. Alkohol zaburzył również różnicowanie się makrofagów śródmiąższowych. Suplementacja zwierząt S-adenozylometioniną przesunęła równowagę w kierunku zwiększania się dojrzałych makrofagów i poprawiła indeks fagocytozy, przy jednoczesnym braku efektów u zwierząt z grupy kontrolnej. Sugeruje to, że stres oksydacyjny wywołany przez etanol jest jednym z czynników wpływających na zaburzenie funkcji i dojrzewania makrofagów pęcherzyków płucnych i miąższu płuc (40). Alkohol etylowy podawany przez kolejne 4 dni do żołądka myszy (0,2 ml 50% etanolu/mysz/dzień) zaburzył wytwarzanie cytokin i fagocytozę pierwotniaków *Leishmania* przez makrofagi z otrzewnej. Alkohol zmniejszył w makrofagach syntezę wewnątrzkomórkowych cytokin, takich jak TNF- α , IL-12, a najbardziej IL-4, podczas gdy synteza IL-10 nie uległa istotnym zmianom. Ponadto, etanol zmniejszył zdolność makrofagów otrzewnowych do fagocytozy pierwotniaków, jednocześnie zwiększając udział procentowy makrofagów w śledzionie i zmniejszając ekspresję receptorów TLR-4 na ich powierzchni (31). Także jednorazowa iniekcja dootrzewnowa etanolu w dawce 1,2 lub 2,9 g/kg u myszy wywarła hamujący wpływ na makrofagi pęcherzyków płucnych oraz na makrofagi ze śledziony. Makrofagi stymulowane LPS wykazywały zmniejszoną produkcję TNF- α , IL-6 i IL-12. Po większej dawce etanolu efekty utrzymywały się zdecydowanie dłużej. Makrofagi pęcherzyków płucnych wykazywały także zmniejszoną fagocytozę pałeczki ropy błękitnej *Pseudomonas aeruginosa* (41).

Alkohol *in vivo* zmienia funkcję komórek NK poprzez bezpośrednie zaburzenie okołodobowej rytmiki produkcji granzymu B, perforyny oraz IFN- γ (42). U szczurów z grupy kontrolnej stężenia tych białek w splenocytach wykazywały wyraźną okołodobową rytmikę, z maksimum obserwowanym podczas fazy ciemnej. U zwierząt otrzymujących etanol z pokarmem (8,7%) przez 2 tygodnie stwierdzono, że szczytowe

stężenia mRNA dla granzymu B, perforyny oraz IFN- γ pojawiały się z czterogodzinnym opóźnieniem, w stosunku do grupy kontrolnej oraz wystąpiło osłabienie rytmiki zmian w produkcji białek. Aktywność cytotoksyczna komórek NK uległa obniżeniu, przy jednoczesnym zachowaniu rytmiki zmian okołodobowych (42). W kolejnych badaniach wykazano, że podawanie szczurom alkoholu z pokarmem przez dwa tygodnie wywołuje osłabienie, zarówno spoczynkowej, jak i stymulowanej LPS, aktywności cytotoksycznej komórek NK w śledzionie (43).

Podsumowując, etanol podawany zwierzętom doświadczalnym hamuje głównie funkcję komórek układu odpornościowego, takich jak limfocyty B, komórki dendrytyczne, makrofagi oraz komórki NK. U gryzoni etanol może aktywować limfocyty Th2 w śledzionie. Ponadto, etanol zmienia ekspresję cząsteczek powierzchniowych, syntezę cytokin i enzymów, hamuje fagocytozę makrofagów i wpływa na migrację komórek układu odpornościowego.

Odpowiedź humoralna, produkcja cytokin i chemokin po ekspozycji zwierząt doświadczalnych na alkohol etylowy

Myszy otrzymujące etanol doustnie (1,6 g/kg/dzień przez 12 tygodni) nie wykazywały zmian w stężeniu IL-2 w surowicy krwi, stężenie IL-4 uległo istotnemu obniżeniu, natomiast stężenia IL-10, TNF- α , IFN- γ , TGF- β oraz VEGF-A (*Vascular Endothelial Growth Factor A*) uległy istotnemu zwiększeniu (44). W innym doświadczeniu (45) przeciwnie – pobieranie przez myszy etanolu z pokarmem już po pięciu dniach wywołało zmniejszenie produkcji IFN- γ przez komórki T ze śledziony, a od szóstego do ósmego dnia podawania etanolu zaobserwowano także zwiększenie stężenia IgE w surowicy. Dane wskazują, że alkohol przesuwą równowagę z odpowiedzi Th1 do Th2. U myszy pobierających alkohol z pokarmem (0–6,2% obj.) po dootrzewnowej immunizacji owoalbuminą (OVA) stwierdzono dawkozależne obniżenie stężenia specyficznych dla OVA przeciwciał IgG2a, a wysokie stężenia alkoholu podniosły stężenie IgE, niespecyficznej dla OVA (46). Dodatkowo, stwierdzono supresję produkcji cytokin odpowiedzi Th1. Dane te wskazują, że etanol może upośledzać specyficzną dla alergenu odpowiedź immunologiczną, przy jednoczesnym hamowaniu odpowiedzi Th1. Należy jednak równocześnie zauważyć, że niektórzy badacze (44) obserwowali wzrost stężeń cytokin o podstawowym znaczeniu dla reakcji immunologicznej po ekspozycji na etanol.

Po jednorazowym podaniu etanolu myszom (3 g/kg, dootrzewnowo) stwierdzono u nich zmniejszenie produkcji mRNA chemokin (IP-10, MIG, I-TAC) w odpowiedzi na dotchawicze podanie LPS oraz spadek mRNA IFN- γ w płucach (47). Jednorazowa ekspozycja szczurów na etanol (5,5 g/kg, dootrzewnowo) wywołała systemową supresję produkcji chemokin (MIP-2, CINC) w odpowiedzi na stymulację LPS (48). Usunięcie genów dla chemokin (Ccl2 i Ccl3) oraz genów receptorów dla chemokin (Ccr2) u myszy skutkuje zmniejszoną konsumpcją i preferencją alkoholu (49). Sugeruje to, że chemokiny są powiązane z regulacją zachowań związanych z przyjmowaniem alkoholu.

Wpływ alkoholu w zwierzęcych modelach infekcji wirusowych, bakteryjnych i chorób nowotworowych

Rezusy miały limitowany dostęp do alkoholu etylowego (smaczny roztwór o smaku pomarańczowym, limit: 3 g/kg) podczas dwugodzinnych sesji przeprowadzanych codziennie, przez okres 30 dni przed zakażeniem ich wirusem małpiego niedoboru odporności (SIV, *Simian Immunodeficiency Virus*) oraz po zainfekowaniu codziennie, do końca eksperymentu (50). Pomimo braku istotnego wpływu alkoholu na poziom wirerii, etanol obniżył frekwencję komórek pamięci T CD4⁺ i zwiększył ekspresję koreceptora CCR5, do którego wirusy SIV i HIV wykazują powinowactwo. Zmiany w tkankach dotyczyły przede wszystkim komórek T CD4⁺. W wątrobie alkohol obniżył, a w szpikach chłonnych zwiększył frekwencję komórek T CD4⁺. Podsumowując, u małp zakażonych SIV etanol wywołał zmiany sprzyjające progresji infekcji SIV. W innym modelu doświadczalnym rezusy otrzymywały alkohol do żołądka przez trzy miesiące przed zainfekowaniem ich wirusem SIV oraz przez cały 10-miesięczny okres infekcji bezobjawowej (51). Trzy miesiące po infekcji u zwierząt otrzymujących alkohol obserwowano zwiększoną wiremię i szybsze pojawienie się zmniejszonego pobierania kalorii (pokarmu) sugerujące, że etanol przyspiesza pojawienie się okresu wyniszczenia w trakcie progresji infekcji SIV. Makaki otrzymujące alkohol do żołądka (4 dni w tygodniu przez cały okres badań) już w pierwszym tygodniu po infekcji wirusem SIV miały 60-krotnie większą wiremię niż zwierzęta z grupy kontrolnej (52). Jednak po jednym lub dwu miesiącach od zakażenia liczba limfocytów T CD4⁺ we krwi obwodowej zarówno małp otrzymujących alkohol, jak i zwierząt z grupy kontrolnej obniżała się w podobny sposób.

Aby stwierdzić, jak ekspozycja zwierząt na alkohol zmienia funkcje limfocytów T podczas infekcji bakteryjnej, myszom wstrzykiwano dootrzewnowo etanol (3 mg/kg/dzień) przez 8 dni; siódmego dnia połowę osobników zainfekowano Gram-ujemnymi bakteriami *Klebsiella pneumoniae* (53). Po 24 godzinach od infekcji od myszy pobierano śledziony w celu zbadania produkcji cytokin przez splenocyty, oraz płuca, żeby ocenić histologicznie zmiany morfologiczne wywołane przez bakterie. U myszy zainfekowanych, obserwowano zmniejszenie procentowego udziału limfocytów T CD4⁺ i T CD8⁺ produkujących IFN- γ . Alkohol wywołał zwiększenie procentowego udziału komórek T CD4⁺ i CD8⁺ produkujących TNF- α , w porównaniu z osobnikami z grupy kontrolnej. Weryfikacja histologiczna tkanek wykazała zwiększoną agregację bakterii w ogniskach zapalnych płuc u myszy otrzymujących iniekcje etanolu. Obserwowane efekty jednoznacznie wskazują na supresyjny wpływ etanolu w przebiegu infekcji *Klebsiella pneumoniae* oraz na udział limfocytów T w patogenezie tego procesu.

U myszy z wszczepionym nowotworem (czerniak), długotrwałe pobieranie alkoholu związane było z zahamowaniem ekspansji komórek T pamięci wzbudzonych procesem nowotworzenia i komórek T specyficznych dla nowotworu (54). Ponadto, etanol przyspieszał zanik komórek T produkujących IFN- γ . Dysfunkcja komórek T u myszy z wszczepionym nowotworem pobierających alkohol powiązana była ze zwiększeniem udziału mieloidalnych komórek supresorowych.

Immunosupresyjne działanie etanolu – czy zawsze ma negatywne konsekwencje?

Nasuwa się pytanie, czy w przypadku chorób o podłożu autoimmunologicznym immunosupresyjne działanie alkoholu może wywierać hamujący wpływ na rozwój choroby? W celu weryfikacji tej hipotezy przeprowadzono badania na myszach przewlekle pijących zawarty w wodzie etanol lub aldehyd octowy (10%), a które immunizowano kolagenem typu drugiego (55). Dawka alkoholu została dobrana tak, aby nie powodować uszkodzenia wątroby. U myszy eksponowanych na działanie alkoholu niemal całkowicie zniesione zostały objawy zapalenia stawów, związane z powstawaniem uszkodzeń powierzchni stawowej. Również aldehyd octowy zapobiegał rozwojowi zapalenia stawów. Przeciwwzpalne i ochronne działanie etanolu było efektem osłabienia migracji leukocytów, zwiększenia wydzielania testosteronu i zmniejszonej aktywacji NF-kappaB. Wyniki sugerują, że przewlekle przyjmowanie alkoholu hamuje rozwój wywołanego kolagenem typu drugiego zapalenia stawów u myszy. Jednak u zdrowych szczurów pijących alkohol w słodkiej wodzie (15% obj.), u których w warunkach doświadczalnych przeprowadzono uszkodzenie ścięgna Achillesa, obserwowano opóźnione gojenie się ścięgna, powiązane z powstawaniem atypowych zmian morfologicznych (56).

Czy czerwone wino ma inny wpływ na układ odpornościowy niż czysty etanol?

Powszechnie uważa się, że spożywanie wina, szczególnie czerwonego, zawierającego duże ilości polifenoli, może mieć pozytywny wpływ na organizm, redukując ryzyko wystąpienia chorób serca, chorób neurodegeneracyjnych, nowotworowych oraz stanów zapalnych (57, 58, 59). Postulowano, że konsumpcja czerwonego wina, zawierającego resveratrol (polifenol wykazujący właściwości przeciwutleniające), uaktywnia geny odpowiedzialne za wydłużanie życia, jednak w warunkach doświadczalnych resveratrol nie wydłużył życia myszy (60). Istnieją dowody, że czerwone wino aktywuje wydzielanie zarówno prozapalnych, jak i przeciwzapalnych cytokin, działając jak homeostatyczny czynnik stabilizujący równowagę układu odpornościowego. Ponieważ szereg schorzeń związanych z wiekiem, zależnych jest od zmiany funkcji układu odpornościowego, w tym wydzielania cytokin, alkohol zawierający polifenole może zapobiegać zaburzeniom równowagi w układzie odpornościowym (61).

Powstaje pytanie, czy etanol znany ze swojego immunosupresyjnego wpływu, podawany w postaci naturalnego produktu, jakim jest wino, zmienia swój wpływ na układ odpornościowy. Celem weryfikacji przeprowadzono doświadczenie polegające na podawaniu myszom przez okres 8 tygodni do picia czerwonego wina muscadine (z winogron szczepu *Vitis rotundifolia*), cabernet sauvignon (szczep *Vitis vinifera*), 6% etanolu lub wody (62). U myszy pijących etanol stwierdzono osłabioną lub opóźnioną odpowiedź limfocytów T na dootrzewnowe podanie LPS, w porównaniu do myszy pijących wino lub wodę. Ponadto, podawanie wina prowadziło do istotnego zwiększenia proporcji komórek NK, w porównaniu do myszy otrzymujących etanol.

Odpowiedź komórek NK była istotnie większa u myszy pijących wino muscadine w porównaniu do pozostałych grup. Badania (63, 64) wykazały, że u zdrowych ludzi zarówno jednorazowe, jak i długotrwałe picie umiarkowanych ilości czerwonego wina (500 ml 12% etanolu) nie wywiera istotnego wpływu na układ odpornościowy. Prawdopodobnie, czerwone wino zawdzięcza swoje ewentualne pozytywne właściwości polifenolom, natomiast inne napoje alkoholowe oraz nadużywanie alkoholu, wywołują szereg negatywnych konsekwencji zdrowotnych u ludzi.

PODSUMOWANIE

Alkohol wywołuje silne uzależnienie (65), a spożywany przez kobiety w ciąży zaburza rozwój płodu, w tym rozwój jego układu odpornościowego (10, 24). U osób nadużywających alkoholu i uzależnionych od alkoholu obserwuje się zwiększoną podatność na infekcje wirusowe i bakteryjne, choroby układu sercowo-naczyniowego, wątroby, zmiany neurodegeneracyjne oraz zmiany zapalne (4–7, 9, 66). Wyłania się zatem przynajmniej kilka wyraźnych aspektów dotyczących szkodliwego wpływu alkoholu na układ odpornościowy człowieka.

Reakcja autoimmunologiczna. Układ odpornościowy dzięki złożonemu systemowi sprzężeń zwrotnych, reakcji chemicznych oraz biologicznych przy udziale komórkowym i humoralnym, tworząc swoistą i nieswoistą odpowiedź immunologiczną, skutecznie wykrywa i eliminuje wszelkiego rodzaju patogeny oraz komórki nowotworowe. Przewlekłe spożywanie alkoholu działa niekorzystnie na elementy tego układu, a obrona immunologiczna może ulec uszkodzeniu. W rezultacie odpowiedź immunologiczna na czynniki zakaźne może być ogólnie obniżona. Alkohol zaburza normalne dojrzewanie oraz kinetykę limfocytów w centralnych i obwodowych narządach limfoidalnych. Ponieważ przy długotrwałym nadużywaniu alkoholu dochodzi również do bezpośredniego uszkodzenia narządów oraz tkanek uczestniczących w procesie odpowiedzi immunologicznej, takich jak wątroba, szpik kostny, śledziona, węzły chłonne, klinicznie może się rozwijać autoagresja na podłożu właśnie autoimmunologicznej reakcji komórek limfoidalnych, co prowadzi do dalszego uszkodzenia tkanek i narządów.

Stres i układ odpornościowy. Długotrwałe nadużywanie alkoholu zaburza podwzgorzowo-przysadkowo-nadnerczową kaskadę hormonalną odpowiedzi na stres. Zauważono, że zwierzęta laboratoryjne poddane stresowi mogą zwiększać spożycie alkoholu. Sugeruje to, że hormony stresowe mogą wpływać na zachowanie w stosunku do alkoholu. Jak wykazano, szczury, którym usunięto nadnercza, zmniejszają spożycie alkoholu, a zastępcze podanie kortykosteronu przywraca konsumowaną ilość alkoholu do poziomu sprzed operacji. Tak więc hormony kory nadnerczy – kortykosteroidy, mogą uczestniczyć w modulowaniu spożywania alkoholu. Alkoholowy zespół abstynencyjny może być uznawany za reakcję stresową; stężenie ACTH

i kortyzolu we krwi koreluje bezpośrednio ze stopniem ciężkości objawów abstynencyjnych. W szczególności, w początkowej fazie reakcji obserwowany jest znaczący wzrost kortyzolu. Wzrost ten może mieć efekt neurotoksyczny dający charakterystyczne zmiany zachowania i objawy neurologiczne, związane z odstawieniem alkoholu oraz może wpływać na układ odpornościowy. Przykładowo, IL-1 β , jedna z licznych cytokin regulujących odpowiedź immunologiczną, bierze również udział w reakcji stresowej. Pobudza ona komórki podwzgórza do wydzielania CRH, co uruchamia kaskadę uwalniania przysadkowego ACTH i kortykosteroidów nadnerczy. Podawanie alkoholu szczurom samcom oraz samicom pozbawionym jajników redukuje indukowaną przez IL-1 β sekrecję ACTH. Wynika z tego, że alkohol w połączeniu z hormonami reprodukcji wpływa na hormonalną regulację odpowiedzi na stres i może w ten sposób zmieniać współdziałanie między układem immunologicznym i neurohormonalnym.

Wirusowe zapalenie wątroby. Z klinicznego punktu widzenia w kontekście uszkodzenia odpowiedzi immunologicznej należy w pierwszym rzędzie mieć na uwadze i diagnozować choroby wątroby. Osoby uzależnione od alkoholu często chorują na zapalenie wątroby spowodowane wirusem B (HBV) lub C (HCV). To zachorowanie nie musi zależeć wyłącznie od immunosupresji wywołanej alkoholem. Wykazano, że u pacjentów z alkoholowym uszkodzeniem wątroby częściej, niż w populacji ogólnej, wykrywa się przeciwciała skierowane przeciw HBV lub HCV lub przeciw jednym i drugim. W dodatku w obecności przeciwciał anty-HCV częstość zachorowań jest większa, a przebieg alkoholowego uszkodzenia wątroby cięższy. U chorych z przewlekłym zakażeniem HCV kontynuowanie picia alkoholu tłumi odporność komórkową i zwiększa wykrywalność wirusa we krwi, można więc sądzić, że alkohol zwiększa replikację wirusa, zmniejsza funkcję immunologiczną, która pomaga go wyeliminować lub oba czynniki działają równocześnie. W dodatku jak wykazano, alkohol interferuje z ochronną odpowiedzią na szczepionkę HBV, wyrażającą się produkcją przeciwciał. Sugeruje to, że alkohol uszkadza funkcje komórek B, które mogą chronić przed zapaleniem wątroby HBV.

Alkohol i AIDS. Znaczenie alkoholu w infekcji wirusem HIV (*human immunodeficiency virus – HIV*) i rozwoju nabytego niedoboru odpornościowego AIDS (*acquired immunodeficiency syndrome*) nie jest jasno określone. Nadużywanie alkoholu sprzyja oczywiście zachowaniom ryzykownym, a tym samym może zwiększać ryzyko infekcji HIV i być przyczyną zakażenia. Badania z użyciem limfocytów izolowanych od osób zdrowych wskazują, że spożywanie alkoholu obniża funkcję limfocytów T CD4, tłumi produkcję IL-2 stymulowaną przez konkanawalinę i zwiększa replikację HIV *in vitro*. Ponieważ zarówno alkohol, jak i AIDS zaburzają procesy odpornościowe, jest możliwe, że picie alkoholu przez osoby zakażone HIV może zaostrzać ciężkość infekcji oportunistycznych, często towarzyszących AIDS. Badania na myszach zakażonych chorobą podobną do ludzkiego AIDS (zwaną mysim AIDS lub MAIDS) pokazały, że zmniejszona w wyniku infekcji proliferacja limfocytów B

i limfocytów T jest dalej obniżana przez podanie alkoholu. Badania wykazały również, że picie alkoholu wpływa na produkcję cytokin stymulowanych normalnie przez infekcję wirusową, z czego wynika ogólne rozregulowanie normalnych odpowiedzi immunologicznych i zaostrzenie postępu MAIDS. Alkohol upośledza ponadto odporność myszy z MAIDS na zapalenie płuc, wywołane bakteriami *Cryptosporidium* i *Streptococcus*, które są oportunistycznymi mikroorganizmami patogennymi, zwykle zakażającymi pacjentów z AIDS.

Alkohol i immunopatologia wątroby. U ludzi długo nadużywających alkoholu mogą występować procesy autoimmunologiczne, które uszkadzają tkankę wątrobową. Przyczyny nie są do końca wyjaśnione. Wydaje się, że do zmian w wątrobie związanych z nadużywaniem alkoholu należy powstawanie kompleksów białek wątroby z aldehydem octowym. Uważa się, że te kompleksy są antygenami rozpoznawanymi jako obce białko przez komórki limfoidalne. Jako takie stymulują produkcję przeciwciał (typowo IgA), aktywują cytotoksyczne limfocyty T (CD8) i wywołują aktywność zapalną neutrofilów, z czego może wynikać bezpośrednie uszkodzenie komórek wątrobowych. W hepatocytach pochodzących od pacjentów z alkoholowym uszkodzeniem wątroby występuje wzrost ekspresji układu białek zgodności tkankowej. Ponieważ białka te są potrzebne do rozpoznania antygeny przez limfocyty T, ich zwiększona ekspresja może być przyczyną większego uszkodzenia hepatocytów przez cytotoksyczne limfocyty. Limfocyty CD4 T mogą być również stymulowane przez cytokiny, zwiększając i podtrzymując destrukcję. Gromadzenie przeciwciał w obrębie błon w wątrobie wywołuje produkcję TNF- α przez makrofagi, co może z kolei aktywować komórki gwiazdziste do produkcji kolagenu. W wyniku tego procesu powstają włókniste pasma, które wypierają hepatocyty, tworząc charakterystyczne blizny. Poziom innych cytokin we krwi, przede wszystkim IL-1, IL-6 i TGF- β , jest u pacjentów z alkoholowym uszkodzeniem wątroby podwyższony, prawdopodobnie w wyniku aktywacji makrofagów lub komórek Kupffera (makrofagi endogenne wątroby) tkanki wątrobowej. IL-1 i IL-6 mogą działać podtrzymująco na autoreaktywność komórek limfoidalnych, a TNF- α i TGF- β mogą uczestniczyć w aktywacji komórek gwiazdzistych. Wykazano, że zarówno hepatocyty, jak i komórki limfoidalne pochodzące od osób z alkoholowym uszkodzeniem wątroby charakteryzuje zwiększona ekspresja cząsteczek adhezyjnych. Są to białka wspomagające mobilizację komórek limfoidalnych do miejsc zapalenia i przyłączenie limfocytów T do komórek docelowych. Procesy te mogą prowadzić do zmian włóknistych i marskości charakterystycznej dla alkoholowego uszkodzenia wątroby.

PIŚMIENNICTWO

1. Hansel B, Thomas F, Pannier B, Bean K, Kontush A, Chapman MJ, Guize L, Bruckert E (2010) Relationship between alcohol intake, health and social status and cardiovascular risk factors in the urban Paris-Ile-de-France Cohort: is the cardioprotective action of alcohol a myth? *European Journal of Clinical Nutrition*, 64, 561–568.

2. Huerta MC, Borgonovi F (2010) Education, alcohol use and abuse among young adults in Britain. *Social Science and Medicine*, 71, 143–151.
3. Valentine G, Holloway SL, Jayne M (2010) Generational patterns of alcohol consumption: Continuity and change. *Health and Place*, 16, 916–925.
4. Pruett SB, Zheng Q, Fan R, Matthews K, Schwab C (2004) Acute exposure to ethanol affects Toll-like receptor signaling and subsequent responses: an overview of recent studies. *Alcohol*, 33, 235–239.
5. Bird MD, Kovacs EJ (2008) Organ-specific inflammation following acute ethanol and burn injury. *Journal of Leukocyte Biology*, 84, 607–613.
6. Goral J, Karavitis J, Kovacs EJ (2008) Exposure-dependent effects of ethanol on the innate immune system. *Alcohol*, 42, 237–247.
7. Szabo G, Mandrekar P (2009) A recent perspective on alcohol, immunity, and host defense. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 33, 220–232.
8. Boniol M, Autier P (2010) Prevalence of main cancer lifestyle risk factors in Europe in 2000. *European Journal of Cancer*, 46, 2534–2544.
9. Carbone M, Neuberger J (2010) Liver transplantation for hepatitis C and alcoholic liver disease. *Journal of Transplantation*, ID 893893.
10. Ismail S, Buckley S, Budacki R, Jabbar A, Gallicano GI (2010) Screening, diagnosing and prevention of fetal alcohol syndrome: is this syndrome treatable? *Developmental Neuroscience*, 32, 91–100.
11. Howard-Jones N (1984) Robert Koch and the cholera vibrio: a centenary. *British Medical Journal*, 288, 379–381.
12. Nurmi K, Methuen T, Mäki T, Lindstedt KA, Kovanen PT, Sandler C, Eklund KK (2009) Ethanol induces apoptosis in human mast cells. *Life Sciences*, 85, 678–684.
13. Proctor WR, Dobelis P, Moritz AT, Wu PH (2010) Chronic nicotine treatment differentially modifies acute nicotine and alcohol actions on GABA(A) and glutamate receptors in hippocampal brain slices. *British Journal of Pharmacology*, 162, 1351–1363.
14. Toivari M, Mäki T, Suutarla S, Eklund KK (2000) Ethanol inhibits IgE-induced degranulation and cytokine production in cultured mouse and human mast cells. *Life Sciences*, 67, 2795–2806.
15. Echtenacher B, Männel DN, Hültner L (1996) Critical protective role of mast cells in a model of acute septic peritonitis. *Nature*, 381, 75–77.
16. Malaviya R, Ikeda T, Ross E, Abraham SN (1996) Mast cell modulation of neutrophil influx and bacterial clearance at sites of infection through TNF- α . *Nature*, 381, 77–80.
17. Kaplan DR (1986) A novel mechanism of immunosuppression mediated by ethanol. *Cellular Immunology*, 102, 1–9.
18. Babu DK, Diaz A, Samikkannu T, Rao KV, Saiyed ZM, Rodriguez JW, Nair MP (2009) Upregulation of serotonin transporter by alcohol in human dendritic cells: possible implication in neuroimmune deregulation. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 33, 1731–1738.
19. Pelletier M, Siegel RM (2009) Wishing away inflammation? New links between serotonin and TNF signaling. *Molecular Interventions*, 9, 299–301.
20. Zhang T, Guo CJ, Douglas SD, Metzger DS, O'Brien CP, Li Y, Wang YJ, Wang X, Ho WZ (2005) Alcohol suppresses IL-2-induced CC chemokine production by natural killer cells. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29, 1559–1567.
21. Wang X, Douglas SD, Metzger DS, Guo CJ, Li Y, O'Brien CP, Song L, Davis-Vogal A, Ho WZ (2002) Alcohol potentiates HIV-1 infection of human blood mononuclear phagocytes. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 26, 1880–1886.
22. Taïeb J, Delarche C, Ethuin F, Selloum S, Poynard T, Gougerot-Pocidal MA, Chollet-Martin S (2002) Ethanol-induced inhibition of cytokine release and protein degranulation in human neutrophils. *Journal of Leukocyte Biology*, 72, 1142–1147.
23. Zhao XJ, Marrero L, Song K, Oliver P, Chin SY, Simon H, Schurr JR, Zhang Z, Thoppil D, Lee S, Nelson S, Kolls JK (2003) Acute alcohol inhibits TNF- α processing in human monocytes

- by inhibiting TNF/TNF-alpha-converting enzyme interactions in the cell membrane. *Journal of Immunology*, 170, 2923–2931.
24. Ahluwalia B, Wesley B, Adeyiga O, Smith DM, Da-Silva A, Rajguru S (2000) Alcohol modulates cytokine secretion and synthesis in human fetus: an *in vivo* and *in vitro* study. *Alcohol*, 21, 207–213.
 25. Streit WJ, Mrak RE, Griffin WS (2004) Microglia and neuroinflammation: a pathological perspective. *Journal of Neuroinflammation*, 1, 14.
 26. Björkqvist M, Wild EJ, Thiele J, Silvestroni A, Andre R, Lahiri N, Raibon E, Lee RV, Benn CL, Soulet D, Magnusson A, Woodman B, Landles C, Pouladi MA, Hayden MR, Khalili-Shirazi A, Lowdell MW, Brundin P, Bates GP, Leavitt BR, Möller T, Tabrizi SJ (2008) A novel pathogenic pathway of immune activation detectable before clinical onset in Huntington's disease. *Journal of Experimental Medicine*, 205, 1869–1877.
 27. Lopes KO, Sparks DL, Streit WJ (2008) Microglial dystrophy in the aged and Alzheimer's disease brain is associated with ferritin immunoreactivity. *Glia*, 56, 1048–1060.
 28. Fernandez-Lizarbe S, Pascual M, Guerri C (2009) Critical role of TLR4 response in the activation of microglia induced by ethanol. *Journal of Immunology*, 183, 4733–4744.
 29. Boyadjieva NI, Dokur M, Advis JP, Meadows GG, Sarkar DK (2002) Beta-endorphin modulation of lymphocyte proliferation: effects of ethanol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 26, 1719–1727.
 30. Chang MP, Wang Q, Norman DC (2002) Diminished proliferation of B blast cell in response to cytokines in ethanol-consuming mice. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 24, 69–82.
 31. Andrade MC, Albernaz MJ, Araújo MS, Santos BP, Teixeira-Carvalho A, Faria AM, Martins-Filho OA (2009) Short-term administration of ethanol in mice deviates antigen presentation activity towards B cells. *Scandinavian Journal of Immunology*, 70, 226–237.
 32. Cook RT, Zhu X, Coleman RA, Ballas ZK, Waldschmidt TJ, Ray NB, LaBrecque DR, Cook BL (2004) T-cell activation after chronic ethanol ingestion in mice. *Alcohol*, 33, 175–181.
 33. Jiménez V, Cardinali DP, Alvarez MP, Fernández MP, Boggio V, Esquifino AI (2005) Effect of chronic ethanol feeding on 24-hour rhythms of mitogenic responses and lymphocyte subset populations in thymus and spleen of peripubertal male rats. *Neuroimmunomodulation*, 12, 357–365.
 34. Siggins RW, Bagby GJ, Molina P, Dufour J, Nelson S, Zhang P (2009) Alcohol exposure impairs myeloid dendritic cell function in rhesus macaques. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 33, 1524–1531.
 35. Edsen-Moore MR, Fan J, Ness KJ, Marietta JR, Cook RT, Schlueter AJ (2008) Effects of chronic ethanol feeding on murine dendritic cell numbers, turnover rate, and dendropoiesis. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 32, 1309–1320.
 36. Fan J, Edsen-Moore MR, Turner LE, Cook RT, Legge KL, Waldschmidt TJ, Schlueter AJ (2011) Mechanisms by which chronic ethanol feeding limits the ability of dendritic cells to stimulate T-cell proliferation. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 35, 47–59.
 37. Heinz R, Waltenbaugh C (2007) Ethanol consumption modifies dendritic cell antigen presentation in mice. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 31, 1759–1771.
 38. Lau AH, Thomson AW, Colvin BL (2007) Chronic ethanol exposure affects *in vivo* migration of hepatic dendritic cells to secondary lymphoid tissue. *Human Immunology*, 68, 577–585.
 39. Joshi PC, Guidot DM (2007) The alcoholic lung: epidemiology, pathophysiology, and potential therapies. *American Journal of Physiology – Lung Cellular and Molecular Physiology*, 292, 813–823.
 40. Brown SD, Gauthier TW, Brown LA (2009) Impaired terminal differentiation of pulmonary macrophages in a Guinea pig model of chronic ethanol ingestion. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 33, 1782–1793.
 41. Karavitis J, Murdoch EL, Gomez CR, Ramirez L, Kovacs EJ (2008) Acute ethanol exposure attenuates pattern recognition receptor activated macrophage functions. *Journal of Interferon and Cytokine Research*, 28, 413–422.

42. Arjona A, Boyadjieva N, Sarkar DK (2004) Circadian rhythms of granzyme B, perforin, IFN- γ , and NK cell cytolytic activity in the spleen: effects of chronic ethanol. *Journal of Immunology*, 172, 2811–2817.
43. Chen CP, Boyadjieva NI, Advis JP, Sarkar DK (2006) Ethanol suppression of the hypothalamic proopiomelanocortin level and the splenic NK cell cytolytic activity is associated with a reduction in the expression of proinflammatory cytokines but not anti-inflammatory cytokines in neuroendocrine and immune cells. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30, 1925–1932.
44. Das SK, Varadhan S, Gupta G, Mukherjee S, Dhanya L, Rao DN, Vasudevan DM (2009) Time-dependent effects of ethanol on blood oxidative stress parameters and cytokines. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*, 46, 116–121.
45. Starkenburg S, Munroe ME, Waltenbaugh C (2001) Early alteration in leukocyte populations and Th1/Th2 function in ethanol-consuming mice. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 25, 1221–1230.
46. Linneberg A, Roursgaard M, Hersoug LG, Larsen ST (2008) Effects of alcohol consumption on the allergen-specific immune response in mice. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 32, 553–556.
47. Happel KI, Rudner X, Quinton LJ, Movassaghi JL, Clark C, Odden AR, Zhang P, Bagby GJ, Nelson S, Shellito JE (2007) Acute alcohol intoxication suppresses the pulmonary ELR-negative CXC chemokine response to lipopolysaccharide. *Alcohol*, 41, 325–333.
48. Zhang P, Bagby GJ, Boé DM, Zhong Q, Schwarzenberger P, Kolls JK, Summer WR, Nelson S (2002) Acute alcohol intoxication suppresses the CXC chemokine response during endotoxemia. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 26, 65–73.
49. Blednov YA, Bergeson SE, Walker D, Ferreira VM, Kuziel WA, Harris RA (2005) Perturbation of chemokine networks by gene deletion alters the reinforcing actions of ethanol. *Behavioural Brain Research*, 165, 110–125.
50. Marcondes MC, Watry D, Zandonatti M, Flynn C, Taffe MA, Fox H (2008) Chronic alcohol consumption generates a vulnerable immune environment during early SIV infection in rhesus macaques. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 32, 1583–1592.
51. Molina PE, McNurlan M, Rathmacher J, Lang CH, Zambell KL, Purcell J, Bohm RP, Zhang P, Bagby GJ, Nelson S (2006) Chronic alcohol accentuates nutritional, metabolic, and immune alterations during asymptomatic simian immunodeficiency virus infection. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 30, 2065–2078.
52. Bagby GJ, Stoltz DA, Zhang P, Kolls JK, Brown J, Bohm RP Jr, Rockar R, Purcell J, Murphey-Corb M, Nelson S (2003) The effect of chronic binge ethanol consumption on the primary stage of SIV infection in rhesus macaques. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 27, 495–502.
53. Lanzke N, Kleinwächter R, Kerschischnik S, Sargsyan L, Groneberg DA, Kamradt T, Liesenfeld O, Krenn V, Sander M, Spies C (2007) Differential effects of ethanol on IFN- γ - and TNF- α -producing splenic T lymphocytes in a murine model of gram-negative pneumonia. *Addiction Biology*, 12, 59–68.
54. Zhang H, Meadows GG (2010) Chronic alcohol consumption enhances myeloid-derived suppressor cells in B16BL6 melanoma-bearing mice. *Cancer Immunology and Immunotherapy*, 59, 1151–1159.
55. Jonsson IM, Verdrengh M, Brisslert M, Lindblad S, Bokarewa M, Islander U, Carlsten H, Ohlsson C, Nandakumar KS, Holmdahl R, Tarkowski A (2007) Ethanol prevents development of destructive arthritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104, 258–263.
56. Hapa O, Cakici H, Gideroğlu K, Ozturan K, Kükner A, Buğdayci G (2009) The effect of ethanol intake on tendon healing: a histological and biomechanical study in a rat model. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 129, 1721–1726.
57. Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM (1997) Wine as a biological fluid: history, production, and role in disease prevention. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 11, 287–313.

58. Magrone T, Jirillo E (2010) Polyphenols from red wine are potent modulators of innate and adaptive immune responsiveness. *Proceedings of Nutrition and Social*, 69, 279–285.
59. Zhang F, Liu J, Shi JS (2010) Anti-inflammatory activities of resveratrol in the brain: role of resveratrol in microglial activation. *European Journal of Pharmacology*, 636, 1–7.
60. Das DK, Mukherjee S, Ray D (2010) Resveratrol and red wine, healthy heart and longevity. *Heart Failure Reviews*, 15, 467–477.
61. Magrone T, Tafaro A, Jirillo F, Amati L, Jirillo E, Covelli V (2008) Elicitation of immune responsiveness against antigenic challenge in age-related diseases: effects of red wine polyphenols. *Current Pharmaceutical Design*, 14, 2749–2757.
62. Percival SS, Sims CA (2000) Wine modifies the effects of alcohol on immune cells of mice. *Journal of Nutrition*, 130, 1091–1094.
63. Watzl B, Bub A, Briviba K, Rechkemmer G (2002) Acute intake of moderate amounts of red wine or alcohol has no effect on the immune system of healthy men. *European Journal of Nutrition*, 41, 264–270.
64. Watzl B, Bub A, Pretzer G, Roser S, Barth SW, Rechkemmer G (2004) Daily moderate amounts of red wine or alcohol have no effect on the immune system of healthy men. *European Journal of Clinical Nutrition*, 58, 40–45.
65. Koob GF (2003) Alcoholism: allostasis and beyond. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 27, 232–243.
66. Crews FT, Nixon K (2009) Mechanisms of neurodegeneration and regeneration in alcoholism. *Alcohol and Alcoholism*, 44, 115–127.

Adres do korespondencji
Artur H. Świergiel
ul. Nowogrodzka 62B m. 31
02-002 Warszawa
swiergiel@yahoo.com
tel. 503 934 080

Otrzymano: 02.07.2012
Przyjęto do druku: 26.02.2013