

ALCOOLUL, METABOLISMUL ȘI IMUNITATEA

ALCOHOL, METABOLISM AND IMMUNITY

Ana **VIȘNEVSCHI**

Doctor în științe medicale, cercetător științific coordonator, Laboratorul Fiziopatologie USMF "N. Testemițanu"

Rezumat

Prezenta revistă a presei are ca scop reflectarea aspectelor contemporane privind metabolismul alcoolului etilic, modificările homeostazice în cazul consumului acut sau cronic al acestuia, precum și rolul metaboliților în patogenia dezvoltării patologiilor ficatului, pancreasului, sistemului nervos central și periferic, sistemului cardiovascular, pulmonar, sistemului digestiv. Hipoglicemia severă este una din complicațiile dramatice rezultată în cadrul intoxicației acute cu etanol și survine la indivizii care și-au epuizat rezervele de glicogen ca urmare a carenței alimentare sau pe fondal de dismetabolisme glucidice preexistente. Hiperglicemia este consecința pancreatitei alcoolice sau a nivelului crescut de catecolamine circulante. Alcoolul împiedică transportul în plasmă a proteinelor destinate exportului, iar acumularea acestora în hepatocit determină distrofii. Etanolul influențează reactivitatea imunologică: abuzul cronic este asociat cu imunosupresie iar intoxicația acută cu alcool scade nivelul mediatorilor proinflamatori. La un consum cronic de alcool crește nivelul de lipolizaharide în sânge care contribuie la activarea celulelor Kupffer. În cadrul consumului excesiv de alcool are loc permeabilizarea barierei intestinale cu translocarea bacteriilor din lumenul intestinal în patul sanguin. Consumul cronic de alcool reduce activitatea citotoxică a celulelor NK. *Concluzii.* 1. Metabolismul alcoolului este un proces complex, cu variații individuale privind absorbția, distribuția și eliminarea acestuia. 2. Alcoolul induce dishomeostazii glucidice, lipidice, protidice cu repercusiuni negative asupra organismului integru. 3. Abuzul cronic de etanol afectează atât imunitatea innăscută cât și imunitatea dobândită.

Summary

Presented literature review reflects some contemporaneous aspects regarding ethylic alcohol metabolism, homeostatic changes in case of acute or chronic consumption of this, as well as the role of its metabolites in pathogenetic mechanism of liver, pancreas, central nervous system, cardiovascular system, pulmonary system and digestive system diseases development. Severe hypoglycemia is one of the most dramatic complications in acute alcohol intoxication and occur in individuals with exhausted glycogen storages as results of alimentary insufficiency or in combination with preexisting carbohydrates dishomeostasias. Hyperglycemia is a result of associated pancreatitis or is due to increased catecholamine level in the blood stream. Alcohol impedes plasma transportation of protein for export and their accumulation in the liver cause dystrophy. Alcohol influences the immunological reactivity; chronic alcohol abuse is associated with immunosuppression and acute alcohol intoxication decrease the proinflammatory mediators level. During a chronic alcohol intake the blood level of lipopolysaccharide is increased that contribute to activation of Kupffer cells. In excessive alcohol intake there is increased permeability of intestinal barrier with translocation of bacteria from intestinal lumen into vascular bed. Chronic alcohol consumption decrease cytotoxic activity of NK cells. *Conclusions.* 1. Alcohol metabolism is a complex process with large individual variations related to absorption, distribution and elimination. 2. Alcohol induces carbohydrates, lipids and protein dishomeostasis with negative effects on the integrative physiologic functions of the body. 3. Long-term ethanol abuse affects both innate and adaptive immunity.

Introducere

Potrivit unui studiu realizat de compania Nielsen referitor la consumul de produse alcoolice pe plan mondial, republica Moldova se regăsește în topul țărilor cu o rată de consum de alcool ridicată pe locul al patrulea, cu o medie de 13,2 litri/cap locuitor matur. Abuzul cronic de alcool reprezintă o problemă medicală majoră cu repercusiuni socio-economice importante [13, 28, 33]. Ciroza hepatică este una din cauzele de bază a decesurilor în populația de vârstă mijlocie, în special la bărbați, rata mortalității fiind direct proporțională cu rata consumului de alcool [23]. Etanolul și metaboliții acestuia provoacă leziuni neurologice, cardiace, pancreatice, determinând și incidența crescută a tumorilor tractului digestiv și respirator. Efectul toxic al etanolului este în relație directă cu nivelul alcoolemiei. În farmacocinetica alcoolului se urmăresc trei procese consecutive: absorbția în stomac și intestinul subțire, distribuția în

organism și metabolizarea cu eliminarea acestuia din organism. Cea mai mare parte a alcoolului este metabolizată în ficat prin convertirea inițială în aldehydă acetică și ulterior în acetate. Atât aldehydă acetică, cât și acetatul sunt responsabili de dezvoltarea diferitor leziuni hepatice în cadrul abuzului cronic de alcool.

Scopul prezentei reviste a presei constă în reflectarea aspectelor contemporane privind metabolismul alcoolului etilic, modificările homeostazice în cazul consumului acut sau cronic al acestuia, precum și rolul metaboliților în patogenia dezvoltării patologiilor ficatului, pancreasului, sistemului nervos central și periferic, sistemului cardiovascular, pulmonar, sistemului digestiv.

Metabolismul alcoolului

Hepatocitele posedă sisteme capabile de a metaboliza etanolul, localizate în trei compartimente celulare diferite: alcool dehidroge-

naza (ADH) localizată în citosol, sistemul microsomal de oxidare a etanolului (SMOE) situat în reticulul endoplasmatic și catalaza, localizată în peroxisomi [7, 16]. Inițial, etanolul este metabolizat spre acetaldehidă, care ulterior, sub acțiunea acetaldehid dihidrogenazei (ALDH), se metabolizează în acetat (Fig. A).

Sistemul alcool dehidrogenazei (ADH)

Alcool dehidrogenaza umană (EC 1.1.1.1) este o metaloenzimă zinc dependentă, codificată pe cinci locusuri diferite a cromozomului 4, fiind reprezentată de șapte izoenzime ADH1-ADH7 [1, 3, 20]. Cu toate acestea, izoenzimele, care participă în procesul de metabolizare a alcoolului se referă la clasele I, II și IV. Izoenzimele din clasa I sunt localizate la nivelul ficatului și constau din de trei subunități: α , β , și γ (ADH1, ADH2 și ADH3) respective, izoenzima din clasa II este reprezentată de ADH4 și este de asemenea localizată la nivel de ficat, izoenzima clasa IV (ADH7) este o formă homodimerică σ localizată în stomac. Clasa III include ADH5 (χ ADH), care posedă o afinitate redusă pentru etanol și, prin urmare, nu participă la procesul de oxidare a acestuia. Unele studii au demonstrat prezența la nivelul ficatului și stomacului a ADH6.

Figura A. Metabolismul hepatic al alcoolului

ADH gastrică

Prezența izoenzimelor ADH din clasa I, III și IV în stomacul uman este deja demonstrată [4, 5]. Nivelul seric de alcool este semnificativ mai redus atunci când alcoolul este administrat pe cale orală, decât în cadrul administrării intravenoase a volumelor egale. Acest fenomen poate fi lămurit prin faptul că metabolizarea etanolului începe la nivelul mucoasei stomacale sub influența izoenzimei σ ADH a alcool dehidrogenazei. ADH gastrică este responsabilă pentru unele particularități etnice și dependente de vârstă în procesul de metabolizare a alcoolului. Izoenzima σ ADH este prezentă la majoritatea populației din Caucaz, în timp ce la populația asiatică această izoenzimă lipsește sau prezintă nivel foarte redus [24, 25, 32]. Diferențe marcante privind nivelul acestei izoenzime au fost raportate la indivizii de sex diferit [6]. Administrarea intravenoasă a alcoolului în doze egale, determină concentrații similare în ser la bărbați și la femei. Din contră, atunci când aceeași doză de etanol se administrează pe cale orală, nivelul alcoolemiei este semnificativ mai mare la femei decât la bărbați, deși această diferență dispăre după vârsta de 50 de ani. Această diferență în valoarea alcoolemiei este determinată de activitatea scăzută la femei a izoenzimelor σ ADH stomacale. În plus, diferențele în procesul de metabolizare a alcoolului la femei și bărbați devin evidente în cadrul alcoolismului cronic. La femeile cu alcoolism cronic nivelul alcoolemiei nu depinde de modul de administrare (orală sau intravenoasă) a alcoolului. Astfel, la femeile alcoolice se apreciază o pierdere totală a barierei gastrice față de alcool. Acest fenomen poate fi unul dintre factorii de bază care cresc susceptibilitatea femeilor față de efectele toxice ale alcoolului. Importanța stomacului în procesul de metabolizare a alcoolului de asemenea este susținută de faptul că utilizarea frecventă a medicamentelor precum aspirina sau antagoniștii H_2 receptorilor scad activitatea ADH gastrice și/ sau cresc viteza de evacuare a conținutului stomacal și respectiv contribuie la creșterea nivelului de alcool în sânge. Aceste, efecte negative sunt mai evidente după consumul de alcool în doze moderate.

Rolul ADH bacteriocolonice în metabolizarea alcoolului

Prezintă interes și calea bacteriocolonică de metabolizare a alcoolului. În cadrul acesteia, etanolul intracolonic este inițial oxidat la acetaldehidă sub acțiunea ADH bacteriene, apoi acetaldehida este oxidată fie de acetaldehid dehidrogenaza mucoasei colonice fie de acetaldehid dehidrogenaza bacteriană la acetat. O parte din acetaldehidă poate fi absorbită în circulația portală și metabolizată în ficat. Această cale bacteriocolonică explică reducerea unora dintre calorile corespunzătoare cantității de alcool ingerat. Datorită activității scăzute a acetaldehid dehidrogenazei din mucoasa colonică, cantități crescute de acetaldehidă pot fi depistate în colon (de fapt cele mai mari cantități de acetaldehidă în timpul metabolismului alcoolului, se pot depista în colon și nu în ficat).

Acetaldehida colonică induce și unele fenomene clinice:

1. 1) diareea asociată consumului de alcool;
2. 2) riscul de polipi colonici și cancer asociate consumului crescut de alcool;
3. 3) poate acționa hepatotoxic, datorită absorbției în circulația portală și metabolizării ei în ficat; în plus ea antrenează și o endotoxină derivată din intestin, care contribuie la hepatotoxicitatea asociată alcoolului.

Calea catalazei de metabolizare a alcoolului

Oxidarea alcoolului în afara sistemului ADH se produce în proporție de 20-50%. Sistemul catalazic detine un rol minor datorită capacității limitate a hepatocitului de a genera H_2O_2 , iar reducerea activității catalazei afectează nesemnificativ procesul de metabolizare a alcoolului.

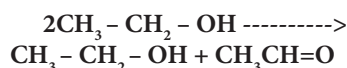
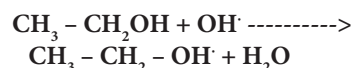
Sistemul microsomal de oxidare a etanolului (SMOE)

Studii experimentale demonstrează că administrarea cronică de etanol produce o creștere a vitezei de metabolizare intrahepatică a acestuia, fără creșterea activității alcooldehidrogenazei. În acest mod s-a pus în evidență un alt nivel subcelular de degradare a etanolului – sistemul microsomal.

În cadrul acestui sistem există două cai distincte de metabolizare: una care utilizează radicalii liberi și se desfășoară în prezența NADPH-ului ca donator de electroni, iar alta, independentă de radicalii liberi și de prezența NADPH-ului, care utilizează pentru metabolizare hidroxidul organic. SMOE utilizează pentru metabolizarea etanolului radicalul hidroxil, NADPH-ul ca donator de electroni (ioni de hidrogen) și citocromul P-50 (implicat în activitatea de detoxifiere a drogurilor). Studii experimentale ale ratei epurării etanolului din sânge prin metabolizarea lui pe calea SMOE, au dovedit o viteză de epurare mult mai mare decât pe calea ADH-ului citoplasmatic.

SMOE viteza de epurare = 10 mM / l

ADH viteza de epurare = 1mM / l



Sursa de radicali liberi (mai ales de $OH \cdot$) este reprezentată de reducerea univalentă a oxigenului molecular cu formarea succesivă a formelor sale reactive: superoxidul, hidroxiradicalul și în final, apa oxigenată.

Modificările metabolice induse de oxidarea etanolului de către ADH

Oxidarea alcoolului este efectuată predominant pe calea alcooldehidrogenazei, care reclamă drept acceptor NADH⁺. Din reacție rezultă un exces de NADH. Reoxidarea acestuia necesită creșterea sintezei acizilor grași, transformarea piruvatului în lactat, creșterea nivelului de glicerofosfat și a sintezei acidului aminolevulinic [36]. Regenerarea NAD este desăvârșită prin translocarea echivalenților reduși din citosol în mitocondrii, unde furnizează echivalenți de H⁺ lanțurilor de transport ai electronilor prin cedarea fosfaților macroergici.

Întârzierea reoxidării NADH duce la scăderea raportului NAD/ NADH, această inversare fiind incriminată în majoritatea dezordinilor metabolice provocate de intoxicația alcoolică. Inversarea raportului NAD/NADH induce proliferarea rețiculului endoplasmatic neted și creșterea nivelului enzimelor microsomale implicate în sinteza trigliceridelor (acilcoenzima A, glicerofosfat aciltransferaza, fosfataza acidă). Acetatul este deviat spre sinteza de acizi grași. Cercetări în vivo, pe ficatul de soareci au demonstrat existența unui șunt al acizilor grași în trigliceride, cu reducerea formării de fosfolipide.

La concentrații mari, de peste 1,1 g‰, oxidarea alcoolului determină producerea unui exces de acetaldehidă, substanță de o mare toxicitate. Catabolizarea acetaldehidei se face predominant în mitocondrii, rata de metabolizare fiind mai redusă decât a alcoolului. Nivelul acetaldehidemiei scade prompt când concentrația alcoolului în sânge ajunge sub 1g‰. Acest efect este mai evident în intoxicația cronică cu alcool față de cea acută, evocând implicarea SMOE. Acetaldehida provoacă leziuni mitocondriale, care în continuare vor împiedica metabolizarea acetaldehidei (cerc vicios). Producerea de acetaldehidă crește, iar conversia la acetat este redusă. Hidrogenul este utilizat la convertirea acidului piruvic la acid lactic, care va fi produs în exces. Hiperlactacidemia conduce la acidoză metabolică, precum și la o creștere a nivelului seric de acid uric. Scăderea globală a cantității de acid piruvic la nivelul căii de metabolizare a glucozei duce la hipoglicemie.

Acetaldehida este implicată în producerea leziunilor patomonice hepatitei alcoolice: condensarea proteinei intracelulare, care determină distrucția structurilor microtubulare și tumefierea hepatocitelor. Aceste leziuni sunt responsabile de dezvoltarea procesului de necroza și a inflamației, prezente în cadrul hepatitelor alcoolice acute.

Inversarea raportului NAD/NADH induce de asemenea creșterea disponibilității de glicerofosfat, principalul factor responsabil de esterificarea acizilor grași. În procesul de oxidare a alcoolului, prin modificarea potențialului de oxidoreducere, echilibrul dintre glicerolfosfat/ dihidroxiaceton-fosfat este deplasat în favoarea compusului redus. Sinteza trigliceridelor crește paralel cu creșterea nivelului de glicerofosfat. Sau studiat efectele alcoolului asupra sintezei de trigliceride cu ajutorul glicerolului marcat și s-a demonstrat formarea dublă sau triplă a trigliceridelor, în timp ce cantitatea de fosfolipide rămâne neinfluențată. Concomitent cu creșterea sintezei de trigliceride, scade nivelul acizilor grași liberi din plasma sanguină.

Anumiți echivalenți de H⁺ sunt transferați în mitocondrii prin intermediul diferitor mecanisme de transport. Datorită reducerii activității ciclului Krebs, mitocondriile vor utiliza echivalenții H⁺ proveniți din oxidarea alcoolului și nu pe cei rezultați din oxidarea acizilor grași în cadrul ciclului Krebs. În acest fel, acizii grași, care în mod normal reprezintă principala

sursă de energie pentru ficat, sunt înlocuiți de alcool. Reducerea oxidării acizilor grași sub acțiunea alcoolului a fost demonstrată pe secțiuni de ficat, pe ficat perfuzat și pe hepatocite izolate și poate fi explicată prin blocarea beta-oxidării acizilor grași. Din oxidarea alcoolului rezultă cantități importante de acetat, care ar putea fi convertite în corpi cetoni de către ficat. În plus, blocarea ciclului Krebs poate contribui la supraproducerea de acetyl-CoA, care provine din oxidarea acizilor grași. Creșterea nivelului de NADH și scăderea piruvatului conduc la dezvoltarea cetoacidozei datorită creșterii nivelului de hidroxibutirat. Dacă raportul hidroxibutirat/ acetoacetat în condiții normale este egal cu unu, la etilici acesta crește la valoarea doi.

Oxidarea alcoolului interferează, de asemenea, cu metabolismul glucidic determinând blocarea metabolismului galactozei și mai ales blocarea neoglucozezei protidice. Aceste perturbări sunt implicate în producerea hipoglicemiei la etilici. Hipoglicemia severă este una dintre complicațiile dramatice intoxicației acute cu alcool și se datorește cel puțin în parte, blocării neoglucozezei hepatice drept consecință a inversării raportului NAD/NADH. Hipoglicemia survine cu predilecție la indivizii care și-au epuizat rezervele de glicogen ca urmare a carențelor alimentare sau la care preexistau dismetabolisme glucidice. Sunt descrise și hiperglicemii atribuite pancreatitelor de origine alcoolică sau creșterii nivelului catecolaminelor circulante. Perturbările în toleranța glucozei s-ar putea datora și scăderii utilizării periferice a glucozei.

Implicarea alcoolului în metabolismul proteic hepatocitar este similară acțiunii asupra metabolismului lipidic. În stadiile precoce, proteinele se acumulează în hepatocit, iar creșterea cantității de proteine solubile este însoțită de retenție hidrică. Alcoolul împiedică transportul în plasmă a proteinelor destinate exportului și abolește sinteza mitocondrială a acestora.

Influența etanolului asupra reactivității imunologice

Abuzul cronic de etanol este asociat cu imunosupresie, persoanele care consumă abuziv alcool sunt mai puțin rezistente față de infecțiile de origine bacteriană sau virală [18]. La alcoolici de asemenea este crescută incidența maladiilor cardiovasculare (cardiomiopatii, hipertensiune arterială, infarct miocardic) și a sindromului de detresă respiratorie a adultului [17]. Abuzul cronic de alcool poate conduce la dezvoltarea leziunilor hepatice toxice, care în 20% cazuri rezultă în ciroză hepatică [19, 38]. De menționat faptul că intoxicația acută ocazională cu etanol crește riscul apariției afecțiunilor cardiovasculare, iar consumul moderat de etanol (15- 45 gr/24 ore) exercită efecte pozitive asupra organismului, manifestate prin descreșterea ratei patologiilor cardiovasculare, scăderea riscului dezvoltării demenței și a maladiei Alzheimer la persoanele în etate [17].

Studiile epidemiologice privind studiul consecințelor etanolului asupra organismului au demonstrat că unul din factorii-cheie, care determină efectele pozitive sau negative, este nivelul alcoolemiei. Consumul alcoolului în doze mici poate provoca starea de anxietate și tensiune a organismului, dozele mari de alcool provoacă depresie profundă a sistemului nervos central.

Efectele etanolului asupra răspunsului inflamator

Inflamația este reacția de răspuns a organismului la leziune și reprezintă prima linie de apărare împotriva microorganismelor patogene.

Abuzul cronic de etanol afectează atât imunitatea înăscută, cât și imunitatea dobândită. Spre exemplu, intoxicația acută cu etanol este asociată cu scăderea producerii de mediatori proinflamatori, iar abuzul cronic de alcool induce nivel crescut de citokine proinflamatorii, cum ar fi factorul necrozei tumorale (TNF), interleukinele 1 și 6 (IL-1; IL-6) [14, 18, 26].

Mai multe studii efectuate *in vivo* și *in vitro* demonstrează că alcoolul utilizat în doze mari inhibă producerea de citokine proinflamatorii ca răspuns la acțiunea componentelor microbiene. Etanolul inhibă sinteza de TNF și IL-1 β de către macrofagii alveolari, indusă de lipopolisaharidele microbiene [10, 21]. În cadrul expunerii acute a organismului la doze mari de etanol are loc atenuarea răspunsului inflamator, dar totuși acest tip de consum al alcoolului este asociat cu un risc crescut de dezvoltare a unor boli de origine inflamatorie. Acest efect paradoxal poate fi determinat de inducerea sintezei proteinelor fazei acute (care sunt marcheri ai reacției inflamatorii) în cadrul consumului etanolului în doze exagerate. La populația umană, cel mai redus nivel al proteinelor fazei acute este apreciat la persoanele care utilizează etanol în doze moderate; pe când persoanele care nu utilizează alcool și cei care fac abuz de alcool prezintă un nivel crescut al acestor marcheri proinflamatori [2, 29].

În afara efectelor exercitate asupra nivelului de citokine, etanolul de asemenea tulbură producerea mediatorilor inflamatori nonproteici, în particular sinteza metaboliților acidului arahidonic [15, 35]. În cadrul intoxicației acute cu etanol la șobolani s-a observat o creștere a nivelului metaboliților acidului arahidonic. Nivel crescut al prostaglandinei E₂ (PGE₂) a fost determinat la stimularea cu etanol a monocitelor umane. Efectele biologice relevate de creșterea nivelului PGE₂, apreciate la alcoolici, se manifestă prin scăderea funcției fagocitare a monocitelor, scăderea producerii de citokine precum și proliferarea T limfocitelor.

Corelația dintre consumul cronic de alcool și incidența infecțiilor pulmonare este deja stabilită [34]. Mecanismele care determină creșterea riscului dezvoltării infecțiilor pulmonare implică tulburarea funcțiilor macrofagilor alveolari, manifestată prin creșterea nivelului de specii reactive ale oxigenului cu scăderea nivelului de glutatation în fluidul epitelial [12, 22]. În afară de aceasta, etanolul poate afecta aparatul mucociliar al sistemului respirator. Mișcarea constantă a cililor aparatului mucociliar joacă un rol esențial în procesul de epurare a căilor aëroconductorii. S-a demonstrat că etanolul exercită efect bifazic asupra mobilității cilare, concentrațiile joase ale alcooliei (0.01%- 0.1%) cresc motilitatea cililor, iar concentrațiile mari de etanol (2%) scad motilitatea acestora. Deci, expunerea organismului la nivele moderate de etanol poate augmenta, iar abuzul de etanol poate reduce procesul de epurare mucociliară.

Efectului proinflamator al etanolului utilizat cronic este confirmat prin dezvoltarea la persoanele respective a leziunilor hepatice, patogenia cărora are la bază reacția inflamatorie. Celulele Kupffer – macrofagii rezidenți din ficat – servesc ca sursă majoră de mediatori proinflamatori (TNF și specii reactive de oxigen). Acești mediatori sunt implicați în procesul de moarte celulară, inflamație și fibroză hepatică. În cadrul abuzului cronic de alcool crește nivelul de lipopolizaharide (LPS) în sânge, care contribuie la activarea celulelor Kupffer [8]. Bacteriile prezente în lumenul ileonului și în colon prezintă sursa potențială de lipopolizaharide în sânge. În condiții normale LPS nu penetrează epiteliul intestinal, dar în cadrul

consumului excesiv de etanol are loc permeabilizarea barierei intestinale cu translocarea bacteriilor din lumenul intestinal în patul sanguin. Odată pătrunse în sânge, lipopolizaharidele bacteriene activează celulele Kupffer care secretă TNF, IL-1, IL-6 și chemokine. Aceste molecule cresc permeabilitatea sinusoidelor hepatice și contribuie la emigrarea leucocitelor polimorfonucleare.

Celulele NK (natural killer) reprezintă circa 15% din totalul limfocitelor sanguine. Ele derivă din măduva osoasă și au origine comună ca și celulele T. Din punct de vedere morfologic, celulele NK sunt mari, granulate, având citoplasma mai bogată decât celelalte limfocite cu granulații azurofile. Celulele NK nu au nici unul din receptorii de antigen caracteristici limfocitelor T sau B și de aceea sunt numite celule „nule”. Celulele NK au viața scurtă și reprezintă o linie importantă, primordială în evoluție, cu rol esențial în mecanismele de apărare înăscută a organismului: sunt active în respingerea grefelor și a celulelor modificate sub raport genetic. Funcția celulelor NK este de a recunoaște și a liza anumite celule tumorale și celule infectate cu virusuri. Acțiunea definitorie a celulelor NK este citotoxicitatea.

Atât consumul ocazional în doze mari cât și consumul cronic de etanol scad activitatea citotoxică a celulelor NK. În plus, consumul cronic de alcool reduce numărul celulelor NK. Scăderea reactivității imune mediate de celulele NK în cadrul alcoolismului cronic poate explica incidența crescută a cancerului la alcoolici. Celulele NK activate sunt implicate în reducerea fibrozei hepatice prin distrugerea celulelor stelate care produc colagen în ficat [30].

Etanolul și fagocitoza

Un alt component de bază al imunității înăscute este abilitatea celulelor fagocitare de a fagocita și a prezenta antigenul celulelor T. Atât consumul ocazional, cât și consumul cronic de alcool afectează potențialul fagocitar și abilitatea celulelor prezentatoare de antigen de a expresa antigenul și moleculele costimulatorii pe suprafața lor [9, 27]. Studii experimentale au demonstrat efectul imunomodulator al etanolului asupra procesului de fagocitoză. Investigațiile recente au aprofundat cunoștințele despre efectul etanolului asupra fagocitozei. Administrarea intratraheală a endotoxinelor (LPS) induce procesul de migrare și activare a polimorfonuclearilor, precum și activarea macrofagilor alveolari. Studiile efectuate de Zhang et. al. arată că în cadrul intoxicației acute cu etanol are loc nu numai inhibiția procesului de migrare a neutrofilelor, dar și blocarea procesului de activare a acestora, manifestată prin diminuarea expresiei CD11b. Aceste studii denotă că etanolul inhibă producerea peroxidului de hidrogen de către macrofagii alveolari. Datele complementare arată că expunerea acută la alcool scade expresia receptorilor CD11b/c, CD18 pe suprafața fagocitelor indusă de endotoxine. Unele studii experimentale efectuate, demonstrează un răspuns celular specific în cadrul expunerii la etanol. După trei ore de la administrarea alcoolului la animale s-a observat o amplificare a chemotaxiei și eliberarea de superoxid de către neutrofilele circulante. Din contra, aceeași perioadă de expunere la alcool scade eliberarea superoxidului și chemotaxia celulelor Kupffer. Ingestia cronică de etanol scade atât viabilitatea cât și capacitatea fagocitară a macrofagilor alveolari. Acest fenomen de atenuare a activității fagocitare a macrofagilor alveolari poate contribui la creșterea riscului dezvoltării proceselor inflamatorii în pulmoni.

Concluzii

1. Metabolismul alcoolului este un proces complex, cu variații individuale privind absorbția, distribuția și eliminarea acestuia.

2. Alcoolul induce dishomeostazii glucidice, lipidice, protidice cu repercusiuni negative asupra organismului integru.

3. Abuzul cronic de etanol afectează atât imunitatea înăscută, cât și imunitatea dobândită.

Bibliografie

1. AGARWAL D. P., Genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes, *Pathol Biol* 49 (2001), pp. 703–709.
2. AVERINA M., NILSSEN O., ARKHIPOVSKY V. L., KALININ A. G. BROX, J. C-reactive protein and alcohol consumption: is there a U-shaped association? Results from a population-based study in Russia. The Arkhangelsk study, *Atherosclerosis* 188 (2006), pp. 309–315.
3. BOSRON W. F., EHRIG T., LI T-K. Genetic factors in alcohol metabolism and alcoholism. *Sem Liver Dis* 1993; 13: 126-135.
4. BORRAS E., COUELLE C., ROSELL A., FERNANDEZ-MUIXI F., BROCH M., CROSAS B., HJELMQVIST L et al. Genetic polymorphism of alcohol dehydrogenase in europeans: The ADH2*2 allele decreases the risk for alcoholism and is associated with ADH3*1. *Hepatology* 2000; 31: 984-989.
5. BLASCO C., CABALLERÍA J., PARÉS A., LLIGOÑA A., DEULOFEU R., LLUIS J., CABALLERÍA L., et al. Genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes do not influence the development of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2002; 36 (suppl 1): 143.
6. BARAONA E., ABITTAN C. S., DOHMEN K., MORETTI M., POZZATO G., CHAYES Z. W., SCHAEFER C., LIEBER C. S., Gender differences in pharmacokinetics of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 502-507.
7. ZAKHARI, S. Overview: how is alcohol metabolized by the body? *Alcohol. Res. Health* 2006; 29, 245–254.
8. BAUTISTA A. P., Chronic alcohol intoxication primes Kupffer cells and endothelial cells for enhanced CC-chemokine production and concomitantly suppresses phagocytosis and chemotaxis. *Front. Biosci.* 7 (2002), pp. a117–a125.
9. BLANDER J. M., Coupling Toll-like receptor signaling with phagocytosis: potentiation of antigen presentation. *Trends Immunol.* 28 (2007), pp. 19–25.
10. BOE D.M., NELSON S., ZHANG P., QUINTON L. and BAGBY G.J., Alcohol-induced suppression of lung chemokine production and the host defense response to *Streptococcus pneumoniae*. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 27 (2003), pp. 1838–1845.
11. BRODIE M.S., SCHOLZ A., WEIGER T.M. and DOPICO A.M., Ethanol interactions with calcium-dependent potassium channels. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 31 (2007), pp. 1625–1632.
12. BROWN L. A., PING X. D., HARRIS F. L. and GAUTHIER T. W., Glutathione availability modulates alveolar macrophage function in the chronic ethanol-fed rat. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 292, 2007, pp. L824–L832.
13. CALABRESE E. J. and BALDWIN L. A., Ethanol and hormesis. *Crit. Rev. Toxicol.* 33, 2003, pp. 407–424.
14. DAI Q. and PRUETT S.B., Ethanol suppresses LPS-induced Toll-like receptor 4 clustering, reorganization of the actin cytoskeleton, and associated TNF-alpha production. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 30, 2006, pp. 1436–1444.
15. DOLGANIUC A., BAKIS G., KODYS K., MANDREKAR P. and SZABO G., Acute ethanol treatment modulates Toll-like receptor-4 association with lipid rafts. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 30, 2006, pp. 76–85.
16. GINTER E., SIMKO V. Alcoholism: recent advances in epidemiology, biochemistry and genetics. *Bratisl Lek Listy.* 2009;110(5):307-11.
17. GIGLEUXI., GAGNON J., ST-PIERRE A., CANTIN B., DAGENAIS G.R. and MEYER F. et al., Moderate alcohol consumption is more cardioprotective in men with the metabolic syndrome. *J. Nutr.* 136, 2006, pp. 3027–3032.
18. GORAL JOANNA, KARAVITIS JOHN, KOVACS ELIZABETH J., Exposure-dependent effects of ethanol on the innate immune system. *Alcohol, Volume 42, Issue 4, June 2008, p.237-247.*
19. HINES I.N. AND WHEELER M. D., Recent advances in alcoholic liver disease III. Role of the innate immune response in alcoholic hepatitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 287, 2004, pp. G310–G314.
20. JORNVALL H., HÖÖG J-A. Nomenclature of alcohol dehydrogenases. *Alcohol* 1995; 30: 153-161.
21. JOSHI P. C., APPLEWHITE L., RITZENTHALER J. D., ROMAN J., FERNANDEZ A. L. and EATON D. C. et al., Chronic ethanol ingestion in rats decreases granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptor expression and downstream signaling in the alveolar macrophage. *J. Immunol.* 175, 2005, pp. 6837–6845.
22. KOOP, D. R. Alcohol metabolism's damaging effects on the cell: a focus on reactive oxygen generation by the enzyme cytochrome P450 2E1. *Alcohol. Res. Health* 2006; 29, 274–280.
23. LIEBER C. S. Ethanol metabolism, cirrhosis and alcoholism. *Clin. Chim. Acta* 1997; 257: 59-84.
24. LI T-K., YIN S-J., CRABB D, O'CONNOR S., RAMCHANDANI VA. Genetic and environmental influences on alcohol metabolism in humans. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 136-144.
25. LI T-K. Pharmacokinetics of responses to alcohol and genes that influence alcohol drinking. *J Stud Alcohol* 2000; 61: 5-12.
26. MITZI G., B. CHENG, R. FAN and S. PRUETT. The role of stress mediators in modulation of cytokine production by ethanol. *Toxicology and Applied Pharmacology, Volume 239, Issue 1, 15 August 2009, Pages 98-105.*
27. OAK S., MANDREKAR P., CATALANO D., KODYS K. and SZABO G., TLR2- and TLR4-mediated signals determine attenuation or augmentation of inflammation by acute alcohol in monocytes. *J. Immunol.* 176, 2006, pp. 7628–7635.
28. O'BRIEN M. JR., LU B., ALI N.A., MARTIN G. S., ABEREGG S. K. and MARSH C. B. et al., Alcohol dependence is independently associated with sepsis, septic shock, and hospital mortality among adult intensive care unit patients. *Crit. Care Med.* 35, 2007, pp. 345–350.
29. PRUETT B. S. and PRUETT S. B., An explanation for the paradoxical induction and suppression of an acute phase response by ethanol. *Alcohol* 39, 2006, pp. 105–110.
30. RADAIEVA S., SUN R., JARUGA B., NGUYEN V. T., TIAN Z. and GAO B., Natural killer cells ameliorate liver fibrosis by killing activated stellate cells in NKG2D-dependent and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-dependent manners. *Gastroenterology* 130, 2006, pp. 435–452.
31. SAEED R. W., VARMA S., PENG T., TRACEY K. J., SHERRY B. and METZ C.N., Ethanol blocks leukocyte recruitment and endothelial cell activation in vivo and in vitro. *J. Immunol.* 173, 2004, pp. 6376–6383.
32. SHEN Y. C., FAN J. H., EDENBERG H. J., LI T-K, CUI Y-H, WANG Y-E et al. Polymorphism of ADH and ALDH genes among four ethnic groups in China an effects upon the risk for alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21: 1272-1277.
33. SIMPURA J. Trends in alcohol consumption in EU countries. in Peters TJ de. *Alcohol misuse: An European perspective.* Amsterdam, Harwood Academic Publishers, 1996: 1-22.
34. SISSON J. H., Alcohol and airways function in health and disease. *Alcohol* 41, 2007, pp. 293–307.
35. SZABO G., DOLGANIUC A., DAI Q. and PRUETT S. B., TLR4, ethanol, and lipid rafts: a new mechanism of ethanol action with implications for other receptor-mediated effects. *J. Immunol.* 178, 2007, pp. 1243–1249.
36. THIELE, G. M. et al. The chemistry and biological effects of malondialdehyde- acetaldehyde adducts. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2001; 25, 2185–2245.
37. WHITFIELD J. B. Alcohol and gene interactions. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43(5):480-7.
38. ZENG T, XIE KQ. Ethanol and liver: recent advances in the mechanisms of ethanol-induced hepatosteatosis. *Arch Toxicol.* 2009 Jul 9.
39. ZHANG P., G. J. BAGBY, M. XIE, D. A. STOLTZ, W. R. SUMMER and S. NELSON, Acute ethanol intoxication inhibits neutrophil beta2-integrin expression in rats during endotoxemia. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 22 (1998), pp. 135–141.