# Pszichoaktív szerek hatása az immunrendszerre I.

RAFFAI GELLÉRT

**Absztrakt: Tanulmánysorozatomban a pszichoaktív szerek és az immunrendszer kapcsolatát szeretném bemutatni. Az immunrendszer rövid áttekintése után sorra veszem a legális és illegális pszichoaktív szerek immunrendszerre gyakorolt hatását. Jelen tanulmányban a binge drinking, a mérsékelt és a krónikus alkoholfogyasztás hatásairól van szó. Fontos konklúzió, hogy az alkohol rohamszerű és krónikus fogyasztása súlyos hatással van az immunrendszerre és a mikrobiómra, valamint csökkenti az immunrendszer védekezőképességét bakteriális és virális fertőzések esetén. Ezzel együtt a mérsékelt alkoholfogyasztásnak lehetnek bizonyítottan pozitív hatásai.**

**Kulcsszavak: immunrendszer, pszichoaktív szer, etanol**

## Az immunrendszerről dióhéjban

Hogy megértsük a pszichoaktív szerek immunrendszerre gyakorolt hatását, először érdemes röviden megismerkednünk az immunrendszerünk felépítésével, működésével és pár fontosabb alapfogalommal. A biológiában a szervezet kórokozókkal (baktériumok, vírusok, gombák, férgek), káros hatásokkal, mérgekkel szembeni védettségét jelöli az immunitás kifejezés. Immunrendszerünk éjjel-nappal védi szervezetünket a kórokozóktól és távolítja el a daganatos sejteket. Működése fel sem tűnik az átlagembernek, azonban ha valaki immunrendszer nélkül születik vagy károsodik az immunrendszerének működése, megnő az olyan fertőzések és daganatok kialakulásának az esélye, melyektől a szervezet normális esetben meg tudja védeni magát. Immunrendszerünknek azonban megvan a „sötét oldala” is. „Túlműködése” esetén a szervezet saját sejtjeit, szöveteit ismeri fel idegenként és támadja meg, ilyenkor beszélünk autoimmun betegségekről. Allergia esetén pedig az ártalmatlan allergéneket (pl. macskaszőr, pollen) téveszti össze az immunrendszerünk egy parazita „támadásával”.

Az immunrendszerünk a testünkben mindenhol jelen van. Immunszerveket és immunsejteket különböztetünk meg. A vérkép kapcsán is ismerős fehérvérsejtek vagy leukociták az elsődleges nyirokszervekben, a csontvelőben és a csecsemőmirigyben fejlődnek és érnek. A másodlagos nyirokszervekből – ilyen például a nyirokcsomó vagy a lép - indul harcba az immunrendszer fertőzés esetén. Jó példa erre a tapintható, megnagyobbodott nyirokcsomó fertőzés esetén. A legtöbb fehérvérsejt azonban ott található meg, ahol a testünk a külvilággal érintkezik, tehát

ahol lehetőség van a kórokozók bejutására a levegővel vagy a táplálékkal, azaz a bőrben, a bélrendszerben, a légzőrendszerben. A fehérvérsejtek a nyirokerek és a véráram útján közlekednek a fertőzés helyszíne és a nyirokszervek között.

Az immunrendszerünknek két „ágát" különböztetjük meg. A veleszületett vagy természetes immunitás sejtjei, elemei már embrionális korban megjelennek és utána folyamatosan jelen vannak a szervezetben. A veleszületett immunitás evolúciósan konzervált mintázatfelismerő receptorokat használ a kórokozókra jellemző struktúrák felismerésére és azonnali reakciót tesz lehetővé velük szemben. Azonban a válasz kimeríthető, mivel a veleszületett immunitás sejtjeinek száma csak kis mértékben nő meg fertőzés során, továbbá memória sem alakul ki. A veleszületett immunitás sejtjeihez soroljuk a granulocitákat, a dendritikus sejteket, a monocitákat, a makrofágokat, az NK (természetes ölő) sejteket. Nem sejtes elemei közé pedig az antimikrobiális fehérjék, enzimek, vagy peptidek és a komplement rendszer tartozik. A neutrofilek és a makrofágok a kórokozók bekebelezésére képesek, a természetes ölő sejtek a vírussal fertőzött vagy daganatosan átalakult sejteket pusztítják el, a dendritikus sejtek pedig az immunrendszer „őrszemei", a veleszületett és az adaptív immunválasz összekötői.

A veleszületett immunitással szemben az adaptív vagy szerzett immunitás sokkal specifikusabb választ tesz lehetővé antigén (minden olyan anyag, melyet az adaptív immunrendszer felismer) felismerő receptorai révén. Lassabb, mint a veleszületett immunitás, mivel sejtjeinek (a T- és B-limfociták) idő kell az osztódáshoz. A B-limfociták úgynevezett antitesteket termelnek, melyek a kórokozókat megjelölve elősegítik, hogy az immunrendszer elpusztíthassa őket. A segítő T-sejtek segítik a B-sejtek antitest termelését, ezenkívül hatásukra a makrofágok hatékonyabban pusztítják el a patogéneket. Az ölő T-sejtek az NK sejtek mellett az immunrendszer „terminátorai". Megölnek minden vírussal fertőzött vagy daganatosan transzformált sejtet. Az adaptív immunválasz során memória sejtek is kialakulhatnak, így amikor a szervezet legközelebb találkozik ugyanazzal a kórokozóval már sokkal hatékonyabban és gyorsabban reagál rá. A veleszületett és az adaptív immunitás szoros együttműködésben, egymás mechanizmusait támogatva működik.

Érdemes még áttekintenünk a citokinek fogalmát. A citokinek olyan hírvivő anyagok, melyet az immunsejtek termelnek működésük során és lehetővé teszik a sejtek közötti hatékony kommunikációt. Az interleukinek (IL) onnan kapták nevüket, hogy leukociták között hatnak, az I-es típusú interferonok (IFN) a vírusok elleni immunválaszban játszanak fontos szerepet, szó szerint „közbelépnek" (interfere), a kemokinek az immunsejtek vándorlását irányítják. Hatásuk szerint beszélhetünk gyulladási (pro-inflammatórikus) és gyulladás gátló (anti-inflammatórikus) citokinekről. Rendkívül fontos, hogy egyensúlyuk megtartott legyen, ha ez felborul, betegségek kialakulásának nyújthat táptalajt. Az immunválasz elején a gyulladási citokinek vannak túlsúlyban, melyek lehetővé teszik a hatékony immunválaszt és a kórokozó eltávolítását. Az immunválasz vége felé azonban a gyulladás gátló citokineknek nő meg a szintje, melyek az immunreakciót leállítják és így megakadályozzák a saját szövetek sérülését.

Végül a gyulladás fogalmát szükséges még áttekinteni. A gyulladás az immunrendszer lokális, nem specifikus válasza egy fertőzésre vagy szöveti sérülésre /irritációra, melynek feladata a fertőzés kontroll alatt tartása. Klasszikus tünetei a duzzanat (tumor), vöröses szín (rubor),

fájdalom (dolor), melegség (calor) és az adott szerv funkciójának kiesése (functio laesa). A gyulladás során aktivált sejtek olyan gyulladási citokineket termelnek, melyek nem csak lokálisan hatnak, hanem eljuthatnak az agyba, májba és a csontvelőbe is. Így felelősek a láz és a betegség viselkedés kialakításáért, továbbá megnövelik a máj antimikrobiális fehérje termelését és a csontvelőből mozgósítják a leukocita raktárakat (Nicholson, 2016).

## Az etanol dózisfüggő hatásai

Jelen tanulmányban a köznyelvben alkoholként ismert etanol immunmoduláló hatását mutatom be. Az alkohol fogyasztását szorongásoldó hatása miatt élvezzük; azonban addiktív tulajdonságai krónikus, túlzott alkoholfogyasztáshoz végül alkoholbetegséghez vezethetnek. Az alkohol nem csak az idegrendszerre és így a viselkedésre hat, számos más szervrendszert is érint, például az immunrendszert. Rendkívül sok tanulmány bizonyítja, hogy az alkoholfogyasztás mind a veleszületett, mind az adaptív immunitást befolyásolja emberekben, és állatmodellekben egyaránt. Amikor az alkohol immunrendszerre gyakorolt hatását tárgyaljuk, érdemes megkülönböztetni a behatás időtartamát, azaz a fogyasztás gyakoriságát. A tanulmányban a mérsékelt, a krónikus és az akut, egyszeri nagy dózisú alkoholfogyasztás (binge drinking) hatásait fogjuk részletezni. Az italokat sokféleségük miatt "egységekként" szokás meghatározni: 1 egység egyenlő 8-12 gramm alkohollal. Ez az a mennyiség, amennyit egy átlagos ember mája egy óra alatt képes lebontani. Egy egységnyi alkohol van átlagosan 2 cl égetett szeszesitalban, 1dl borban vagy 2 dl sörben.

Mérsékelt alkoholfogyasztás alatt az amerikaiakra vonatkozó étrendi irányelvek alapján nőknél legfeljebb napi 1 egység italt, férfiaknál pedig legfeljebb napi 2 egység italt értünk. A mértéktelen (binge drinking) alkoholfogyasztás nők számára 4 egység ital, a férfiak számára pedig 5 egység ital 2 órán belüli elfogyasztását jelenti. Nagyivásról, vagyis nagymértékű alkoholfogyasztásról beszélünk, ha mértéktelen alkoholfogyasztás történt az elmúlt 30 nap legalább öt napján (Barr és mtsai, 2016). Érdekes módon, egy J alakú görbe írja le jól az alkohol emberi egészségre gyakorolt hatását. A könnyű és mérsékelt alkohol fogyasztóknál a legalacsonyabb a halálozás kockázata, míg az absztinenseknél és a nagyivóknál a legnagyobb kockázat (Di Castelnuovo és mtsai, 2006). A mérsékelt alkoholfogyasztás a szív- és érrendszeri betegségek kockázatának csökkenésével jár, továbbá úgy tűnik, hogy immunstimuláló hatást is kifejt in vitro és in vivo vizsgálatokban (Romeo és mtsai, 2007), míg a mértéktelen alkoholfogyasztás a májcirrózis, magas vérnyomás, stroke, 2-es típusú cukorbetegség, rák és károsodott immunfunkciók fokozott kockázatával jár. Bizonyított, hogy a krónikus alkoholfogyasztás (vagyis a kialakult alkoholfüggőség, amikor az alkohol iránti vágy sóvárgást, hiánya pedig megvonási tüneteket okoz) legyengíti az immunrendszert, ez pedig virális és bakteriális fertőzésekre, valamint daganatos megbetegedések kialakulására hajlamosíthatja a fogyasztót. Így általában a súlyos, krónikus alkoholistákat legyengült immunrendszerű egyéneknek tekintjük (Barr és mtsai, 2016). Nem csak a krónikus alkoholfogyasztás, hanem még az egyszeri alkohol mámoros, rohamivós epizód is befolyásolhatja az immunválaszt (Afshar és mtsai, 2014).

## Az etanol metabolizmusa, biológiai hatásai

Az etanol zsírokban és vízben egyaránt jól oldódó, kisméretű molekula, könnyen átjut a sejtmembránon. Az etanol elsősorban a májban metabolizálódik az alkohol-dehidrogenáz (ADH) enzim segítségével. Az ADH a sejtben található NAD (nikotinamid-adenin-dinukleotid molekula) segítségével acetaldehiddé oxidálja az etanolt, miközben NADPH keletkezik a reakció során. Fontos megjegyezni, hogy az ADH enzim alig indukálható és hamar telíthető, bár ez végzi az etanol átalakításának nagy részét. A citokróm P450 2E1 (CYP2E1) enzim túlnyomórészt a mikroszómákban van jelen. Ez az enzim is acetaldehiddé alakítja az alkoholt, miközben oxigént és NADPH-t használ fel. Normál esetben ez az enzim végzi az átalakítás 1/3-át, míg krónikus alkoholistákban megnő az expressziója és az alkohol 2/3-át bontja el. Az acetaldehidet ezután a mitokondriumokban található acetaldehid-dehidrogenáz (ALDH) enzim tovább alakítja acetáttá (ecetsavvá) NAD és víz felhasználásával. Ezután acetil-Koenzim A keletkezik belőle, mely reakciót az acetil-KoA-szintetáz enzim katalizálja. Az acetil-KoA a véráramba kerül és az agyba, szívbe, vázizomba szállítódik el. Miután a sejtek felvették, belép a citrátkörbe, vagy lipidek (zsírsavak, koleszterin), illetve ketontestek szintetizálódnak belőle.

Az acetaldehid az alkohol metabolizmus toxikus átmeneti terméke, mely hozzájárul a szövetkárosodás és az alkoholfüggőség kialakulásához. Az acetaldehid és lipid peroxidációs származéka a malondialdehid (MDA) rendkívül reakcióképes vegyületek. Képesek fehérjékhez kötődni és így úgynevezett fehérje adduktumokat létrehozni, melyeket malondialdehid-acetaldehid adduktumoknak (MAA) nevezünk. Az MMA-k rendkívül mérgező és immunválaszt kiváltó anyagok, melyek kulcsfontosságú szerepet játszanak az érelmeszesedés és a májkárosodás indukciójában, továbbá az immunrendszert is aktiválják és így olyan antitestek képződnek, amelyek tovább fokozzák a májgyulladást és hegesedést. Ezenkívül az etanol CYP2E1 általi oxidációja reaktív oxigén gyökök (ROS) képződéséhez is vezet. A reaktív oxigén gyökök rendkívül agresszív molekulák, emelkedett szintjük jelentős oxidatív stresszt jelent a sejtek számára és így elősegítik a rák, az érelmeszesedés, a cukorbetegség és gyulladások kialakulását. Az agyban a CYP2E1 és a kataláz enzim is képes metabolizálni az alkoholt. A kataláz a peroxiszómákban található meg, és hidrogén-peroxid segítségével az alkoholt vízzé és acetaldehiddé oxidálja. Az alkohol katabolizmusa a hasnyálmirigyben is végbe mehet az acináris és csillagsejtekben, ezért is vezethet a krónikus alkohol fogyasztás alkoholos hasnyálmirigy-gyulladás kialakulásához (Barr és mtsai, 2016).

Az idült alkoholfogyasztás számos betegséggel kapcsolatba hozható. Hatására a máj először zsírosan degenerálódik, úgynevezett zsírmáj alakul ki, majd májzsugor lép fel. Karcinogén anyagként a gégerák és a nyelőcsőrák első számú oka, de a májrák és a gyomorrák kiváltója is. Károsítja az idegsejteket is, melynek eredményeképpen Korszakov-szindróma alakulhat ki. Szívelegtelenséget, szívritmuszavart, magas vérnyomás betegséget is okozhat (Shield és mtsai, 2013).

## A krónikus alkoholfogyasztás hatása az immunrendszerre

Az alkohol az alkoholt metabolizáló szervekben olyan krónikus gyulladásos állapotot hoz létre, mely az érintett szervek hegesedéshez, működésképtelenségéhez vezet. Ugyanakkor a szervezet kórokozókkal szembeni védekező képességét csökkenti. A krónikus alkohol fogyasztás módosíthatja közvetlenül az immunsejtek számát, funkcióját, azonban hathat indirekt módon is. Befolyásolhatja a velünk élő baktériumok összetételét, a hiányos táplálkozáson keresztül és a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely aktiválásával immunszuppressziót idézhet elő, és végül az etanol metabolitjain keresztül is fejthet ki biológiai hatást (Szabo & Saha, 2015).

## Direkt hatás az immunsejteken

A krónikus alkoholfogyasztás hathat közvetlenül az immunsejteken is. Krónikus alkoholfogyasztás hatására a monociták és a makrofágok gyulladásos irányba tolódnak el (tehát aktiváció hatására több gyulladáskeltő citokint termelnek). Ezt a jelenséget nevezzük szenzitizációnak, mely klinikai jelentőséggel is bír. A szenzitizációt a bélbaktériumok sejtfalából alkohol betegekben növekvő mértékben felszabaduló lipopoliszacharid (LPS) okozza. Az LPS-szenzitizáció többek között hozzájárul az alkoholos májbetegség és az alkoholos pancreatitis patogeneziséhez. Akut alkoholos hepatitis esetében például a mortalitás korrelál a gyulladáskeltő citokinek, különösen a TNF-α szintjével. A krónikus alkoholfogyasztás továbbá elősegíti a vékonybél, az agy, a tüdő és más szervek gyulladását is, mely arra utal, hogy az alkohol gyulladáskeltő hatása közös mechanizmusokon alapul. Az alkohol okozta gyulladás pontos kiváltó tényezői az eltérő szövetekben még meghatározásra várnak. Azonban fontos, hogy a TLR4 hiánya, mely az LPS fő szenzora, mérsékli a krónikus alkoholfogyasztás által kiváltott gyulladást a májban, az agyban és a bélrendszerben egér modellekben.

Alkohol abúzus hatására a veleszületett immunrendszer sejtjeiben az inflammaszóma is aktiválódik, mely egy olyan multiprotein komplex, ami az egyik legpotensebb gyulladáskeltő citokin, az IL-1ß termeléséért felel. Klinikai jelentősége, hogy rekombináns IL-1 receptor antagonista adásával, mely blokkolja az IL-1 receptoron keresztüli jelátvitelt, csökkenti az alkoholos májbetegség és az agyi gyulladás tüneteit egér modellben.

Az alkohol megzavarja a szervezet azon mechanizmusait is, melyek fékként hatva, a veleszületett immunválasz kontrolljában játszanak szerepet és gátolják a túlzott gyulladásos reakciókat. Például a gyulladás gátló citokinek, úgymint az IL-10 és a transzformáló növekedési faktor béta (TGF-β) termelése csökken alkohol abúzus hatására.

Bizonyított, hogy az alkohol növeli a neutrofilek reaktív oxigén gyök termelését; mely szövetkárosodásokhoz vezethet, míg csökken az antibakteriális védekezésben fontos fagocitáló képességük.

Ezenkívül mind az akut, mind a krónikus alkohol fogyasztás gátolja az I-es típusú interferonok indukcióját a mintázatfelismerő TLR3/7/8/9 vagy helikáz receptorokon keresztül, melyek a vírusok elleni immunválaszban játszanak fontos szerepet.

A krónikus alkoholistáknál károsodott T-sejt válasz figyelhető meg; ráadásul Th2 túlsúly felé tolódik el az immunválasz iránya. Ennek megfelelően krónikus alkoholistáknál az IgA ellenanyag szint növekedését és az IgG antitestek relatív csökkenését mutatják, melyek szerepet játszanak az antitestfüggő sejt-közvetített immunválaszokban. Más tanulmányok Th17 túlsúlyt figyeltek meg alkoholos májbetegségben szenvedőknél.

Az alkoholfogyasztás káros hatással van a vérképzésre is: alacsony fehérvérsejt számot, alacsony granulocita számot és alacsony thrombocyta számot okozhat. Az alkohol gátolhatja a granulociták differenciálódását vagy érését fertőzések során (Szabo & Saha, 2015).

## A mikrobióm modulációja

A legújabb bizonyítékok arra utalnak, hogy az alkohol befolyásolhatja az immunfunkciókat azáltal is, hogy megváltoztatja az immunrendszer és a velünk élő mikroorganizmusok (azaz a mikrobióm) egyensúlyát és kölcsönhatásait. A mikrobióm a bőrünkön és a nyálkahártya felszíneinken található kommenzalista, szimbionta és patogén mikroorganizmusok alkotta ökológiai rendszer, mely testünk normális működéséhez szükséges. A velünk élő baktériumok megakadályozzák a betegségeket okozó kórokozók megtelepedését, továbbá esszenciális tápanyagokkal látnak el minket. Egyre több bizonyíték utal arra, hogy az alkohol módosítja a bél, a szájüreg, a bőr és más nyálkahártya felületek mikrobiális összetételét, tehát a kórokozó és kommenzális organizmusok arányát. Ezeknek az alkohol által kiváltott változásoknak klinikai jelentőségük lehet, mivel a mikrobióm összetétele fontos jelként szolgál az immunrendszer számára. Ha megfelelő az arány, akkor homeosztázis áll fenn, ha elszaporodnak a patogén fajok, akkor pedig immunválasz következik be. A krónikus alkoholfogyasztásról tudjuk, hogy megváltozatja a bél mikrobiómját. Egyrészt a vastagbélben megnő a mikróba tartalom, másrészt a bélben eltolódik a különböző mikróba fajok aránya. Ez megváltoztathatja a bizonyos baktérium fajokból felszabadított LPS (lipopoliszacharid, baktériumok sejtfal komponense) szintjét a bélben, mely hozzájárulhat az alkoholos májbetegségben fennálló gyulladás, valamint a májrák kialakulásához (Chen & Schnabl, 2014).

## Tápanyaghiány által kiváltott immunszupresszió

Az alkoholisták étvágytalanság, táplálkozási zavarok vagy gyomorpanaszok miatt gyakran nem képesek rendes étkezésre. Továbbá, az alkoholtartalmú italok rendkívül energia gazdagok. Egy gramm alkohol például majdnem kétszer annyi kalóriát (7 kcal) tartalmaz, mint egy gramm cukor (4 kcal). Az alkohol energiatartalma a fehérjéknél és a szénhidrátoknál magasabb, hozzávetőleg a zsírokkal egyenértékű. Az alkoholbetegségben szenvedőknél az alkohol tehát gyakran elsődleges energiaforrássá válik, ami idővel alultápláltság kialakulásához vezethet. Az alkoholbetegekben gyakran hiányzik egy vagy több esszenciális vitamin, mint például a zsírban oldódó A-vitamin, D-vitamin, E-vitamin, vagy a vízoldékony C-vitamin, folsav és B1-vitamin. Egy vizsgálat egy olyan 30 fős betegcsoport vitamin szintjét vizsgálta, melynek tagjai minimum 5 évig fogyasztottak napi rendszerességgel legalább 100 gramm etanolt (ez átlagosan a teljes kalória bevitel 51%-a). Minden vizsgált egyénben csökkent az E-vitamin és a folsav szint, 83%-uknál alacsony C-vitamin, 80%-uknál csökkent A-vitamin, és 73%-uknál csökkent a B1-vitamin szintje (Manari és mtsai, 2003). Ismert, hogy ezek a mikroelemek fontos szerepet játszanak az immunhomeosztázis fenntartásában és az immunrendszer fertőzésre adott válaszának hatékonyságában (Mora és mtsai, 2008). Az A-vitamin hiánya csökkenti a nyálkahártyában kialakuló immunválaszok hatékonyságát, a D-vitamin szükséges a normál monocita, makrofág, T- és B-limfocita funkciókhoz, a hámsejtek antibakteriális aktivitásához. Az E- és C-vitamin fontos antioxidáns. Szükségesek a T-sejt válaszhoz, a neutrofilok és a monociták fagocita aktivitásának növeléséhez. A B1 vitamin szükséges a T-sejt aktivációhoz, másrészt gyulladáscsökkentő hatású a stressz indukált makrofág funkciók gátlásán keresztül. A folsav az adaptív immunrendszer működéséhez elengedhetetlen (Barr és mtsai, 2016).

Ezek a megfigyelések arra engednek következtetni, hogy az alkoholbetegségben szenvedő egyéneknél megfigyelt immunhiányos állapot gyakran a táplálkozási hiányosságok következménye is lehet. Azonban, hogy ezek a változások, hogyan járulnak hozzá az alkoholbetegek fertőzésre való hajlamának megnövekedéséhez még feltáratlan.

## Etanol metabolitok

Fontos figyelembe venni azt is, hogy az etanol immunfunkciókra gyakorolt hatása in vivo magában foglalhatja elsődleges metabolitjának, az acetaldehidnek a hatásait is. Ezért további kutatásokra van szükség, melyek az etanol metabolitok in vivo hatásait vizsgálják. Kimutatták például, hogy az acetaldehid befolyásolja az NF-κB transzkripciós faktor által kiváltott citokin termelést májsejtekben. A máj speciális makrofágjai kevésbe aktiválódnak, míg a csillag sejtek túlaktiválódnak és fokozott kollagén termelésükkel hozzájárulnak a májcirrózis kialakulásához. Ezen kívül az acetaldehid a bélhámsejtek barrier funkcióját is súlyosan károsítja és fokozza áteresztőképességük, ami szintén hozzájárul az alkoholos májbetegség kialakulásához (Barr és mtsai, 2016).

## Hipotalamusz-hipofízis-mellékvese (HPA) tengely

Amint azt génexpressziós tanulmányok is feltárták, az etanol dózisfüggő hatásainak az immunrendszerre gyakorolt mechanizmusai magukban foglalhatják a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely modulációját is, mely a stresszválasz szoros kontrollján keresztül az immunválaszt is befolyásolhatja. A különböző stresszorokra adott választ számos neuronális hálózat közvetíti, melyek a hipotalamusz paraventrikuláris magján (PVN) konvergálnak. A PVN szabályozza az agyalapi mirigy (hipofízis) hormontermelését, beleértve az adrenokortikotróp hormon (ACTH) termelődését is, mely a mellékvesekéregben található 2-es típusú melanokortin receptorokhoz kötődve szteroid szintézist indukál. A főemlősök mellékveséjének kérgi része három különböző rétegből áll. A kortizol az elsődleges glükokortikoid hormon, amely stressz hatására szabadul fel.

A HPA tengely és az immunrendszer kölcsönhatásáról jelenleg általánosságban azt gondoljuk, hogy a veleszületett immunrendszert segíti, míg az adaptív immunrendszert gátolja. Valamennyi immunsejtünk kifejezi a kortizol receptorát, a glükokortikoid receptort aktivációs állapotától függően, ami lehetővé teszi, hogy a glükokortikoidok szelektív, dózisfüggő hatást fejtsenek ki különböző immunfunkciókon. Befolyásolhatják például a T-sejtek, a makrofágok számát, a sebgyógyulást, a vérben keringő gyulladáskeltő citokinek szintjét.

Az alkohol fiziológiai stresszor. Az akut alkoholfogyasztás dózisfüggő módon aktiválja a HPA tengelyt és glükokortikoid felszabadulást indukál. A szociális alkoholfogyasztók akut alkoholfogyasztása növeli a kortizol szintjét, bár a social drinkingről az alkoholfüggőségre való áttéréssel a HPA tengely alkoholra adott válasza gyengül és a kortizol válasz is csökken. Az egyik mechanizmus, amellyel az alkohol megváltoztathatja a HPA tengely aktivitást, az a glutamáterg és a GABAerg bemenetek modulálása a hipotalamusz parvocelluláris neuronjain. Ezek a sejtek kortikotróp releasing hormont (CRH) és arginin vazopresszint (AVP) termelnek, melyek a stresszválaszhoz nélkülözhetetlenek, mivel felszabadítják az ACTH-t az agyalapi mirigyből.

Nem csak a pszichés állapotunk és az idegrendszer képes az immunrendszer szabályozására, hanem az immunrendszer is képes modulálni a HPA tengely aktivitását. A citokinek a vér-agy gáton átjutnak és így betegség viselkedést alakítanak ki, mely komorbid állapota az alkoholbetegségnek. A citokinek úgy tűnik a hipotalamusz CRH neuronjainak szintjén befolyásolják a stressz választ. Például az IL-1 citokin a HPA tengely aktiválását és így glükokortikoid felszabadulást indukál, amely gátolja az immunrendszert. A citokinek neuroplaszticitásban betöltött szerepük miatt fontos kognitív funkciókat is modulálhatnak, például a tanulást és a memóriát (Barr és mtsai, 2016).

## Vírusfertőzések

Az alkohol okozta fertőzések iránti érzékenység növekedésének legtöbb bizonyítéka az emberi vírusfertőzések, például a hepatitis C vírus (HCV), a hepatitis B vírus (HBV), a HIV és a tüdő vírusos fertőzéseinek vizsgálatából származik. A HCV-fertőzés prevalenciája krónikus alkoholistákban magasabb, mint az általános populációban. Az alkohol expozíció és a HCV kölcsönhatása többszintű. Például az alkohol-expozíció növeli a HCV vírus replikációját azáltal, hogy befolyásolja egy olyan molekula (mikroRNS-122) szintjét a májsejtekben, amely támogatja a HCV replikációját. Ezenkívül az alkohol és a HCV szinergikusan csökkenti az antivirális immunitást azáltal, hogy zavarja az antigént bemutató sejtek működését, megváltoztatja a regulátor T-sejtek aktivitását és számát, valamint módosítja az I. típusú interferonok termelését. Krónikus HCV-fertőzés okozta májbetegségben szenvedő betegeknél a krónikus alkoholfogyasztás az előrehaladott májbetegség és a cirrózis kialakulásának független kockázati tényezője.

A krónikus HBV-fertőzés világszerte körülbelül 240 millió embert érint. Kutatások kimutatták, hogy az alkoholfogyasztás felgyorsítja a krónikus HBV-fertőzés által okozott májbetegség progresszióját, elősegíti a májfibrózis és a hepatocelluláris karcinóma kialakulását. Azonban az alkohol és a HBV kölcsönhatásának sejtes és molekuláris mechanizmusairól még keveset tudunk.

Az alkohol HIV fertőzőképességre gyakorolt hatásának vizsgálata ellentmondásos eredményeket hozott. Az alkoholfogyasztás és az előrehaladott HIV-fertőzés (AIDS) együttes immunszuppresszív hatása azonban jól megalapozott. Továbbá ismert, hogy az alkohol felgyorsítja a HIV progresszióját.

Pulmonális vírusfertőzések állatmodelljeiben az alkohol beadása kedvezőtlen klinikai paraméterekkel és fokozott tüdőkárosodással jár. Alkoholistákban csökkent az influenza vírussal fertőzött sejtek elpusztításáért felelős ölő T-sejtek száma. Továbbá alkohol hatására az alveoláris epithél sejtek barrier funkciója is károsodást szenved, így csökken az alveoláris folyadék tisztulási képessége, másrészt a kórokozók átlépése is megkönnyítődik (Szabo & Saha, 2015).

## Bakteriális fertőzések

A bakteriális tüdőgyulladás érzékenységének és súlyosságának 3-7-szeres növekedése figyelhető meg alkoholistákban a kontroll csoporthoz képest. A bakteriális fertőzések lehetnek szisztémásak vagy lokalizálódhatnak egy adott szervre, például a tüdőre. Az alkoholfogyasztás negatív hatással van a tüdő bakteriális fertőzéseinek minden típusára. Például a Mycobacterium tuberculosis fertőzés krónikus alkoholistáknál súlyosabb, az alkoholfogyasztás pedig a tuberkulózis szisztémás terjesztésével jár együtt. Ezenkívül a Klebsiella pneumoniae és a Streptococcus pneumoniae fertőzések, amelyek a humán tüdőgyulladás általános okai, az

alkoholistákban gyakoribbak az absztinens populációhoz képest. A specifikus immunsejtek alkohol okozta diszfunkciója hozzájárul a súlyos tüdőgyulladás kialakulásához ebben a populációban. Például az alveoláris makrofágok funkciója károsodik az alkohol által kiváltott citokin profil-változások, valamint a reaktív oxigén gyökök és antioxidánsok szintjének felborulása miatt, melyek oxidatív stresszt eredményeznek. Az alkoholista egyéneknél a neutrofilek toborzása és működése is fokozott, mely megnövekedett szövetkárosodást eredményez a tüdő léghólyagocskáiban (Szabo & Saha, 2015).

## A binge drinking hatása az immunrendszerre

A nagyivás egy nap alatt több mint 5 egységnyi elfogyasztott alkoholt jelent: egy egység 15 gramm alkohol, azaz nagyjából egy korsó sör, két deci bor vagy egy "feles". Ennek két órán belüli elfogyasztása a "binge drinking", azaz a rohamivás. A binge drinking inkább a fiatal populáció körében elterjedt szokás és megnöveli számos olyan sérülés kockázatát, melynek eredményeképpen a fiatalok az ügyeleten kötnek ki. Az orvosok számára hasznos lehet, ha tudják, hogy a beteg immunrendszere milyen állapotban van a bekerülést követően. Kimutatták, hogy a binge drinking akár egyetlen epizódja is mérhető hatást gyakorolhat a veleszületett immunrendszerre. A vizsgálat elvégzéséhez a kutatók nyolc nőt és hét férfit toboroztak, akik átlagéletkora 27 év volt. Mindegyikük annyi vodka shot-ot ivott, hogy az megfeleljen a binge drinking definíciójának. A vizsgálatban résztvevők vérét összegyűjtötték és megvizsgálták ivás előtt, 20 perccel, valamint két és öt órával az intoxikáció csúcsa után. A rohamivás először átmeneti gyulladásos állapotot indukál az alkoholfogyasztást követő első 20 percben, majd immunszupprimált állapot jelenik meg 2–5 órával az alkoholfogyasztás után (Afshar és mtsai, 2014).

Nemcsak a krónikus alkoholfogyasztás, hanem az akut alkohol-expozíció is károsíthatja a légúti fertőzésekre adott immunválaszt. Például emberekben az akut alkohol intoxikáció (a vér alkoholtartalma legalább 0,2 százalék) súlyosan megzavarhatja a neutrofilek működését és így baktériumölő képességüket. Laboratóriumi állatokon végzett vizsgálatok is megerősítették az akut alkohol-expozíció káros hatásait a tüdőfertőzésekre. Például az S. pneumoniae-val fertőzött állatok akut alkohol-expozíciója károsítotja a tüdő kemokin aktivitását, mely csökkenti az immunsejtek toborzását a tüdőbe, így a baktériumok kiürülése is csökken a tüdőből és nő az állatok mortalitása (Szabo & Saha, 2015).

## A mérsékelt alkohol fogyasztás jótékony hatása az immunrendszerre

Ismert, hogy a mérsékelt alkoholfogyasztás a szív- és érrendszeri betegségek kockázatának csökkenésével jár. Az alkoholizmussal ellentétben a mérsékelt alkoholfogyasztás fokozza a fertőzésekre és az oltásokra adott immunválasz hatékonyságát (Romeo és mtsai, 2007). Egy vizsgálatban öt különféle légzőszervi megbetegedést okozó vírussal fertőztek meg 391 nőt és

férfit. Érdekes módon a mérsékelt alkoholfogyasztóknál (1-2 egységnyi ital/nap, ahol 1 egység lehet egy korsó sör vagy egy pohár bor) szignifikánsan csökkent a megfázás előfordulása (Cohen és mtsai, 1993). Egy másik tanulmányban, egy 4272 férfiból és nőből álló kohorsz eredménye szerint is a borfogyasztás fordítottan függ össze a megfázás kockázatával (Takkouche és mtsai, 2002). Egy harmadik, 899 férfit követő retrospektív tanulmány szerint az absztinensek jelentősen nagyobb valószínűséggel tapasztaltak 2 vagy több náthás epizódot azokhoz az egyénekhez képest, akik napi 11,5–35,8 g alkoholt fogyasztottak (Ouchi és mtsai, 2012). A mérsékelt sörfogyasztásról szintén leírták, hogy fokozza a T-sejtek IL-2, IL-4, IL-10 és IFN-γ citokin termelését, csökkentve az IFN-γ/IL-10 arányt, így gyulladásellenes hatású (Romeo és mtsai, 2008).

Az alkohol immunválaszt fokozó hatása függ az ital típusától, valamint az etanol bevitel mennyiségétől és időtartamától. Fontos kiemelni az alkoholos italok más összetevőit is, például a sörben vagy a borban megtalálható polifenolokat, antioxidánsokat és vitaminokat, amikor az alkoholos italok immunrendszerre gyakorolt hatásait vizsgáljuk. Egyrészt az etanol káros lehet az immunsejtekre a szabad gyökök képződése miatt; másrészt azonban az antioxidánsokban gazdag italok megvédhetik az immunsejteket az oxidatív stressz ellen (Romeo és mtsai, 2007).

A MONICA tanulmányban a bor vagy a sör mérsékelt fogyasztásának hatását három különböző országban (Németország, Skócia és Franciaország) vizsgálták. A mérsékelt alkoholfogyasztás alacsonyabb szintű szisztémás gyulladásos markerekkel társult (Imhof és mtsai, 2004). Bár a szerzők szerint az etanol is nagyban felelős lehet ezeknek az italoknak a lehetséges gyulladáscsökkentő hatásáért, ez továbbra is ellentmondásos az ilyen típusú erjesztett alkoholos italok magas polifenol, antioxidáns és vitamin tartalma miatt. Ezenkívül leírták, hogy 28 napnyi vörösbor bevitel után csökkent a fő gyulladásos marker, a C-reaktív fehérje (CRP) koncentrációja (Estruch és mtsai, 2004), valamint a monocita és endothél sejtek adhéziós molekula szintje, összehasonlítva az azonos mennyiségű etanolt tartalmazó gin fogyasztásával (30 gramm/nap).

Összefoglalva tehát, a fermentált alkoholtartalmú italokban (pl. sör) - a vörösborban lévő alkoholon és polifenolokon (kvercetin, rutin, katechin, epikatechin és resveratrol) kívül - az immunrendszert szintén befolyásoló egyéb releváns komponensek is megtalálhatóak. Többek között az összes szénhidrát- és oldható rosttartalom, ásványi anyagok, nyomelemek (foszfor, szilícium, magnézium, kálium), vitaminok (niacin, riboflavin, piridoxin, folsav és B12-vitamin) (González-Gross, Lebrón & Marcos, 2000).

## Összefoglalás

Az alkohol fogyasztás során is érdemes betartani az „arany középút” életelvet: míg a mértéktelen alkoholfogyasztás egyrészt csökkenti az immunrendszer védekezőképességét és szisztémás krónikus gyulladásos állapotnak ágyaz meg, addig a mérsékelt alkoholfogyasztás számos kedvező biológiai hatással bír, például fokozza a fertőzések elleni immunválaszt és az oltások hatékonyságát.

A tanulmány elkészítésében hatalmas segítséget nyújtott dr. Bencze Dóra, immunológus.

## Irodalomjegyzék

Afshar, M., Richards, S., Mann, D., Cross, A., Smith, G. B., Netzer, G., Kovacs, E., Hasday, J. (2014): Acute Immunomodulatory Effects of Binge Alcohol Ingestion. *Alcohol*, 49, 1, 57-64.

Barr, T., Helms, C., Grant, K., & Messaoudi, I. (2016): Opposing effects of alcohol on the immune system. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 65, 242–251.

Chen, P., & Schnabl, B. (2014): Host-microbiome interactions in alcoholic liver disease. *Gut and liver*, 8, 3, 237–241.

Cohen, S., Tyrrell, D. A., Russell, M. A., Jarvis, M. J., Smith, A. P. (1993): Smoking, alcohol consumption, and susceptibility to the common cold. *American Journal of Public Health*, 83, 9, 1277–1283.

Di Castelnuovo, A., Costanzo, S., Bagnardi, V., Donati, M. B., Iacoviello, L., de Gaetano, G. (2006): Alcohol Dosing and Total Mortality in Men and Women: An Updated Meta-analysis of 34 Prospective Studies. *Archive Internal Medicine*, 166, 22, 2437–2445.

Estruch, R., Sacanella, E., Badia, E., Antúnez, E., Nicolás, J. M., Fernández-Solá, J., Rotilio, D., de Gaetano, G., Rubin, E. & Urbano-Márquez, A. (2004): Different effects of red wine and gin consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis: a prospective randomized crossover trial: effects of wine on inflammatory markers. *Atherosclerosis* 175, 117–1123.

González-Gross, M., Lebrón, M. & Marcos, A. (2000): Literature review about the effects of moderate beer consumption on health. *Centro de Información Cerveza y Salud* eds. Madrid.

Imhof, A., Woodward, M., Doering, A., Helbecque, N., Loewel, H., Amouyel, P., Lowe, G. D. & Koenig, W. (2004): Overall alcohol intake, beer, wine, and systemic markers of inflammation in western Europe: results from three MONICA samples. *European Heart Journal*, 25, 2092–2100.

Manari, A. P., Preedy, V. R., Peters, T. J. (2008): Nutritional intake of hazardous drinkers and dependent alcoholics in the UK. *Addiction Biology*, 8, 2, 201–210.

Mora, J. R., Iwata, M., von Andrian, U. H. (2008): Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *National Review of Immunology*, 8, 9, 685–698.

Nicholson, L. B. (2016): The immune system. *Essays in biochemistry*, 60, 3, 275–301.

Ouchi, E., Niu, K., Kobayashi, Y., Guan, L., Momma, H., Guo, H., Chujo, M., Otomo, A., Cui, Y., Nagatomi, R. (2012): Frequent alcohol drinking is associated with lower prevalence of self-reported common cold: a retrospective study. *BMC Public Health*, 12, 987.

Romeo, J., Warnberg, J., Nova, E., Diaz, L. E., Gonzalez-Gross, M., Marcos, A. (2008): Changes in the immune system after moderate beer consumption. *Annual Nutrition Metabolism*, 51, 4, 359–366.

Romeo, J., Wärnberg, J., Nova, E., Díaz, L. E., Gómez-Martinez, S., & Marcos, A. (2007): Moderate alcohol consumption and the immune system: a review. *The British journal of nutrition*, 98, 1, 111–115.

Shield, K. D., Parry, C., & Rehm, J. (2013): Chronic diseases and conditions related to alcohol use. *Alcohol research: current reviews*, 35, 2, 155–173.

Szabo, G., & Saha, B. (2015): Alcohol's Effect on Host Defense. *Alcohol research: current reviews*, 37, 2, 159–170.

Takkouche, B., Regueira-Méndez, C., García-Closas, R., Figueiras, A., Gestal-Otero, J. J., Hernán, M. A. (2002): Intake of Wine, Beer, and Spirits and the Risk of Clinical Common Cold. *American Journal of Epidemiology*, 155, 9, 853–858.