

**ODPOWIEDŹ IMMUNOLOGICZNA
NA PRZESZCZEP ALLOGENNY**

Ze względu na różnice genetyczne pomiędzy dawcą i biorcą przeszczepu rozróżniamy następujące rodzaje przeszczepów.

- ✓ autologiczny, wykonywany w obrębie tego samego organizmu;
- ✓ izogeniczny (syngeniczny), wykonywany pomiędzy osobnikami tego samego gatunku;
- ✓ allogeniczny, wykonywany pomiędzy osobnikami tego samego gatunku, różnych genetycznie;
- ✓ ksenogeniczny, wykonywany pomiędzy osobnikami różnych gatunków

Ze względu na różnice genetyczne pomiędzy dawcą i biorcą przeszczepu rozróżniamy następujące rodzaje przeszczepów:

- ✓ **autologiczny**, wykonywany w obrębie tego samego organizmu;
- ✓ **izogeniczny (syngeniczny)**, wykonywany pomiędzy osobnikami tego samego gatunku;
- ✓ **allogeniczny**, wykonywany pomiędzy osobnikami tego samego gatunku, różnych genetycznie;
- ✓ **ksenogeniczny**, wykonywany pomiędzy osobnikami różnych gatunków

Ze względu na różnice genetyczne pomiędzy dawcą i biorcą przeszczepu rozróżniamy następujące rodzaje przeszczepów:

- ✓ **autologiczny**, wykonywany w obrębie tego samego organizmu;
- ✓ **izogeniczny (syngeniczny)**, wykonywany pomiędzy osobnikami tego samego gatunku;
- ✓ **allogeniczny**, wykonywany pomiędzy osobnikami tego samego gatunku, różnych genetycznie;
- ✓ **ksenogeniczny**, wykonywany pomiędzy osobnikami różnych gatunków

W zależności od czasu wystąpienia odrzucenia przeszczepu wyróżniamy:

- ✓ **odrzucanie nadostre**, które może wystąpić w ciągu kilku minut po wykonaniu transplantacji. Jest ono związane z obecnością w krwi obwodowej biorcy przeciwciał, skierowanych przeciw antygenom obecnym na komórkach śródbłonka naczyniowego dawcy narządu (są to przede wszystkim przeciwciała przeciwko cząsteczkom MHC, antygenom grupowym krwi ABO i innym, które mogą być obecne na śródbłonku naczyń przeszczepionego narządu);

✓ **odrzucanie ostre przyspieszone (naczyniowe)**,
które może wystąpić po 24 godzinach od wykonania
transplantacji i jest związane z obecnością w
surowicy biorcy w niskim mianie preformowanych
przeciwciał przeciw antygenom dawcy;

✓ **odrzucanie ostre**, które zwykle pojawia się w ciągu
kilku dni lub miesięcy po wykonaniu przeszczepienia
narządu.

W tym procesie przeważają mechanizmy odpowiedzi
immunologicznej typu komórkowego na obcą
tkankę;

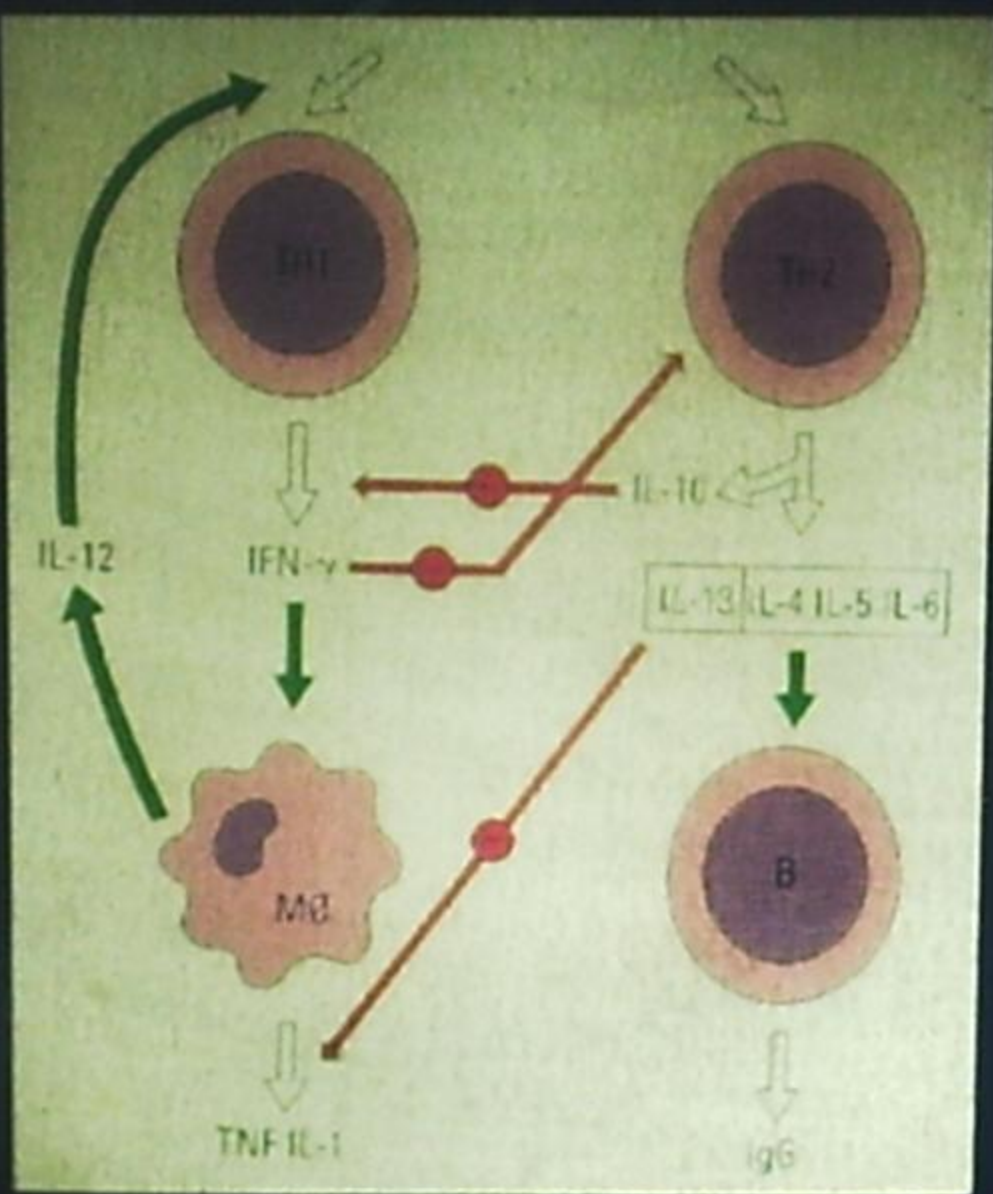
- ✓ **odrzucanie przewlekłe**, pojawia się w różnym czasie po wykonaniu transplantacji (najczęściej po roku) i nieuchronnie prowadzi do destrukcji i utraty przeszczepu. Dochodzi wtedy do uszkodzenia śródbłonna naczyń, przede wszystkim przez limfocyty T cytotoksyczne i przeciwciała. Wśród czynników nieimmunologicznych odpowiedzialnych za proces przewlekłego odrzucania należy wymienić zaburzenia gospodarki lipidowej u biorcy, czas niedokrwienia przeszczepu, czas przechowywania narządu przed jego transplantacją, nadciśnienie, infekcje wirusowe, wiek dawcy.

Proces odrzucania alloprzeszczepu następuje w trzech etapach:

- 1) rozpoznanie przez limfocyty krwi obwodowej biorcy obcych antygenów zgodności tkankowej ujawnianych na komórkach przeszczepu;**
- 2) odpowiedzi układu odpornościowego biorcy związanej z uwalnianiem cytokin, które biorą udział w aktywacji i proliferacji komórek immunologicznie kompetentnych;**
- 3) niszczenie przeszczepu przez aktywowane antygenami dawcy komórki efektorowe biorcy oraz przez przeciwciała.**

Drogi rozpoznawania antygeny:

- ✓ **pośrednia** - związana z obecnością komórek APC (antigen presenting cell), które posiadają na swej powierzchni molekuły B7 (B7-1, B7-2), CD40 oraz antygeny zgodności tkankowej klasy II;
- ✓ **bezpośrednia** - droga rozpoznawania antygenów przez receptor TCR obecny na limfocytach T o fenotypach CD4+ (posiadają na swej powierzchni HLA klasy II) i CD8+ (posiadają na swej powierzchni HLA klasy I).



Limfocyty T cytotoksyczne

W ujawnianiu ich właściwości cytotoksycznych biorą udział dwa mechanizmy oparte na układach:

- 1) **perforina/granzym** - układ ten wykorzystują komórki NK (natural killer) i limfocyty T CD8+. Syntetyzują one perforinę i granzym odpowiedzialnych za wytwarzanie wewnątrzcytokomórkowych cytotoksycznych cząsteczek i porów w ścianie komórkowej;
- 2) **Fas/Fas-L** - wykorzystywany przez subpopulację Th2 i limfocytów T CD4+.

Mechanizm uszkodzenia przeszczepionego narządu, związany z obecnością komórek NK

Komórki NK wiążą się poprzez receptor Fc- γ z komórkami przeszczepu opłaszczonymi przeciwciałami anty HLA. W efekcie tego mechanizmu dochodzi do niszczenia komórek docelowych przez **zjawisko cytotoksyczności zależnej od przeciwciał - ADCC (antibody-dependent cell cytotoxicity)**.

DTH – delayed – type hypersensitivity – reakcja opóźnionej nadwrażliwości. W reakcji tej biorą udział makrofagi i neutrofile, które tworzą nacieki w przeszczepie.

Chemokiny - stanowią grupę około 50 różnych tzw. „małych cytokin” uwalnianych przez komórki endotelialne przeszczepu. Wzmacniają proces migracji komórek immunologicznie kompetentnych do miejsc zmienionych zapalnie.

Aktywowane **eozynofile** przez cytokiny:

IL-4, IL-5, IL-13 wydzielane przez subpopulację Th1 biorą udział w procesie odrzucania przeszczepu.

Rozpoznają cząsteczki MHC, allopeptydy i małe alloantygeny.

Hipereozynofilia może wyprzedzać epizody ostrego odrzucania przeszczepu, w czasie którego stwierdza się obecność tych komórek w przeszczepionej wątrobie, nerkach i sercu.

INTERAKCJA POMIĘDZY KOMÓRKAMI NACIEKAJĄCYMI PRZESZCZEP A ŚRÓDBŁONKIEM NACZYNIOWYM

1. przyleganie leukocytów do endotelium naczyń,
2. migracja leukocytów poprzez ściany naczyń,
3. migracja leukocytów w przeszczepie,
4. selektywne zatrzymanie leukocytów w przeszczepie,
5. miejscowa proliferacja leukocytów.

KOMÓRKI WĄTROBY JAKO ELEMENTY SKŁADOWE UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO

- **Komórki Browicza-Kupffera -makrofagi sinusoid wątroby (16% masy tego narządu):**
 - Sekwestracja antygenów absorbowanych z przewodu pokarmowego.
 - Odpowiedź komórkowa: wydzielają cytokiny: IL-1, TNF.
 - Odpowiedź humoralna poprzez obecne na swojej powierzchni receptory dla immunoglobulin i dopełniacza.
- **Komórki śródbłonka sinusoid wątroby: wychytują antygeny dopływające z krwią żyły wrotnej.**
- **Komórki miąższu wątroby: synteza niektórych frakcji dopełniacza.**
- **Nabłonkowe komórki przewodów żółciowych: transport IgA z żółcią, jest to jeden z istotnych mechanizmów zabezpieczających organizm przed zakażeniami z przewodu pokarmowego.**
- **Limfocyty T wątroby:**
 - Cytotoksyczne (CD8+), rozpoznają antygeny wraz z antygenami MHC klasy I.
 - Pomocnicze (CD4+), rozpoznają antygeny w obecności antygenów MHC klasy II.
- **Naturalne komórki cytotoksyczne NK.**
- **Komórki zawierające immunoglobuliny.**

CHOROBY WĄTROBY, W PATOGENEZIE KTÓRYCH ODGRYWAJĄ ROLĘ MECHANIZMY IMMUNOLOGICZNE

- **Wirusowe zapalenia wątroby.**
- **Autoimmunologiczne zapalenia wątroby (typ I, typ II, anty-SLA).**
- **Pierwotna marskość żółciowa (PBC).**
- **Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC).**
- **Odrzucanie alloprzeszczepu wątroby.**
- **Przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi po przeszczepieniu allogenicznego szpiku.**
- **Choroba alkoholowa wątroby.**

MECHANIZMY IMMUNOLOGICZNE USZKODZENIA KOMÓREK WĄTROBY

Do uszkodzenia komórek wątroby dochodzi w wyniku odpowiedzi immunologicznej na:

- antygeny czynników infekcyjnych (wirusowe zapalenie wątroby typu B, C),
- własne białka związane z haptenami (halotanowe zapalenie wątroby, alkoholowa choroba wątroby),
- autoantygeny (autoimmunologiczne zapalenie wątroby, pierwotna marskość żółciowa wątroby, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych),
- alloantygeny (odrzucanie przeszczepu wątroby, przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi po transplantacji szpiku).

Obok pierwotnej odpowiedzi immunologicznej rozwija się nieswoista reakcja zapalna, która często towarzyszy martwicy hepatocytów.

Prozapalne cytokiny (IL-2, IFN- γ , TNF- α) nasilają uszkodzenie hepatocytów, zaburzają czynność metaboliczną komórek wątroby, zmniejszają ekspresję antygenów i cząsteczek HLA na powierzchni komórek, powodują wzrost przepuszczalności śródbłonnków naczyń i sprzyjają fibrogenzie.

UDZIAŁ CYTOKIN W PRODUKCJI TKANKI ŁACZNEJ

- IL-1** ↑ proliferacja fibroblastów i synteza kolagenu
- TNF- α** w małych stężeniach ↑, w dużych ↓
- TNF- β** ↑ proliferacja fibroblastów
- PDGF** ↑ proliferacja fibroblastów, synteza kolagenu
- TGF- β** ↑ produkcja kolagenu
- FGF** ↑ proliferacja fibroblastów
- IFN- β** ↓ proliferacja fibroblastów
- IFN- γ** ↓ proliferacja fibroblastów, synteza kolagenu

WIRUSOWE ZAPALENIE WĄTROBY

Wirusy, które replikują się w hepatocytach i wywołują zapalenie wątroby nazywamy pierwotnie hepatotropowymi: HAV, HBV, HCV, HDV, HEV, HGV (HGBV-C), TTV.

Mechanizmy patogenetyczne prowadzące do uszkodzenia hepatocytów przez wirusy:

- odpowiedź immunologiczna na antygeny wirusowe obecne na powierzchni zakażonych hepatocytów (HBV, HCV),
- bezpośredni efekt cytopatyczny i wtórny proces zapalny,
- wtórna reakcja autoimmunologiczna na autologiczne antygeny wątrobowe, wynika ona z homologii struktur białkowych wirusa i białek gospodarza.

ODPOWIEDŹ UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO W ZAKAŻENIU WIRUSOWYM

- Antygeny wirusowe przetwarzane są w procesie proteolizy przez makrofagi (APC) i jako krótkie peptydy wraz z antygenami HLA klasy II prezentowane na ich powierzchni pomocniczym limfocytom T (CD4+).**
- Pobudzone pomocnicze limfocyty CD4 wydzielają cytokiny stymulujące wzrost i różnicowanie cytotoksycznych limfocytów T (CD8+) i antygenowo specyficznych limfocytów B.**
- Limfocyty cytotoksyczne rozpoznają antygeny wirusa, które ulegają ekspresji na błonach hepatocytów wraz z HLA klasy I.**
- Zakażone hepatocyty ulegają lizie pod wpływem pod wpływem cytotoksycznych limfocytów T i komórek NK, uwolnione wiriony są wiązane przez przeciwciała.**

ZAKAŻENIE HBV

- **Wirus nie wywiera bezpośredniego efektu cytopatycznego, immunologiczna eliminacja zakażonych hepatocytów dokonuje się w wyniku rozpoznania przez cytotoksyczne limfocyty antygenów nukleokapsydu HBV (HBcAg, HBeAg) eksponowanych na błonach komórkowych.**
- **Lokalizacja wątrobowa: ostre i przewlekłe wzw.**
- **Lokalizacja pozawątrobowa (kompleksy immunologiczne): kłębuszkowe zapalenie nerek, guzkowe zapalenie tętnic. Próby leczenia IFN- α .**
- **Jest czynnikiem patogenetycznym pierwotnego raka wątroby.**

ZAKAZENIE HCV

- **Wirus hepatotropowy I limfotropowy.**
- **Uszkodzenie hepatocytu w mechanizmie immunologicznym: ostre, przewlekłe wzw.**
- **Objawy pozawątrobowe: zapalenie tarczycy, mieszana samoistna krioglobulinemia (EMC), małopłytkowość samoistna, anemia aplastyczna, kłębuszkowe zapalenie nerek, zapalenia stawów, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie ślinianek, plamica, porfiria późna skórna, liszaj płaski, chłoniak nieziarniczy B-komórkowy.**
- **U ponad 50% chorych stwierdza się autoprzeciwciała: przeciwjądrowe ANA (10-33%), przeciwkardiolipinowe (22%), przeciw mięśniom gładkim SMA (5-20%), przeciw mikrosomom nerki i wątroby LKM (5-6%), czynnik reumatoidalny IgM anti-IgG (26-70%), przeciwtarczycowe (7-31%).**
- **HCV powoduje poli- lub monoklonalną ekspansję limfocytów B.**
- **W krioglobulinemii kompleksy immunologiczne zawierające antygeny HCV, przeciwciała IgG i skierowane przeciwko nim IgM o aktywności czynnika reumatoidalnego odkładają się w ścianach naczyń (plamica, neuropatia, kłębuszkowe zapalenie nerek, zapalenie stawów).**
- **W kczn: kompleksy zawierające antygeny HCV i przeciwciała anti-HCV.**

MECHANIZMY PRZEJŚCIA ZAKAŻENIA HBV LUB HCV W STAN PRZEWLEKŁY

- **Zależne od gospodarza:**
 - **zmniejszona synteza interferonu,**
 - **upośledzona reaktywność limfocytów T cytotoksycznych,**
 - **obniżona liczba i aktywność komórek NK.**
- **Związane z wirusem:**
 - **mutacja,**
 - **lokalizacja wirusa w komórkach immunokompetentnych zaburzająca ich funkcję,**
 - **integracja z genomem hepatocyta,**
 - **pozawątrobowa replikacja.**

AUTOIMMUNOLOGICZNE ZAPALENIE WĄTROBY (AUTOIMMUNE CHRONIC HEPATITIS)

- **Przewlekła martwiczo-zapalna choroba o nieznannej etiologii związana z krążącymi autoprzeciwciałami i hipergammaglobulinemią. Immunopatogeneza ACH- pierwotna lub wtórna dysfunkcja limfocyta T supresora.**
- **Przewaga płci żeńskiej, współwystępowanie innych narządowo swoistych chorób autoimmunologicznych (20-30%), związek z antygenami HLA DR 3 lub DR 4, delecją alleli dla C4.**
- **Hist-pat - nacieki zapalne złożone głównie z limfocytów T, w mniejszej liczbie plazmocytów i makrofagów (obraz nie jest swoisty dla ACH).**
- **Leczeniem z wyboru są glikokortykosteroidy jako monoterapia lub w połączeniu z azatiopryną albo inne leki immunosupresyjne- cyklosporyna, takrolimus, cyklofosfamid, kwas mykofenolowy. Nawrót po odstawieniu immunosupresji w 75%.**
- **Po transplantacji wątroby ryzyko nawrotu ACH wynosi 8% po roku i 68% po 5 latach.**

TYPY AUTOIMMUNOLOGICZNYCH ZAPALEŃ WĄTROBY

Typ I ACH (tzw. klasyczny, toczniowy)

Przeciwciała przeciwjądrowe ANA (*antinuclear antibodies*)

Przeciwciała przeciw mięśniom gładkim SMA (*anti smooth muscles antibodies*)

Okolo 90% chorych (dorośli)

Typ II ACH

Przeciwciała przeciwko mikrosomom wątroby i nerki anty-LKM
(*liver kidney microsomal*)

Okolo 10% chorych (dzieci)

Anty-SLA

Przeciwciała przeciw rozpuszczalnemu antygenowi wątroby

Przeciwciała przeciw antygenowi wątrobowo-trzustkowemu (anty-LP)

TYP I ACH

- Swoisty autoantygen na powierzchni hepatocytu - białko LSP (*liver-specific protein*) zawierające receptor dla asialoglikoproteiny (ASGP-R) w 76% przypadków.
- Autoprzeciwciał ANA przeciwko różnym antygenom jądrowym (miano > 1:80).
- Autoprzeciwciała SMA przeciwko aktynie, tubulinie, pośrednim filamentom.
- Miano ANA i SMA nie jest wskaźnikiem ani aktywności choroby ani rokowniczym. Autoprzeciwciała ANA i SMA nie biorą udziału w patogenezie choroby, są jej markerem.
- Przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (pANCA) 65-69%, przeciwko katepsynie, niehistonowym chosomalnym białkom (HMG1, HMG2 – białka o wysokiej ruchliwości *high mobility group*), laktoferrynie. Nie potwierdzono dotychczas związku pomiędzy pANCA a aktywnością zapalenia wątroby.

TYP II ACH

Autoantygenem jest cytochrom P-450 II D6 (CYP2D6), skierowane przeciwko niemu przeciwciała anty-LKM-1 (95-100%) są typowym markerem choroby.

Autoprzeciwciała przeciwko wątrobowemu białku cytosolu typu 1 (LC1) w 50%.

Anty-LKM-3 (przeciwko glukuronozylotranferazom) 10%.

Sugeruje się, że anty-LKM-1 mogą uszkadzać hepatocyt bezpośrednio poprzez wiązanie się z jego powierzchnią lub antygeny CYP2D6 stymulują proliferację limfocytów T, które naciekają komórki wątrobowe. Anty-LC1 lepiej korelują z aktywnością ACH, co wskazuje, że mogą one być patogenne.

SCHORZENIA WSPÓŁWYSTĘPUJĄCE Z AUTOIMMUNOLOGICZNYM ZAPALENIEM WĄTROBY

- Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy.
- Colitis ulcerosa.
- Anemia hemolityczna.
- Malopłytkowość samoistna.
- Cukrzyca młodzieńcza.
- Zapalenie wielomięśniowe.
- Celiakia.
- Miasthenia gravis.
- Zapalenie osierdza.
- Kłębuszkowe zapalenie nerek.
- Zespół Sjögrena.
- Mieszana choroba tkanki łącznej.

TYP II ACH a HCV

U części chorych z przeciwciałami anty-LKM-1 stwierdzono obecność przeciwciał anti-HCV. Dokładne badania pozwoliły wyróżnić dwie grupy pacjentów:

- wysokie miano anty-LKM-1, ujemne anty-HCV, młode kobiety, duża aktywność choroby, obecne przeciwciała anty-LC 1 (*liver cytosol*), poprawa po leczeniu steroidami,
- obecne anty-HCV i anty-GOR, nieobecne anty-LC 1, niskie miano anty-LKM-1, osoby starsze obu płci, mniejsza aktywność choroby, poprawa po leczeniu IFN- α .

Druga grupa pacjentów- przewlekłe zapalenie wątroby typu C z obecnością autoprzeciwciał.

Homologia pomiędzy białkami HCV i białkiem GOR a cytochromem P-450 człowieka jest przyczyną obecności anty-LKM i anty-GOR u zakażonych HCV (molekularna mimikra).

Uważa się, że zakażenie HCV nie odgrywa roli w etiopatogenezie idiopatycznego ACH typu II.

PIERWOTNA MARSKOŚĆ ŻÓŁCIOWA WĄTROBY

- Przewlekłe zapalenie dróg żółciowych niszczące przegrodowe i międzyzrazikowe przewody żółciowe (<100 μ m).
- Choroba autoimmunologiczna
 - czynniki genetyczne HLA DRw8,
 - udział nieznanymi czynników środowiskowych (zaostrenie przewlekłego zapalenia?),
 - zaburzenia immunoregulacji.
- Markerem serologicznym są przeciwciała przeciwmitochondrialne AMA (M2, M4, M8, M9).
- U 80% chorych stwierdza się współistniejącą chorobę autoimmunologiczną: sclerodermia 15-20%, zespół Sjögrena 70-100%, rza 4-21%, zapalenie tarczycy 6-20%, kwasica cewkowa 33-53%.
- Nie jest wyjaśniona rola AMA w patogenezie PBC.
- Produkcja AMA jest związana z poliklonalną stymulacją limfocytów B?
- Najbardziej specyficznym dla PBC jest antygen M2 narządowo nieswoisty i zlokalizowany na wewnętrznej blaszce błony mitochondrialnej.

PIERWOTNA MARSKOŚĆ ŻÓŁCIOWA

Nieropne destrukcyjne zapalenie dróg żółciowych (NSDC)

Stymulacja antygenowa limfocytów T i B



Naciekanie przewodów żółciowych przez cytotoksyczne limfocyty T



Martwica nablonków i destrukcja kanalików żółciowych



Tworzenie ziarniników (60-86%)



Cholestaza, martwica hepatocytów, włóknienie



Marskość

PIERWOTNE STWARDNIAJĄCE ZAPALENIE DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

- **Choroba autoimmunologiczna, antygen i jego źródło są nieznane.**
- **Odcinkowe zapalenie (nacieki okoloprzewodowe składające się głównie z limfocytów T) i zwężenie zewnątrzwątrobowych i/lub wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych.**
- **Związek z HLA B8 i DR3.**
- **65% pacjentów ma choroby zapalne jelit głównie colitis ulcerosa, inne schorzenia autoimmunologiczne jak zapalenie tarczycy, włóknienie śródpiersia lub zaotrzewnowe, zapalenie naczyń, zespół Sjögrena.**
- **Autoprzeciwciała pANCA w 26-85%, antygen nieznany.**
- **Zajęty może być przewód trzustkowy.**
- **Brak skutecznego leczenia.**
- **Rak dróg żółciowych 10-15%.**
- **Nawrót po OLT do 10%.**

PIERWOTNE STWARDNIAJĄCE ZAPALENIE DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

Ogniskowe uszkodzenie splotu naczyniowego

Uwalnianie i przetwarzanie antygenów

Produkcja cytokin

Włóknienie
okolokanalikowe

Cholestaza

Martwica hepatocytów
okolowrotnych

Obliteracja kanalików

Włóknienie

Marskość

ODRZUCANIE PRZESZCZEPU WĄTROBY

- **Ostre**
 - **Nacieki z limfocytów, monocytów i eozynofików w przestrzeniach bramnych.**
 - **Uszkodzenie nabłonków dróg żółciowych i śródbłonków naczyń żylnych i tętniczych.**
- **Przewlekłe**
 - **Pogrubienie błony wewnętrznej tętniczek mięśniowych.**
 - **NSDC + niedokrwienie = zespół zanikania kanalików żółciowych (vanising bile duct syndrom).**

PRZEWLEKŁA CHOROBA PRZESZCZEP PRZECIW GOSPODARZOWI

- Rozwija się po allogenicznym przeszczepieniu szpiku lub przetoczeniu krwi zawierającej allogeniczne limfocyty.**
- Spowodowana jest przez cytotoksyczne limfocyty T dawcy.**
- W wątrobie przebiega pod postacią nieropnego destrukcyjnego zapalenia kanalików żółciowych NSDC z postępującą utratą przewodów żółciowych.**

CHOROBA ALKOHOLOWA WĄTROBY

Czynniki osobnicze, dietetyczne, metaboliczne, toksyczne.

Za immunopatogenezą marskości alkoholowej przemawia:

- związek z HLA B8 i B40,
- progresja marskości po zaprzestaniu picia alkoholu,
- nieprawidłowa odpowiedź komórkowa (jak w chorobach autoimmunologicznych),
- nacieki z limfocytów T w przestrzeniach wrotnych i w zrazikach,
- hipergammaglobulinemia,
- złogi IgA w zatokach wątroby,
- krążące kompleksy immunologiczne,
- częste występowanie autoprzeciwciał zwłaszcza przeciwjądrowych ANA (70%)
- obecne przeciwciała reagujące z połączeniem białek z aldehydem octowym.

CHOROBA ALKOHOLOWA WĄTROBY (cd)

Odpowiedź immunologiczna rozwija się na własne białka gospodarza związane z aldehydem octowym, który powstaje z alkoholu etylowego.

Udział hepatocytów, makrofagów, komórek śródbłonków i Ito. Komórki Browicza-Kupffera stymulowane przez endotoksyny wydzielają cytokiny prozapalne (IL-1, IL-6, TNF- α). Prozapalne cytokiny wytwarzają także komórki śródbłonków. Komórki Ito produkują białka macierzy zewnątrzkomórkowej w tym kolagen po stymulacji cytokinami, wolnymi rodnikami lub aldehydem octowym, co prowadzi do włóknienia.