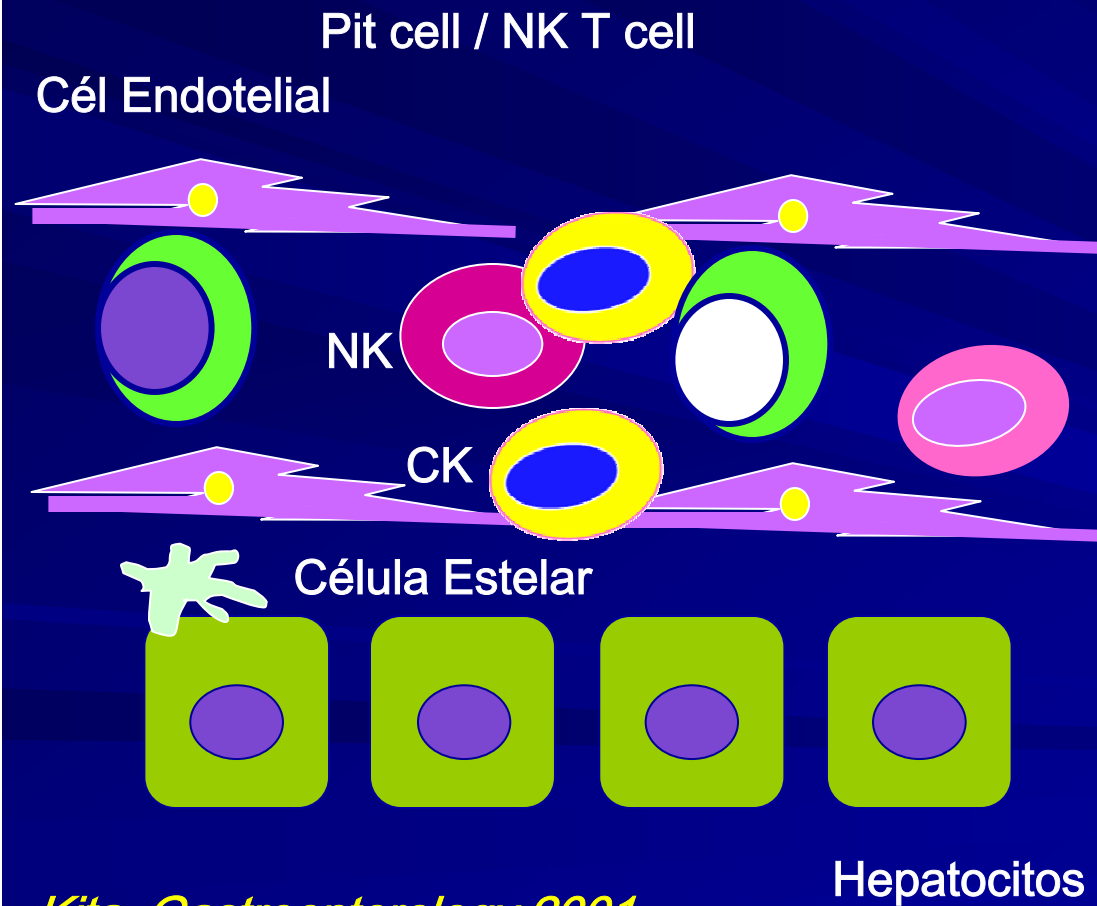


**“Inmunología hepática:
mecanismos y entidades
nosológicas”.**

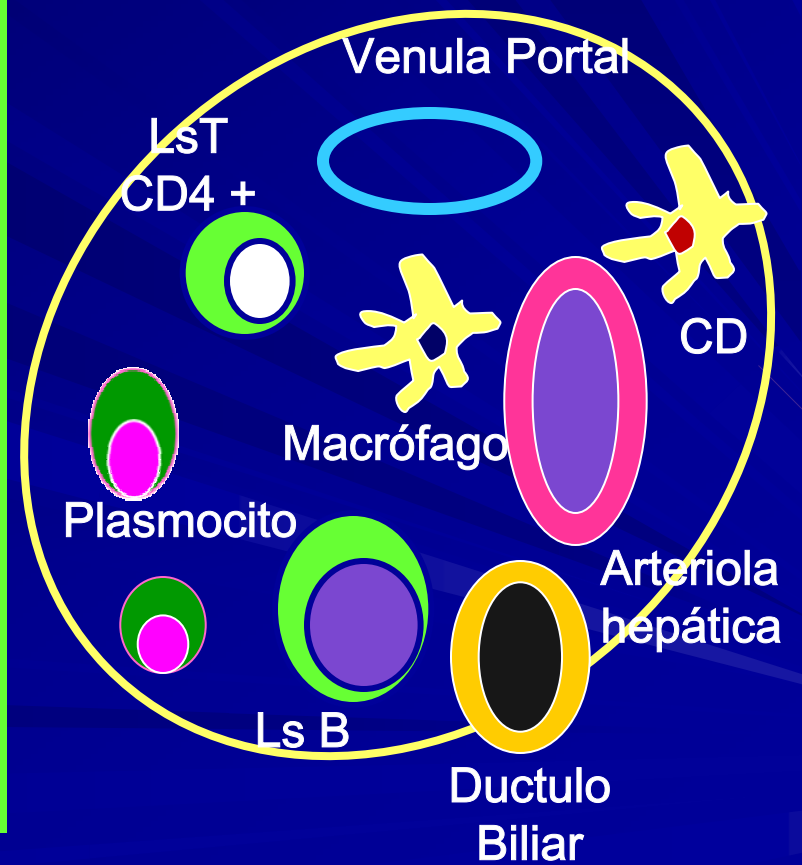
**Dr. Isidoro Joaquin Kohn
Servicio de Gastroenterología
y Hepatología
Hospital de Niños de Córdoba**

"The Lymphoid Liver: Considerations on pathways to Autoimmune Injury"

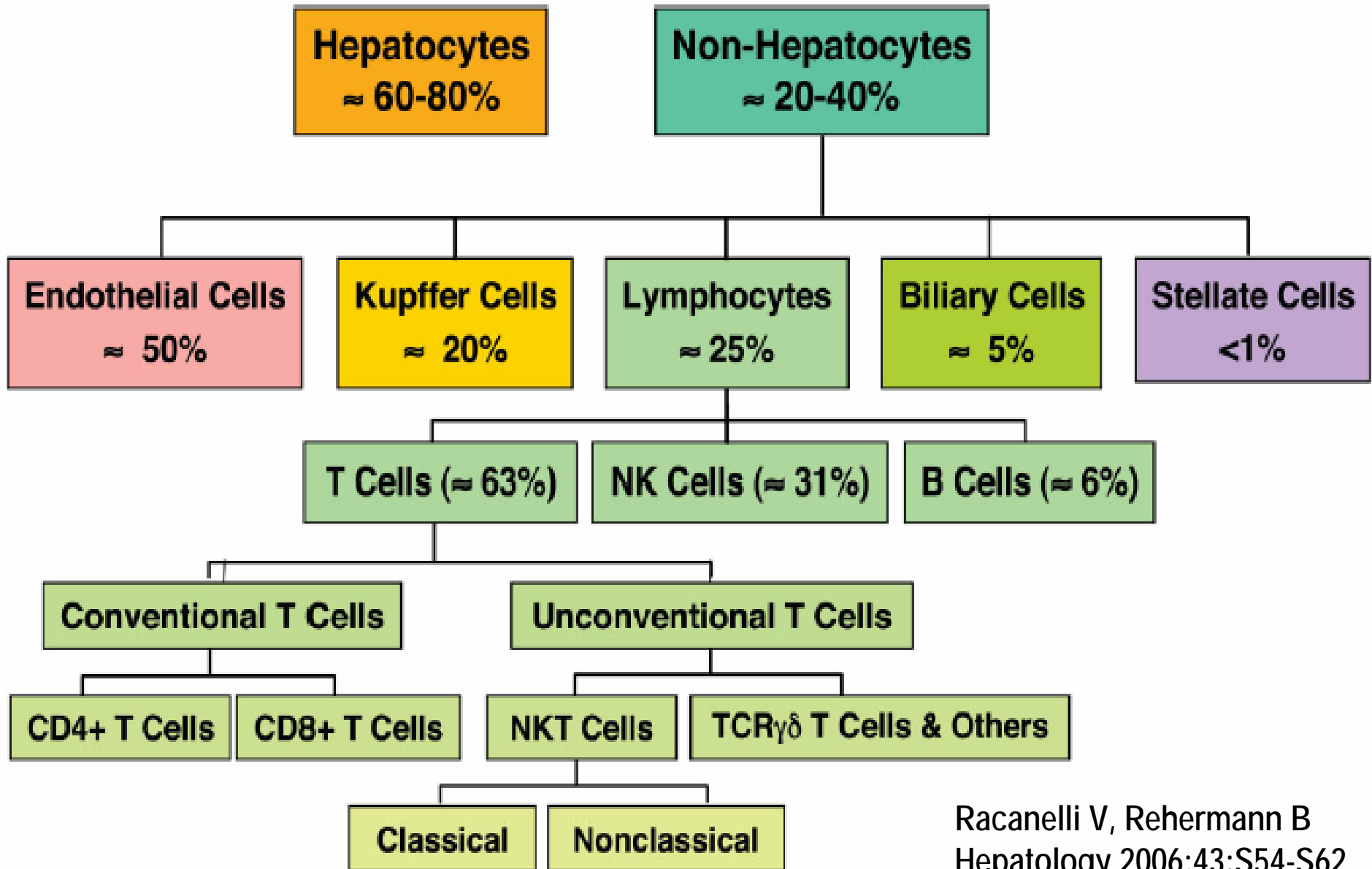
Sinusoide Hepático



Tracto portal



COMPOSICIÓN CELULAR DEL HÍGADO



Participación en la inmunidad innata (inespecífica)

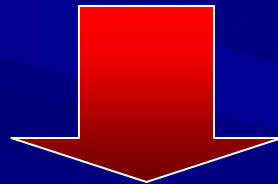
- Producción de proteínas de fase aguda
- Fagocitosis no específica de partículas
- Pinocitosis no específica de moléculas
- Muerte celular no específica
- Eliminación de moléculas de desecho
- El compromiso hepático en la inmunidad innata contribuye a la respuesta sistémica a la inflamación local, al clearance de partículas y moléculas solubles de la circulación, y a la muerte de Cs invasoras tales como Cs neoplásicas.

Participación en la inmunidad adaptativa (específica)

- Delección de Cs T activadas
- Inducción de tolerancia a antígenos ingeridos y auto-antígenos
- Proliferación extra-tímica de Cs T
- Eliminación de moléculas de desecho
- El compromiso hepático en el sistema inmune adaptativo (específico) incluye delección de Cs T activadas, inducción de tolerancia a antígenos ingeridos y propios, proliferación extratímica de Cs T, y clearance de muchas de las señales y moléculas efectoras.

Enfermedad Autoinmune

Síndrome clínico producido por la activación de células T ó B, o ambas, en ausencia de una infección u otra causa discernible



Afecta al 5 % de la población occidental

Etiopatogenesis

■ Genéticos

■ Mecanismos Inmunes

- Autoinmunidad humoral
- Autoinmunidad celular
- Similitud o mimetismo molecular
- Deterioro de las células T regulatorias
- CD4 autoreactivos
- CD8 autoreactivos

Fisiopatogenia de la Hepatitis Autoinmune

Drogas

Agentes Infecciosos

Estrógenos

Presencia de autoantígenos

Similitud molecular

Susceptibilidad Genética
Haplotipos HLA DR3 - DR4

Actividad Treg anormal

Ruptura de la Inmunotolerancia

- Activación de inmunocitos y macrófagos
- Activación de sendas efectoras de daño celular
- Desplazamiento de constituyentes intracelulares

Células Biliares Epiteliales

Injuria

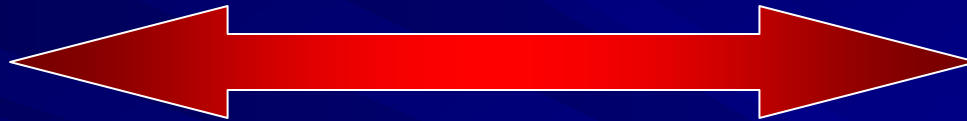
Hepatocitos

Espectro de la Enfermedad Hepática Autoinmune

Clínicos
Bioquímicos
Radiológicos
Histopatológicos

Hepatitis

Colestasis



Hepatitis
Autoinmune

Síndromes de
Superposición



- HAI / CBP
- HAI / CEP
- CBP / CEP ?

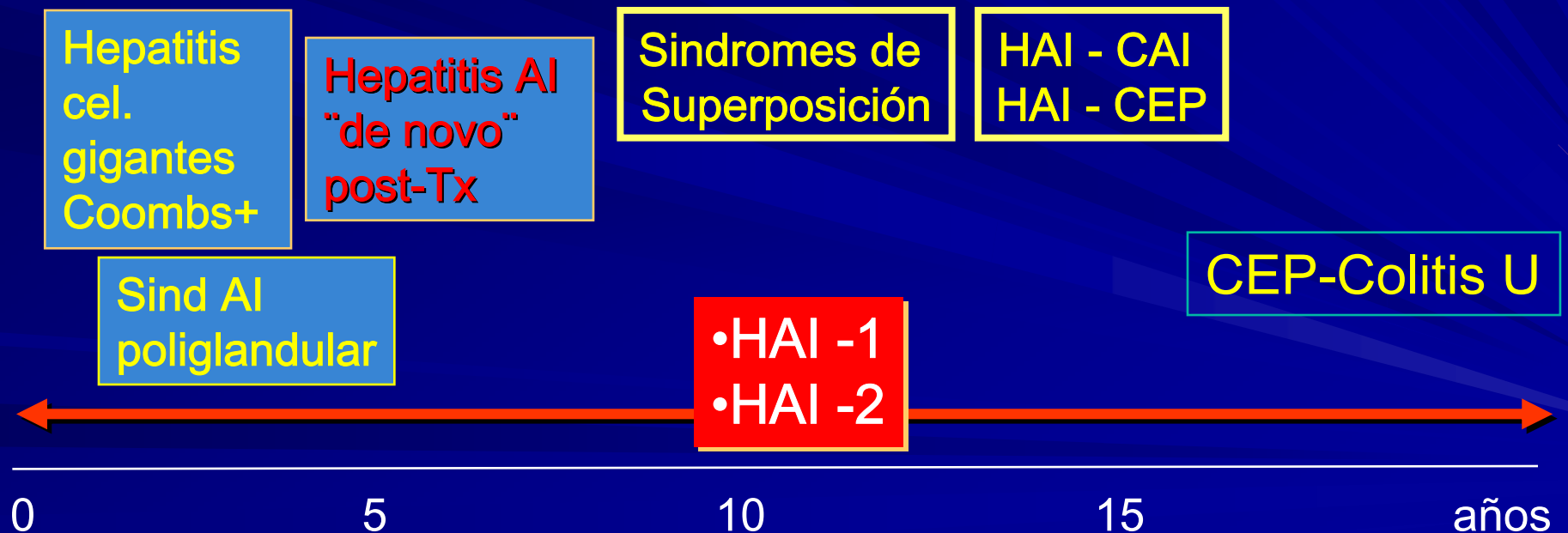


Cirrosis biliar
primaria

Colangitis escler
primaria

Enfermedad hepática autoinmune en niños

- Atresia biliar ?
 - “Colangitis esclerosante”
 - del lactante
 - en inmunodeficiencias



HEPATITIS AUTOINMUNE

FISIOPATOGENIA

Hepatitis Autoinmune

Desorden necro-inflamatorio crónico del hígado de causa desconocida, asociado a 

- Autoanticuerpos circulantes
 - Elevados niveles de gammaglobulina
 - Hepatitis de interfase - Infiltración plasmocitaria
 - Ausencia de otras causas conocidas de hepatitis
- *afecta a todas las edades, puede ser asintomática, frecuentemente tiene un inicio agudo y también puede presentarse como una hepatitis fulminante.*

HEPATITIS AUTOINMUNE

Enfermedad necro-inflamatoria crónica del hígado

1. CARACTERÍSTICAS SEROLÓGICAS

a. Elevados niveles de gamma-globulina (IgG)

b. Presencia de autoanticuerpos

 No específicos de órgano

 Específicos del hígado

2. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

a. Denso infiltrado portal de células mononucleares
(Ls T y B, macrófagos y plasmocitos)

b. Necrosis periportal o de interfase

 Con o sin necrosis lobulillar

 Con o sin fibrosis y/o cirrosis

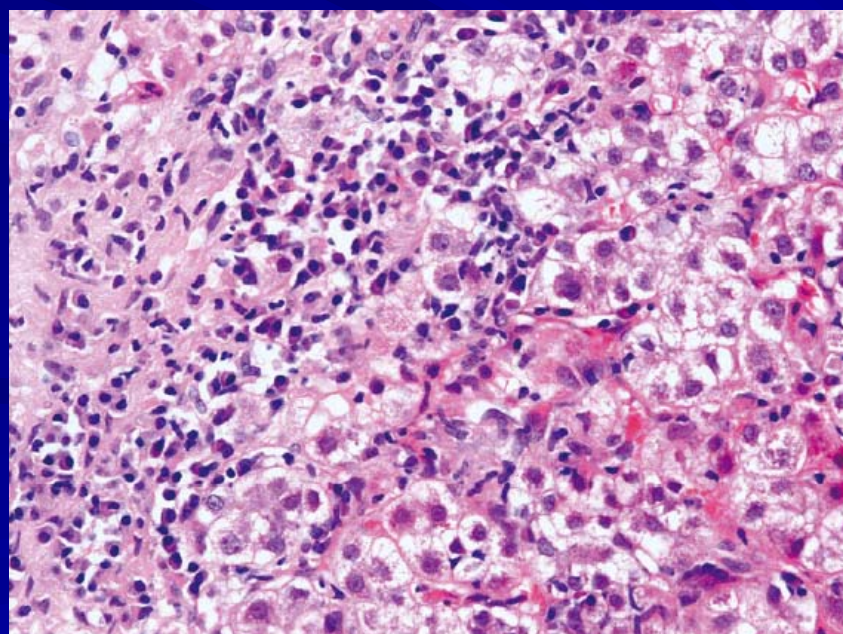
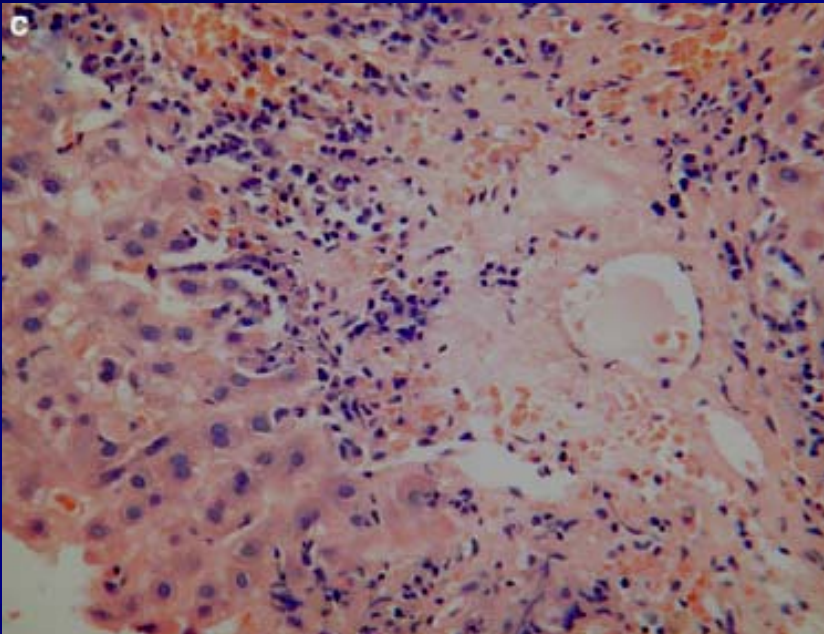
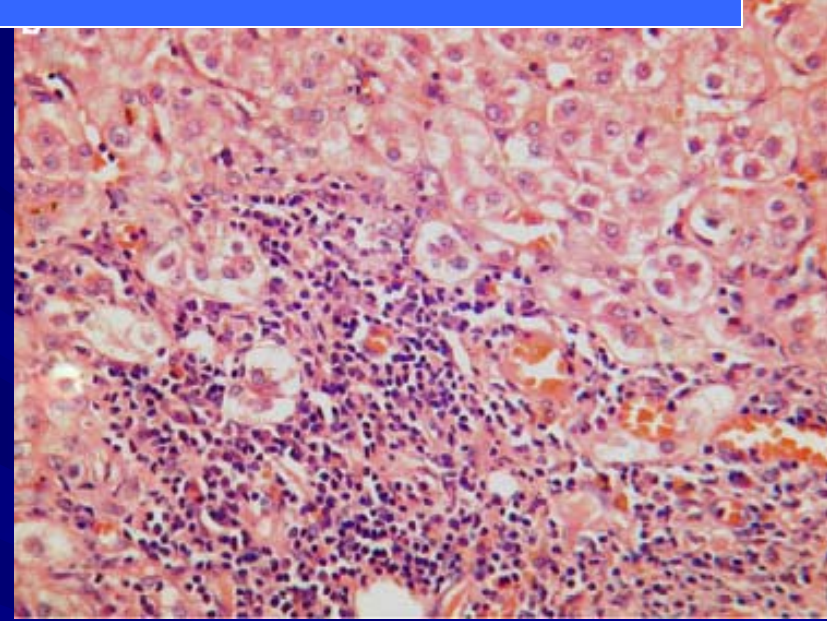
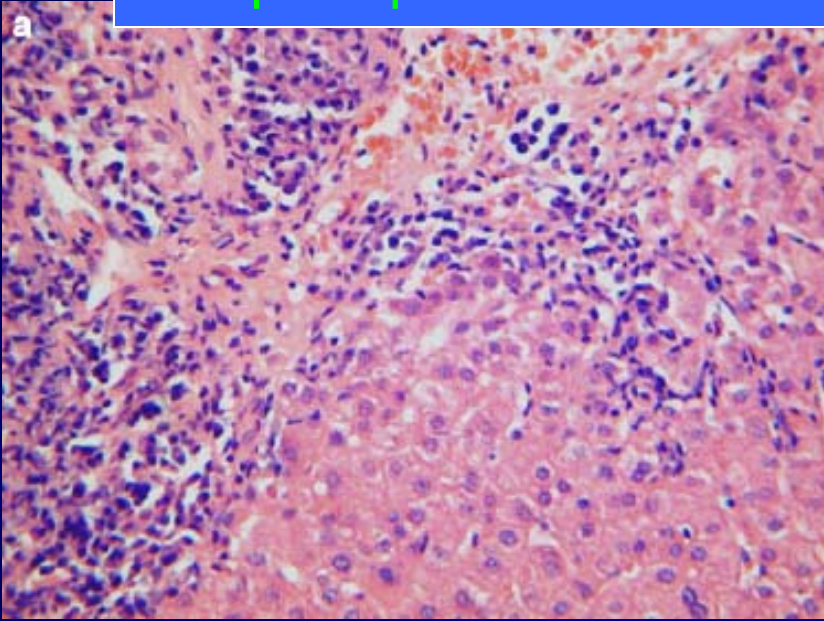
3. RESPUESTA AL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

FISIOPATOLOGÍA DE LA HAI

Hepatitis portal

HEPATITIS DE INTERFASE

Cirrosis



HEPATITIS AUTOINMUNE AUTOANTICUERPOS

➤ NO ESPECÍFICOS DE ÓRGANO

- - Ac antinucleares
- - Ac anti-músculo liso
- - Ac anti-actina
- - Ac anti-microsomales de H-R (LKM₁)
- - p-ANCA

HEPATITIS AUTOINMUNE AUTOANTICUERPOS

➤ ESPECÍFICOS DE ÓRGANO

- - Ac anti antígeno soluble de hígado (Ac-anti-SLA)
tRNP (ser)sec
- - Ac anti citosol hepático (Ac-anti-LC₁)
Formiminotransferasa-ciclodeaminasa
- - Ac anti receptor de asialoglicoproteína humana
(Ac-anti-RASGP)
- - Ac anti lipoproteína específica de membrana de
hepatocitos (Ac-anti-LSP)
- - Ac anti uridina-diF-glucuronil-transf (Ac-anti-UGT)

Patogénesis

- Mecanismo desconocido

- Hipótesis más popular:

Pérdida de autotolerancia por interacción entre diversos factores:

- *Agentes desencadenantes*
- *Predisposición genética (HLA específicos)*
- *Varios determinantes de la expresión de autoantígenos*
- *Activación de inmunocitos*
- *Expansión clonal de células efectoras*

Patogénesis

■ *Agentes desencadenantes*

- *Auto-antígeno*

- *Similitud molecular de un antígeno externo*

 - *Solo el **citocromo monooxygenasa P-450 IID6 (CYP2D6)** ha sido reconocido como un autoantígeno.*

- múltiples auto-antígenos o antígenos extraños pueden satisfacer los requerimientos estructurales mínimos y servir como péptidos inmunogénicos

Patogénesis

■ *Agentes desencadenantes*

- Agentes infecciosos, drogas, toxinas
- Múltiples agentes sugieren que el epítotope desencadenante es una secuencia aminoacídica corta que es común en muchos antígenos
- Posible largo tiempo entre exposición al factor desencadenante y comienzo de la enfermedad
- El factor desencadenante puede no ser necesario para la perpetuación del desorden

HAI - FISIOPATOLOGÍA

Perdida de la tolerancia inmunológica

Drogas

- Metildopa
- Nitrofurantoína
- Diclofenac
- Minociclina
- Interferon
- Atorvastatin
- Infliximab
- Ezetimibe

NEW



Mimetismo molecular

Virus

- Hepatitis A
- Hepatitis C
- CMV
- EBV
- Varicela
- HsVs1

Czaja, Liver 2006
Krawit, NEJM 2006

HAI - FISIOPATOGENIA

Agente/s desencadenante/s

VIRUS – DROGAS – TOXINAS – FACTORES AMBIENTALES

MIMETISMO – SIMILITUD MOLECULAR

A
N
T
I
L
K
M
1

C
Y
P
2
D
6

193-212

257-269

321-351

373-389

410-429

CYP2D6(204-209)

CYP2D6(254-271)

VHC-NS5B 2985-2990
VHC-E1 aa 310-324

CMV – exon 130-135

HSV1 IE75-aa 156-170

Hipótesis: “Mecanismo del golpe múltiple”: Infecciones virales repetidas pueden romper la tolerancia inmune a Ag hepáticos que son ~ a los Ag virales → se generan Ac contra ambos que improntan subclases de Ls por reactividad cruzada. Dependiendo del grado de improntación inmunológica, nivel de exposición y grado de susceptibilidad genética se producirá (o no) la ruptura de la auto-tolerancia.

Patogénesis

■ *Predisposición genética*

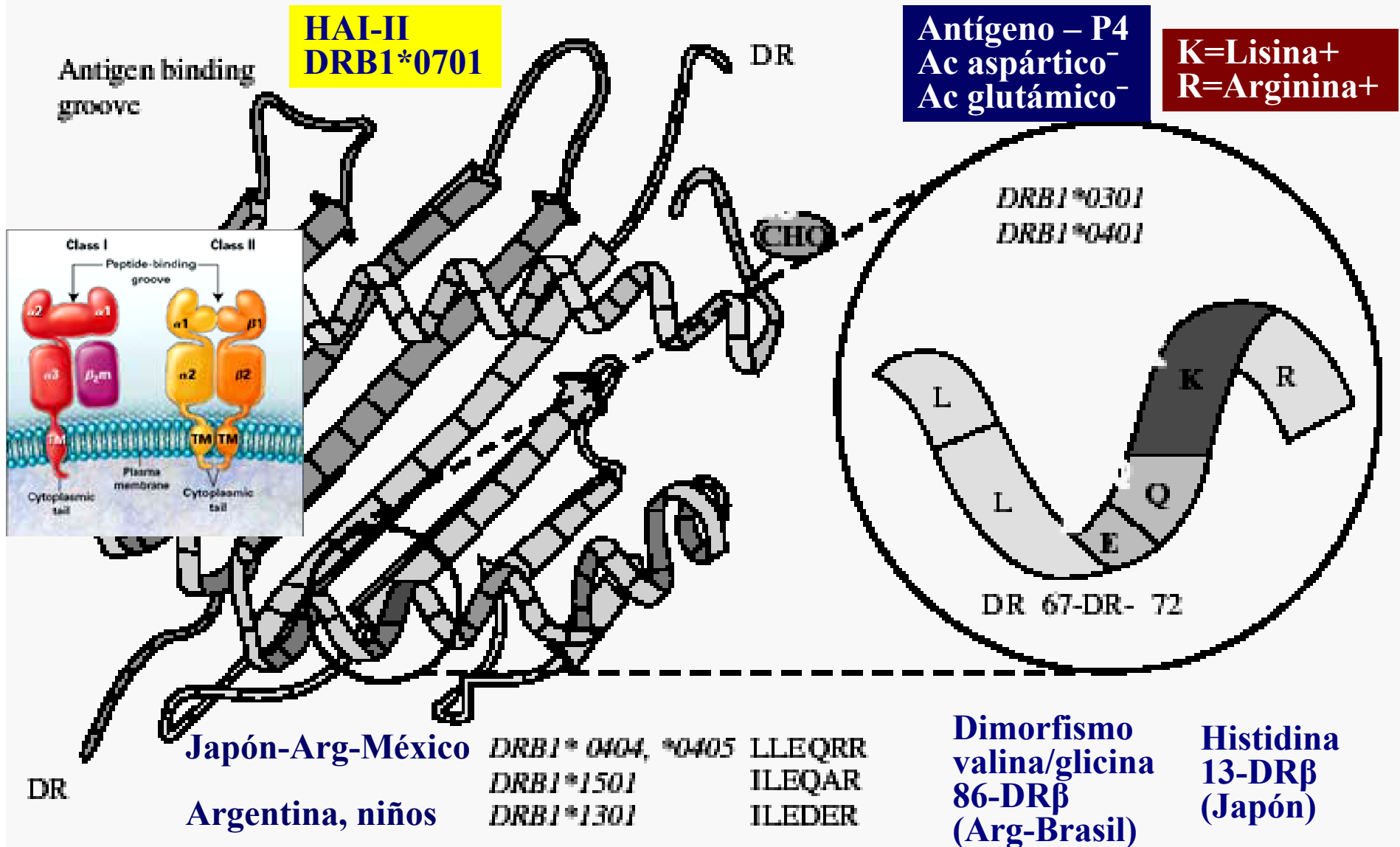
■ **Suceptibilidad** : aleles de genes del MHC que codifican HLA clase II

- Determinan la presentación de los autoantígenos a Cs T helper CD4+ iniciando una respuesta inmune.
- la iniciación de la respuesta inmune es dependiente de la molécula del MHC clase II del encastre ligador de antígenos.
- La secuencia de amino ácidos del encastre ligador de antígenos es codificada por los aleles HLA de la persona.
- Aleles específicos que hacen a una persona más susceptible a desarrollar HAI al influenciar la respuesta inmune, y también la expresión clínica y conducta de la HAI.

■ **Promotores autoinmunes:**

- PMFs del gen TNF- α y el gen del Ag-4 del linfocito T citotóxico (CTLA4) han sido asociados con mayor reactividad inmune y severidad de la HAI tipo I
- Otros: gen del receptor de Vitamina D (VDR), mutación de punto del gen de tirosina-fosfatasa CD45, PMFs del gen FAS en posición $\overline{670}$ (TNFRSF6), del gen de la cadena A del MHC class 1.
- Pueden afectar la sensibilidad a la HAI, el fenotipo clínico y el pronóstico

H A I – SUCEPTIBILIDAD GENÉTICA



CPA

B7

MHC
Clase II

CD4

Antígeno
peptídico

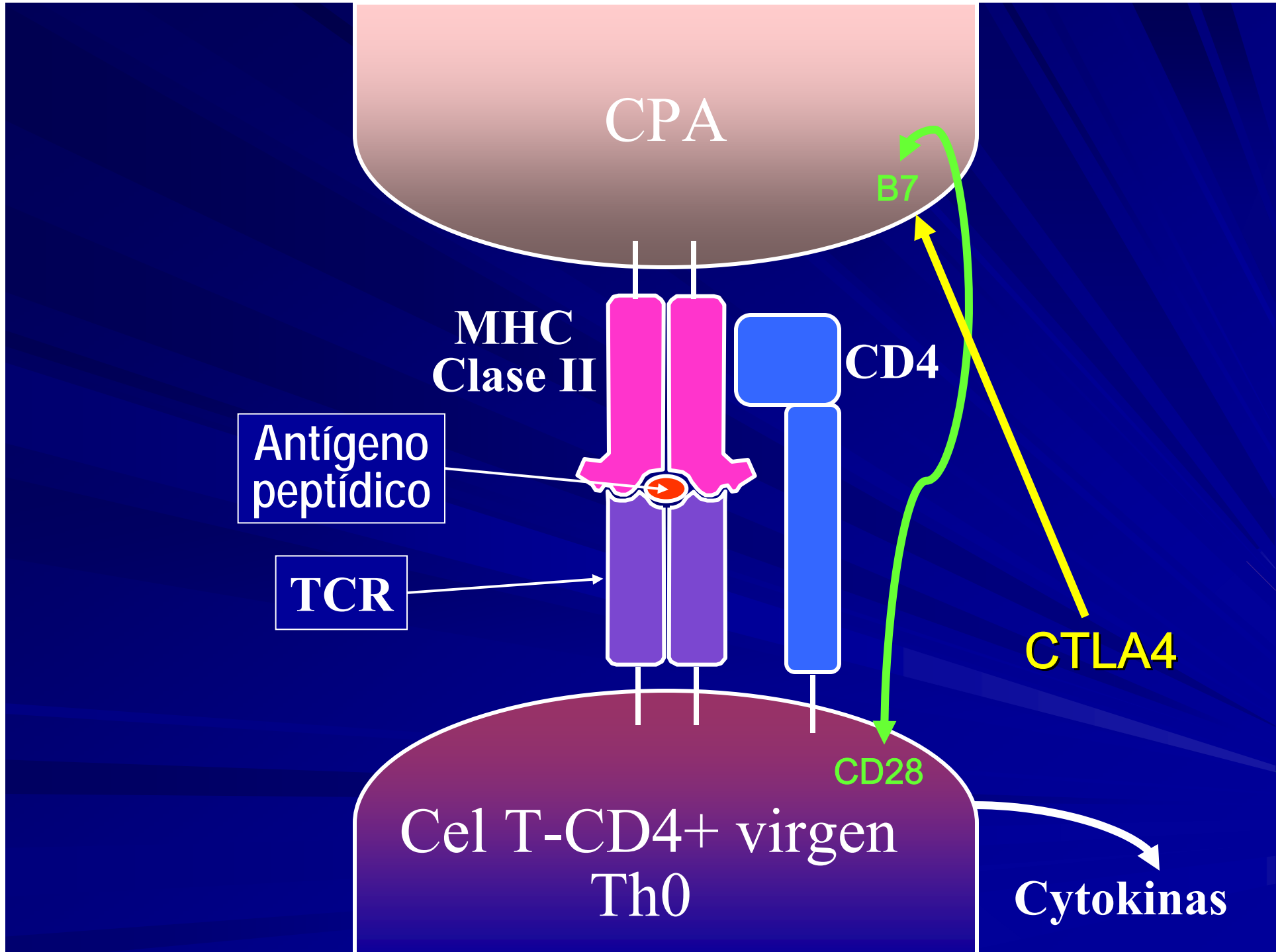
TCR

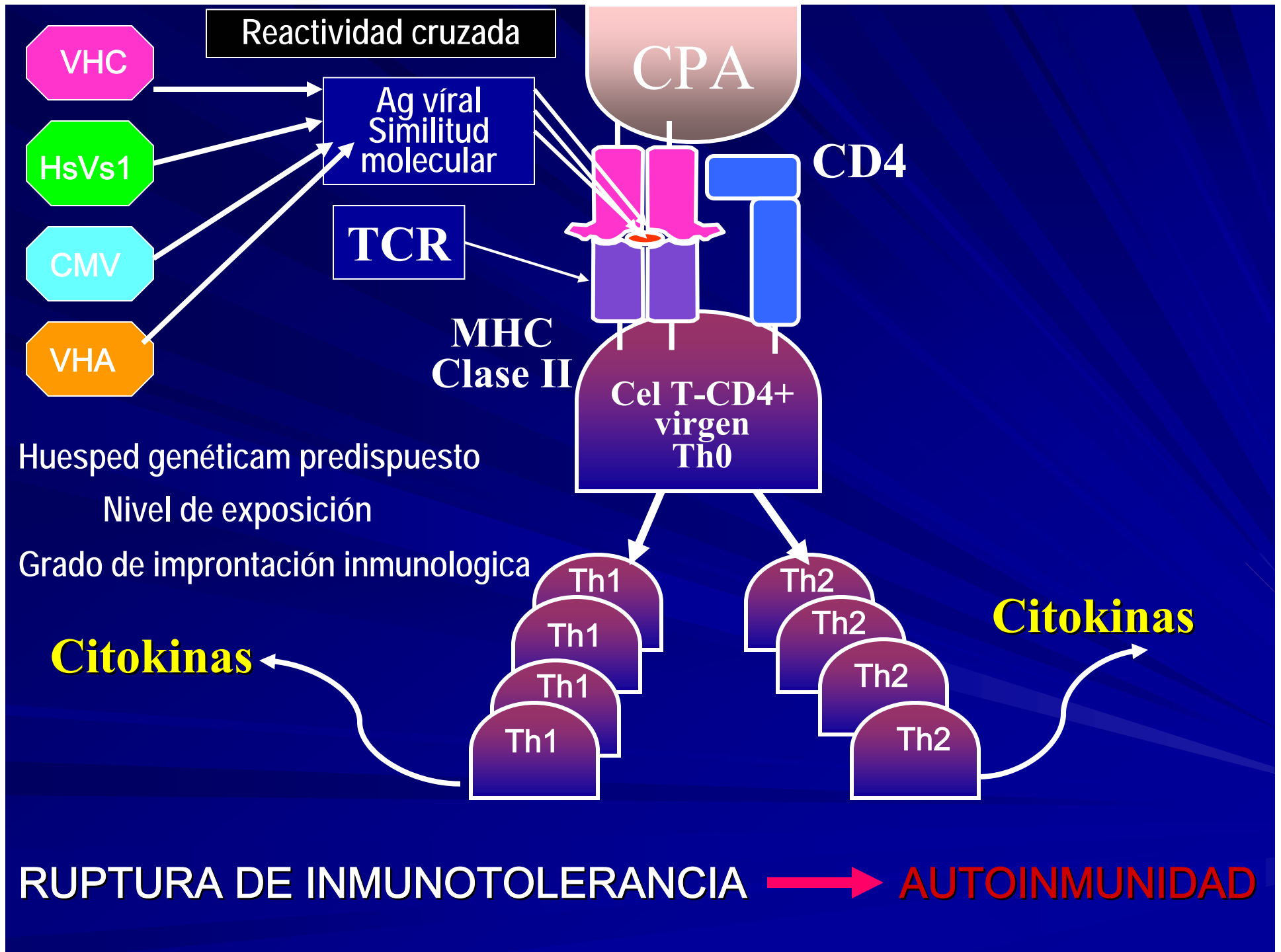
CTLA4

CD28

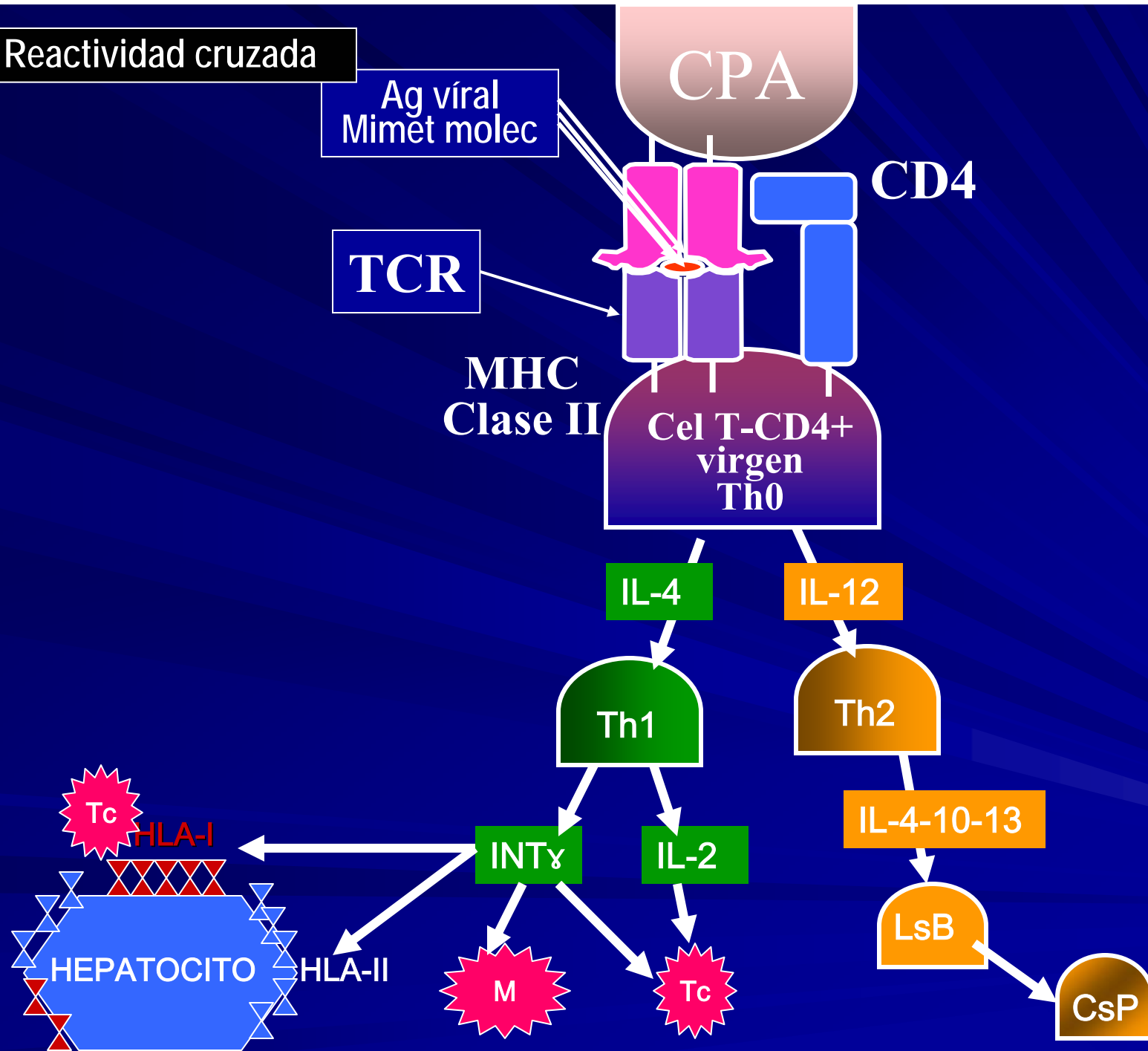
Cel T-CD4+ virgen
Th0

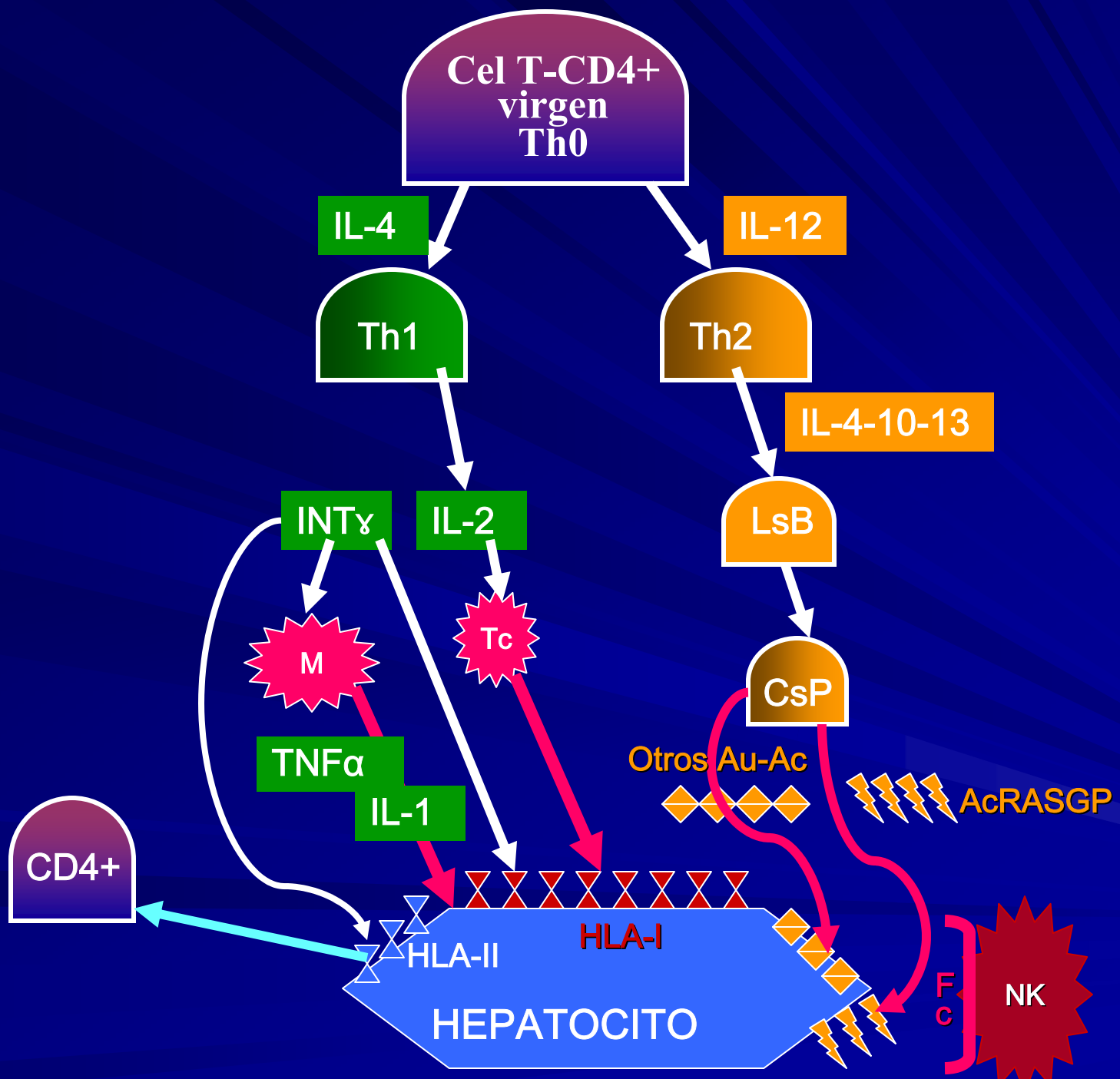
Cytokinas

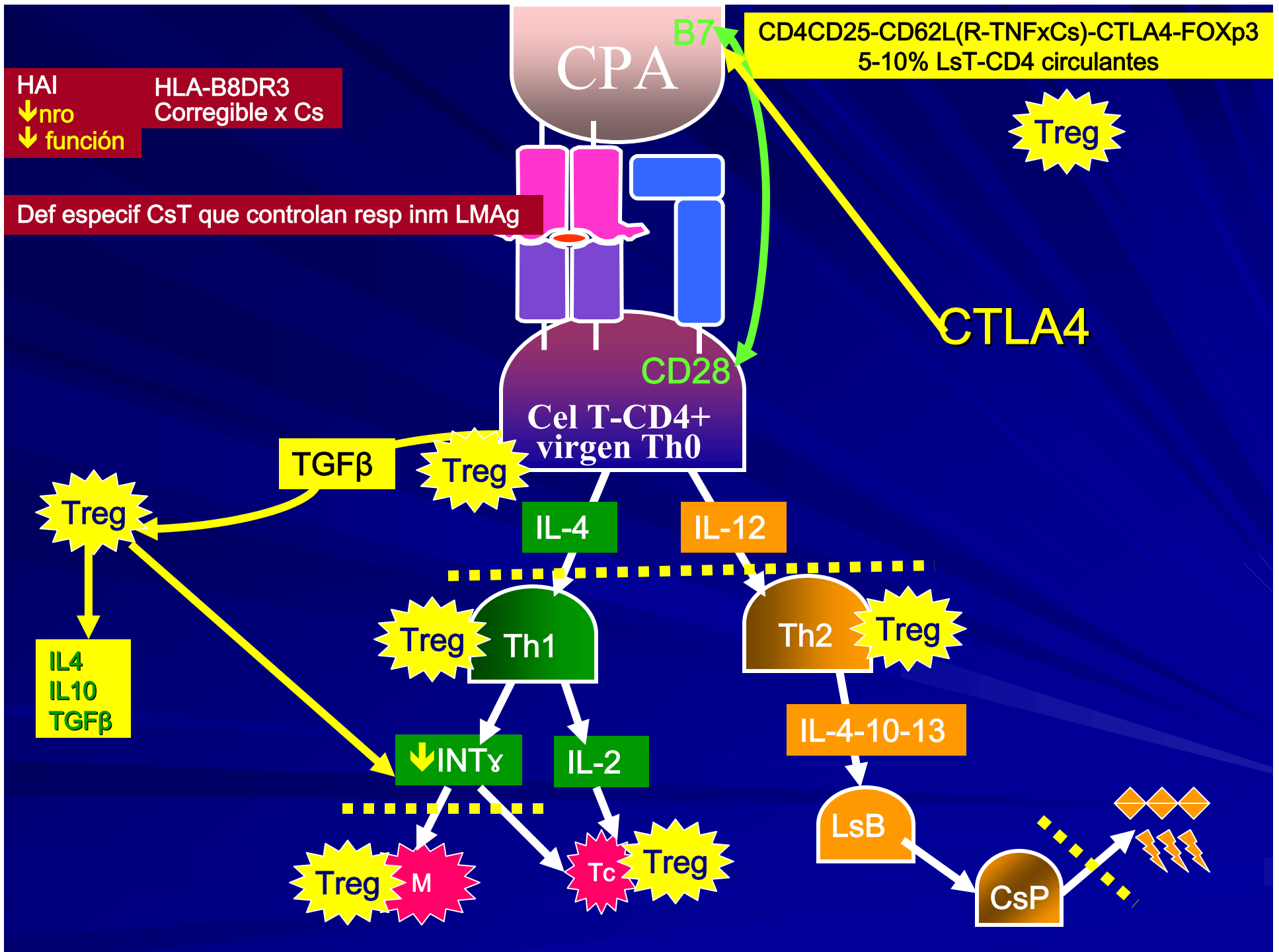


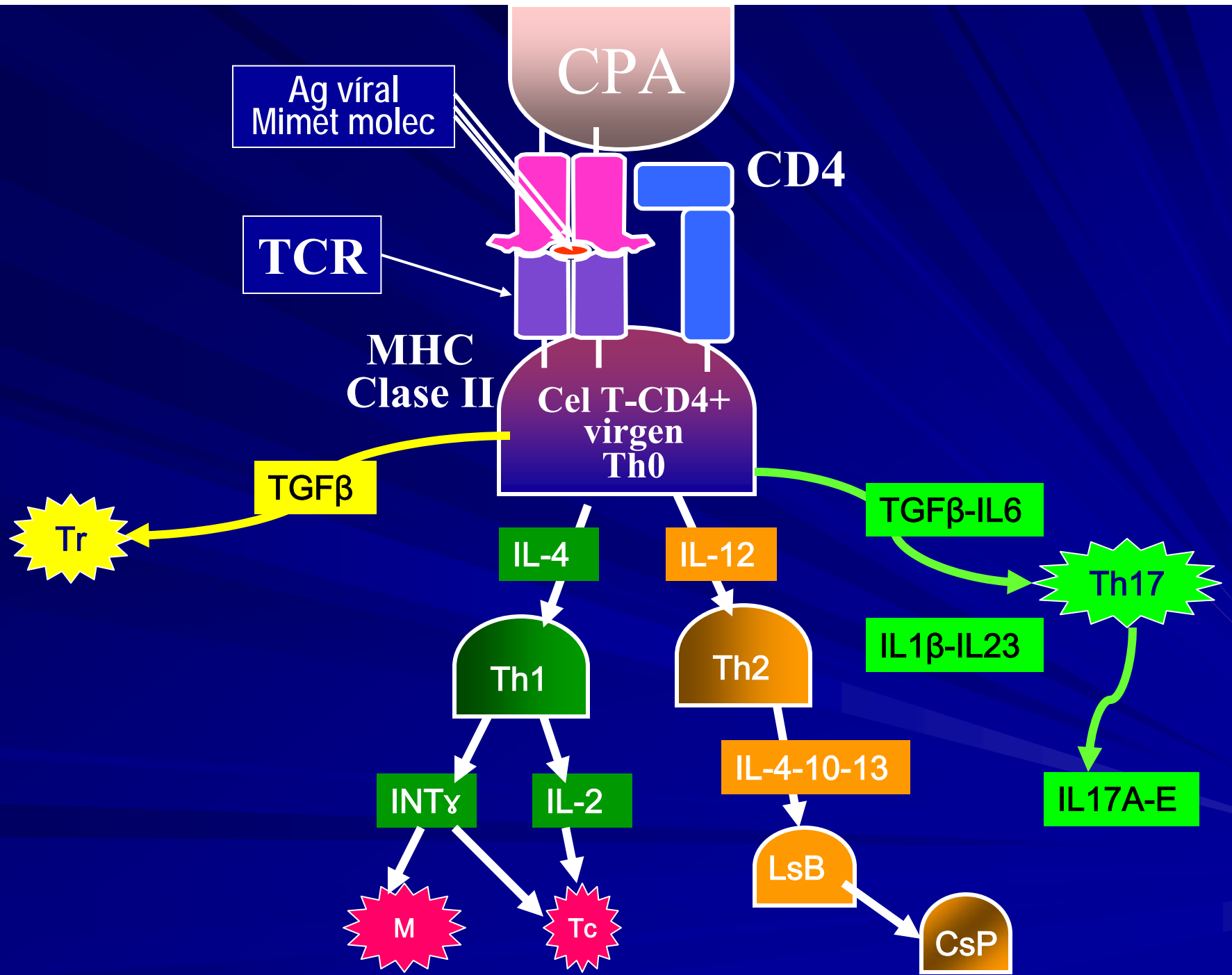


Reactividad cruzada









HAI – MECANISMOS PATOGENICOS

AVANCES	NATURALEZA	PRINCIPALES CARACTERISTICAS
Caracterizacion de Ag-target	Ag target tRNP Citocromo CYP2D6 Formimino-transferasa-ciclodeam Citocromo CYP1A2	Ac-anti-SLA Ac-anti-LKM1 Ac-anti LC1 Ac-anti-LKM3
Mimetismo molecular Reactividad cruzada	Secuencias homologas de am-ac entre genomes de VHC, CMV y VHsS1 y CYP2D6 Entre VHC y SMA-ANA	Au-Ac de reaccion cruzada Otras enfs AI
Factores de riesgo genetico en el MHC	<i>DRB1*0301, DRB1*0401</i> <i>DRB1*0404, DRB1*0405</i> <i>DRB1*1301</i> <i>DRB1*07, DQB1*0201 (type 2 AIH)</i>	Influencian la suceptibilidad, el fenotipo y la severidad clinica en diferentes grupos etnicos
Identificacion de factores de riesgo genetico fuera del MHC	<i>CTLA-4 gene polymorphism</i> <i>TNFA*2 gene polymorphism</i> <i>TNFRSF6 gene polymorphism</i> <i>Tyrosine phosphatase CD45 mutation</i> <i>Vitamin D receptor polymorphism</i>	No especificos de enfermedad Afectan el fenotipo clinico Variabilidad etnica
Deficiencias en reguladores celulares	Cs T-CD4+CD25+ Cs NK	Deficiente nro y funcion impiden la supresion de Cs T-CD8

HAI-GENETICA-DESORDEN DE RASGOS COMPLEJOS

LA SUCEPTIBILIDAD ES DETERMINADA POR UNO O MAS GENES ACTUANDO SOLOS O EN FORMA CONCERTADA E INTERACTUANDO CON FACTORES AMBIENTALES

Rol de las moléculas de Clase II (DR) del CHM
Presentar antígenos a los LsT para su posterior activación

Aleles DR predisponentes (HAI-1)

HAI-2 DRB1*0701 y DRB1*0301

DRB1*0301 – DRB1*0401
Lisina(K)-71 (LLEQKR)
EEUU y Europa (N)

DRB1*0405 – DRB1*0404
Arginina(R)-71 (LLEQ-R)
Japón-Argentina-México

DRB1*1301 – Arg (niños)
Ac glut (E)-Ac asp (D)
(ILEDER)

Dimorfismo valina/glicina 86
Cadena polipeptídica DRβ
Argentina-Brasil

Aleles DRB1 que codifican
histidina-13 - Japón

Relación con fenotipo

DRB1*0301:
Enf más severa, en jóvenes

Ambos Lisina 71
Otros genes?

DRB1*0401: Enf mas leve,
comienzo mas tardío

Complemento- TNFα y FAS (CHM-III)
MICA y MICB (CHM-I)

Diferentes asociaciones genéticas
en diferentes poblaciones
“Huella molecular” de diferentes
agentes desencadenantes?

Hipótesis de Mecanismos Fisiopatogénicos en HAI

AGENTES DESENCADENANTES (virus, otros agentes)

RESPUESTA AI CONTRA AGENTES DEL HEPATOCITO

Pueden ser identificados
HLA A1-B8-DR3-DR4
Halotipos C4 Nul
o C4 deficientes

INDIVIDUOS
GENETICAMENTE
SUCEPTIBLES

INDIVIDUOS
GENETICAMENTE
SANOS

INADECUADOS
MECANISMOS
DE REGULACION
INMUNE

ADECUADOS
MECANISMOS
DE REGULACION
INMUNOLOGICA

REGULACION DEL AGENTE DESENCADENANTE

PERPETUACION PATOLOGICA DE
LA RESPUESTA INMUNE (+)

HEPATITIS AUTOINMUNE

CURACION

**FACTORES
DESENCADENANTES**
Virus, Drogas y Fact.
Ambientales

INTF. ENDOG.:

↑ Expresión de HLA-I
Impide función de Cel. T-S
Promueve producción de Au-Ac

+
**PREDISPOSICION
GENETICA**
B8 - DR3
DEFICIT C4
DEFICIT INM. SUPR.
No-Ag-ESPEC.
DEFICIT INM. SUPR.
Ag-ESPEC.

SIMILITUD MOLECULAR

MODIF. de Ag EN LA MEMBRANA

**ACTIVACION DE LA CASCADA
DE CITOQUINAS QUE ACTIVA
CEL. T AUTOREACTIVAS**

ACTIVACION



Linfocito T
CD8⁺ naive

Linfocito T CD8⁺
citotóxico

Linfocito T
CD4⁺ naive

Linfocito Th1
Linfocito Th2
Linfocito Th17
Linfocito Treg

Linfocito B
naive

Plasmocito
secretor de Ac

FUNCIONES EFECTORAS

LT CD4⁺ Th1



Colaboración con macrófagos y LT CD8⁺

LT CD4⁺ Th2



Colaboración con LB

LT CD8⁺ citotóxico



Apoptosis de células infectadas

LT CD4⁺CD25⁺



Regulación de la respuesta inmune

Treg

LT CD4⁺ Th17



Inmunidad antiparasitaria?, autoinmunidad?

Plasmocitos



Secreción de Ac específicos contra el agente patógeno

Hipótesis de mecanismos fisiopatogénicos en HAI

Condiciones que permiten la perpetuación de la respuesta AI

1. Presencia de:
 - Ac anti LSP
 - Ac anti RASGP
2. Presencia de linfocitos T “sensibilizados” a:
 - L S P
 - R-ASGP
3. Defecto T-supresor Ag específico (p/los Ag LSP y R-ASGP)
Se hereda en forma autosómica – no ligado al HLA
4. Defecto T-supresor generalizado No - Ag específico
Se hereda ligado al haplotipo A1- B8 –DR3 (o DR4)

El tratamiento con corticoides revierte (4)

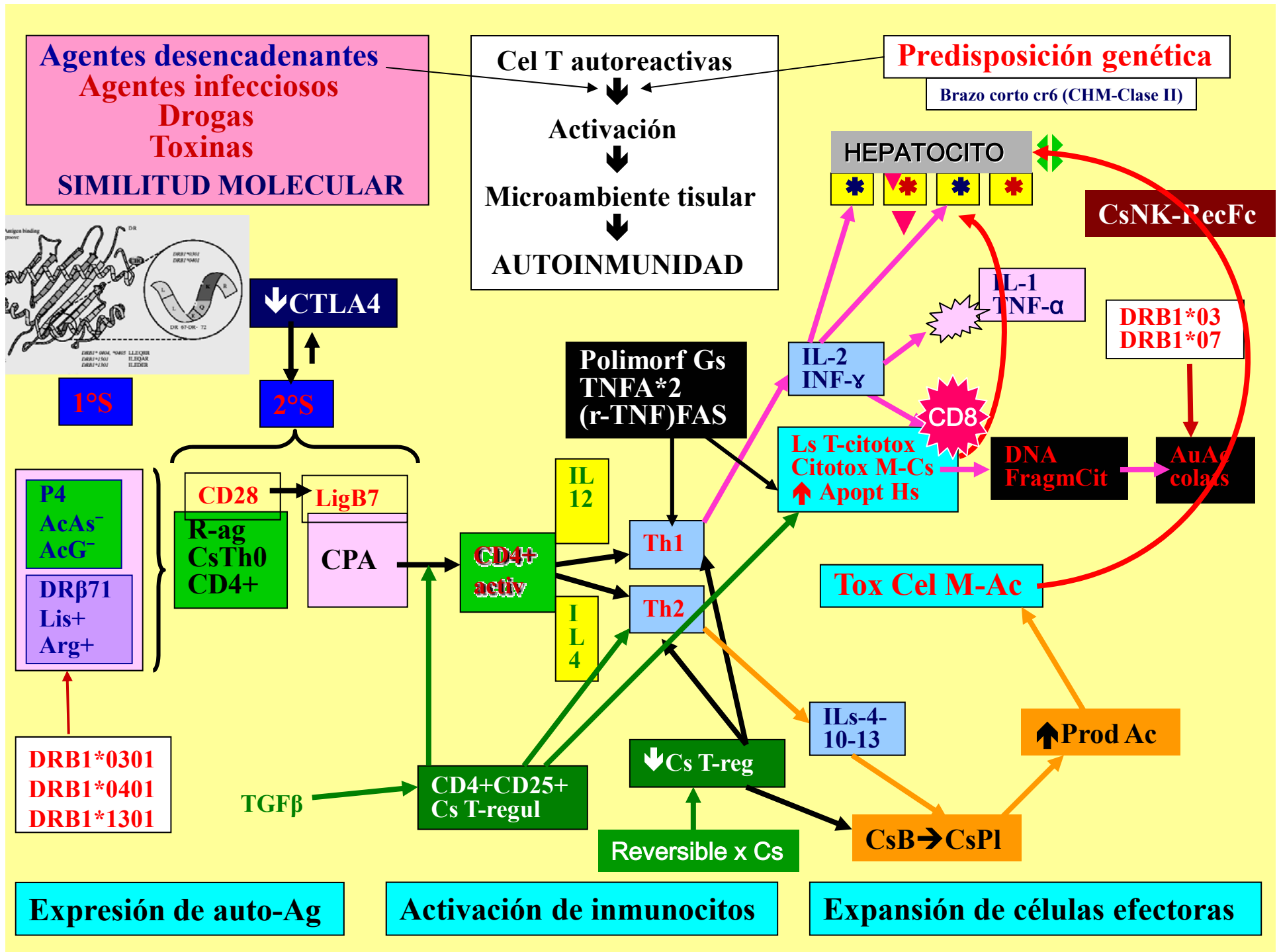
La persistencia de (3) permite la recaída al suspender el tratamiento

HIPÓTESIS DE MECANISMOS FISIOPATOGENICOS en HAI

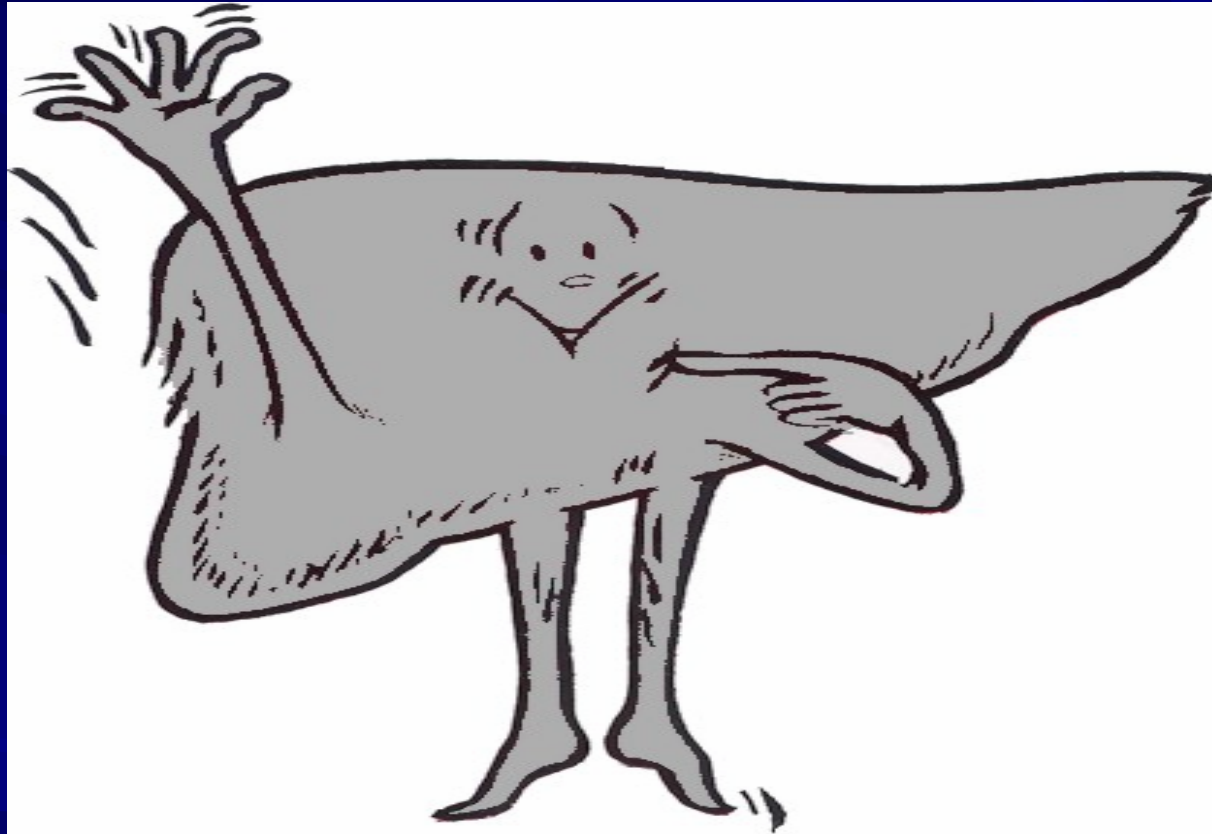
Mecanismo efector del daño hepático

- Citotoxicidad por Ls T citotóxicos
- Citotoxicidad por citoquinas
- CTxDAc, c/participación de células K-NK

*Los Cs no actúan sobre cels no-T (B, K, NK)
AZT actúa sobre las STEM-CELLS de las cels
K y NK en MO (toma 6-12 m su reducción en
circulación a $\pm 5\%$)*



HA I: fisiopatogenia



MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCION

HAI – FISIOPATOGENIA

(modificado de Vergani D, Mieli-Vergani G.
World J Gastroenterol 2008 June 7; 14(21): 3306-3312)

