



REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



HÍGADO I

## Colestasis y hepatitis autoinmune

### *Cholestasis and autoimmune hepatitis*

L. E. Muñoz-Espinosa

Unidad de Hígado. Hospital Universitario Dr. José E. González. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey

Recibido el 10 de junio de 2013; aceptado el 28 de junio de 2013

#### Valor predictivo de los AMA para el desarrollo de colestasis en cirrosis biliar primaria

**Objetivo:** Determinar la cinética de conversión de AMA positivo con fosfatasa alcalina (FA)  $\leq 1.5$  veces elevada (VE) (cirrosis biliar primaria [CBP] preclínica) y FA  $\geq 1.5$  VE (CBP asintomática). Estudio retrospectivo de 300 pacientes AMA+ con títulos  $\geq 1:40$ , vistos durante 1999-2000. Cincuenta y dos pacientes tuvieron FA  $\geq 1.5$  VE, 187 presentaron FA  $\leq 1.5$  VE y 61 no tuvieron seguimiento. Cincuenta y dos pacientes fueron excluidos y 61 se perdieron a seguimiento. De los 187 pacientes que fueron seguidos, 33 desarrollaron colestasis con una media de 4.4 años (FA  $\geq 1.5$  VE), 154 permanecieron sin colestasis con una media de seguimiento de 9.7 años, 16 (48%) de los pacientes con colestasis y 48 (31%) de los no colestásicos tenían AM2 positivo (pNS). El análisis de Kaplan-Meier mostró una probabilidad de desarrollar colestasis a 5 y 10 años de 11% (IC 95% de 6-15%) y 22% (IC 95% de 15-29%), respectivamente<sup>1</sup>. **Conclusiones:** Estos resultados muestran una probabilidad de desarrollar CBP en pacientes con AMA positivos y FA normal, en una frecuencia menor a la reportada previamente.

#### Histamina de los mastocitos participa en la regulación paracrina de la proliferación de los colangiocitos

Los colangiocitos expresan histidina descarboxilasa ([HDC]), la enzima clave en la síntesis de histamina y el factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF). Las células cebadas son la fuente principal de histamina y regulan las funciones de muchas células. El objetivo fue determinar los efectos paracrinos de la liberación de la histamina por las células cebadas durante la proliferación de colangiocitos. Los colangiocitos y células cebadas fueron cultivados solos (monocultivos) o en sistema de co-cultivo durante 3 a 6 días. El nivel de histamina se redujo en 80% en colangiocitos utilizando una línea celular estable transfectada HDC shRNA (MSE-HDC). Los mastocitos fueron tratados con el inhibidor de HDC alfa metilhistidina para bloquear la liberación de histamina (MD-HDC). La pérdida de histamina (MSE-HDC) redujo los niveles de HDC y liberación de histamina, expresión y la proliferación, cuando se compararon con las células MSE neg. Después de co-cultivos con mastocitos que contenían histamina, el nivel de HDC de colangiocitos y el VEGF

Autor de correspondencia: Av. Gonzalitos No. 235 Col. Mitras Centro. Monterrey N.L. Monterrey N.L. C.P. 64460. Teléfonos: (01) 81 8347 6180. Correo electrónico: Linda\_uan@hotmail.com (L. E. Muñoz-Espinosa)

umentaron al incrementar la liberación de histamina y la proliferación de colangiocitos. Cuando los mastocitos fueron pretratados con el inhibidor MC-HDC, los niveles de HDC de los mastocitos e histamina disminuyeron, al compararlos con controles celulares. Los niveles de HDC de colangiocitos y VEGF disminuyeron después de co-cultivar con MC-HDC y también la proliferación de colangiocitos, sugiriendo que la histamina de los mastocitos regula la mitosis biliar<sup>2</sup>. En resumen se encontró que al añadir una regulación autocrina en la liberación de histamina por los colangiocitos, éstos también responden a la histamina liberada por mastocitos, que regula ambos proliferación biliar y niveles de VEGF. Estos hallazgos son importantes en la homeostasis del árbol biliar.

### **Análisis integral del perfil de miRNA-mRNA revela que miR-155 puede participar en la patogénesis de la hepatitis autoinmune regulando la respuesta de Th1 y Treg**

El análisis genómico intrahepático de miRNA y la expresión de mRNA en hepatitis autoinmune (HAI) se realizó utilizando método de microarreglos y validando por RT-PCR cuantitativo e inmunohistoquímica, además se confirmaron los resultados en el modelo murino de HAI secundaria a concanavalina A (Con-A). Los miRNA juegan un rol crítico en varios procesos biológicos, incluyendo desarrollo y diferenciación de tejidos, proliferación celular, apoptosis, oncogénesis y en la patogenia de varias enfermedades autoinmunes. Se pudo observar en pacientes con HAI vírgenes a tratamiento la sobreexpresión de los genes relacionados con la respuesta Th1. Los genes altamente expresados fueron CXCL9, CXCL10, CXCL11, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  y CTLA4<sup>3</sup>. La sobreexpresión de miR-155 en células CD4+ promueve la diferenciación de Th1, teniendo como blanco IFN $\gamma$ ,  $\gamma$ R $\alpha$ , además contribuye al desarrollo de células Treg. miR-155 estuvo muy incrementado en el modelo de HAI secundario a Con-A, además la expresión de Th1/Th17/Treg estuvo incrementada en el modelo de HAI por Con-A.

### **Hepatitis autoinmune. Nuevas terapias**

Las nuevas drogas que son prometedoras en el tratamiento de la HAI son los inhibidores de calcineurina (IC) (ciclosporina y tacrolimus), agonistas de purinas (AP) (micofenolato de mofetilo) y los nuevos esteroides (budesonida). Los IC son medicamentos que pueden ayudar a controlar la reacción autoinmune, sin embargo, pudieran tener efectos paradójicos autoinmunes, no previenen la HAI postrasplante hepático (posTH) y tampoco son efectivos en el tratamiento de esta condición posTH, son mucho más caros que la terapia inmunosupresora habitual, pueden tener toxicidad, el paciente debe seguir recibiendo esteroides<sup>4</sup>. Existe un porcentaje de pacientes que pueden ser intolerantes a la azatioprina (AZA), o tener enfermedad refractaria y en estos casos es en los que puede estar indicado el uso de IC o MMF. Se ha demostrado en un estudio controlado que la budesonida es efectiva en el tratamiento de la HAI, sin embargo, no está indicada en enfermedad refractaria, puede haber reactivación de enfermedades autoinmunes concurrentes, su indicación es en pacientes vírgenes a tratamiento, con

enfermedad moderada, no cirróticos y no complicados, que tengan osteoporosis u otras complicaciones de los esteroides, como obesidad, diabetes, hipertensión. Otras intervenciones moleculares o celulares son los anticuerpos monoclonales, Anti-CD3, Anti-CD20, moléculas recombinantes CTLA-4, manipulación inmune celular en varios estadios de la respuesta<sup>4</sup>.

### **Desarrollo de nuevas drogas que interactúan con los receptores de los ácidos biliares**

El ácido ursodesoxicólico (AUDC) puede ser suficiente para normalizar la supervivencia de pacientes con CBP, pero del 20% al 40% tendrán persistentemente elevada la FA, lo que se asocia a pronóstico menos bueno. Budesonida  $\pm$  MMF pueden mejorar la inflamación en pacientes no cirróticos con hepatitis de interfase, pero la evolución a largo plazo es desconocida<sup>5</sup>.

Las potenciales indicaciones del ácido obeticólico (AOB), agonista del receptor X farnesoide (FXR) que actualmente se encuentra en desarrollo en protocolos fase III son cirrosis biliar primaria, esteatohepatitis no alcohólica, hipertensión portal y diarrea por ácidos biliares<sup>5</sup>. El AOB y los fibratos e incrementar la dosis de AUDC puede ayudar a disminuir niveles de FA en no respondedores a AUDC, pero el efecto a largo plazo se desconoce<sup>5,6</sup>. Rituximab (anti-CD20) puede reducir los niveles de FA en no respondedores a AUDC, pero puede asociarse a complicaciones infecciosas. Otros abordajes en estudio son anti-IL12 (ustekinemab) y el inhibidor del transportador apical de sales biliares dependiente de sodio ASBT (Lum 001)<sup>6</sup>.

### **Conclusiones**

La probabilidad de desarrollar colestasis a 5 y 10 años es de 11% y 22% en pacientes con AMA positivo y FA  $\leq$  1.5. En cuanto a la homeostasis del árbol biliar, existe una regulación autocrina en la liberación de histamina por los colangiocitos y responden a la histamina liberada por mastocitos, que regula ambos proliferación biliar y niveles de VEGF. Los miRNA juegan un rol crítico en la patogenia de varias enfermedades autoinmunes, en pacientes con HAI vírgenes a tratamiento hay sobreexpresión de los genes relacionados con la respuesta Th1. Las nuevas drogas en el tratamiento de la HAI son los IC, AP y los nuevos esteroides. Las nuevas terapias en colestasis son el AOB, fenofibratos y otros agonistas del FXR, que actualmente se encuentran en protocolos fase II y III.

### **Financiamiento**

No hubo financiamiento para la realización de este trabajo.

### **Conflicto de intereses**

La autora no tiene conflicto de interés, en relación con el artículo que se remite para publicación.

### **Bibliografía**

1. Fisher VJ, Sewell WA, Holding S. Predictive value of anti-mitochondrial antibodies for development of cholestasis and primary

- biliary cirrhosis. Trabajo oral presentado en: DDW 2013 mayo 18-22; Orlando. FL. 922.
2. Hargrove L, Short-Baker KK, Ueno Y, et al. Mast cell histamine participates in the paracrine regulation of cholangiocyte proliferation. Trabajo oral presentado en: DDW 2013 mayo 18-22; Orlando. FL. 367.
  3. Saeki C, Takahashi H, Satoh K, et al. Integrated analysis of miRNA-mRNA profiling reveals that miR-155 may participate in the pathogenesis of autoimmune hepatitis by regulating TH1 and Treg responses. Trabajo oral presentado en: DDW 2013 mayo 18-22; Orlando. FL. 921.
  4. Czaja A. Autoimmune hepatitis. New therapies. Sesión oral presentada en: DDW 2013 mayo 18-22; Orlando. FL. 3610.
  5. Adorini L. The development of drugs interacting with BA receptors. EASL translational workshop: modulation of liver injury and metabolism through bile acids receptors. Sesión oral en: EASL Ámsterdam 24-28 abril 2013.
  6. Mayo M. Autoimmune liver disease: PBC Treatment update. Sesión oral presentada en: DDW 2013 Mayo 18-22; Orlando. FL. 3610.