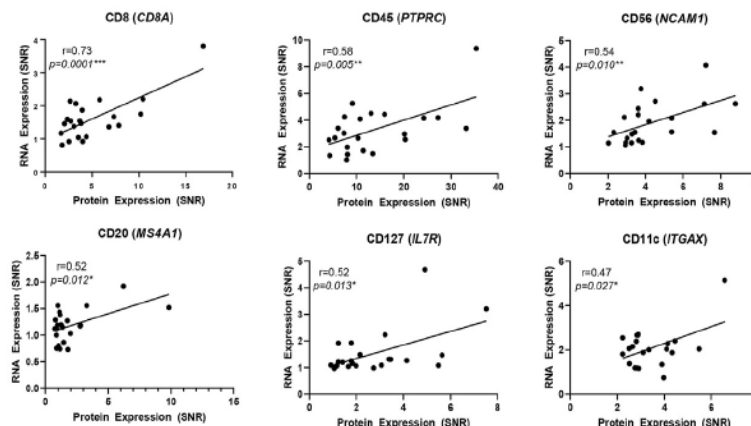
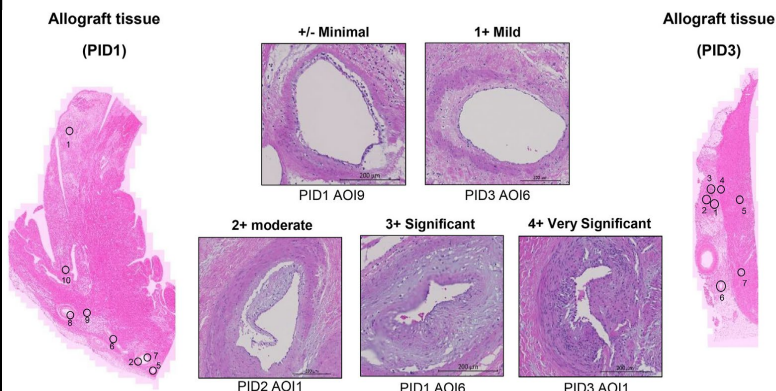


**La multiómica espacial de regiones arteriales de injertos rechazados por vasculopatía de aloinjerto cardíaco (CAV) revela nuevos conocimientos sobre la patogénesis del rechazo crónico mediado por anticuerpos**

Navarez-Mejia J, Pickering H, Sosa R, Valenzuela NM, et al. *American Journal of Transplantation* 2024 Jul;24(7):1146-1160 | DOI: [10.1016/j.ajt.2024.01.004](https://doi.org/10.1016/j.ajt.2024.01.004)

**Características del estudio**

- **Objetivo:** emplear el perfil espacial digital GeoMx para realizar un análisis patomolecular y espacial de CAV y analizar áreas arteriales de interés (AOI) de CAV+ DSA+ aloinjertos cardíacos rechazados
- **Métodos:** se seleccionaron un total de 22 AOI geométricas en 3 explantes de aloinjertos cardíacos de pacientes CAV+DSA+. El perfil espacial digital múltiple de proteínas y ARN en tejidos fijos se realizó mediante tecnología de nanocuerdas.
- **Resultados:** las IOA arteriales de pacientes CAV+DSA+ se perfilaron espacialmente utilizando 73 paneles de proteínas. Entre las 22 regiones arteriales examinadas, los autores identificaron marcadores proteicos expresados de manera similar relacionados con las células inmunes innatas y adaptativas, la activación celular y la muerte celular. Las AOI con neointima baja exhiben perfiles inflamatorios y de muerte celular más altos, mientras que las AOI con neointima alta exhiben lesiones que experimentan proliferación y migración.
- **Conclusiones:** Nuestros hallazgos acentúan aún más el grado de heterogeneidad de los vasos y los perfiles inflamatorios que generalmente no se identifican por patología.



**Comentarios del revisor**

- Este es el primer estudio que investigó los aspectos moleculares de CAV que emplea el perfil espacial digital GeoMx.
- La neointima baja presenta principalmente características de vasculitis y endotelitis.
- La neointima alta demostró principalmente características de expansión a la neointima en curso, como se ve por un aumento en las transcripciones involucradas en la diferenciación y remodelación de miofibroblastos.

**Limitaciones**

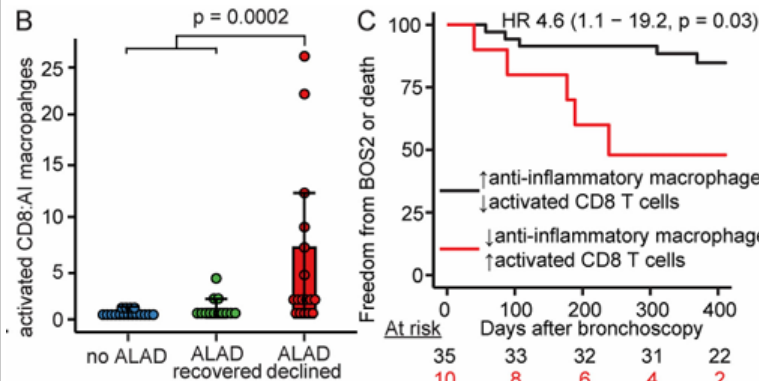
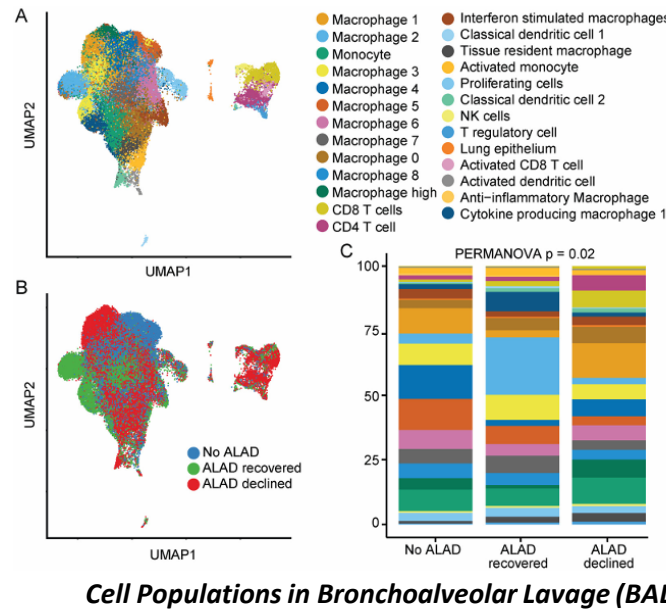
- Este estudio no distinguió las tres diferentes capas del vaso.
- El bajo número de casos contrasta con la gran variabilidad de la CAV en cuanto a momento y características clínicas de los pacientes.
- Estudios adicionales futuros que incluyan una comparación de aterosclerosis completarían la especificidad de señalización de las vías CAV

**La discordancia entre macrófagos y células T CD8 se asocia con la progresión aguda de la disfunción del aloinjerto pulmonar**

Calabrese DR, Ekstrand CA, Yellamilli S, Singer JP, et al. *JHLT* 2024 Jul;43(7):1074-1086 | DOI: [10.1016/j.healun.2024.02.007](https://doi.org/10.1016/j.healun.2024.02.007)

**Características del estudio**

- **Objetivo:** Identificar subconjuntos de células inmunitarias en el líquido de lavado broncoalveolar (BAL) asociados con la progresión de una disfunción aguda del aloinjerto de pulmón (ALAD) a una disfunción crónica del aloinjerto de pulmón (CLAD).
- **Métodos:** Se recolectaron muestras de BAL de 45 receptores de trasplante de pulmón, incluidos 17 con ALAD en disminución, 13 con ALAD en recuperación y 15 controles estables. Se realizó una secuenciación de ARN unicelular para analizar poblaciones de células inmunitarias. Las diferencias entre los grupos ALAD se evaluaron mediante aprendizaje automático y análisis de supervivencia, y los hallazgos clave se validaron en conjuntos de datos externos.
- **Resultados:** Un grupo distinto de células T CD8 y un grupo de macrófagos antiinflamatorios se asociaron con la progresión de ALAD. Los receptores con niveles discordantes de células T CD8 altas y macrófagos antiinflamatorios bajos tenían un riesgo 5 veces mayor de disfunción grave del injerto o muerte. La comunicación entre estos tipos de células se vinculó a través de vías HLA, fibronectina y galectina. Los hallazgos clave se validaron en dos cohortes externas.



**La discordancia entre macrófagos y células T CD8 predice el fracaso del injerto**

**Comentarios del revisor**

Este estudio combina técnicas de secuenciación avanzadas y perfiles inmunológicos detallados, lo que proporciona información valiosa con amplias implicaciones para la práctica clínica. Los puntos clave incluyen:

- **Uso novedoso de la secuenciación de ARN unicelular** para identificar poblaciones de células inmunitarias relacionadas con la progresión de ALAD.
- **Análisis celular a gran escala** con más de 51.000 células secuenciadas, lo que proporciona perfiles inmunológicos detallados.
- **Identificación de discordancia de células inmunitarias clave** (células T CD8 y macrófagos antiinflamatorios) como predictores de disfunción del injerto.
- **Validado en dos cohortes externas**, mejorando la solidez y generalización de los hallazgos.
- **Posibles dianas terapéuticas** identificadas a través del análisis de la comunicación célula-célula, abriendo vías para futuras intervenciones.

**Limitaciones**

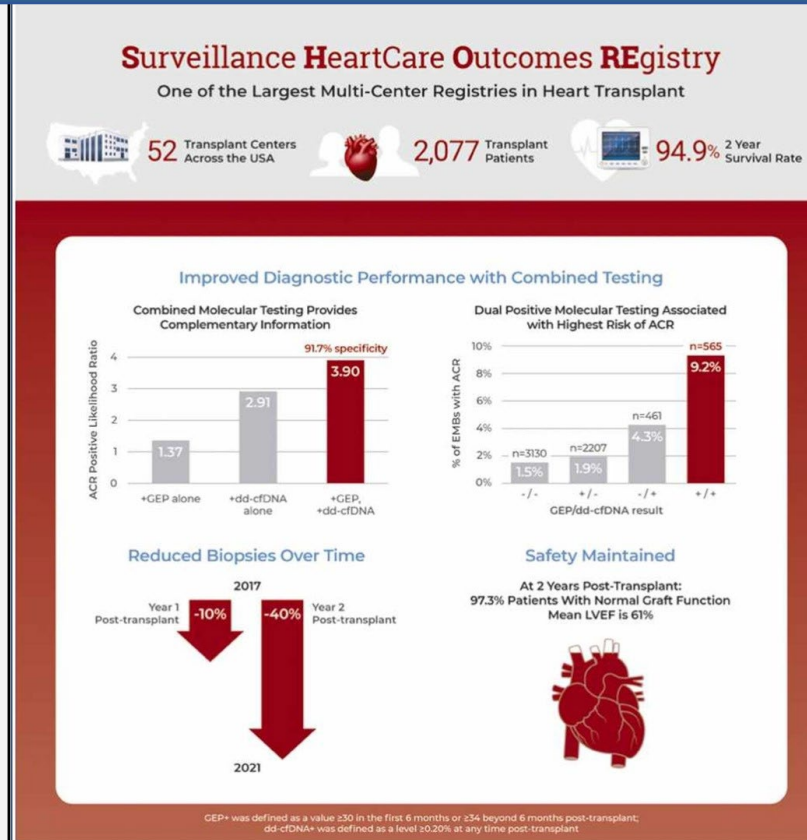
La generalización del estudio está limitada por un tamaño de muestra pequeño y un diseño de centro único, con limitaciones adicionales planteadas por la dominancia de macrófagos en las muestras de BAL, un enfoque en resultados a corto plazo que pueden no reflejar patrones a largo plazo y la exclusión de infección y casos de rechazo, que podrían pasar por alto interacciones críticas.

**Vigilancia con pruebas duales no invasivas para el rechazo celular agudo después de un trasplante de corazón:  
 Resultados del Registro de resultados de Surveillance HeartCare**

Khush K, Hall S, Kao A, Raval N, et al. *JHLT* 2024 Sep;43(9):1409-1421 | DOI: [10.1016/j.healun.2024.05.003](https://doi.org/10.1016/j.healun.2024.05.003)

**Características del estudio**

- Objetivo:** Evaluar la utilidad de las pruebas moleculares no invasivas combinadas para la vigilancia del rechazo celular agudo (ACR) en pacientes de trasplante de corazón.
- Métodos:** Registro observacional prospectivo de receptores de trasplante cardíaco manejados con pruebas moleculares no invasivas en 52 centros de EE. UU. inscritos desde diciembre/2018 hasta noviembre/2021. El perfil de expresión génica (GEP; AlloMap, CareDx) y el ADN libre de células derivado del donante (dd-cfDNA; AlloSure, CareDx) se cuantificaron en sangre periférica. Los pacientes fueron categorizados como: doble positivo; GEP +/dd-cfDNA -; GEP-/dd-cfDNA+; o doble negativo. Se evaluó la incidencia de ACR en la biopsia endomiocárdica (BEM) para cada grupo. Se analizaron los índices de probabilidad positivos (LR+) y las tasas de BEM de seguimiento después de los resultados de las pruebas moleculares.
- Resultados:** Se incluyeron un total de 2.077 sujetos [hombres, n=1.531 (73,%)]. La mediana (RIQ) de seguimiento postrasplante fue de 40 (32-50) meses. La incidencia de ACR comprobada por EMB fue mayor en el grupo de prueba molecular doble positiva (9,2%) en comparación con los grupos de prueba única positiva y doble negativa. Los resultados de la prueba con doble positivo también mostraron una mayor especificidad [91,7% (IC del 95%: 91%-92,4%)] y LR+ [3,90, (IC del 95%: 3,08%-4,96%)] para ACR en comparación con los resultados con un solo resultado positivo. Los resultados doblemente positivos provocaron una tasa más alta de BEM de vigilancia de seguimiento (35,4% frente a 8,8% en el grupo de doble negativo). Sin embargo, el seguimiento de las pruebas moleculares condujo a una reducción de la necesidad de BEM con el tiempo, especialmente en el segundo año posterior al trasplante. A los 2 años, la supervivencia global fue del 94,9% y se observó una función normal del injerto en el 97,3% de los pacientes (Figura 1)
- Conclusiones:** Las pruebas moleculares duales mostraron un mejor rendimiento para la monitorización ACR en comparación con las pruebas únicas. Las pruebas duales no invasivas se asociaron con tasas más bajas de BEM a lo largo del tiempo y una supervivencia excelente



**Figura 1. Resumen de los resultados principales**

Taken from: Khush K et al. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2024; 43(9):1409-1421.

**Comentarios del revisor**

- Este es un gran estudio multicéntrico de receptores de trasplantes de corazón que muestra evidencia convincente para el uso de pruebas moleculares no invasivas duales en lugar de simples para la vigilancia del ACR.
- Se plantea la hipótesis de que el rendimiento sinérgico de las pruebas duales no invasivas para la vigilancia de ACR se deriva de la evaluación de GEP y dd-cfDNA de distintos procesos patológicos, a saber, la activación de células inmunitarias y la lesión celular del injerto, respectivamente.
- Este estudio mostró datos del mundo real que ilustran cómo los médicos se han familiarizado más con la monitorización ACR no invasiva y han utilizado los resultados de las pruebas moleculares para informar las decisiones clínicas con respecto a una mayor vigilancia de la BEM a lo largo del tiempo.
- Los excelentes resultados de supervivencia y función del injerto, aunque no inesperados, muestran que la monitorización ACR no invasiva fue segura a pesar de la reducción observada en la vigilancia BEM.
- La vigilancia ACR no invasiva puede ayudar a reducir el riesgo de efectos secundarios y molestias asociadas con la BEM para los pacientes, al mismo tiempo que refina la selección de pacientes para la BEM para optimizar los recursos de atención médica y la carga de trabajo de los patólogos expertos.

**Limitaciones**

- La mayoría de los episodios de ACR en esta cohorte ocurrieron dentro de los 30 días posteriores al trasplante, lo que no pudo evaluarse mediante pruebas no invasivas ya que solo pueden realizarse a partir de los 2 meses posteriores al trasplante.
- La BEM y las pruebas moleculares asociadas con el rechazo mediado por anticuerpos se excluyeron del análisis de rendimiento de las pruebas moleculares.
- Otros factores clínicos además de los resultados moleculares pueden haber influido en las decisiones de los médicos de realizar una BEM, ya que el estudio no requirió que las pruebas moleculares se combinaran con una BEM.