

Perfiles metabólicos de aloinjertos cardíacos después de muerte circulatoria controlada
 T. Hautbergue et al. *J Heart Lung Transplant* Feb 2023 <https://doi.org/10.1016/j.healun.2023.02.1492>

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

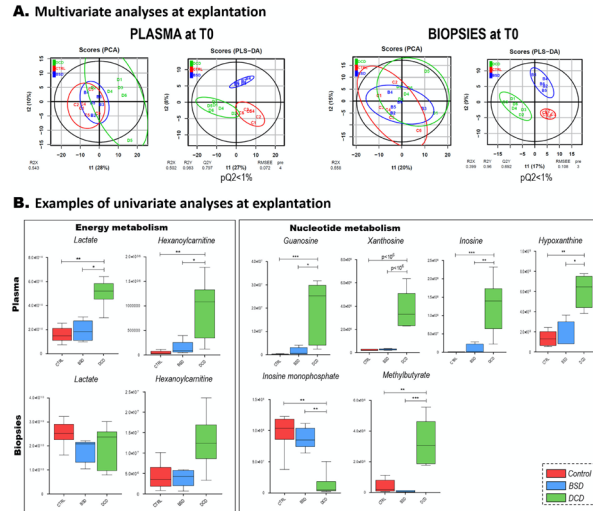
Objetivo: Debido a las limitaciones del uso de concentraciones de lactato para evaluar la viabilidad miocárdica durante la perfusión cardíaca ex situ (ESHP), este estudio investiga la firma metabólica asociada con la donación después de la muerte circulatoria (DCD) y el impacto de ESHP en el metaboloma miocárdico.

Métodos: Se obtuvieron corazones porcinos utilizando isquemia caliente (DCD) o después de la muerte del tronco encefálico (DSB). Los corazones se perfundieron usando sangre oxigenada normotérmica. Se recogieron muestras de plasma y miocardio cada 30 y 60 minutos y se analizaron mediante un enfoque metabólico no dirigido utilizando cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas de alta resolución.

Resultados: Se detectaron más de 300 metabolitos en muestras de biopsia de plasma y corazón. En comparación con DSB, se observaron cambios metabólicos que involucran metabolismos de energía y nucleótidos en muestras de plasma de animales DCD. La normalización del perfil metabólico de DCD fue notable después de 4 horas de ESHP.

Conclusiones: Se observó un perfil metabólico específico en corazones DCD, caracterizado principalmente por un aumento del catabolismo de nucleótidos. Los metabolomas DCD y BSD se normalizaron durante ESHP. Se necesitan investigaciones complementarias para correlacionar estos hallazgos con el rendimiento cardíaco.

FIGURA CENTRAL



Análisis estadísticos de 250 y 256 metabolitos identificados en tejidos miocárdicos y plasma en T0 respectivamente. (A) Análisis multivariado en muestras de plasma y biopsias. (B) Ejemplos de análisis univariados de metabolitos del metabolismo de nucleótidos y del metabolismo energético.

COMENTARIO DEL REVISOR

- DCD demuestra un potencial para aumentar el grupo de donantes de trasplantes cardíacos.
- Actualmente, el lactato proporciona información limitada sobre el estado metabólico del corazón del donante.
- La investigación de perfiles metabólicos específicos puede proporcionar una mayor comprensión de la viabilidad del injerto y brindar información sobre la duración óptima de ESHP.

Limitaciones

- Los hallazgos metabólicos no se correlacionaron con el rendimiento cardíaco ni con los resultados posteriores al trasplante.
- Se usó sangre de donante para cebar el circuito ESHP. Los metabolitos estaban presentes en el perfundido, lo que impidió la comparación directa de los metabolitos circulantes durante la ESHP.

Marcadores circulantes de inflamación y angiogénesis y resultados clínicos en los subtipos de hipertensión arterial pulmonar

K. Hirsh et al. *J Heart Lung Transplantation* Nov 2022 <https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.10.026>

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

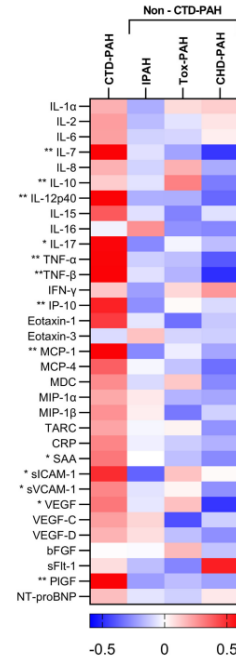
Objetivo: Compare los perfiles de biomarcadores inflamatorios y angiogénicos en cuatro subtipos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) y relaciónelos con los resultados clínicos.

Métodos : Se midieron las concentraciones séricas de 33 biomarcadores en n=112 pacientes con HAP asociada a enfermedad del tejido conjuntivo (CTD-PAH), HAP asociada a cardiopatía congénita (CHD-PAH), HAP asociada a toxinas (Tox-PAH) y HAP idiopática. HAP (HAPI)

Results: Los biomarcadores angiogénicos e inflamatorios fueron más altos en CTD-PAH en comparación con los otros tres subtipos. La mortalidad se asoció con la interleucina-6 (IL-6), la tirosina quinasa 1 similar a fms soluble (sFLT-1), el factor de crecimiento placentario (PlGF), la proteína 10 inducida por interferón gamma (IP-10), el factor de necrosis tumoral beta (TNF) β y el péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP).

Conclusiones: Los biomarcadores inflamatorios y angiogénicos estaban elevados en CTD-PAH en comparación con otros subtipos de PAH, junto con distintas asociaciones con la supervivencia dentro de CTA-PAH versus subtipos sin CTD-PAH.

FIGURA CENTRAL



Concentración de biomarcadores por subtipo de PAH. Los asteriscos indican biomarcadores que difieren significativamente entre los subtipos.

COMENTARIOS DEL REVISOR

- Las distinciones granulares sobre las concentraciones de proteínas y las asociaciones de resultados de proteínas por subtipo de HAP siguen sin informarse; los estudios generalmente se han centrado en el pronóstico o el tratamiento de la HAP en conjunto.
- Este estudio proporciona una comparación en profundidad de múltiples biomarcadores en múltiples subtipos de HAP que podrían justificar la consideración para comprender la heterogeneidad en la HAP e identificar enfoques más precisos para el pronóstico y el tratamiento de la HAP.

Limitaciones

- Las limitaciones de este estudio incluyen la baja mortalidad y el tamaño de la muestra.
- Análisis estadístico con comparaciones múltiples que aumentan la probabilidad de identificar diferencias por casualidad.
- Heterogeneidad de los pacientes, incluida la falta de datos sobre el tratamiento, incluida la inmunosupresión, lo que puede sesgar la interpretación de las concentraciones de los biomarcadores.

La secuenciación de ARN de un solo núcleo de biopsias endomiocárdicas identifica la persistencia del quimerismo donante-receptor con firmas distintas en la vasculopatía de aloinjerto cardiaco grave

K. Amancherla et al. *Circ Heart Fail.* Jan 2023 <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.010119>

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

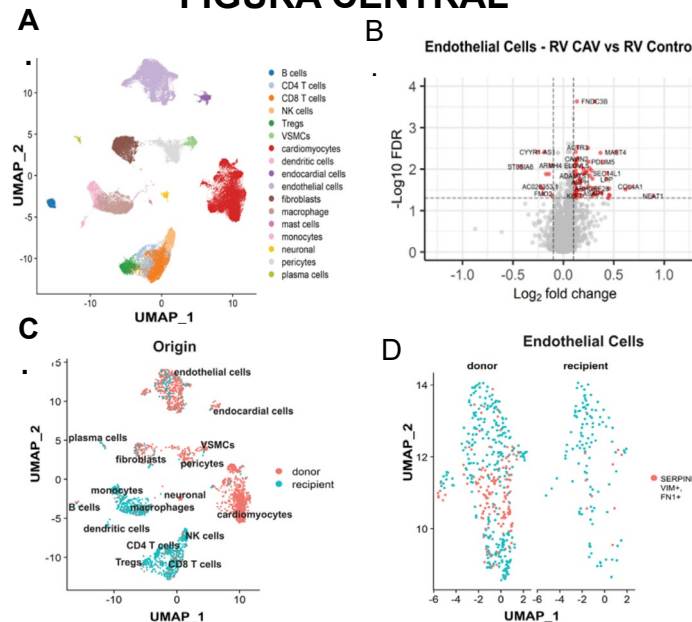
Objetivo: Demostrar la viabilidad de realizar la secuenciación de ARN de un solo núcleo de biopsias endomiocárdicas humanas (EMB) obtenidas durante la práctica clínica habitual. Comparar EMB de pacientes con y sin vasculopatía de aloinjerto cardiaco grave (CAV)

Métodos: Los núcleos se aislaron de EMB de pacientes con trasplante cardiaco con CAV (n = 4) y sin CAV (n = 3) y se sometieron a secuenciación de ARN para identificar la composición celular.

Resultados: Se identificaron 17 tipos de células principales con distribución heterogénea en todas las muestras. Las células endoteliales (EC) y los fibroblastos de las muestras del ventrículo derecho en el grupo CAV exhiben una mayor expresión de SERPINE1 en comparación con las que no son CAV. Las CE de las muestras de CAV exhiben quimerismo donante-receptor (21,8 % derivado del receptor). Las células EC derivadas de donantes se enriquecieron con marcadores de transición endotelial a mesenquimatosas. Las células inmunes fueron reemplazadas en gran parte por las que se originaron en el receptor. Los macrófagos exhiben marcadores de activación y aumento de la expresión de TGFB1.

Conclusiones: Este es el primer estudio que demuestra con éxito la viabilidad del uso de EMB de humanos para realizar la secuenciación de ARN nuclear único. Hay firmas transcriptómicas únicas de células derivadas de donantes frente a células derivadas de receptores que destacan vías novedosas putativas para la investigación.

FIGURA CENTRAL



COMENTARIOS DEL REVISOR

- La composición celular entre las muestras de EMB identificadas a través de la secuenciación de ARN nuclear único es muy heterogénea, lo que demuestra que los enfoques de RNA-Seq a granel pueden exhibir altos niveles de variabilidad.
- El uso de RNAseq nuclear de una sola célula de EMB representa una oportunidad única que podría contribuir a la identificación de vías mecánicas que promueven CAV que se pueden usar para tratar CAV e identificar marcadores de CAV para prolongar la supervivencia del aloinjerto.

Limitaciones

- Las limitaciones de este estudio incluyen el tamaño de muestra relativamente pequeño y el uso de muestras derivadas de pacientes con CAV grave. Estos datos deberán validarse en otras cohortes.
- Los regímenes de inmunosupresión fueron diferentes entre la población de estudio.

snRNAseq en CAV EMB: **A.** Proyección y aproximación múltiple uniforme (UMAP) identificó 17 tipos de células principales **B.** Expresión génica diferencial que representa CAV del ventrículo derecho frente a No CAV para el grupo EC. **C.** Inferencia libre de genotipos de núcleos derivados del donante frente al receptor **D.** Las células endoteliales derivadas del donante se enriquecen con marcadores de transición endotelial a mesenquimatosas

Máquina de perfusión hipotérmica oxigenada ex situ en donación después de un trasplante de corazón con muerte circulatoria posterior a la adquisición directa o a la perfusión regional normotérmica in situ

N. Moeslund et al *J Heart Lung Transplant* Feb 2023 <https://doi.org/10.1016/j.healun.2023.01.014>

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

Objetivo: La donación después de la muerte circulatoria (DCD) del trasplante de corazón (HTx) utiliza la perfusión regional normotérmica in situ (NRP) o la máquina de perfusión normotérmica ex situ (NMP). Este estudio compara NRP con almacenamiento en frío estático (SCS) con máquina de perfusión hipotérmica oxigenada ex situ (HMP) en DCD HTx.

Métodos: HTx después de la preservación por NRP-SCS, NRP-HMP o adquisición directa (DPP)-HMP en un modelo porcino DCD simulado se evaluó 2 h después del destete de la circulación extracorpórea (CPB) para función biventricular (BiV) y diastólica, y daño miocárdico.

Resultados: la contractilidad BiV aumentó significativamente en HTx después de NRP-HMP o DPP-HMP frente a NRP-SCS, como se observó en la recuperación absoluta BiV con menos uso de dobutamina. La troponina T fue menor en los grupos HMP sin disfunción primaria del injerto frente a NRP-SCS, mientras que la función diastólica se conservó de manera similar.

Conclusión: la contractilidad BiV aumentó con menores necesidades de soporte inotrópico y menos daño miocárdico en los grupos HMP frente a NRP-SCS en un modelo preclínico DCD HTx.

FIGURA CENTRAL

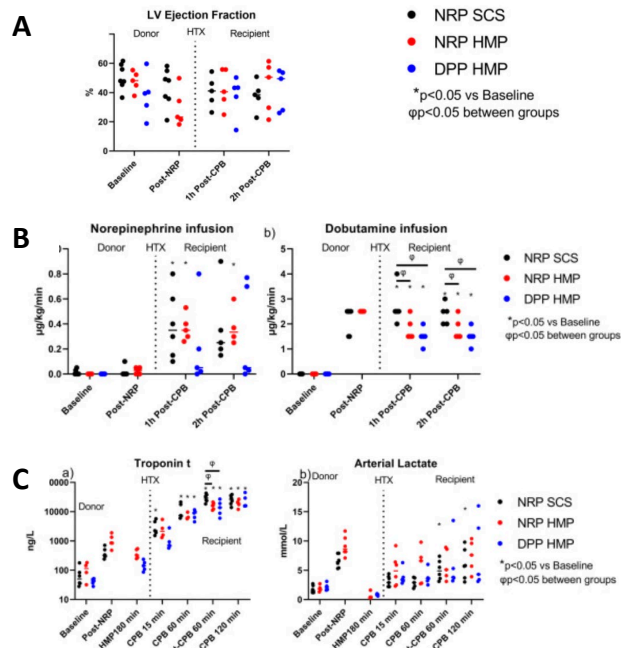


Figura: A) mejor FEVI, B) menor soporte inotrópico y C) menos daño miocárdico en los grupos HMP frente a los receptores NRP-SCS DCD HTx.

COMENTARIOS DEL REVISOR

- Los grupos HMP tuvieron mejor contractilidad BiV, menos apoyo inotrópico y daño miocárdico reducido en relación con un protocolo NRP-SCS clínicamente relevante.
- Ningún corazón con una buena función inicial tuvo disfunción primaria del injerto después de HMP HTx.
- Los corazones DCD pueden obtenerse y conservarse metabólicamente utilizando HMP ex situ, lo que constituye una valiosa alternativa a la perfusión ex situ caliente.
- Los estudios en humanos deberán evaluar la técnica HMP para la traducción clínica de DCD HTx.

Limitaciones

- Es posible que el modelo preclínico porcino DCD joven y saludable no refleje la tolerancia a la isquemia de la técnica HMP HTx en humanos.
- Es posible que las necesidades de inotrópicos posteriores a la obtención no reflejen únicamente la salud del injerto cardíaco en el entorno clínico.
- No se realizaron DPP-NRP, un método de adquisición común ni una evaluación a más largo plazo por parte de TTE.