Revisión de la Literatura

Biomarcadores y genes implicados en el rechazo de trasplante.

Biomarkers and genes involved in transplant rejection.

Maria Clara Vargas-Zuluaga[1,a], Maria Alejandra Escobar-Salamanca[1,a], Lina María Martínez-Sánchez[2,a]

1. Estudiante de Medicina.
2. Bacterióloga, Especialista en Hematología, Magister en Educación, Profesora Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

CORRESPONDENCIA
Lina María Martínez Sánchez
ORCID ID https://orcid.org/0000-0002-9555-0843
Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia)
E-mail: *linam.martinez@upb.edu.co*

CONFLICTO DE INTERESES
Las autoras del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 22 de diciembre de 2024.
ACEPTADO: 12 de febrero de 2025.

RESUMEN
El trasplante de órganos es una opción de última línea para tratar la pérdida de función orgánica, pero el rechazo sigue siendo una complicación importante. Los biomarcadores no invasivos son esenciales para la detección temprana del rechazo, facilitando un mejor monitoreo y tratamiento del injerto trasplantado. Las pruebas moleculares y tecnologías no invasivas, como los miRNA y la nanotecnología, son clave tanto en el diagnóstico temprano como en el tratamiento del rechazo agudo de órgano. En este artículo se revisarán biomarcadores asociados al rechazo de órganos.

Palabras clave: Trasplante, biomarcadores, hematología.

ABSTRACT
Organ transplantation is a last-line option to treat loss of organ function, but rejection remains a major complication. Non-invasive biomarkers are essential for early detection of rejection, facilitating better monitoring and treatment of the transplanted graft. Molecular tests and noninvasive technologies, such as miRNAs and nanotechnology, are key in both the early diagnosis and treatment of acute organ rejection. This article will review biomarkers associated with organ rejection.

Key words: Transplantation, biomarkers, hematology.

Vargas-Zuluaga MC, Escobar-Salamanca MA, Martínez-Sánchez LM. Biomarcadores y genes implicados en el rechazo de trasplante. Salutem Scientia Spiritus 2025; 11(1):51-57.

La Revista Salutem Scientia Spiritus usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar:
Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

El trasplante es el tratamiento de última línea para algunas condiciones que causan pérdida de función en órganos, entre ellos: riñón, hígado, corazón, médula ósea, páncreas, córnea, entre otros. El proceso requiere de un donador y un receptor, que deben cumplir ciertos criterios para ser considerados compatibles y tener un trasplante exitoso. Si bien las técnicas de trasplante han avanzado significativamente, facilitando la reducción de la dependencia en la compatibilidad del sistema ABO y los antígenos leucocitarios humanos (HLA), el rechazo de órganos trasplantados sigue siendo una de las principales complicaciones.[1,2] Este rechazo puede manifestarse como rechazo hiperagudo, agudo o crónico, cada uno con diferentes mecanismos subyacentes.[3]

El rechazo mediado por anticuerpos (AMR, por sus siglas en inglés) ocurre cuando el sistema inmune del receptor identifica el órgano trasplantado como un agente extraño, lo que desencadena una respuesta inmunitaria que puede llevar a la pérdida de función del injerto. Por esto, es importante hacer seguimiento a los pacientes trasplantados continuamente. Efectos colaterales no asociados al AMR, como infecciones y daño renal por toxicidad asociada con los medicamentos, son causas de deterioro de la calidad de vida del paciente trasplantado.[4]

Dado que el rechazo puede no presentar signos clínicos hasta que el daño es significativo, la detección temprana es clave para prevenir la pérdida del injerto. Por esto, los biomarcadores juegan un papel fundamental, proporcionando herramientas no invasivas para monitorear el estado de éste. En las últimas décadas, se han identificado biomarcadores relacionados con el rechazo de órganos, incluidos aquellos basados en proteínas, moléculas inmunológicas y microRNA (miRNA) que pueden facilitar el diagnóstico precoz y guiar las decisiones terapéuticas.[5,6] En este artículo se revisarán biomarcadores asociados al rechazo de órganos.

TIPOS DE RECHAZO

Anteriormente, el rechazo de órganos agudo era clasificado de acuerdo con si presentaba o no respuesta a los esteroides. Actualmente, los separamos en mediado por anticuerpos (o humoral) y mediado por linfocitos T (o celular).[3]

La respuesta humoral alogénica comienza cuando un linfocito B activado reconoce los antígenos del injerto alogénico. Esta célula se prolifera y forma un clon específico del antígeno, que posteriormente secreta anticuerpos y genera células de memoria.[7,8] Hay tres maneras por las que la célula B sea activada: la primera, es como respuesta a proteínas tales como el Sistema de Antígeno Leucocitario (HLA) y requiere la interacción entre el receptor y el ligando CD4, es dependiente de células T; la segunda, es como respuesta a sacáridos como el grupo ABO; la tercera, requiere señalización a través de receptores tipo Toll (TLR) por medio de endotoxinas u otras moléculas que también estimulen la proliferación de linfocitos B.[8]

De éstas, la más común es por los anticuerpos HLA, por lo que a los recipientes de órganos son tratados con regímenes de tratamiento que generalmente controlan la respuesta de células T. El rechazo de tipo humoral aumenta la susceptibilidad al rechazo celular.[8,9]

El rechazo celular puede ser mediado tanto por el sistema inmune innato como por el adaptativo. Las células asesinas naturales (NK) desempeñan un papel en este rechazo a través de un mecanismo de citotoxicidad directa principalmente. Este proceso implica la interacción entre los receptores y los ligandos, lo que resulta en la liberación de gránulos líticos que contienen proteínas capaces de lisar las células endoteliales del donante.[10,11] Hay tres mecanismos por los que los neutrófilos pueden producir daño tisular: generación de radicales libres de oxígeno, liberación de enzimas que digieren el tejido y formación de redes extracelulares nucleares.[12] Los macrófagos y las células dendríticas también están asociadas.

El rechazo celular responde mejor al tratamiento inmunosupresor que el rechazo humoral.[13] El rechazo crónico típicamente se manifiesta meses o años después del trasplante y se asocia principalmente con la microangiopatía trombótica. Esta patología se caracteriza por la proliferación de las células endoteliales, el estrechamiento de la luz vascular y la fibrosis intersticial, culminando en la falla del órgano trasplantado14.

CRITERIOS DE COMPATIBILIDAD

Los antígenos leucocitarios humanos (HLA) se originan de los genes más polimórficos del humano, de allí su importancia en la histocompatibilidad.[15,16]

Hay dos razones de importancia por la cual los criterios HLA siguen siendo el marcador más importante en la definición del donante, primero por relación directa entre un mayor riesgo de rechazo y un número creciente de incompatibilidades de HLA, y segundo el aumento de anticuerpos específicos contra el donante anti-HLA (DCA), que están fuertemente vinculados al rechazo mediado por anticuerpos y a peor pronóstico para un próximo trasplante.[17]

El epitope se refiere a la porción que genera respuesta antigénica y es la unión a un anticuerpo especifico. Un solo antígeno puede tener diferentes Epitopes. Varias revisiones han descrito modelos moleculares de estructuras de epítopes de HLA y su reactividad con anticuerpos esto con el propósito de evaluar la compatibilidad de HLA entre receptores y donantes para saber si el receptor ya tiene anticuerpos preformados contra el donante.[18]

En el artículo publicado por Patel y Terasaki se logró demostrar que los pacientes con anticuerpos específicos del donante preformado que arrojaron un resultado positivo en la prueba cruzada citotóxica dependiente del complemento (CDC) tenían tasas más altas de rechazo hiperagudo. Esto llevó a la implementación de la prueba cruzada CDC contra las células T del donante como un prerrequisito universal, siendo un resultado positivo una contraindicación para el trasplante, los ensayos que evalúan lo anterior son la prueba cruzada citotóxica dependiente del complemento, la prueba cruzada por citometría de flujo y la prueba cruzada virtual.[19]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL RECHAZO DE TRASPLANTE

Los signos, síntomas y pruebas de laboratorio anormales característicos del rechazo varían dependiendo del órgano implicado y pueden presentarse comúnmente en los primeros seis meses post-trasplante, si por en cambio el rechazo se presenta en el mes 12 suele deberse a falta de adherencia al tratamiento o cambios en la terapia inmunosupresora.[20]

La mayoría de las pacientes con rechazo celular suelen ser asintomáticos, sin embargo, algunos pacientes con rechazo agudo de riñón pueden llegar a presentar fiebre, malestar general, dolor o sensibilidad en el sitio, En el rechazo agudo de hígado pueden presentarse: dolor abdominal. fiebre, hepatoesplenomegalia e inusualmente pueden presentar ascitis.[21] Es por esto anterior que la sospecha clínica de un rechazo agudo de órganos tiene que ir de la mano de los hallazgos anormales en el laboratorio, sin embargo, el diagnostico debe ser confirmado por medio de patología.[22]

En las pruebas diagnósticas se pueden presentar encontrar en el rechazo de riñón aumento de la creatinina basal, proteinuria de Novo o en aumento a la basal y piuria. En el rechazo agudo de hígado se van a presentar aumento en aminotransferasas séricas (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST]), fosfatasa alcalina, gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) y niveles de bilirrubina.[23] En el rechazo agudo del páncreas el aumento de la lipasa y la amilasa sérica para el diagnóstico de rechazo tienen una sensibilidad del 70 y el 50 por ciento, respectivamente24, adicionalmente en el rechazo agudo de páncreas se puede ver un aumento de la creatinina, esto se explica por el aumento del complemento en plasma específicamente de C3d que lleva una inflamación que produce deterioro renal y se refleja en un aumento de la creatinina sérica.[25]

GENES IMPLICADOS

Los genes de los HLA localizados en el cromosoma 6, son responsables de codificar las proteínas del complejo principal de histocompatibilidad (6p21).[15,26,27] En el éxito de un trasplante intervienen la respuesta inmune celular y humoral, ambas se encuentran relacionadas con los HLA, estos también participan con la inducción, control, y selección de células T.[15,26,27]

Las variabilidades alélicas de los genes HLA determinan la histocompatibilidad del trasplante. El desarrollo de anticuerpos contra HLA y la alosensibilización de HLA, afectan negativamente los resultados del aloinjerto.[28,29] Los HLA más significativos en la compatibilidad de órganos son HLA-A, HLA-B y HLA-DR.

Los niveles de anticuerpos anti-HLA en los candidatos a trasplante se miden típicamente mediante un panel de pruebas de anticuerpos reactivos; los niveles elevados previos al trasplante sirven como un indicador de un riesgo significativamente mayor de resultados adversos del aloinjerto.[28,30] También se ha reportado que los anticuerpos pretrasplante contra antígenos HLA de clase II están correlacionados con un rechazo celular más temprano y más severo.[28]

Los DSA de novo dirigidos contra antígenos HLA en pacientes postrasplante están asociados con un mayor riesgo de eventos de rechazo y mala supervivencia.[28]

BIOMARCADORES

Los avances en la secuenciación de ácido desoxirribonucleico (ADN) de última generación y otras tecnologías moleculares de alto rendimiento han permitido establecer la variación entre personas a nivel molecular y aprovechar esto para nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas.[28,31]

Los biomarcadores ómicos son el futuro de la medicina de precisión en el trasplante de órganos; permiten orientar la elección del mejor tratamiento integrando la información clínica tradicional y la adaptación de la inmunosupresión. La integración de análisis ómicos individuales pueden ser fundamentales para descifrar sistemas biológicos e inmunológicos complejos en el trasplante.[31] En cuanto al seguimiento inmunológico en los rechazos de trasplante, el biomarcador más utilizado son los aloanticuerpos contra el antígeno leucocitario humano (HLA) y los anticuerpos específicos del donante (DSA). Sin embargo, debido a los avances en inmunosupresión, la incidencia de novo es relativamente baja entre un 15% y un 25%).[32-34]

Los miRNA son moléculas monocatenarias no codificantes de 19 a 25 nucleótidos de longitud, responsables de regular la expresión génica postranscripcional, y son específicos de órganos y tejidos y su nivel circulante es estable.[28] Los miRNA se han encontrado como posibles biomarcadores no invasivos para el monitoreo del rechazo de aloinjertos.[28,35] Se han validado 75 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) candidatos que se reportaron asociados con rechazo agudo.[32,36] Entre los 75 SNP candidatos, solo

Tabla 1. Biomarcadores relacionados con rechazo de trasplante

Biomarcador	Definición	Utilidad
CD3E32,37	Parte del complejo del receptor de células T - CD3. Este complejo desempeña un papel importante en el acoplamiento del reconocimiento de antígenos a varias vías de transducción de señales intracelulares.	Aumenta hasta 20 días antes del diagnóstico histopatológico de rechazo agudo.
IP1032,37,38	Ligando 10 de quimiocina, también conocido como proteína 10 inducida por interferón gamma o citocina B10 inducible pequeña.	Aumenta hasta 20 días antes del diagnóstico histopatológico de rechazo agudo.
ITGA432,38	Subunidad alfa de la integrina. Constituye la mitad del receptor de localización de linfocitos α4β1.	Aumenta 7 semanas antes del diagnóstico histopatológico de rechazo y disminuyó después del tratamiento.
miR-142-5p miR-155, miR-223 miR-30a-3p miR-10b32,39	Responsables de regular la expresión génica postranscripcional.	Los niveles se alteraron significativamente en rechazo agudo; por lo tanto, podrían predecir el estado del injerto.

rs2910164, que altera la expresión del miRNA miR146a, mostró una asociación significativa con rechazo agudo en la cohorte de pacientes afroamericana.[36] En la Tabla 1 se describen algunos biomarcadores asociados al rechazo de órganos.

IMAGENOLOGÍA EN RECHAZO

La biopsia suele ser la prueba de oro para definir que un paciente está cursando por un rechazo agudo de órgano y para poder diferenciar si este rechazo es mediado por anticuerpos o linfocitos T, esta prueba suele ser una prueba invasiva y es por esto que se han buscado pruebas menos invasivas para monitorizar los rechazos de órganos. Las pruebas más revisadas en la literatura son la tomografía computarizada, la resonancia electromagnética y el ultrasonido con estas se hace una evaluación del tejido, revisión del tamaño, la vascularización y la funcionalidad.[40,41]

El problema de esto radica en que muchas veces los rechazos en fase inicial no son detectados por estas pruebas, pero las imágenes moleculares podrían solventar ese problema, ya que nos dan indicios del metabolismo celular que ocurre primero que los cambios morfológicos.[42]

La prueba que más se ha estudiado en modelos animales es la *fluorine-18-fluorodeoxyglucose* ([18F] FDG), que mide la inflamación local, con la captación de glucosa por las células inmunes.[43] La medición de las células inmunes directamente está en camino de marcar la parada en las pruebas no invasivas como la medición de la actividad fagocítica, medición de la mieloperoxidasa, la medición directa de los linfocitos T que son los mediadores centrales en el rechazo de órganos.[42]

La nanotecnología ha tenido enfoques muy prometedores para el futuro del diagnóstico como del tratamiento del rechazo de órganos. las nanopartículas aplicadas a la obtención de imágenes aumentan la sensibilidad de las imágenes moleculares, reducen la captación por el riñón y el hígado aumentando el tiempo de circulación, lo que da imágenes más claras y permitiría ver imágenes de las células T y sus interacciones con diversas células, lo que nos da información sobre posibles intervenciones.[44-46]

TRATAMIENTO

La terapia inmunosupresora es necesaria para la mayoría de los trasplantes, ya que la compatibilidad perfecta sólo está en personas que comparten el mismo Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH), como lo es en el caso de gemelos idénticos únicamente; excepto, en el trasplante de córnea, que, al no haber irrigación, es muy raramente rechazado.[47]

En las etapas tempranas del procedimiento se utiliza la terapia de inducción, que evita un rechazo agudo y mejora el pronóstico del resto de terapia a largo plazo. Según el órgano trasplantado, el paciente y las preferencias del equipo médico se elige el mejor tratamiento. Entre ellos encontramos principalmente:

- Inhibidores de la calcineurina: la calcineurina activada promueve la síntesis de citoquinas proinflamatorias, al ser inhibida, actúa como antiinflamatorio48 al inhibir la proliferación de células T49. La ciclosporina y el tacrólimus son el pilar en el tratamiento para evitar el rechazo.
- Anticuerpos monoclonales: tienen como objetivo proteínas específicas de los linfocitos T o B (como CD3, CD25,

CD52)50. Por ejemplo, el CD25 es el receptor de la IL-2, Basiliximab y daclizumab tienen gran afinidad por este receptor, por lo que al unirse, previenen la activación y replicación de linfocitos.[51] Alemtuzumab está dirigido al CD52, que al unirse, causa la lisis de linfocitos. Son muy utilizados en trasplantes renales.[50]

- Anticuerpos policlonales: destruye los linfocitos circulantes por medio de apoptosis, lisis intravascular mediada por complemento, fagocitosis en órganos linfoides secundarios o citotoxicidad mediada por antígenos.[52] Es utilizado en trasplantes de riñón y, sobre todo, de médula ósea. Al ser una inmunosupresión muy potente, el muy útil en casos de alto riesgo de rechazo. Entre estos tenemos la timoglobulina.
- Glucocorticoides: actúan comoantiinflamatorios al estimular o inhibir la transcripción de ciertos genes y la expresión de moléculas que causan el rechazo.[49]
- Micofenolato mofetilo: inhibe la proliferación de los linfocitos T y B y la producción de inmunoglobulinas49,53,54.
- Plasmaféresis: facilita la recolección selectiva de ciertos componentes de la sangre, en este caso, las inmunoglobulinas, complejos inmunes y mediadores inflamatorios.[55] A estos pacientes se les suministra inmunoglobulinas intravenosas.[56]

CONCLUSIONES

El rechazo de órganos, definido como la respuesta inmune del receptor al órgano donado que termina llevando a la pérdida de la función del órgano, es un reto en temas de diagnóstico. Está claro que las pruebas moleculares pueden ser determinantes para conocer cuándo el paciente va a desarrollar un rechazo agudo de órganos, ya que, como se describió anteriormente, los rechazos suelen no cursar con sintomatología o signos claros. Las pruebas de imágenes y laboratorios convencionales solo muestran signos tardíos del rechazo, cuando ya no hay camino terapéutico. Las estrategias no invasivas deben ser la meta en el diagnóstico, como los miRNA, la imagen molecular y las imágenes con nanotecnología, que son el futuro en el diagnóstico.

Por otro lado, en la terapia inmunosupresora, es clave la inmunosupresión de los pacientes. Las tecnologías moleculares, además de ser muy útiles en el diagnóstico, podrían también ser parte del tratamiento.

REFRENCIAS

1. Sarkar RS, Philip J, Yadav P. Transfusion medicine and solid organ transplant - Update and review of some current issues. Med J Armed Forces India. 2013; 69(2):162-7. DOI:10.1016/j.mjafi.2012.11.012
2. Beimler J, Zeier M. ABO-incompatible transplantation--a safe way to perform renal transplantation? Nephrol Dial Transplant. 2007; 22(1):25-7. DOI: 10.1093/ndt/gfl557.
3. Cooper JE. Evaluation and Treatment of Acute Rejection in Kidney Allografts. Clin J Am Soc Nephrol. 2020; 15(3):430-8. DOI: 10.2215/CJN.11991019.
4. Ortiz MA, Álvarez CM, Arrunátegui AM, Arias YR, Villegas A. Immunological follow-up of patients with renal transplants: A proposal for clinical practice in Colombia. Biomedica. 2020; 40(3):479-86. DOI: 10.7705/biomedica.5092.
5. Khachatoorian Y, Khachadourian V, Chang E, Sernas ER, Reed EF, Deng M, *et al*. Noninvasive biomarkers for prediction and diagnosis of heart transplantation rejection. Transplant Rev (Orlando). 2021; 35(1):100590. DOI: 10.1016/j.trre.2020.100590.
6. Duong Van Huyen JP, Tible M, Gay A, Guillemain R, Aubert O, Varnous S, *et al*. MicroRNAs as non-invasive biomarkers of heart transplant rejection. Eur Heart J. 2014; 35(45):3194-202. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu346.
7. González-Molina M, Ruiz-Esteban P, Caballero A, Burgos D, Cabello M, Leon M, *et al*. Immune response and histology of humoral rejection in kidney transplantation. Nefrologia. 2016; 36(4):354-67. DOI: 10.1016/j.nefro.2016.03.023.
8. Cascalho M, Platt JL. Basic mechanisms of humoral rejection. Pediatr Transplant. 2005; 9(1):9-16. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2004.00231.x.
9. Takemoto SK, Zeevi A, Feng S, *et al*. A national conference to assess antibody mediated rejection in solid organ transplantation. Am J Transplant. 2004; 4:1033-41.
10. Zhou Q, Li T, Wang K, Zhang Q, Geng Z, Deng S, *et al*. Current status of xenotransplantation research and the strategies for preventing xenograft rejection. Front Immunol. 2022;13:928173. DOI: 10.3389/fimmu.2022.928173.
11. Matter-Reissmann UB, Forte P, Schneider MK, Filgueira L, Groscurth P, Seebach JD. Xenogeneic human NK cytotoxicity against porcine endothelial cells is perforin/granzyme b dependent and not inhibited by bcl-2 overexpression. Xenotransplantation. 2002; 9(5):325–37. DOI: 10.1034/j.1399-3089.2002.01074.x.
12. Wang HT, Maeda A, Sakai R, Lo PC, Takakura C, Jiaravuthisan P, *et al*. Human CD31 on porcine cells suppress xenogeneic neutrophil-mediated cytotoxicity via the inhibition of NETosis. Xenotransplantation;2018, 25(5):e12396. DOI: 10.1111/xen.12396.
13. Ho J, Okoli GN, Rabbani R, Lam OLT, Reddy VK, Askin N, *et al*. Effectiveness of T cell-mediated rejection therapy: A systematic review and meta-analysis. Am J Transplant. 2022;22(3):772-85. DOI: 10.1111/ajt.16907.
14. Lin CC, Ezzelarab M, Shapiro R, Ekser B, Long C, Hara H, *et al*. Recipient tissue factor expression is associated with consumptive coagulopathy in pig-toprimate kidney xenotransplantation. Am J Transplant. 2010; 10(7):1556–68. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03147.x.
15. Iancu Loga LI, Dican L, Chiorean AD, Chelaru VF, Elec FI, Catana CS, *et al*. Association between Human Leukocyte Antigen and End-Stage Renal Disease in Patients from Transylvania, Romania. Int J Mol Sci. 2023; 24(17):13383. DOI: 10.3390/ijms241713383.
16. Little AM, Parham P. Polymorphism and evolution of HLA class I and II genes and molecules. Rev Immunogenet. 1999;1(1):105-23.

17. Argani H. Anti-HLA Antibody: The Role of Epitopes in Organ Transplantation. Exp Clin Transplant. 2019; 17(Suppl 1):38-42. DOI: 10.6002/ect.MESOT2018.L41.
18. Adebiyi OO, Gralla J, Klem P, Freed B, Davis S, Wiseman AC, *et al*. Clinical Significance of Pretransplant Donor-Specific Antibodies in the Setting of Negative Cell-Based Flow Cytometry Crossmatching in Kidney Transplant Recipients. Am J Transplant. 2016; 16(12):3458-67. DOI: 10.1111/ajt.13848.
19. Kwon H, Kim YH, Choi JY, Shin S, Jung JH, Park SK, *et al*. Impact of pretransplant donor-specific antibodies on kidney allograft recipients with negative flow cytometry cross-matches. Clin Transplant. 2018; 32(6):e13266. DOI: 10.1111/ctr.13266.
20. Ho J, Okoli GN, Rabbani R, Lam OLT, Reddy VK, Askin N, *et al*. Effectiveness of T cell-mediated rejection therapy: A systematic review and meta-analysis. Am J Transplant. 2022; 22(3):772-85. DOI: 10.1111/ajt.16907.
21. Hart A, Singh D, Brown SJ, Wang JH, Kasiske BL. Incidence, risk factors, treatment, and consequences of antibody-mediated kidney transplant rejection: A systematic review. Clin Transplant. 2021; 35(7):e14320. DOI: 10.1111/ctr.14320.
22. Charlton M, Levitsky J, Aqel B, O'Grady J, Hemibach J, Rinella M, F *et al*. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients. Transplantation. 2018; 102(5):727-43. DOI: 10.1097/TP.0000000000002147.
23. Zhang C, Chen JZ, Dong K, Jian YY, Huang KY, Su RL, Tan XL, *et al*. Computational identification of novel potential genetic pathogenesis and otherwise biomarkers in acute liver allograft rejection. Heliyon. 2024; 10(15):e33359. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e33359.
24. Bush N, Akshintala VS. Interpretation of serum pancreatic enzymes in pancreatic and nonpancreatic conditions. Curr Opin Gastroenterol. 2023; 39(5):403-10. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000961.
25. Torabi J, Melvin J, Rechnitzer A, Rocca JP, Ajaimy M, Lirano-Ward L, *et al*. High terminal creatinine donors should not preclude simultaneous kidney and pancreas transplantation. Am J Surg. 2021; 221(4):677-80. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2020.09.031.
26. Natarajan K, Li H, Mariuzza RA, Margulies DH. MHC class I molecules, structure and function. Rev Immunogenet. 1999; 1(1):32-46.
27. Wake CT. Molecular biology of the HLA class I and class II genes. Mol Biol Med. 1986; 3(1):1-11.
28. Khachatoorian Y, Khachadourian V, Chang E, Sernas ER, Reed EF, Deng M, *et al*. Noninvasive biomarkers for prediction and diagnosis of heart transplantation rejection. Transplant Rev (Orlando). 2021; 35(1):100590. DOI: 10.1016/j.trre.2020.100590.
29. Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensminger SM, Reichenspurner H, Angelini A, Berry G, *et al*; Consensus Conference Participants. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2011; 30(3):252-69. DOI: 10.1016/j.healun.2010.11.003.
30. Rossano JW, Morales DL, Zafar F, Denfield SW, Kim JJ, Jefferies JL, *et al*. Impact of antibodies against human leukocyte antigens on long-term outcome in pediatric heart transplant patients: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010; 140(3):694-9, 699.e1-2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.04.009.
31. Gligorijević V, Malod-Dognin N, Pržulj N. Integrative methods for analyzing big data in precision medicine. Proteomics. 2016; 16(5):741-58. DOI: 10.1002/pmic.201500396.
32. Lim JH, Chung BH, Lee SH, Jung HY, Choi JY, Cho JH, *et al*. Omics-based biomarkers for diagnosis and prediction of kidney allograft rejection. Korean J Intern Med. 2022; 37(3):520-33. DOI: 10.3904/kjim.2021.518.
33. Everly MJ, Rebellato LM, Haisch CE, Ozawa M, Parker K, Briley KP, *et al*. Incidence and impact of de novo donor-specific alloantibody in primary renal allografts. Transplantation. 2013; 95(3):410-7. DOI: 10.1097/TP.0b013e31827d62e3.
34. Loupy A, Jordan SC. Transplantation: Donor-specific HLA antibodies and renal allograft failure. Nat Rev Nephrol. 2013;9(3):130-1. DOI: 10.1038/nrneph.2013.18.
35. Duong Van Huyen JP, Tible M, Gay A, Guillemain R, Aubert O, Varnous S, *et al*. MicroRNAs as non-invasive biomarkers of heart transplant rejection. Eur Heart J. 2014; 35(45):3194-202. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu346.
36. Oetting WS, Schladt DP, Dorr CR, Wu B, Guan W, Remmel RP, *et al*; DeKAF Genomics and GEN03 Investigators. Analysis of 75 Candidate SNPs Associated With Acute Rejection in Kidney Transplant Recipients: Validation of rs2910164 in MicroRNA MIR146A. Transplantation. 2019; 103(8):1591-602. DOI: 10.1097/TP.0000000000002659.
37. Suthanthiran M, Schwartz JE, Ding R, Abecassis M, Dadhania D, Samstein B, *et al*; Clinical Trials in Organ Transplantation 04 (CTOT-04) Study Investigators. Urinary-cell mRNA profile and acute cellular rejection in kidney allografts. N Engl J Med. 2013; 369(1):20-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1215555.
38. Christakoudi S, Runglall M, Mobillo P, Tsui TL, Duff C, Domingo-Vila C, *et al*. Development of a multivariable gene-expression signature targeting T-cell-mediated rejection in peripheral blood of kidney transplant recipients validated in cross-sectional and longitudinal samples. EBioMedicine. 2019; 41:571-583. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.01.060.
39. Anglicheau D, Sharma VK, Ding R, Hummel A, Snopkowski C, Dadhania D, *et al*. MicroRNA expression profiles predictive of human renal allograft status. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009; 106(13):5330-5. DOI: 10.1073/pnas.0813121106.
40. Sugi MD, Joshi G, Maddu KK, Dahiya N, Menias CO. Imaging of Renal Transplant Complications throughout the Life of the Allograft: Comprehensive Multimodality Review. Radiographics. 2019; 39(5):1327-55. DOI: 10.1148/rg.2019190096.
41. Köhnke R, Kentrup D, Schütte-Nütgen K, Schäfers M, Schnöckel U, Hoerr V, *et al*. Update on imaging-based diagnosis of acute renal allograft rejection. Am J Nucl Med Mol Imaging. 2019; 9(2):110-26.

42. Hirai T, Mayer AT, Nobashi TW, Lin PY, Xiao Z, Udagawa T, *et al*. Imaging alloreactive T cells provides early warning of organ transplant rejection. JCI Insight. 2021; 6(13):e145360. DOI: 10.1172/jci.insight.145360.
43. Daly KP, Dearling JL, Seto T, Dunning P, Fahey F, Packard AB,*et al*. Use of [18F]FDG Positron Emission Tomography to Monitor the Development of Cardiac Allograft Rejection. Transplantation. 2015; 99(9):e132-9. DOI: 10.1097/TP.0000000000000618.
44. Chen Y, Pei P, Yang Y, *et al*. Diagnóstico temprano no invasivo del rechazo de aloinjertos mediante un nanosensor de bioimagen nir-ii sensible a la proteasa de granzima b. Angew Chem. Int. Ed. Engl. 2023; 62(23). DOI: 10.1002/anie.202301696
45. Ma X., Mao M., He J., *et al*. Imágenes moleculares basadas en nanoprobetas para la estratificación tumoral. Chem. Soc. Rev. 2023; 52(18):6447–6496. DOI: 10.1039/d3cs00063j.
46. Ding M, Gao T, Song Y, Yi L, Li W, Deng C, *et al*. Nanoparticle-based T cell immunoimaging and immunomodulatory for diagnosing and treating transplant rejection. Heliyon. 2024 Jan 9; 10(2):e24203. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e24203.
47. Szumilas K, Wilk A, Wiśniewski P, Gimpel A, Dziedziejko V, Kipp M, *et al*. Current Status Regarding Immunosuppressive Treatment in Patients after Renal Transplantation. Int J Mol Sci. 2023; 24(12):10301. DOI: 10.3390/ijms241210301.
48. Ballona R. Inhibidores de calcineurina: una alternativa en el tratamiento inmunosupresor. Dermatol. Peru. 2003; 13(2):121-3.
49. Forns X, Navasa M. Liver transplant immunosuppression during the covid-19 pandemic. Gastroenterol Hepatol. 2020; 43(8):457-63.
50. Zaza G, Tomei P, Granata S, Boschiero L, Lupo A. Monoclonal antibody therapy and renal transplantation: focus on adverse effects. Toxins (Basel). 2014; 6(3):869-91. DOI: 10.3390/toxins6030869.
51. Sandal S, Bae S, McAdams-DeMarco M, Massie AB, Lentine KL, Cantarovich M, *et al*. Induction immunosuppression agents as risk factors for incident cardiovascular events and mortality after kidney transplantation. Am J Transplant. 2019; 19(4):1150-9. DOI: 10.1111/ajt.15148.
52. Nishihori T, Al-Kadhimi Z, Hamadani M, Kharfan-Dabaja MA. Antithymocyte globulin in allogeneic hematopoietic cell transplantation: benefits and limitations. Immunotherapy. 2016; 8(4):435-47. DOI: 10.2217/imt.15.128.
53. Taylor AL, Watson CJE, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeuticefficacy. Crit Rev Oncol Hematol. 2005; 56:23-46. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2005.03.012.
54. Badri PS, Parikh A, Coakley EP, Ding B, Awni WM, Dutta S, *et al*. Pharmacokinetics of tacrolimus and cyclosporine in liver transplant recipients receiving 3 direct-acting antivirals as treatment for hepatitis c infection. Ther Drug Monit. 2016; 38:640-5. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000315.
55. Altobelli C, Anastasio P, Cerrone A, Signoriello E, Lus G, Pluvio C, Perna AF, Capasso G, Simeoni M, Capolongo G. Therapeutic Plasmapheresis: A Revision of Literature. Kidney Blood Press Res. 2023; 48(1):66-78. DOI: 10.1159/000528556.
56. Rodriguez-Ramirez S, Al Jurdi A, Konvalinka A, Riella LV. Antibody-mediated rejection: prevention, monitoring and treatment dilemmas. Curr Opin Organ Transplant. 2022; 27(5):405-14. DOI: 10.1097/MOT.0000000000001011