

Transplante Cardíaco de Coração de Porco Geneticamente Alterado: Mudança de Paradigma?

Heart Transplant from a Genetically-Modified Pig: A Paradigm Shift?

Fernando Bacal^{1,2,3} 

Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

InCor- FMUSP Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP – Brasil

Programa de Insuficiência Cardíaca e Transplante do Hospital Albert Einstein,³ São Paulo, SP – Brasil

O transplante cardíaco persiste a terapia de escolha para pacientes com doença cardíaca terminal, mas ainda é limitado pela escassez crônica de órgãos doados. Dispositivos de suporte circulatório mecânico (SCM) vêm sendo utilizados como terapia de destino, com modernos modelos de bombas e resultados cada vez melhores, que impactaram muito a sobrevida dos pacientes.¹ As indicações de SCM aumentaram significativamente e faz parte do contexto atual de candidatos potenciais ao transplante cardíaco, quer seja como terapia de destino, ponte para transplante ou ponte para candidatura. Permanece, no entanto, um grupo significativo de pacientes que ainda se beneficiariam do transplante, se os órgãos doados tivessem maior disponibilidade. Segundo dados da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO), realizamos cerca de 400 transplantes cardíacos, ao ano, no Brasil, porém a demanda seria de 1600 procedimentos ao ano, mostrando que um número grande de pacientes morre à espera do órgão a ser doado.

Uma possível solução para este problema seria o uso de enxerto de outros animais, denominado xenotransplantes, que vem ganhando interesse crescente nos últimos anos,^{2,3} por uma combinação de fatores. Primeiro, houve uma melhora na eficácia em vários modelos pré-clínicos, com aumento nos tempos máximos de sobrevivência do xenoenxerto. Em segundo lugar, o rápido desenvolvimento da tecnologia de edição de genoma, particularmente o advento do CRISPR (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats*), que revolucionou a capacidade de gerar novos porcos doadores com múltiplas modificações genéticas protetoras; o que antes levava muitos anos para ser alcançado agora pode ser realizado em meses, com muito mais precisão e alcance. Terceiro, o espectro do retrovírus endógeno suíno (PERV) diminuiu significativamente. Não houve evidência de transmissão

de PERV em ensaios clínicos e modelos pré-clínicos, e novas opções para o tratamento ou mesmo eliminação dessas viroses estão agora disponíveis.⁴ Em virtude do seu potencial, o xenotransplante como solução para a escassez de órgãos e tecidos humanos para transplante permanece uma grande esperança para a comunidade transplantadora e obviamente para os pacientes que aguardam em filas de espera, convivendo com doença avançada e alta mortalidade.

Várias preocupações e questionamentos éticos foram levantados em relação ao xenotransplante. A questão da transmissão de infecção do suíno para o humano, deverá exigir que o paciente passe por vigilância vitalícia que pode ser estendida até mesmo aos membros da família. Outro ponto é a questão de experimentos em animais; no caso do xenotransplante, há o propósito específico de produzir porcos geneticamente modificados para transplante e salvar vidas. Debates com a comunidade, agências reguladoras e entidades protetoras de animais, têm tido papel preponderante para que essas pesquisas avancem e possam se tornar realidade em um futuro breve.⁵

Este ano, recebemos com entusiasmo a notícia da realização do primeiro xenotransplante em um paciente internado no Hospital da Universidade de Maryland. A agência reguladora do governo federal americano (*Food and Drug Administration*) havia permitido o xenotransplante a ser realizado nessa universidade, sob as regras de “uso compassivo” para situação de emergência. O paciente tinha insuficiência cardíaca refratária, em suporte com oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) por tempo prolongado, evoluindo com sarcopenia importante. Segundo definido pela equipe que o assistia, o paciente não elegível para o transplante cardíaco convencional.

O óbito do paciente ocorreu aproximadamente 50 dias após a cirurgia, em virtude de evolução progressiva de hipertrofia cardíaca, disfunção diastólica grave, tendo sido novamente colocado em ECMO, até o final. Tanto as biópsias como o estudo anatomopatológico posterior não revelaram indícios das rejeições humorais ou celulares. Várias hipóteses têm sido levantadas, que poderão ser melhor esclarecidas com a publicação final dos dados. Aventou-se também a hipótese de que citomegalovírus do porco pudesse ter agredido o novo coração, contribuindo para a disfunção refratária e irreversível. Outro aspecto seria o próprio funcionamento fisiológico e até questões

Palavras-chave

Transplante de Coração; Transplante Heterólogo; Alergia e Imunologia; Animais Geneticamente Modificados; Suínos

Correspondência: Fernando Bacal •

Av. Divino Salvador 395, ap 201. CEP 04078-011, Moema, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: fbacal@uol.com.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220027>

gravitacionais, que claramente diferem nas espécies e que podem ter comprometido o funcionamento do enxerto.

Esta experiência pioneira trouxe informações valiosas ao entendimento que o coração de porco geneticamente modificado pode funcionar adequadamente, enquanto o sistema imunológico é adequadamente suprimido. É importante que as lições advindas deste caso possam nortear as futuras pesquisas e indicações do procedimento para os pacientes.

A aplicação desta revolucionária pesquisa em um paciente só foi possível devido a muitas pesquisas que ajudaram a definir quais seriam as modificações genéticas necessárias para vencer as temíveis barreiras imunológicas e as infecciosas. Estas pesquisas já duravam mais de 30 anos, construindo as bases para que o procedimento pudesse finalmente ser realizado.

O porco foi o animal escolhido por ter gestação mais curta, atingir a maturidade por volta de um ano e por apresentar um órgão de tamanho muito semelhante ao humano. Os porcos têm sido usados há muito tempo na medicina humana, incluindo enxertos de pele e implante de valvas cardíacas. No entanto, transplantar órgãos inteiros é muito mais complexo do que usar tecidos altamente processados. Os porcos editados geneticamente usados nesses experimentos foram fornecidos pela empresa Revivacor (United Therapeutics Corporation, Virgínia, EUA), uma das várias empresas de biotecnologia na fronteira do conhecimento para desenvolver órgãos adequados para um possível transplante humano.

As informações disponíveis relatam que 10 genes foram supostamente manipulados (três genes *knockout*, uma alteração para evitar hipertrofia, 6 outros genes humanos adicionados ao genoma).

O desafio a seguir foi combater a expressão pré-existente de anticorpos (AC), a incompatibilidade entre as vias do complemento e da coagulação e a possibilidade de infecção do receptor por retrovírus endógenos.

A introdução da tecnologia CRISPR no xenotransplante aumentou a velocidade com que as manipulações genéticas podem ser alcançadas em suínos. Hoje, grupos de pesquisa podem produzir porcos *knockout* ou *knock in* de múltiplos genes, usando esta tecnologia, que também pode ser usada para excluir a expressão que aumenta risco de viroses específicas. Porcos geneticamente modificados usando a tecnologia CRISPR foram usados em vários estudos importantes relacionados à ligação de AC e disfunção da coagulação e existem agora mais de 26 tipos desses animais para pesquisa de xenotransplantes.⁶

A lesão endotelial pode ocorrer em minutos devido à presença de AC pré-formados direcionados principalmente a certas estruturas suínas. Esta ligação desencadeia uma reação hiperaguda, após a reperfusão do xenoenxerto. Para evitar o desenvolvimento dessa complicação, foram

removidos os três principais genes responsáveis pelas proteínas α -1,3-Gal, β 4Gal e Neu5Gc por engenharia genética, por meio de um “nocaute de gene”, surgindo o porco *triple-gene knockout*.

A ativação do complemento e a alteração do sistema de coagulação podem levar a disfunção do xenoenxerto em dias ou semanas, causando perda do enxerto. Na interface endotelial entre o sangue suíno e humano, as moléculas tromborreguladoras suínas, como a trombomodulina, o receptor de proteína C endotelial, e o inibidor de fibrinólise ativável por trombina, interagem de forma errátil com moléculas da via de coagulação humana. Isso pode resultar no desenvolvimento de microangiopatia trombótica no xenoenxerto e de coagulopatia de consumo no receptor.

No sentido de evitar o surgimento de novos AC ou aumento de AC preexistentes, foi proposta a utilização de AC monoclonais anti-CD40, associados aos outros componentes do regime imunossupressor mais amplo.⁷

O xenotransplante cardíaco realizado Mohiuddin e cols, foi capaz de demonstrar que a sobrevivência a longo prazo de enxertos cardíacos de porcos geneticamente modificados pode ser alcançada.⁸ Modificações genéticas no porco, combinadas com um regime de tratamento imunossupressor intenso, baseado em um anticorpo monoclonal anti-CD40 quimérico, impediriam a reação humoral e a desregulação da via de coagulação sistêmica, sustentando a sobrevivência do xenoenxerto cardíaco, além de controlar inflamação e coagulação.⁹

Algumas lições foram tiradas deste primeiro e revolucionário caso, que servirão para o futuro. Condições clínicas pré-operatórias, tais como sarcopenia, inatividade prolongada e infecções, dificultaram o pronto restabelecimento após o transplante. No paciente em questão, operado nos EUA, pancitopenia impediu a utilização do esquema imunossupressor ideal. O intenso edema intersticial, com necrose miocárdica e sem infiltrado celular, que levou à disfunção ventricular, precisará ser mais bem compreendido, inclusive quanto ao envolvimento ou não de componente imunológico.¹⁰

Realmente estamos vivendo uma importante mudança de paradigma no campo dos transplantes. Nos próximos anos, veremos grandes progressos e a continuidade das pesquisas, que procurarão viabilizar esse procedimento para ser aplicada na prática clínica de forma segura e efetiva. A Universidade de São Paulo prepara-se para construção de uma *pig facility*, que contribuirá também para pesquisas que possam resultar em transplantes para pacientes nos próximos cinco anos. Novamente, a importância da pesquisa e da ciência no progresso da humanidade; o futuro está acontecendo já, na frente dos nossos olhos.¹¹

Referências

1. Bacal F, Marcondes-Braga FG, Rohde LEP, Xavier JL Jr, Brito FS, Moura LAZ, et al. 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(2):230-89. doi: 10.5935/abc.20180153.
2. Cowan PJ, Tector AJ. The Resurgence of Xenotransplantation. *Am J Transplant.* 2017;17(10):2531-6. doi: 10.1111/ajt.14311.
3. Shu S, Ren J, Song J. Cardiac Xenotransplantation: A Promising Way to Treat Advanced Heart Failure. *Heart Fail Rev.* 2022;27(1):71-91. doi: 10.1007/s10741-020-09989-x.
4. Mohiuddin MM, Reichart B, Byrne GW, McGregor CGA. Current Status of Pig Heart Xenotransplantation. *Int J Surg.* 2015;23(Pt B):234-39. doi: 10.1016/j.ijsu.2015.08.038.
5. Cooper DKC, Pierson RN 3rd, Hering BJ, Mohiuddin MM, Fishman JA, Denner J, et al. Regulation of Clinical Xenotransplantation-Time for a Reappraisal. *Transplantation.* 2017;101(8):1766-9. doi: 10.1097/TP.0000000000001683.
6. Pierson RN 3rd, Fishman JA, Lewis GD, D'Alessandro DA, Connolly MR, Burdorf L, et al. Progress Toward Cardiac Xenotransplantation. *Circulation.* 2020;142(14):1389-98. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048186.
7. Mohiuddin MM, Singh AK, Corcoran PC, Hoyt RF, Thomas ML 3rd, Lewis BC, et al. Role of anti-CD40 Antibody-mediated Costimulation Blockade on Non-Gal Antibody Production and Heterotopic Cardiac Xenograft Survival in a GTKO.hCD46Tg Pig-to-baboon Model. *Xenotransplantation.* 2014;21(1):35-45. doi: 10.1111/xen.12066.
8. Chan JL, Mohiuddin MM. Heart Xenotransplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2017;22(6):549-54. doi: 10.1097/MOT.0000000000000461.
9. Burki T. Pig-heart Transplantation Surgeons Look to the Next Steps. *Lancet.* 2022;399(10322):347. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00097-6.
10. Mehra MR. Cardiac Xenotransplantation: Rebirth Amidst an Uncertain Future. *J Card Fail.* 2022;S1071-9164(22)00011-2. doi: 10.1016/j.cardfail.2022.01.006.
11. Platt JL, Piedrahita JA, Cascalho M. Clinical Xenotransplantation of the Heart: At the Watershed. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(8):758-60. doi: 10.1016/j.healun.2020.06.002.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons