DOI: https://doi.org/10.62954/1ck0q355 Revista Mexicana de Investigación Médica Número 5 Mayo-Octubre pp 24-31
Recepción: 16/11/2025
Aceptado: 12/05/2026
Publicado en línea: 02/07/2026

ARTÍCULO DE REVISIÓN

MODIFICACIONES GENÉTICAS Y GENES OBJETIVO EN ÓRGANOS PORCINOS PARA XENOTRASPLANTES

UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

GENETIC MODIFICATIONS AND TARGET GENES IN PORCINE ORGANS FOR XENOTRANSPLANTATION: A SYSTEMATIC REVIEW

José Armando Méndez Pérez[a]*, Guillermo Alvarez Silva[a], Helen López Hernández[a], Aranza Jiménez Sánchez[a].

[a] Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP)
Calle 13 Sur N°. 2702, Colonia Los Volcanes, C.P. 72410, Puebla, Puebla, México.

Autor de Correspondencia:mp202339396@alm.buap.mx

RESUMEN

La creciente demanda de órganos viables para trasplante ha superado la oferta disponible, generando una crisis sanitaria mundial. Ante este panorama, el xenotrasplante de órganos porcinos a humanos surge como una alternativa prometedora, aunque enfrenta importantes barreras inmunológicas. El objetivo de este estudio consistió en identificar y analizar las modificaciones genéticas más relevantes aplicadas a órganos porcinos para su uso en xenotrasplantes, con énfasis en estudios publicados entre 2022 y 2025. Se realizó una revisión sistemática siguiendo la metodología PRISMA 2020, consultando bases de datos como PubMed, SpringerLink y ScienceDirect. Se incluyeron doce estudios que cumplían con los criterios de inclusión. Los resultados demostraron que las modificaciones más comunes incluyen la eliminación de genes inmunogénicos como *GGTA1*, *CMAH* y *B4GALNT2*, así como la inserción de genes humanos como *CD46*, *CD55*, *hTBM* y *CD47*, mediante técnicas como CRISPR/Cas9 y clonación somática. Se reportaron trasplantes exitosos de riñón, corazón e hígado en humanos fallecidos y vivos, con tiempos de funcionalidad que oscilaron entre 2 y 49 días, sin rechazo hiperagudo. No obstante, persisten desafíos como la reactivación viral y el riesgo de rechazo crónico. Las modificaciones genéticas en órganos porcinos han permitido avances significativos hacia la viabilidad clínica del xenotrasplante, aunque se requieren estudios a largo plazo que aborden aspectos inmunológicos, éticos y de bioseguridad.

Palabras clave: *xenotrasplante, edición genética, CRISPR-Cas9, órganos porcinos, genes inmunogénicos, transgénesis*

ABSTRACT

The growing demand for viable organs for transplantation has surpassed the available supply, leading to a global healthcare crisis. In this context, pig-to-human xenotransplantation has emerged as a promising alternative, although it still faces significant immunological barriers. This review aimed to identify the most relevant genetic modifications applied to porcine organs intended for xenotransplantation, with a focus on studies published between 2022 and 2025. A systematic review was conducted following the PRISMA 2020 guidelines. Searches were performed in databases such as PubMed, SpringerLink, and ScienceDirect. A total of twelve studies that met the inclusion criteria were selected. The most frequent genetic modifications involved the knockout of immunogenic genes such as *GGTA1*, *CMAH*, and *B4GALNT2*, and the insertion of human transgenes like *CD46*, *CD55*, *hTBM*, and *CD47*, using techniques such as CRISPR/Cas9 and somatic cell nuclear transfer. Successful kidney, heart, and liver xenotransplantations were reported in both deceased and living human recipients, with graft function durations ranging from 2 to 49 days and no evidence of hyperacute rejection. Nevertheless, challenges such as viral reactivation and chronic rejection remain. Genetic engineering of porcine organs has led to significant progress toward the clinical viability of xenotransplantation. However, long-term studies addressing immunological, ethical, and biosafety concerns are still needed.

Keywords: *Xenotransplantation; Genetic editing; CRISPR-Cas9; Porcine organs; Immunogenic genes; Transgenesis*

INTRODUCCIÓN

En la medicina moderna el trasplante de órganos es una de las intervenciones médicas más exitosas y transformadoras, salvando miles de vidas cada año.[1,2] Sin embargo, la disponibilidad de órganos humanos se ve sobrepasada por la creciente demanda de órganos humanos viables, generando una crisis global de escasez de donantes.[3-5] En este contexto, el xenotrasplante, definido como la transferencia de órganos, tejidos o células entre especies diferentes, se posiciona como una alternativa prometedora.[6-8] De esta manera los cerdos se han identificado como la especie donante ideal debido a sus múltiples características genéticas y fisiológicas similares a las del humano, así como su rápido crecimiento, prolificidad y la posibilidad de realizar modificaciones en su genoma.[9-12]

Esta obra está bajo Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional

No obstante, el xenotrasplante implica un obstáculo que debe superarse para llegar a la aplicación clínica, dicho obstáculo es la fuerte respuesta inmunológica que produce el órgano donado en el receptor humano. El sistema inmunitario detecta como extrañas las células del órgano porcino y desencadena un rechazo hiperagudo en cuestión de minutos u horas.[13-15] Este rechazo está mediado por anticuerpos preexistentes que reconocen inmunógenos específicos presentes en las células del cerdo, como α-Gal, Neu5Gc y antígenos del tipo SDa.[16-18] Sumado a lo anterior, ciertas diferencias fisiológicas en las vías de coagulación, inflamación y regulación inmunológica entre humanos y cerdos, contribuyen a la disfunción rápida del tejido trasplantado.[10,19-21]

Los xenotrasplantes presentan dificultades que con la aparición de la ingeniería genética pueden ser resueltas. El desarrollo de herramientas como CRISPR/Cas9, edición de bases y clonación somática ha permitido realizar diversas modificaciones genéticas en cerdos que eliminan inmunógenos así como la expresión de genes humanos para favorecer la tolerancia inmune.[22-24] Por ejemplo, la eliminación simultánea de los genes porcinos *GGTA1*, *CMAH* y *B4GALNT2*, junto con la integración de genes humanos como *CD46*, *CD55*, *hTBM* y *CD47*, que regulan la coagulación así como un mejor control de la respuesta inmune ha demostrado reducir significativamente el riesgo de rechazo inmediato y mejorar la sobrevida del órgano trasplantado.[3,25-28]

En los últimos tres años se han realizado los primeros estudios preclínicos en humanos fallecidos (muerte cerebral) y al menos un trasplante experimental en un paciente vivo, generando nuevas oportunidades de investigación y mejora en el área.[29-31] Estos avances no sólo han demostrado la funcionalidad temporal de corazones, riñones e hígados porcinos en humanos, sino que también han evidenciado nuevos desafíos como la reactivación viral, la aparición de eventos adversos inmunológicos y la necesidad de estrategias más seguras de edición genética.[32-35]

En este contexto, nuestro objetivo consistió en identificar y describir los estudios más recientes sobre modificaciones genéticas aplicadas a órganos porcinos para xenotrasplante, con especial énfasis en la evidencia generada entre 2022 y 2025. Se abordaron las estrategias de edición empleadas, los órganos implicados, los genes objetivos y los resultados funcionales observados. Se analizó la literatura científica existente mediante una revisión sistemática basada en la metodología PRISMA 2020[36-38] con el fin de sintetizar la evidencia actual y facilitar la comprensión de los avances recientes en este campo.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño: Se elaboró una revisión sistemática de la literatura científica, siguiendo los estatutos establecidos en Elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metanálisis (PRISMA).[36] Las preguntas de investigación se definieron para responder al objetivo de la investigación presente: ¿Cuáles son las modificaciones y técnicas clave aplicadas a genes en órganos porcinos para prevenir el rechazo inmunológico en xenotrasplantes hacia humanos?

El objetivo de esta revisión permitió identificar y describir las técnicas de edición genética y los genes objetivo en tejidos porcinos utilizados en el xenotrasplante a humanos.

Estrategia de búsqueda: como primer paso se llevó a cabo una búsqueda de artículos científicos en bases de datos como PubMed, SpringerLink y ScienceDirect . Esta búsqueda se realizó en inglés, utilizando palabras clave como: «Xenotransplantation», «Pig», «Genetic modification» y «gene editing». Las palabras clave utilizadas se mezclaron a manera de operadores booleanos y se utilizaron términos MESH.

En la base de datos PubMed (MEDLINE) la mezcla de palabras fue «Xenotransplantation» (MeSH) AND «Pig» (MeSH), «Genetic modification» AND «Pig» (MeSH) AND «Xenotransplantation». Por otro lado en el buscador SpringerLink las ecuaciones de búsqueda fueron «Xenotransplantation» AND «Pig» y «Xenotransplantation» AND «Pig» AND «Genetic modification». Finalmente, en ScienceDirect se utilizó la ecuación «Xenotransplantation» AND «Pig» AND «Genetic modification».

Criterios de inclusión y exclusión: los criterios de elegibilidad se determinaron desde el inicio. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: (I) artículos científicos publicados entre 2022 a 2025; (II) estudios escritos en idioma inglés; (III) estudios que establecieran como eje central la modificación de genes porcinos así como sus técnicas de edición para el xenotrasplante de órganos a humanos; (IV) estudios de tipo transversales, longitudinales, casos y controles en adultos humanos, sin restricción del tamaño de la muestra y ubicación geográfica, así como estudios experimentales en animales o tejidos humanos. Por otro lado, los criterios de exclusión fueron: (I) artículos científicos publicados antes de 2022; (II) estudios escritos en un idioma diferente al inglés; (III) artículos enfocados a modificaciones genéticas en modelos animales diferentes al porcino; (IV) artículos que abordaron el trasplante de órganos a receptores no humanos.

Extracción de datos: los datos se categorizaron en órgano objetivo, resultados principales, modificaciones genéticas aplicadas, técnicas genéticas utilizadas y el tipo de estudio (preclínico o molecular *in vitro)*.

Análisis de los datos: en el presente estudio se realizó un análisis cualitativo de tipo descriptivo de los artículos de investigación que cumplieron criterios de elegibilidad. La información fue organizada en categorías previamente definidas, incluyendo el órgano trasplantado, tipo de estudio, modificaciones genéticas aplicadas y técnicas de edición genética utilizadas. La extracción de datos se efectuó por los cuatro autores mediante una matriz de síntesis. El análisis tuvo la finalidad de identificar patrones y tendencias en las estrategias de modificación genética, sin realizar comparaciones estadísticas ni metaanálisis. Cualquier discrepancia se resolvió mediante discusión y consenso entre los autores. Los resultados se presentan mediante síntesis narrativa y apoyo en tablas y figuras.

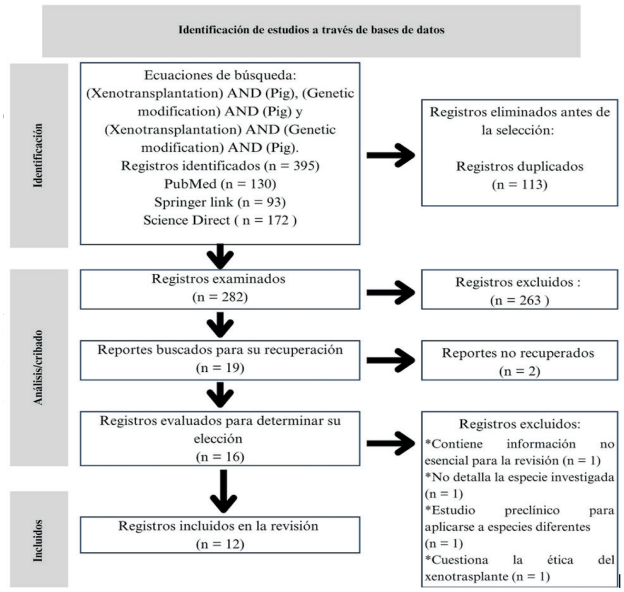


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA 2020 de la selección de estudios sobre modificaciones genéticas en xenotrasplante porcino.

Hasta el momento las modificaciones genéticas aplicadas a los órganos porcinos para hacer posible el xenotrasplante son de gran relevancia, motivando el estudio científico de los múltiples genes modificables para facilitar la aceptación por parte del sistema inmune humano. Los genes así como las técnicas de ingeniería molecular usadas se resumen en la Tabla I y la Figura 2.

Tabla I. Resultados de las ediciones genéticas y las técnicas de edición empleadas para xenotrasplante.

AUTORES	ÓRGANO OBJETIVO	RESULTADOS PRINCIPALES	MODIFICACIONES GENÉTICAS APLICADAS	TÉCNICAS GENÉTICAS UTILIZADAS	TIPO DE ESTUDIO
Griffith et al. (NEJM, 2022)[39]	Corazón	Trasplante de corazón porcino con 10 ediciones en humano vivo; función hasta el día 49 sin rechazo agudo, posterior inicio de edema miocárdico grave, hipertrofia ventricular pero sin evidencia de rechazo hiperagudo o trombosis.	10 genes modificados: KO de GGTA1, CMAH y B4GALNT2 + transgenes humanos (CD46, CD55, hTBM, hCD47, hHO-1 y hEPCR).	CRISPR/Cas9 en célula somática porcina + Clonación somática	Clínico en humano vivo
Wang et al. (Innovation, 2022)[40]	Corazón	Corazón porcino trasplantado a humano fallecido (muerte cerebral), funcionó 72 h. Sin rechazo hiperagudo ni eventos trombóticos así como adecuada hemodinámica.	KO de GGTA1, CMAH y B4GALNT2 + transgenes humanos (CD46, CD55, CD47, hTBM y EPCR).	CRISPR/Cas9 + Transferencia nuclear	Preclínico (Humano fallecido)
Porrett et al. (Am J Transplant, 2022)[41]	Riñón	Trasplante de riñón porcino modificado a humano fallecido, mostró buena producción de orina así como perfusión mantenida y buena estabilidad hemodinámica. Sin rechazo agudo.	KO de GGTA1, CMAH, B4GALNT2 + transgenes humanos (CD46, CD55, CD47 y hTBM)	CRISPR/Cas9 en célula fetal porcina+ clonación somática	Preclínico (Humano fallecido)
Wang Y et al. (Cell Rep Med, 2024)[42]	Riñón	Riñones de minipigs con ediciones genéticas fueron trasplantados en cadáveres humanos, logrando buena función urinaria por dos días sin rechazo agudo.	KO de GGTA1, CMAH, B4GALNT2 + transgenes humanos (CD46, CD55 y hTBM)	CRISPR/Cas9 + clonación somática	Preclínico (humano fallecido)
Loupy et al. (Lancet, 2023)[43]	Riñón	Se trasplantaron riñones de cerdo a humanos con muerte cerebral y se caracterizó la respuesta inmune con un enfoque multimodal. Se observó activación endotelial, infiltrado de células inmunes, deposición de complemento, pero sin rechazo hiperagudo en las primeras 72 h.	KO de GGTA1, CMAH, B4GALNT2 + transgenes humanos (CD46 y hTBM)	CRISPR/Cas9 + vectores de transgénesis para la expresión humana.	Preclínico (humano fallecido)
Tao et al. (Nature, 2025)[44]	Hígado	Trasplante de hígado porcino a humano fallecido (muerte cerebral) que recibió monitoreo funcional hasta diez días posteriores al trasplante, periodo en el que el hígado funcionó adecuadamente sin evidencia de trombosis o disfunción aguda.	KO de GGTA1, CMAH y B4GALNT2 + transgenes humanos (CD46, hTM y hCD47)	CRISPR/Cas9 + clonación + validación proteómica	Preclínico (Humano fallecido)
Saito S et al. (Surg Today, 2024)[45]	Corazón	Planeación de trasplante cardíaco con diez modificaciones genéticas, describe las preparaciones técnicas y científicas para iniciar xenotrasplantes en Japón, detallando las técnicas quirúrgicas y modificaciones genéticas.	KO: GGTA1, CMAH y B4GALNT2 + transgenes humanos (CD46, CD55, CD47, hTBM, EPCR, HO-1, CD39)	CRISPR/Cas9	Preclínico (humano fallecido)
Pan W et al. (Cell Rep Med, 2024)[46]	Riñón	Trasplante de riñón genéticamente editado, en resultado se obtuvo producción de orina y función filtrante durante 60 horas en humano fallecido. No hubo signos de rechazo hiperagudo.	KO de GGTA1, CMAH + transgenes humanos (CD46, CD55 y hTBM)	CRISPR/Cas9 + clonación nuclear.	Preclínico (humano fallecido)
Montgomery RA et al. (NEJM, 2022)[47]	Riñón	Injerto renal porcino funcional en dos humanos fallecidos. Ambos injertos funcionaron por más de 50 horas. Es de importancia la ausencia de rechazo inmediato.	KO de GGTA1, CMAH, B4GALNT2 + transgenes humanos (CD46 y CD55)	CRISPR/Cas9 con validación inmunohistoquímica y PCR.	Preclínico (humano fallecido)
Moazami N et al. (Nat Med, 2023)[48]	Corazón	Dos trasplantes de corazón porcino en humanos fallecidos. Se observó conservación de la función cardíaca durante 66 horas sin rechazo.	KO de GGTA1, CMAH, B4GALNT2 + transgenes humanos (CD46, CD55, hTBM, CD47, EPCR, HO-1 y CD39)	CRISPR/Cas9 y validación por RT-PCR y proteómica.	Preclínico (humano fallecido)
Kawai T et al. (N Engl J Med, 2025)[49]	Riñón	Trasplante renal en humano vivo. El receptor recibió un riñón porcino con 69 ediciones génicas. El riñón mantuvo su función glomerular sin rechazo así como eliminación de creatinina y diuresis sostenida.	69 ediciones: KO de inmunógenos (GGTA1, CMAH, B4GALNT2) + eliminación de PERVs + transgenes humanos (CD46, CD55, CD47, hTBM, HO-1 y EPCR)	CRISPR/Cas9, edición de bases, clonación por transferencia nuclear.	Clínico (humano vivo)
Beyer MC et al. (Artif Organs, 2025)[50]	Riñón	Tercer xenotrasplante renal en humano vivo; función renal inicial positiva sin rechazo hiperagudo.	KO de GGTA1, CMAH y B4GALNT2 + transgenes humanos (CD46, CD55, CD47 y hTBM)	CRISPR/Cas9 en línea celular + clonación	Clínico (humano vivo)

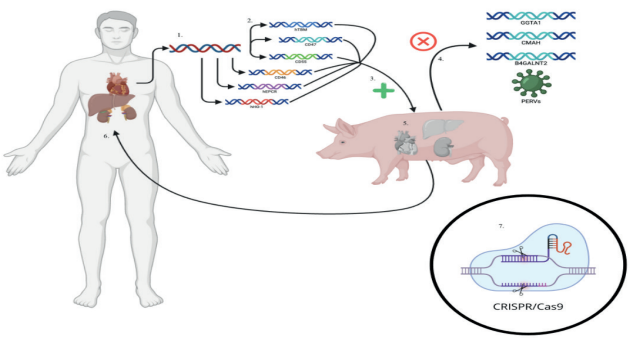


Figura 2. Esquema de los principales genes objetivos en la edición genética y el principal mecanismo de edición usado. 1. Material genético del ser humano, 2. Principales genes humanos involucrados en la edición genética, 3. Los genes humanos se adicionan al material genético en los órganos de cerdo, 4. Principales genes porcinos eliminados (KO), se adiciona la eliminación de los PERVs, 5. Finalmente los órganos con los genes porcinos eliminados y los humanos añadidos son trasplantados al ser humano (6) 7. CRISPR/Cas9 como la principal técnica de edición genética utilizada para la deleción o adición de genes.

Figura creada con BioRender.com

DISCUSIÓN

Los avances recientes en xenotrasplante representan un paso significativo hacia la viabilidad clínica de órganos porcinos como respuesta a la creciente escasez de donantes humanos. Los doce estudios seleccionados en esta revisión sistemática, todos publicados entre 2022 y 2025, reflejan un esfuerzo sostenido en el desarrollo de técnicas de edición genética, validación preclínica y aplicación experimental en humanos, marcando una transición tangible del laboratorio hacia el entorno clínico.

En la síntesis narrativa de los artículos analizados se evidencia una tendencia a la estandarización de ciertas modificaciones genéticas. La eliminación de los genes porcinos *GGTA1*, *CMAH* y *B4GALNT2* fue una constante en al menos once de los doce estudios incluidos.[39-45,47-50] Estas deleciones buscan evitar el rechazo hiperagudo mediado por anticuerpos humanos naturales dirigidos contra antígenos porcinos como α-Gal, Neu5Gc y SDa. Paralelamente, la incorporación de transgenes humanos como *CD46*, *CD55*, *CD47* y *hTBM* fue recurrente en múltiples estudios,[39-50] con el propósito de regular la vía del complemento, inhibir la fagocitosis por macrófagos humanos y reducir el riesgo de trombosis postoperatoria por las diferencias en la fisiología de la coagulación entre ambas especies.

Referente a las técnicas de edición genética utilizadas, el método predominante fue la edición por CRISPR/Cas9, usado tanto para deleciones dirigidas como para la inserción de transgenes.[39-50] En los estudios de Kawai, CRISPR/Cas9 fue también utilizada para eliminar múltiples copias de retrovirus endógenos porcinos (PERVs), logrando eliminar la posibilidad de transmisión zoonótica, uno de los principales desafíos bioéticos del xenotrasplante.[49] Además, técnicas complementarias como la clonación somática por transferencia nuclear (SCNT) permitieron generar cerdos genéticamente modificados con múltiples ediciones de forma eficiente.[39-42,44,46,49,50]

Respecto a los órganos trasplantados, el riñón fue el más estudiado, con siete investigaciones centradas en su trasplante y evaluación funcional, tanto en humanos fallecidos como en vivos.[41-43,46,47,49,50] La función renal se evidenció por la producción sostenida de orina (más de cincuenta horas en promedio) y una adecuada perfusión del injerto, sin signos de rechazo hiperagudo, lo cual aporta evidencia preliminar a favor de las ediciones genéticas aplicadas como las estrategias de inmunomodulación. En segundo lugar, el corazón porcino fue evaluado en cuatro estudios,[39,40,45,48] destacando el caso clínico de Griffith et al., donde un paciente sobrevivió 49 días con un injerto funcional.[39] Finalmente, el estudio de Dong *et al.* documentó un trasplante hepático en un humano fallecido, con función activa durante diez días sin eventos trombóticos, lo cual sugiere la viabilidad temporal del injerto hepático porcino.[44]

A pesar de estos logros, persisten desafíos significativos. Las limitaciones en el control

absoluto de la respuesta inmunológica adaptativa demuestran que la barrera inmunológica no ha sido completamente superada. Además, el seguimiento limitado en la mayoría de los estudios —debido en parte a su naturaleza preclínica o de corto plazo— impide evaluar plenamente riesgos a largo plazo como el rechazo crónico, la fibrosis progresiva del injerto o la aparición de eventos autoinmunes. Todo ello subraya la necesidad de continuar con investigaciones clínicas rigurosas que permitan evaluar la seguridad, eficacia y sostenibilidad del xenotrasplante en la práctica médica.

CONCLUSIÓN

El desarrollo de modificaciones genéticas en órganos porcinos representa un avance significativo en la búsqueda de soluciones frente a la escasez mundial de órganos para trasplante. Con la ayuda de técnicas como CRISPR/Cas9 y la clonación somática, se ha logrado reducir el riesgo de rechazo hiperagudo mediante la eliminación de genes inmunogénicos y la incorporación de transgenes humanos que favorecen la tolerancia inmunológica y la compatibilidad funcional. Los estudios revisados, aunque en su mayoría preclínicos o de corta duración, demuestran que los órganos modificados pueden mantener una función adecuada durante varios días en receptores humanos, lo cual sugiere la viabilidad técnica preliminar del xenotrasplante. No obstante, la aparición de complicaciones como la reactivación viral y las limitaciones en el seguimiento a largo plazo indican que aún es necesario un abordaje más profundo y sostenido. Es fundamental continuar con investigaciones clínicas rigurosas que evalúen la seguridad, eficacia y los aspectos éticos de esta estrategia. Solo a través de un enfoque integral será posible evaluar el potencial del xenotrasplante como una alternativa real y segura para responder a la creciente demanda de órganos humanos.

Contribución de autoría (CRediT)

José Armando Méndez Pérez: Conceptualización, metodología, investigación, administración del proyecto, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición.

Guillermo Alvarez Silva: Investigación, análisis formal, curación de datos, redacción – revisión y edición.

Helen López Hernández: Investigación, análisis formal, validación, redacción – revisión y edición.

Aranza Jiménez Sánchez: Investigación, análisis formal, visualización, redacción – revisión y edición.

Agradecimientos

Agradecemos el apoyo y motivación de nuestro asesor el D. en C. Noé Velázquez Márquez, para participar en el ámbito de investigación, uno de los tantos roles que desempeñan los estudiantes y profesionales de la salud, así como a todas las personas que nos motivan a nuestra mejora continua.

Fuentes de financiamiento

Este proyecto de investigación no recibió ningún tipo de financiamiento para su elaboración.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés con respecto a los datos publicados en esta revisión sistemática.

REFERENCIAS

1. Cooper DKC, Hurst DJ. Pressing ethical issues relating to clinical pig organ transplantation studies. Xenotransplantation. 2024;31(1):e12848. doi: https://doi.org/10.1111/xen.12848

2. Michler RE. Xenotransplantation: risks, clinical potential, and future prospects. Emerg Infect Dis. 1996;2(1):64-70. doi: https://doi.org/10.3201/eid0201.960111

3. Deng J, Yang B, Wang R, Ouyang Y, Yu M, Yuan X, et al. Advance of genetically modified pigs in xeno-transplantation. Front Cell Dev Biol. 2022;10:1033197. doi: https://doi.org/10.3389/fcell.2022.1033197

4. Yuan Y, Cui Y, Zhao D, Yuan Y, Zhao Y, Li D, et al. Complement networks in gene-edited pig xenotransplantation: enhancing transplant success and addressing organ shortage. J Transl Med. 2024;22(1):324. doi: https://doi.org/10.1186/s12967-024-05136-4

5. Ryczek N, Hryhorowicz M, Zeyland J, Lipiński D, Słomski R. CRISPR/Cas Technology in Pig-to-Human Xenotransplantation Research. Int J Mol Sci. 2021;22(6):3196. doi: https://doi.org/10.3390/ijms22063196

6. Fedson S, Lavee J, Bryce K, Egan T, Olland A, Kanwar M, et al. Ethical considerations in xenotransplantation of thoracic organs - a call for a debate on value based decisions. J Heart Lung Transplant. 2024;43(7):1033-1038. doi: https://doi.org/10.1016/j.healun.2024.03.012

7. Fishman JA, Mueller NJ. Infectious diseases and clinical xenotransplantation. Emerg Infect Dis. 2024;30(7):1311–1318. doi: https://doi.org/10.3201/eid3007.240273

8. Fu R, Fang M, Xu K, Ren J, Zou J, Su L, et al. Generation of GGTA1-/-β2M-/-CIITA-/- Pigs Using CRISPR/Cas9 Technology to Alleviate Xenogeneic Immune Reactions. Transplantation. 2020;104(8):1566-1573. doi: https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003205

9. Fischer K, Kraner-Scheiber S, Petersen B, Rieblinger B, Buermann A, Flisikowska T, et al. Efficient production of multi-modified pigs for xenotransplantation by 'combineering', gene stacking and gene editing. Sci Rep. 2016; 6, 29081. doi: https://doi.org/10.1038/srep29081

10. Yang C, Wei Y, Li X, Xu K, Huo X, Chen G, et al. Production of Four-Gene (GTKO/hCD55/hTBM/hCD39)-Edited Donor Pigs and Kidney Xenotransplantation. Xenotransplantation. 2024;31(4):e12881. doi: https://doi.org/10.1111/xen.12881

11. Samy KP, Gao Q, Davis RP, Song M, Fitch ZW, Mulvihill MS, et al. The role of human CD46 in early xenoislet engraftment in a dual transplant model. Xenotransplantation. 2019;26(6):e12540. doi: https://doi.org/10.1111/xen.12540

12. Singireddy S, Tully A, Galindo J, Ayares D, Singh AK, Mohiuddin MM. Genetic Engineering of Donor Pig for the First Human Cardiac Xenotransplantation: Combatting Rejection, Coagulopathy, Inflammation, and Excessive Growth. Curr Cardiol Rep. 2023;25(11):1649-1656. doi: https://doi.org/10.1007/s11886-023-01978-4

13. Nomura S, Ariyoshi Y, Watanabe H, Pomposelli T, Takeuchi K, Garcia G, et al. Transgenic expression of human CD47 reduces phagocytosis of porcine endothelial cells and podocytes by baboon and human macrophages. Xenotransplantation. 2020;27(1):e12549. doi: https://doi.org/10.1111/xen.12549

14. Petersen B, Ramackers W, Lucas-Hahn A, Lemme E, Hassel P, Queisser AL, et al. Transgenic expression of human heme oxygenase-1 in pigs confers resistance against xenograft rejection during ex vivo perfusion of porcine kidneys. Xenotransplantation. 2011;18(6):355-368. doi: https://doi.org/10.1111/j.1399-3089.2011.00674.x

15. Tanihara F, Hirata M, Nguyen NT, Sawamoto O, Kikuchi T, Otoi T. One-Step Generation of Multiple Gene-Edited Pigs by Electroporation of the CRISPR/Cas9 System into Zygotes to Reduce Xenoantigen Biosynthesis. Int J Mol Sci. 2021;22(5):2249. doi: https://doi.org/10.3390/ijms22052249

16. Niu D, Wei HJ, Lin L, George H, Wang T, Lee IH, et al. Inactivation of porcine endogenous retrovirus in pigs using CRISPR-Cas9. Science. 2017;357(6357):1303-1307. doi: https://doi.org/10.1126/science.aan4187

17. Preisinger D, Winogrodzki T, Klinger B, Schnieke A, Rieblinger B. Genome Editing in Pigs. Methods Mol Biol. 2023;2631:393-417. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2990-1_19

18. Carey K, Ryu J, Uh K, Lengi AJ, Clark-Deener S, Corl BA, et al. Frequency of off-targeting in genome edited pigs produced via direct injection of the CRISPR/Cas9 system into developing embryos. BMC Biotechnol. 2019;19(1):25. doi: https://doi.org/10.1186/s12896-019-0517-7

19. Böhmig GA, Diebold M, Budde K. Opinions on the Future of Clinical Pig Kidney Xenotransplantation. Transpl Int. 2024;37:13475. doi: https://doi.org/10.3389/ti.2024.13475

20. Boulet J, Cunningham JW, Mehra MR. Cardiac Xenotransplantation: Challenges, Evolution, and Advances. JACC Basic Transl Sci. 2022;7(7):716-729. doi: https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2022.05.003

21. Yoo D, Giulivi A. Xenotransplantation and the potential risk of xenogeneic transmission of porcine viruses. Can J Vet Res. 2000;64(4):193-203.

22. Blein T, Ayas N, Charbonnier S, Gil A, Leon J, Zuber J. Tolerance Induction Strategies in Organ Transplantation: Current Status and Future Perspectives. Transpl Int. 2025;38:14958. doi: https://doi.org/10.3389/ti.2025.14958

23. Higginbotham L, Mathews D, Breeden CA, Song M, Farris AB 3rd, Larsen CP, et al. Pre-transplant antibody screening and anti-CD154 costimulation blockade promote long-term xenograft survival in a pig-to-primate kidney transplant model. Xenotransplantation. 2015;22(3):221-230. doi: https://doi.org/10.1111/xen.12166

24. 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: https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.928173

25. Sykes M, Sachs DH. Progress in xenotransplantation: overcoming immune barriers. Nat Rev Nephrol. 2022;18(12):745-761. doi: https://doi.org/10.1038/s41581-022-00624-6

26. Galli C. Current Techniques of Gene Editing in Pigs for Xenotransplantation. Transpl Int. 2025;38:13807. doi: https://doi.org/10.3389/ti.2025.13807

27. Hawthorne WJ. Ethical and legislative advances in xenotransplantation for clinical translation: focusing on cardiac, kidney and islet cell xenotransplantation. Front Immunol. 2024;15:1355609. doi: https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1355609

28. Yang L, Güell M, Niu D, George H, Lesha E, Grishin D, et al. Genome-wide inactivation of porcine endogenous retroviruses (PERVs). Science. 2015;350(6264):1101-1104. doi: https://doi.org/10.1126/science.aad1191

29. Carrier AN, Verma A, Mohiuddin M, Pascual M, Muller YD, Longchamp A, et al. Xenotransplantation: A New Era. Front Immunol. 2022;13:900594. doi: https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.900594

30. Mohiuddin MM, Goerlich CE, Singh AK, Zhang T, Tatarov I, Lewis B, et al. Progressive genetic modifications of porcine cardiac xenografts extend survival to 9 months. Xenotransplantation. 2022;29(3):e12744. doi: https://doi.org/10.1111/xen.12744

31. Nellore A. Infections after xenotransplantation. Curr Opin Organ Transplant. 2018;23(6):628-632. doi: https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000580

32. Marks P, Solomon S. Clarifying US regulations on xenotransplantation. Nat Biotechnol. 2021;39, 1500–1501. doi: https://doi.org/10.1038/s41587-021-01144-7

33. Goerlich CE, Chan JL, Mohiuddin MM. Regulatory barriers to xenotransplantation. Curr Opin Organ Transplant. 2019;24(5):522-526. doi: https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000678

34. Holzknecht ZE, Coombes S, Blocher BA, Plummer TB, Bustos M, Lau CL, et al. Immune complex formation after xenotransplantation : evidence of type III as well as type II immune reactions provide clues to pathophysiology. Am J Pathol. 2001;158(2):627-637. doi: https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64004-7

35. Platt JL, Cascalho M, Piedrahita JA. Xenotransplantation: Progress Along Paths Uncertain from Models to Application. ILAR J. 2018;59(3):286-308. doi: https://doi.org/10.1093/ilar/ily015

36. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al.The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. J Clin Epidemiol. 2021;134:178-189. doi: https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.03.001

37. Padilla LA, Hurst DJ, Zink A, Parent B, Kimberly LL. Public attitudes to xenotransplantation: A national survey in the United States. Am J Transplant. 2024;24(11):2066-2079. doi: https://doi.org/10.1016/j.ajt.2024.07.018

38. Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al. PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev. 2021;10(1):39. doi: https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z

39. Griffith BP, Goerlich CE, Singh AK, Rothblatt M, Lau CL, Shah A, et al. Genetically modified porcine-to-human cardiac xenotransplantation. N Engl J Med. 2022;387(1):35–44. doi: https://doi.org/ 10.1056/NEJMoa2201422

40. Wang W, He W, Ruan Y, Geng Q. First pig-to-human heart transplantation. Innovation (Camb). 2022;3(2):100223. doi: https://doi.org/10.1016/j.xinn.2022.100223

41. Porrett PM, Orandi BJ, Kumar V, Houp J, Anderson D, Killian AC, et al. First clinical-grade porcine kidney xenotransplant using a human decedent model. Am J Transplant. 2022;22(4):1037-1053. doi: https://doi.org/10.1111/ajt.16930

42. Wang Y, Chen G, Pan D, Guo H, Jiang H, Wang J, et al. Pig-to-human kidney xenotransplants using genetically modified minipigs. Cell Rep Med. 2024;5(10):101744. doi: https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101744

43. Loupy A, Goutaudier V, Giarraputo A, Mezine F, Morgand E, Robin B, et al. Immune response after pig-to-human kidney xenotransplantation: a multimodal phenotyping study. Lancet. 2023;402(10408):1158–1169. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01349-1

44. Tao KS, Yang ZX, Zhang X, Zhang HT, Yue SQ, Yang YL, et al. Gene-modified pig-to-human liver xenotransplantation. Nature. 2025;641(8064):1029-1036. doi: https://doi.org/10.1038/s41586-025-08799-1

45. Saito S, Miyagawa S, Kawamura T, Yoshioka D, Kawamura A, Misumi Y, et al. How should cardiac xenotransplantation be initiated in Japan? Surg Today. 2024;54(8):829–838. doi: https://doi.org/10.1007/s00595-024-02861-7

46. Pan W, Zhang W, Zheng B, Camellato BR, Stern J, Lin Z, et al. Cellular dynamics in pig-to-human kidney xenotransplantation. Cell Rep Med. 2024;5(8):1016–1029.e4. doi: https://doi.org/10.1016/j.medj.2024.05.003

47. Montgomery RA, Stern JM, Lonze BE, Tatapudi VS, Mangiola M, Wu M, et al. Results of two cases of pig-to-human kidney xenotransplantation. N Engl J Med. 2022;386(20):1889–1898. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2120238

48. Moazami N, Stern JM, Khalil K, Kim JI, Narula N, Mangiola M, et al. Pig-to-human heart xenotransplantation in two recently deceased human recipients. Nat Med. 2023;29(8):1989-1997. doi: https://doi.org/10.1038/s41591-023-02471-9

49. Kawai T, Williams WW, Elias N, Fishman JA, Crisalli K, Longchamp A, et al. Xenotransplantation of a Porcine Kidney for End-Stage Kidney Disease. N Engl J Med. 2025;392(19):1933-1940. doi: https://doi.org/ 10.1056/NEJMoa2412747.

50. Beyer MC. Third genetically modified kidney xenotransplantation in a living human recipient. Artif Organs. 2025;49(3):337–338. doi: https://doi.org/10.1111/aor.14945