

Académie de Médecine 2025

Problématiques et avancées de la Xénotransplantation

Gilles Blancho

Institut de Transplantation – Urologie – Néphrologie (ITUN)

CHU Nantes

Résumé français et anglais

La xénotransplantation a été dès le début du XX siècle, la première preuve de concept de la faisabilité technique de la transplantation d'organe, par la mise au point des anastomoses vasculaires. Mais jusque peu, elle a bien entendu toujours été confrontée à la problématique de la discordance d'espèce menant à des rejets immédiats ou très précoces.

La meilleure compréhension des phénomènes engagés, combinée d'une part à l'accès aux techniques de modification génétique chez les grands animaux et en particulier le porc et d'autre part à de nouvelles immunosuppressions, ont permis de franchir de nouvelles étapes dans les modèles précliniques porcs sur primates non humains avec des prolongations de survies, telles que l'avancée majeure du passage chez l'homme s'est produite depuis l'année 2021. A ce stade, les expérimentations humaines demeurent exceptionnelles et pilotes, essentiellement aux USA et à un moindre niveau en Chine et l'observation de leurs résultats sera d'un grand enseignement. Ces « premières » montrent certainement la voie pour le redémarrage d'autres dynamiques, notamment françaises et européennes.

Xenotransplantation, from the beginning of the 20th century, was the first proof of concept for the technical feasibility of organ transplantation, through the development of vascular anastomoses. But until recently, it has, of course, always faced the problem of species discordance leading to immediate or very early rejection. A better understanding of the

phenomena involved, combined in part with access to genetic modification techniques in large animals, particularly pigs, and in other parts with new immunosuppression, has made it possible to take new steps in preclinical pig models on non-human primates with prolonged survival, such that the major advance in the transition to humans has occurred since 2021. At this stage, human experiments remain exceptional and pilot, mainly in the USA and to a lesser extent in China, and observing their results will be very instructive. They certainly show the way for restarting other dynamics, particularly in France and Europe.

Mots clés français et anglais : *incompatibilités d'espèces, porc génétiquement modifiés, rejet xénogénique, application humaine – Specie incompatibilities, genetically modified pigs, xeno-rejection, human application*

La xénotransplantation (XT), transplantation entre donneur et receveur d'espèces différentes, qui fut historiquement la première preuve de concept de la faisabilité technique de la transplantation par la mise au point des sutures vasculaires, a connu une avancée considérable au cours de l'année 2021, avec les premières expérimentations chez l'homme à partir d'organes porcins génétiquement modifiés.

Les centres pionniers en XT, se sont autorisés le franchissement de la barrière humaine, à la faveur de progrès très significatifs obtenus dans les survies de xénotransplantations cardiaques et rénales dans les modèles porcs sur primates non humains (PNH), eux-mêmes secondaires à de profondes avancées dans les modifications du génome porcine et l'utilisation d'immunosuppressions innovantes.

Nous allons dans cette revue, rappeler les divers obstacles posés avec cette pratique par les discordances d'espèces, les façons d'y répondre par la modification génétique du porc, les meilleurs résultats obtenus dans les modèles de primates non humains et surtout les dernières expérimentations chez l'homme, en envisageant les possibles perspectives du futur.

1. Discordances d'espèces, principales barrières de la XT

1.1 Xénoantigènes et réponse immune

Un des éléments principaux de la discordance d'espèces entre le porc et les primates humains et non humains (PNH, dits de l'ancien monde) est l'expression différentielle d'antigènes (Ag) chez le porc qui, à la faveur des mutations génétiques liées à l'évolution des espèces, ont été perdues chez les humains et PNH dits de « l'ancien monde ». Il en résulte l'existence chez ces dernières espèces, d'anticorps (Ac) préformés dirigés contre ces xénoantigènes (XénoAg) et responsables de rejets dits « hyperaigus » (en quelques minutes à quelques heures) dans les modèles expérimentaux.

Le principal XénoAg identifié historiquement par le Pr Galilli (1), est un disaccharide, le Galactose- α -1,3-Galactose (Gal) branché sur les glycoprotéines et glycolipides membranaires, par l'intervention d'une enzyme, la α -1,3-galactosyl transférase (GGAT1), que humains et PNH ont invalidée. Ainsi, son invalidation d'expression (knock-out : KO) chez le porc a été l'objectif absolu mais inatteignable longtemps après son identification, jusqu'à l'avènement des techniques de clonages, dont les plus récentes d'édition du génome : CRISPR/Cas9. La persistance de rejets humoraux aigus de ces greffons Gal KO (2) a démontré l'existence d'autres XénoAg, en particulier Neu5GC et Sda, justifiant la poursuite de l'approche de KO (cf infra).

La résultante immunologique de ces discordances phénotypiques est la réalisation d'une xénotransplantation en situation de « *cross-match* » positif vis-à-vis du donneur porcin, menant aux rejets décrits ci-dessous.

Cependant, la discordante d'espèce ne se limite pas uniquement à des enjeux de réponse immune, elle concerne d'autres systèmes biologiques en particulier la coagulation.

1.2 Désordres de la coagulation - Incompatibilité de molécules de coagulation

L'agression endothéliale relative à la réponse humorale génère une activation endothéliale majeure, qui se traduit notamment au-delà d'une cytotoxicité directe, par des pertes de molécules anticoagulantes endogènes, des rétractions cellulaires, exposant le sous endothélium aux plaquettes qui vont agréger rapidement par une interaction fonctionnelle entre le facteur von Willebrand porcin et la GP1b des plaquettes (humaines ou PNH), puis faire de la fibrinof ormation et de la thrombose en quelques minutes. En situation précoce de prévention des réactions humorales hyperaigues, ces phénomènes thrombotiques aigus peuvent être contrôlés mais sur le plus long cours, se pose le problème des incompatibilités de molécules de coagulation en particulier, la thrombomoduline porcine qui fixe bien la thrombine mais ne peut

en aval activer la protéine C menant donc à la thrombose, mais également le TFPI (tissue factor pathway inhibitor) porcin, [inhibiteur naturel du facteur tissulaire porcin](#), qui lui-même par sa [fixation au facteur VII](#), est un activateur de la voie extrinsèque de la coagulation ; [l'incompatibilité d'espèce le rend incapable](#) de bloquer la voie extrinsèque initiée par le facteur tissulaire humain.

2. Rejets xénogéniques

La résultante de ces discordances est, chez le receveur, une réaction complexe et de forte intensité, dite hyperaigu, en premier lieu à médiation humorale.

Les Ac préformés, essentiellement anti-Gal, aussi bien IgM qu'IgG hyper-affins pour leur cible, fixent cette dernière immédiatement et activent la voie classique du complément jusqu'à la formation du complexe d'attaque membranaire, générateur d'une cytotoxicité directe vis-à-vis des cellules endothéliales (CE) porcines. L'activation du complément, libère également des facteurs proinflammatoires et chimiotactiques tels que C3a et C5a, qui vont attirer vers le greffon des agents cellulaires, en particulier de l'immunité innée, tels que monocytes/macrophages et cellules NK, venant amplifier l'agression du greffon xénogénique.

Au-delà de ce mécanisme d'agression directe, les CE du greffon subissent des mécanismes d'activation propre, induisant des rétractions cellulaires avec des espaces intercellulaires importants, exposant le sous-endothélium aux éléments figurés du sang, en particulier les plaquettes, avec également des pertes de leurs molécules anticoagulantes membranaires (ADPase, antithrombine III, thrombomoduline, TFPI) (cf supra).

Dans un temps plus tardif (lorsqu'il peut être atteint), une véritable réaction lymphocytaire spécifique peut également s'activer, tant les molécules du CMH porcin (SLA : swine leukocyte Ag) de classes I et II sont capables d'interaction avec les molécules CD8 et CD4 humaines

respectivement, et provoquer une réponse humorale anti-porcine non pas innée (déjà engagée) mais induite (3).

La description de ces mécanismes complexes, depuis les années 90, confirmées depuis par les techniques d'immuno-monitorage les plus modernes (4) et l'avènement des dernières techniques d'édition du génome chez le porc, sont actuellement le rationnel de l'orientation des modifications génétiques vers l'invalidation des XénoAg, la prévention de la coagulation et de l'activation endothéliale.

3. Porcs génétiquement modifiés

Les premières avancées sont venues des années 90, pointant l'importance du complément dans les réponses effectrices anti-porcines, au moment de l'émergence des techniques de transgénèse vers le porc. Ainsi, de nombreuses souches transgéniques ont été générées mais les plus contributives ont été celles exprimant des molécules humaines régulatrices du complément, jouant aussi bien sur leur spécificité d'espèce que leur surexpression à la surface de l'endothélium porcin, hCD55 (encore appelé DAF : Decay Accelerating Factor), hCD46, hCD59. L'approche s'est sophistiquée progressivement avec la genèse d'animaux multitransgéniques. La preuve du rôle critique du complément était ainsi obtenue avec une efficacité de cette approche à prévenir le rejet hyperaigu et à retarder le rejet quasiment dans le délai d'un rejet allogénique (5 à 6 jours). Pour autant, l'obstacle ultime de la réponse humorale demeurait, avec des survies limitées à quelques semaines par l'apparition de rejets vasculaires aigus.

L'avancée suivante est venue du développement des nouvelles techniques de clonage, dont la fameuse brebis clonée, Dolly, fut la toute première dans la sphère des « grands animaux ». Ces nouvelles approches par transfert nucléaire, permettant le ciblage de séquences spécifiques par

recombinaison homologue, ont apporté la possibilité d'invalider un gène par rupture de sa traduction. Bien entendu, le premier gène candidat à cette approche fut celui de la α -1,3-galactosyl transférase, en vue de supprimer tout branchement de résidus Gal. Les premiers animaux Gal KO furent donc générés, dans un premier temps sur un seul allèle (hétérozygotes) puis les deux (homozygotes), menant à une nouvelle amélioration des meilleures survies de XT cardiaques et rénales (5) mais buttant malgré tout toujours sur une réponse humorale, dirigée donc contre d'autres Ag porcins (2). Deux autres XénoAg majeurs ont donc été identifiés, Neu5Gc et Sda, et ont mené à leur invalidation également, générant des animaux triple KO (TKO), couplés aussi à l'expression de molécules humaines transgéniques, visant ainsi de façon combinée à inhiber la xénorecognition, protéger l'endothélium et inhiber la coagulation.

La puissance de ces progrès a vu ses preuves de concept dans les avancées majeures obtenues dans les survies de XT chez les PNH.

4. Leçons et avancées des modèles PNH

Pendant longtemps, les meilleures survies ont été obtenues dans les modèles de XT cardiaque hétérotopique, qui sont passées de quelques mois dans les années 2000 (6) à plus de 3 ans en 2016 par l'équipe du Pr Mohiuddin, par le recours à des donneurs Gal KO et transgéniques pour hCD46/ hTBM et une immunosuppression centrée sur un blocage de la voie CD40 au long cours, capable d'inhiber totalement la réponse humorale anti-porcine sur le long cours (7).

Il n'en était pas de même en XT rénale qui donnait de moins bonnes survies, probablement du fait des différences d'histologie tissulaire et surtout de par le caractère « life sustaining » du modèle, beaucoup plus susceptible d'affecter le pronostic vital du receveur. Depuis les années 2015, des progrès spectaculaires ont finalement été obtenus dans les durées de survie, atteignant récemment plus de 2 ans (cf. infra).

Ce dernier résultat a été obtenu après une succession de progrès de prolongations de survies.

Ainsi, Iwase et al. ont été les premiers à franchir la barrière des 100 jours de survie, atteignant 136 jours en utilisant Gal-KO, hCD46, hCD55, hEPCR, hTBM et hCD39 transgénique (Tg) du rein de porc avec une thérapie d'induction avec ATG, Rituximab, facteur de venin de cobra (CVF) et une thérapie d'entretien forte avec des anticorps monoclonaux anti-CD40 (mAb), de la rapamycine, des stéroïdes, des **inhibiteurs des voies** IL6 et TNF, anti-agrégation et anticoagulation (8). Puis les 300, 400, 500 jours ont été franchis avec toujours le recours des animaux TKO et surtout le blocage de la voie CD40-CD40L (9).

Récemment, alors que les premiers modèles de receveurs humains décédés étaient déjà décrits, Anand et al. ont montré la plus longue survie de greffon jamais obtenue chez des macaques cynomolgus, de plus de 2 ans (758 jours) avec de bons paramètres de physiologie rénale, en utilisant TKO, hCD46, hCD55, hTBM, hEPCR, hCD47, hA20 et hHO-1 (TKO-7TG), avec ou sans rétrovirus endogènes porcins inactivés (PERV) (10). Le traitement consistait en une déplétion de T et B et un traitement d'entretien à base d'un anticorps monoclonal anti-CD154, de mycophénolate mofétil (MMF), de tacrolimus transitoire et de stéroïdes. Il est intéressant de noter que les auteurs ont montré un bénéfice clair des transgènes supplémentaires par rapport aux témoins sans transgène, ayant une survie limitée (10).

5. Applications humaines

Alors que l'humanité se débattait encore contre la pandémie COVID, contre toute attente (le porc avait été identifié comme possible transmetteur de SARS-Cov2), l'année 2021 a connu le premier franchissement de la barrière humaine avec la toute première XT rénale à l'Université NYU Langone par le Pr Montgomery, à partir de porcs Gal KO et organe composite thymo-rein, chez deux patients en état de mort cérébrale, sans immunosuppression sur une durée

autorisée de 48h. Cette toute première expérimentation est considérée comme une réelle percée dans la thématique, sur le fait qu'aucun rejet hyperaigu n'a été observé mais aussi sur une fonctionnalité immédiate du transplant porcin (thymo-rein GalKO, en position fémorale ouverte), qui produira de l'urine et exercera une filtration rénale (11). Cette première associera l'équipe du Pr Alexandre Loupy (Institut PITOR, Paris) qui apportera son expertise dans un immuno-monitorage multimodal en montrant, dans ce contexte sans immunosuppression, des signes précoces de rejet humoral infraclinique avec une inflammation microvasculaire, marquée par des composants cellulaires de l'immunité innée, monocyte/macrophages, cellules NK, une activation endothéliale avec activation du complément et le début d'une participation cellulaire T (3).

Cette approche très particulière du recours au receveur décédé a été également suivie par l'équipe du Pr Jamie Locke (Birmingham, Alabama), implantant 2 reins de porcs TKO et multitransgénique de la firme Revivicor, avec cette fois-ci une immunosuppression comprenant une induction (ATG, anti-CD20 mAb) et un entretien par FK506, MMF et stéroïdes, avec des résultats variables mais au final, allant jusqu'à 7 jours avec une bonne fonction de filtration glomérulaire (12).

Au début de l'année 2022, l'équipe des Pr Griffith et Mohiuddin de l'Université du Maryland, pratiqueront la toute première XT cardiaque chez un patient vivant, avec un décès de ce dernier au bout de 2 mois dans une procédure très compliquée du fait de la polymorbidité du patient, avec une probable réaction de rejet aggravée par une prolifération disséminée de CMV porcin (13). Cette même équipe reproduira l'expérience chez un deuxième patient qui décèdera à 6 semaines d'un probable rejet.

En septembre 2023, l'équipe du Pr Montgomery poursuivra son approche de XT rénale d'un rein porcin (TKO et multitransgénique) sur un receveur décédé sur une durée de 61 jours sous immunosuppression et montrera une absence de rejet hyperaigu mais plutôt du rejet humoral

dès le premier mois, nécessitant une intensification d'immunosuppression et au final un greffon porcine capable d'assurer une fonction rénale chez l'homme (14).

Une nouvelle XT rénale sera réalisée par le Pr Montgomery chez une patiente sous assistance circulatoire, à partir d'un greffon porcine combiné thymo-rein et Gal KO, qui fonctionnera correctement sans signe de rejet jusqu'à 12 jours mais qui devra être retiré à 1 mois sur dysfonction d'origine fonctionnelle sur son assistance cardiaque difficile.

Enfin, toujours la même équipe a effectué une autre transplantation rénale chez une patiente qui est allée jusqu'à 4 mois de survie seulement malheureusement sur un rejet terminal en rapport avec une diminution d'immunosuppression pour infections opportunistes (communication de presse et du congrès IXA 2025)

En parallèle, en mars 2024, l'équipe des Pr Kawai et Riella (Massachusetts General Hospital, MGH Boston, USA), réalisera une première XT rénale, à partir d'un organe TKO, PERV KO et multitransgénique pour CD46, CD55, TBM, EPCR, CD47, HO1 et TNFAIP3, chez un patient vivant alloimmunisé, en hémodialyse, qui survivra sans rejet et avec une bonne fonction rénale pendant 2 mois mais malheureusement décèdera de cause cardiaque et non reliée à un rejet (15).

Cette même équipe a réalisé depuis 2 nouvelles transplantations rénales toujours fonctionnelles à ce jour, respectivement à 9 et 4 mois de survie greffon (communications congrès IXA 2025)

Une dynamique est initiée également du côté de la Chine, qui possède ses propres porcs KO et transgéniques. Une expérimentation de XT humaine a été rapportée par simple communiqué (*Air Force Medical University*) à partir d'un greffon hépatique dans une approche de greffe auxiliaire chez un patient en état de mort cérébrale, sans aucun signe de rejet à 96 heures.

Une deuxième XT hépatique toujours chez un receveur en état de mort cérébrale et sur une approche de foie auxiliaire a été réalisée sur une durée de 10 jours, avec production de bile et d'albumine porcine sans signes de rejet sous immunosuppression (16). Une première XT

hépatique (foie auxiliaire) a été effectuée sur un patient vivant, allant jusqu'à 31 jours sans rejet mais qui au final a dû être retirée à 38 jours pour microangiopathie thrombotique (17).

Une toute première XT pulmonaire sur receveur décédé a été effectuée en Chine encore sur une durée de 10 jours, avec apparition d'un œdème sévère précoce, une viabilité et fonctionnalité du greffon jusqu'à 9 jours, sans rejet hyperaigu mais avec rejet humoral aigu à 3 et 6 jours, partiellement réversible (18).

Enfin, une XT rénale sur patiente vivante a été récemment effectuée en Chine aussi avec, selon les dernières informations du dernier congrès de l'IXA 2025, une greffe toujours fonctionnelle à 2 mois.

Au final, ces diverses expérimentations ont montré la faisabilité de la XT humaine, avec un véritable succès sur les temps précoces, mais posant le problème du long terme qui est impossible à entrevoir à ce stade. Deux paramètres majeurs paraissent critiques, le recours à des organes hautement génétiquement modifiés et à des immunosuppressions innovantes centrées sur le blocage du complément et le blocage de la voie CD40-CD40L, voire d'Ac anti-CD38 (pour la Chine).

6. Sélections donneurs et receveurs

Tous les humains ne se présentent pas de façon uniforme dans leur réponse aux Ag porcins. D'une part, les niveaux d'Ac anti-Gal et autres xénoAg sont très variables d'un individu à l'autre, justifiant quelques expérimentations humaines avec des organes simplement Gal KO chez des receveurs à faible titre d'Ac anti-porc (cf supra) et d'autre part, comme il existe des homologies de séquences entre HLA et SLA (surtout classe I) expliquant une possibilité de réactivité croisée entre Ac anti-HLA du receveur et SLA du donneur, il conviendra également en xénotransplantation de réaliser des crossmatches entre donneurs porcins et receveurs humains avant greffe (19).

7. Zoonoses

La sécurité sanitaire de la pratique de la XT est bien entendu au premier plan des considérations (20). Le risque de transmission de nouveaux pathogènes d'origine porcine aux humains doit être identifié, mesuré et prévenu. La plupart des pathogènes porcins peuvent être éradiqués dans des conditions d'élevage exempt de pathogènes, par isolement des animaux donneurs de l'environnement extérieur, par vaccination, des conditions de naissance stériles, le contrôle de l'alimentation ..., et avec mise au point de techniques sensibles de détection des pathogènes. La première XT cardiaque du Maryland a bien illustré ce point critique, déjà décrit dans les modèles expérimentaux sur PNH (21), avec une prolifération de CMV porcine massive, à partir d'un animal supposé CMV négatif mais au final testé par une technique insuffisamment sensible (13).

En revanche, pour les rétrovirus endogènes (PERV), disséminés dans le génome porcine, il n'y a pas d'autres mesures, qu'identifier des souches d'animaux faibles « expresseurs » de PERV ou d'invalider les séquences connues par Crispr/Cas9. Les dernières expérimentations du MGH ont utilisé une telle souche porcine avec 69 modifications génétiques, dont l'invalidation des séquences PERV.

A partir de ce premier socle d'expérimentations, la xénotransplantation pourrait devenir une pratique au service des humains, sous réserve que des progrès considérables se poursuivent, sur le plan de nouvelles modifications génétiques couplées à de meilleurs contrôles des discordances d'espèce sur le plan des réponses immunes, de la coagulation, et de la sécurité microbiologique. [Des essais thérapeutiques officiels USA, approuvés par la FDA, s'organisent, une forte dynamique asiatique, alliant Chine, Corée et Japon est engagée et quelques rares initiatives émergent en Europe dont une nationale intitulée XenoCure.](#)

Références

1. Galili U, Shohet SB, Kobrin E, Stults CL, Macher BA. Man, apes, and Old World monkeys differ from other mammals in the expression of alphagalactosyl epitopes on nucleated cells. *J Biol Chem* 1988; 263(33):17755– 17562
2. Chen G, Qian H, Starzl T, Sun H, Garcia B, Wang X et al. Acute rejection is associated with antibodies to non-Gal antigens in baboons using Gal-knockout pig kidneys *Nature Medicine* 2005 ; 11, 1295-98
3. Ashton-Chess J, Roussel JC, Manez R, Ruiz C, Moreau A, Cozzi E et al. Cellular participation in delayed xenograft rejection of hCD55 transgenic pig hearts by baboons. *Xenotransplantation* 2003 ; 10, 5, 446-453
4. 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. *The Lancet* 2023 ; 402, 10408, 1158-69
5. Kuwaki K, Tseng Y, Dor F, Shimizu A, Houser S, Sanderson T et al. Heart transplantation in baboons using alpha1,3-galactosyltransferase gene-knockout pigs as donors: initial experience. *Nature Medicine* 2005, 1, 29-31
6. McGregor CGA, Teotia SS, Byrne GW, Michaels MG, Risdahl JM, Schirmer JM, et al. Cardiac xenotransplantation: progress toward the clinic. *Transplantation* (2004) 78(11): 1569–75
7. Mohiuddin MM, Singh AK, Corcoran PC, Thomas III ML, Clark T, Lewis BG, et al. Chimeric 2C10R4 anti-CD40 antibody therapy is critical for long-term survival of GTKO.hCD46.hTBM pig-to-primate cardiac xenograft. *Nat Commun* 2016 ;7(1):11138.

8. *Iwase H, Liu H, Wijkstrom M, Zhou H, Singh J, Hara H, et al. Pig kidney graft survival in a baboon for 136 days: longest life-supporting organ graft survival to date. Xenotransplantation 2015 ; 22(4): 302–9*
9. *Le Bas-Bernardet S and Blancho G. Progress in Porcine Kidney Transplantation to Non Human Primates. Transplant International 2025,38.article 14003*
10. *Anand RP, Layer JV, Heja D, Hirose T, Lassiter G, Firl DJ, et al. Design and testing of a humanized porcine donor for xenotransplantation. Nature 2023, 622(7982): 393–401*
11. *Montgomery R, Stern J, Lonze B, Tatapudi V, Mangiola M, Ming Wu et al. Results of Two Cases of Pig-to-Human Kidney Xenotransplantation. N Engl J Med 2022;386:1889-1898*
12. *Locke J, Kumar V, Anderson D, Porrett P. Normal Graft Function After Pig-to-Human Kidney Xenotransplant. JAMA Surg. 2023;158(10):1106-1108*
13. *Griffith B, Goerlich C, Singh A, Rothblatt M, Lau C, Shah A et al. Genetically Modified Porcine-to-Human Cardiac Xenotransplantation. N Engl J Med 2022;387:35-44*
14. *Moazami N, Stern J, Khalil K, Kim J, Narula N, Mangiola M et al. Pig-to-human heart xenotransplantation in two recently deceased human recipients. Nat Med 2023 Aug;29(8):1989-1997.*
15. *Kawai T, et al. Xenotransplantation of a Porcine Kidney for End-Stage Kidney Disease. New England Journal of Medicine. 2025;392:1933-1940.*
16. *Kai-Shan Tao, Zhao-Xu Yang, Xuan Zhang, Hong-Tao Zhang, Shu-Qiang Yue, Yan-Ling Yang, et al. Gene-modified pig to human liver xenotransplantation. Nature 2025 ; 641 : 1029–1036*

17. Zhang W, Xu Q, Xu K, Jiang R, Wang S et al. Genetically engineered pig-to-human liver xenotransplantation *J Hepatol* 2025 Dec 1:S0168-8278(25)02497-3.
18. Jianxing He, Jiang Shi, Chao Yang, Guilin Peng, Chunrong Ju, Pig-to-human lung xenotransplantation into a brain-dead recipient. *Nature Medicine* 2025 ; 31 : 3388
19. Tector A, Adams A, Tector M. Current Status of Renal Xenotransplantation and Next Steps. *Kidney* 360 2024 ; 4: 278–284
20. Jay A. Fishman, M.D. Risks of Infectious Disease in Xenotransplantation. *N Engl J Med* 2022;387:2258-2267
21. Le Bas-Bernardet S., Tillou X., Branchereau J., Dilek N., Poirier N. et al. Bortezomib, C1-inhibitor and Plasma Exchange Do Not Prolong the Survival of Multi-transgenic GalT-KO Pig Kidney Xenografts in Baboons. *American Journal of Transplantation*, 2015, 15(2): 358-37