



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



TRABAJO FIN DE GRADO EN VETERINARIA

El porcino como nuevo donante en los trasplantes
de órganos

The pig as a new donor in organ transplants

Autor

Auriane TARDIEU

Directora

Ana MUNIESA

Facultad de Veterinaria, Universidad de Zaragoza

Curso 2024-2025

INDICE

1. Resumen/ Summary	1
2. Introducción	2
3. Justificación y objetivos	3
4. Metodología	3
5. Resultados y discusión	4
5.1 Injertos y trasplantes	4
5.1.1 Definiciones	4
5.1.2 Eventos Históricos y cronológicos	4
5.1.3 Noción de rechazo	5
5.1.4 Fenómenos histológicos implicados	6
5.1.5 Soluciones	6
5.1.6 Resultado	7
5.2 Falta de órganos	8
5.2.1 Trasplantes realizados	8
5.2.2 Donaciones	9
5.2.3 Un órgano sobre 10 proviene del extranjero	11
5.2.4 Tráfico de órganos	11
5.2.5 Debate sobre la legalización y legislación internacional	12
5.3 ¿Xenoinjerto de cerdo : la solución ?	13
5.3.1 ¿El cerdo por qué?	13
5.3.2 Riesgo de xenozoosis	13
5.3.3 Riesgo con los PERV	15
5.3.4 Riesgo con el rechazo	16
5.3.5 Otra vía	19
5.3.6 Cuestiones éticas	21
6. Conclusiones / Conclusión	26
7. Valoración personal	27
8. Bibliografía	28

1) RESUMEN

La cirugía de trasplante o injerto es a menudo la última opción terapéutica contemplada cuando un órgano vital de una persona falla. Esta cirugía consiste en una operación destinada a reemplazar el órgano o tejido dañado del receptor con un órgano sano proveniente de un donante.

Los trasplantes más comunes son los de riñón, para pacientes que sufren insuficiencia renal terminal, ya que mejoran considerablemente tanto la duración como la calidad de vida al evitar la diálisis. Esta operación es cada vez más frecuente hoy en día. Sin embargo, el número de receptores en espera de un aloinjerto supera con creces al número de órganos disponibles en muchos países, y este desequilibrio causa el fallecimiento o sufrimiento de muchos pacientes.

Esta situación ha motivado el desarrollo de nuevas áreas de investigación, entre las cuales se encuentran los xenotrasplantes. En particular, en los últimos años, el xenotrasplante de riñón de cerdo parece ser una esperanza para muchos de estos pacientes. Si bien la genética y la clonación animal podrían ser capaces de resolver la escasez de donantes y el problema del rechazo, estos avances también plantean otras cuestiones éticas y sociales.

SUMMARY

Grafting or transplantation is often the last therapeutic option considered when a vital organ fails in humans. It consists of a surgical operation aimed at replacing the damaged organ or tissue of the recipient with a healthy organ (graft or transplant) from a donor. The transplants most often carried out mainly concern the kidney, for patients suffering from end-stage renal failure because it considerably improves the duration and quality of life by avoiding dialysis. This operation is becoming more and more common these days. However, the number of recipients waiting for allografts far exceeds the number of organs available in many countries and this imbalance leads to the death or suffering of many patients. This observation has made it possible to develop new avenues of research; this observation has made it possible to develop new avenues of research, including xenografts. In particular, in recent years, pig kidney xenograft seems to bring hope for many of them. If the help of genetics and animal cloning could be able to solve the lack of donors and the problem of rejection, these results also raise other ethical and societal questions.

2) INTRODUCCIÓN

El hombre y el cerdo tienen una genética cercana por ello, el cerdo ha sido ampliamente utilizado en la medicina humana, y podría serlo aún más en el futuro. Su páncreas fue inicialmente utilizado para extraer insulina. Así, desde 1922 hasta 1999, en Francia, los diabéticos pudieron recibir insulina extraída del cerdo y de la vaca.

En los años 80, se produjo una insulina humana semisintética a partir de insulina porcina, reemplazando el AA alanina en la posición 30 de la cadena B por el AA treonina (G. El Mghari, 2014). En el pasado, en el hospital Boucicaut (París), también se utilizó la piel de un cerdo para tratar a un gran quemado. Era una técnica nueva proveniente de los Estados Unidos, pudiendo considerarse los primeros pasos de los futuros trasplantes. Aún hoy en día, el xenoinjerto representa una opción en cirugía reconstructiva, para proporcionar injertos de piel a partir de cerdos.

En cirugía cardíaca, el cerdo también fue utilizado por el profesor A. Carpentier en los años 70 para desarrollar válvulas de tejido biológico sobre una estructura sólida que no provocara la formación de coágulos y evitara las hemorragias. Además, el rechazo inmunológico se resolvió tratando la válvula con un producto químico, el glutaraldehído.

Hoy en día, en EE. UU., ya se han realizado dos trasplantes de corazón de cerdos genéticamente modificados en humanos, autorizados por la FDA (Food and Druggs Administration) (RC Rabin, 2022). Los tejidos y órganos vivos tienen estructuras únicas que cumplen funciones biológicas específicas. Contribuyen a la longevidad y a la calidad de vida del individuo. Daños patológicos pueden aparecer, volverse irreversibles y requerir un reemplazo. Desde mediados del siglo XX, los trabajos de P. Medawar mostraron en ratones que el sistema inmunológico no era un obstáculo insuperable para el trasplante de órganos, gracias a la inducción de una tolerancia inmunológica.

El desarrollo de este tipo de inducción permitió uno de los mayores éxitos en medicina, el alotrasplante. Por otro lado, la creciente demanda de trasplantes y la grave escasez de donantes humanos ha reavivado el interés en el xenotrasplante, que sin embargo aún enfrenta problemas técnicos que parecen poder resolverse en el futuro (RE Billingham et al.1953).

Hoy en día, el órgano más trasplantado es el riñón, y una fuente animal potencial debe cumplir con ciertas propiedades. Primero, debe ser anatómica y fisiológicamente compatible con el hombre, pero también de fácil acceso y logísticamente sostenible. Los primeros xenotrasplantes entre primates y humanos demostraron que esta solución no proporcionaría una respuesta duradera para la obtención de órganos (L. Peterson et al. 2024), ya que, aunque poseen la mayor similitud genética con los humanos, resultan poco accesibles, poco prolíficos, necesitan tiempo para desarrollarse, son portadores de virus y su tamaño no siempre es compatible con el del hombre. También existen

consideraciones éticas y de carácter regulatorio que impiden su uso (DK Cooper, 2012). El cerdo, en cambio, ofrece numerosas ventajas: puede ser de diferentes tamaños, su período de gestación es de casi 4 meses, su tamaño de camada es grande y alcanza la madurez en menos de un año. También, la objeción ética podría ser menos estricta, ya que varios millones de cerdos se crían para el consumo humano.

3) JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Como TFG de revisión bibliográfica tiene como primer objetivo el conocer y manejar diferentes bases de datos, seleccionando los documentos de interés. Además, dado el hecho de que el uso de cerdos como donantes de órganos ha ganado atención en la medicina moderna debido a la creciente demanda de órganos para trasplantes y la escasez de donantes humanos, se plantea como objetivos secundarios conocer y analizar los datos más recientes sobre este tema, enfocándonos en los problemas que pueden generar los xenotrasplantes, las soluciones encontradas gracias a los avances en la edición genética, y el uso del cerdo como donante, a largo plazo, convirtiéndolo en fuente alternativa de órganos con un impacto significativo en la medicina del futuro.

Estos avances han permitido optimizar los órganos de los cerdos para su uso en humanos mediante la modificación de genes específicos, como la eliminación de ciertos antígenos, haciendo más seguro sus usos en humanos.

4) METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo de revisión bibliográfica se ha llevado a cabo una búsqueda exhaustiva de artículos, libros en los cuales he podido encontrar información relevante, usando como bases de datos Scopus, que incluye resúmenes de ciencia, tecnología y medicina, Google Scholar y AlcorZe.

Al ser un tema científico, la mayoría de los documentos eran en inglés. Empecé intentando buscar información general y amplia sobre el tema para poder ser capaz de establecer un índice y organizar mi trabajo en diferentes partes, abarcando muchos campos y preguntas.

Aunque esta temática es bastante novedosa, ya hay mucho contenido y resultados que hay que seleccionar. Empleé palabras claves como “pig donors”, “transplants”, “xenotransplantation”, “genetic modification”, “immunological rejection”, “biocompatibility”, “ethical considerations”, “zoonosis”. Este trabajo se ha realizado siguiendo las instrucciones del curso de la biblioteca de la Facultad de Veterinaria.

5) RESULTADOS

5.1 Injertos y trasplantes

5.1.1 Definiciones

- Injertos: Operación que consiste en suplir una pérdida de sustancia o reemplazar un órgano fallido, en extraer células, un tejido o un órgano de un organismo llamado donante para introducirlos en un receptor.

Generalmente, se distinguen 4 tipos diferentes de injertos según la naturaleza del donante.

- Autoinjerto: Procedimiento en el cual el tejido, células u órganos son extraídos de una parte del cuerpo de una persona y trasplantados a otra parte del mismo individuo (ej: piel en quemaduras).
- Isoinjerto: Tipo de trasplante en el que el tejido u órgano se transfiere entre dos individuos genéticamente idénticos, como los gemelos idénticos o animales de laboratorio que son clones.
- Xenoinjerto: Tipo de trasplante en el que el tejido, las células o un órgano se transfieren de un individuo de una especie diferente a otra especie. Comúnmente de un animal al hombre.
- Alloinjerto: Tipo de trasplante en el que el tejido, las células o un órgano se trasplantan de un individuo a otro de la misma especie, pero no son genéticamente idénticos.
- Trasplantes: Operación quirúrgica que consiste en la inserción en un organismo humano de un órgano o un fragmento de miembro que pertenece al mismo organismo o a otro de la misma especie.

La diferencia entre trasplante e injerto es que el primero se realiza con una anastomosis quirúrgica de los vasos sanguíneos nutritivos y/o funcionales, mientras que el segundo es avascular.

5.1.2 Eventos Históricos y cronológicos

Los primeros vestigios de injertos datan de los años 300, cuando los gemelos Cosme y Damián eran doctores humanitarios y ejercían su profesión gratuitamente y realizaban injertos de pierna para reemplazar piernas necrosadas de pacientes (D. Palafox et al. 2011). En el siglo XVI, Gaspere Tagliacozzi realiza con éxito autoinjertos de nariz, pero los aloinjertos siguen siendo un fracaso. En el siglo XVIII se desarrollan ensayos de injertos en animales. En 1902, el primer autoinjerto de riñón en un perro se

realiza con éxito por E. Ullmann (J. Nephrol, 2004). Es un poco más tarde cuando se realizan los primeros injertos de órganos en humanos. Todos fueron fracasos y resultaron en la muerte del receptor. Mathieu Jaboulay y su interno Alexis Carrel realizan los primeros injertos de riñones de cerdos o cabras en mujeres, pero fracasan: las pacientes con insuficiencia renal mueren en pocos días (J. Baulieux, 2014).

Estos fracasos permiten descubrir uno de los principales obstáculos de los injertos: el rechazo. El origen de este último se atribuyó a un proceso inmunológico desde la década de 1950. Si nos centramos en el trasplante de riñón, se pueden destacar etapas importantes. El primer trasplante renal de un donante vivo tuvo lugar en 1952 en París, en el joven Marius Renard. El joven murió 21 días después. En 1954, Joseph Murray realizó el primer trasplante renal exitoso en el mundo, realizándolo en gemelos monocigóticos (A. Kyle et al. 2001). En 2021, por primera vez, se realizó un xenoinjerto de un riñón de cerdo en un paciente humano en los Estados Unidos. En agosto de 2023, médicos del Hospital Langone en Nueva York lograron mantener sin rechazo un riñón de cerdo genéticamente modificado en un paciente en estado de muerte cerebral durante 32 días (S. Mallapaty et al. 2024).

5.1.3 Noción de rechazo

El origen de los fracasos registrados en los injertos o trasplantes se atribuyó a un problema inmunológico desde la década de 1950. Los primeros intentos para paliar este problema consistían en realizar una irradiación por rayos X del organismo receptor, lo que conducía a la destrucción casi total de las células inmunocompetentes y permitía una aceptación prolongada del injerto.

La evolución de la medicina y la farmacia permitió posteriormente el uso de diferentes medicamentos anti-rechazo, como los corticoides, la mercaptopurina en 1959, y luego la azatioprina en 1961, lo que permitió realizar trasplantes en humanos sin recurrir a la irradiación (P. Bonnichon et al. 2018).

Es importante señalar que la historia del trasplante está estrechamente vinculada al desarrollo de estos medicamentos y, más en general, a una mejor comprensión de los mecanismos inmunitarios. El proceso de rechazo es más o menos precoz e intenso, y se distingue entre los siguientes tipos de rechazo:

- Rechazo **hiperagudo** inmediato en caso de pre-inmunización del receptor (necrosis fibrinoide y trombosis de los vasos).
- Rechazo **agudo**, a menudo reversible, que ocurre en los primeros días o semanas (infiltración del intersticio por células mononucleares).
- Rechazo **crónico o lento**, que puede evolucionar durante varios años (fibrosis intersticial y endoarteritis fibroproliferativa) (R. Merino Pérez, 2000).

Los mecanismos de rechazo implican múltiples factores humorales y celulares, donde los linfocitos T y B juegan un papel importante. Los antígenos de histocompatibilidad involucrados en la reacción de

rechazo están bajo el control de una región cromosómica, el complejo mayor de histocompatibilidad, llamado en los humanos el sistema HLA.

5.1.4 Fenómenos histológicos implicados

El injerto de un órgano en el ser humano que no tiene la misma identidad genética es considerado por el organismo como una agresión que debe eliminar. Se pone en marcha un proceso inmunitario para eliminar el elemento extraño. Las moléculas HLA (Human Leukocyte Antigen) son responsables del reconocimiento del « yo » por parte del organismo. Estas moléculas están situadas en la superficie de las células. Los antígenos HLA de clase I están presentes en la mayoría de las células del organismo, mientras que los de clase II están presentes en las células del sistema inmunitario: son específicos de un individuo (Figura 1). El sistema inmunitario utiliza estos antígenos para diferenciar las células del « yo » de las del « no-yo ». Cualquier célula que tenga un HLA diferente, o que no exprese este, será eliminada por las células NK (Natural Killers).

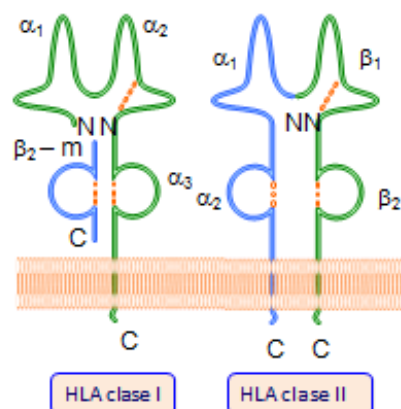


Figura 1 : Moléculas HLA de dos clases (Inmunosalud, 2013).

En los seres humanos, los HLA juegan un papel crucial en el fenómeno del rechazo. Cuando una persona es trasplantada, sus linfocitos T detectan las moléculas HLA del injerto y desencadenan una defensa inmunitaria. Liberan citoquinas en el nuevo órgano. Esta liberación provoca una inflamación local. Al mismo tiempo, los linfocitos B se activan y fabrican anticuerpos dirigidos contra el injerto. Si esta reacción inflamatoria persiste sin tratamiento, el órgano termina necrosándose.

5.1.5 Soluciones

Una buena histocompatibilidad entre el donante y el receptor es la clave del éxito de un trasplante de órganos. La reacción de rechazo puede evitarse o atenuarse seleccionando un donante que, como se

ha descrito anteriormente, tenga una buena histocompatibilidad con el receptor, y reduciendo la reacción de rechazo del injerto mediante un tratamiento inmunosupresor. Se pueden administrar medicamentos inmunosupresores que actúan reduciendo la actividad del sistema inmunológico en el momento de la inducción, con una inmunosupresión intensa en el momento del trasplante o durante el mantenimiento, a largo plazo con medicamentos como los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina), los anti proliferativos y los corticosteroides. Para seleccionar un donante con una buena histocompatibilidad, generalmente se recurre al tipado HLA. Es un análisis de sangre que permite determinar los antígenos presentes en la superficie de las células y los tejidos. Nuestros padres nos transmiten un patrón antigénico (antígenos) conocido como grupo tisular. Por lo tanto, heredamos la mitad de los antígenos de nuestra madre y la otra mitad de nuestro padre. Cada persona tiene su propio patrón antigénico, excepto los gemelos idénticos, que comparten el mismo patrón y cuyos tejidos y células sanguíneas son perfectamente compatibles (Bray R et al. 2022). Los hermanos y hermanas tienen, por lo tanto, una probabilidad de 1 entre 4 de ser perfectamente compatibles. Así, las células madre trasplantadas deben ser lo más compatibles posible con las del receptor. Cuanto mayor sea el número de antígenos compatibles, más probable será que el trasplante evolucione positivamente.

5.1.6 Resultado

Hoy en día, el riñón es el órgano que más se trasplanta. Si el descubrimiento del sistema HLA por Jean Dausset en 1958 (obtuvo el Premio Nobel en 1980) fue un avance importante para explicar el fenómeno del rechazo, la verdadera revolución llegó en los años 80 con la comercialización de un nuevo medicamento: la ciclosporina (Figura 2), que tiene como objetivo bloquear la producción de citocinas proinflamatorias, necesarias para la activación y proliferación de los linfocitos T.



Figura 2 : Ciclosporina como tratamiento anti supresor (Laboratorio Chile, TEVA).

Desde entonces, varias generaciones de tratamientos se han sucedido y, en la actualidad, la supervivencia de los injertos y de los receptores es, en general, buena a medio plazo. «Un año después de un trasplante de riñón o de páncreas, la tasa de rechazo se sitúa en aproximadamente un 10-20%» detalla Manuel Pascual, profesor en la facultad de biología y de medicina y director del centro

universitario romand, en Suiza, de trasplantes. La duración de vida de los injertos también varía según el órgano: los riñones y el hígado pueden funcionar de 10 a 40 años (Trotter JF et al. 2001). Sin embargo, este tratamiento debe tomarse de por vida por el receptor y, además, no está exento de efectos secundarios.

El organismo receptor se vuelve más sensible a las infecciones y al desarrollo de tumores. De hecho, a medio y largo plazo, existe un aumento del riesgo de infecciones y de cánceres, como los linfomas no hodgkinianos, en primer lugar. Son un grupo diverso de cánceres que afectan al sistema linfático, caracterizándose por un crecimiento descontrolado de linfocitos (Yawei Zhang, et al. 2011). Por eso, es necesario desarrollar terapias que permitan conservar al máximo la inmunidad frente a los patógenos, al mismo tiempo que se atenúa la respuesta inmunitaria dirigida contra el injerto.

5.2 Falta de órganos

5.2.1 Trasplantes de riñones realizados

De acuerdo con los datos del Observatorio Mundial de Donación y Trasplante, en 2018 se realizaron más de 95 000 trasplantes renales, de los cuales el 36 % provinieron de donantes vivos. Este porcentaje se reduce al 28 % en todos los países de Europa.

	2019	2020	2021	2022	2023
Greffes cardiaques	425	370	409	411	384
Greffes cardio- pulmonaires	9	8	6	8	9
Greffes pulmonaires	384	283	316	334	298
Greffes hépatiques (dont à partir de donneurs vivants)	1 356 (19)	1 128 (15)	1 225 (20)	1 294 (22)	1 343 (20)
Greffes rénales (dont à partir de donneurs vivants)	3 643 (510)	2 595 (390)	3 252 (502)	3 377 5514)	3 525 (557)
Greffes pancréatiques	84	34	67	70	74
Greffes intestinales	0	3	1	1	1
TOTAL (dont à partir de donneurs vivants)	5 901 (529)	4 421 (405)	5 276 (522)	5 495 (536)	5 634 (577)

Tabla 1 : Número de injertos realizados en Francia por año entre 2019 y 2023 en función de los órganos considerados (corazón, pulmón, hígado, páncreas e intestino) (Agencia de la Biomedicina, 2024)

El trasplante de riñón es el más comúnmente realizado en Francia, con más de 3 500 trasplantes renales en el año 2023. Aunque siguen siendo minoritarios en Francia, los trasplantes renales de donante vivo están aumentando en proporción, representando 557 trasplantes de los 3 525 realizados en 2023, es decir, cerca del 16 % (Tabla 1).

El donante debe dar su consentimiento libre y no presentar ninguna enfermedad que implique un riesgo para él o para el receptor, también se realiza una evaluación emocional y psicológica. En ausencia de un donante vivo, el riñón puede ser extraído de un donante en estado de muerte encefálica. Gracias a que los medicamentos antirrechazo son cada vez más eficaces, es posible realizar trasplantes renales incluso en ausencia de compatibilidad entre los grupos sanguíneos del donante y el receptor (Global Observatory on Donation and Transplantation, 2021). En España, para comparar, si nos centramos en el riñón, se realizaron 3688 trasplantes en 2023 (Ministerio de Sanidad, 2021).

5.2.1 Donaciones

Los trasplantes pueden realizarse a partir de un donante vivo o de una persona en estado de muerte vegetativa, cuando el cerebro deja de funcionar de manera irreversible pero el corazón y los otros órganos se mantienen funcionando con soporte vital. En algunos casos, órganos como los riñones pueden extraerse poco después de un paro cardíaco. La donación debe realizarse en un tiempo muy breve, inmediatamente después de que un médico declare la muerte. La donación de órganos y tejidos con fines terapéuticos se centra exclusivamente en la extracción de órganos o tejidos que los equipos médicos necesitan para tratar a pacientes cuyos órganos vitales (o tejidos) están gravemente dañados o no son funcionales.

El trasplante de riñón generalmente se propone cuando el paciente padece insuficiencia renal terminal. Esta etapa ocurre cuando más del 80 % de las unidades funcionales de los riñones están destruidas, lo que disminuye su capacidad de filtración (por debajo de 10 ml/min). La insuficiencia renal terminal puede ser causada por diabetes mellitus o como consecuencia de hipertensión arterial crónica (Rafael Matesanz et al. 1994). Los trasplantes a partir de donantes vivos están estrictamente regulados por las legislaciones y se realizan con mayor frecuencia entre miembros de una misma familia. Sus principales ventajas son la reducción del tiempo de espera, la programación de la intervención fuera de un contexto de emergencia y mejores resultados en términos de calidad. La duración máxima de conservación del trasplante es de 24 horas para el riñón antes de ser trasplantado.

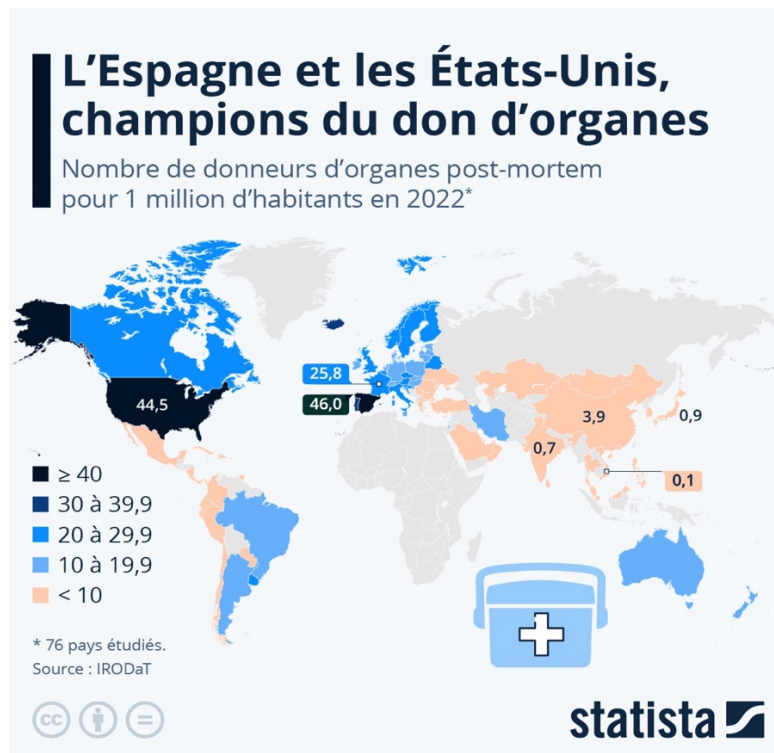


Figura 3 : Mapa representando los países con más donantes de órganos (número de donantes de órganos post mortem para 1 millón de habitantes en 2022) (IRODAT, 2022)

En 2022, España fue el país con más donantes de órganos post mortem en el mundo, con 46 donantes por millón de habitantes (Registro Internacional en donación de órganos y trasplantaciones IRODAT, 2022) (Figura 3). Desde los años 2000, España ha implementado un plan ambicioso para satisfacer las necesidades en este ámbito: cada hospital cuenta con un coordinador de trasplantes y los criterios para los donantes se han ampliado.

Sin embargo, en todos los países, la desproporción entre la donación de riñones y el número de pacientes en lista de espera no deja de aumentar. Se debe esperar, en promedio, entre 2 y 4 años para beneficiarse de un trasplante. De hecho, la demanda de órganos trasplantables ha crecido considerablemente en los últimos años: En Estados Unidos, según Donate Life America, alrededor de 100 000 personas estarían en espera de un trasplante que podría salvarles la vida. Cada 8 minutos, una nueva persona es inscrita en la lista de espera. En Francia, 23 828 personas estaban inscritas en las listas de espera para trasplantes en 2017, en comparación con 12 512 en 2006, según la Fundación para la Investigación Médica. La mediana de espera, es decir, el tiempo después del cual la mitad de los pacientes inscritos han sido trasplantados, supera los dos años. Sin embargo, los tiempos de espera son muy variables y dependen de muchos factores: el hospital donde se realiza la inscripción y su ubicación, así como las características del receptor (grupo sanguíneo, edad, particularidades inmunológicas, etc.).

5.2.2 Un órgano de cada 10 viene del extranjero

Esta cifra ha aumentado mucho en cinco años y esto destaca la creciente interdependencia internacional en el ámbito de los trasplantes de órganos. Algunos países pueden tener acuerdos con otros, como Suiza con Francia. Existen también redes de cooperación como Eurotransplant, en ocho países diferentes o Scandiatransplant en otros seis países nórdicos. Sin embargo, "los órganos se importan para situaciones urgentes y el aumento de estas se explica por el alargamiento de las listas de espera", señala Manuel Pascual, recientemente mencionado. Encabeza la lista: el hígado con 12 importaciones en 2015, frente a 33 en 2019. La cooperación internacional permite salvar vidas al ampliar la base de donantes y la probabilidad de encontrar un órgano compatible y al reducir los tiempos de espera.

Este hecho está también avalado por la estandarización de criterios médicos para garantizar la calidad y seguridad de los trasplantes. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos realizados en los diferentes países para fomentar la donación de órganos, el aumento de donaciones sigue siendo modesto (Cameron AM et al. 2013) e incluso parece haber alcanzado un límite (K. Yamada et al. 2005)

5.2.3 Tráfico de órganos

La falta de órganos disponibles ha derivado en su comercio ilegal, que afecta particularmente a las poblaciones vulnerables y pobres, generalmente en países poco o muy poco desarrollados. El mercado de riñones está en auge. La demanda es alta, ya que es el único órgano que puede ser completamente trasplantado con relativamente poco riesgo. El tráfico de órganos representa el 10 % de los 70 000 riñones trasplantados cada año en todo el mundo (SE Kennedy et al. 2005). El medio más común de adquisición de órganos ilegales es el llamado "turismo de trasplantes": los donantes se trasladan a centros médicos en países en desarrollo.

Otras formas de comercio ilegal de órganos incluyen el uso de un tercer país para realizar el trasplante o el traslado de donantes al país del receptor del órgano (moldavos en Estados Unidos o nepalíes en India). Algunos sitios web permiten solicitar órganos desde ciertos países como China, Pakistán y Filipinas.

En 2007, se realizaron 1 050 trasplantes de riñón en este último país, de los cuales la mitad beneficiaron a extranjeros, a pesar de una regulación que limitaba este porcentaje al 10 % (A. Faraj et al. 2018). El mercado negro de órganos ha generado varios problemas sanitarios. Enfermedades como el VIH o la hepatitis pueden ser transmitidas, y la calidad de la sangre y de los órganos no está garantizada. Las operaciones se realizan con frecuencia en condiciones precarias (Alghamdi SA et al. 2010) y los estándares quirúrgicos no siempre son satisfactorios (Rizvi SA et al. 2003).

5.2.4 Debates sobre la legalización de la venta libre de órganos y legislación internacional

Para algunos, la venta libre de órganos permitiría la eliminación de estos tráficos. Según ellos, cada persona tiene el derecho fundamental de usar su propio cuerpo, obtener beneficios e incluso abusar de este. Consideran que legalizar el mercado incentivaría a más donantes a presentarse. Los argumentos en contra de la venta de órganos son los mismos que llevaron a su prohibición, y en particular las cuestiones éticas. Los que se oponen consideran que los órganos no son una "mercancía como cualquier otra". La Sociedad Internacional de Trasplantes declaraba ya en 1970: "la venta de órganos de un donante vivo o muerto no es en ningún caso justificable". La Organización Mundial de la Salud adoptó una posición similar en 1991: "El cuerpo humano y las partes del cuerpo humano no pueden ser objeto de transacciones comerciales" (OMS, 2010).

La mayoría de los países del mundo cuentan ahora con una legislación (China, Indonesia, Singapur, Sri Lanka, Australia) y sancionan la venta de órganos (India en 1994 y los países de la Liga Árabe en 1987). Esta práctica puede ser sancionada con más de 100 000 dólares y siete años de cárcel en los Estados Unidos. El gobierno filipino prohibió, en 2008, la venta a extranjeros, con penas de hasta 20 años de prisión. Sin embargo, por falta de una legislación precisa, la venta de órganos sigue estando permitida en varios países, como Japón. En Pakistán, casi dos tercios de los trasplantes renales todavía están destinados a extranjeros. En Europa, el Convenio del Consejo de Europa contra el tráfico de órganos humanos, adoptado el 25 de marzo de 2015, especifica que los Estados miembros del Consejo de Europa y los demás signatarios del presente convenio consideran que « el tráfico de órganos humanos constituye una violación de la dignidad humana y del derecho a la vida y supone una grave amenaza para la salud pública ». Este convenio contribuye de manera significativa « a la erradicación del tráfico de órganos humanos mediante la instauración de nuevas infracciones que complementen los instrumentos jurídicos internacionales existentes en el ámbito de la trata de seres humanos con fines de extracción de órganos » y considera que el objetivo es « prevenir y combatir el tráfico de órganos humanos » (Serie de los Tratados del Consejo de Europa, 2015). El capítulo 2 del convenio motiva a cada Estado a tomar medidas legislativas para tipificar como delito penal la extracción de órganos humanos de donantes vivos o fallecidos sin el consentimiento libre, informado y específico, o si se intercambia un beneficio o ventaja por la extracción de órganos. De la misma manera, el capítulo 3 establece que los signatarios deben tipificar como delito penal el uso de órganos extraídos de manera ilícita.

5.3 Xenoinjerto de riñón de cerdo: ¿la solución?

Ante la escasez de órganos, desde principios de la década de 1990, se ha observado un renovado interés en la xenotrasplante. La primera solución considerada fue lógica y recurrió al uso de primates (David KC Cooper, 2012). En la década de 1960, K. Reemtsma, en una época en la que la diálisis aún no existía, estimó que los riñones de primates debían ser la única alternativa. Por ejemplo, de los 13 xenotrasplantes realizados a partir de riñones de chimpancés, la mayoría de los trasplantes fracasaron en un plazo de 8 semanas, aunque un paciente sobrevivió 9 meses y retomó su trabajo. En la autopsia, se observó que los riñones no habían sufrido rechazo (Reemtsma et al. 1964). Sin embargo, en la actualidad, el uso de primates como fuente de órganos ya no es viable, ya que la mayoría de los grandes primates han sido clasificados como especies en peligro de extinción y están ahora protegidos. Además, persiste un alto riesgo de transmisión potencial de virus al receptor (Leventhal JR et al. 1995).

5.3.1 El cerdo ¿por qué?

Al contrario, el cerdo se considera, por varias razones, el animal de elección. Su uso también es objeto de un debate ético, pero reúne el mayor consenso (White SA et al. 1999). Los órganos del cerdo son anatómicamente similares a los humanos y pueden variar en tamaño (el tamaño del riñón trasplantado es importante para el éxito del procedimiento). Además, los cerdos tienen camadas numerosas y son fáciles de reproducir. Cada año se sacrifican millones de cerdos para el consumo humano, por lo que las objeciones éticas al uso de órganos de cerdo para tratar enfermedades humanas deberían ser solo limitadas. Su biología también es similar a la humana y ya se utiliza ampliamente en investigación médica, con aplicaciones terapéuticas en diversos campos como la cirugía cardíaca (uso de válvulas cardíacas tratadas químicamente), la producción de insulina y anticoagulantes (hasta los años 2000) o el uso de su piel en pacientes con quemaduras graves. Por último, la genética del cerdo ya está bastante avanzada y conocida. El uso futuro de órganos y células de cerdo para trasplantes en humanos podría revolucionar la trasplantología por mitigar el rechazo mediante la modificación genética del animal. Desafortunadamente, estas numerosas ventajas se ven contrarrestadas por varios obstáculos: las barreras inmunológicas, las posibles incompatibilidades fisiológicas entre las dos especies y las posibles zoonosis.

5.3.2 El riesgo de xénozoonosis

En las xénozoonosis consideradas como cualquier enfermedad infecciosa que se transmite de una especie a otra, normalmente al humano, el cerdo puede ser portador de bacterias, virus y parásitos que podrían transmitirse con un xenotrasplante y actuar entonces como un hospedador intermediario.

La identificación de retrovirus endógenos porcinos (PERV) en el genoma de los cerdos donantes de órganos constituyó el primer problema, y la ausencia de protocolos eficaces contra las reacciones de rechazo ha representado obstáculos importantes para el desarrollo de los xenotrasplantes (J. Denner, 2016). El genoma del cerdo fue publicado en 2012. Se observó que está compuesto por aproximadamente un 4,5 % de secuencias retrovirales (MA Groenen et al. 2012). Este tipo de virus, cuyo genoma está formado por ARN, es capaz de realizar retro transcripción, un proceso mediante el cual se produce ADN a partir de este ARN viral (a través de la transcriptasa inversa y una ADN polimerasa). Este ADN es entonces capaz de integrarse en el genoma de la célula huésped, utilizando dicha célula para fabricar sus proteínas y replicarse.

VIRUS PORCINO	ENFERMEDAD ASOCIADA
Adenovirus porcino*	Estomatitis vesicular
Citomegalovirus porcino*	Enfermedad vesicular
Rotavirus porcino*	Fiebre aftosa
Retrovirus endógenos y exógenos porcinos	Rabia
Enfermedad de Aujeszky*	Influenza porcina**
Encefalitis japonesa	Parainfluenza-1 porcina
Encefalomiocarditis	

* *Virus en teoría no transmisible al ser humano*

** *Datos recientes sugieren que las grandes pandemias de gripe, incluida la gripe española de 1918, podrían tener un origen porcino*

Tabla 2 : Tabla con los principales virus porcinos capaces de provocar xénozoosis (Patience et al. 1998)

Una zoonosis es una enfermedad o infección transmitida al ser humano por los animales a través de un virus, una bacteria, un parásito o un agente transmisible no convencional, como los priones. Las principales zoonosis presentes en la cría de cerdos, empezando por las más frecuentes, son: el Mal Rojo, la Salmonelosis, *Streptococcus suis*, *Campylobacter*, la gripe, y la hepatitis E. Más raramente, se observan la Pasteurellosis, la Listeriosis, la Brucelosis, la Leptospirosis y la Triquinosis. De forma excepcional, pueden encontrarse la enfermedad de Aujeszky (Tabla 2).

Si bien la mayoría de estas enfermedades son fácilmente detectables y están limitadas en gran medida por condiciones sanitarias adecuadas en las granjas (uso de equipos de protección, gestión de flujos de aire y vacunaciones), los virus pueden presentar problemas significativos. El más conocido es el de

la gripe, ya que, como todos los virus de la influenza tipo A, está en constante evolución y mutación (FAO, 2010). El cerdo, que también puede infectarse con virus humanos o aviáres, puede convertirse en un huésped intermedio para la adaptación de virus aviáres a mamíferos y servir para la generación de nuevos virus recombinantes o bien convertirse en un reservorio de antiguas cepas humanas.



Figura 4 : Toma de muestras en un cerdo para detectar el virus de la gripe (SMC España, 2023)

En 2009, la aparición en humanos del virus pandémico A/H1N1 (Figura 4) de origen porcino recordó la necesidad de monitorear los virus influenza porcinos, tanto desde el punto de vista de la salud animal como de la salud pública ya que es un virus que puede atravesar la barrera inter especie. En cuanto a las zoonosis potencialmente transmisibles por el cerdo a través de trasplantes, datos recientes han mostrado que el riesgo de transmisión es bajo y podría reducirse aún más mediante la producción de cerdos más "seguros" mediante métodos de cría diferentes o modificaciones genéticas en los animales (NC Issa et al. 2008). Sin embargo, respecto a los retrovirus, persisten varias preguntas sin responder (Ramsoondar J. et al. 2009).

5.3.3 Riesgos con los PERV

In vitro, los retrovirus endógenos porcinos (PERV) pueden infectar células humanas y su potencial infeccioso aumenta con el tiempo. El riesgo de transmisión del virus al ser humano es probable. Sin embargo, en 160 pacientes que recibieron tejidos porcinos (bazo, hígado, riñón, piel, islotes pancreáticos), no se pudo detectar ningún PERV ni ningún anticuerpo específico. Aunque no se haya podido demostrar aquí la transmisión de este tipo de virus, dado el bajo número de individuos estudiados y la duración limitada de la exposición, el Consejo de Europa, considerando que el riesgo no está completamente excluido, ha decidido prohibir los xenotrasplantes por razones sanitarias (A. Jestin et al. 2018).

La tecnología CRISPR-Cas9, que apareció en 2012, ha revolucionado la biología molecular debido a su facilidad de uso, su eficacia y su bajo coste. Estas herramientas funcionan como tijeras moleculares extremadamente precisas y generan una ruptura de doble hebra en el ADN en la secuencia objetivo. Esta tecnología ha permitido, entre otras cosas, la inactivación de genes esenciales para la liberación de los virus en células epiteliales de riñón de cerdo in vitro y la producción de lechones sin virus PERV infecciosos. Las aplicaciones de esta nueva tecnología han reavivado el interés por los xenotrasplantes de órganos de cerdo y abren nuevas perspectivas en la investigación biomédica.

5.3.4 Riesgos con el rechazo

La primera barrera encontrada, antes de considerar al cerdo como fuente para la xenotrasplante, es de naturaleza no inmunológica y se relaciona con la isquemia-reperfusión del órgano extraído o conservado y posteriormente trasplantado. Se distingue entre isquemia fría e isquemia caliente. La interrupción de la circulación sanguínea en el órgano extraído provoca una destrucción más o menos significativa de las células y una alteración de sus funciones. El intervalo entre el pinzamiento de la arteria del órgano en cuestión y el desprendimiento de esta tras realizar las anastomosis en el receptor del órgano se denomina isquemia fría, ya que durante este tiempo el injerto se conserva en hipotermia. Esto permite reducir los efectos de la falta de oxígeno en el órgano en cuestión (puede prolongarse hasta 20 horas en el caso del riñón). El órgano se encuentra en isquemia caliente desde el momento del paro cardíaco o el pinzamiento sin una posterior hipotermia. Las consecuencias de la isquemia caliente son mucho más graves, y los daños suelen ser irreversibles después de 30 minutos (F. Favreau et al. 2013). Las células parenquimatosas son más sensibles a este tipo de isquemia, durante la cual predominan el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial (NG Frangogiannis, 2007). La gravedad de las lesiones inducidas en los tejidos y las células también afecta la recuperación funcional del injerto durante la primera semana posterior al trasplante, así como su evolución a largo plazo (DP Basile et al. 2001). Además, se ha demostrado que la prolongación de la duración de la isquemia aumenta la inmunogenicidad del injerto (WP Pulskens et al. 2008).

En el contexto del trasplante, limitar los efectos de la conservación constituye un objetivo primordial para reducir el riesgo de rechazo agudo y mejorar la supervivencia del injerto. El SherpaPak Cardiac Transport System (CTS), es un innovador dispositivo para el transporte de corazones donados. A diferencia del método tradicional en hielo, este sistema mantiene la temperatura de conservación en un rango seguro, evitando el riesgo de congelación. Consta de dos contenedores herméticos encajados entre sí: el recipiente interno se llena con una solución de preservación en la que el corazón queda completamente sumergido. En lugar de usar hielo, se emplean paquetes de material de cambio de fase (congelados a -20 °C durante al menos 48 h) que rodean los recipientes y permiten mantener la

temperatura de transporte cerca de 5 °C, el rango ideal para la conservación del órgano. Gracias a este diseño, el enfriamiento se realiza de manera paulatina y controlada, manteniéndose dentro de los límites óptimos para asegurar la viabilidad del corazón durante el traslado. El sistema cuenta con un sistema de monitoreo mediante bluetooth que posibilita el seguimiento en tiempo real de la temperatura durante el transporte (Figura 5).

Por último, el estado inicial del donante y del injerto también influye en el desarrollo de las lesiones.



Figura 5 : Nueva técnica de conservación para favorecer la preservación de los órganos (Cirugía Cardiovascular, 2022)

La segunda etapa que debe superarse en caso de xenoinjerto es la del rechazo. Los primeros intentos de trasplantes preclínicos de cerdos a primates demostraron la presencia del antígeno galactosa-alfa-1,3-galactosa, más conocido como alfa-gal. Este antígeno se encuentra en la superficie de las membranas celulares de la mayoría de los mamíferos. Está ausente en los primates (incluido el ser humano), ya que estos han perdido, durante la evolución, el gen GGTA1.

Su sistema inmunitario lo reconoce como un cuerpo extraño y produce anticuerpos anti-alfa-gal (inmunoglobulina M) que se fijan en las células del injerto y activan el complemento, lo que provoca, entre otras cosas, el rechazo hiperagudo del injerto cuando tejidos de cerdo, por ejemplo, son trasplantados a un humano (U. Galili et al. 1988). La eliminación de este glucósido en los órganos de cerdo se logró mediante la alteración del gen que codifica para la enzima alfa1,3-galactosiltransferasa porcina (alfa1,3GT) a través de la recombinación homóloga, lo que permitió eliminar completamente los epítomos alfa1,3-gal de los xenoinjertos.

En 2002, se produjeron animales GalT knock-out (inactivos en ambos alelos) (CJ Phelps et al. 2003), eliminando este primer obstáculo inmunológico. Sin embargo, la delección del gen de la α 1,3-galactosiltransferasa (GalT) no resolvió el problema de la desregulación de la coagulación y las lesiones vasculares. De hecho, el rechazo de los xenoinjertos de órganos GalT KnockOut casi siempre muestra signos de trombosis y secuestro plaquetario, y los primates receptores frecuentemente desarrollan una coagulopatía (PJ Cowan et al. 2011). Trabajos posteriores también identificaron y permitieron eliminar otros antígenos presentes en la superficie de las células porcinas (Tabla 3), tales como:

- El ácido N-glicolilneuramínico (Neu5Gc), producido por la enzima Citidina Monofosfato-N-Acetilneuramínico ácido Hidroxilasa (CMAH).
- GalNAc '4 (Neu5Ac'2,3-Gal' 4GlcNAc-3Gal, el antígeno Sda del grupo sanguíneo), producido por la enzima beta-1.4-N-acetil-galactosaminiltransferasa 2 (B4GALNT2).
- Las células de cerdo deficientes en GGTA1/CMAH/B4GALNT2 presentan una menor fijación de IgM e IgG humanas.

Aim/Genetic modification (GM)	Reference
Deletion of sugar moieties of pig cells with pre-formed recipients' antibodies	
α -1,3-galactosyltransferase knockout (GGTA1-KO)	(Phelps et al., 2003)
Cytidine monophosphate-N-acetylneuraminic acid hydroxylase knockout (CMAH-KO)	(Kwon et al., 2013; Lutz et al., 2013)
β -1,4-N-acetyl-galactosaminyl transferase 2 knockout (B4GALNT2-KO)	(Estrada et al., 2015)
Complement regulation by human complement-regulatory gene expression	
Human membrane cofactor protein transgenic (hCD46-tg)	(Diamond et al., 2001)
Human decay-accelerating factor transgenic (hCD55-tg)	(Cozzi and White, 1995)
Human protectin or membrane inhibitor of reactive lysis transgenic (hCD59-tg)	(Fodor et al., 1994)
Human complement-regulatory protein C1 inhibitor transgenic (hC1-INH-tg)	(Kwon et al., 2017)
Coagulation regulation by human coagulation-regulatory gene expression	
Human thrombomodulin transgenic (hTBM-tg)	(Wuensch et al., 2014)
Human endothelial protein C receptor transgenic (hEPCR-tg)	(Iwase et al., 2014)
Human tissue factor pathway inhibitor transgenic (hTFPI-tg)	(Lin et al., 2010)
Human ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase-1 transgenic (hCD39-tg)	(Wheeler et al., 2012)
Human ecto-5'-nucleotidase transgenic (hCD73-tg)	(Lee et al., 2017)
Prevention of cell-mediated rejection - T cells	
Human LEA29Y transgenic (LEA29Y-tg)	(Klymiuk et al., 2012; Bähr et al., 2016)
Human CTLA4-Ig transgenic (hCTLA4-Ig-tg)	(Martin et al., 2005)
Porcine CTLA4-Ig transgenic (pCTLA4-Ig-tg)	(Phelps et al., 2009)
SLA class I knockout	(Reyes et al., 2014)
Human dominant-negative mutant class II transactivator transgenic (CIITA-DN-tg)	(Hara et al., 2013)
Human TNF-related apoptosis-inducing ligand transgenic (hTRAIL-tg)	(Klose et al., 2005)
Human-programmed cell death 1 ligand 1 transgenic (PD-L1-tg)	(Buermann et al., 2018)
Prevention of cell-mediated rejection - natural killer cells and macrophages	
HLA-E/human b2-microglobulin transgenic (HLA-E/b2M-tg)	(Weiss et al., 2009)
Human CD47 transgenic (hCD47-tg)	(Tena et al., 2014)
Expression of anti-inflammatory proteins or knockout of pro-inflammatory proteins	
Human tumor necrosis factor α -induced protein 3 (TNFAIP3) transgenic (A20-tg)	(Oropeza et al., 2009)
Human heme oxygenase 1 transgenic (hHO-1-tg)	(Petersen et al., 2011)
Soluble human TNFRI-Fc transgenic (shTNFRI-Fc-tg)	(Yan et al., 2016)
Reduction/elimination of the risk of PERV transmission	
Knockdown of PERV expression	(Miyagawa et al., 2005; Dieckhoff et al., 2008; Ramsoondar et al., 2009)
Genome-wide inactivation of PERV pol gene	(Niu et al., 2017)
Genetically multimodified pigs	
GGTA1-KO/hCD46-tg/hCD39-tg	(Bottino et al., 2014)
GGTA1-KO/hCD46-tg/hTFPI-tg/pCTLA4-Ig-tg	(Bottino et al., 2014)
GGTA1-KO/hCD46-tg/hTFPI-tg/pCTLA4-Ig-tg/hCD39-tg	(Bottino et al., 2014)
GGTA1-KO/hCD55-tg/hCD59-tg/human fucosyltransferase (HT)-tg	(Le Bas-Bernardet et al., 2011)
GGTA1-KO/hCD55-tg/hCD59-tg	(Hawthorne et al., 2014)
GGTA1-KO/hCD55-tg/hCD39-tg/TFPI-tg/hC1-INH-tg/hTNFAIP3-tg	(Kwon et al., 2017)
GGTA1-KO/CMAH-KO/hCD46-tg/hCD55-tg/hCD59-tg/hA20-tg/hHO1-tg	(Fischer et al., 2016)

Tabla 3 : Tabla en la que se describe todas las modificaciones genéticas en el genoma porcino con el objetivo de reducir las probabilidades de rechazo en el ser humano (DK Cooper et al. 2016)

Si bien se han realizado numerosas manipulaciones genéticas en los cerdos para reducir el rechazo mediante la producción de cerdos "KnockOut" en genes de interés, se ha considerado otra estrategia para inhibir la fijación de anticuerpos humanos a los antígenos porcinos. Esta estrategia consiste en producir cerdos con una mayor resistencia a las implicaciones del complemento humano en la reacción de rechazo. Para ello, se insertaron en los genes porcinos proteínas reguladoras humanas del complemento, como CD55, CD59 o CD46 (DK Cooper et al. 2016). Los cerdos GTKnockOut y modificados con CD55/CD46 generan una baja proporción de rechazo hiperagudo durante xenotrasplantes experimentales (DK Cooper, 2012). Hoy en día, tras dos décadas de experimentación en trasplantes de órganos porcinos que contienen uno o más genes knock-out y una o más inserciones de transgén humano en primates no humanos, la empresa estadounidense Revivicor ha considerado que el cerdo con 10 modificaciones genéticas (cerdo GE) está listo para ser desarrollado como un producto biológico conforme a las regulaciones de la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos). Una vez aprobado por la FDA, estaría disponible para uso humano (L. Peterson et al. 2024).

Aunque el cerdo parece ser la mejor alternativa para satisfacer la demanda de órganos, destinados a xenotrasplantes, los numerosos avances en su genética y la aceleración de la ingeniería genética han permitido la producción de múltiples líneas de cerdos genéticamente modificados para superar los fenómenos de rechazo. Sin embargo, este proceso requiere mucho tiempo e inversión. Aunque las perspectivas pueden parecer prometedoras, aún serán necesarios muchos años de investigación para obtener resultados seguros.

5.3.4 Otra vía

Una vía innovadora y también prometedora es la presentada por Juan Carlos Izpisua. En lugar de modificar cerdos para evitar rechazos, la idea consiste en hacer que los animales produzcan órganos humanos completos (se habla de animales quiméricos). Gracias a esta técnica (Figura 6), se ha logrado generar, con éxito, diferentes órganos en animales. El proceso se basa en dos técnicas: la modificación del genoma y la complementación embrionaria. La primera técnica modifica el embrión de un animal, como el cerdo, para que su ADN no genere un órgano específico. El embrión, que de esta manera no sería viable, se complementa mediante la inyección de células iPS de otro cerdo (que en el futuro podría ser de una persona). Estas células se llaman iPS, por sus siglas en inglés, células madre pluripotentes inducidas ("induced pluripotent stem cells"). El órgano faltante se formará entonces a

APLICABLE A LAS PERSONAS EN EL FUTURO

1 Se toman células de la piel del individuo al que queremos fabricar el órgano. En este caso se busca un hígado para el cerdo A.

2 Se reprograman añadiéndoles factores de crecimiento que las convierte en IPS.

3 Las iPS del donante se inyectan en el embrión 'sin hígado' mediante la técnica denominada complementación del blastocisto. Gracias a la falta de los genes del hígado, las iPS derivan en células hepáticas.

EMBRIÓN MODIFICADO PARA QUE PRODUZCA EL HÍGADO DE A

4 El embrión resultante se introduce en el útero de una cerda.

5 El hígado del lechón que se desarrolla dentro de la cerda corresponden genéticamente al donante, en este caso al cerdo A.

6 En un futuro, este animal se sacrificaría y se extraería el hígado para trasplantarlo al enfermo que necesitará este órgano.

TENEMOS UN EMBRIÓN DE CERDO ' SIN HÍGADO '

1 Se toma el blastocisto (embrión de cinco/seis días) de un cerdo B y se procesa el ADN celular con el método CRISPR-CAS9.

2 Se eliminan los genes del hígado y la cadena vuelve a ensamblarse gracias a un sistema de reparación.

ARN

Genes del hígado

Núcleo celular donde se aloja el ADN

Cerdo B

Blastocisto de B

Su equipo logró generar órganos entre animales de la misma especie (entre ratas y ratones) y de especies diferentes (ratones y cerdos), aunque con un éxito más limitado en este último caso. También consiguieron generar células y tejidos humanos en embriones de cerdo y bovino en una etapa temprana, marcando así el primer paso hacia la generación de órganos humanos trasplantables utilizando animales grandes. Sin embargo, dejaron que los embriones vivieran entre 2 y 4 semanas antes de retirarlos de las cerdas gestantes, como lo exige la legislación sobre el uso de embriones quiméricos (Wu Jun et al. 2017). Evaluaron la proporción de células humanas en cada embrión en 1 por cada 100,000. Esto es insuficiente para que el órgano funcione en un humano. Los equipos de Hiromitsu Nakauchi destacaron en este campo hace aproximadamente una década, al dar vida a una rata cuyo páncreas había sido desarrollado a partir de células madre de ratón. Posteriormente, el órgano fue trasplantado con éxito a un ratón diabético, logrando su curación. Nakauchi estima que un

porcentaje del 30% de células humanas podría ser suficiente para los objetivos planteados y que esto podría ser factible en un plazo de diez años.

5.3.5 Cuestiones éticas

Surgen importantes cuestiones éticas en paralelo de los avances científicos, especialmente en relación con el ser humano y los animales, así como con las futuras etapas de desarrollo de estas técnicas, que requerirán nuevas experimentaciones o ensayos clínicos en pacientes.

- **Ética :** El término ética puede ser interpretado de manera diferente por cada persona, dependiendo de su posición o ámbito de competencia, de modo que nadie le atribuye el mismo contenido o realidad. La mayoría considera que la ética solo se aplica a los problemas generados por el progreso científico. Otros tienen una visión más amplia y creen que debe abarcar todos los ámbitos de la actividad humana y de la sociedad. Finalmente, para algunos, tiene la vocación de encontrar una traducción normativa (en forma de recomendaciones, o reglas de buenas prácticas), mientras que otros solo le otorgan una dimensión reflexiva destinada a cuestionar nuestras elecciones y decisiones con el fin de iluminarlas (Sutour et al. 2014). El enfoque ético busca constantemente la justificación de nuestras acciones y decisiones. Basado en la reflexión, funciona mediante el cuestionamiento. Este enfoque permite construir un análisis crítico de los aspectos considerados. El derecho es el resultado que puede garantizar el respeto de una serie de valores que la ética defiende.
- **Códigos :** El Código de Núremberg, adoptado en 1947, constituye un hito importante en la historia de la ética médica y de la investigación. Fue redactado tras los juicios de Núremberg, donde se juzgaron los experimentos médicos inhumanos realizados por los nazis. Este documento marca la aparición de principios éticos claros para regular las investigaciones que involucran a sujetos humanos, estableciendo el consentimiento voluntario e informado como requisito absoluto, y teniendo en cuenta los derechos humanos (P. Amiel, 2011). La Declaración Universal de los Derechos Humanos en 1948 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en 1964 reafirmaron y fortalecieron estos principios (World Medical Association, 2024). Sin embargo, fue en Estados Unidos, tras una serie de escándalos, donde las normas de ética biomédica se establecieron definitivamente durante los años 1970 a través de cuatro principios aplicables tanto a la investigación biomédica como a los actos

médicos: el principio de autonomía, de beneficencia, de no maleficencia y de justicia (M. Marzano, 2010).

- El principio de autonomía: cada paciente es una persona autónoma, capaz de tomar decisiones y elegir por sí misma.
 - El principio de beneficencia debe garantizar el bienestar de las personas y requiere considerar la relación entre los riesgos y los beneficios.
 - El principio de no maleficencia retoma el *primum non nocere* ("no hacer daño") de la tradición hipocrática.
 - El principio de justicia busca evitar las discriminaciones y consiste en regular la asignación de recursos ya sean órganos para trasplantes o presupuestos de política sanitaria.
- Bioética: Este término se estableció en la misma época. Consiste en tener en cuenta los avances de la medicina y la biología, cuyos poderes sobre el cuerpo humano se han incrementado, superando el marco clásico terapéutico, hasta finalmente afectar la esencia del ser humano (Sutour et al. 2014). Francia desempeñó un papel pionero en este ámbito al crear en 1983 el Comité Consultivo Nacional de Ética para las Ciencias de la Vida y de la Salud.

Volviendo al futuro de los xenotrasplantes y en vista de los trabajos actuales descritos anteriormente, si estas nuevas técnicas generan muchas esperanzas para los pacientes y los investigadores, también persisten temores relacionados con la ética.

Los primeros temores se centran en el riesgo de propagación de nuevas infecciones de origen porcino a la población. Podría suceder que los retrovirus ya mencionados anteriormente sufran una mutación o una recombinación en su nuevo entorno humano y se transformen en un agente patógeno humano peligroso, capaz de provocar una epidemia (D. Butler, 1998). También se han planteado argumentos según los cuales algunos retrovirus podrían dar lugar a dos posibles efectos: mutagénesis e inmunosupresión. Esta es la razón por la cual Bach y otros recomiendan, en revistas científicas, sobre cualquier xenotrasplante clínico que se lleve a cabo un amplio debate público en el cual se determinaría si estamos preparados para asumir un riesgo de una nueva epidemia viral (FH Bach et al. 1997).

Otro debate o reflexión se basa en los embriones y las células madre pluripotentes humanas. Japón ha autorizado la creación de embriones híbridos destinados a convertirse en una nueva fuente de órganos para trasplantes en humanos. Este proyecto, sin precedentes, sacude al mundo de la bioética

(D. Cyranoski, 2019). La gran preocupación de los bioeticistas es que las células humanas implantadas en los embriones animales se propaguen de manera arbitraria en el organismo de estos últimos, llegando incluso a su cerebro o a las líneas germinales, lo que podría afectar su funcionamiento. “Bajo ningún concepto debemos permitir que el cerebro del animal se humanice y nos encontremos con un cerdo cuyo cerebro sea en gran parte de origen humano”, alertaba el doctor John De Vos, responsable del departamento de ingeniería celular y tisular del CHU de Montpellier, en una entrevista concedida en 2017. “No queremos que los órganos genitales del cerdo comiencen a producir gametos masculinos o femeninos humanos. Habrá que verificar que esos gametos sean normales... Esto plantea nuevas dificultades científicas, técnicas y éticas que son considerables”. La legislación varía entre países y sigue siendo ambigua, aunque siempre está dividida entre consideraciones éticas y el deseo de no obstaculizar el progreso de la investigación médica. Este cuestionamiento constante implica que las normas y leyes en bioética se revisen de manera continua en función de los avances científicos (o viceversa), del desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas, así como de las especificidades culturales.

Surgen otras reflexiones relacionadas, por ejemplo, con la religión o la cultura del individuo respecto a los trasplantes de tejidos porcinos, generando reacciones muy variadas. Por ejemplo, a estudiantes tunecinos de religión musulmana, en segundo año de licenciatura en biotecnología, se les pidió imaginarse en la posición de una persona que sufre de insuficiencia cardíaca aguda y a quien se le propone un trasplante de corazón porcino. Por un lado, el Corán prohíbe explícitamente la carne de cerdo, su consumo es considerado un pecado y por otro lado, también establece: «Quien salva una vida, es como si hubiera salvado a toda la humanidad» y «ante cualquier necesidad vital, lo prohibido se permite si no hay otras soluciones». De hecho, si la problemática principal es considerar el xenotrasplante como solución en caso de ausencia de donantes, la decisión recae en aceptar el material vivo. De manera similar, en términos de bioética, los juristas musulmanes consideran aceptable usar embriones con fines terapéuticos siempre que no sean utilizables para la procreación, pero rechazan la creación de embriones con el único propósito terapéutico. La mayoría de los estudiantes encuestados en el estudio mencionado aceptarían el xenotrasplante (62%), mientras que los demás (16/42 estudiantes) lo rechazarían por motivos religiosos, por la representación del corazón como un órgano que nos diferencia de los animales, o por la creencia de que no se debe intervenir si el corazón está destinado a detenerse (S. Touzri Takari, 2016). Según el autor Souad, el proceso de argumentación de los estudiantes es muy limitado ya que la argumentación bioética debería, como mínimo, considerar todas estas dimensiones: sanitaria, científica y axiológica. Según Schmid, «la ética, distinta de la moral, se concibe como una superposición de conocimientos que trascienden las fronteras disciplinarias» (AF Schmid, 2015).

- **Ética animal:** El uso de los animales por parte del ser humano ha sido objeto de consideraciones filosóficas desde tiempos remotos. Aristóteles describía al animal como un ser sin alma ni conciencia, alrededor del año 350 a.C. En el siglo XVIII, M. Hall ya abogaba por la regulación de los procedimientos con animales para garantizar su bienestar. Posteriormente, Darwin describió una continuidad entre el animal y el hombre, mientras que los primeros debates sobre la experimentación animal, con Claude Bernard, concluyeron de manera afirmativa, siempre que se demostrara el interés del ser humano. Hasta la década de 1980, los animales estaban excluidos de cualquier noción de ética, ya que se les consideraba guiados únicamente por el instinto y carentes de sensibilidad. El término "ética animal" apareció en 1892 con H. Spencer (H. Spencer, 1892), y esta disciplina, que proviene principalmente del mundo anglosajón, ha experimentado un desarrollo exponencial en los últimos cincuenta años. Actualmente, es una disciplina académica ampliamente reconocida, y es objeto de numerosas publicaciones científicas. Puede considerarse como la disciplina que aborda la responsabilidad moral de los humanos hacia los animales, considerados de manera individual (JB Jeangene Vilmer, 2008). La ética animal, es una reflexión mucho más amplia, que no constituye un conjunto de normas y que trasciende ampliamente la cuestión de los animales de investigación. Requiere una profunda reconsideración de la relación entre el ser humano y los animales. Se centra en clases específicas de animales (compañía, entretenimiento, cría, trabajo), excluyendo a los animales en su entorno natural. Toma como punto de partida el sufrimiento, abordando exclusivamente al reino animal sensible, y considera tanto la muerte como el sufrimiento, que busca evitar. La ética animal suele interesarse por los individuos. En cualquier caso, la ética animal intenta debatir sobre cuestiones fundamentales, como: ¿los animales tienen derechos? ¿Los humanos tienen deberes hacia ellos? ¿Todos los animales merecen la misma consideración? ¿Cuáles? Esta ética animal también puede evolucionar con el tiempo. De todas formas, como bien dice Regan (T. Regan, 1997), el objetivo no es elaborar una lista exhaustiva de los animales en cuestión, ni demostrar que todos los animales tienen derechos o intereses sino demostrar que es erróneo considerar que solo los humanos los tienen (P. Singer, 1975).

La ética animal debe distinguirse del bienestar animal. A veces se confunden. El bienestar animal, en cambio, es una disciplina técnica que no cuestiona si el ser humano debe mejorar el bienestar de los animales y por qué, sino únicamente cómo (JP Engélibert et al. 2011). Su único objetivo es minimizar o eliminar el sufrimiento de los animales involucrados.

- Bienestar animal: Como acabamos de ver, el reconocimiento de la sensibilidad animal por parte de toda la sociedad, así como la presencia exponencial de animales de compañía en las familias, han motivado a las autoridades a proteger a los animales de experimentación y a considerar su bienestar. Sin embargo, no todas las especies cuentan con la misma protección. De hecho, las leyes implementadas solo protegen a los animales vertebrados en sus diferentes etapas de desarrollo, a los cefalópodos, pero no a los insectos.

A nivel europeo, entre 2015 y 2017 (Comisión Europea, 2020), el número total de animales utilizados fue:

- 9 782 570 en 2015
- 10 028 498 en 2016
- 9 581 741 en 2017

Durante este período, se utilizaron 12 617 cerdos, lo que representa el 0,4% del total de los animales empleados. El primer acuerdo que aborda específicamente el animal de laboratorio aparece en 1985. Se trata de la "Convención Europea sobre la Protección de los Animales Vertebrados Utilizados con Fines Experimentales u Otros Fines Científicos" (Consejo de Europa, 1985). Posteriormente, fue seguida por una directiva que establece las pautas a seguir para traducir esta ley en derecho nacional (CEE 86-609, anexos I y II). Cabe señalar, sin embargo, que, si el uso de primates no humanos está restringido, el de grandes simios está prohibido. En este contexto, el uso de animales solo es aceptable si es necesario, insustituible y se limita a la investigación en salud humana o animal, la protección del medio ambiente, la enseñanza superior o profesional, o investigaciones medicolegales. Esta directiva europea se complementa con la "Carta sobre la ética de la experimentación animal", que aboga por el respeto hacia los animales, el uso de métodos o técnicas que busquen reducir al máximo el daño a los animales y la aplicación de la regla de las 3R, además de la creación de comités de ética. El origen de esta regla de las 3R proviene de los trabajos de W.M.S. Russell y R.L. Burch, quienes, tras cuantificar el sufrimiento experimentado por los animales en laboratorios de experimentación en Inglaterra, desarrollaron directrices llamadas "humanitarias" relacionadas con los siguientes puntos:

- Reducir: Disminuir el número de animales utilizados en experimentación sin comprometer la calidad o validez científica de los resultados, utilizando diseños experimentales más eficientes, recolectando mayor cantidad de datos en cada animal o compartiendo datos entre instituciones para evitar la duplicación innecesaria de experimentos.

- Refinar: Optimizar las condiciones experimentales y los procedimientos para minimizar el dolor, el estrés o el sufrimiento de los animales, implicando de la noción de puntos límite (criterios de interrupción) que permiten interrumpir el experimento si es necesario, implementando anestesia, analgesia y técnicas cirugías adaptadas, o proporcionando entornos enriquecidos y relacionados con las necesidades específicas de cada especie. Hay que tener en cuenta sus particularidades, la especie porcina siendo una especie social y jugadora, importantes para su desarrollo y su interacción con los demás para que puedan expresar sus comportamientos naturales.
- Reemplazar: Sustituir el uso de animales siempre que sea posible con métodos alternativos, desarrollando modelos in vitro y simulaciones, empleando sistemas de inteligencia artificial o usando datos bibliográficos.

Este concepto ha sido progresivamente adoptado por diversas instituciones para establecer directrices sobre la experimentación animal en Canadá, Estados Unidos (Animal Welfare Act), Inglaterra (Home Office) y posteriormente en Europa. Hoy en día, esta regla constituye la base del enfoque ético aplicado a la experimentación animal en Europa y América del Norte.

6) CONCLUSIONES

- A. El trasplante de riñón es el más importante, ya que afecta a un número creciente de pacientes con insuficiencia renal y les ofrece una alternativa a las diálisis frecuentes, mejorando su calidad de vida.
- B. Aunque los trasplantes aumentan, la falta de donaciones de órganos provoca largos tiempos de espera de dos a cuatro años, lo que causa muchas muertes y muchos otros problemas como el tráfico de órganos.
- C. Los avances en genética y biología molecular han impulsado la xeno-trasplantación, especialmente el trasplante de riñón de cerdo, una opción prometedora debido a la similitud genética y fisiológica con los humanos, aunque aún se encuentra en fases experimentales, dos personas han recibido un riñón de cerdo en operaciones compasivas autorizadas por la FDA en EEUU.
- D. Además de la xeno-trasplantación, otras soluciones para combatir la escasez de órganos incluyen mejorar el acceso a atención médica, utilizar órganos de donantes mayores o con enfermedades crónicas, promover la inscripción en registros de donantes y explorar tecnologías como las células madre y la bioimpresión 3D para cultivar o reparar órganos.

- E. El cerdo, como modelo en investigaciones sobre microbioma, enfermedades sexuales y respiratorias, sigue siendo útil, a pesar de los riesgos que suponen las pandemias zoonóticas, pero plantea importantes cuestiones éticas y de bienestar animal. Estos debates son cruciales para orientar las decisiones y legislar sobre la posible adopción de la xeno-trasplantación.

CONCLUSION

- A. Kidney transplantation is the most important, as it affects an increasing number of patients with kidney failure and offers them an alternative to frequent dialysis, improving their quality of life.
- B. Although transplants are increasing, the lack of organ donations leads to long waiting times of two to four years, causing many deaths and other problems such as organ trafficking.
- C. Advances in genetics and molecular biology have driven xenotransplantation, especially pig kidney transplants, a promising option due to the genetic and physiological similarity to humans. Although it is still in experimental stages, two people have received a pig kidney in compassionate use surgeries authorized by the FDA in the US.
- D. In addition to xenotransplantation, other solutions to address the shortage of organs include improving access to medical care, using organs from older or chronically ill donors, promoting enrolment in donor registries, and exploring technologies such as stem cells and 3D bioprinting to grow or repair organs.
- E. The pig, as a model in research on the microbiome, sexual and respiratory diseases, continues to be useful despite the risks posed by zoonotic pandemics. However, it raises important ethical and animal welfare issues. These debates are crucial for guiding decisions and legislating on the potential adoption of xenotransplantation.

7) VALORACIÓN PERSONAL

Realizar este trabajo de fin de estudios sobre el tema del cerdo como donante de órganos en los trasplantes humanos ha sido una experiencia enriquecedora, tanto a nivel académico como personal. Este proyecto me ha permitido profundizar mis conocimientos en biología, genética y ética médica, explorando a la vez los desafíos científicos y sociales de una problemática innovadora y compleja. He podido desarrollar una comprensión más detallada de los avances tecnológicos que hacen posible la

xeno-trasplantación, así como de los numerosos retos que plantea, especialmente en términos de seguridad, legislación y bienestar animal. Además, este trabajo me ha ayudado a consolidar mis competencias en la búsqueda bibliográfica, el análisis crítico de informaciones científicas y la estructuración de argumentos sólidos, y la redacción de documentos, habilidades que serán invaluable en mi futura carrera profesional. Finalmente, esta reflexión me ha sensibilizado sobre la importancia de un diálogo multidisciplinar entre ciencia, sociedad y ética, así como sobre la responsabilidad de los investigadores y los profesionales de la salud en la adopción de prácticas nuevas que respeten los valores humanos y nuestras consideraciones.

8) BIBLIOGRAFÍA

- Alghamdi SA, Nabi ZG, Alkhafaji DM, Askandrani SA, Abdelsalam MS, Shukri MM, Eldali AM, Adra CN, Alkurbi LA, Albaqumi MN. (2010) *Transplant tourism outcome: a single center experience*
- Amiel P (2011) *“Code de Nuremberg” : texte original en anglais, traductions et adaptations en français* , in des cobayes et des hommes : expérimentation sur l’être humain et justice, Paris, belles lettres. Recuperado de <http://descobayesetdeshommes.fr/Docs/NurembergTrad>
- Bach FH, Ferran C, Soares M (1997) *Modification of vascular responses in xenotransplantation : inflammation and apoptosis*. Nature Med.
- Basile DP, Donohoe D, Roethe K, Osborn JL (2001) *Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function*. Am J Physiol Renal Physiol
- Baulieux J (2014) *Mathieu JABOULAY in e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie*.
- Billingham RE, Brent L, Medawar PB (1953) *Actively acquired tolerance of foreign cells*
- Bonnichon P, Fontaine M (2018) *Histoire des greffes et des transplantations d’organes. A short history of graft and transplantation*. Histoire des sciences médicales. Tome LII
- Butler D (1998) *Last chance to stop and think on risks of xenotransplants*.
- Cameron AM, (2013) *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*.
- Comisión Europea (2020) *Informe de la comisión al Parlamento europeo y al consejo*. Informe de 2019 sobre las estadísticas relativas al uso de animales con fines científicos en los Estados miembros de la UE en 2015-2017

- Conseil de l'Europe (2015) *Convention du Conseil de l'Europe contre le trafic d'organes humains*. Série des Traités du Conseil de l'Europe (n° 216)

- Cooper DK (2012) *A brief history of cross-species organ transplantation*. Baylor University Medical Center Proceedings (Vol 25, Number 1)

- Cooper DK, Ekser B, Ramsoondar J, Phelps C, and Ayares D. (2016). *The role of genetically engineered pigs in xenotransplantation research*. J. Pathol

- Cowan PJ, Robson SC, JF d'Apice A (2011) *Controlling coagulation dysregulation in xenotransplantation*. Curr Opin Organ Transplant.

- Cyranoski D (2019) *Japan approves first human-animal embryo experiments*. Nature. Recuperado de <https://www.nature.com/articles/d41586-019-02275-3>

- Denner J. (2016) *Recent Progress in Xenotransplantation, with Emphasis on Virological Safety*. Ann Transplant.

- El Mghari G, Baki S y El Ansari N (2014) *Histoire de l'insuline : entre le biologique et l'artificiel*, Hegel (vol. 4)

- Engélibert JP, Campos L, Coquio C et Chapouthier G (2011) *Les principaux courants en éthique animale, La Question animale*. Entre science, littérature et philosophie, Rennes, Presses Universitaires de Rennes

- FAO, (2010) *Normas alimentarias del Codex y zoonosis*

- Faraj A, Mokhlis K, Nafid Y et El hajaji A (2018) *Journal of the Geopolitics and Geostrategic Intelligence*, Trafic d'êtres humains : Combien coûte un être humain sur le marché (Vol. 1)

- Favreau F, Giraud S, Bon D, Chatauret N, Thuillier R, Hauet T (2013) *L'ischémie reperfusion Acteur essentiel du devenir du greffon rénal*. (n° 2, vol. 29)

- Frangogiannis NG (2007) *Chemokines in ischemia and reperfusion*. Thromb Haem

- Galili U, Shohet SB, Kobrin E, Stults CL, Macher BA (1988) *Man, apes, and Old World monkeys differ from other mammals in the expression of alpha-galactosyl epitopes on nucleated cells*. The Journal of biological chemistry

- Groenen MA, Archibald AL, Uenishi H, Tuggle CK, Takeuchi Y, Rothschild MF (2012). *Analyses of pig genomes provide insight into porcine demography and evolution*. Nature.
- Issa NC (2008) *Absence of replication of porcine endogenous retrovirus and porcine lymphotropic herpes virus type 1 with prolonged pig cell microchimerism after pig-to-baboon xenotransplantation*. Journal of virology.
- Jeangene Vilmer JB (2008) : *éthique animale*. Presses universitaires de France (PUF)
- Jestin A, Demange A, Blanchard Y (2018) *The porcine endogenous retroviruses (PERV): gene inactivation by CRISPR-Cas9 and perspectives in xenotransplantation*. Bull. Acad. Natle Méd.
- Kennedy SE, Shen Y, Charlesworth JA, Mackie JD, Mahony JD, Kelly JJ, (2005) *Outcome of overseas commercial kidney transplantation: an Australian perspective*.
- Kyle A, Shampo M, Robert P, Murray (2001) *Prix -Nobel pour la transplantation d'organes Timbre Vignette sur la science médicale* (Volume 76)
- Leventhal JR, Fryer JP, Matas AJ (1995) *The emergence of xenotransplantation*. Transplant Immunol.
- Mallapaty S , Kozlov M (2024) *First pig kidney transplant in a person: what it means for the future*. Nature 628
- Marzano M (2010) « L'éthique appliquée », Que sais-je ?
- Matesanz R, Miranda B, Arias M (1994) *Trasplante renal : algunos aspectos prácticos*
- Nephrol J (2004) *Druml W, Druml C. Emerich Ullmann (1861-1937): not only a pioneer of kidney transplantation*
- OMS (2010) *transplantation d'organes et de tissus humains*. A63/24. Recuperado de https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_24-fr.pdf
- Peterson L, Yacoub MH, Ayares D, Yamada K, Eisenson D, Griffith PB, Mohiuddin M, Eyestone W, Craig Venter J, Smolenski R, and Rothblatt M (2024) *Physiological basis for xenotransplantation from genetically modified pigs to humans*
- Phelps CJ, et al. (2003) *Production of alpha 1,3-galactosyltransferase-deficient pigs*. Science
- Pulskens WP, Teske GJ, Butter LM (2008) *Toll-like receptor-4 coordinates the innate immune response of the kidney to renal ischemia/reperfusion injury*

- Rabin RC (2022) *In a first, man receives a heart from a genetically altered pig*
- Ramsoondar J (2009) *Production of transgenic pigs that express porcine endogenous retrovirus small interfering RNAs*. Xenotransplantation.
- Reemtsma K, McCracken BH, Schlegel JU, Pearl MA, Pearce CW, DeWitt CV, Smith PE, Hewitt RL, Flinner RL, Creech O Jr. (1964) *Renal heterotransplantation in man*
- Regan T (1997) *The rights of humans and other animals*. Ethics Behav
- Rizvi SA, Naqvi SA, Hussain Z, Hashmi A, Akhtar F, Hussain M, Ahmed E, Zafar MN, Hafiz S, Muzaffar R, Jawad F. (2003) *Renal transplantation in developing countries*.
- Schmid AF (2015), « *Les ambiguïtés de l'éthique appliquée. Les ambivalences de la décision délibération, technique, valeur* »
- Singer P (1975) *Animal Liberation: A New Ethics for Our Treatment of Animals*. New York : Avon Books
- Spencer H (1892). *The Principles of Ethics*, Williams and Northgate, (vol. 2 IV. 1)
- Sutour S (2014) *L'éthique : une problématique européenne*
- Touzri Takari S (2016) *Analyse bioéthique de la xénogreffe de cœur porcin* Recuperado de <https://journals.openedition.org/noesis/3178>
- White SA, Nicholson ML (1999) *Xenotransplantation*
- World Medical Association (2024) Recuperado de
- Wu, Jun et al. (2017) *Interspecies Chimerism with Mammalian Pluripotent Stem Cells*Cell, (Volume 168, Issue 3)
- Yamada K, Griesemer AD, Okumi M. (2005) *Pigs as xenogeneic donors*. Transplantation reviews.
- Zhang Y, Dai Y, Zheng T, and Shuangge M (2011) *Risk Factors of Non-Hodgkin Lymphoma*. Expert Opin Med Diagn