







Nanomateriales en la reparación del islote pancreático: transporte de células e implantes

Nanomaterials in the repairment of pancreatic islets: transport of cells and implants

 Alicia Morocho MD. MSc*  Cristóbal Espinoza MD MSc  Alex Morales MD MSc  Ronal Aldaz MD  María de los Ángeles Andrade, MD  Liliana Chaglla Lcda.MSc
Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social, Cuenca, Ecuador. Proyecto de investigación: “Abordaje interdisciplinario en el diagnóstico, monitorización y tratamiento de la diabetes en América Latina y el Caribe”.
* Autor de correspondencia: Alicia Morocho MD. MSc. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social, Cuenca, Ecuador. Email: aly_531@hotmail.com
Received/Recibido: 06/28/2022 Accepted/Aceptado: 09/15/2022 Published/Publicado: 11/30/2022
DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.7706407>

Resumen

La diabetes mellitus es una condición con un alto índice de morbimortalidad, que requiere de un manejo estricto para evitar la aparición de complicaciones. Sin embargo, las opciones terapéuticas disponibles apuntan al control glicémico como método preventivo, dejando de lado la opción curativa. No obstante, los avances en el ámbito de los trasplantes y la nanotecnología han abierto de nuevo la posibilidad de curar esta enfermedad. En efecto, en vista de las múltiples limitantes asociadas a opciones quirúrgicas como el trasplante de islotes pancreáticos, se ha propuesto la posibilidad de implementar nanotecnología como medio de transporte para minimizar el riesgo de rechazo y la necesidad de terapia inmunosupresora. El objetivo de esta revisión es evaluar cómo la nanotecnología ha ayudado a solventar los retos asociados al trasplante de islotes y su posible aplicabilidad a futuro en humanos.

Palabras clave: *Diabetes mellitus, nanotecnología, trasplante pancreático, trasplante de islotes pancreáticos, control glicémico.*

Abstract

Diabetes mellitus is a condition with a high degree of morbidity and mortality, which demands strict management to avoid the development of complications. Nonetheless, the available therapeutic options point to glycemic control as a preventive method, setting aside potentially curative options. However, advances in the field of transplants and nanotechnology have reopened the possibility of curing this disease. Indeed, considering the multiple limitations associated with surgical options such as the transplant of pancreatic islets, it has been proposed to use nanotechnology as a means of transportation to minimize the risk of rejection and the necessity for immunosuppressant therapy. The objective of this review is to assess how nanotechnology has helped to solve the challenge associated to islet transplants, and its possible applicability in the future in humans.

Keywords: *Diabetes mellitus, nanotechnology, pancreatic transplant, pancreatic islet transplant, glycemic control.*

Introducción

Actualmente, la diabetes mellitus (DM) representa uno de los problemas de salud pública más relevantes en materias de morbilidad y mortalidad. Aproximadamente 451 millones de adultos vivían con DM a nivel global para el año 2017, con proyecciones que apuntan al incremento en las próximas décadas de no tomar medidas preventivas efectivas¹. Además, la DM figura entre las 10 causas más importantes de muerte a nivel mundial, en conjunto con las enfermedades cardiovasculares (ECV), cáncer y enfermedades respiratorias². Aunque la DM puede causar la muerte por sí misma, son las comorbilidades que se asocian a esta condición las que representan la mayor parte de la morbimortalidad atribuible a DM³. En efecto, la DM incrementa el riesgo de desarrollar ECV, cáncer, enfermedades autoinmunes, y enfermedades infecciosas, entre muchas otras complicaciones que vulneran la vida del paciente⁴.

Considerando el amplio panel de complicaciones asociadas a la DM, se ha vuelto imprescindible desarrollar estrategias terapéuticas que permitan mejorar la calidad y expectativa de vida del paciente. Convencionalmente, se acepta que el tratamiento para la DM tipo 1 (DM1) es indudablemente la terapia de sustitución insulínica; por otro lado, el abordaje terapéutico de la DM tipo 2 (DM2) involucra la utilización de insulinosensibilizantes e hipoglicemiantes orales, con la posibilidad de requerir insulina en algún punto de la evolución de la enfermedad⁵. Sin embargo, todos los esquemas actuales de tratamiento de la DM se enfocan exclusivamente en el estricto control glicémico y no en la resolución de la enfermedad. Aunque el control glicémico es pilar fundamental en el tratamiento de la DM, es necesario buscar nuevas alternativas que permitan abordar esta enfermedad desde una perspectiva curativa⁶.

A lo largo de la historia se ha barajado la posibilidad de hacer trasplantes de páncreas como opción curativa para la enfermedad, alternativa que está siendo recientemente suplantado por el trasplante de islotes⁷. Sin embargo, tanto los riesgos asociados al trasplante como la terapia inmunosupresora estrechan significativamente la elegibilidad para estos procedimientos⁸. En vista de las múltiples limitantes asociadas al trasplante de islotes se ha propuesto la posibilidad de implementar nanotecnología como medio de transporte para minimizar el riesgo de rechazo y la necesidad de terapia inmunosupresora⁹. El objetivo de esta revisión es evaluar como la nanotecnología ha ayudado a solventar los retos asociados al trasplante de islotes y su posible aplicabilidad a futuro en humanos.

Evolución del trasplante de páncreas e islotes a lo largo de la historia

El objetivo del trasplante de páncreas es restablecer la secreción endógena de insulina con la capacidad de ser regulada por medios de retroalimentación fisiológicos, lo cual

no es, y probablemente nunca sea, posible por medios artificiales. El primer trasplante de páncreas (TDP) exitoso se realizó en 1966 por Kelly y cols¹⁰, y en la última década se han promediado alrededor de 1000 nuevos trasplantes por año de acuerdo con el registro científico de recipientes de trasplantes¹¹. Durante la evolución y perfeccionamiento del procedimiento se desarrollaron tres diferentes modalidades de trasplante: trasplante simultáneo de páncreas y riñón, TDP posterior a trasplante de riñón y trasplante aislado de páncreas¹². En general, la supervivencia del injerto al año del procedimiento supera el 80% en todas las modalidades¹¹; no obstante, tanto el procedimiento como el tratamiento inmunosupresor necesario presentan un cúmulo importante de complicaciones¹².

El TDP requiere un procedimiento quirúrgico mayor sumamente complejo, por lo que la aparición de complicaciones no es infrecuente. En efecto, cerca del 7% de los trasplantes se pierden por trombosis del injerto, evento que figura dentro de las complicaciones quirúrgicas¹³. Sin embargo, el grueso de las complicaciones está asociada a la inmunosupresión necesaria para prevenir el rechazo del injerto¹⁴. Además, la terapia inmunosupresora no solamente es necesaria para evitar el rechazo al injerto, sino que además se requiere para evitar la reincidencia en la autoinmunidad hacia el páncreas en los pacientes con DM1¹⁴. A pesar de que la técnica quirúrgica ha mejorado con el tiempo al igual que el perfil de efectos adversos de la inmunosupresión, la falta de donadores de páncreas sigue haciendo este procedimiento una realidad inaccesible para la mayoría de los pacientes¹⁵.

En vista de esta problemática, emergió el trasplante de islotes (TDI), como una alternativa que pretendía suplantar el trasplante de páncreas. Una de las ventajas que ofrece el TDI es que estos se pueden injertar virtualmente en cualquier tejido, siendo el tejido de preferencia el hígado el cual se puede acceder fácilmente por un procedimiento percutáneo ecográficamente guiado¹⁶. Con la excepción de la diabetes de origen quirúrgico, el TDI cubre todas las necesidades que cubre el TDP. Ya que el TDI es un procedimiento técnicamente más sencillo y con una recuperación más rápida, se volvió sumamente popular en el ámbito investigativo. Sin embargo, este procedimiento no está libre de riesgos pudiendo resultar en infartos hepáticos, coagulación intravascular diseminada y trombosis portal¹⁷.

Adicionalmente, los islotes trasplantados también pueden sufrir rechazo inmunológico, por lo que se requiere de la misma terapia inmunosupresora que en el TDP¹⁸. Efectivamente, no se ha demostrado que la terapia inmunosupresora requerida en el TDI difiera significativamente de la requerida en el TDP⁷. Además, de la totalidad de los islotes pancreáticos presente en un páncreas donador, sólo la mitad de ellos se pueden extraer de manera consistente, llegando a requerir hasta dos donadores por procedimiento para alcanzar independización insulínica en el receptor⁸. Por tal motivo, el TDI parece ser tan, o más, inaccesible que

el TDP; sin embargo, se debe considerar que los aspectos inherentes al TDP han sido prácticamente perfeccionados a su máxima expresión, mientras que la terapia celular ofrecida por el TDI aún tiene mucho potencial para evolucionar gracias a las tecnologías emergentes⁹.

La nanotecnología y el trasplante de islotes: una aproximación al futuro

Uno de los limitantes principales en relación al TDI es la terapia inmunosupresora requerida para el procedimiento. Aunque se han hecho avances importantes con el protocolo de Edmonton¹⁹, se ha demostrado que los grupos de medicamentos utilizados para este fin poseen propiedades tóxicas tanto para el receptor como para el injerto de islotes²⁰. Si además se consideran las terapias que incluyen esteroides dentro de sus regímenes, se obtiene que estos poseen propiedades diabéticas sobre todo en este contexto, dado el tiempo prolongado de utilización y las altas dosis empleadas²¹. En consecuencia, se ha propuesto una aproximación inmunoevasiva a partir de nanotecnología. Los pilares de esta estrategia se fundamentan en utilizar cápsulas que ofrezcan un mecanismo de barrera inmunológica, pero que a su vez permitan la difusión de nutrientes y moléculas como la insulina²².

A partir de esta idea han surgido dos vertientes, la macroencapsulación y la microencapsulación. La primera consiste en una capsula de tamaño significativo con múltiples islotes dentro, mientras que la segunda ofrece capsulas de menor tamaño, típicamente menor a 1nm, con un único islote²². La macroencapsulación presenta la desventaja que, debido a su tamaño, presenta una relación superficie-volumen baja, lo cual interfiere con la apropiada difusión de nutrientes y oxígeno. Por tal motivo, la concentración de islotes en la macrocápsulas normalmente no supera el 10% del peso total, obligando a utilizar un número exorbitante de macrocápsulas para alcanzar una población de islotes lo suficientemente grande como para alcanzar independencia insulínica²³. Por tanto, la utilización de macrocápsulas resulta impráctico, lo cual ha obligado a desviar la atención hacia la microencapsulación como alternativa inmunoaislante.

El alginato es, probablemente, el hidrogel más estudiado para fines de microencapsulación por las múltiples ventajas que ofrece sobre otros hidrogeles, donde destaca su amplia biocompatibilidad y baja toxicidad tanto para el huésped como para el injerto²⁴. Las microcápsulas de alginato están formadas por monómeros de α -L- guluronato (G) y β -D-manuronato (M), unidas entre sí por enlaces glucosídicos tipo 1-4. Los polímeros de alginato aislados varían ampliamente en su composición de G y M, haciendo que las propiedades fisicoquímicas de las microcápsulas varíen ampliamente²⁵. Aquellas microcápsulas de alginato con altas concentraciones de G suelen ser más estables y fuertes; para incrementar aún más la estabilidad y reducir la permeabilidad se suele agregar una segunda capa de poli-lisina (PLL), a la cual se le suma otra capa de alginato para obtener un sistema alginato-poli-lisina-alginato (APA)²⁶.

Estudios en animales utilizando microcápsulas de APA han arrojado que se puede alcanzar normoglicemia por periodos significativamente mayores que al utilizar islotes no encapsulados²⁷. Sin embargo, a partir de estos estudios se ha encontrado que aquellas microcápsulas con alta concentración de M suelen ser más inmunogénicas que aquellas con altas concentraciones de G²⁸. No obstante, no se ha llegado a un consenso sobre la relación M-G que deben mantener las microcápsulas para ofrecer un perfil óptimo. Aunque los hallazgos en animales han sido alentadores, las microcápsulas de APA tienen una limitante importante. La capa de PLL tiende a degradarse con el tiempo, desatando una respuesta inmunológica importante, volviendo las microcápsulas incompatibles a largo plazo²⁹.

En vista de los problemas relacionados a la capa de PLL, diferentes autores han investigado como utilizar otros compuestos como la poli-l-ornitina (PLO) y el bario. Un estudio realizado por Calafiore y cols³⁰ utilizó islotes humanos encapsulados en microcápsulas de alginato con PLO, sin aplicación de terapia inmunosupresora. El estudio arrojó que todos los pacientes intervenidos presentaron péptido C positivo por un periodo sostenido de 3 años posterior el trasplante. Asimismo, todos los pacientes resultaron negativos para anticuerpo anti-GAD65. Aunque todos los pacientes volvieron a un estatus de dependencia a la insulina a los 7 años, esto supuso una significativa mejoría a resultados anteriores con APA en donde solo se alcanzó independencia a la insulina por un periodo máximo de 9 meses³¹.

Otro ensayo clínico, más reciente, estudió el impacto del TDI por medio de microcápsulas de alginato con bario en ausencia de tratamiento inmunosupresor. Todos los pacientes en el estudio presentaron péptido C positivo en orina con una disminución de los requerimientos de insulina exógena de hasta el 44%. Sin embargo, en el 75% de la población los efectos se perdieron a las 4 semanas de iniciado el estudio; notablemente, uno de los pacientes recibió múltiples infusiones y mantuvo niveles detectables de péptido C por 2,5 años posterior al trasplante³². Por otro lado, otro ensayo clínico evaluó la utilización de microcápsulas de alginato con calcio y bario en una paciente con DM1 de 61 años que previamente había recibido un TDI por vía portal. Los niveles de péptido C incrementaron por encima de los niveles previos al trasplante; sin embargo, no se obtuvo una disminución en los requerimientos de insulina, así como no se detectaron anticuerpos anti-GAD65³³.

Los estudios anteriores han evidenciado que las microcápsulas ofrecen un medio inmunoprivilegiado que vuelve viable los TDI en ausencia de terapia inmunosupresora, lo cual retira una limitante importante en los criterios de elegibilidad actuales. Sin embargo, la falta de donantes humanos sigue siendo una problemática en materia de TDI. Esta problemática también ha sido abordada desde la perspectiva de la microencapsulación. Diferentes estudios han realizado xenotrasplantes con islotes pancreáticos porcinos en ausencia de terapia inmunosupresora, obteniendo

significativa mejoría en los requerimientos de insulina, sin generar efectos adversos importantes para el paciente³⁴. Sin embargo, los protocolos de xenotrasplantes necesitan más investigaciones a largo plazo para poder convertirse en un estándar en el tratamiento de la DM1.

Conclusión

La DM es una condición con un alto índice de morbimortalidad, que requiere de un manejo estricto para evitar la aparición de complicaciones. Sin embargo, las opciones terapéuticas disponibles apuntan al control glicémico como método preventivo, dejando de lado la opción curativa. Si bien es cierto que por años se ha presumido que la DM es una condición incurable, los avances en el ámbito de los trasplantes y la nanotecnología han abierto de nuevo la posibilidad de curar esta enfermedad. Las técnicas de nanotecnología actualmente utilizadas mitigan significativamente las limitantes más importantes en relación a los TDI, la inmunosupresión y la falta de donantes de islotes. Los resultados de los ensayos clínicos han sido muy prometedores, pero se siguen necesitando más investigaciones antes de volver los TDI una alternativa alcanzable para la mayoría de los pacientes con DM.

Referencias

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Apr;138:271–81.
2. Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, Anderson HR, Bhutta ZA, Biryukov S, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet.* 2016 Oct 8;388(10053):1659–724.
3. Yang JJ, Yu D, Wen W, Saito E, Rahman S, Shu XO, et al. Association of Diabetes with All-Cause and Cause-Specific Mortality in Asia: A Pooled Analysis of More Than 1 Million Participants. *JAMA Netw Open.* 2019 Apr 19;2(4):e192696.
4. Li X, Chattopadhyay K, Xu S, Chen Y, Xu M, Li L, et al. Prevalence of comorbidities and their associated factors in patients with type 2 diabetes at a tertiary care department in Ningbo, China: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2021 Jan 7;11(1):e040532.
5. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care.* 2020 Dec 4;44(Supplement_1):S111–24.
6. Fellner C. Novel Treatments Target Type-2 Diabetes. *Pharm Ther.* 2016 Oct;41(10):650–3.
7. Farney AC, Sutherland DER, Opara EC. Evolution of Islet Transplantation for the Last 30 Years. *Pancreas.* 2016 Jan;45(1):8–20.
8. Shapiro AMJ, Pokrywczynska M, Ricordi C. Clinical pancreatic islet transplantation. *Nat Rev Endocrinol.* 2017 May;13(5):268–77.
9. Ernst AU, Bowers DT, Wang LH, Shariati K, Plesser MD, Brown NK, et al. Nanotechnology in cell replacement therapies for type 1 diabetes. *Adv Drug Deliv Rev.* 2019 Jan 15;139:116–38.
10. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery.* 1967 Jun;61(6):827–37.
11. Kandaswamy R, Stock PG, Miller J, White J, Booker SE, Israni AK, et al. OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: Pancreas. *Am J Transplant.* 2022;22(S2):137–203.
12. Meirelles RF, Salvalaggio P, Pacheco-Silva A. Pancreas transplantation: review. *Einstein.* 2015;13(2):305–9.
13. Farney AC, Rogers J, Stratta RJ. Pancreas graft thrombosis: causes, prevention, diagnosis, and intervention. *Curr Opin Organ Transplant.* 2012 Feb;17(1):87–92.
14. Amorese G, Lombardo C, Tudisco A, Iacopi S, Menonna F, Marchetti P, et al. Induction and Immunosuppressive Management of Pancreas Transplant Recipients. *Curr Pharm Des.* 2020;26(28):3425–39.
15. Wiseman AC, Wainright JL, Sleeman E, McBride MA, Baker T, Samana C, et al. An analysis of the lack of donor pancreas utilization from younger adult organ donors. *Transplantation.* 2010 Sep 15;90(5):475–80.
16. London NJ, Donnelly PK. Techniques of pancreas and islet transplantation. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1994 Sep;8(3):517–32.
17. Maupoey Ibáñez J, Boscà Robledo A, López-Andujar R. Late complications of pancreas transplant. *World J Transplant.* 2020 Dec 28;10(12):404–14.
18. Van Belle T, von Herrath M. Immunosuppression in islet transplantation. *J Clin Invest.* 2008 May 1;118(5):1625–8.
19. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med.* 2000 Jul 27;343(4):230–8.
20. Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, Wiland A, Fink JC, Bartlett ST, et al. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation.* 1999 Aug 15;68(3):396–402.
21. Hwang JL, Weiss RE. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014 Feb;30(2):96–102.
22. Vaithilingam V, Bal S, Tuch BE. Encapsulated Islet Transplantation: Where Do We Stand? *Rev Diabet Stud RDS.* 2017;14(1):51–78.
23. van Suylichem PT, Strubbe JH, Houwing H, Wolters GH, van Schilfgaarde R. Insulin secretion by rat islet isografts of a defined endocrine volume after transplantation to three different sites. *Diabetologia.* 1992 Oct;35(10):917–23.
24. Severino P, da Silva CF, Andrade LN, de Lima Oliveira D, Campos J, Souto EB. Alginate Nanoparticles for Drug Delivery and Targeting. *Curr Pharm Des.* 2019;25(11):1312–34.

25. de Vos P, Faas MM, Strand B, Calafiore R. Alginate-based microcapsules for immunoisolation of pancreatic islets. *Biomaterials*. 2006 Nov;27(32):5603–17.
26. Ma Y, Zhang Y, Liu Y, Chen L, Li S, Zhao W, et al. Investigation of alginate- ϵ -poly-L-lysine microcapsules for cell microencapsulation. *J Biomed Mater Res A*. 2013 May;101(5):1265–73.
27. Lim F, Sun AM. Microencapsulated islets as bioartificial endocrine pancreas. *Science*. 1980 Nov 21;210(4472):908–10.
28. Robitaille R, Dusseault J, Henley N, Desbiens K, Labrecque N, Hallé JP. Inflammatory response to peritoneal implantation of alginate-poly-L-lysine microcapsules. *Biomaterials*. 2005 Jul;26(19):4119–27.
29. van Raamsdonk JM, Cornelius RM, Brash JL, Chang PL. Deterioration of polyamino acid-coated alginate microcapsules in vivo. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2002;13(8):863–84.
30. Calafiore R, Basta G, Luca G, Lemmi A, Montanucci MP, Calabrese G, et al. Microencapsulated pancreatic islet allografts into non-immunosuppressed patients with type 1 diabetes: first two cases. *Diabetes Care*. 2006 Jan;29(1):137–8.
31. Soon-Shiong P, Heintz RE, Merideth N, Yao QX, Yao Z, Zheng T, et al. Insulin independence in a type 1 diabetic patient after encapsulated islet transplantation. *Lancet Lond Engl*. 1994 Apr 16;343(8903):950–1.
32. Tuch BE, Keogh GW, Williams LJ, Wu W, Foster JL, Vaithilingam V, et al. Safety and Viability of Microencapsulated Human Islets Transplanted Into Diabetic Humans. *Diabetes Care*. 2009 Oct;32(10):1887–9.
33. Jacobs-Tulleneers-Thevissen D, Chintinne M, Ling Z, Gillard P, Schoonjans L, Delvaux G, et al. Sustained function of alginate-encapsulated human islet cell implants in the peritoneal cavity of mice leading to a pilot study in a type 1 diabetic patient. *Diabetologia*. 2013 Jul;56(7):1605–14.
34. Matsumoto S, Tan P, Baker J, Durbin K, Tomiya M, Azuma K, et al. Clinical porcine islet xenotransplantation under comprehensive regulation. *Transplant Proc*. 2014 Aug;46(6):1992–5.