proLékaře.cz | 18.10.2026

Liečba cukrovky transplantáciou pankreatických ostrovčekov a buniek produkujúcich inzulín chránených pred imunitným systémom enkapsuláciou

Treatment of diabetes by transplantation of pancreatic islets and insulin-producing cells protected from the immune system by encapsulation

Igor Lacík
Ústav polymérov SAV, v.v.i., Bratislava

Súhrn
V súčasnosti je zrejmé, že bunková terapia prostredníctvom transplantácie buniek produkujúcich inzulín, t.j. primárnych pankreatických ostrovčekov alebo preprogramovaných kmeňových buniek, predstavuje možnosť liečby diabetes mellitus 1. typu (DM1T) u pacientov, u ktorých nie je možné dosiahnuť požadovanú kontrolu hladiny cukru administráciou inzulínu. Jedným z kľúčových obmedzení sú komplikácie spojené s dlhodobým užívaním imunosupresív. Toto obmedzenie je možné eliminovať enkapsuláciou buniek v polopriepustnej polymérnej membráne, ktorá zabezpečuje selektívny prestup glukózy, inzulínu, živín a metabolitov a bráni efektívnemu prestupu imunitného systému. Vo svete posledných 40 rokov prebieha intenzívny výskum s cieľom poskytnúť klinické riešenie kontroly glykémie bunkovou terapiou bez nutnosti podávania imunosupresív. Cieľom tohto príspevku je poskytnúť prehľad o súčasnom stave liečby DM1T bunkovou terapiou so zameraním na enkapsulačné technológie. Touto témou sa zaoberajú stovky pracovísk vo svete pracujúcich na rôznych aspektoch týkajúcich sa tejto terapie. Autor tohto príspevku pracuje v oblasti vývoja polymérnych mikrokapsúl pre imunitnú ochranu transplantovaných pankreatických ostrovčekov. Snahou tohto príspevku nie je saturovať čitateľa odkazmi na existujúcu rozsiahlu literatúru, ale poskytnúť sumárnu informáciu s odkazmi hlavne na najnovšie články, z ktorých si čitateľ bude schopný identifikovať potrebnú informáciu v oblasti svojho záujmu.

Kľúčové slová: β-bunky získané preprogramovaním kmeňových buniek – bunková terapia – diabetes mellitus 1. typu (DM1T) – enkapsulácia pre imunitnú ochranu transplantovaných buniek – imunosupresia – pankreatické ostrovčeky – transplantácia

Summary
It is now clear that cell therapy via transplantation of insulin-producing cells, i.e. primary pancreatic islets or reprogrammed stem cells, is an option for the treatment of type 1 diabetes mellitus (T1DM) in patients in whom the desired control of sugar levels cannot be achieved by insulin administration. The complications associated with long-term use of immunosuppressive drugs represent the key limitation of cell therapy. This limitation can be eliminated by encapsulating the cells in a semipermeable polymeric membrane that provides selective permeation of glucose, insulin, nutrients, and metabolites and prevents efficient permeation of the immune system. An intensive research has been ongoing in the world for the last 40 years to provide a clinical solution to glycemic control by cell therapy without the need for immunosuppressive drugs. The aim of this paper is to provide an overview of the current status of T1DM cell therapy with a focus on encapsulation technologies. This topic is being addressed by hundreds of centers around the world working on various aspects related to this therapy. The author of this paper is working in the field of polymeric microcapsules development for immune protection of transplanted pancreatic islets. This paper does not attempt to saturate the reader with references

proLékaře.cz | 18.10.2026

to the existing extensive literature, but to provide a summary with references mainly to recent articles from which the reader will be able to identify the necessary information in his/her area of interest.

Keywords: β-cells derived from stem cell reprogramming – cell therapy – type 1 diabetes mellitus (T1DM) – encapsulation for immune protection of transplanted cells – immunosuppression – pancreatic islets – transplantation

✉ **Ing. Igor Lacík, DrSc.** | igor.lacik@savba.sk | www.polymer.sav.sk
Doručené do redakcie | Received 1. 9. 2024
Prijaté po recenzii | Accepted 23. 10. 2024

Úvod

Strata schopnosti organizmu produkovať inzulín vedie k nutnosti dodávať inzulín exogénne typicky inzulínovými perami niekoľkokrát denne alebo kontinuálne inzulínovou pumpou. Napriek rastúcemu technologickému pokroku poskytujúcemu nové typy inzulínov, sofistikované monitorovanie glukózy a dávkovanie inzulínu, v Spojených štátoch menej ako 30 % diabetikov s diabetes mellitus 1. typu (DM1T) dosahujú odporúčané cielené hladiny cukru a predpokladá sa, že táto situácia je horšia mimo Spojených štátov [1].

U selektovaných diabetických pacientov, u ktorých je potrebná transplantácia obličky alebo u ktorých sa vyskytujú časté a nekontrolované hypoglykémie napriek optimálnej inzulínovej terapii, transplantácia pankreasu ako celého orgánu alebo transplantácia izolovaných pankreatických ostrovčekov predstavujú riešenia obnovujúce fyziologickú koncentráciu hladiny cukru v krvi. Kritériá pre transplantáciu celého orgánu alebo transplantáciu pankreatických ostrovčekov závisia od klinickej dostupnosti týchto procedúr, zdravotného stavu pacienta a terapeutického cieľa, ktorý sa má transplantáciou dosiahnuť [2]. Transplantácia ostrovčekov predstavuje nízke riziko vyplývajúce z chirurgického zákroku a je vysoko efektívna pri eliminácii výskytu hypoglykémií (primárny cieľ), zabezpečuje zlepšenú kontrolu hladiny cukru a tiež vedie k nezávislosti na exogénnom inzulíne (sekundárny cieľ). Transplantácia celého orgánu nesie so sebou vysoké riziko komplikácií z operácie, avšak poskytuje kontrolu hladiny cukru bez nutnosti podávania exogénneho inzulínu (primárny aj sekundárny cieľ). Oba tieto prístupy sú limitované jednak malým počtom donorov a jednak imunosupresiou, ktorá je potrebná pre zabránenie aloimunitnej rejekcie cudzieho tkaniva a tiež autoimunitnej rejekcii β-buniek.

Edmontonský protokol a transplantácia pankreatických ostrovčekov

Transplantácia pankreatických ostrovčekov bola úspešne klinicky zavedená v roku 2020 v Edmontone v Kanade [3]. Táto procedúra, známa ako Edmontonský protokol, je založená na transplantácii ostrovčekov izolovaných z pankreasu mŕtveho darcu cez portálnu žilu do pečene za použitia imunosupresív bez glukokortikoidov. Po skúsenostiach v rôznych centrách vo svete je zrejmé, že transplantácia ostrovčekov predstavuje možnosť nielen eliminácie výskytu hypoglykémie, ale aj dlhodobej (viac ako 10 rokov [4]) kontroly fyziologickej hladiny cukru [5,6]. Transplantovanými ostrovčekmi sa dosahuje prevencia pred hyper- a hypoglykémiami a zastavenie až zvrátenie mikrovaskulárnych komplikácií a s tým súvisiacimi sekundárnymi následkami diabetu.

Nedávno boli publikované dlhodobé štúdie z transplantácie pankreatických ostrovčekov. Výstupom 20-ročnej skúsenosti v Edmontone po transplantácii ostrovčekov do 255 pacientov je nezávislosť na exogénnom inzulíne u 79 % pacientov po roku, u 32 % pacientov po 5 rokoch a u 8 % pacientov po 20 rokoch [7]. Komplikácie počas transplantácie boli u 5–10 % pacientov a kožné nádorové ochorenia u 5–16 % pacientov. Výsledky 10-ročnej skúsenosti v Škótsku (zahrňujúce 60 pacientov) hovoria o strednom prežívaní ostrovčekov počas 9 rokov u pacientov, ktorí dosiahli nezávislosť na exogénnom inzulíne, oproti 4,4 rokov u pacientov, u ktorých sa táto nezávislosť nedosiahla [8]. Táto štúdia zvýrazňuje dosiahnutie priaznivých výsledkov v prípade pacientov, ktorí po transplantácii ostrovčekov vykazujú nezávislosť na exogénnom inzulíne. Tiež transplantácia ostrovčekov po transplantácii obličky predstavuje vhodnú indikáciu pre transplantáciu ostrovčekov vzhľadom na už existujúcu chronickú imunosupresiu [9]. Takáto transplantácia poskytuje bezpečnú a účinnú alternatívu k transplantácii pankreasu po transplantácii obličky, ktorej výhodou je minimálna invazívnosť procedúry a vyhnutie sa opakovanej diabetickej nefropatii po transplantácii obličky dosiahnutím lepšej kontroly glykémie transplantovanými ostrovčekmi.

Transplantácia alogénnych ostrovčekov nesporne priniesla významnú alternatívu pre kontrolu glykémie. V mnohých štátoch vo svete predstavuje klinicky odsúhlasenú procedúru, ktorá je k dispozícii pacientom in-

proLékaře.cz | 18.10.2026

dikovaným pre takúto transplantáciu. Nedávna práca sumarizuje, že v počte aktívnych centier v období rokov 2000–2020 dominuje Európa (cca 2 600 transplantácií u 1 300 pacientov) a severná Amerika (cca 1 500 transplantácií u 700 pacientov), pričom ďalšie transplantačné centrá sú v Číne, Japonsku, Kórei, Austrálii, Iráne a v južnej Amerike [10]. Donedávna v Spojených štátoch transplantácia ostrovčekov bola experimentálnou procedúrou [11] a až v roku 2023 bola odsúhlasená FDA ako bunková terapia pre liečbu DM1T pod názvom Lantidra firmou CellTrans Inc. [12].

Obmedzenia Edmontonského protokolu

Edmontonský protokol jednoznačne predstavuje zásadný míľnik v liečbe diabetu s potenciálom eliminovať nutnosť podávania exogénneho inzulínu pre kontrolu glykémie. Zároveň však tento princíp má niekoľko limitácií uvedených v tab. 1. Jednou z limitácií je okamžitá imunitná odpoveď po nastreknutí ostrovčekov do krvného riečiska (**IBMIR** – Instant Blood-Mediated Immune Response) [13]. Jedná sa nešpecifickú a trombotickú imunitnú reakciu, ktorej dôsledkom je akútne alebo postupné odumieranie ostrovčekov po ich transplantácii, čo znemožňuje dosiahnuť primárne, resp. sekundárne ciele v kontrole glykémií. Následne je potrebné transplantovať viac ostrovčekov, častokrát aj od niekoľkých darcov. Tým sa zvyšujú nároky na už aj tak ďalšiu kľúčovú limitáciu, ktorou je nedostatok pankreasov ako alogénneho zdroja ostrovčekov pre ich izoláciu a transplantáciu. Ďalší otáznik je spojený s miestom transplantácie ostrovčekov namiesto pečene, keďže po transplantácii do pečenie nedochádza len k strate ostrovčekov IBMIR mechanizmom, ale tiež nie je možné ostrovčeky explantovať pre prípad monitorovania ich stavu alebo z akéhokoľvek iného dôvodu súvisiacom s bezpečnosťou pre pacienta. V neposlednom rade je kľúčovou limitáciou nutnosť chronickej imunosupresie, ktorá negatívne vplýva na prežívanie ostrovčekov a zdravotný stav diabetických pacientov.

Tab. 1 sumarizuje popri týchto obmedzeniach riešenia predstavujúce principiálne aktivity súvisiace s optimalizáciou bunkovej terapie pre liečbu DM1T na základe nedávno publikovaných prehľadových článkov [14,15], ktoré zahrňujú stovky publikovaných prác s primárnymi informáciami. Aj keď informácia v tejto tabuľke vyzerá na prvý pohľad skromne, zahrňuje rozsiahly počet aktivít rôznymi smermi a zároveň vysoký počet zatiaľ otvorených otázok bez jednoznačných odpovedí. V tomto zmysle je dôležité uviesť prácu Wang et al v časopise Cell [16], ktorá bola publikovaná v čase prípravy tohto príspevku.

Riešenie za horizontom Edmontonského protokolu?

Práca čínskeho kolektívu [16] posúva poznanie v možnosti liečby cukrovky bunkovou terapiou v niekoľkých aspektoch týkajúcich sa buniek, miesta transplantácie ako aj imunitnej odozvy. Zdrojom buniek produkujúcich inzulín sú bunky podobné ostrovčekom získané preprogramovaním pluripotentných kmeňových buniek z tukového tkaniva diabetického pacienta. Keďže tieto kmeňové bunky sú získané z toho istého organizmu, do ktorého sú po preprogramovaní na bunky produkujúce inzulín transplantované, v princípe by nemalo byť potrebné použiť imunosupresiu. V tomto článku tento princíp nemohol byť potvrdený vzhľadom na to, že pacientka po predchádzajúcich transplantáciách pečene je dlhodobo na imunosupresii. Ďalším novým aspektom je miesto transplantácie, ktorým je predné priame brušné puzdro (**abdominal anterior rectus sheath**) [16,17]. Toto miesto transplantácie bolo selektované v predklinických testoch na primátoch [17] a predstavuje niekoľko výhod v porovnaní s transplantáciou ostrovčekov do pečene v Ed-

Tab. 1 | Obmedzenia Edmontonského protokolu a oblasti aktivít poskytujúce riešenia

obmedzenie	riešenie
okamžitá imunitná odpoveď po transplantácii	ochrana pred imunitným systémom enkapsuláciou
chronická imunosupresia	ochrana pred imunitným systémom enkapsuláciou
nedostatok darcov pre alogénnu transplantáciu ostrovčekov	xenogénne ostrovčeky z prasiat (dospelé alebo neonatálne ostrovčeky)
	kmeňové bunky preprogramované na β-bunky (autológne, alebo alogénne)
miesto transplantácie namiesto pečene	obličková kapsula
	omentum
	mezenterium tenkého čreva
	podkožne

proLékaře.cz | 18.10.2026

montonskom protokole. Predné priame brušné puzdro zabezpečuje vaskularizáciu a dozrievanie buniek, ich monitorovanie, potláča odumieranie buniek IBMIR-mechanizmom a poskytuje možnosť opakovanej transplantácie ako aj explantácie buniek, ak by to bolo potrebné.

Výsledok tejto štúdie je nadmieru nádejný. Transplantovanými bunkami sa dosiahli primárne ciele zahŕňajúce zníženie koncentrácie glykozylovaného hemoglobínu a absenciu výskytu hypoglykémií. Taktiež sa dosiahli aj sekundárne ciele, v ktorých dominuje nezávislosť na podávaní inzulínu. Nezávislosť na exogénnom inzulíne sa pozorovala 75 dní po transplantácii ostrovčekov. Od tohto času sa dosiahla plne kompenzovaná glykémia transplantovanými bunkami s hodnotou TIR (Time-In-Range) > 98 % (TIR = 43 % pred transplantáciou) a hodnota HBA_{1c} klesla zo 7,6 % pred transplantáciou na 4,8 % rok po transplantácii. Celkovo táto štúdia predstavuje významný posun ku klinickej transplantácii ostrovčekov ako alternatívy Edmontonského protokolu. Táto štúdia je v súčasnosti verifikovaná z pohľadu funkčnosti transplantovaných buniek a bezpečnosti takejto terapie pre pacienta. Autori ďalej uvádzajú, že bude potrebné sa venovať hlavným limitom štúdie, ktorými sú počet pacientov a tiež otázka nutnosti použiť imunosupresiu, keďže transplantované autológne preprogramované kmeňové bunky môžu byť atakované autoimunitným mechanizmom podobne ako pôvodné pankreatické ostrovčeky [16]. Originálna dokumentácia je dostupná z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2024.09.004>.

Enkapsulácia: ochrana transplantovaných ostrovčekov pred imunitným systémom

Nutnosť ochrany transplantovaných buniek pred imunitným systémom je predmetom výskumu v posledných desaťročiach s víziou získať poznatky pre klinické aplikácie. Principiálnym dôvodom pre navrhnutie enkapsulácie pre izoláciu transplantovaných buniek od imunitného systému bola ochrana alo-, resp. xenotransplantovaných primárnych pankreatických ostrovčekov. Súčasná doba je charakterizovaná stále novými poznatkami ohľadne nových zdrojov buniek produkujúcich inzulín v prepojení na napr. už vyššie uvedenú liečbu autológnymi bunkami z preprogramovaných kmeňových buniek [16] ako aj z alogénnych hypoimúnnych buniek získaných editovaním genómu použitím CRISPR-Cas9 technológie [18]. Aj keď tieto stratégie majú potenciál vylúčiť nutnosť imunosupresie, zatiaľ neznámym faktorom je autoimunitná reakcia voči β-bunkám, ktorej riešením je práve enkapsulácia buniek.

Princíp enkapsulácie bol navrhnutý v pionierskej práci publikovanej v roku 1980 v časopise Science, v ktorej bolo ukázané, že potkanie ostrovčeky enkapsulované v hydrogélových mikrokapsulách zabezpečili normoglykémiu u diabetických potkanov počas 3 týždňov [19]. Prvý klinický test v roku 1994 s podobnými hydrogélovými mikrokapsulami [20] inicioval vedecké aktivity s cieľom identifikovať klinické riešenie kontroly hladiny cukru transplantovanými ostrovčekmi pre pacientov s DM1T, u ktorých dostupné spôsoby dávkovania inzulínu zlyhávajú.

Stratégie v enkapsulácii pankreatických ostrovčekov

Podstatou princípu enkapsulácie je polopriepustná membrána, ktorá je schopná sprostredkovať komunikáciu enkapsulovaných ostrovčekov s organizmom, t. j. dlhodobé prežívanie a fungovanie ostrovčekov zabezpečením prestupu glukózy, inzulínu, živín, kyslíka a metabolitov, a zároveň spĺňa požiadavku ich izolácie od organizmu zabránením efektívneho prestupu imunitného systému, t.j. imunitných buniek ako aj humorálnej zložky imunitného systému. Polopriepustnou membránou s takýmito charakteristikami je polymérny biomateriál, ktorý je dizajnovaný vo forme nanokapsúl, mikrokapsúl a makrokapsúl.

Principiálne požiadavky na enkapsulačné biomateriály sú:

- fyziologické podmienky počas enkapsulácie ostrovčekov
- dlhodobá (mesiace-roky) stabilita v in vivo prostredí pre zabezpečenie imunitnej ochrany transplantovaných ostrovčekov
- dlhodobé (mesiace-roky) prežívanie a fungovanie transplantovaných ostrovčekov, t. j. produkcia inzulínu na základe aktuálnej hladiny cukru
- biokompatibilita vzhľadom na tkanivo v mieste transplantácie s nutnosťou identifikovať materiály odolných voči obrastaniu fibrotickým tkanivom

V tab. 2 sú predstavené základné charakteristiky enkapsulačných systémov s uvedením ďalších odkazov na literatúru, ktoré dopĺňajú informáciu nedávno publikovaných prehľadových článkov [14,15].

Nanokapsuly

V tomto prípade sú ostrovčeky enkapsulované v polymérnej vrstve o hrúbke niekoľkých desiatok nanometrov. Boli testované mnohé postupy tvorby týchto tenkých vrstiev zahŕňajúce namáčanie a obaľovanie ostrovčekov v polymérnych roztokoch a následnú stabilizáciu kovalentnými a elektrostatickými väzbami a tiež hydrofóbnymi a vodíkovými interakciami [24]. Nádejné vý-

proLékaře.cz | 18.10.2026

sledky u primátov boli publikované pred 10 rokmi firmou Novocell [21]. V tejto štúdii alogénne ostrovčeky obalené do polymérnej vrstvy tvorenej kovalentne presieťovaným poly(etylénglykolom) a transplantované podkožne do predklinického modelu primátov dokázali kontrolovať glykémiu bez exogénneho inzulínu počas mnohých mesiacov, v niektorých prípadoch aj vyše roka. Na základe týchto výsledkov boli FDA odsúhlasené klinické testy, ktoré však následne po prvých neúspešných výsledkoch boli ukončené [21]. V súčasnosti prebieha výskum s cieľom zvýšenia stability a imunitnej ochrany ostrovčekov nanokapsulami v predklinickom modeli na primátoch a optimalizovanie procesu enkapsulácie [22].

Mikrokapsuly

Hydrogélové mikrokapsuly s priemerom typicky medzi 0,3 a 1,5 mm predstavujú doteraz najviac využívaný princíp enkapsulácie pankreatických ostrovčekov. Na tvorbu polopriepustnej membrány vo forme hydrogélových sfér, obsahujúcich len niekoľko percent polyméru a zvyšok je prirodzené vodné prostredie pre enkapsulované bunky, sa využívajú rôzne typy prírodných a syntetických polymérov [24,25]. Z nich je najviac využívaným alginát sodný, aniónový polysacharid izolovaný z morských rias, ktorý má schopnosť vytvárať hydrogél interakciou s dvojmocnými katiónmi (napr. vápnik, stroncium, bárium). Vzniknutá hydrogélová sieť je dostatočne stabilná vo fyziologickom prostredí a vhodná pre imunitnú ochranu transplantovaných buniek, čo bolo využité v klinických testoch s enkapsulovanými ľudskými ostrovčekmi [27,28]. Pre zvýšenie stability alginátovej siete a imunitnej ochrany enkapsulovaných ostrovčekov sa využívajú viackomponentné mikrokapsuly na báze alginátu sodného v kombinácii s rôznymi polykatiónmi. Mikrokapsuly na báze polyelektrolytového komplexu medzi alginátom sodným a poly-L-lyzínom boli použité pre prvú klinickú transplantáciu [20]. Podobné mikrokapsuly s poly-L-ornitínom ako polykatiónom namiesto poly-L-lyzínu boli klinicky testované s enkapsulovanými ľudskými ostrovčekmi [29,30]. Takéto mikrokapsuly boli tiež klinicky testované s neonatálnymi prasačími ostrovčekmi [31] s celkovo pozitívnou spätnou väzbou od pacientov 10 rokov po takejto transplantácii [32].

Tieto klinické testy viedli k záveru, že transplantácia enkapsulovaných pankreatických ostrovčekov je bezpečná procedúra pre pacienta. Ostrovčeky enkapsulované v mikrokapsulách boli v týchto klinických testoch transplantované do peritoneálnej dutiny. Z pohľadu kontroly glykémie sa u pacientov pozorovala prítomnosť C-peptidu a zníženie hodnoty HbA_{1c}, zníženie výskytu hypoglykémií ako aj zníženie dávky exogénneho inzulínu [29,31]. Tieto výsledky sú nádejné pre pokračovanie v klinických testoch. Na druhej strane explantácia enkapsulovaných ostrovčekov v niektorých týchto klinických štúdiách poukazuje na nedostatočnú biokompatibilitu mikrokapsúl. Dôsledkom je tvorba fibrotického tkaniva na povrchu mikrokapsúl, ktorá zabraňuje efektívnej difúzii látok cez polymérnu membránu a postupnému odumretiu enkapsulovaných ostrovčekov. Nedávne testy u primátov s rôznymi typmi mikrokapsúl použitými v predchádzajúcich klinických testoch [33] poukazujú na vysokú mieru fibrotického obrastania týchto mikrokapsúl, čo je ukázané na obr. 1.1.

V posledných rokoch sa preto venuje pozornosť zvýšeniu biokompatibility mikrokapsúl na báze alginátov. Jej výsledkom je zistenie, že mikrokapsuly s vyšším priemerom (1,5 mm) vykazujú lepšiu odolnosť voči tvorbe fibrotického tkaniva než mikrokapsuly s nižším priemerom (0,5 mm) [34]. Ďalšou aktivitou v tomto smere je zlepšenie biokompatibility alginátu sodného

Tab. 2| Dizajny polopriepustnej membrány pre transplantáciu ostrovčekov

typ	výhody	nevýhody	literatúra
nanokapsuly	malá difúzna vzdialenosť < 100 nm	nedostatočná stabilita	[21–23]
	malý transplantovaný objem	nedostatočná imunitná ochrana	
	možnosť transplantácie do pečene	kapacita procesu enkapsulácie	
mikrokapsuly	hydrogély zabezpečujúce efektívnu difúziu	vyššia difúzna vzdialenosť (veľkosť 0,3–1,5 mm)	[24,25]
	flexibilný dizajn z pohľadu vlastností, procesu enkapsulácie a materiálov	transplantovaný objem desiatky ml	
		otázna explantácia	
makrokapsuly	vaskularizácia	imunitná ochrana len pred imunitnými bunkami	[26]
	možnosť explantácie	dostupnosť kyslíka pre ostrovčeky	
	možnosť otvorených (s imunosupresiou) aj uzatvorených (bez imunosupresie) systémov		

proLékaře.cz | 18.10.2026

jeho modifikáciou chemickými skupinami s antifibrotickým účinkom [35]. Tieto pozitívne výsledky spolu s definovanejším miestom transplantácie, t. j. **bursa omentalis** namiesto peritoneálnej dutiny pre zabránenie nežiadúcej sedimentácii a agregácii mikrokapsúl po transplantácii, boli úspešne využité v predklinických experimentoch v primátoch [33]. Na obr. 1.2 sú ukázané prázdne alginátové mikrokapsuly pripravené z nemodifikovaného a modifikovaného alginátu explantovaného z primátov. Mikrokapsuly z nemodifikovaného alginátu vykazujú významné fibrotické obrastanie už po 1. mesiaci, pokiaľ čo mikrokapsuly z modifikovaného alginátu sú odolné voči obrastaniu.

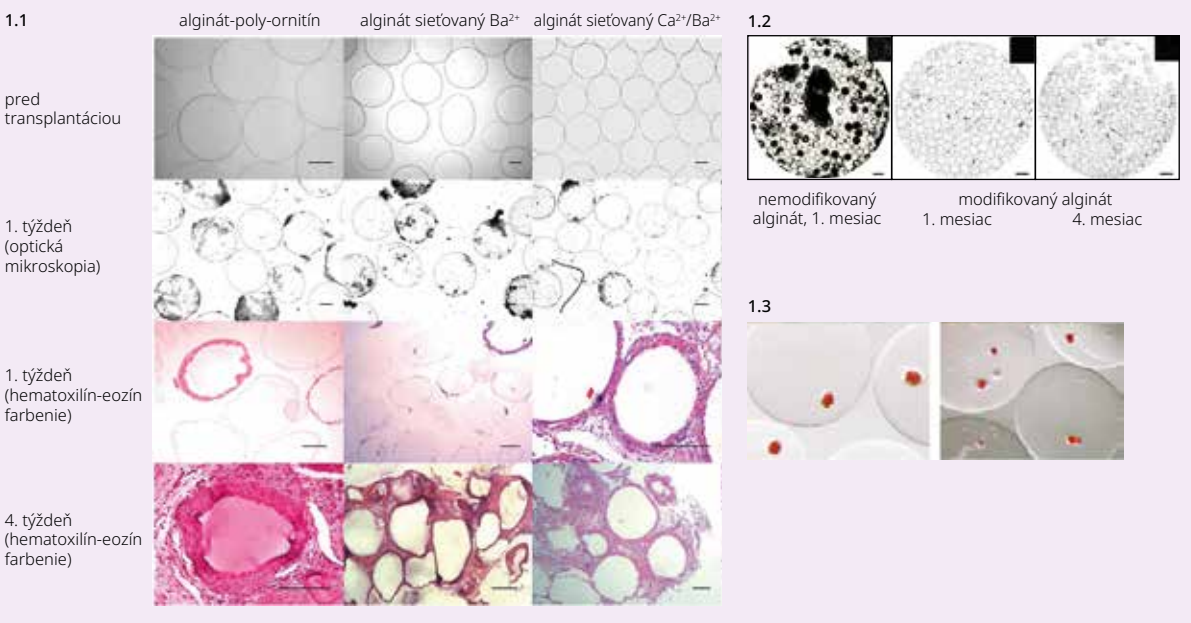
Enkapsulované alogénne ostrovčeky vykazujú vysokú viabilitu okolo 90 % v 4. mesiaci po transplantácii [33]. Tieto výsledky sú v súčasnosti podkladom pre iniciovanie klinických testov s ľudskými ostrovčekmi enkapsulovanými v 1,5 mm alginátových mikrokapsulách pripravených z modifikovaného alginátu, ktoré sú transplantované do bursa omentalis. Na týchto klinických testoch sa zúčastňuje aj Ústav polymérov SAV, v.v.i., v rámci Chicago Diabetes Projektu [36]. V našich paralelných aktivitách sa venujeme viackomponentým mikrokapsulám z pohľadu biokompatibility, stability a selekcie biomateriálov pre in vivo experimenty [37].

Makrokapsuly

Dizajn mikrokapsúl je logickým riešením nevýhod prítomných v nanoenkapsulácii a v mikroenkapsulácii. Makrokapsuly majú rozmery rádovo v centimetroch s kapacitou enkapsulovať stovky až tisícky ostrovčekov väčšinou pre podkožnú transplantáciu. Výhodou makrokapsúl je ich jednoduchá retransplantácia a tiež monitorovanie a doplnenie ostrovčekov v prípade potreby. V priebehu rokov bolo vyvinutých veľa typov makrokapsúl z rôznych biomateriálov zahrňujúcich syntetické polyméry (napr. expandovaný teflón, polyester, polyolefíny, polyvinyl alkohol, polyetylén glykol) a prírodné polyméry (napr. alginát sodný, kolagén) [24].

V poslednom období sa dosiahli významné výsledky až po klinickú fázu s 3 typmi makrokapsúl. Makrokapsuly vyvinuté firmou ViaCyte [26], ktorá sa medzičasom stala súčasťou Vertex Pharmaceuticals [38], sú v súčasnosti klinicky testované z pohľadu bezpečnosti, tolerovateľnosti a účinnosti s enkapsulovanými alogénnymi β-bunkami získanými preprogramovaním

Obr. 1 | Alginátové mikrokapsuly na báze alginátu. (1.1) Obrastanie mikrokapsúl testovaných v predchádzajúcich klinických testoch fibrotickým tkanivom po transplantácii do peritoneálnej dutiny primátov: po príprave a po explantácii po 1. a 4. týždni, mierka 0,2 mm. **(1.2)** Prázdne alginátové mikrokapsuly explantované po 1. mesiaci (pripravené z nemodifikovaného a modifikovaného alginátu) a po 4 mesiacoch (pripravené z modifkovaného alginátu), mierka 2,0 mm. **(1.3)** Explantované mikrokapsuly pripravené z modifikovaného alginátu s ostrovčekmi farbenými ditizónom, mierka 0,2 mm.
Upravené s povolením od Bochenek et al., Nat Biomed Eng 2018; 2(11): 810–821. Copyright © 2018 Springer Nature [33]



proLékaře.cz | 18.10.2026

kmeňových buniek. Testované makrokapsuly sú vaskularizované buď len na povrchu (transplantácia bez nutnosti imunosupresie) alebo vaskulatúra prerastá aj do vnútra makrokapsúl (transplantácia s nutnosťou imunosupresie). Ohľadne firmy Vertex je potrebné tiež doplniť, že touto firmou boli iniciované klinické testy s alogénnymi kmeňovými bunkami, ktoré sú transplantované do pečene pacientov podľa Edmontonského protokolu. Firma Sernova Corp. vyvíja makrokapsuly Cell Pouch System™ pre bunkové terapie, z ktorých jednou je klinické testovanie u pacientov s DM1T. Tento systém je cielený pre podkožnú transplantáciu, pri ktorej najprv dochádza k jeho vaskularizácii a následne sú do vytvoreného priestoru nastreknuté bunky produkujúce inzulín. Použitie Cell Pouch System™ vyžaduje podávanie imunosupresívnych látok. Tieto dva prístupy sú v súčasnosti testované klinicky [15]. V nedávnej minulosti sa klinicky tiež testovala makrokapsula ß-Air firmy Beta-O2 s ľudskými a tiež prasačími ostrovčekmi bez nutnosti použitia imunosupresív [39]. V tomto type makrokapsuly bola adresovaná nutnosť prítomnosti kyslíka, ktorý je externe dodávaný do objemu makrokapsuly v intervale raz za 24 hodín. Podľa posledných informácií firma Beta-O2 ukončila svoju činnosť.

Záver

Globálne aktivity spojené s bunkovou terapiou v liečbe DM1T zaznamenávajú v súčasnosti významný progres. Ich súčasťou je identifikácia zdroja buniek a tiež hľadanie spôsobov, ako sa vyhnúť imunosupresii chrániacej transplantované bunky pred imunitnou reakciou.

Súčasná už klinicky validovaná fáza bunkovej terapie v liečbe DM1T je alogénna transplantácia pankreatických ostrovčekov s imunosupresiou. Ďalšou fázou je klinicky validovaná alogénna transplantácia enkapsulovaných ostrovčekov bez imunosupresie. Následnou fázou je alogénna alebo autológna transplantácia enkapsulovaných β-buniek získaných preprogramovaním kmeňových buniek, alebo xenotransplantácia zvieracích buniek, v oboch prípadoch bez imunosupresie. Inými nádejnými smermi v bunkovej terapii pre liečbu DM1T je potenciál využitia hypoimúnnych alogénnych β-buniek [18] a β-buniek získaných z autológnych preprogramovaných kmeňových buniek [16].

Takéto inovatívne spôsoby terapie musia spĺňať stanovené primárne a sekundárne ciele a zároveň musia byť bezpečné pre pacienta. Keďže už sú tieto terapie v štádiu klinických testov, zároveň s ich vývojom sa musia dodržiavať regulačné usmernenia pre schválenie týchto terapií [15]. Súčasťou prebiehajúcich aktivít je tiež pochopenie dominantných faktorov zodpovedných za prepojenie medzi vlastnosťami enkapsulačných systémov a funkčnosťou transplantovaných buniek [40]. Obdobie budúcich rokov určite prinesie ďalšie nové poznatky v tejto oblasti a v manažmente diabetického pacienta s DM1T bunkovou terapiou priblíži časový horizont klinickej dostupnosti kontroly glykémie enkapsulovanými bunkami bez nutnosti použitia imunosupresie.

Autor vyslovuje úprimné poďakovanie svojmu tímu na Oddelení pre vývoj biomateriálov Ústavu polymérov SAV, v.v.i., a tiež zahraničným spolupracujúcim pracoviskám. Táto téma sa rieši vďaka projektu Agentúry na podporu výskumu a vývoja APVV-22–0565 a vďaka zahraničnej spolupráci v rámci The Chicago Diabetes Project.

Literatúra

1. Latres E, Finan DA, Greenstein JL et al. Navigating Two Roads to Glucose Normalization in Diabetes: Automated Insulin Delivery Devices and Cell Therapy. Cell Metab 2019; 29(3): 545–563. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2019.02.007>.

2. Bellin MD, Dunn TB. Transplant strategies for type 1 diabetes: whole pancreas, islet and porcine beta cell therapies. Diabetologia 2020; 63(10): 2049–2056. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125–020–05184–7>.

3. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. N Engl J Med 2000; 343(4): 230–238. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200007273430401>.

4. Williams J, Jacus N, Kavalackal K et al. Over ten-year insulin independence following single allogeneic islet transplant without T-cell depleting antibody induction. Islets 2018; 10(4): 168–174. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/19382014.2018.1451281>.

5. Barton FB, Rickels MR, Alejandro R et al. Improvement in outcomes of clinical islet transplantation: 1999–2010. Diabetes Care 2012; 35(7): 1436–1445. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc12–0063>.

6. Bretzel RG, Jahr H, Eckhard M et al. Islet cell transplantation today. Langenbecks Arch Surg 2007; 392(3): 239–253. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00423–007–0183–4>.

7. Marfil-Garza BA, Imes S, Verhoeff K et al. Pancreatic islet transplantation in type 1 diabetes: 20-year experience from a single-centre cohort in Canada. Lancet Diabetes Endocrinol 2022; 10(7): 519–532. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S2213–8587(21)00147–9>.

8. Stanley AK, Duncan K, Anderson D et al. Insulin independence following islet transplantation improves long-term metabolic outcomes. Diabet Med 2024; 41(2): e15257. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dme.15257>.

9. Markmann JF, Rickels MR, Eggerman TL et al. Phase 3 trial of human islet-after-kidney transplantation in type 1 diabetes. Am J Transplant 2021; 21(4): 1477–1492. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.16174>.

10. Berney T, Andres A, Bellin MD et al. A Worldwide Survey of Activities and Practices in Clinical Islet of Langerhans Transplantation. Transpl Int 2022; 35: 10507. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/ti.2022.10507>.

11. Ricordi C, Japour A. Transplanting islet cells can fix brittle diabetes. Why isn't it available in the U.S.? CellR4 Repair Replace Regen Reprogram 2019; 7:e2768. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.32113/cellr4_201910_2768>.

12. Lantidra. Dostupné z WWW: <https://www.lantidra.com/>.

13. Naziruddin B, Iwahashi S, Kanak MA et al. Evidence for Instant Blood-Mediated Inflammatory Reaction in Clinical Autologous Islet

proLékaře.cz | 18.10.2026

Transplantation. Am J Transplant 2014; 14(2): 428–437. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.12558>.

14. Kioulaphides S, García AJ. Encapsulation and immune protection for type 1 diabetes cell therapy. Adv Drug Deliv Rev 2024; 207 (2024): 115205. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2024.115205>.

15. Liu SS, Shim S, Kudo Y et al. Encapsulated islet transplantation. Nat Rev Bioeng 2024. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s44222–024–00238–6>.

16. Wang S, Du Y, Zhang B et al. Transplantation of chemically induced pluripotent stem-cell-derived islets under abdominal anterior rectus sheath in a type 1 diabetes patient. Cell 2024: S0092–8674(24)01022–5. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2024.09.004>.

17. Liang Z, Sun D, Lu S et al. Implantation underneath the abdominal anterior rectus sheath enables effective and functional engraftment of stem-cell-derived islets. Nature Metabolism 2023; 5(1): 29–40. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s42255–022–00713–7>.

18. Hu X, White K, Young C et al. Hypoimmune islets achieve insulin independence after allogeneic transplantation in a fully immunocompetent non-human primate. Cell Stem Cell 2024; 31(3): 334–340.e5. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2024.02.001>.

19. Lim F, Sun AM. Microencapsulated islets as bioartificial endocrine pancreas. Science 1980; 210(4472): 908- 910. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.6776628>.

20. Soon-Shiong P, Heintz RE, Merideth N et al. Insulin independence in a type 1 diabetic patient after encapsulated islet transplantation. Lancet 1994; 343(8903): 950–951. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/s0140–6736(94)90067–1>.

21. Scharp DW, Marchetti P. Encapsulated islets for diabetes therapy: history, current progress, and critical issues requiring solution. Adv Drug Deliv Rev 2014; 67–68: 35–73. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2013.07.018>.

22. Stock AA, Gonzalez GC, Pete SI et al. Performance of islets of Langerhans conformally coated via an emulsion cross-linking method in diabetic rodents and nonhuman primates. Sci Adv 2022: 8(26) (2022): eabm3145. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/sciadv.abm3145>.

23. Teramura Y, Oommen OP, Olerud J et al. Microencapsulation of cells, including islets, within stable ultra-thin membranes of maleimide-conjugated PEG-lipid with multifunctional crosslinkers. Biomaterials 2013; 34(11): 2683–2693. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.01.015>.

24. Lacík I. Current Status on Immunoprotection of Transplanted Islets: Focus on Islet Microencapsulation. Micro and Nanosystems 2013; 5(3): 168–176. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1876402911305030004>.

25. Lacík I. Polymer Chemistry in Diabetes Treatment by Encapsulated Islets of Langerhans: Review to 2006. Australian Journal of Chemistry 2006; 59(8): 508–524. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1071/CH06197>.

26. Shapiro AM, Thompson D, Donner TW et al. Insulin expression and C-peptide in type 1 diabetes subjects implanted with stem cell-derived pancreatic endoderm cells in an encapsulation device. Cell Rep Med 2021; 2(12): 100466. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100466>.

27. Tuch BE, Keogh GW, Williams LJ et al. Safety and Viability of Microencapsulated Human Islets Transplanted Into Diabetic Humans. Diabetes Care 2009; 32(10): 1887–1889. <http://dx.doi.org/10.2337/dc09–0744>.

28. Jacobs-Tulleneers-Thevissen D, Chintinne M, Ling Z et al. [Beta Cell Therapy Consortium EU-FP7]. 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; 56(7: 1605–1614. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125–013–2906–0>.

29. Basta G, Montanucci P, Luca G et al. Long-term metabolic and immunological follow-up of nonimmunosuppressed patients with type 1 diabetes treated with microencapsulated islet allografts: four cases. Diabetes Care 2011; 34(11): 2406–2409. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc11–0731>.

30. Calafiore R, Basta G, Luca G et al. Standard technical procedures for microencapsulation of human islets for graft into nonimmunosuppressed patients with type 1 diabetes mellitus. Transplant Proc 2006; 38(4): 1156–1157. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2006.03.014>.

31. Matsumoto S, Abalovich A, Wechsler C et al. Clinical Benefit of Islet Xenotransplantation for the Treatment of Type 1 Diabetes. EBioMedicine 2016; 12: 255–262. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.08.034>.

32. Matsumoto S, Abalovich A, Wynyard S et al. Patients' opinions 10 years after receiving encapsulated porcine islet xenotransplantation without immunosuppression. Xenotransplantation 2023; 30(3): e12798. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/xen.12798>.

33. Bochenek MA, Veiseh O, Vegas AJ et al. Alginate encapsulation as long-term immune protection of allogeneic pancreatic islet cells transplanted into the omental bursa of macaques. Nat Biomed Eng 2018; 2(11): 810–821. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41551–018–0275–1>.

34. Veiseh O, Doloff JC, Ma M et al. Anderson, Size- and shape-dependent foreign body immune response to materials implanted in rodents and non-human primates. Nat Mater 2015; 14(6): 643–651. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nmat4290>.

35. Vegas AJ, Veiseh O, Doloff JC et al. Combinatorial hydrogel library enables identification of materials that mitigate the foreign body response in primates. Nat Biotechnol 2016; 34(3): 345–352. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nbt.3462>.

36. Chicago Diabetes Project. Dostupné z WWW: <https://www.chicagodiabetesproject.org/>.

37. Dorchei F, Heydari A, Kroneková Z et al. Postmodification with Polycations Enhances Key Properties of Alginate-Based Multicomponent Microcapsules. Biomacromolecules 2024; 25(7): 4118–4138. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.biomac.4c00222>.

38. Vertex Pharmaceuticals. Dostupné z WWW: https://clinicaltrials.vrtx.com/.

39. Ludwig B, Reichel A, Steffen A et al. Transplantation of human islets without immunosuppression. Proc Natl Acad Sci U S A 2013; 110(47): 19054–19058. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1317561110>.

40. Rokstad AM, Lacik I, de Vos P et al. Advances in biocompatibility and physico-chemical characterization of microspheres for cell encapsulation. Adv Drug Deliv Rev 2014; 67–68: 111–130. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2013.07.010>.