

La diabetes es una alteración metabólica de elevada incidencia: Su frecuencia aumenta en asociación con la edad. Desatendida genera notable morbilidad. El envejecimiento poblacional otorga interés cardinal al tratamiento de esta patología y una de las propuestas terapéuticas es el trasplante. El homotrasplante brinda resultados promisorios. La parvedad de donantes y la complejidad del procedimiento disminuyen su factibilidad. Se han propuesto diversos xenotrasplantes. Sucinta revisión del estado actual del asunto, en opinión de un experto.

Xenotrasplante de islotes pancreáticos en el tratamiento de la diabetes insulino dependiente (Minirevisión)

Pablo F. Argibay

Fellowship en Trasplantología, University of Iowa, USA. Formación en Trasplantología: University of Chicago/University of Pittsburgh (USA). Ex Director del Programa de Trasplante de Páncreas e Islotes del Hospital Italiano de Buenos Aires. Servicio de Cirugía General. Director del Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental y Profesor Titular de Medicina Molecular del Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires
pablo.argibay@hospitalitaliano.org.ar

Pocas enfermedades han tenido una solución terapéutica tan espectacular como la diabetes insulino dependiente (DBT 1). El descubrimiento de la insulina por Banting, Best y MacLeod en 1921 abrió la puerta de una de las terapias más exitosas del siglo pasado. A finales del siglo XX, el objetivo era lograr la normoglucemia con tratamientos intensivos de insulino terapia ¹. El tratamiento de la DBT1 persiste como tema de difícil solución si se consideran la cronicidad del tratamiento, la intensidad de los controles, las complicaciones ocasionadas por la hipoglucemia y las alteraciones vasculares generadas a pesar del adecuado control metabólico ².

Al menos en sus inicios, la enfermedad demuestra sólo la falla de una parte de un órgano (función endócrina del páncreas), por lo cual parece obvio que se plantee la solución a través del intento de reemplazo del órgano en cuestión (páncreas) o de la zona afectada (islotes de Langerhans). Los procedimientos trasplantológicos son los únicos capaces de satisfacer estas propuestas.

El trasplante de páncreas vascularizado es un procedimiento quirúrgico con más de veinte años de vigencia, completamente estandarizado y con excelentes resultados ³. La problemática que conlleva es su carácter de cirugía riesgosa y de alta complejidad que no carece de complicaciones, la implementación en general tardía y a menudo asociada al trasplante

de riñón y la franca discordancia entre cantidad de pacientes por trasplantar y la cantidad de donantes. El trasplante de páncreas aislado y en estadios tempranos de la enfermedad es un procedimiento cada vez más en boga. La escasez de donantes, sin embargo, es una limitante que no parece tener solución.

El trasplante de islotes pancreáticos, fuente de las células β afectadas en la DBT1, se ha presentado como una interesante opción terapéutica prácticamente antes que la del trasplante de páncreas entero. Sin embargo, durante gran parte del siglo XX no se obtuvieron resultados aceptables en términos de normoglucemia. El cambio se logró a través de la implementación del denominado protocolo de Edmonton que logró resultados promisorios: utiliza más de un donante, se inhibe el daño inflamatorio y por radicales libres y asocia un protocolo específico de inmunosupresión ⁴. El protocolo de Edmonton muestra dos problemas principales: requiere varios donantes y no se ha demostrado resultados equivalentes con el mismo protocolo en otros lugares del mundo.

En relación al alotrasplante de islotes (entre seres humanos), parecería que existen varias razones por las cuales al decir de un colega trasplantólogo “es el futuro y siempre lo será”. En primer lugar el número de islotes es bajo aún en las mejores condiciones de aislamiento. Los mejores sistemas de aislamiento no impiden daños mecánicos que disminuyen la eficien-

cia del islote en cuanto a secreción de insulina. La exposición de antígenos no expuestos en el páncreas vascularizado conlleva otros tipos de reacciones de rechazo. Las zonas de implante podrían no ser las más adecuadas ya que carecen del nicho biológico fisiológico del propio páncreas. La utilización de varios donantes hace el procedimiento mucho más impráctico en términos donantes/enfermos, que el trasplante vascularizado. Sin embargo, hay resultados que ameritan una oportunidad más para esta terapia. En este sentido el registro internacional de trasplante de islotes, menciona entre 4 y 5 años de insulino independencia para trasplante de islotes luego de un trasplante renal y para trasplante de islotes simultáneo a trasplante renal respectivamente ⁵.

Las dificultades tanto en el trasplante de páncreas vascularizado como en trasplante de islotes han llevado a la idea de utilizar otro tipo de estrategias de reemplazo biológico de la función pancreática.

Células madre ⁶

Células madre embrionarias: indudablemente pluripotenciales, pero limitadas en términos de contenedores éticas (proviene de embriones desechados) y aún de posibilidad de teratogenicidad ⁷.

Células madre de cordón umbilical: intermedias en maduración entre las del adulto y las embrionarias. No han demostrado pluripotencialidad, su número es escaso y no han demostrado eficacia terapéutica (normogluemia prolongada) en el tratamiento de DBT1. Existen algunos protocolos en marcha con resultados variables ⁸.

Células madre del adulto: en general provenientes de la médula ósea. No se ha probado su pluripotencialidad y no han demostrado eficacia terapéutica (normogluemia prolongada), en el tratamiento de DBT1. Existen al menos dos reportes de éxito terapéutico a corto y mediano plazo, asociados a régimen de inmunosupresores ⁹.

Células pluripotenciales inducidas: provienen de la diferenciación de fibroblastos adultos en células embrionarias. La diferenciación puede lograrse a través de agentes químicos o de vectores virales. Parecerían ser fuente interesante de células productoras de insulina. Sin embargo, tienen algunos problemas genéticos y aún no se han utilizado en protocolos clínicos ¹⁰. Diferenciación directa de células del adulto a células productoras de insulina ¹¹.

Xenotrasplante

Una de las terapias más atractivas para el reemplazo de la función de órganos y tejidos es la posibilidad de utilizar animales como donantes de órganos, células y tejidos para seres humanos. El xenotrasplante ha dado lugar a las fantasías terapéuticas más desmedi-

das así como a las fantasías empresariales más alocadas ¹². Desde finales del siglo XX, diversas compañías han intentado comercializar y tener los derechos terapéuticos de los más diversos productos "xeno": animales modificados genéticamente, procedimientos de regulación negativa de la inmunogenicidad, encapsulación de células y organoides, creación de órganos bioartificiales..., solo para mencionar algunos. Sin embargo, desde sus inicios, el xenotrasplante ha encontrado al menos tres barreras de diferente importancia.

Barrera inmunológica: los tejidos xenogéneos de los animales no primates presentan antígenos que son una novedad para nuestro sistema inmune, además de algunos más similares. Se supone que de ser factible en forma masiva el xenotrasplante, la fuente de órganos y tejidos no serán los primates más parecidos a los seres humanos, por su escasez en algunos casos y por el peligro de infecciones severas en otras. La primera barrera detectada fue la presencia de azúcares altamente antigénicos para el ser humano en el endotelio porcino (el animal preferido) que monta una respuesta innata denominada rechazo hipergudo mediado por anticuerpos naturales y complemento. Por otra parte la respuesta celular montada hacia el endotelio xenogéneo es cualitativamente y cuantitativamente diferente a la montada en el alo-trasplante. La posibilidad de generar animales modificados genéticamente ha hecho pensar en que estas barreras podrían ser derribadas con facilidad. Esta no es la situación actual, sobre todo en el trasplante de órganos vascularizados ¹³⁻¹⁴⁻¹⁵.

Barrera infectológica: las infecciones del animal al humano (zoonosis) serían evitables con condiciones especiales de crianza y nacimiento (animales SPF o gnotobióticos). Sin embargo, se ha reportado en cerdos la presencia de retrovirus endógenos (PERV: porcine endogenous retrovirus), capaces de infectar tejidos humanos en cultivo que serían sensibles al complemento. El riesgo latente de la incorporación de partículas retrovirales al genoma humano es la posibilidad de alteraciones génicas y tumores ¹⁶⁻¹⁸.

Barrera funcional: no está claro si los órganos porcinos en ambiente humano serían capaces de cumplir efectivamente las funciones requeridas. Parecería que esto no es problema en casos como el del trasplante de islotes pues la insulina porcina ha sido un recurso terapéutico durante años. Es dudoso, sin embargo, que órganos como el hígado puedan funcionar adecuadamente en un ambiente xenogéneo humano ¹⁹.

Barreras proteccionistas: Existen movimientos proteccionistas de los derechos del animal que se opo-

nen a estas terapias en diversas partes del mundo. El tema es escasamente relevante si se tiene en cuenta el sacrificio de millones de animales cada año con fines alimenticios ²⁰.

El xenotrasplante de islotes porcinos

Varios estudios preclínicos en modelos de trasplante de islotes porcinos a primates no humanos han demostrado la factibilidad del procedimiento así como la eficacia en términos de insulino independencia lograda por los animales tratados. Existe consenso respecto de la posibilidad de utilizar islotes porcinos como terapia en DBT1 siguiendo ciertas normativas internacionales, con independencia de que los modelos utilizados puedan o no ser cuestionados en términos de equivalencia con la DBT1 humana ²¹. Una condición necesaria es el adecuado desarrollo de estudios preclínicos que no solo muestren el comportamiento de los islotes porcinos en términos de secreción de insulina, sino también potenciales efectos adversos.

¿Por qué xenotrasplante de islotes?: La primera respuesta es básicamente “porque podrían realmente ser una fuente cuantitativamente adecuada de islotes para cubrir las necesidades en término de cantidad de pacientes con DBT1”.

Es necesario considerar la calidad del tejido por trasplantar. En las mejores condiciones de ablación de páncreas humano para aislamiento de islotes se trata de donantes cadavéricos en muerte encefálica con varias horas de reanimación y varias horas de isquemia posterior. Cuando se utilizan islotes porcinos, se los obtiene de animales perfectamente sanos, en condiciones hemodinámicas impecables y con un período de isquemia fría correspondiente al tiempo de aislamiento, usualmente un par de horas. Se ha sugerido que dado que el ataque al islote en la DBT1 es a través de un mecanismo autoinmune genéticamente condicionado, en islote porcino sería de alguna manera inmune a esta insulinitis ²². Sin embargo, a pesar de la inmunosupresión, actualmente es difícil que un xenoinjerto no genere respuesta, aunque sea inflamatoria, hasta una respuesta francamente de rechazo agudo e incluso crónica mediada por anticuerpos. Estudios recientes muestran que el epítipo α 1-3 Galactosa, generador del rechazo hiperagudo en xenotrasplante de órganos vascularizados, es igualmente importante como mecanismo de rechazo en xenotrasplante de islotes ²³. Existen estrategias de ingeniería genética para superar este obstáculo, pero es justo decir que los costos de estas manipulaciones harían de un trasplante extremadamente costoso de por sí algo tan oneroso como poco factible de aplicación en países en desarrollo. El encapsulamiento

de islotes y los páncreas bioartificiales son opciones para aislar a los islotes del sistema inmune (ver más adelante).

Los temores iniciales de infecciones por PERV, han dado origen al estudio de otros factores capaces de causar zoonosis del xenotrasplante. Los islotes porcinos podrían estar infectados con los siguientes virus ²⁴: Virus de la encefalomiocarditis (EMCV), Virus de la hepatitis E (HEV), Citomegalovirus porcino (PCMV), Herpes virus linfotrópico porcino (PLHV). Es obvio que los animales donantes tienen que estar adecuadamente estudiados en relación a estas virosis, por lo que se condiciona también el lugar de procedencia de los donantes. Parecería que la opción más factible sería la crianza en granjas especiales bajo condiciones especiales.

Cuestiones técnicas: El islote equivalente (IEQ), es una normalización volumétrica del tamaño de los islotes. No corresponde al número total de islotes trasplantados. Se estima que se necesitarían término medio 50.000 islotes equivalentes por Kg de peso del receptor para que fuera efectivo el tratamiento con islotes porcinos de acuerdo con la cantidad extrapolada de la prueba experimental que lograra normalizar la glucemia de primates no humanos diabéticos ²⁵.

En relación al tipo de islotes por trasplantar, estos pueden provenir de animales adultos o de fetos porcinos (clusters islote similares [ICCs]). La ablación del páncreas debería seguir las normas habituales en trasplantes de órganos humanos. Se ha mencionado la importancia del control de los animales potenciales donantes. Otro tópico es la vía de implante. Por el momento las opciones son la tradicional vía portal o la más segura del implante peritoneal (por punción o laparoscopia), ambas utilizadas en alotrasplante de islotes ²⁶⁻²⁷. Otra posibilidad es utilizar el implante en tejido celular subcutáneo. Parecería que para la protección inmunológica de los islotes xenogéneos los regímenes de inmunosupresión existentes en la actualidad son inapropiados en algunos casos y excesivos en otros. Al respecto, el encapsulamiento de los islotes parecería ser la opción más razonable, aunque no carente de problemas ²⁸⁻³⁰.

Encapsulación de islotes xenogéneos para el tratamiento de la diabetes

El concepto del encapsulamiento de los islotes (páncreas bioartificial o islotes bioartificiales), consiste en recubrir a los islotes con una membrana semipermeable. Esta, debe cumplir tres funciones: proteger contra el sistema inmune, mensurar la glucemia ambiental, secretar y volcar la insulina necesaria de acuerdo con los niveles sensados ³¹⁻³³.

El implante en tejido subcutáneo de islotes bioartificiales compuestos islotes porcinos macroencapsulados asociados con células de Sertoli como inmunomoduladoras, ha logrado la insulinoindendencia de algunos pacientes y la reducción de la dosis de la insulina en otros ³⁴. Dicho estudio ha generado controversias ³⁵.

Una aproximación diferente a la macroencapsulación es colocar pocos islotes en la cápsula protectora (microencapsulación). Los estudios experimentales muestran diversos resultados, inclinados hacia el optimismo ³⁶.

Desde el punto de vista clínico, se ha reportado que el xenotrasplante intraperitoneal (por vía laparoscópica), de islotes porcinos encapsulados en cápsulas de alginato (1.305.000 islotes equivalentes), ha logrado disminuir significativamente la dosis de insulina (sin alcanzar la insulinoindendencia), durante 49 semanas en un hombre de 41 años diabético insulino dependiente en los 18 años previos. A los nueve años (9,5 años), del trasplante se encontraron nódulos intraperitoneales compatibles con contenido insular ³⁷. Recientemente se han reportado mejoras funcionales (Péptido C, disminución de insulina) en cuatro pacientes trasplantados con islotes humanos microencapsulados ³⁸.

Conclusión: en 1993 visité a Anthony Sun en el Departamento de Fisiología de la Universidad de Toronto, Canadá. Entonces, un halo de misterio envolvía al laboratorio de encapsulamiento de islotes dirigido por el propio Sun. Se hablaba de patentes, de revolución clínica, de nuevos equipos que generaban microcápsulas totalmente biocompatibles..., en fin, se estaba preparando lo que a mi entender sería el primer estudio preclínico controlado de xenotrasplante de islotes microencapsulados en primates no humanos. En 1996 el grupo de Sun publicó los resultados del trasplante intraperitoneal de islotes de cerdo microencapsulados en 9 macacos espontáneamente diabéticos. Siete de ellos lograron la insulinoindendencia por más de 4 meses y hasta 804 días ³⁹. A partir de esa publicación se generó un optimismo desmesurado en los grupos xenotrasplatólogos y de islotes. Se pensó, que la cura de la diabetes a través del xenotrasplante estaba “a la vuelta de la esquina”.

Es verdad que se han reportado resultados más que anecdóticos del éxito del trasplante de islotes xenogéneos en humanos durante más de dos décadas. Sin embargo, parecería que el xenotrasplante de islotes no ha logrado encontrar un lugar entre las prácticas corrientes para tratar pacientes diabéticos desde las terapias intensificadas con insulina, hasta el tras-

plante de páncreas vascularizado. Desde el optimismo, la investigación continúa y diversos grupos trabajan a nivel experimental y clínico en esta promesa terapéutica ⁴⁰. No menor es el desarrollo comercial que las tecnologías implicadas en el encapsulamiento de islotes han desarrollado ⁴¹. La esperanza no se agota.

BIBLIOGRAFÍA

1. Edelman SV. Importance of glucose control. *Med Clin North Am.* 1998 Jul;82(4):665-87.
2. Frier BM. Morbidity of hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004 Sep;65 Suppl 1:S47-52.
3. Gruessner AC. 2011 update on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud.* 2011 Spring;8(1):6-16.
4. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbitt 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;343: 230-8.
5. Fuente: International Islet Transplantation Registry (<http://www.med.uni-giessen.de/itr>).
6. Li L, Gu W, Zhu D. Novel therapy for type 1 diabetes: autologous hematopoietic stem cell transplantation. *J Diabetes.* 2012 Dec;4(4):332-7.
7. Bose B, Shenoy SP, Konda S, Wangikar P. Human embryonic stem cell differentiation into insulin secreting β -cells for diabetes. *Cell Biol Int.* 2012 Nov 1;36(11):1013-20.
8. Ende N, Chen R, Reddi AS. Transplantation of human umbilical cord blood cells improves glycemia and glomerular hypertrophy in type 2 diabetic mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 Aug 13;321(1):168-71.
9. Couri CE, Oliveira MC, Stracieri AB et al. C-peptide levels and insulin independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA.* 2009 Apr 15;301(15):1573-9.
10. Soejitno A, Prayudi PK. The prospect of induced pluripotent stem cells for diabetes mellitus treatment. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2011 Oct;2(5):197-210.
11. Pereyra-Bonnet, F; Gimeno, Ielpi, M. Cardozo A., Loresi, M. Gimenez, C.; Litwak, L.; Argibay, P.M. Argibay, P. et al. Early Events of Transdifferentiation of Skin Fibroblasts From Type 1 Diabetes Patients Into Pancreatic-Lineage Specific Markers Expressing-Cells Induced Only With Drug-Based Treatment. *Diabetes* (enviado 2012).
12. Cooper DK, Gollackner B, Knosalla C, Teranishi K. Xenotransplantation-, how far have we come? *Transpl Immunol.* 2002;9:251-6.
13. Galili U. Discovery of the natural anti-Gal antibody and its past and future relevance to medicine Xenotransplantation. 2013 Apr 12. (Epub).
14. Galili U. The alpha-gal epitope and the anti-Gal antibody in xenotransplantation and in cancer immunotherapy. *Immunol Cell Biol.* 2005 Dec;83(6):674-86.
15. Gollackner B, Knosalla C et al. Pig kidney transplantation in baboons treated intravenously with a bovine serum albumin-Galalpha1-3Gal conjugate. *Xenotransplantation.* 2003 Nov;10(6):606-14.
16. Bittmann I, Mihica D, Plesker R, Denner J. Expression of porcine endogenous retroviruses (PERV) in different organs of a pig. *Virology.* 2012 Nov 25;433(2):329-36.
17. Denner J, Tönjes RR. Infection barriers to successful xenotransplantation focusing on porcine endogenous retroviruses. *Clin Microbiol Rev.* 2012 Apr;25(2):318-43.
18. Denner J, Schuurman HJ, Patience C. The International Xenotransplantation Association consensus statement on conditions for undertaking clinical trials of porcine islet products in type 1 diabetes- chapter 5: Strategies to prevent transmission of porcine endogenous retroviruses. *Xenotransplantation.* 2009 Jul-Aug;16(4):239-48.
19. Mercer D, Tang M, Marino IR et al. Changes in biliary (high-molecular-mass) and liver isoforms of alkaline phosphatase after baboon-to-human liver transplantation. *Clin Chem.* 1994 Jul;40(7 Pt 1):1335-9.
20. Jorqui-Azofra M, Romeo-Casabona CM. Some ethical aspects of xenotransplantation in light of the proposed European directive on the

- protection of animals used for scientific purposes. *Transplant Proc.* 2010 Jul-Aug;42(6):2122-5.
21. Hering BJ, Cooper DKC et al. The International Xenotransplantation Association consensus statement on conditions for undertaking clinical trials of porcine islet products in type 1 diabetes— Executive summary. *Xenotransplantation.* 2009; 16:196–202.
 22. Koulmanda M, Qipo A et al. Pig islet xenografts are resistant to autoimmune destruction by non-obese diabetic recipients after anti-CD4 treatment. *Xenotransplantation.* 2003;10(2):178–84.
 23. Thompson P, Badella IR et al. Islet Xenotransplantation Using Gal-Deficient Neonatal Donors Improves Engraftment and Function. *American Journal of Transplantation* 2011; 11: 2593–2602.
 24. Abrahamte JE, Martins K, et al. Microbiological safety of porcine islets: comparison with source pig. *Xenotransplantation* 2011: 18: 88–93.
 25. van der Windt DJ, Bottino R et al. Long-term controlled normoglycemia in diabetic non-human primates after transplantation with hCD46 transgenic porcine islets. *Am J Transplant.* 2009;12:2716–26.
 26. Hyon SH, Ceballos MC, Barbich M, Groppa R, Grosebacher L, Vieiro MM, Barcan L, Algranati S, Litwak L, Argibay PF. Effect of the embolization of completely unpurified islets on portal vein pressure and hepatic biochemistry in clinical practice. *Cell Transplant.* 2004;13(1):61-5.
 27. Laparoscopic cholecystectomy and islet cell transplantation in a type I diabetic patient. Hyon SH, Pekolj J, Barbich M, Giudice C, Litwak L, Groppa R, Mattera J, Argibay P. *Transplant Proc.* 1997 Jun;29(4):2089-90.
 28. Weir GC. Islet encapsulation: advances and obstacles. *Diabetologia.* 2013 Jul;56(7):1458-61.
 29. Souza YE, Chaib E et al. Islet transplantation in rodents. Do encapsulated islets really work? *Arq Gastroenterol.* 2011 Apr-Jun;48(2):146-52.
 30. Duvivier-Kali VF, Omer A, Parent RJ et al. Complete protection of islets against allojection and autoimmunity by a simple barium-alginate membrane. *Diabetes.* 2001 Aug;50(8):1698-705.
 31. de Vos P, Hamel AF, Tatkiewicz K. Considerations for successful transplantation of encapsulated pancreatic islets. *Diabetologia.* 2002 Feb;45(2):159-73.
 32. Kizilel S, Garfinkel M, Opara E. The bioartificial pancreas: progress and challenges. *Diabetes Technol Ther.* 2005 Dec;7(6):968-85.
 33. Fort A, Fort N et al. Biohybrid devices and encapsulation technologies for engineering a bioartificial pancreas. *Cell Transplant.* 2008;17(9):997-1003.
 34. Valdés-González RA, Dorantes LM et al. Xenotransplantation of porcine neonatal islets of Langerhans and Sertoli cells: a 4-year study. *Eur J Endocrinol.* 2005 Sep;153(3):419-27.
 35. Sykes M, Cozzi E. Xenotransplantation of pig islets into Mexican children: were the fundamental ethical requirements to proceed with such a study really met? *Eur J Endocrinol.* 2006 Jun;154(6):921-2; author reply 923
 36. Omer A, Duvivier-Kali VF et al. Survival and maturation of microencapsulated porcine neonatal pancreatic cell clusters transplanted into immunocompetent diabetic mice. *Diabetes.* 2003 Jan;52(1):69-75.
 37. Elliott RB, Escobar L et al. Live encapsulated porcine islets from a type 1 diabetic patient 9.5 yr after xenotransplantation. *Xenotransplantation.* 2007 Mar;14(2):157-61.
 38. Basta G, Montanucci P 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 Nov;34(11):2406-9. doi: 10.2337/dc11-0731. Epub 2011 Sep 16
 39. Sun Y, Ma X, Zhou D, et al. Normalization of diabetes in spontaneously diabetic cynomolgus monkeys by xenografts of microencapsulated porcine islets without immunosuppression. *J Clin Invest.* 1996 Sep 15;98(6):1417-22
 40. Dufrane D, Gianello P. Macro- or microencapsulation of pig islets to cure type 1 diabetes. *World J Gastroenterol.* 2012 Dec 21;18(47):6885-93.
 41. Al menos existen dos compañías que desarrollan tecnologías relacionadas al encapsulamiento de islotes con fines comerciales: Empresa: Living Cell Technologies (LTC). Producto: DIABECCELL® Etapa de desarrollo: estudios clínicos en Rusia, Nueva Zelanda y Argentina. Empresa: Islet Sciences. Producto: Microencapsulación.