

Реалії сучасної клітинної терапії: отримання та трансплантація клітин підшлункової залози

Т. Л. Можина¹, Н. В. Бєляєва²

¹Центр здорового серця доктора Крахмалової, Харків, Україна

²Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, Миколаїв, Україна

Ключові слова: цукровий діабет, клітинна терапія, аlogenна трансплантація клітин, системи доставки клітин, Лантидра

Цукровий діабет (ЦД) визнаний серйозним викликом для глобальної системи охорони здоров'я у зв'язку зі стрімким зростанням його поширеності, ЦД-асоційованої захворюваності, інвалідності та смертності [6, 21]. Міжнародна діабетична федерація (International Diabetic Federation – IDF), зазначаючи, що в 2021 р. ЦД у світі було виявлено у 537 млн осіб, прогнозує подальше зростання поширеності цього захворювання на 12,2% у 2045 р. та ураження 783,2 млн людей [17]. Протягом 2021–2045 р. представники IDF очікують найбільше зростання поширеності ЦД в країнах із середнім рівнем доходу (21,1%) порівняно з державами з високим (12,2%) та низьким (11,9%) рівнем доходу [17]. У довгостроковій перспективі поганий контроль глікемії на тлі ЦД спричинятиме розвиток мікро- та макросудинних ускладнень з виникненням кардіопатії, невропатії, ретинопатії та нефропатії [6, 23].

Основою лікування пацієнтів із ЦД 1-го типу, виникнення якого обумовлено аутоімунним руйнуванням β-клітин підшлункової залози (ПЗ) та неможливістю організму синтезувати інсулін, ґрунтується на екзогенному введенні інсуліну. Хворі на ЦД 2-го типу з часом також можуть мати потребу у введенні інсуліну у зв'язку з прогресуванням інсулінорезистентності, зниженням секреції інсуліну внаслідок дисфункції β-клітин ПЗ, що прогресує. Незважаючи на значні переваги інсулінотерапії, ін'єкції інсуліну допомагають зменшити вираженість симптомів захворювання, іноді недосконало контролюючи рівень глікемії. Лабільний перебіг ЦД на тлі інсулінотерапії з частими коливаннями рівня глюкози в крові провокує розвиток як хронічних ускладнень, включаючи термінальну ниркову недостатність, так і гострих станів – небезпечних для життя епізодів гіпоглікемії [23].

У якості альтернативи звичайній інсулінотерапії раніше намагалися виконувати трансплантацію ПЗ, але трансплантація цілого органу супроводжується кількома проблемами, включаючи обмежену доступність, відторгнення, судинні ускладнення,

необхідність довічного застосування імуносупресивних препаратів, боротьбу з наслідками імуносупресії. Тому останнім часом дослідження зосереджені на клітинній терапії, яка передбачає введення хворим аутологічного (власного) або аlogenного (донорського) клітинного матеріалу. Саме ця галузь набуває стрімкого розвитку: обсяг світового ринку клітинної терапії у 2023 р. становив 14,52 млрд дол. США та, за прогнозами, протягом 2024–2033 рр. зросте на 20,9% і становитиме у 2033 р. 97 млрд дол. [21].

Клітинна терапія при ЦД

Клітинну терапію при ЦД можна умовно поділити на дві великі зони: власне отримання клітинного матеріалу та його наступне введення з забезпеченням виживання та функціонування в організмі людини.

Клітини для трансплантації: які є ефективними та безпечними?

Клітинна терапія у пацієнтів із ЦД передбачає застосування стовбурових (мезенхімальних, ембріональних) та нестовбурових (клітини кісткового мозку) клітин, які дозволяють відновити імунну толерантність та зберегти функцію β-клітин (рис. 1) [4]. Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) цінують за їх здатність диференціюватися в різні типи клітин (кісткові, хрящові, м'язові та жирові), можливість отримання МСК з різноманітних тканин, включаючи кістковий мозок, жир, пуповину. Ембріональні стовбурові клітини (ЕСК) одержують з ембріонів на дуже ранніх етапах розвитку. Ці клітини є плюрипотентними та здатні трансформуватися майже в будь-який тип клітин людського організму. Однак їх використання часто є предметом етичних суперечок через загибель ембріону після забору ЕСК та декілька особливостей плюрипотентних клітин: вони не здатні уникати впливу імунної системи, тобто є імуногенними, та, вірогідно, терато- та онкогенними [7].

МСК, на відміну від ЕСК, уникають імунологічних реакцій, а генні маніпуляції з ними не супроводжуються виникненням будь-яких

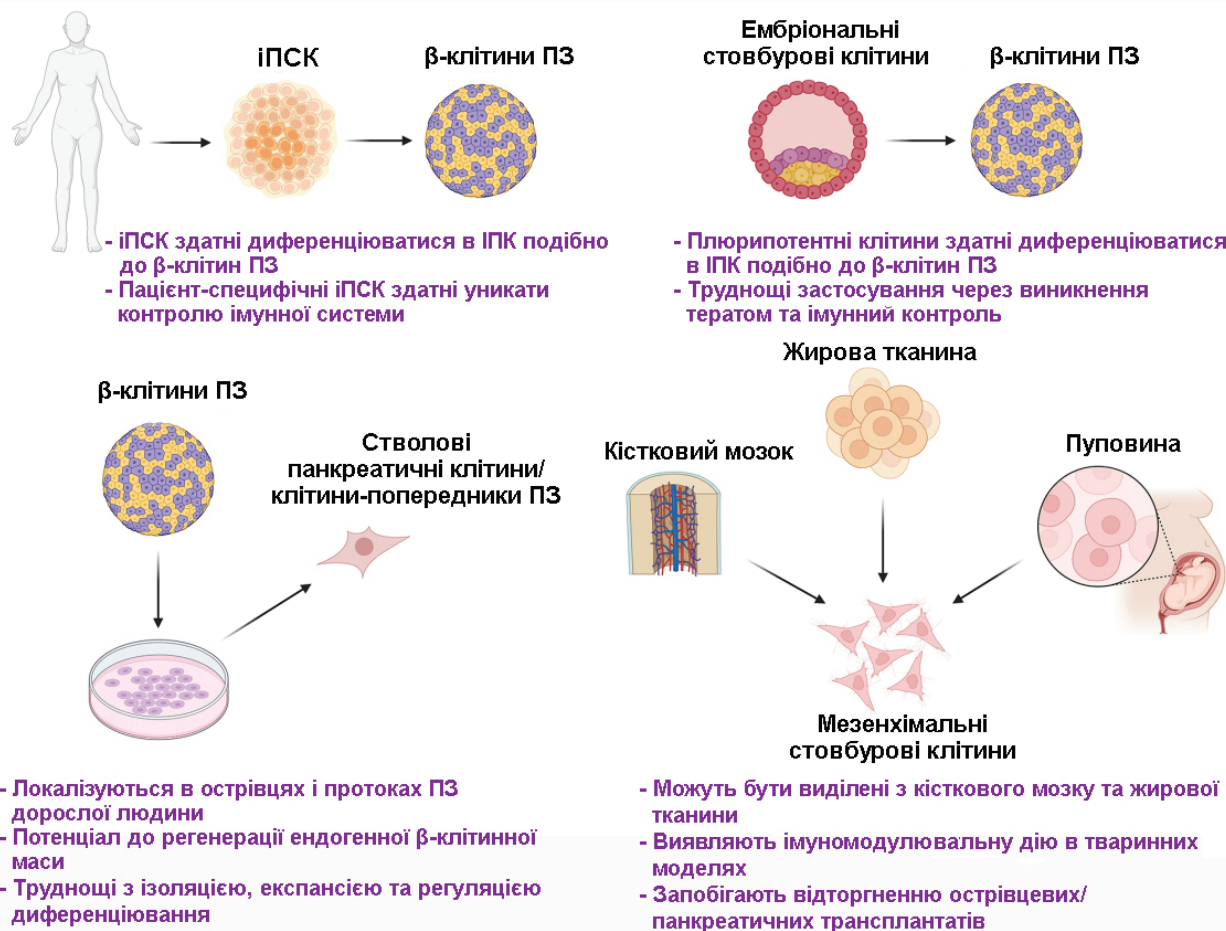


Рис. 1. Потенційні джерела стовбурових клітин для лікування пацієнтів із ЦД [14]. іПСК — індукована плюрипотентна стовбура клітина; іПК — інсулін-продукувальна клітина.

непередбачуваних ускладнень, у тому числі розвитком пухлин внаслідок злоякісної трансформації [8]. Крім того, МСК можна отримати з різних тканин організму. Шляхом спрямованої диференціації МСК одержують інсулін-продукувальні клітини (іПК). Трансплантація іПК, отриманих із МСК, асоціюється з приглушеною алогенною відповіддю, яка, з одного боку, не порушує їх функціональної активності, а з іншого, сприяє виживаності трансплантату [7].

Уже накопичено достатню кількість клінічних досліджень, які дозволяють провести метааналіз ефективності клітинної терапії при ЦД. Один з перших метааналізів, заснований на даних 21 клінічного дослідження (серед яких 10 випробувань (n=226) було проведено в когорті хворих на ЦД 1-го типу, 11 (n=386) — за участю пацієнтів із ЦД 2-го типу), довів, що введення стовбурових клітин забезпечило покращення вмісту С-пептиду (середня різниця (СР) 0,41; 95% довірчій інтервал (ДІ) 0,06–0,76) та глікозильованого гемоглобіну (HbA1c; СР -3,46; 95% ДІ від -6,01 до -0,91) у хворих на ЦД 1-го типу [24]. Терапія стовбуровими клітинами при ЦД 2-го типу також сприяла зростанню рівня С-пептиду (СР 0,33; 95% ДІ 0,07–0,59), зниженню HbA1c (СР -0,87; 95% ДІ від -1,37 до -0,37) та потреби в інсуліні (СР -35,76; 95% ДІ від -40,47 до -31,04) [24]. Трансплантація хворим на ЦД 2-го типу МСК асоціювалася зі зниженням рівня HbA1c та потреби в інсуліні, тоді як введення мононуклеарних клітин кісткового мозку

забезпечило зменшення потреби в інсуліні та зростання рівня С-пептиду [24].

В іншому метааналізі, у якому аналізували тільки дані рандомізованих контрольованих досліджень (7 випробувань; n=413), зафіксовано зниження рівня HbA1c у хворих, яким було виконано трансплантацію МСК (СР -1,32; 95% ДІ від -2,06 до -0,57; p<0,01), але без достовірного впливу на рівень С-пептиду та частоту виникнення побічних реакцій [9]. На підставі отриманих даних зроблено висновок: «Терапія МСК може бути ефективним і безпечним методом лікування хворих на ЦД» [9].

У нещодавно опублікованій роботі, заснованій на аналізі даних 13 клінічних випробувань (n=302), доведено, що трансплантація МСК асоційована з тенденцією до зниження середнього рівня глікемії натще (СР 1,78; 95% ДІ від -1,02 до 4,58; p=0,212), вірогідним зменшенням HbA1c порівняно з вихідним рівнем (СР 0,95; 95% ДІ 0,33–1,57; p 0,003<0,05), зниженням потреби в інсуліні (СР 0,19; 95% ДІ 0,07–0,31; p 0,002<0,05), деяким зростанням рівня С-пептиду натще (СР -0,02; 95% ДІ -0,07 до 0,02) у хворих на ЦД 1-го та 2-го типу без явних побічних ефектів [8].

Доставка та імплантація стовбурових клітин

Наступним важливим етапом клітинної терапії є доставка стовбурових клітин та забезпечення їх належного функціонування протягом якомога більшого часу, бажано без системної імуносупресії та виникнення ускладнень імуносупресивної терапії [18, 23].

Перші спроби застосування клітинної терапії при ЦД були пов'язані з інфузією острівців ПЗ у ворітну вену печінки та обов'язковим призначенням імуносупресивних препаратів з метою попередження відторгнення клітинного трансплантата. Обмежений запас острівців ПЗ та побічні ефекти імуносупресантів, пов'язані, переважно, з підвищенням ризику розвитку неоплазій та супутніх інфекцій, значно стримували застосування цього різновиду клітинної терапії. Подолати зазначені недоліки вчені змогли за допомогою плюрипотентних стовбурових клітин (МСК, ЕСК), а також їх розміщення в спеціальних мікрокапсулах. Зазначена стратегія отримала назву «система доставки клітин» (cell delivery systems, СДК) та використовується вже понад 40 років [19, 23]. Із часом виробництво СДК вдосконалювалося: мікрокапсули почали розміщувати в різних каркасах, покривати різноманітними гелями. Таким чином отримано різноманітні макро- та мікропристрої, які забезпечують васкуляризацію та захист інкапсульованих β-клітин від імунного нагляду (рис. 2). Імплантування клітин у м'язи, підшкірну жирову клітковину, а також інші менш імуногенні ділянки порівняно з великим та малим сальником, дозволило покращити результативність клітинної терапії. Залежно від застосованих технологій розрізняють гідрогелеві, полімерні та змішані СДК (рис. 2) [18, 19].

СДК за допомогою біологічних пристроїв та технології мікрокапсулювання: апробовані в клінічних дослідженнях

Альгінатні мікрокапсули

Застосування альгінату, аніонного полісахариду з різних видів водоростей, дозволило створити мікрокапсули з особливими фізико-хімічними властивостями, завдяки яким забезпечується захист трансплантованих β-клітин. Альгінатні мікрокапсули стали першими СДК: їх використання дозволило трансплантувати 15 000 острівців ПЗ

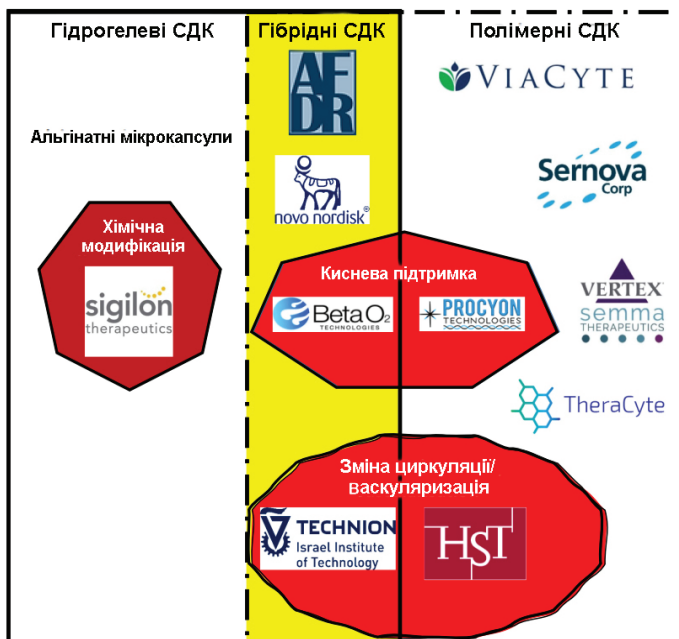


Рис. 2. Сучасні технології СДК для лікування пацієнтів із ЦД [3]. AFDR — Австралійський фонд дослідження діабету; HST — медичні науки та технології в Гарварді.

(еквівалент панкреатичні острівці/кг) у порожничу очеревину пацієнтам, які раніше перенесли трансплантацію та приймали імуносупресанти. Трансплантовані людські острівці ПЗ виробляли інсулін, і реципієнти не залежали від введення екзогенного інсуліну майже 9 міс [16]. Однак у подальших клінічних випробуваннях не вдалося досягти таких самих результатів без супутньої імуносупресії. Недостатнє очищення альгінату та наявність у ньому білків, поліфенолів, ендотоксинів може погіршити виживаність трансплантата.

Інший терапевтичний підхід передбачає інкапсуляцію панкреатичних острівців разом з МСК та безклітинним панкреатичним екстрацелюлярним матриксом, який підтримує ріст та функціонування острівців. Згідно з цією методикою введення альгінату натрію та гіалуринової кислоти сприяє синтезу колагену, загоєнню ран, тоді як оптимальне перенесення води та кисню досягається за використання 3D пористих мембран. Гідрогель прискорює реепітелізацію, зменшує вираженість запалення [7].

Пристрій Encaptra® від компанії ViaCyte

На противагу методам мікрокапсулювання компанією ViaCyte розроблено метод СДК «напівпроникних мішечків» під назвою Encaptra, який імплантують підшкірно [20]. Encaptra містить клітини-попередники ПЗ, отримані з ЕСК, які здатні диференціюватися в зрілі β-клітини та нормалізувати рівень глікемії [10]. У першому дослідженні, проведеному в 2014 р., пристрій VC-01 або PEC-Encap імплантували хворим на ЦД 1-го типу без призначення імуносупресивних засобів. Дослідження підтвердило безпечність пристрою, але пізніше констатували розвиток гіпоксія-індукованого некрозу клітин [13]. Наступна модифікація цього пристрою під назвою «VC02» має більший розмір пор, що, з одного боку, полегшує васкуляризацію, а з іншого — нівелює імуноізолювальний ефект (рис. 3). Зазначені зміни сприяли зниженню потреби в інсуліні у більшості учасників дослідження протягом одного року [20]. З метою зниження імуногенності та усунення необхідності в прийомі імунодепресантів ViaCyte вирішила використовувати спінений політетрафторетилен, якому притаманні одразу імуноізолювальні та проангіогенні властивості [3].

Напівпроникний пристрій від Semma Therapeutics

Компанія Semma Therapeutics визнана піонером у використанні повністю диференційованих стовбурових клітин, отриманих з кластерів острівців ПЗ у клінічних дослідженнях. Виробник планує

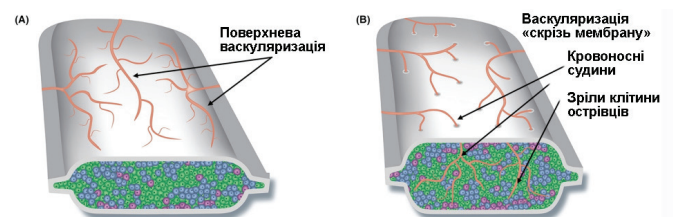


Рис. 3. Пристрої ViaCyte PEC-Encap (A) та ViaCyte PEC-Direct (B) [3].

розміщувати клітини всередині пристрою та імплантувати його підшкірно. Пристрій складається з двох напівпроникних полівініліденфторидних мембран, між якими вводяться стовбурові клітини. З метою підсилення васкуляризації по всьому пристрою розташовані міжмембранні канали. Одна з головних характеристик пристрою полягає в тому, що молекулярно-масова межа відсікання становить ≈ 500 кДа [23], а це означає, що імунні клітини та антитіла класу IgM не здатні проникати всередину пристрою, тоді як антитіла IgG з молекулярною масою ≤ 150 кДа та цитокіни можуть проходити крізь мембрану. Незважаючи на часткову імуногенність, імплантовані клітини виробляли інсулін протягом 80 днів [3]. Наступна модифікація цього пристрою сприяла покращенню рівня С-пептиду та глікемічного контролю протягом 90 днів [19].

Пристрій β Air від компанії Beta O₂

Пристрій β Air відрізняється від інших СДК тим, що не тільки містить клітини в імуноізолювальному режимі, але й безперервно постачає екзогенний кисень для імплантованих β -клітин, забезпечуючи їх метаболічні потреби (рис. 4). Клітини, які розміщені в плоский альгінат-вмісній плиті з гіалуроновою кислотою, відокремлені від зовнішнього середовища напівпроникною гідрофільною мембраною з політетрафторетиленом, розмір пор якої становить 0,4 мкм [3]. Саме цей комплекс альгінату з мембраною забезпечує часткову імуноізоляцію імплантованих β -клітин. Противники методики β Air припускають, що постійна залежність від кисню асоційована з високим ризиком інфікування, незважаючи на оптимізацію виживання інкапсульованих острівців [3].

Пристрій Cell Pouch від компанії Sernova

Ще один пристрій, який використовувався в клінічних випробуваннях для лікування пацієнтів із ЦД 1-го типу, відомий під назвою Cell Pouch («клітинний мішечок»), який презентує компанія Sernova (рис. 4). Cell Pouch являє собою комбіновану методику, що передбачає використання острівцевих клітин, вирощених поза організмом реципієнта, та застосування «вбудованого» пристрою для їх зберігання та доставки, власне, того самого «мішечка» [15]. Імплантація Cell Pouch відбувається у два етапи з інтервалом у декілька тижнів: спочатку під загальною анестезією аксесуар вживлюється під шкіру в ділянці живота. На приживлення імплантату з ангиогенезом потрібно 3 тижні. Після досягнення максимальної спорідненості з організмом пацієнту проводять 2-й етап: пересаджують кілька тисяч острівцевих клітин *in situ*. Зовнішня оболонка Cell Pouch містить тонкі пори, через які з часом проростають капіляри; всередині передбачені мікротрубочки, які стають місцем з ідеальними умовами для приживлення острівцевих клітин [2].

Cell Pouch, площа якого є меншою за таку візитної картки, а товщина становить усього декілька міліметрів, можна згорнути та помістити у підшкірно-жирову клітковину живота. Після імплантації пристрій розгортають та приблизно через три тижні заповнюють стовбуровими клітинами. «Навколо цих клітин продовжуватимуть рости тканини, їх

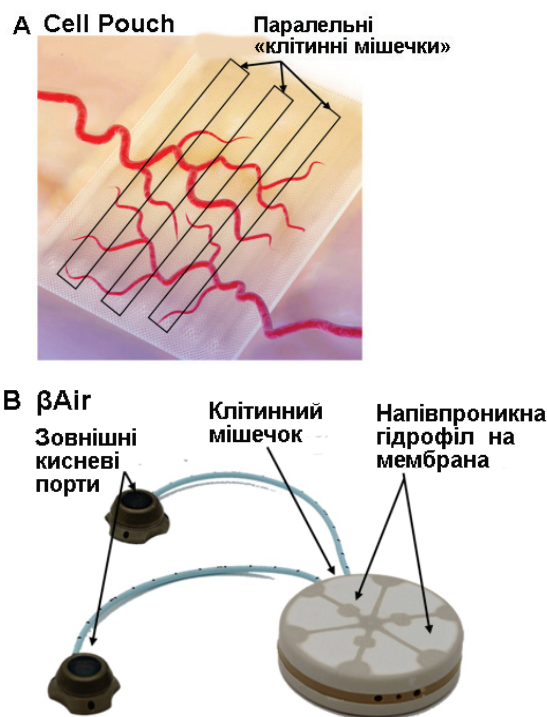


Рис. 4. Пристрої Cell Pouch™ (A) та β Air (B) [3].

живитимуть кровоносні судини, а ІПК будуть знаходитися в органоподібному середовищі», — стверджують представники компанії Sernova. Таким чином, «клітинний мішечок» практично трансформується в орган, який генерує дефіцитний інсулін; безумовно, Cell Pouch не можна назвати повноцінною або автономною ПЗ, однак цей пристрій не слід вважати цілком чужорідним тілом, яке буде атаковане імунною системою [2]. Виробник вважає, що Cell Pouch зможе функціонувати впродовж необмеженого часу, тому що пристрій виготовляють зі спеціального нейтрального стабільного полімеру, який не має деградувати. У клінічному дослідженні доведено, що імплантація Cell Pouch сприяє стимуляції синтезу С-пептиду протягом 9 міс, зниженню рівня HbA1c з 10,6% до 7,6%, зменшенню добової дози екзогенного інсуліну з 49 ОД до 28 ОД [15]. Зараз компанія Sernova працює над можливістю позбавлення пацієнтів від пожиттєвого прийому імуносупресантів завдяки розміщенню β -клітин в гідрогелевих капсулах та їх «маскуванню» від імунної системи хазяїна.

Shielded Living Therapeutics від компанії Sigilon Therapeutics

Ще одна перспективна технологія, яка використовується в клінічних дослідженнях, має назву «екранована сфера» Shielded Living Therapeutics (рис. 5). Клітинні лінії людини, відібрані за критеріями безпеки, довговічності, ефективності та масштабованості, вводять у сфери діаметром 1,5 мм. Сфери складаються із зовнішнього альгінат-вмісного шару, модифікованого хімічною речовиною триазолтіоморфоліну діоксидом, який запобігає розвитку імунної відповіді та фіброзу, забезпечує приплив поживних речовин, а також внутрішнього шару, що забезпечує життєздатність та продуктивність клітин [25].

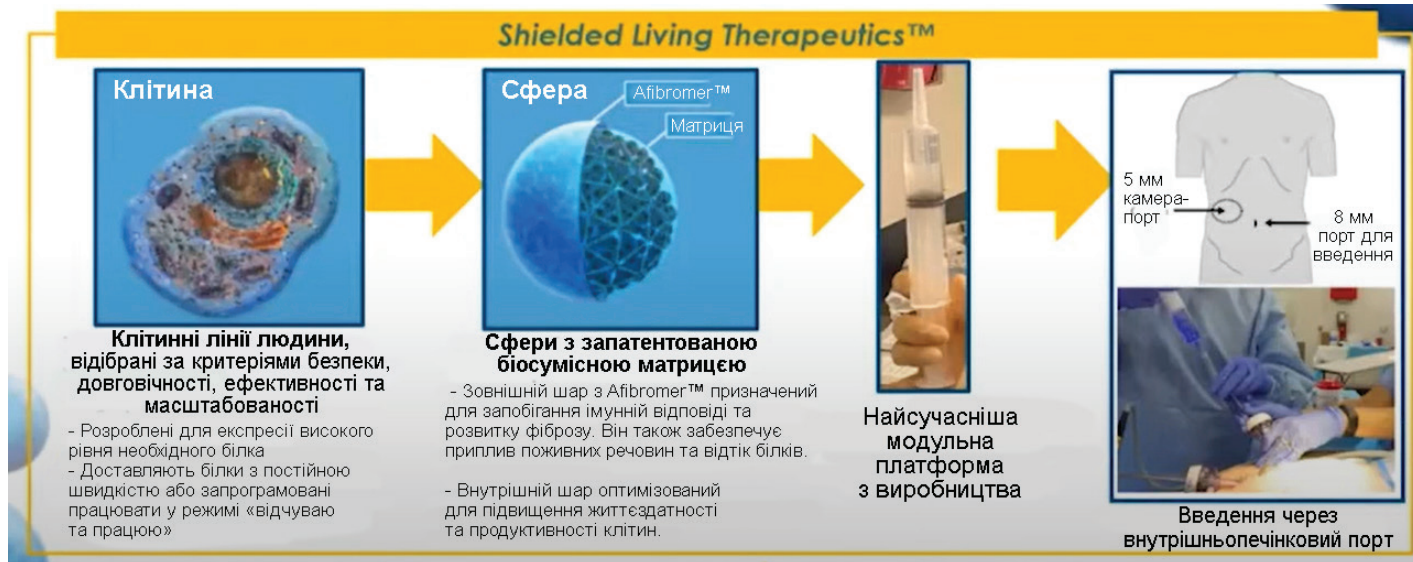


Рис. 5. Пристрій Shielded living therapeutics [25].

Доклінічні дослідження показали, що острівцеві трансплантати мишей, інкапсульовані в цих сферах, підтримували нормоглікемію протягом 6 міс. Платформа Shielded Living Therapeutics використовувалася в лікуванні хворих на гемофілію, але дослідження було призупинено достроково через виникнення у одного з реципієнтів надзвичайно великої кількості антитіл, вірогідно, через використання нового типу покриття із застосуванням триазолтіоморфоліну діоксиду. Зараз вирішуються питання безпеки цієї речовини перед використанням Shielded Living Therapeutics у терапії осіб із ЦД [25].

СДК у доклінічних дослідженнях

Пристрій TheraCyte™ від компанії TheraCyte

Пристрій TheraCyte, як і більшість інших СДК, призначений для захисту трансплантованих клітин від імунної атаки та посилення неоваскуляризації. Він має плоску прямокутну форму з довжиною 4 см, шириною 1 см, покритий 3 шарами [11]. Зовнішній шар виготовлений з ткани поліефірної сітки, яка забезпечує фізичний захист. Середній та внутрішній шари зроблені з політетрафторетиленових мембран, які мають імуноізоляційні та проангіогенні властивості. Середній шар з розміром пор 5 мкм підтримує васкуляризацію, тоді як внутрішній з набагато меншим розміром пор (0,4 мкм) забезпечує імунний захист. Пристрій засівається людськими β-клітинами та імплантується підшкірно імунодефіцитним гризунам, мавпам, свиням із ЦД; його застосування сприяло нормалізації рівня глікемії, а тривалість виживання і функціонування β-клітин у макак-резусів становила 12 міс. TheraCyte ще не використовували у людей через фіброзну реакцію організму на нього з наступною загибеллю імплантованих клітин [3].

Пристрій для оксигенації клітин від компанії Procyon Technologies

Компанія Procyon Technologies, слідуючи стратегії свого конкурента — фірми **Beta O₂**, розробила пристрій для доставки кисню в клітини. Цей мініатюрний електрохімічний генератор кисню можна носити на руці як браслет (рис. 6), він генерує та подає кисень до клітинних кластерів через трубку, яка

з'єднує генератор з клітинною камерою. Дослідники компанії планують використовувати його як постійне джерело кисню для імплантованих β-клітин, розміщених у пристрої TheraCyte [12]. Одним з недоліків цього пристрою є те, що імплантат має знаходитися в безпосередній близькості до браслету; ця особливість обмежує об'єм імплантату та впливає на рухи руки. У зв'язку із цим наступною метою компанії є мінімізація розміру кисневого генератора до величини, придатної для імплантації. Вважають, що така стратегія покращить життєздатність клітин та знизить ризик гіпоксичного некрозу.

Пристрій для інкапсуляції нановолокон з електроформуванням (прядінням) від Novo Nordisk

Компанія Ново Нордиск добре відома як лікарям, так і хворим завдяки інноваційним розробкам новітніх інсулінів та шприц-ручок для їх введення. Учені Ново Нордиск також розробили 3D друковані клітинні каркаси та альгінатні гідрогелі без попередньої васкуляризації. За допомогою електроформування створено трубчасті каркаси з термопластичного кремнійполікарбонат-уретану; діаметр цих каркасів становить 0,5–3 мм, розмір волокон та пор, відповідно, — ~0,27 мкм та ~1 мкм (рис. 7). Спочатку кластери β-клітин диспергують у розчині альгінату, потім вводять в центр циліндричних каркасів (1250 кластерів/каркас) та зшивають за допомогою розчину CaCl₂. Підшкірна імплантація пристрою імунодефіцитним та імунокомпетентним мишам із ЦД сприяла нормалізації рівня глікемії протягом перших кількох тижнів. В імунодефіцитних мишей рівень глікемії залишався нормальним протягом 120 днів, тоді як у імунокомпетентних особин він залишався в межах нормативних значень протягом 60 днів. Зараз тривають роботи з масштабування пристрою для використання у собак.

Лантидра від компанії CellTrans Inc — лідер клітинної терапії при ЦД

Незважаючи на наявність та розробку великої кількості пристроїв для трансплантації клітин ПЗ, найбільш грандіозне просування серед засобів

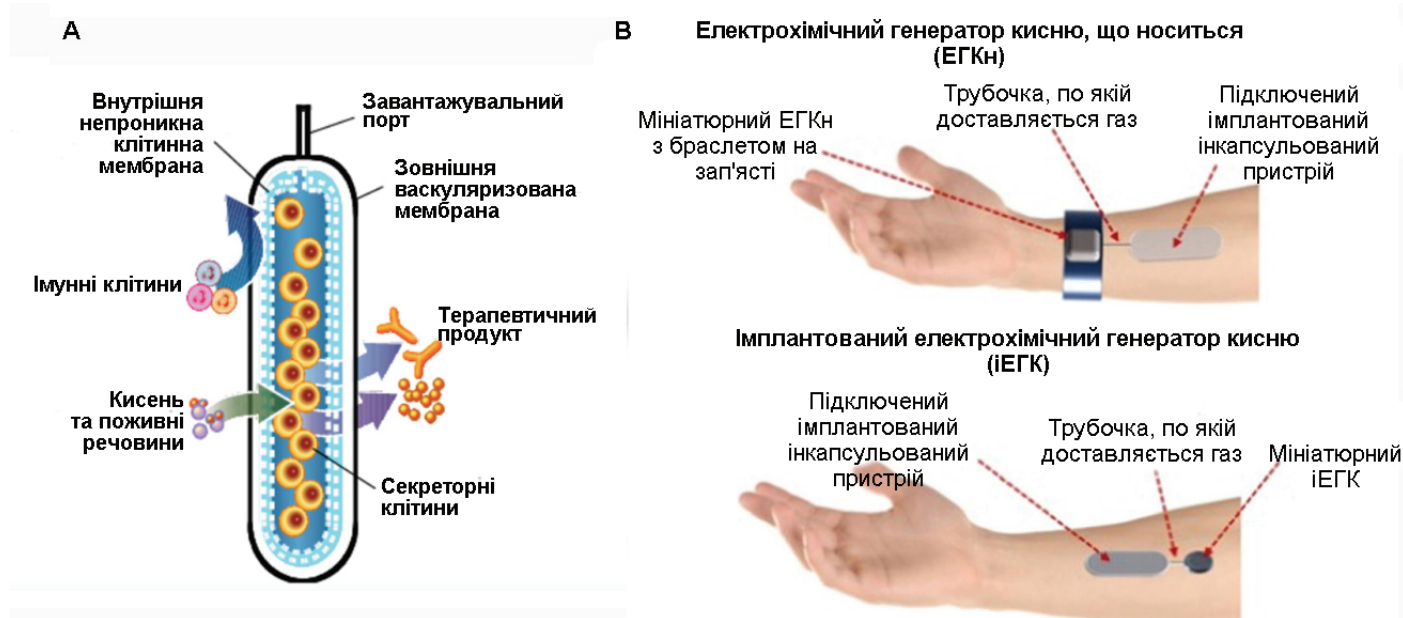


Рис. 6. Пристрій для оксигенації Procyon [12]. А — мікрівигляд, В — стан після імплантації пристрою.

клітинної терапії отримав препарат Лантидра (доніслесел), який має вигляд «звичайного» інфузійного розчину. Саме препарат Лантидра схвалений Управлінням з контролю за продуктами та ліками США (Food and Drug Administration – FDA) для лікування пацієнтів із ЦД 1-го типу та офіційно представлений на фармацевтичному ринку США [5]. За своїм складом Лантидра є першим аlogenним засобом клітинної терапії, якій містить острівцеві клітини ПЗ, отримані від померлого донора. Препарат може бути призначений дорослим хворим на ЦД 1-го типу, які не можуть досягти цільового рівня глікемії через повторювані епізоди тяжкої гіпоглікемії, незважаючи на оптимальну протидіабетичну фармакотерапію [5].

Лантидра складається із суспензії клітин ПЗ, вкритих біосумісною речовиною, яка пропускає поживні речовини та інсулін, водночас захищаючи їх від імунної системи пацієнта. Одна терапевтична доза препарату становить 400 мл, вона розміщена

в інфузійному мішку об'ємом 1000 мл, який асептично з'єднаний з другим мішком меншого об'єму (750 мл), у якому міститься 200 мл рідини, необхідної для промивання мішка об'ємом 1000 мл та всієї системи після трансплантації з метою забезпечення повного перенесення острівців ПЗ пацієнту [26]. Лантидра (доніслесел) вводять у ворітну печінкову вену за допомогою лапароскопічного або відкритого хірургічного доступу; черезшкірний, або трансвенозний черезпечінковий доступ також можливий, але компанія-виробник вважає його непрактичним (рис. 8) [26]. Після трансплантації пацієнт спостерігається в стаціонарі протягом декількох днів для контролю безпеки, рівня імуносупресії та функції трансплантата. У клінічних дослідженнях, у яких аналізували ефективність та безпеку Лантидри, кількість трансплантацій, яку могли отримати пацієнти, не обмежували, але хворим не вводили препарат більше трьох разів [1].

Очікується, що трансплантація препарату Лантидра дозволить ефективно відновити контроль за глікемією, який буде зберігатися щонайменше кілька років, а також зменшить залежність від екзогенного інсуліну. Два клінічних дослідження, проведені компанією-виробником, свідчать про те, що введення засобу покращує якість життя пацієнтів, дозволяючи їм виконувати різноманітні повсякденні активності, які не були можливими до трансплантації. Трансплантація острівців у складі Лантидри сповільнює або сприяє регресії багатьох виснажливих вторинних ускладнень і супутніх захворювань ЦД (атеросклероз, ретинопатія). Компанія-виробник стверджує, що сам препарат та процедура його трансплантації загалом безпечні: процедура трансплантації острівців ПЗ є мінімально інвазивною порівняно з трансплантацією всієї ПЗ та супроводжується значно нижчим процедурним ризиком [26]. Безпечність та ефективність Лантидри аналізували понад два десятиліття в межах експериментальних та клінічних досліджень.

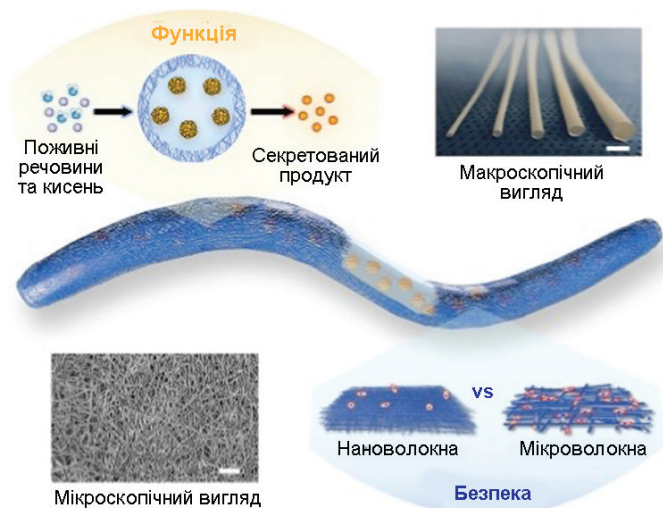


Рис. 7. СДК, яка використовується в доклінічних дослідженнях: пристрій для нановолоконної інкапсуляції Novo Nordisk Electrospun [22].



Рис. 8. Виробництво та трансплантація Лантидра [26].

Висновки

Інноваційна клітинна терапія при ЦД вже стала реальністю сучасної медицини: препарат Лантидра, перший представник клітинної терапії, схвалений FDA, вже рятує життя хворих на ЦД. Поставлені нові важливі рубежі клітинної терапії, спрямовані на оптимізацію

способів інкапсуляції, доставки та імплантації клітин для безпечного та ефективного відновлення кількості островців ПЗ без хронічної залежності від імуносупресивних засобів, дозволяють очікувати на появу нових діючих пристроїв/способів, здатних частково відновити функцію ПЗ та нормалізувати стан хворих на ЦД.

Література:

- Affan M., Dar M. S. Donislecel-the first approved pancreatic islet cell therapy medication for type 1 diabetes: a letter to the editor. *Ir. J. Med. Sci.* 2024. Vol. 193. P. 231–232. <https://doi.org/10.1007/s11845-023-03464-w>.
- Bachul P., Generette G. S., Perez-Gutierrez A., Borek P. 307.5: modified approach allowed for improved islet allotransplantation into prevascularized sernova cell pouch™ device – preliminary results of the phase I/II clinical trial at university of Chicago. *Transplantation.* 2021. Vol. 105, No 12S1. P. S25.
- Dang H. P., Chen H., Dargaville T., Tuch B. E. Cell delivery systems: Toward the next generation of cell therapies for type 1 diabetes. *J. Cell Mol. Med.* 2022. Vol. 26, No 18. P. 4756–4767. doi: 10.1111/jcmm.17499.
- El-Kadiry A. E., Rafei M., Shammaa R. Cell Therapy: Types, Regulation, and Clinical Benefits. *Front Med (Lausanne).* 2021. Vol. 8. P. 756029. doi: 10.3389/fmed.2021.756029.
- FDA Approves First Cellular Therapy to Treat Patients with Type 1 Diabetes. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-cellular-therapy-treat-patients-type-1-diabetes>.
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020. Vol. 396, No 10258. P. 1204–1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
- Ghoneim M., Gabr M., El-Halawani S., Refaie A. F. Current status of stem cell therapy for type 1 diabetes: a critique and a prospective consideration. *Stem Cell Res. Ther.* 2024. Vol. 15. P. 23. <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03636-0>
- Habiba U. E., Khan N., Greene D., Ahmad K., Shamim S., Umer A. Meta-analysis shows that mesenchymal stem cell therapy can be a possible treatment for diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024. Vol. 15. P. 1380443. doi: 10.3389/fendo.2024.1380443.
- He J., Kong D., Yang Z. Clinical efficacy on glycemic control and safety of mesenchymal stem cells in patients with diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of RCT data. *PLoS One.* 2021. Vol. 16, No. 3. P. e0247662. doi: 10.1371/journal.pone.0247662.
- Kirk K., Hao E., Lahmy R., Itkin-Ansari P. Human embryonic stem cell derived islet progenitors mature inside an encapsulation device without evidence of increased biomass or cell escape. *Stem cell Res.* 2014. Vol. 12, No 3. P. 807–14.
- Lee S. H., Hao E., Savinov A., Geron I., Strongin A. Y., Itkin-Ansari P. Human beta-cell precursors mature into functional insulinproducing cells in an immunoisolation device: implications for diabetes cell therapies. *Transplantation.* 2009. Vol. 87, No. 7. P. 983–991.
- Papas K. K., De Leon H., Suszynski T., Johnson R. C. Oxygenation strategies for encapsulated islet and beta cell transplants. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2019. Vol. 139. P. 139–156.
- Pullen L. C. Stem cell-derived pancreatic progenitor cells have now been transplanted into patients: report from IPITA 2018. *Wiley Online Library,* 2018. P. 1581–2.
- Raoufinia R., Rahimi H. R., Saburi E., Moghbeli M. Advances and challenges of the cell-based therapies

- among diabetic patients. *J. Transl. Med.* 2024. Vol. 22, No 1. P. 435. doi: 10.1186/s12967-024-05226-3.
15. Sernova Corp Presents Positive Preliminary Safety and Efficacy Data in its Phase I/II Clinical Trial for Type-1 Diabetes. Biospace; 2019. <https://www.biospace.com/article/sernova-corp-presents-positive-preliminary-safety-and-efficacy-data-in-its-phase-i-ii-clinical-trial-for-type-1-diabetes/>
 16. Soon-Shiong P., Heintz R. E., Merideth N. et al. Insulin independence in a type 1 diabetic patient after encapsulated islet transplantation. *Lancet.* 1994. Vol. 343, No 8903. P. 950–951.
 17. Sun H., Saeedi P., Karuranga S., Pinkepank M., Ogurtsova K., Duncan B. B., Stein C., Basit A., Chan J. C. N., Mbanya J. C., Pavkov M. E., Ramachandaran A., Wild S. H., James S., Herman W. H., Zhang P., Bommer C., Kuo S., Boyko E. J., Magliano D. J. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022. Vol. 183. P. 109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
 18. Vegas A. J., Veiseh O., Doloff J. C., Ma M., Tam H. H., Bratlie K., Li J., Bader A. R., Langan E., Olejnik K., Fenton P., Kang J. W., Hollister-Locke J., Bochenek M. A., Chiu A., Siebert S., Tang K., Jhunjunwala S., Aresta-Dasilva S., Dholakia N., Thakrar R., Vietti T., Chen M., Cohen J., Siniakowicz K., Qi M., McGarigle J., Graham A. C., Lyle S., Harlan D. M., Greiner D. L., Oberholzer J., Weir G. C., Langer R., Anderson D. G. Combinatorial hydrogel library enables identification of materials that mitigate the foreign body response in primates. *Nat. Biotechnol.* 2016. Vol. 34, No 3. P. 345–352.
 19. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. vertex announces positive day 90 data for the first patient in the phase 1/2 clinical trial dosed with VX-880, a novel investigational stem cell-derived therapy for the treatment of type 1 diabetes. In. <https://investors.vrtx.com/node/28946/pdf2021>.
 20. Viacyte. ViaCyte and gore enter clinical phase agreement based on novel membrane technology for PEC-encap product candidate. 2020. <https://www.biospace.com/article/releases/viacyte-and-gore-enter-clinical-phase-agreement-based-on-novel-membrane-technology-for-pec-encap-product-candidate>.
 21. Vos T., Lim S. Cell Therapy Market Size, Share, and Trends 2024 to 2034. 2024. <https://www.precedenceresearch.com/cell-therapy-market>.
 22. Wang X., Maxwell K. G., Wang K., Bowers D. T., Flanders J. A., Liu W., Wang L.-H., Liu Q., Liu C., Naji A., Wang Y., Wang B., Chen J., Ernst A. U., Melero-Martin J. M., Millman J. R., Ma M. A nanofibrous encapsulation device for safe delivery of insulin-producing cells to treat type 1 diabetes. *Sci. Transl. Med.* 2021. Vol. 13, No 596. P. eabb4601.
 23. Wassmer C., Lebreton F., Bellofatto K., Bosco D., Berney T., Berishvili E. Generation of insulin-secreting organoids: a step toward engineering and transplanting the bioartificial pancreas. *Transpl. Int.* 2020. Vol. 33, No 12. P. 1577–1588. doi: 10.1111/tri.13721.
 24. Zhang Y., Chen W., Feng B., Cao H. The Clinical Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy for Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aging Dis.* 2020. Vol. 11, No. P. 141–153. doi: 10.14336/AD.2019.0421.
 25. Sigilon Therapeutics. *Shielded living therapeutics*. <https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1821323/000104746920005656/a2242713z424b4.htm>.
 26. Лантидра. Електронний документ. Режим доступу: https://www.lantidra.com/manufacturing-process?utm_source=www.doctorsedge.in&utm_medium=referral&utm_campaign=donislecel-lantidra-advances-in-stem-cell-therapy-for-type-1-diabetes.

УДК 616.37 : 576.3/.5]-089.844"312"

doi: 10.33149/vkp.2025.01.04

UA Реалії сучасної клітинної терапії: отримання та трансплантація клітин підшлункової залози

Т. Л. Можина¹, Н. В. Беляєва²

¹Центр здорового серця доктора Крахмалової, Харів, Україна

²Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, Миколаїв, Україна

Ключові слова: цукровий діабет, клітинна терапія, аlogenна трансплантація клітин, системи доставки клітин, Лантидра

Цукровий діабет (ЦД) визнано серйозним викликом для глобальної системи охорони здоров'я у зв'язку зі стрімким зростанням його поширеності, ЦД-асоційованої захворюваності, інвалідності та смертності. Основою лікування пацієнтів із ЦД 1-го типу є введення екзогенного інсуліну. Тому останнім часом дослідження зосереджені на клітинній терапії, яка передбачає

введення хворим аутологічного (власні клітини) або аlogenного (донорські) клітинного матеріалу.

Клітинна терапія ЦД передбачає застосування стовбурових (мезенхімальних, ембріональних) та нестовбурових (клітки кісткового мозку) клітин, що дозволяє відновити імунну толерантність та зберегти функцію β-клітин. Наведено дані доказової медицини (рандомізовані контрольовані дослідження, метааналізи), в яких доводиться ефективність трансплантації мезенхімальних стовбурових клітин у нормалізуванні рівня глікемії натще, зниженні рівня гліколізованого гліколізованого гемоглобіну, зменшенні потреби в інсуліні, тенденції до зростання рівня С-пептиду натще.

Розглянуто функціональні особливості застосування пристроїв, які отримали назву «системи доставки клітин»: описано особливості роботи напівпроникних мішечків Encaptra та Cell Pouch, напівпроникного пристрою від Semma therapeutics, пристроїв Cell Pouch™ та βAir, «екранованої сфери» Shielded Living Therapeutics, пристрою TheraCyte. Багато уваги приділено новітньому засобу клітинної терапії, схваленому Управлінням з контролю за продуктами та ліками США (Food and Drug Administration — FDA) для лікування пацієнтів із ЦД 1-го

типу та офіційно наявному на фармацевтичному ринку США під торговою назвою Лантидра (доніслесел). За своїм складом Лантидра є першим алогенним засобом клітинної терапії, який містить острівцеві клітини підшлункової залози, отримані від померлого донора. Очікується, що трансплантація Лантидри дозволить відновити контроль за глікемією та зменшить залежність від екзогенного інсуліну.

EN The realities of modern cell therapy: obtaining and transplanting pancreatic cells

T. L. Mozhyzna¹, H. V. Belyaeva²

¹Dr. Krahmalova Centre for Healthy Heart, Kharkiv, Ukraine

²Black Sea National University named after Petro Mohyla, Mykolaiv, Ukraine

Key words: diabetes mellitus, cell therapy, allogeneic cell transplantation, cell delivery systems, Latindra

Diabetes mellitus (DM) is recognized as a serious challenge for the global healthcare system due to the rapid increase in its prevalence, DM-associated morbidity, disability, and mortality. The mainstay of treatment for type 1 diabetes is the administration of exogenous insu-

lin. Therefore, recent research has focused on cell therapy, which involves administering autologous (own cells) or allogeneic (donor) cellular material to patients.

Cell therapy for diabetes involves using stem (mesenchymal, embryonic) and non-stem (bone marrow cells) cells, which helps restore immune tolerance and preserve the function of β -cells. The article presents evidence-based medicine (randomized controlled trials, meta-analyses), which proves the effectiveness of mesenchymal stem cell transplantation in normalising fasting glycaemia, reducing glycated haemoglobin, reducing insulin requirements, and a tendency to increase fasting C-peptide levels.

To consider the functional features of the use of devices called 'cell delivery system': the features of the Encaptra and Cell Pouch semi-permeable pouches, Semma Therapeutics semi-permeable device, Cell Pouch™ and β Air devices, Shielded Living Therapeutics 'shielded sphere', TheraCyte device are described. Much attention was paid to the latest cell therapy approved by the US Food and Drug Administration for the treatment of type 1 diabetes and officially available on the US pharmaceutical market under the trade name Lantidra (donislesel). In terms of its composition, Lantidra is the first allogeneic cell therapy product containing pancreatic islet cells obtained from a deceased donor. It is expected that Lantidra transplantation will restore glycaemic control and reduce dependence on exogenous insulin.