

Different strategies about clinical application of pancreatic islet transplantation

Diferentes estrategias en la aplicación clínica de los trasplantes de islotes pancreáticos

Mariel Montserrat Jurado-Barrera,¹

Alejandro Corzo-Cruz.^{1*}

¹ Secretaría de la Defensa Nacional, Laboratorio de Fisiología, Escuela Militar de Graduados de Sanidad, Ciudad de México, México.

Correspondencia: *Alejandro Corzo Cruz. Escuela Militar De Graduados De Sanidad/ Centro De Investigación Del Ejército Y Fuerza Aérea Mexicanos, Secretaría De La Defensa Nacional, 11200, Ciudad de México, México. Correo electrónico: ofucorz@gmail.com

Citación: Jurado-Barrera M. M., Corzo-Cruz A. *Diferentes estrategias en la aplicación clínica de los trasplantes de islotes pancreáticos. Rev. Sanid. Milit.* 2021;75(3):pp 1-9

Abstract

Clinical islet transplantation is an alternative treatment for selected patients with type 1 Diabetes. With it has accomplished in certain period of time, insulin independence at least for a year although after that the patient will need another transplant. For this reason, researchers have thought strategies to allow improve the islet transplantation. The aim of this review is focus in different ways to improve the efficacy in microencapsulation system with islet transplantation and mesenchymal stem cells for Diabetes Type 1 treatment. We use PubMed database to identify articles that talk about this treatment to adjust the blood glucose in diabetic type 1 patients.

Keywords: Diabetes Type 1, Pancreatic Islet transplantation, mesenchymal stem cell, microencapsulation



Resumen

El trasplante clínico de islotes pancreáticos es un tratamiento para algunos pacientes con diabetes tipo 1 de difícil tratamiento. Se ha logrado restaurar la independencia de la insulina, sin embargo, en la mayoría de los casos es necesario repetir el trasplante, lo que implica el desarrollo de estrategias que permitan superar las limitaciones asociadas a este procedimiento y la integración de métodos que mitiguen la pérdida de células con el fin de mejorar el resultado del trasplante. El objetivo es centrarnos en mejorar la eficacia en el trasplante de sistemas de microencapsulación de islotes pancreáticos (TIP) y células madre mesenquimales (CMM) para el tratamiento de la diabetes tipo 1 (DBT1). Se utilizó la base de datos PubMed para identificar los artículos que detallan las aportaciones de investigaciones en el trasplante de islotes pancreáticos y células madre mesenquimales microencapsulados para restablecer la regulación de la glucemia en pacientes diabéticos.

Palabras clave: Diabetes, islotes pancreáticos, células madre mesenquimales, microencapsulación

DIABETES

La diabetes (DB) es un trastorno endocrino, que se caracteriza por un estado constante de hiperglucemia, como consecuencia del daño que involucra el deterioro progresivo de la integridad y pérdida de la función de las células β pancreáticas.^(1,2) Las alternativas de tratamiento dependen del tipo de diabetes y la gravedad en cada caso, siendo hasta el momento la administración exógena de insulina y medicamentos que estimulen la producción y/o disminuyan la resistencia a la insulina, las opciones con mayor aceptación y aplicación.⁽³⁻⁵⁾ Sin embargo, en la mayoría de los casos el paciente no alcanza el grado de control metabólico necesario y los riesgos a efectos adversos potencialmente graves

como episodios de hipoglucemia severa no representan un beneficio significativo en el desarrollo de complicaciones crónicas, comprometiendo la calidad de vida.⁽⁶⁾

Debido a la complejidad, prevalencia y las limitaciones de los tratamientos actuales, la DB representa una de las principales preocupaciones en materia de salud pública a nivel mundial.⁽⁵⁾ Situación que ha incentivado a diversos campos de la investigación a la búsqueda y desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que permitan recuperar la masa de células β con el propósito de restablecer la función pancreática.⁽¹⁾

TERAPIA DE REMPLAZO CELULAR

Los avances y las aportaciones de investigaciones realizadas en el campo de la terapia de reemplazo celular (TRC) y su potencial aplicación en la regeneración de células β , han permitido comprender y proponer rutas para la regeneración celular que incluyen: la replicación de células β preexistentes, la neoformación celular a partir de células del ducto pancreático, que es considerado la fuente de células precursoras de IP y la transdiferenciación y transdeterminación a partir de otros tipos celulares mediante la activación de procesos de regeneración celular endógena, similares a los que ocurren durante la embriogénesis, ya que al estimular factores que inducen la proliferación celular, se reactiva la respuesta de los progenitores pancreáticos endócrinos iniciando el proceso de diferenciación a células β en modelos *in vivo*.^(7,8) Otra alternativa es la reprogramación de células adultas *in vitro* y su posterior trasplante, sin embargo, a pesar de los resultados alentadores la complejidad para llevar a cabo el desarrollo de cada una es un factor determinante en el futuro de la aplicación clínica.^(9,10)

Cabe mencionar que el potencial de aplicación clínica de la regeneración de células β no permanecería limitado al tratamiento de la diabetes tipo 1 (DBT1), también podría considerarse en el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2) en etapa tardía puesto que cursan con la pérdida invariable de la función e integridad de la masa de células β que no se puede revertir.⁽⁶⁾

TRASPLANTE DE ISLOTES PANCREÁTICOS.

Actualmente la TRC con aplicación clínica para el tratamiento de la DB, es el trasplante de islotes pancreáticos (TIP), ya que ofrece algunas ventajas que implican un procedimiento quirúrgico ambulatorio, de bajo riesgo y la posibilidad de realizar repetidos trasplantes, sin embargo, las limitaciones que se enfrentan por la dificultad técnica de los procedimientos de aislamiento y los diversos aspectos críticos que permitan mantener una adecuada viabilidad, funcionalidad y pureza, con la cantidad suficiente de islotes para realizar el trasplante, así como la pérdida de la función y destrucción de los islotes por el ataque del sistema inmune del receptor, los que lleva a incrementar el número de islotes para alcanzar el control glucémico.^(11,12)

En el año 2000, el trasplante de islotes pancreáticos tuvo un giro inesperado debido al equipo de Shapiro *et al.*, responsables de desarrollar el “Protocolo de Edmonton”, en el que los cambios que incluyeron fue el uso de una fuente de inmunosupresión, evitaron el uso de productos que pudieran contener xenoproteínas, reducción del tiempo de isquemia trasplantado los islotes inmediatamente

después de aislarlos, además incrementaron la masa de células β , con una media de 4000 islotes equivalentes por kilogramo de peso y la repetición del trasplante en 2-3 ocasiones en caso de la detección de glucemias superiores a 200 mg/ dl en las semanas posteriores al trasplante y como criterio de inclusión la población receptora no debía presentar insuficiencia renal; modificaciones que contribuyeron al éxito del protocolo con un reporte del 80% de pacientes que lograron la independencia de insulina por más de un año sin embargo, el seguimiento y control por un periodo no mayor a cinco años, dio un resultado poco alentador con una reducción en casos con éxito a solo el 10%.⁽¹¹⁻¹³⁾

Un dato que es importante destacar que en 70% de los pacientes trasplantados presentan una función residual, lo que les permite mantener el control glucémico y estabilidad metabólica con dosis muy bajas de insulina.^(11,14)

Las causas que pueden comprometer el pronóstico del TIP a largo plazo, son el daño durante el desarrollo del proceso de aislamiento, isquemia prolongado e hipoxia, ausencia de factores de supervivencia presentes en el tejido pancreático, la interrupción de las conexiones con la matriz extracelular y la exposición a la respuesta inflamatoria específica del sitio quirúrgico.⁽¹⁵⁾ Por lo que es imprescindible la aplicación de técnicas que mejoren la capacidad de supervivencia y protejan al TIP de la destrucción autoinmune a largo plazo con el uso de nuevos fármacos inmunosupresores con menor toxicidad, inducción de la tolerancia o estrategias de protección por medio de sistemas de encapsulación.⁽¹⁶⁾

ISLOTES PANCREÁTICOS

Los IP o islotes de Langerhans fueron descritos por primera vez en 1869 por Paul Langerhans, definiéndolos como microórganos especializados en el control de la glucemia; constituyen del 1-2% del total de la masa pancreática, su función es mantener el control de eventos metabólicos específicos, mediante la secreción de hormonas polipeptídicas, insulina y glucagón, para regular el almacenamiento y uso de combustibles nutricionales obtenidos de carbohidratos, lípidos y proteínas.⁽⁹⁾

Histológicamente se identifican como estructuras complejas de forma ovoide con un tamaño y número de células variable, que pueden ir desde unas pocas células y un diámetro inferior a 40 μm hasta estar formados por alrededor de 5000 células y superar los 400 μm de diámetro, constituidos por cinco tipos celulares que producen cinco hormonas diferentes: i) las células alfa (α) producen glucagón y suponen un 15-20% de la masa celular del islote; ii) las células beta producen insulina y son mayoría (60-80%); iii) las células delta (δ) producen somatostatina; iv) las células gamma (γ) producen polipéptido pancreático y v) las células epsilon (ϵ), encargadas de producir grelina.^(15,17)

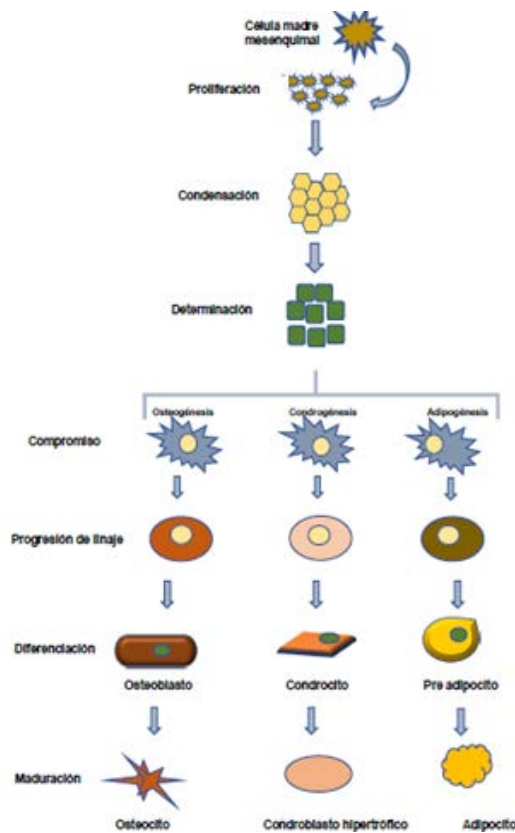
La capacidad de adaptación del IP para responder a alteraciones metabólicas es sorprendente, ya que al ser un complejo sistema multicelular cuya función depende de la interacción intercelular y la constitución de diversos mecanismos de comunicación que permiten integrar las respuestas de cada tipo celular que lo integra, en la literatura podemos encontrar resultados de investigaciones en las cuales ha sido posible comprobar que en situaciones de alteración homeostática grave, el IP presenta aumentos adaptativos en su tamaño, permitiendo la producción mejorada de insulina, para mantener el control de los niveles de glucosa en sangre.⁽⁹⁾ Sin embargo, la continua "función mejorada" finalmente lleva a las células a un estado disfuncional.^(9,18)

Como se mencionó anteriormente, el TIP y su aplicación como TRC para el tratamiento de la DB, logra el beneficio de una recuperación temporal de la función endocrina. Sin embargo, en el caso de pacientes con DBT1, el número de células endoteliales vasculares se reduce considerablemente, por lo que el potencial de neovascularización está comprometido.⁽⁷⁾ Este es uno de los principales factores que contribuyen al éxito limitado del TIP, por lo que se han examinado enfoques que integran la participación de células del estroma mesenquimal (MSC por sus siglas en inglés) para aumentar el potencial regenerativo del trasplante y que han mostrado resultados positivos, sin embargo, otros estudios han evaluado la incorporación de células madre derivadas de médula ósea (BM-MSC por sus siglas en inglés) al TIP, con resultados concluyentes de la limitada efectividad que este enfoque puede alcanzar.^(19,20)

CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES (CMM)

Las CMM, son una población de células progenitoras adultas no especializadas que embriológicamente se derivan del mesodermo y parte de la cresta neural ectodérmica; que se caracterizan ser indiferenciadas, mantener su capacidad de autorrenovación y plasticidad hacia diversos linajes celulares (Figura 1).^(21,22)

Figura 1. Procesos que participan en la especialización celular



Las MSC son células multipotentes con propiedades inmunorreguladoras y regenerativas debido a su plasticidad pueden modificar sus propiedades reguladoras en respuesta a las necesidades particulares del microambiente condicionando su capacidad de proliferación, autorrenovación, diferenciación.

Estas células se mantienen en microambientes o nichos cuya principal función es promover la homeostasis y participar en la reparación de tejidos de un organismo, a través de la interacción con diversos tipos celulares.^(23,24) Por lo que su aplicación clínica como TRC es prometedora por sus propiedades y capacidad de liberar diversos factores de crecimiento e inflamatorios, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y la prostaglandina E2 (PGE2), para contribuir a la reparación de tejidos lesionados.⁽²¹⁾ Además son excelentes inmunomoduladores, capaces de controlar la inflamación severa y el sistema inmune al suprimir la activación, proliferación y maduración de las células T.^(21,24,25)

En la literatura se ha reportado que las células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo (ADMSC por sus siglas en inglés), conservan las propiedades de autorrenovación y diferenciación a células de linajes osteogénicos, adipogénicos, migénicos y condrogénicos, además de poseer la capacidad de búsqueda, inmunomodulación, promoción de reparación y regeneración directa de tejidos dañados, por lo que la terapia con ADMSC ha ganado interés en los últimos años en varios campos clínicos, debido a su abundancia y fácil aislamiento y las posibles aplicaciones para el tratamiento de la DBT1.^(7,26,27)

En los últimos 10 años, muchos grupos de investigadores han intentado aclarar la utilidad del TIP híbridos utilizando ADMSC en términos de su eficacia y versatilidad. En la literatura se hace mención del primer estudio publicado en el año 2010 por Ohmura *et al.*, en el que realizaron trasplantes de injertos de islotes murinos sinérgicos con ADMSC en ratones con DBT1 inducida con estreptozotocina (STZ), y descubrieron que el tratamiento podía revertir la diabetes, con una supervivencia prolongada del injerto, el desarrollo de angiogénesis significativa y una marcada inhibición de la infiltración de células inflamatorias.^(7,8)

Las ADMSC contribuyen al resultado positivo del TIP debido a su potencial angiogénico, promoviendo el establecimiento de una red neovascular, a través de la secreción de diversos factores proangiogénicos, incluidos VEGF, HGF, TGF- β , e IL-8. Además, investigaciones realizadas en modelos animales han demostrado la posibilidad de prevenir y reducir la respuesta inflamatoria debido a la reducción significativa de los niveles de expresión de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IFN- γ , IL-6 e IL-17.^(24,27) En relación al control de la respuesta inmune del receptor, las ADMSC inhiben la infiltración de células T CD4 +, T CD8 + y macrófagos, promoviendo la producción e infiltración de células T reguladoras en el sitio del trasplante.^(20,22)

MICROENCAPSULACIÓN

La microencapsulación celular es un sistema de inmunoaislamiento que proporciona un entorno protector manteniendo atrapada a la célula dentro de una matriz polimérica, semipermeable (microesfera, microperla) o una membrana (microcápsula), que le permite a las células proliferar, posibilita la difusión bidireccional de oxígeno, nutrientes y metabolito, lo que proporciona el beneficio de la liberación sostenida de un producto terapéutico, como la insulina.^(12,14,28,29)

Sin embargo, se ha considerado el uso de una membrana artificial lo suficientemente resistente y cuya permeabilidad permita una adecuada difusión para proteger a los islotes pancreáticos agregando a este método el beneficio que implica el poder eliminar la necesidad de la inmunosupresión farmacológica

y además contempla la posibilidad de resolver la escasez de donadores ya que con su aplicación el uso islotes de animales o células productoras de insulina diseñadas de células madre es un campo que se estudia ampliamente.^(13,28,30)

Entre los factores que deben tenerse en cuenta al evaluar esos dispositivos figuran el lugar del trasplante, la configuración del dispositivo, los materiales utilizados y su capacidad para promover la neovascularización y la biocompatibilidad.⁽²⁸⁾ La respuesta a estos dispositivos cambia cuando se ha intentado aplicarlos en animales o a seres humanos, ya que suele estar limitada por el crecimiento excesivo de fibroblastos alrededor del dispositivo.^(13,29)

En 1964, Chang *et al.*, describieron la microencapsulación y en 1980 Lim y Sun demostraron la supervivencia de los islotes con microcápsulas de alginato poli-L-lisina.⁽³⁰⁾ Se han explorado materiales alternativos de microencapsulación, entre ellos el alginato, la agarosa o el quitosano.^(28,29) Sin embargo, debe considerarse que los islotes humanos tienen diámetros heterogéneos que van de <50 μm a 500 μm y la fabricación de un sistema de microencapsulación que se adapte a esta gama ha demostrado ser un desafío.^(31,32)

CONCLUSIONES

Los avances en la investigación y aplicación clínica de la TCR en el TIP y el potencial de las ADMSC como estrategia terapéutica, son opciones que ofrecen beneficios esperanzadores para el tratamiento de la DB, sin embargo, su aplicación está limitada al desarrollo de técnicas de aislamiento de islotes que incremente el rendimiento y la funcionalidad, reduciendo la muerte de islotes trasplantados mejorando la supervivencia al integrar sistemas de protección que supriman las respuestas inflamatorias e inmunológicas al trasplante a largo plazo. Sin embargo, ninguna de las alternativas propuestas es mejor que otra, por el grado de complejidad que puede tener en la aplicación clínica.

Por estas razones, en la Escuela Militar de Graduados de Sanidad se están desarrollando protocolos que permitan integrar y mejorar los mecanismos de adaptación celular en un sistema de microencapsulación, lo que ofrecerá un medio eficaz para mejorar el resultado del trasplante de islotes pancreáticos con fines terapéuticos en el tratamiento de la diabetes Tipo 1.

AGRADECIMIENTOS

Especial Agradecimiento al Programa Presupuestario “A022 Investigación y Desarrollo Militar en Coordinación con Universidades Públicas, Instituciones Públicas de Educación Superior y/o demás Centros Públicos de Investigación” que a través de ellos se materializó el proyecto “Utilidad de los biomateriales en los trasplantes de Islotes Pancreáticos en un modelo animal”.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Los autores no recibieron ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

CONFLICTO DE INTERÉS

El autor de este artículo declara que no existen conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. **Arutyunyan IV, Fatkhudinov TK, Makarov AV, Elchaninov AV, Sukhikh GT.** Regenerative medicine of pancreatic islets. *World J Gastroenterol.* 2020 Jun 14;26(22):2948–66. doi: <https://dx.doi.org/10.3748%2Fwjg.v26.i22.2948>
2. **Takaki T, Shimoda M.** Pancreatic islet transplantation: toward definitive treatment for diabetes mellitus. *Glob Health Med.* 2020 Aug 31;2(4):200–11. doi: <https://doi.org/10.35772/ghm.2020.01057>
3. **IDF.** What is diabetes. What is diabetes. 2019. [accessed 5 Jan 2022] Available from: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes>
4. **Salud OM de la.** Informe mundial sobre la diabetes: resumen de orientación. Organización Mundial de la Salud; 2016.
5. **Sanchez JD,** <https://www.facebook.com/pahowho>. OPS/OMS | Acerca de Diabetes. Pan American Health Organization / World Health Organization. [accessed 5 Jan 2022] Available from: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=6717:2012-about-diabetes&Itemid=39447&lang=es
6. **Cho J, D'Antuono M, Glicksman M, Wang J, Jonklaas J.** A review of clinical trials: mesenchymal stem cell transplant therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Am J Stem Cells.* 2018 Oct 1;7(4):82–93.
7. **Takahashi H, Sakata N, Yoshimatsu G, Hasegawa S, Kodama S.** Regenerative and Transplantation Medicine: Cellular Therapy Using Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stromal Cells for Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Med.* 2019 Feb 15;8(2):E249. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8020249>
8. **Moshtagh PR, Emami SH, Sharifi AM.** Differentiation of human adipose-derived mesenchymal stem cell into insulin-producing cells: an in vitro study. *J Physiol Biochem.* 2013 Sep;69(3):451–8. doi: <https://doi.org/10.1007/s13105-012-0228-1>
9. **Burke SJ, Karlstad MD, Collier JJ.** Pancreatic Islet Responses to Metabolic Trauma. *Shock.* 2016 Sep;46(3):230–8. doi: <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000000607>
10. **Yang L, Li S, Hatch H, Ahrens K, Cornelius JG, Petersen BE, et al.** In vitro trans-differentiation of adult hepatic stem cells into pancreatic endocrine hormone-producing cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Jun 11;99(12):8078–83. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.122210699>
11. **Jin S-M, Kim K-W.** Is islet transplantation a realistic approach to curing diabetes? *Korean J Intern Med.* 2017 Jan;32(1):62–6. doi: <https://dx.doi.org/10.3904%2Fkjim.2016.224>
12. **Gamble A, Pepper AR, Bruni A, Shapiro AMJ.** The journey of islet cell transplantation and future development. *Islets.* 2018 Mar 4;10(2):80–94. doi: <https://doi.org/10.1080/19382014.2018.1428511>
13. **Antosiak-Iwańska M, Sitarek E, Sabat M, Godlewska E, Kinasiewicz J, Weryński A.** Isolation, banking, encapsulation and transplantation of different types of Langerhans islets. *Pol Arch Med Wewn.* 2009 May;119(5):311–7. doi: <https://dx.doi.org/10.20452/pamw.681>
14. **Enck K, Tamburrini R, Deborah C, Gazia C, Jost A, Khalil F, et al.** Effect of alginate matrix engineered to mimic the pancreatic microenvironment on encapsulated islet function. *Biotechnol Bioeng.* 2021 Mar;118(3):1177–85. doi: <https://doi.org/10.1002/bit.27641>
15. **Kim A, Miller K, Jo J, Kilimnik G, Wojcik P, Hara M.** Islet architecture: A comparative study. *Islets.* 2009 Oct;1(2):129–36. doi: <https://doi.org/10.4161/isl.1.2.9480>
16. **Garfinkel MR, Harland RC, Opara EC.** Optimization of the microencapsulated islet for transplantation.

- J Surg Res. 1998 Apr;76(1):7–10. doi: <https://doi.org/10.1006/jsre.1997.5258>
17. **Misler S.** The isolated pancreatic islet as a micro-organ and its transplantation to cure diabetes. *Islets*. 2010;2(4):210–24. doi: <https://dx.doi.org/10.4161%2Fisl.2.4.12156>
 18. **Champeris Tsaniras S, Jones PM.** Generating pancreatic beta-cells from embryonic stem cells by manipulating signaling pathways. *J Endocrinol*. 2010 Jul;206(1):13–26. doi: <https://doi.org/10.1677/joe-10-0073>
 19. **Kerby A, Jones ES, Jones PM, King AJ.** Co-transplantation of islets with mesenchymal stem cells in microcapsules demonstrates graft outcome can be improved in an isolated-graft model of islet transplantation in mice. *Cytotherapy*. 2013 Feb;15(2):192–200. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2012.10.018>
 20. **Gamble A, Pawlick R, Pepper AR, Bruni A, Adesida A, Senior PA, et al.** Improved islet recovery and efficacy through co-culture and co-transplantation of islets with human adipose-derived mesenchymal stem cells. *PLOS ONE*. 2018 Nov 12;13(11):e0206449. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206449>
 21. **Spees JL, Lee RH, Gregory CA.** Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function. *Stem Cell Res Ther*. 2016 Aug 31;7(1):125. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0363-7>
 22. **Domouky AM, Hegab AS, Al-Shahat A, Raafat N.** Mesenchymal stem cells and differentiated insulin producing cells are new horizons for pancreatic regeneration in type I diabetes mellitus. *Int J Biochem Cell Biol*. 2017 Jun;87:77–85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2017.03.018>
 23. **Borg DJ, Weigelt M, Wilhelm C, Gerlach M, Bickle M, Speier S, et al.** Mesenchymal stromal cells improve transplanted islet survival and islet function in a syngeneic mouse model. *Diabetologia*. 2014 Mar;57(3):522–31. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3109-4>
 24. **Xv J, Ming Q, Wang X, Zhang W, Li Z, Wang S, et al.** Mesenchymal stem cells moderate immune response of type 1 diabetes. *Cell Tissue Res*. 2017 May;368(2):239–48. doi: <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2499-2>
 25. **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 Feb 1;11(1):141–53. doi: <https://dx.doi.org/10.14336%2FAD.2019.0421>
 26. **Mehrfarjam Z, Esmacili F, Shabani L, Ebrahimie E.** Induction of pancreatic cell gene expression in mesenchymal stem cells. *Cell Biol Int*. 2016 May;40(5):486–500. doi: <https://doi.org/10.1002/cbin.10567>
 27. **Arzouni AA, Vargas-Seymour A, Nardi N, J.F. King A, Jones PM.** Using Mesenchymal Stromal Cells in Islet Transplantation. *Stem Cells Transl Med*. 2018 May 11;7(8):559–63. doi: <https://dx.doi.org/10.1002%2Fscrm.18-0033>
 28. **Esfahani RR, Jun H, Rahmani S, Miller A, Lahann J.** Microencapsulation of Live Cells in Synthetic Polymer Capsules. *ACS Omega*. 2017 Jun 30;2(6):2839–47. doi: <https://doi.org/10.1021/acsomega.7b00570>
 29. **Olabisi RM.** Cell microencapsulation with synthetic polymers. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2015;103(2):846–59. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35205>
 30. **de Vos P.** Historical Perspectives and Current Challenges in Cell Microencapsulation. *Methods Mol Biol*. 2017;1479:3–21. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6364-5_1
 31. **Kilimnik G, Jo J, Periwal V, Zielinski MC, Hara M.** Quantification of islet size and architecture. *Islets*. 2012 Apr;4(2):167–72. doi: <https://doi.org/10.4161/isl.19256>
 32. **Steiner DJ, Kim A, Miller K, Hara M.** Pancreatic islet plasticity: interspecies comparison of islet architecture and composition. *Islets*. 2010 Jun;2(3):135–45. doi: <https://doi.org/10.4161/isl.2.3.11815>