مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و چهارم/شماره‌ی ۳۷۵/هفته‌ی سوم اردیبهشت ماه ۱۳۹۵

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۰/۸
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۱۲/۱۹

کاربردهای بالینی فن‌آوری کپسولاسیون سلولی در انتقال دارو و سلول

رضا قویمی[۱]، وجیهه اکبری[۲]

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: کپسوله کردن سلول، روشی است که به منظور محبوس کردن سلول‌ها در داخل پلیمرهای نیمه‌تراوا استفاده می‌شود. به دلیل نیمه‌تراوا بودن این پلیمرها، اکسیژن و مواد مغذی مورد نیاز سلول‌ها می‌توانند عبور کنند، اما سلول‌های سیستم ایمنی که می‌توانند سبب رد سلول‌های پیوند شده شوند، قادر به عبور نمی‌باشند. از زمان ابداع مفهوم کپسولاسیون سلولی، بسیاری از دانشمندان از این فن‌آوری بیوتکنولوژی به عنوان یک جایگزین امیدوار کننده برای محافظت از سلول‌های پیوندی در مقابل پاسخ ایمنی میزبان یاد می‌کنند. انگیزه‌ی اصلی ایجاد این روش، غلبه بر مشکلات موجود در رد پیوند است و در نتیجه، نیاز به استفاده‌ی طولانی مدت از داروهای سرکوب کننده‌ی سیستم ایمنی پس از پیوند عضو کاهش می‌یابد. در این مقاله، با جستجو در مقالات منتشر شده سعی شد مرور گذرایی بر تکنولوژی کپسولاسیون سلولی و کاربردهای آن در زمینه‌ی انتقال دارو و سلول جهت کاربردهای درمانی انجام شود.

روش‌ها: جستجوی سایت Pubmed به منظور یافتن مقالات مرتبط انجام شد. تنها از مقالات انگلیسی استفاده شد.

یافته‌ها: جنبه‌های مختلف تکنیک کپسولاسیون سلول در زمینه‌ی درمان بیماری‌ها، پیش‌زمینه‌ی تاریخی، یافته‌های پژوهشی و پارامترهای مهم دخیل در این روش، به صورت اجمالی بررسی شده است.

نتیجه‌گیری: ویژگی‌های فن‌آوری کپسوله کردن سلول‌ها این اجازه را می‌دهد که بتوان از این فن‌آوری زیستی برای داورسانی یا تحویل سلول استفاده کرد. در فن‌آوری کپسولاسیون سلولی، سلول‌های کپسوله شده، به عنوان کارخانه‌های سنتز کننده‌ی مولکول‌های درمانی مورد نظر عمل می‌کنند. با نگاه به آینده، انتظار می‌رود سلول‌درمانی با استفاده از کپسوله کردن سلول‌ها در داخل پلیمرهای نیمه‌تراوا، به طور قابل توجهی پیشرفت نماید. پتانسیل ذاتی و اثربخشی این تکنیک در زمینه‌ی محبوس‌سازی سلول‌ها با رونق گرفتن مهندسی بافت و پزشکی احیا کننده، به طور چشم‌گیری افزایش خواهد یافت.

واژگان کلیدی: کپسولاسیون سلول، داورسانی، انتقال سلول، پزشکی بازساختی

ارجاع: قویمی رضا، اکبری وجیهه. **کاربردهای بالینی فن‌آوری کپسولاسیون سلولی در انتقال دارو و سلول.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۷۵): ۲۶۹-۲۵۹

مقدمه

امروزه، استفاده از سامانه‌های نوین داورسانی در ابعاد میکرون و نانو، برای انتقال هدفمند و آزادسازی کنترل شده‌ی عوامل درمانی بسیار مورد توجه است (۲-۱). چگونگی انتقال سلول‌ها، نسل جدید عوامل درمانگر، به عنوان یک چالش در سلول‌درمانی در نظر گرفته می‌شود. سامانه‌های مختلفی برای انتقال سلول پیشنهاد شده است که در این میان، کپسوله کردن سلول‌ها با موفقیت بیشتری همراه بوده است. فن‌آوری کپسولاسیون سلولی (Cell encapsulation) شامل محبوس کردن سلول‌ها درون یک غشای پلیمری نیمه‌تراوا است که اجازه‌ی انتشار دو طرفه‌ی مولکول‌هایی مانند اکسیژن، مواد مغذی و عوامل رشد را که برای متابولیسم سلولی ضروری‌اند و همچنین، انتشار مواد زاید و پروتئین‌های درمانی را به سمت بیرون فراهم می‌کند.

پیشینه‌ی فن‌آوری کپسولاسیون سلولی به سال ۱۹۳۳ می‌رسد. زمانی که Bisceglie (۳) اثر فرایند کپسوله کردن را بر روی بقای سلول‌های توموری در حفره‌ی شکمی خوک مورد مطالعه قرار دادند. Bisceglie نشان داد که با قرار دادن سلول‌ها در غشایی که عملکرد حفاظتی در برابر سیستم ایمنی دارد، می‌توان بقای طولانی مدت سلول‌ها را تضمین کرد.

در سال ۱۹۵۰، Algire و همکاران مفهوم محفظه‌ی انتشار (Diffusion chamber) را برای پیوند (Graft) یا کاشت سلول‌های

۱- دانشجوی دکتری، گروه بیوتکنولوژی دارویی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- استادیار، گروه بیوتکنولوژی دارویی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: وجیهه اکبری
Email: v_akbari@pharm.mui.ac.ir

درمانی مورد استفاده قرار دادند. Algire و همکاران همچنین، اولین افرادی بودند که بر روی نقش و اهمیت استفاده از پلیمرهای زیست‌سازگار با خواص قابل پیش‌بینی و ثابت به عنوان یک پیش نیاز برای کاربردهای درمانی تأکید داشت (۴). همچنین، کپسول‌های نیمه‌تراوا در سال ۱۹۶۴ توسط Chang به منظور کپسوله کردن آنزیم‌ها استفاده شده است (۵). او اصطلاح سلول‌های مصنوعی (Artificial cells) را برای توصیف کپسولاسیون سلولی به کار گرفت. این فن‌آوری، با موفقیت در سال‌های ۱۹۷۰ و ۱۹۸۰ به مرحله‌ی عملیاتی در آمد که طی آن، سلول‌های جزایر لانگرهانس با هدف کنترل قند خون در مدل‌های حیوانی کوچک مبتلا به دیابت کپسوله شدند (۶). از آن زمان به بعد، بسیاری از گروه‌های مطالعاتی، از این فن‌آوری برای درمان انواع مختلف بیماری‌ها استفاده کردند. تعدادی از بیماری‌هایی که با استفاده از کپسولاسیون سلولی قابل درمان هستند، شامل هموفیلی (۷)، آنمی (۸)، نقایص کبدی (۹)، نارسایی‌های کلیوی (۱۰)، اختلالات هیپوفیز (۱۱)، نارسایی سیستم عصبی مرکزی (۱۲) و دیابت (۶) می‌باشند. در این مقاله، جنبه‌های مختلف تکنیک کپسولاسیون سلول در زمینه‌ی درمان بیماری‌ها، یافته‌های تحقیقاتی و پارامترهای مهم دخیل در این روش به صورت اجمالی آمده است.

ماکروکپسولاسیون و میکروکپسولاسیون

فن‌آوری کپسوله کردن سلول‌های زنده را می‌توان در دو حیطه‌ی کلی شامل ماکروکپسول (Macrocapsule) و میکروکپسول (Microcapsule) قرار داد. در ماکروکپسول‌ها، سلول‌های زنده در محفظه‌ی انتشار به نسبت بزرگ با خواص نیمه‌تراوا قرار می‌گیرند. محفظه‌های انتشار در اشکال ورق‌های مسطح و رشته‌های توخالی و دیسکی شکل تولید می‌شوند. ماکروکپسول‌ها، به صورت ساختارهای داخل و یا خارج عروقی وجود دارند. در ساختارهای داخل عروقی، سلول‌ها به صورت شانت (Shunt) با گردش خون ارتباط دارند. استفاده از این ساختارهایی که در مجاورت نزدیک با جریان خون هستند، سبب تبادل سریع مولکول‌های درمانی و مواد مغذی و اکسیژن می‌گردد (۱۳). نقطه‌ی ضعف اصلی این سیستم، این است که ممکن است با استفاده‌ی طولانی مدت از این ساختارها، ترومبوز رخ دهد. به همین دلیل، استفاده از عوامل ضد انعقاد در حین درمان با ماکروکپسول‌ها ضروری است.

گزارش‌های متعددی در مورد استفاده‌ی موفق از ماکروکپسول‌ها در حیوانات آزمایشگاهی و انسان ارایه شده است. با این وجود، اشکالاتی نیز در این سیستم وجود دارد. ماکروکپسول‌ها در مقایسه با میکروکپسول‌ها، دارای نسبت کم سطح به حجم هستند؛ این بدان معنا می‌باشد که مقادیر بالایی از مواد مغذی، برای ساخت یک گرادیان انتشار کافی برای نفوذ مواد مغذی مورد نیاز خواهد بود. مانع دیگر، این است که برای تضمین فراهمی مواد مغذی مورد نیاز سلول‌ها، تراکم سلولی در داخل ماکروکپسول‌ها باید بسیار کم باشد. در اغلب موارد، تراکم سلول نباید از ۱۰-۵ درصد کسر حجمی (Volume fraction) تجاوز کند. بنا بر این، اگر تعداد زیادی از سلول‌ها برای درمان بیمار مورد نیاز باشند، باید دستگاه‌های متعدد و یا بزرگ کاشته شود (۱۴).

کپسول‌هایی در محدوده‌ی ۱/۵-۰/۳ میلی‌متر به عنوان میکروکپسول شناخته می‌شوند. اندازه‌ی به نسبت کوچک آن‌ها (نسبت بزرگ سطح به حجم)، از منظر حمل و نقل توده‌ی سلولی یک عامل سودمند است و این اجازه را می‌دهد تا در تماس نزدیک به جریان خون کاشته شده و لانه‌گزینی نمایند که می‌تواند قابلیت بقای طولانی مدت سلول‌های محصور در داخل میکروکپسول‌ها را افزایش دهد.

علاوه بر این، میکروکپسول‌ها به طور معمول نسبت به ماکروکپسول‌ها با دوام‌ترند و مقاومت مکانیکی در آن‌ها بالا می‌باشد. شکل کروی میکروکپسول‌ها، از دیدگاه انتقال جرم، نوعی مزیت محسوب می‌شود؛ چرا که یک نسبت مطلوب سطح به حجم برای انتشار پروتئین و مواد مغذی فراهم می‌کند. در نتیجه، با بهبود انتقال اکسیژن و افزایش نفوذپذیری مواد مغذی، وضعیت زنده ماندن سلول‌ها بهبود می‌یابد. میکروکپسول‌ها، یک محیط مناسب برای رشد، تکثیر و زنده ماندن سلول‌ها فراهم می‌کنند. می‌توان با اضافه کردن پلی‌اتیلن گلایکول (PEG یا Polyethylene glycol) به سطح میکروکپسول‌ها، یک حالت ژله‌ای و هیدروفوبی ایجاد کرد که می‌تواند سبب کاهش پاسخ التهابی، جلوگیری از تشکیل فیبروز و افزایش کارایی میکروکپسول‌ها شود (۱۵).

عوامل کلیدی که باید در فن‌آوری کپسولاسیون سلولی مد نظر قرار گیرند

تعدادی از ویژگی‌های مهم و ضروری که باید در هنگام ساخت کپسول‌ها لحاظ شود، در این قسمت آمده است.

عملکرد و کارایی سلول‌های کپسوله شده

پیش نیاز فن‌آوری کپسولاسیون سلولی این است که کپسول و یا محتوای به کار رفته در ساختار آن، نباید با قابلیت زنده ماندن سلول (Cellular viability) تداخلی داشته باشد. بنا بر این، روش‌ها و پلیمرهای به کار رفته در این فن‌آوری باید فاقد سمیت سلولی باشند. همچنین، یک سیستم انکپسولاسیون مناسب باید دارای عملکرد بهینه و کارآمدی نیز باشد. سلول‌هایی که با استفاده از این روش برای درمان بیماری‌ها پیشنهاد می‌شوند، باید این ویژگی را داشته باشند که متابولیت‌های مورد نیاز در آن‌ها دقیقه به دقیقه تنظیم شود. به عنوان

مثال، در حال حاضر بیماران مبتلا به دیابت با دزهای متعدد روزانه از انسولین اگزوژن درمان می‌شوند. در این روش درمانی، به دلیل وجود تغییرات روزانه در مقدار قند خون، فرد بیمار دوره‌های پیاپی از هایپر و هیپوگلایسمی را تجربه خواهد کرد که می‌تواند در بلند مدت سبب بروز عوارض مرتبط با دیابت، عدم هوشیاری به دلیل کاهش یافتن قند خون و یا حتی نقص در اندام‌هایی مانند کلیه‌ها شود. فقط می‌توان زمانی از این مشکلات جلوگیری کرد که یک منبع قابل اطمینان از انسولین وجود داشته باشد که بتواند دقیقه به دقیقه سطح قند خون را تنظیم کند. کپسول‌های حاوی سلول‌های جزایر لانگرهانس، برای این منظور پیشنهاد شده‌اند. با این حال، پیاده کردن سیستمی مشابه شرایط داخل بدن برای سلول‌های کپسوله شده بسیار مشکل است (۱۶).

نوع مواد زیستی یا پلیمر استفاده شده

انتخاب یک پلیمر مناسب، اولین مرحله‌ی کلیدی در طراحی ساختارهای محبوس‌سازی سلول‌ها است. موفقیت کاشت کپسول‌ها در بدن، بستگی به هر دو ویژگی پایداری و زیست‌سازگاری ساختارهای کپسوله شده دارد و این خواص، به طور مستقیم با کیفیت پلیمرهای به کار رفته در کپسول‌ها مرتبط است. در طی چند دهه‌ی گذشته، مطالعات نشان داده‌اند که پلیمرهای واجد شرایط برای کپسوله کردن سلول‌ها، باید دارای خاصیت زیست‌سازگاری باشد. زیست‌سازگاری، اغلب به عنوان توانایی یک ماده‌ی زیستی در جهت تعامل مناسب با پاسخ‌های میزبان در نظر گرفته می‌شود. ویژگی دیگری که یک سیستم کپسوله کردن سلول باید دارا باشد، قابلیت تحمل زیستی است که به عنوان توانایی یک ماده برای اقامت در داخل بدن برای مدت زمان طولانی و القای کمترین واکنش‌های التهابی تعریف می‌شود (۱۷).

عوامل کراس لینکر

استحکام مکانیکی کپسول‌های آلژیناتی، اغلب توسط ارتباط یونی بین آلژینات و یون دو ظرفیتی (به طور معمول کلسیم) کنترل می‌شود. با این حال، یکی از اشکالات کلسیم آلژینات، کاهش پایداری دراز مدت آن در مایعات فیزیولوژیک و یا زمانی است که در بدن کاشته می‌شوند؛ چرا که این هیدروژل، به دلیل نفوذ پذیری بالا، ناپایداری و در نهایت، تخریب شدن ماتریس، دچار تورم اسمزی می‌شود. علاوه بر این، یون‌های کلسیم منتشر شده از کپسول‌ها، ممکن است سبب القای هموستاز و تجمع گلبول‌های قرمز و پلاکت‌ها شود که ممکن است برای بسیاری از اهداف در نظر گرفته شده، غیر قابل قبول باشد (۱۸).

این محدودیت‌ها منجر به افزایش علاقه نسبت به ماتریس‌های آلژیناتی شده است که به صورت کووالانسی کراس لینک شده‌اند. روش القای پلیمریزاسیون به واسطه‌ی نور نیز بسیار مورد توجه قرار گرفته است. این واکنش، از طریق قرار گرفتن در معرض Ultraviolet (UV) و یا نور مرئی آغاز می‌شود و می‌تواند به سرعت و حتی در حضور سلول‌ها و مولکول‌های فعال از نظر بیولوژیکی انجام شود. خواص مکانیکی هیدروژل‌هایی را که به واسطه‌ی نور کراس لینک شده‌اند، می‌توان به راحتی و با تغییر در میزان نور، کنترل کرد (۱۹).

پوشش‌دهی

پوشش مورد استفاده برای تشکیل غشای نیمه‌تراوا، نیازمند توجهات ویژه است؛ چرا که احتمال می‌رود مهم‌ترین عامل محدود کننده در طراحی ساختارهای زیستی مناسب برای کاشت در داخل بدن باشد. تعداد زیادی از روش‌ها برای فرایند پوشش‌دهی کپسول‌ها ارایه شده‌اند. برخی از نمونه‌ها عبارت از پلی (متیلن گوانیدین) (۲۰)، کیتوزان (۲۱)، الیگو کیتوزان (۲۲) و مواد زیستی پلیمریزه شده با نور (۲۳) هستند. امروزه، پلی‌کاتیون‌هایی مانند پلی-ال-لیزین (PLL یا Poly-L-Lysine) و پلی-ال-اورنیتین (PLO یا Poly-L-Ornithine)، با این که در مورد آن‌ها شواهد متعددی از عدم استحکام مکانیکی، سازگاری زیستی کم و فقدان ثبات دراز مدت در داخل بدن وجود دارد، هنوز هم به طور گسترده در کارآزمایی‌های بالینی استفاده می‌شوند (۲۴).

عملکرد بیولوژیک

امروزه، دیدگاهی که در گذشته نسبت به مواد زیستی وجود داشت و آن‌ها را تنها به عنوان داربست بی‌اثری در نظر می‌گرفت که سلول‌ها در آن محبوس می‌شوند، پشت سر گذاشته شده است. سؤال مهم‌تر، این است که چگونه این مواد باید با سلول تعامل و برهم‌کنش داشته باشند. به عبارت دیگر، بتوانند همچون ماتریکس خارج سلولی (Extracelllar matrix) عمل کنند. بنا بر این، مواد زیستی باید قادر به جلوگیری از فرایند مرگ سلولی (Anoikis) در سلول‌های وابسته به چسبندگی، همچنین بهبود عملکرد سلول و کنترل بهتر رفتار سلولی و تسهیل انتشار ترکیبات درمانی باشند. چسبندگی سلولی، اتصالات متقاطع اضافی در طول شبکه‌ی پلیمری را فراهم می‌کند. در نتیجه، سبب تقویت پایداری مکانیکی کپسول می‌شود (۲۵).

ماتریس‌های دارای عملکرد بیولوژیک (Biofunctional) ممکن است با استفاده از مولکول‌های طبیعی مشتق شده از Extracellular matrix (ECM) از قبیل کلاژن (۲۶)، ژلاتین و یا فیبرین (۲۷)، یا با استفاده از ترکیبی از این مولکول‌ها به اضافه‌ی آلژینات (۲۸) تولید شوند. از سوی دیگر، با استفاده از مهندسی پروتئین، می‌توان نواحی عملکردی مولکول‌های ECM بزرگ را جدا کرد و آن‌ها را به سوبستراهای خنثی متصل نمود. بنا بر این، ممکن است اپی‌توپ‌هایی ایجاد شود که با استفاده از پپتیدهای سنتتیک بتوانند در چسبندگی سلول مداخله کنند. شاید شناخته شده‌ترین این پپتیدها، آرژنین- گلیسین اسپارتیک اسید (Arginylglycylaspartic acid

یا RGD) مشتق شده از فیبرونکتین و تیروزین-ایزولوسین-گلیسین-سرین-آرژنین (Tyrosine-Isoleucine-Glycsine-Serine-Arginine یا YIGSR) مشتق شده از لامینین باشند (۲۹).

منبع سلول

از زمان پایه‌گذاری تکنیک میکرو انکپسولاسیون سلول تا به امروز، بیشترین منابع سلولی استفاده شده، اغلب شامل سلول‌های جزایر لوزالمعده بوده‌اند که انسولین تولید می‌کنند. علاوه بر آن، انواع متعددی از رده‌های سلولی اصلاح شده‌ی ژنتیکی برای طیف گسترده‌ای از مطالعات استفاده شده‌اند (۳۰). رده‌های سلولی (Cell lines) که هنوز هم در بسیاری از روش‌های کپسولاسیون سلول حضور دارند، مقاوم هستند و دستکاری و مهندسی آن‌ها آسان است، اما ممکن است رفتار نامنظم و غیر قابل پیش‌بینی را نشان دهند (۳۱).

در مقابل، سلول‌های اولیه (Primary cell) اگر چه بسیار حساس‌اند، اما استفاده از آن‌ها برای فرایند کپسوله کردن، ایمن و مناسب‌تر است. این سلول‌ها طول عمر محدودتری دارند و انجام فرایندهای مهندسی ژنتیک در آن‌ها مشکل‌تر است. یکی دیگر از عوامل مهم عدم دستیابی به کاربرد بالینی، ایمنی‌زایی ناشی از استفاده از سلول‌های غیر اتولوگ می‌باشد. حتی اگر این سلول‌ها از دسترسی سیستم ایمنی خارج شوند، کموکاین‌های ترشح شده از سلول‌های غیر اتولوگ، در نهایت باعث القای پاسخ ایمنی و شروع شدن فرایندهای التهابی می‌شوند که در نهایت، به شکست پیوند منجر خواهد شد (۳۲). برای غلبه بر این مشکل، سلول‌های سرتولی (Sertoli) که به دلیل ترشح عوامل تعدیل کننده‌ی سیستم ایمنی شناخته می‌شوند، با انواع دیگر سلول‌ها، به صورت مشترک با هم کپسوله می‌شوند تا این که پاسخ ایمنی تخفیف پیدا کند (۳۳).

بنا بر این، با توجه به فنوتیپ مقاوم آن‌ها در برابر ایمنی، سلول‌های سرتولی هنوز هم به تنهایی در تعدادی از پیوندهای سلول‌های Xenolog (Xenotransplantations) جهت تولید عوامل درمانی (۳۴) و یا به منظور تعدیل واکنش‌های سیستم ایمنی (۳۵) استفاده می‌شوند. علاوه بر منابع سلولی که ذکر شد، سلول‌های بنیادی نیز به علت خواص متعدد و ویژگی مصونیت ایمنی (Immune-privileged) در روش‌های کپسوله کردن سلول کاربرد دارند. سلول‌های بنیادی جنینی، سلول‌های پرتوانی (Pluripotent) هستند که قادرند به طور نامحدود تکثیر شوند و به هر یک از انواع سلول‌های جنینی و بالغ تمایز یابند (۳۶).

امروزه، سلول‌های بنیادی مزانشیمی (Mesenchymal stem cells یا MSCs)، که از مغز استخوان مشتق شده‌اند، جالب‌ترین مدل سلولی برای ساخت پلتفرم مناسب برای کپسوله کردن سلول جهت اهداف درمانی در انسان هستند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی، دارای قابلیت خود تجدید پذیری می‌باشند و قادرند به سلول‌های تخصصی لایه‌ی زایای مزودرم تمایز یابند (۳۷). این سلول‌ها، می‌توانند در شرایط آزمایشگاهی و هر چند برای تعداد پاساژ محدود تکثیر یابند. در حالی که وضعیت تمایز نیافته‌ی خود را می‌توانند حفظ کنند و می‌توان با دستکاری‌های ژنتیک، طیف گسترده‌ای از ژن‌ها را در آن‌ها بیان کرد و یا حتی به این سلول‌ها ویژگی نامیرایی بخشید (۳۸).

ایمنی زیستی و پایش

اگر چه سلول‌های بنیادی مزانشیمی به دلیل مزیت‌هایی که دارند، به عنوان سلول انتخابی برای اهداف کپسوله‌سازی سلول استفاده می‌شوند، اما پتانسیل تومورزایی در مورد انواع مختلف سلول‌های بنیادی باید همیشه مد نظر قرار گیرد (۳۹).

در هنگام استفاده از سلول‌های به دست آمده از منابع مختلف، مانند رده‌های سلولی، چنین خطری برجسته‌تر می‌شود. گسترش ذرات در خارج از منطقه‌ی کپسول کاشته شده و عدم امکان بازیابی کل قسمت‌های ایمپلنت پیوند شده، از مشکلات دیگر میکرو انکپسولاسیون سلول‌ها می‌باشد (۴۰). بنا بر این، تأیید بالینی درمان از طریق کپسوله کردن سلول، در پیاده‌سازی سیستم‌های ایمنی زیستی و پایش نهفته است تا بر روی عملکرد ایمپلنت، کنترل شدیدی اعمال شود. برای کاربردهای بالینی، تکنیک‌های تصویربرداری غیر تهاجمی وجود دارند که ابزارهای مناسبی برای پی‌گیری وضعیت و موقعیت کپسول‌های پیوند زده شده می‌باشند (۴۱).

بنا بر این، امکان تعیین محل دقیق داربست حاوی سلول‌های درمانی در داخل بدن با استفاده از روش‌هایی همچون MRI (Magnetic resonance imaging)، Computed tomography (CT/X-ray) و یا سونوگرافی (۴۳-۴۲) وجود دارد. عوامل ایجاد کننده‌ی کنتراست در داخل کپسول اضافه می‌شوند که با این روش، عمل برچسب زدن برای شناسایی کپسول‌ها پس از کاشت در بدن انجام می‌شود. همچنین، باید توجه شود که استفاده از این تکنیک، نمی‌تواند زنده بودن و عملکرد سلول محبوس شده را ارزیابی کند. برای این منظور، قرار دادن ژن‌های گزارشگر (Reporter gene) لازم است که بر اساس ویژگی‌های فلورسانس یا بیولومینیسانس عمل می‌کنند و برای انجام تصویربرداری کمی و غیر تهاجمی، مورد استفاده قرار می‌گیرند (۴۴، ۴۰).

علاوه بر پایش، بعد از این که هدف درمانی تحقق یافت و یا در صورت وجود اثرات زیان‌بار و نامطلوب ناشی از کپسول‌ها، امکان

غیر فعال کردن ایمپلنت، باید به عنوان یک جزء ضروری در کاربردهای بالینی مد نظر قرار گیرد. پیشرفت‌های بزرگی از طریق اضافه کردن ژن‌های خودکشی (Suicide gene) در ژنوم سلول‌های محصور در کپسول‌ها انجام شده است که با اضافه کردن و تجویز یک داروی خارجی، با القای آپوپتوز می‌توانند این مشکل را برطرف نمایند. دستیابی به چنین سیستم‌هایی به احتمال زیاد هر گونه خطر بالقوه در زمینه‌ی شکل‌گیری سرطان ناشی از سلول‌های محصور شده در کپسول را مرتفع می‌کند. این امر، ایمنی زیستی در مورد استفاده از این تکنیک بیوتکنولوژی در درمان انسان را تضمین می‌کند (۴۵).

روش‌های تجویز

چنانچه گفته شد، برخی از چالش‌های اصلی که در استفاده از این روش وجود دارند، شامل گسترش ذرات در بدن خارج از منطقه‌ی کاشته شده و مشکل بازیابی تمام ایمپلنت است. علاوه بر این، ناحیه‌ای که سلول‌های کپسوله شده در داخل بدن کاشته می‌شود، یک محیط به شدت هایپوکسیک و کم اکسیژن و حاوی سایتوکاین‌های التهابی است که به طور چشم‌گیری ممکن است بقای کپسول‌های کاشته شده را محدود کند. بنا بر این، شیوه‌نامه‌هایی به منظور بهینه‌سازی و بهبود مدت زمان بقای ساختارهای کاشته شده باید وجود داشته باشد تا التهابی که پس از کاشت کپسول حاوی سلول‌ها در ناحیه‌ی مورد نظر ایجاد می‌شود، کاهش یابد. علاوه بر این، روش‌های اجرایی در نهایت می‌توانند چگونگی بازیابی و حذف میکروکپسول‌ها از بدن را تحت تأثیر قرار دهند. به منظور غلبه بر برخی از این موانع، برخی از گروه‌ها، بسته‌بندی کپسول در داخل یک کیسه‌ی توری از جنس پلیمری دارای خواص زیست‌سازگاری و قابل بازیافت را پیشنهاد می‌دهند (۴۶، ۳۸). جایگزین‌های دیگری که در این زمینه وجود دارد، شامل استفاده از داربست‌های تزریقی مانند سمنت کلسیم فسفات (CPC یا Calcium phosphate cement) (برای بازسازی استخوان) (۴۷) و یا داربست‌های مبتنی بر هیدروژل (برای تحویل دارو) می‌باشند (۴۸).

کاربردهای درمانی تکنیک کپسوله کردن سلول

در این بخش از مقاله، مثال‌هایی از درمان با فن‌آوری کپسوله کردن سلول‌ها بر روی بیماری‌های مختلف ارایه شده است.

دیابت

دیابت، یک اختلال متابولیک است که با افزایش قند خون ناشی از نقص در ترشح و یا عملکرد انسولین مشخص می‌شود. در حال حاضر، سمت و سوی اکثر درمان‌های دیابت نوع ۱ به سمت روش‌هایی پیش می‌رود که بتوانند مقادیر انسولین را در بدن در حد طبیعی تنظیم کنند. با توجه به عوارض انسولین تزریقی و عدم پذیرش بیماران، دانشمندان به دنبال ارایه‌ی راه‌کارهای جدید مثل انسولین خوراکی، استنشاقی و پیوند سلول‌های پانکراس بودند (۴۹).

پیوند جزایر لانگرهانس، به عنوان یک روش مقطعی بی‌خطر و مؤثر برای درمان بیماران مبتلا به دیابت وابسته به انسولین پیشنهاد شده است. در سال ۱۹۸۰ Lim و Sun سلول‌های Xenograft جزایر لانگرهانس را به موش‌های مبتلا به دیابت پیوند زدند و این سلول‌های جزایر لانگر هانس کپسوله شده، توانستند برای چند هفته حالت دیابتیک در موش‌ها را اصلاح کنند (۶).

پس از آن، پیشرفت‌های قابل توجهی در جهت درک نیازهای بیولوژیک لازم برای پیوند موفقیت‌آمیز کپسول در مدل‌های حیوانی، از جمله جوندگان و پستانداران غیر پریمات به دست آمد. ساختارهای مصنوعی (کپسول‌ها) که برای محبوس‌سازی سلول‌های جزایر استفاده می‌شوند، باید طوری طراحی شوند که بعد از استفاده از آن‌ها نیاز به داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی کاهش یابد. استفاده از کپسول، مشکل کمبود اهدا کننده‌ی عضو را به طور کامل می‌تواند برطرف نماید؛ چرا که با این فن‌آوری، می‌توان از سلول‌های جزایر لانگرهانس حیوانات و یا سلول‌های اصلاح ژنتیک شده، که قابلیت تولید انسولین را دارند، استفاده کرد (۵۰).

نقایص استخوان و غضروف

مشکلات استخوانی ناشی از تروما و یا پس از برداشتن تومور، به طور معمول شایع هستند. بافت استخوان توانایی ترمیم بالایی دارد، اما زمانی که اندازه‌ی ضایعه بیش از حد بزرگ باشد، در اکثر موارد تلاش‌ها برای ترمیم آسیب ایجاد شده بی‌ثمر خواهد بود. در حال حاضر، بافتی که برای درمان استفاده می‌شود، سلول‌های بافت اتولوگ است که به طور معمول از ستیغ لگن خاصره‌ی بیمار برداشته می‌شود. اگر چه روش Autograft اصلی‌ترین روش برای درمان این آسیب‌ها می‌باشد، اما محدودیت‌هایی نظیر درد بیمار، هزینه‌ی بالا و کمبود منابع را نیز در بر دارد. یک روش جایگزین که مورد بررسی قرار گرفته است، امکان استفاده از روش Allograft (با توجه به منابع فراوان آن) است. با این حال، اشکالاتی از جمله عدم اطمینان از سازگاری و احتمال انتقال بیماری، استفاده از آن را محدود کرده است (۵۱).

برای غلبه بر این مشکلات، محققان درمان‌های جایگزینی را پیشنهاد می‌کنند که در آن، از MSCs استفاده می‌شود. به تازگی، برخی از مطالعات نشان داده‌اند که میکروکپسول‌ها، می‌توانند یک آشیانه‌ی مناسبی را برای رشد و تمایز سلول‌های بنیادی ایجاد کنند. در این رابطه، Endres و همکاران (۵۲) تأیید کرده‌اند که MSCs در شرایط آزمایشگاهی زمانی که در داخل میکروکپسول‌هایی از جنس کلسیم آلژینات محصور بودند، توانستند به رده‌ی غضروف‌ساز (Chondrogenic lineage) تمایز یابند. کلسیم آلژینات، می‌تواند

سلول‌ها را در برابر نیروهایی برشی که در طول فرایند تزریق ایجاد می‌شود، محافظت نماید. علاوه بر این، می‌توان با هدف بیان پروتئین مورد نظر، تغییرات ژنتیک ویژه‌ای را در MSCs اعمال کرد. مطالعات قبلی، نشان داده‌اند که پروتئین مورفوژنتیک استخوان (BMPs یا Bone morphogenetic proteins)، به ویژه BMP-2 در القای مورفوژنز کامل استخوان مؤثر هستند (۵۳).

بیماری‌های مغز و اعصاب

اختلالات عصبی انسان مانند بیماری پارکینسون، بیماری هانتینگتون، اسکلروز آمیوتروفیک جانبی (Amyotrophic lateral sclerosis یا ALS)، سکته‌ی مغزی، آلزایمر و آسیب نخاعی به دلیل از دست رفتن سلول‌های عصبی و سلول‌های گلیال در مغز یا طناب نخاعی ایجاد می‌شوند. در سال‌های اخیر، پیوند سلول به مغز و یا نخاع از طریق فن‌آوری کپسولاسیون سلولی به عنوان یک درمان قطعی بالقوه برای طیف گسترده‌ای از بیماری‌های مغز و اعصاب انسان مطرح شده است (۵۴-۵۵).

یک منبع از سلول‌های قابل پیوند، شبکه‌ی کوروئید (CPE یا Choroid plexus epithelium) است. Choroid plexus (CP)ها، علاوه بر نقشی که در تولید مایع نخاعی و حفظ غلظت مایع خارج سلولی در سراسر مغز دارند، قادرند عوامل نوروتروفیک درونزا را که پتانسیل درمانی بالایی دارند، ترشح نمایند. در حال حاضر، استفاده از فن‌آوری کپسولاسیون به منظور کپسوله کردن CPها در جهت درمان اختلالات عصبی تحت مطالعه قرار دارد (۵۶). یکی دیگر از کاربردهای استفاده از سلول‌های مهندسی شده، شامل محبوس‌سازی سلول‌های فیبروبلاست تولید کننده‌ی عامل رشد برای تحویل محصولات درمانی در موارد آسیب نخاعی است. این آسیب، در نتیجه‌ی قطع ارتباط در آکسون صعودی و نزولی است که به از دست دادن عملکردهای حسی- حرکتی منجر می‌شود. راهبردهایی به منظور فراهم آوردن مولکول‌های تروفیک و ضد آپوپتوزی برای تغییر محیط آسیب دیده‌ی سیستم عصبی مرکزی اتخاذ شده است. در این رابطه، مطالعات مختلف به فیبروبلاست‌های اصلاح شده‌ی ژنتیک اشاره کرده‌اند که برای تولید عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF یا Brain-derived neurotrophic factor) در موش صحرایی نژاد Sprague-Dawley دچار قطع نخاع، استفاده شده است که طی آن، بازسازی و ترمیم نورون‌ها صورت گرفته و عملکرد حرکتی بهبود یافته است (۵۷).

سرطان

امروزه، درمان سرطان با استفاده از سیستم ایمنی بسیار مورد توجه است. ایمنی‌زایی به صورت فعال با استفاده از سلول‌های سرطانی و یا آنتی‌ژن‌های سرطانی و یا غیر فعال به وسیله‌ی آنتی‌بادی و قطعات آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن سرطانی و یا مولکول درگیر در پاتوژنز سرطان انجام می‌شود (۵۹-۵۸). یکی از روش‌های جذاب برای درمان سرطان‌های متاستاتیک، افزایش ایمنی‌زایی سلول‌های توموری است که نتیجه‌ی آن مرگ سلول‌های توموری با واسطه‌ی ایمنی سیستمیک است. در شرایط بالینی، محصولات مختلفی همچون سایتوکاین‌ها، مورد سنجش قرار گرفته‌اند که با استفاده از آن‌ها، ایمنی‌زایی افزایش یافته و قابلیت ایجاد تومور کمتر شده است. به عنوان مثال، Interleukin-12 (IL-12) و Tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) محصور شده در پلی اسید لاکتیک به صورت داخل توموری در مدل فیبروسارکوم تجربی (رده‌ی سلولی MCA205) کپسوله شدند و در نتیجه، القای پاسخ سیستمیک ضد تومور توانست سلول‌های توموری را نابود نماید (۶۰).

با این حال، نقطه‌ی ضعف عمده‌ی این ساختارهای پلیمری زیست‌تخریب‌پذیر، در این واقعیت نهفته است که برای حفظ روند انتقال مداوم، کپسول‌های متعدد مورد نیاز خواهد بود. برای غلبه بر این مشکل، استفاده از میکروکپسول‌های حاوی سلول‌های ترشح کننده‌ی سیتوکاین پیشنهاد شده است.

یکی دیگر از کانون‌های مورد علاقه در درمان سرطان، مهار رگ‌زایی است به این ترتیب، می‌توان رشد تومور را متوقف کرد. در سال ۲۰۰۱ دو گروه مستقل، سرطان گلیوما را با کپسوله‌سازی رده‌های سلولی Xenogen اصلاح ژنتیک شده که قادر به ترشح اندواستاتین بودند، درمان کردند. اندواستاتین، یکی از قوی‌ترین داروهای ضد رگ‌زایی است که می‌تواند باعث مرگ سلول‌های توموری شود. هر دو گروه گزارش دادند که تحویل موضعی اندواستاتین توانسته است به طور قابل توجهی سبب مهار رشد تومور گردد. با این وجود، تحویل موضعی دارو، ممکن است در درمان بسیاری از تومورها به ویژه در موارد وجود متاستاز، عملی نباشد (۶۱). در این رابطه، Teng و همکاران (۶۲)، سلول‌های تخمدان هامستر چینی (CHO یا Chinese hamster ovary) مهندسی ژنتیک شده را که قادر به ترشح اندواستاتین بودند، در میکروکپسول APA کپسوله کردند و سپس در داخل حفره‌ی صفاقی موش‌های دچار ملانوم قرار دادند. نتایج نشان داد که سلول‌های کپسوله شده و قرار گرفته در داخل صفاق، به صورت قابل توجهی می‌توانند مانع از رشد ملانوما در موش شوند.

تحویل هم‌زمان سیتوکاین‌ها و داروهای ضد رگ‌زایی نیز برای درمان سرطان مورد بررسی قرار گرفته است. Cirone و همکاران (۶۳) یک فیوژن پروتئین متشکل از IL-2 (ایمونوتراپی) و آنژیوستاتین (Angiostatin) (درمان ضد رگ‌زایی) را به صورت هم‌زمان کپسوله کردند تا اثر هم‌افزایی آن‌ها در سرکوب تومور را مطالعه کنند. دو روش مختلف استفاده شد: کپسول‌هایی ساخته شد که مخلوطی از هر

دو نوع سلول را داشت و یا مخلوطی از کپسول‌های مختلف تهیه شد که هر یک حاوی یک نوع سلول واحد بود. بهترین نتایج در مورد سلول‌های ترشح کننده‌ی IL-2 و سلول‌های ترشح کننده‌ی آنژیوستاتین که در میکروکپسول محصور و در داخل تومور کاشته شده بودند، به دست آمد. بنا بر این، استفاده از راهبرد ترکیبی به همراه میکروکپسول‌های حاوی سلول‌های مهندسی شده جهت آزادسازی مولکول‌های مختلف با خواص ضد توموری، فرصت‌های جدیدی را در درمان سرطان مهیا کرده است (۶۴).

بیماری‌های قلبی

نارسایی قلبی، یکی از علل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان است. علت اصلی نارسایی قلبی، ایسکمی میوکارد است که نتیجه‌ی آن، اختلال عملکرد و مرگ کاردیومیوسیت‌ها است. چند راه برای تحویل سلول به داخل بافت آسیب دیده‌ی قلب مورد بررسی قرار گرفته است، اما چالش عمده در چنین مواردی، امکان بقای سلول‌ها می‌باشد. به دلیل این که بافت قلب به طور مداوم در حال تپش است، سلول‌هایی که تزریق می‌شود، به دلیل فشاری که از طرف عضله‌ی قلب اعمال می‌شود، از داخل میوکارد خارج می‌شوند؛ به طوری که از کل سلول‌های تزریق شده، تنها ۱۵-۵ درصد در داخل میوکارد باقی می‌مانند. سلول‌های بنیادی کپسوله شده به دلیل ترشح عوامل رشد پاراکرین، ممکن است اثرات مثبتی بر روی بازسازی میوکارد داشته باشند. نتایج نشان می‌دهد که سلول‌های بنیادی کپسوله شده، در مقایسه با سلول‌های بنیادی غیر کپسوله شده، قابلیت بسیار بیشتری برای بازسازی قلب دارند (۶۵).

یکی دیگر از درمان‌های جالب مبتنی بر سلول در بازسازی بافت قلب، استفاده از عوامل رگ‌زایی است. شواهد نشان داده است که عوامل آنژیوژنیک، می‌توانند سبب تحریک رشد رگ‌های خونی جدید (نو رگ‌زایی) و ترمیم و یا بازگشت حالت پمپاژ در میوکارد آسیب دیده بر اثر ایسکمیی شوند (۶۷-۶۶).

بنا بر این، استفاده از عوامل رگ‌زایی در مناطق دچار انفارکتوس، می‌تواند یک روش درمانی جایگزین باشد. با استفاده از این روش، Zhang و همکاران (۶۸) سلول CHO را که با دستکاری‌های ژنتیک قادر به بیان Vascular endothelial growth factor (VEGF) بود، در داخل پلیمرهای APA کپسوله کردند و سپس آن‌ها را به میوکارد دچار انفارکتوس در موش صحرایی انتقال دادند. یافته‌ی اصلی که از این مطالعه به دست آمد، این بود که VEGF ترشح شده از سلول‌های کپسوله شده‌ی CHO، توانست سبب تقویت و افزایش رگ‌زایی و همچنین بهبود عملکرد قلب بعد از انفارکتوس شود. بنا بر این، نتایج نشان می‌دهد که ژن‌درمانی مبتنی بر سلول‌های کپسوله شده، ممکن است یک راهبرد جایگزین برای القای رگ‌زایی در بیماران دچار ایسکمی قلبی باشد.

کاربرد در حیطه‌ی پزشکی بازساختی و مهندسی بافت

پزشکی بازساختی (Regenerative medicine) رشته‌ای است که بر جایگزینی بافت‌ها و اندام از دست رفته تمرکز دارد. تحویل سلول‌های پستانداران از طریق کپسوله کردن، می‌تواند برای بازسازی اندام‌هایی مانند کبد، لوزالمعده، قلب و کلیه به کار رود. متأسفانه، در داخل بدن انتقال سلول‌های پستانداران با چالش‌های زیادی روبه‌رو می‌باشد. این مشکلات عبارت از رد سلول‌ها توسط سیستم ایمنی میزبان، از دست رفتن بقای سلول به دلیل تجمع و اختلال در تغذیه، اختلال در عملکرد سلولی به دلیل بیان ناکافی ژن و کمبود سلول اهدا کنندگان انسانی می‌باشند. با توجه به کمبود اهدا کننده‌ی انسانی، پژوهش‌های حاضر به منظور تأمین سلول‌های لازم برای پیوند، به سمت استفاده از سلول‌های پستانداران غیر انسان سوق پیدا کرده است. با توجه به این نکات، تکنیک کپسوله کردن سلول‌ها، می‌تواند یک روش جایگزین در جهت حل و فصل این موانع باشد (۷۰-۶۹).

چشم‌انداز آینده

همان‌طور که در این مقاله شرح داده شد، کپسوله‌سازی یک فن‌آوری پزشکی با پتانسیل درمانی قابل توجهی است که می‌تواند برای درمان طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها استفاده شود. فرایند کپسوله‌سازی را می‌توان برای محبوس‌سازی انواع سلول‌ها از جمله سلول‌های میکروبی، سلول‌های پستانداران، داروها و موارد مشابه دیگر مورد استفاده قرار داد. کاربرد دیگر کپسوله‌سازی که به نظر می‌رسد امیدوار کننده باشد، کاربرد این فن‌آوری در توسعه‌ی مدل‌های بیماری، مانند مدل تومورها است که برای توسعه‌ی فرمولاسیون‌های دارویی می‌تواند مفید باشد (۷۲-۷۱).

References

1. Akbari V, Abedi D, Pardakhty A, Sadeghi-Aliabadi H. Ciprofloxacin nano-niosomes for targeting intracellular infections: An in vitro evaluation. J Nanopart Res 2013; 15: 1556.
2. Akbari V, Abedi D, Pardakhty A, Sadeghi-Aliabadi H. Release studies on ciprofloxacin loaded non-ionic surfactant vesicles. Avicenna J Med Biotechnol 2015; 7(2): 69-75.
3. Bisceglie V. Uber die antineoplastische Immunitat. J Cancer Res Clin Oncol 1934; 40(1): 122-40.

4. Algire GH, Weaver JM, Prehn RT. Growth of cells in vivo in diffusion chambers. I. Survival of homografts in immunized mice. J Natl Cancer Inst 1954; 15(3): 493-507.
5. Chang TM. Semipermeable microcapsules. Science 1964; 146(3643): 524-5.
6. Lim F, Sun AM. Microencapsulated islets as bioartificial endocrine pancreas. Science 1980; 210(4472): 908-10.
7. Liu HW, Ofosu FA, Chang PL. Expression of human factor IX by microencapsulated recombinant fibroblasts. Hum Gene Ther 1993; 4(3): 291-301.
8. Koo J, Chang TM. Secretion of erythropoietin from microencapsulated rat kidney cells: preliminary results. Int J Artif Organs 1993; 16(7): 557-60.
9. Uludag H, Sefton MV. Microencapsulated human hepatoma (HepG2) cells: In vitro growth and protein release. J Biomed Mater Res 1993; 27(10): 1213-24.
10. Cieslinski DA, David HH. Tissue engineering of a bioartificial kidney. Biotechnol Bioeng 1994; 43(7): 678-81.
11. Colton CK. Implantable biohybrid artificial organs. Cell Transplant 1995; 4(4): 415-36.
12. Aebischer P, Goddard M, Signore AP, Timpson RL. Functional recovery in hemiparkinsonian primates transplanted with polymer-encapsulated PC12 cells. Exp Neurol 1994; 126(2): 151-8.
13. de Vos P, Marchetti P. Encapsulation of pancreatic islets for transplantation in diabetes: the untouchable islets. Trends Mol Med 2002; 8(8): 363-6.
14. Haisch A, Groger A, Radke C, Ebmeyer J, Sudhoff H, Grasnick G, et al. Macroencapsulation of human cartilage implants: pilot study with polyelectrolyte complex membrane encapsulation. Biomaterials 2000; 21(15): 1561-6.
15. Sun ZJ, Lv GJ, Li SY, Yu WT, Wang W, Xie YB, et al. Differential role of microenvironment in microencapsulation for improved cell tolerance to stress. Appl Microbiol Biotechnol 2007; 75(6): 1419-27.
16. Fiorina P, Folli F, Maffi P, Placidi C, Venturini M, Finzi G, et al. Islet transplantation improves vascular diabetic complications in patients with diabetes who underwent kidney transplantation: a comparison between kidney-pancreas and kidney-alone transplantation. Transplantation 2003; 75(8): 1296-301.
17. Hilborn J, Bjursten LM. A new and evolving paradigm for biocompatibility. J Tissue Eng Regen Med 2007; 1(2): 110-9.
18. Morch YA, Donati I, Strand BL, Skjak-Braek G. Effect of Ca2+, Ba2+, and Sr2+ on alginate microbeads. Biomacromolecules 2006; 7(5): 1471-80.
19. Jeon O, Bouhadir KH, Mansour JM, Alsberg E. Photocrosslinked alginate hydrogels with tunable biodegradation rates and mechanical properties. Biomaterials 2009; 30(14): 2724-34.
20. Orive G, Hernandez RM, Gascon AR, Igartua M, Pedraz JL. Encapsulated cell technology: from research to market. Trends Biotechnol 2002; 20(9): 382-7.
21. Haque T, Chen H, Ouyang W, Martoni C, Lawuyi B, Urbanska AM, et al. In vitro study of alginate-chitosan microcapsules: An alternative to liver cell transplants for the treatment of liver failure. Biotechnol Lett 2005; 27(5): 317-22.
22. de Castro M, Orive G, Hernandez RM, Bartkowiak A, Brylak W, Pedraz JL. Biocompatibility and in vivo evaluation of oligochitosans as cationic modifiers of alginate/Ca microcapsules. J Biomed Mater Res A 2009; 91(4): 1119-30.
23. Baroli B. Photopolymerization of biomaterials: issues and potentialities in drug delivery, tissue engineering, and cell encapsulation applications. J Chem Technol Biotechnol 2006; 81(4): 491-9.
24. Paul A, Cantor A, Shum-Tim D, Prakash S. Superior cell delivery features of genipin crosslinked polymeric microcapsules: Preparation, in vitro characterization and pro-angiogenic applications using human adipose stem cells. Mol Biotechnol 2011; 48(2): 116-27.
25. Orive G, de Castro M, Kong HJ, Hernandez RM, Ponce S, Mooney DJ, et al. Bioactive cell-hydrogel microcapsules for cell-based drug delivery. J Control Release 2009; 135(3): 203-10.
26. Chan BP, Hui TY, Yeung CW, Li J, Mo I, Chan GC. Self-assembled collagen-human mesenchymal stem cell microspheres for regenerative medicine. Biomaterials 2007; 28(31): 4652-66.
27. Ahmed TA, Dare EV, Hincke M. Fibrin: A versatile scaffold for tissue engineering applications. Tissue Eng Part B Rev 2008; 14(2): 199-215.
28. Liu J, Zhou H, Weir MD, Xu HH, Chen Q, Trotman CA. Fast-degradable microbeads encapsulating human umbilical cord stem cells in alginate for muscle tissue engineering. Tissue Eng Part A 2012; 18(21-22): 2303-14.
29. Bellis SL. Advantages of RGD peptides for directing cell association with biomaterials. Biomaterials 2011; 32(18): 4205-10.
30. Salmons B, Brandtner EM, Hettrich K, Wagenknecht W, Volkert B, Fischer S, et al. Encapsulated cells to focus the metabolic activation of anticancer drugs. Curr Opin Mol Ther 2010; 12(4): 450-60.
31. Piller PE, Tomanin R, Salvalaio M, Friso A, Hortelano G, Marin O, et al. Encapsulated engineered myoblasts can cure Hurler syndrome: preclinical experiments in the mouse model. Gene Ther 2012; 19(4): 355-64.
32. de Groot M, Schuurs TA, van Schilfgaarde R. Causes of limited survival of microencapsulated pancreatic islet grafts. J Surg Res 2004; 121(1): 141-50.
33. Fallarino F, Luca G, Calvitti M, Mancuso F, Nastruzzi C, Fioretti MC, et al. Therapy of experimental type 1 diabetes by isolated Sertoli cell xenografts alone. J Exp Med 2009; 206(11): 2511-26.
34. Luca G, Calvitti M, Mancuso F, Falabella G, Arato I, Bellucci C, et al. Reversal of experimental Laron Syndrome by xenotransplantation of microencapsulated porcine Sertoli cells. J Control Release 2013; 165(1): 75-81.
35. Bistoni G, Calvitti M, Mancuso F, Arato I, Falabella G, Cucchia R, et al. Prolongation of skin allograft survival in rats by the transplantation of microencapsulated xenogeneic neonatal porcine Sertoli cells. Biomaterials 2012; 33(21): 5333-40.

36. Wilson JL, McDevitt TC. Stem cell microencapsulation for phenotypic control, bioprocessing, and transplantation. Biotechnol Bioeng 2013; 110(3): 667-82.
37. Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. Science 1997; 276(5309): 71-4.
38. Heile A, Brinker T. Clinical translation of stem cell therapy in traumatic brain injury: the potential of encapsulated mesenchymal cell biodelivery of glucagon-like peptide-1. Dialogues Clin Neurosci 2011; 13(3): 279-86.
39. Kauer TM, Figueiredo JL, Hingtgen S, Shah K. Encapsulated therapeutic stem cells implanted in the tumor resection cavity induce cell death in gliomas. Nat Neurosci 2012; 15(2): 197-204.
40. Santos E, Pedraz JL, Hernandez RM, Orive G. Therapeutic cell encapsulation: ten steps towards clinical translation. J Control Release 2013; 170(1): 1-14.
41. Massoud TF, Singh A, Gambhir SS. Noninvasive molecular neuroimaging using reporter genes: part I, principles revisited. AJNR Am J Neuroradiol 2008; 29(2): 229-34.
42. DiCamillo PA, Weiss CR. MR-guided delivery and tracking of cellular therapeutics. Interventional magnetic resonance imaging. New York, NY: Springer; 2012. p. 423-43.
43. Barnett BP, Arepally A, Karmarkar PV, Qian D, Gilson WD, Walczak P, et al. Magnetic resonance-guided, real-time targeted delivery and imaging of magnetocapsules immunoprotecting pancreatic islet cells. Nat Med 2007; 13(8): 986-91.
44. Catena R, Santos E, Orive G, Hernandez RM, Pedraz JL, Calvo A. Improvement of the monitoring and biosafety of encapsulated cells using the SFGNESTGL triple reporter system. J Control Release 2010; 146(1): 93-8.
45. Santos E, Larzabal L, Calvo A, Orive G, Pedraz JL, Hernandez RM. Inactivation of encapsulated cells and their therapeutic effects by means of TGL triple-fusion reporter/biosafety gene. Biomaterials 2013; 34(4): 1442-51.
46. Paek HJ, Campaner AB, Kim JL, Aaron RK, Ciombor DM, Morgan JR, et al. In vitro characterization of TGF-beta1 release from genetically modified fibroblasts in Ca(2+)-alginate microcapsules. ASAIO J 2005; 51(4): 379-84.
47. Chen W, Zhou H, Weir MD, Bao C, Xu HH. Umbilical cord stem cells released from alginate-fibrin microbeads inside macroporous and biofunctionalized calcium phosphate cement for bone regeneration. Acta Biomater 2012; 8(6): 2297-306.
48. Acarregui A, Pedraz JL, Blanco FJ, Hernandez RM, Orive G. Hydrogel-based scaffolds for enclosing encapsulated therapeutic cells. Biomacromolecules 2013; 14(2): 322-30.
49. Akbari V, Hendijani F, Feizi A, Varshosaz J, Fakhari Z, Morshedi S, et al. Efficacy and safety of oral insulin compared to subcutaneous insulin: a systematic review and meta-analysis. J Endocrinol Invest 2016; 39(2): 215-25.
50. Calafiore R, Basta G. Artificial pancreas to treat type 1 diabetes mellitus. Methods Mol Med 2007; 140: 197-236.
51. Stevens B, Yang Y, Mohandas A, Stucker B, Nguyen KT. A review of materials, fabrication methods, and strategies used to enhance bone regeneration in engineered bone tissues. J Biomed Mater Res B Appl Biomater 2008; 85(2): 573-82.
52. Endres M, Wenda N, Woehlecke H, Neumann K, Ringe J, Erggelet C, et al. Microencapsulation and chondrogenic differentiation of human mesenchymal progenitor cells from subchondral bone marrow in Ca-alginate for cell injection. Acta Biomater 2010; 6(2): 436-44.
53. Yamamoto M, Takahashi Y, Tabata Y. Controlled release by biodegradable hydrogels enhances the ectopic bone formation of bone morphogenetic protein. Biomaterials 2003; 24(24): 4375-83.
54. Laguna GR, Tyers P, Barker RA. The search for a curative cell therapy in Parkinson's disease. J Neurol Sci 2008; 265(1-2): 32-42.
55. Winkler C, Kirik D, Bjorklund A. Cell transplantation in Parkinson's disease: how can we make it work? Trends Neurosci 2005; 28(2): 86-92.
56. Emerich DF, Skinner SJ, Borlongan CV, Vasconcellos AV, Thanos CG. The choroid plexus in the rise, fall and repair of the brain. Bioessays 2005; 27(3): 262-74.
57. Jin Y, Fischer I, Tessler A, Houle JD. Transplants of fibroblasts genetically modified to express BDNF promote axonal regeneration from supraspinal neurons following chronic spinal cord injury. Exp Neurol 2002; 177(1): 265-75.
58. Akbari V, Sadeghi HM, Jafarian-Dehkordi A, Abedi D, Chou CP. Improved biological activity of a single chain antibody fragment against human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) expressed in the periplasm of Escherichia coli. Protein Expr Purif 2015; 116: 66-74.
59. Akbari V, Mir Mohammad SH, Jafrian-Dehkordi A, Abedi D, Chou CP. Functional expression of a single-chain antibody fragment against human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in Escherichia coli. J Ind Microbiol Biotechnol 2014; 41(6): 947-56.
60. Sabel MS, Arora A, Su G, Mathiowitz E, Reineke JJ, Chang AE. Synergistic effect of intratumoral IL-12 and TNF-alpha microspheres: systemic anti-tumor immunity is mediated by both CD8+ CTL and NK cells. Surgery 2007; 142(5): 749-60.
61. Read TA, Sorensen DR, Mahesparan R, Enger PO, Timpl R, Olsen BR, et al. Local endostatin treatment of gliomas administered by microencapsulated producer cells. Nat Biotechnol 2001; 19(1): 29-34.
62. Teng H, Zhang Y, Wang W, Ma X, Fei J. Inhibition of tumor growth in mice by endostatin derived from abdominal transplanted encapsulated cells. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai) 2007; 39(4): 278-84.
63. Cirone P, Bourgeois JM, Chang PL. Antiangiogenic cancer therapy with microencapsulated cells. Hum Gene Ther 2003; 14(11): 1065-77.
64. Cirone P, Bourgeois JM, Shen F, Chang PL. Combined immunotherapy and antiangiogenic therapy of cancer with microencapsulated cells. Hum Gene Ther 2004; 15(10): 945-59.

65. Templin C, Kotlarz D, Faulhaber J, Schnabel S, Grote K, Salguero G, et al. Ex vivo expanded hematopoietic progenitor cells improve cardiac function after myocardial infarction: role of beta-catenin transduction and cell dose. J Mol Cell Cardiol 2008; 45(3): 394-403.
66. Madeddu P. Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for tissue regeneration. Exp Physiol 2005; 90(3): 315-26.
67. Jacobs J. Combating cardiovascular disease with angiogenic therapy. Drug Discov Today 2007; 12(23-24): 1040-5.
68. Zhang H, Zhu SJ, Wang W, Wei YJ, Hu SS. Transplantation of microencapsulated genetically modified xenogeneic cells augments angiogenesis and improves heart function. Gene Ther 2008; 15(1): 40-8.
69. Teramura Y, Iwata H. Bioartificial pancreas microencapsulation and conformal coating of islet of Langerhans. Adv Drug Deliv Rev 2010; 62(7-8): 827-40.
70. Scanlon KJ. Cancer gene therapy: challenges and opportunities. Anticancer Res 2004; 24(2A): 501-4.
71. Gao L, Fei J, Zhao J, Cui W, Cui Y, Li J. pH- and redox-responsive polysaccharide-based microcapsules with autofluorescence for biomedical applications. Chemistry 2012; 18(11): 3185-92.
72. Ma MZ, Cheng DF, Ye JH, Zhou Y, Wang JX, Shi MM, et al. Microencapsulated tumor assay: evaluation of the nude mouse model of pancreatic cancer. World J Gastroenterol 2012; 18(3): 257-67.

Journal of Isfahan Medical School
Received: 29.12.2015
Vol. 34, No. 375, 3rd Week, May 2016
Accepted: 09.03.2016

Clinical Applications of Cell Encapsulation Technology in Cell and Drug Delivery

Reza Ghavimi[1], Vajihe Akbari[2]

Review Article

Abstract

Background: Cell encapsulation is a method of entrapping cells in a semi-permeable polymer that allows influx of oxygen and nutrients, but effectively avoids immune cells and antibodies from reaching the graft, preventing rejection. Since the invention of cell encapsulation technology, many researchers bet on this biotechnology as a promising alternative to protect encapsulated cells from host immune response. The main purpose of technology is to solve the existing problem of transplant rejection and thus decrease the necessity of long-term use of immunosuppressant drugs after an organ transplant to reduce adverse effects. We carried out a search of published literature to review current information regarding cell encapsulation technology and how this technology could improve cell and drug delivery for therapeutic applications.

Methods: A computer-based literature search was performed using PubMed for relevant publications. Only English-language papers were considered.

Findings: Current concepts of cell encapsulation technology including a historical perspective, its application for the treatment of diseases, research findings, and important parameters involved in this technique were discussed.

Conclusion: Different features of this technique would allow widening the applications from drug delivery to cell delivery. In this way, enclosed cells work as customized factories, synthesizing and releasing the desired therapeutic factor. Looking forward to the future, this technology is expected to evolve significantly. The substantial potential of cell encapsulation has increased with the boom in regenerative medicine and tissue engineering.

Keywords: Cell encapsulation, Drug delivery, Cell delivery, Regenartaive medicine

Citation: Ghavimi R, Akbari V. **Clinical Applications of Cell Encapsulation Technology in Cell and Drug Delivery.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(375): 259-69

1- PhD Student, Department of Pharmaceutical Biotechnology, School of Pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Assistant Professor, Department of Pharmaceutical Biotechnology, School of Pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Vajihe Akbari, Email: v_akbari@pharm.mui.ac.ir