

doi: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v93i4p151-8>

## Revisão sistemática sobre alotransplantes de ilhotas de Langerhans em roedores: análise de sítio de transplante e tempo de sobrevida

### Systematic review of islet allotransplantation in rodents: analysis of transplantation site and survival time

Leandro Ryuchi Iuamoto<sup>1</sup>, Alberto Meyer<sup>1</sup>, Eleazar Chaib<sup>1</sup>,  
Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque<sup>1</sup>

Iuamoto LR, Meyer A, Chaib E, D'Albuquerque LAC. Revisão sistemática sobre alotransplantes de ilhotas de Langerhans em roedores: análise de sítio de transplante e tempo de sobrevida / *Systematic review of islet allotransplantation in rodents: analysis of transplantation site and survival time*. Rev Med (São Paulo). 2014 out.-dez.;93(4):151-8.

**RESUMO:** *Introdução.* A escassez de ilhotas é uma restrição importante ao uso de ilhotas pancreáticas para o desenvolvimento do alotransplante para o tratamento do diabetes tipo I. É necessário, portanto, desenvolver fonte ilimitada de células produtoras de insulina. *Objetivos.* Organizar e analisar dados sobre o sítio de transplante e o tempo de sobrevida relacionados a tentativas experimentais de alotransplante em roedores, a fim de permitir elaborar um modelo mais adequado para suprir a escassez de doadores de ilhotas. *Metodologia.* Realizamos uma revisão sistemática usando o banco de dados Pubmed para pesquisar artigos publicados que contenham as palavras-chaves “rodent islet transplantation”. Foram incluídos estudos envolvendo experimentos alotransplante de ilhotas de roedores e analisadas as listas de referências das publicações recuperadas. Artigos relacionados a isotransplantes, autotransplantes e xenotransplantes foram excluídos do estudo. *Resultados.* Um total de 30 estudos relacionados a alotransplantes em diferentes sítios de enxerto foram selecionados para a revisão sistemática baseados na relevância de seus dados e em sua atualização. O fígado e a cápsula renal são sítios que possibilitaram uma maior sobrevida das ilhotas transplantadas. *Conclusão.* O alotransplante em roedores é promissor e continua a se desenvolver em diversos centros. As taxas de sobrevivência de aloenxertos aumentaram com a utilização de diferentes medicamentos e locais de enxerto.

**DESCRIPTORIOS:** Transplante de ilhotas pancreáticas; Hiperglicemia; Modelo animal; Aloenxertos; Imunossupressão; Literatura de revisão como assunto.

**ABSTRACT:** *Introduction.* The scarcity of islets is an important use of pancreatic islets for the development of allograft for the treatment of diabetes type I. It is therefore necessary to develop unlimited source of insulin-producing cells restriction. *Objectives.* Organize and analyze parameters related to the site of transplantation and survival time related to experimental rodent allotransplantation attempts in order to allow the elaboration of the most suitable model to supply the scarcity of islet donors. *Methodology.* We performed a systematic review using the PubMed database to search published articles containing the keywords “rodent islet transplantation”. We included studies involving allotransplantation experiments with rodents’ islets and we reviewed the reference lists of the publications retrieved that were eligible. We excluded articles related to isotransplantation, autotransplantation and xenotransplantation such as transplantation in other species. Articles related to isotransplantations, transplantations and xenografts were excluded from the study. *Results.* A total of 30 related allografts in different sites of graft studies were selected for the systematic review based on their relevance data and update. The liver and the kidney capsule are sites that showed better survival of transplanted islets. *Conclusion.* Allograft transplantation in rodents is promising and continues to develop in several centers. The allograft survival rates increased with the use of different drugs and graft sites.

**KEYWORDS:** Islets of Langerhans transplantation; Hyperglycemia; Animal model; Allografts; Immunosuppression; Review literature as topic.

1. Unidade de Transplante e Cirurgia do Fígado e Pâncreas, Departamento de Gastroenterologia Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

**Endereço para correspondência:** Unidade de Transplante e Cirurgia do Fígado e Pâncreas, Departamento de Gastroenterologia Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255 – 9º andar. São Paulo, SP, Brasil. CEP: 05403-090. E-mail: leandro.iuamoto@gmail.com

## INTRODUÇÃO

Em crianças e adolescentes, a incidência de diabetes tipo 1 aumentou 4% no último ano. Uma das tendências atuais é a da ocorrência do diabetes mellitus tipo 1 em faixas de idade cada vez mais baixas, principalmente entre 10 e 14 anos<sup>1</sup>.

Na população mundial, estima-se que 4% seja portadora de diabetes mellitus, dentre os quais 10% possuem diabetes tipo 1<sup>2</sup>. Hoje, a doença já atinge de 0 a 5 anos<sup>2</sup>. Segundo o CENSO-IBGE-2010, atualmente há 12.054.827 de diabéticos no Brasil. Tendo em vista o contexto da doença atual, aproximadamente, 1,2 milhões de diabéticos no Brasil podem ser beneficiados com linhas de pesquisa relacionadas ao tratamento de diabetes tipo 1<sup>3</sup>.

Até hoje, a insulinoterapia constitui o principal método de tratamento da doença, entretanto, cerca de 5% a 10% dos pacientes apresentam flutuações intensas e inesperadas das suas glicemias, resultando em múltiplos episódios de hipoglicemia com repercussões clínicas graves. Nesses casos, o transplante de pâncreas seria a alternativa que já está em uso clínico e o transplante de ilhotas de Langerhans é a alternativa menos invasiva em desenvolvimento. Em relação a eficácia do tratamento, alguns resultados mostraram 70% de insulino dependência no primeiro ano de pós-operatório de pacientes tratados com o transplante de ilhotas, porém, a taxa de sobrevida das ilhotas permanece baixa<sup>4</sup>.

A escassez de ilhotas é um obstáculo significativo ao uso generalizado de ilhotas para o alotransplante. De acordo com a Rede de Procura de Órgãos e Transplantes, em 2011, apenas 1562 pâncreas foram recuperados de 8.000 doadores de órgãos disponíveis nos Estados Unidos. Além de muitos doadores de pâncreas não se adequarem a extração de ilhotas, por não satisfazerem os critérios de seleção e o fato da inadequada manipulação das ilhotas, apenas um pequeno número de transplantes de ilhotas pode ser efetuado<sup>5</sup>.

Algumas restrições foram encontradas no avanço das técnicas do transplante de ilhotas: o fato de o número de doadores de pâncreas para o transplante de ilhotas estar aquém do necessário para a cura de milhões de indivíduos portadores de diabetes tipo 1; as dificuldades técnicas e o custo do isolamento das ilhotas; pouca durabilidade da insulino dependência; além da autoimunidade e a rejeição pós-transplante que ainda devem ser superadas. É fundamental, portanto, que se desenvolva uma fonte ilimitada de células capazes de secretar insulina em resposta à glicose e passíveis de serem transplantadas com pouca ou sem a necessidade de imunossupressão sistêmica<sup>6</sup>.

A técnica de transplante de ilhotas vem sendo

desenvolvida para se adquirir uma fonte adequada de insulina no transplantado, solucionando o problema da escassez de doadores.

Os primeiros sucessos em aloenxertos de ilhotas no tratamento cirúrgico de diabetes ocorreram em 1990 com Scharp et al.<sup>4</sup> que alcançaram a insulino-independência em um paciente portador de DM1 em um intervalo de um mês. No entanto, muitas dificuldades técnicas foram encontradas para prosseguir no desenvolvimento da reprodução deste experimento. Na década de 1991 a 2000, foram realizadas 450 tentativas de transplante de ilhotas em pacientes com DM1, com índice de sucesso de apenas 8%. 50% do sucesso dos casos foram obtidos e reportados, quando os pacientes tinham se tornado diabéticos por terem sido submetidos à pancreatectomia<sup>4</sup>.

Até que em 1999/2000, Shapiro et al. obtiveram sucesso na independência de insulina em 7 pacientes diabéticos, realizando os experimentos com base no protocolo modificado de Edmonton<sup>7</sup>.

O transplante de ilhotas cada vez mais tem mostrado uma intervenção que apresenta morbidade 20 vezes menor que o transplante de pâncreas, por ser muito menos invasivo do ponto de vista cirúrgico<sup>8</sup>.

## OBJETIVOS

O objetivo do estudo é realizar a revisão das tentativas experimentais de alotransplantes em roedores, de modo a analisar os aspectos envolvidos no sítio anatômico de transplante e o tempo de sobrevida dos roedores transplantados.

## MÉTODOS

O trabalho foi realizado utilizando a base de dados Pubmed procurando por artigos publicados contendo as palavras-chaves: “rodent islet transplantation”.

Foram encontrados 2650 artigos de 2000 a 2013, mas somente 30 artigos referentes a alotransplante foram selecionados com base em sua relevância e na atualização de seus dados.

## Processo de pesquisa

Utilizamos o banco de dados Pubmed para pesquisar artigos publicados que contivessem as palavras-chave: “rodent islet transplantation”. Entretanto, a fim de filtrar os resultados, procuramos apenas registros do PubMed do período que engloba janeiro de 2000 a dezembro de 2013 utilizando os seguintes termos de pesquisa relacionados a alotransplante de ilhotas

em roedores: ((((((rodent islet transplantation) AND ("2000"[Date - Completion]: "3000"[Date - Completion])) AND allotransplantation)) NOT porcine) NOT tilapia) NOT nonhuman primate.

Assim, artigos envolvendo estudos em suínos, tilápia e primatas não-humanos (espécies mais comuns utilizadas para o alotransplante de ilhotas) foram excluídos de nossa análise, a fim de filtrar apenas trabalhos relacionados ao alotransplante em roedores. Em seguida, revisamos as listas de referências das publicações recuperadas e obtivemos textos completos de publicações que potencialmente poderiam ser incluídas na revisão sistemática. Estudos não publicados e cartas foram ignorados. Artigos que não têm texto completo em Inglês disponíveis foram comprados para revisão.

Trabalhos que foram considerados potencialmente elegíveis foram selecionados para análise com os seguintes critérios de inclusão:

- ✓ Estudo deve estar relacionado ao alotransplante de ilhotas;
- ✓ As espécies estudadas devem ser obrigatoriamente espécies de ratos;
- ✓ Relevância e atualização de informações dos artigos.

Informações relevantes foram dispostas em tabelas, tais como doador/receptor; imunossupressão; local do aloenxerto e tempo de sobrevivência do enxerto.

## RESULTADOS

Um total de 2.650 artigos de 2000 a 2013 foram encontrados, mas apenas 30 artigos foram relacionados a alotransplante. Estes artigos foram selecionados com base em sua relevância e atualização dos dados.

## DISCUSSÃO

No presente estudo, foram revisados artigos científicos cujos experimentos consistiram em utilizar roedores semelhantes na idade e no peso para serem submetidos ao alotransplante.

É importante notar que o desenvolvimento de imunossupressores possibilitou uma maior taxa de sobrevivida nos experimentos envolvendo alotransplante de ilhotas em ratos. A variedade na utilização de sítios de transplantes colaborou com uma melhor sobrevivida dos roedores transplantados, devido a peculiaridades como vascularização, localização no organismo e reatividade imune.

Em relação aos diferentes sítios para transplantes

estudados, de acordo com a tabela, a cápsula renal foi o sítio mais utilizado para transplante. Em segundo lugar, temos o fígado - veia porta<sup>16,19</sup>, o baço<sup>9,22</sup>, o sítio intraperitoneal<sup>13</sup>, espaços subconjuntival e subretinal<sup>14</sup>, medula óssea (tibia)<sup>15</sup> e prega cutânea dorsal - câmara não-metálica<sup>11</sup>, subcutâneo<sup>26</sup>, foram sítios utilizados em pequena porcentagem.

Wee et al.<sup>14</sup> utilizou a veia porta (fígado) como sítio de alotransplante e sacrificou as cobaias com 100 dias de pós-operatório; Melzi et al.<sup>23</sup>, Watanabe et al.<sup>16</sup> e Merani et al.<sup>10</sup> obtiveram uma taxa de sobrevivida de até 100 dias, onde o sítio de recepção do alotransplante foi a cápsula renal.

É importante notar que Merani et al.<sup>10</sup> utilizaram AEB-071 (Proteína Cinase C inibitória) + CsA, CTLA4-Ig, MMF em seus grupos de estudo, enquanto Watanabe et al.<sup>16</sup> realizaram experimentos com Tacrolimus e DHMEQ (inibidor de NF- $\kappa$ B). Melzi et al.<sup>23</sup> utilizaram Rapamicina+FK506+ anti-IL-2Ra, mAbs e rapamicina+IL-10 em seus experimentos. Assim, o efeito do imunossupressor pode ter exercido grandes influências na rejeição do enxerto de ilhotas pancreáticas, colaborando com uma maior taxa de sobrevivida em relação aos demais resultados obtidos por outros autores.

## CONCLUSÃO

A partir dos estudos analisados, podemos inferir que o aloenxerto em roedores é promissor e continua em desenvolvimento. As taxas de sobrevivida vêm aumentando com a utilização de diferentes sítios para enxerto. Este fato pode permitir a superação do problema da escassez de doadores de ilhotas e possibilidades dos avanços no tratamento do diabetes tipo 1.

Com base nos estudos analisados, pode-se inferir que as taxas de sobrevivência de aloenxertos aumentaram com a utilização de diferentes locais de enxerto. O sítio de transplante que resultou em maiores taxas de sobrevivida foi a cápsula renal.

**Tabela 1: Os sítios de enxerto de ilhotas pancreáticas com base na literatura da base de dados PubMed**

Sítios de enxerto de ilhotas	Literatura da base de dados PubMed
Cápsula renal	70%
Fígado	23%
Outros sítios*	7%

\* Subcutâneo, medula óssea, espaço sub-retinal, espaço subconjuntival, baço, cavidade peritoneal e espaço da submucosa do duodeno.

**Tabela 2: Descrição dos estudos experimentais realizados em alotransplantes em roedores**

Autores	Doador/Receptor	Imunossupressão	Sítio de alotransplante	Tempo de sobrevida do enxerto
Fotiadi et al. <sup>9</sup>	Lewis→ Wistar	Micofenolato mofetil (MMF) and Ciclosporina A (CsA)	Baço	N/A
Merani et al. <sup>10</sup>	Lewis→ Wistar	AEB-071 (Proteína Cinase C inibitória) + CsA, CTLA4-Ig, MMF	Cápsula renal	100 dias
Nishimura et al. <sup>11</sup>	C57BL/6 → Balb/c	Tacrolimus	Câmara de dobras cutâneas dorsal não metálica	N/A
Makhlouf et al. <sup>12</sup>	C57BL/6/Balb/c	Bloqueio de CD28:B7 e anti-CD40L; CTLA-4	Cápsula renal	1 semana
Salazar-Bañuelos et al. <sup>13</sup>	Wistar→ Sprague Dawley	Sem imunossupressão	Canal medular	21 dias
Wee et al. <sup>14</sup>	Lewis→ Fisher	CsA + Tautomycetin (TMC = synergist)	Fígado (veia porta)	Grupo controle - 5.2 dias (± 0.5) TMC - 5,1 dias (± 0,9) TMC (0.03 mg/kg)+CsA (5 mg/kg)->41 dias TMC (0.1 mg/kg) + CsA (5 mg/kg) - 103.8 dias ± (56.8
Plesner et al. <sup>15</sup>	Balb/c→ EBA	Sem imunossupressão	Cápsula renal	60 dias
Watanabe et al. <sup>16</sup>	Balb/c→ C57BL/6	Tacrolimus e DHMEQ (inibidor de NF- kB)	Cápsula renal	100 dias
Gysemans et al. <sup>17</sup>	Balb/c→ C57BL/6	Sem imunossupressão	Cápsula renal	9,2 (±4,9 dias) (diabetes autoimune) 15 (±3 dias)
Xekouki et al. <sup>18</sup>	Wistar→Lewis	CsA e MMF	Baço (parênquima)	8 dias (CsA) 10.92 dias (MMF 1x) 11 dias (MMF 2x)
Baker et al. <sup>19</sup>	A/J→ C57Bl/6J	Anticorpo monoclonal antiBIP-10	Cápsula renal	19.7 ± 2.3 dias (C57Bl/6J) 20.2 ± 2.7 dias (CXCR3-/-C57Bl/6J)
Li et al. <sup>20</sup>	FVB→ Balb/c	Sem imunossupressão	Cápsula renal	N/A
Vieiro et al. <sup>21</sup>	C57Bl/6→ C3H	Timidina tritiada (pré-operatória) e CsA	Subcutâneo	N/A
Neuzillet et al. <sup>22</sup>	C3H → Balb/c	Sem imunossupressão	Cápsula renal	13.8 a 27.5 dias
Melzi et al. <sup>23</sup>	C57Bl/6 → Balb/c	Rapamicina+ FK506+ anti-IL-2Ra, mAbs e rapamicina+IL-10	Cápsula renal	>100 dias
Fiorina et al. <sup>24</sup>	Balb/c→ C57Bl/6	Sem imunossupressão	Cápsula renal	14 dias
Fan et al. <sup>25</sup>	C57Bl/6 → Balb/c	LTB R-Ig , CTLA4-Ig ou LTRmAb anti-ratos	Cápsula renal	LTB R-Ig - 27 dias, CTLA4-Ig - 55 dias, LTB R-Ig+CTLA4-Ig->100 dias, LTRmAb anti rato- 11 dias
Jung et al. <sup>26</sup>	Balb/c → C57Bl/6	CD154 mAb (MR1) anti-ratos e ROS-A (Reactive Oxygen Specie- A)	Cápsula renal	ROS-A - 53 dias, MR1 - 82 dias, ROS-A+MR1 - >160 dias
Pählman et al. <sup>27</sup>	Balb/c → C57Bl/6J	AR-C117977 (10 ou 30 mg/kg) ou CsA 20 mg/kg	Cápsula renal	CsA -16 dias AR-C117977, 10 mg/kg->100dias AR-C117977, 30 mg/kg -29,33 dias
Wang et al. <sup>28</sup>	Balb/c → C57Bl/6	B7-H4 e Ad-LacZ	Cápsula renal	B7-H4 - aproximadamente 60 dias Ad-LacZ - aproximadamente > 20 dias
Chen et al. <sup>29</sup>	Sprague Dawley → Lewis	Sem imunossupressão	Intra-abdominal	8 semanas
Giraud et al. <sup>30</sup>	C3H → Balb/c	Sem imunossupressão	Cápsula renal	SCOT + PEG 20 kDa <sup>3</sup> 10 g/L - 20 dias, CMRL-1066 + 1% BSA - 17.5 ± 1 dias, Solução UW - 17.2 ± 0.4 dias, SCOT sem PEG -14 ± 0.9 dias Solução HBSS+0.5%BSA-14 ± 0.7 dias
Qi et al. <sup>31</sup>	Wistar/Lewis → Lewis	Sem imunossupressão	Intraperitoneal (macroencapsulados) Cápsula renal (livre de macroencapsulados)	24 semanas (macroencapsulados) 48h (livre de macroencapsulados)
Potiron et al. <sup>32</sup>	Wistar → C57Bl/6	CTLA4Ig ou CD40Ig	Cápsula renal	24.3 (±9.7) dias
Jahr et al. <sup>33</sup>	Lewis → Wistar	Soro anti-rato antilinfócito	Fígado (veia porta)	N/A

N/A = Não aferido

**Tabela 3: Análise de indução e tratamento do processo diabético com ilhotas transplantadas**

Autores	Número de ilhotas transplantadas	Método de indução diabética	Indução de hiperglicemia (pré-operatória)	Normalização de hiperglicemia (pós-operatória)	Rejeição do enxerto	Critérios para disfunção primária do enxerto (DPE)
Fotiadis et al. <sup>9</sup>	1812 (±145)	Estreptozotocina (60mg/kg) + Solução PBS (Phosphate Buffer Solution) - 10mg/mL (pH 4,5);	7 dias	3 dias	12 dias MMF e 10 dias CsA	Glicose abaixo de 200 mg/dL; depois do 2 PO 2 vezes consecutivas
Merani et al. <sup>10</sup>	1500	Estreptozotocina (75mg/kg) intraperitoneal	5 dias	3 dias	22 dias	Glicose acima de 324 mg/dl depois de 2 dias consecutivos
Nishimura et al. <sup>11</sup>	2-10/câmara de dobras cutâneas dorsais	-	-	-	N/A	-
Makhlouf et al. <sup>12</sup>	350 (Balb/c) 700 (NOD)	Estreptozotocina e espontaneamente (225 mg/kg na cavidade peritoneal)	2 semanas	3 dias	10 dias (Balb/c) 5 dias (NOD) e 7 dias rejeição completa (NOD)	200 mg/dL - 2 a 3 dias consecutivos
Salazar-Bañuelos et al. <sup>13</sup>	840 (de Wistar)	-	-	-	N/A*	N/A
Wee et al. <sup>14</sup>	4000	Estreptozotocina (35 mg/kg)	N/A	N/A	Sem tratamento - 5.2 dias (± 0.5) TMC - 5,1 dias (± 0,9) TMC (0.03 mg/kg) + CsA (5 mg/kg) - >41 dias TMC (0.1 mg/kg) + CsA (5 mg/kg) - 103.8 dias ± (56.8)	200mg/dl após 2 dias consecutivos
Plesner et al. <sup>15</sup>	550	Estreptozotocina (375mg/dl) intraperitoneal	3-5 dias	5 dias*	60 dias	≥198mg/dl após 2 dias consecutivos
Watanabe et al. <sup>16</sup>	600 ou 300	Estreptozotocina (180 mg/kg) intraperitoneal	5-7 dias	N/A	69 dias (Tacrolimus) 100 dias (DHMEQ 3 dias e Tacrolimus 14 dias)	>350mg/dL por 2 dias consecutivos
Gysemans et al. <sup>17</sup>	300	Aloxano (90mg/kg)	24h	N/A	N/A	Glucose level > 200mg/dl após 3 dias consecutivos ou mais
Xekouki et al. <sup>18</sup>	2000	Estreptozotocina (60mg/kg) diluída em solução fosfatada 10mg/mL	1 semana	N/A	7 dias (MMF 1x)	N/A
Baker et al. <sup>19</sup>	300	Estreptozotocina (220mg/kg)	N/A	N/A	7 diass	N/A
Li et al. <sup>20</sup>	400 (200/ Cápsula renal)	Estreptozotocina (220 mg/kg)	N/A	N/A	8.36 ± 1.67 (ilhotas de FVB) 16.2 ± 2.52 (ilhotas de MT)	Glicemia > 250mg/dl por 2 medidas consecutivas
Vieiro et al. <sup>21</sup>	200	Estreptozotocina (270mg/kg) intraperitoneal	N/A	N/A	3-7 dias	≥250 mg/dL - 3 medidas consecutivas
Neuzillet et al. <sup>22</sup>	550	N/A	N/A	4 horas	Solução PEG 8 kDa 27.50 (± 3.70) dias; PEG Solução PEG 20 kDa 23.13 (± 4.39) dias; Solução PEG 35 kDa 13.80± (3.49) dias	>199.8mmol/L por 2 medidas consecutivas

continuação

Tabela 3: Análise de indução e tratamento do processo diabético com ilhotas transplantadas

Autores	Número de ilhotas transplantadas	Método de indução diabética	Indução de hiperglicemia (pré-operatória)	Normalização de hiperglicemia (pós-operatória)	Rejeição do enxerto	Critérios para disfunção primária do enxerto (DPE)
Melzi et al. <sup>23</sup>	400	Estreptozotocina 175 a 200 mg/kg intravenosa	1-2 semanas	5 dias	29 dias (ratos com glicemia <450mg/dL) e 16 dias (ratos com glicemia >450mg/dL)	>250 mg/dL - 2 medidas consecutivas no pós-operatório
Fiorina et al. <sup>24</sup>	N/A	Estreptozotocina	N/A	N/A	14 dias	N/A
Fan et al. <sup>25</sup>	500	Estreptozotocina (200 mg/kg)	N/A	N/A	27 dias (LT[beta] R-Ig) 55 dias (CTLA4-Ig) Depois de 100 dias ou mais (LT[beta] R-Ig e CTLA4-Ig)	>300mg/dl - após 2 dias consecutivos
Jung et al. <sup>26</sup>	300 IEQ	Estreptozotocina (180 mg/kg)	N/A	1 dia	ROS-A - 53 dias MR1 - 82 dias ROS-A+MR1 - >160 dias	>200mg/dl - 2 medidas consecutivas na mesma semana
Påhlman et al. <sup>27</sup>	500-600	Aloxano (intravenoso)	N/A	N/A	CsA - 16 dias AR-C117977, 10 mg/kg - >100 dias AR-C117977, 30 mg/kg -29,33 dias	N/A
Wang et al. <sup>28</sup>	400	Estreptozotocina (200 mg/kg)	3-4 dias	3 dias	B7-H4 - aproximadamente 60 dias Ad-LacZ - aproximadamente > 20 dias	>250 mg/dL após o sucesso do enxerto primário
Chen et al. <sup>29</sup>	3000 IEQ	Estreptozotocina dissolvida em salina (50 mg/kg)	N/A	1 semana	13 semanas (SGA - microencapsulados) 7 semanas (ABA - microencapsulados) 5 semanas (APA - microencapsulados)	N/A
Giraud et al. <sup>30</sup>	1400 IEQ	Estreptozotocina (250mg/kg), intraperitoneal	N/A	N/A	SCOT + Solução PEG 20 kDa <sup>3</sup> 10 g/L - 20 dias, CMRL-1066 + 1% Solução BSA17.5 (± 1) dias, Solução UW - 17.2 (± 0.4) dias, SCOT sem PEG -14 (± 0.9) dias HBSS + 0.5% Solução BSA - 14 (± 0.7) dias	>200mg/dl - 2 medidas consecutivas
Qi et al. <sup>31</sup>	1940 (± 39)	Estreptozotocina (55 mg/kg)	1 semana	N/A	N/A	N/A
Potiron et al. <sup>32</sup>	800-1000	Estreptozotocina (180 mg/kg)	1 semana	4 dias	24.3 (±9.7) dias	250 mg/dl em 2 medidas consecutivas
Jahr et al. <sup>33</sup>	700-900	Estreptozotocina (55 mg/kg)	7-10 dias	Logo após transplante	1 semana	>300 mg/dl após 8.9 (±0.7) dias

\* Ratos que normalizaram os níveis de glicemia em 5 dias foram incluídos no estudo.

\*\* A normoglicemia não foi atingida em recipientes com menos de 800 ilhotas transplantadas.

\*\*\* A normoglicemia foi mantida até o tempo de sacrifício (vários intervalos variando de 25-129 dias).

N/A = Não aferido.

IEQ = Ilhotas Equivalentes.

## REFERÊNCIAS

- Chaves G. Incidência de diabetes tipo 1 aumenta 3% ao ano. Minas Gerais: Saúde Plena; 2013 [citado 21 jul. 2013]. Disponível em: <http://goo.gl/FfCmxP>.
- Delfino VDA, Mocelin AJ. Transplante de pâncreas e de ilhotas pancreáticas: visão de nefrologista. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002;46(2):177-85. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302002000200011>.
- Sociedade Brasileira de Diabetes. São 12 milhões de diabéticos no Brasil. São Paulo; 2012 [citado 18 abr. 2012]. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/sala-de-noticias/2116-sao-12-milhoes-de-diabeticos-no-brasil>.
- Merani S, Shapiro AM. Current status of pancreatic islet transplantation. *Clin Sci (Lond).* 2006;110(6):611-25. doi: 10.1042/CS20050342.
- United States of America. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Pancreatic islet transplantation. Bethesda, MD: NIH; 2007. (NIH Publication 07-4693). Available from: [http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/pancreaticislet/Pancreatic\\_Islet\\_Transplantation\\_508.pdf](http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/pancreaticislet/Pancreatic_Islet_Transplantation_508.pdf)
- Eliaschewitz DG, Franco DR, Mares-Guia TR, Noronha IL, Labriola L, Sogayar MC. Transplante de ilhotas na prática clínica: estado atual e perspectivas. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(1):15-23. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302009000100004>.
- Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbitt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RC. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med.* 2000;343(4):230-8. doi: 10.1056/NEJM200007273430401.
- Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Alfadhli E, Kneteman NM, Lakey JR, Shapiro AM. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes.* 2005;54(7):2060-9. doi: 10.2337/diabetes.54.7.2060.
- Fotiadis C, Xekouki P, Papalois AE, Antonakis PT, Sfniadakis I, Flogeras D, Karampela E, Zografos G. Effects of mycophenolate mofetil vs cyclosporine administration on graft survival and function after islet allotransplantation in diabetic rats. *World J Gastroenterol.* 2005;11(18):2733-8. doi: 10.3748/wjg.v11.i18.2733.
- Merani S, Pawlick RL, Edgar RL, Toso C, Emamaullee J, Anderson CC, Shapiro AM. Protein kinase C inhibitor, AEB-071, acts complementarily with cyclosporine to prevent islet rejection in rats. *Transplantation.* 2009;87(1):59-65. doi: 10.1097/TP.0b013e31819198b4.
- Nishimura R, Nishioka S, Fujisawa I, Shiku H, Shimada M, Sekiguchi S, Fujimori K, Ushiyama A, Matsue T, Ohuchi N, Satomi S, Goto M. Tacrolimus inhibits the revascularization of isolated pancreatic islets. *PLoS One.* 2013;8(4):1-8. doi: 10.1371/journal.pone.0056799.
- Makhlouf L, Duvivier-Kali VF, Bonner-Weir S, Dieperink H, Weir GC, Sayegh MH. Importance of hyperglycemia on the primary function of allogeneic islet transplants. *Transplantation.* 2003;76(4):657-64. doi: 10.1097/01.TP.0000080881.75767.0E.
- Salazar-Bañuelos A, Wright JR Jr, Sigalet D, Benítez-Bribiesca L. Pancreatic islet transplantation into the bone marrow of the rat. *Am J Surg.* 2008;195(5):674-8. doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.12.040.
- Wee YM, Choi MY, Kang CH, Kim YH, Kim JH, Lee SK, et al. The synergistic effect of Tautomycetin on Cyclosporine A-mediated immunosuppression in a rodent islet allograft model. *Mol Med.* 2010;16(7-8). Erratum in: *Mol Med.* 2012;18(1):321. doi: 10.2119/molmed.2009.00099.
- Plesner A, Liston P, Tan R, Korneluk RG, Verchere CB. The X-linked inhibitor of apoptosis protein enhances survival of murine islet allografts. *Diabetes.* 2005;54(9):2533-40. doi: 10.2337/diabetes.54.9.2533.
- Watanabe M, Yamashita K, Kamachi H, Kuraya D, Koshizuka Y, Shibasaki S, et al. Efficacy of DHMEQ, a NF- $\kappa$ B inhibitor, in islet transplantation: II. Induction DHMEQ treatment ameliorates subsequent alloimmune responses and permits long-term islet allograft acceptance. *Transplantation.* 2013;96(5):454-62. doi: 10.1097/TP.0b013e31829b077f.
- Gysemans CA, Waer M, Valckx D, Laureys JM, Mihkalsky D, Bouillon R, Mathieu C. Early graft failure of xenogeneic islets in NOD mice is accompanied by high levels of interleukin-1. *Diabetes.* 2000;49(12):1992-7. doi: 10.2337/diabetes.49.12.1992.
- Xekouki P, Papalois A, Fotiadis C, Sfniadakis J, Karampela E, Papadopoulou A, Grigoriou T, Sechas MN. In vivo test of two low doses of mycophenolate mofetil in an experimental model of islet allotransplantation. *Transplant Proc.* 2002;34(5):1446-8. doi:10.1016/S0041-1345(02)02922-6.
- Baker MS, Chen X, Rotramel AR, Nelson JJ, Lu B, Gerard C, Kanwar Y, Kaufman DB. Genetic deletion of chemokine receptor CXCR3 or antibody blockade of its ligand IP-10 modulates posttransplantation graft-site lymphocytic infiltrates and prolongs functional graft survival in pancreatic islet allograft recipients. *Surgery.* 2003;134(2):126-33. doi: 10.1067/msy.2003.213.
- Li X, Chen H, Epstein PN. Metallothionein protects islets from hypoxia and extends islet graft survival by scavenging most kinds of reactive oxygen species. *J Biol Chem.* 2004;279(1):765-71. doi: 10.1074/jbc.M307907200.
- Vieiro M, Ceballos C, Barrionuevo P, Hyon SH, Isturiz M, Argibay P. Inhibition of allospecific response in pancreatic islet transplantation: the glycan approach. *Transplant Proc.* 2005;37(1):242-4. doi:10.1016/j.transproceed.2004.12.298
- Neuzillet Y, Giraud S, Lagorce L, Eugene M, Debre P, Richard F, Barrou B. Effects of the molecular weight of peg molecules (8, 20 and 35 KDA) on cell function and allograft survival prolongation in pancreatic islets transplantation. *Transplant Proc.* 2006;38(7):2354-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.06.117.
- Melzi R, Battaglia M, Draghici E, Bonifacio E, Piemonti L. Relevance of hyperglycemia on the timing of functional

- loss of allogeneic islet transplants: implication for mouse model. *Transplantation*. 2007;83(2):167-73. doi: 10.1097/01.tp.0000250659.24286.43.
24. Fiorina P, Jurewicz M, Tanaka K, Behazin N, Augello A, Vergani A, von Andrian UH, Smith NR, Sayegh MH, Abdi R. Characterization of donor dendritic cells and enhancement of dendritic cell efflux with CC-chemokine ligand 21: a novel strategy to prolong islet allograft survival. *Diabetes*. 2007;56(4):912-20. doi: 10.2337/db06-144.
  25. Fan K, Wang H, Wei H, Zhou Q, Kou G, Hou S, Qian W, Dai J, Li B, Zhang Y, Zhu T, Guo Y. Blockade of LIGHT/HVEM and B7/CD28 signaling facilitates long-term islet graft survival with development of allospecific tolerance. *Transplantation*. 2007;84(6):746-54. doi: 10.1097/01.tp.0000280545.14489.df.
  26. Jung da Y, Kim EY, Joo SY, Park JB, Moon C, Kim SH, Sim EY, Joh JW, Kwon CH, Kwon GY, Kim SJ. Prolonged survival of islet allografts in mice treated with rosmarinic acid and anti-CD154 antibody. *Exp Mol Med*. 2008;40(1):1-10. doi:10.3858/emm.2008.40.1.1.
  27. Pählman C, Malm H, Qi Z, Veress B, Ferguson D, Bundick R, Murray C, Donald D, Ekberg H. Operational tolerance in nonvascularized transplant models induced by AR-C117977, a monocarboxylate transporter inhibitor. *Transplantation*. 2008;86(8):1135-8. doi: 10.1097/TP.0b013e318186b978.
  28. Wang X, Hao J, Metzger DL, Mui A, Ao Z, Verchere CB, Chen L, Ou D, Warnock GL. Local expression of B7-H4 by recombinant adenovirus transduction in mouse islets prolongs allograft survival. *Transplantation*. 2009;87(4):482-90. doi: 10.1097/TP.0b013e318195e5fa.
  29. Chen X, Shao W, Chen JB, Zhang L, Matthias C, Shan SG, Qi ZQ. Allograft transplantation of sulphate glucomannan-alginate barium (SGA)-microencapsulated rat islets for the treatment of diabetes mellitus. *Immunol Invest*. 2009;38(7):561-571. doi: 10.1080/08820130902984828.
  30. Giraud S, Bon D, Neuzillet Y, Thuillier R, Eugene M, Hauet T, Barrou B. Concentration and chain length of polyethylene glycol in islet isolation solution: evaluation in a pancreatic islet transplantation model. *Cell Transplant*. 2012;21(9):2079-88. doi: 10.3727/096368912X638928.
  31. Qi Z, Yamamoto C, Imori N, Kinukawa A, Yang KC, Yanai G, Ikenoue E, Shen Y, Shirouzu Y, Hiura A, Inoue K, Sumi S. Immunoisolation effect of polyvinyl alcohol (PVA) macroencapsulated islets in type 1 diabetes therapy. *Cell Transplant*. 2012;21(2-3):525-34. doi: 10.3727/096368911X605448.
  32. Potiron N, Chagneau C, Boeffard F, Soulillou JP, Anegon I, Le Mauff B. Adenovirus-mediated CTLA4Ig or CD40Ig gene transfer delays pancreatic islet rejection in a rat-to-mouse xenotransplantation model after systemic but not local expression. *Cell Transplant*. 2005;14(5):263-75. http://dx.doi.org/10.3727/000000005783983052.
  33. Jahr H, Hussmann B, Eckhardt T, Bretzel RG. Successful single donor islet allotransplantation in the streptozotocin diabetes rat model. *Cell Transplant*. 2002;11(6):513-8. http://dx.doi.org/10.3727/000000002783985576.