



Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

APVV-18-0480

Cielený dizajn hydrogélových mikrokapsúl pre imunitnú ochranu pankreatických ostrovciek v liečbe cukrovky

Zodpovedný riešiteľ **Ing. Igor Lacík, DrSc.**

Príjemca **Ústav polymérov SAV, v. v. i.**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Ústav polymérov SAV, v.v.i., pracovisko zodpovedného riešiteľa

Fyzikálny ústav SAV, v.v.i., partner

Centrum vedecko-technických informácií SR, partner

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

CellTrans, Inc., Chicago, USA

Ústav makromolekulárnej chemie AV ČR, v.v.i., Praha, Česká republika

NTNU Trondheim, Nórsko

Turkish-German University, Istanbul, Turecko

University of Kerman, Kerman, Irán

Georg-August University, Goettingen, Nemecko

Queen's University, Kingston, Kanada

Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

Žiadne

Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

ADRIAN, E. - TREĽOVÁ, D. - FILOVÁ, E. - KUMOREK, M. - LOBAZ, V. - POREBA, R. - JANOUŠKOVÁ, O. - POP-GEORGIEVSKI, O. - LACÍK, I. - KUBIES, D. Complexation of CXCL12, FGF-2 and VEGF with heparin modulates the protein release from alginate microbeads. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22, 11666

HEYDARI, A. - DUŠIČKA, E. - MIČUŠÍK, M. - SEDLÁK, M. - LACÍK, I. Unexpected counterion exchange influencing fundamental characteristics of quaternary ammonium chitosan salt. Polymer: the International Journal for the Science and Technology of Polymers, 2021, 220, 123562

HEYDARI, A. - DARROUDI, M. - LACÍK, I. Efficient N-sulfopropylation of chitosan with 1,3-propane sultone in aqueous solutions: neutral pH as the key condition. Reaction Chemistry & Engineering, 2021, 6, 2146-2158

BODIK, M. - JERSEL, M. - MAJKOVA, E. - SIFFALOVIC, P. Langmuir films of low-dimensional nanomaterials, Advances in Colloid and Interface Science, 2020, 283, 102239

BODIK, M. - MAXIAN, O. - HAGARA, J. - NADAZDY, P. - JERSEL, M. - MAJKOVA, E. - SIFFALOVIC, P. Langmuir-Scheafer Technique as a Method for Controlled Alignment of

1D Materials, Langmuir 2020, 36, 4540–4547

DARVISHI, S. - JAVANBAKHT, S. - HEYDARI, A. - KAZEMINAVA, F. - GHOLIZADEH, P. - MAHDIPOUR, M. - SHAABANI, A. Ultrasound-assisted synthesis of MIL-88(Fe) coordinated to carboxymethyl cellulose fibers: A safe carrier for highly sustained release of tetracycline. International Journal of Biological Macromolecules, 2021, 181, 937-944.

PEIDAYESH, H. - HEYDARI, A. - MOSNÁČKOVÁ, K. - CHODÁK, I. In situ dual crosslinking strategy to improve the physico-chemical properties of thermoplastic starch. Carbohydrate Polymers, 2021, 269, 118250

URBANOVÁ, A. - EZENWAJIAKU, I. H. - NIKITIN, A. - SEDLÁK, M. - VALE, H. M. - HUTCHINSON, R. A. - LACÍK, I. PLP-SEC Investigation of the Influence of Electrostatic Interactions on the Radical Propagation Rate Coefficients of Cationic Monomers TMAEMC and MAPTAC. Macromolecules, 2021, 54, 3204-3222.

DEHSHAHRI, A. - KHALVATI, B. - TAHERI, Z. - SAFARI, F. - MOHAMMADINEJAD, R. - HEYDARI, A. Interleukin-12 plasmid DNA delivery by N-[(2-hydroxy-3-trimethylammonium)propyl]chitosan-based nanoparticles. Polymers, 2022, 14, 2176

MIČKY, S. - BODÍK, M. - MIČETIĆ, M. - FETZER, F. - STRIENZ, M. - HELD, V. - JERGER, M. - SCHNEPF, A. - SCHREIBER, F. - ŠIFFALOVICH, P. Multilayer Langmuir Film of Monodisperse Au Nanoclusters: Unusual Growth via Bilayers. Langmuir, 2022, 38, 14850-14856.

BUBACK, M. – HUTCHINSON, R. – LACIK, I. Radical polymerization kinetics of water-soluble monomers. Progress in Polymer Science, 2023, 138, 101645.

SADJADI, S. - ABEDIAN-DEHAGHANI, N. - HEYDARI, A. - HERAVI, M. M. Chitosan bead containing metal-organic framework encapsulated heteropolyacid as an efficient catalyst for cascade condensation reaction. Scientific Reports, 2023, 13, 2797

Uplatnenie výsledkov projektu

Projekt MICROPAN bol postavený na požiadavke zlepšenia súčasných poznatkov o biomateriáloch vo forme mikrokapsúl tvorených na základe elektrostatických interakcií používaných pre enkapsuláciu a imunitnú ochranu transplantovaných ostrovčekov v liečbe diabetu. Základnou líniou projektu boli tri hlavné ciele zahrňujúce postupnosť (1) selekcia, syntéza a charakterizácia polymérov pre prípravu mikrokapsúl, (2) príprava a charakterizácia mikrokapsúl a (3) testovanie mikrokapsúl v in vitro a in vivo podmienkach. Tieto ciele sa prevažne týkali multikomponentných tzv. alginate-based PMCG mikrokapsúl s dopadom na všetky typy mikrokapsúl, v ktorých jednou zo zložiek je alginát sodný a využíva sa jeho schopnosť gélovať s dvojmocnými iónmi

Týmto projektom upozorňujeme na zásadnú úlohu polymérnej chémie pre pochopenie korelácie in vivo výsledkov z testovania mikrokapsúl s enkapsulovanými bunkami v zvieracích modeloch s vlastnosťami polymérov a s vlastnosťami mikrokapsúl.

Výsledky projektu je možné pokladať za významné pre medzinárodnú komunitu pracujúcu v enkapsulácii buniek v bunkových terapiách a tkanivovom inžinierstve, v oblastiach vývoja systémov pre dávkovanie liečiv, hydrogélů na nano- až makroškále pre biolekárske aplikácie, ako aj prístupov k syntéze a charakterizácii polymérov.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku (max. 20 riadkov)

Ciele projektu boli splnené, čo je možné deklarovať nasledujúcimi zásadnými výstupmi:

- nutnosť pracovať s definovanými štandardizovanými polymérmi v tejto oblasti biomateriálového výskumu
- vytvorenie knižnice polymérov pre prípravu mikrokapsúl, ich post-modifikáciu a pre duálne sieťovanie zahrňujúce elektrostatické interakcie a kovalentné väzby
- ukázanie na zásadné prepojenie medzi podmienkami enkapsulácie, vlastnosťami mikrokapsúl a in vitro a in vivo správaním
- zvýraznenie dôležitosti detailnej fyzikálno-chemickej a biologickej charakterizácie mikrokapsúl
- vývoj nových experimentálnych metód pre charakterizáciu hydrogélůvych mikrokapsúl, z ktorých významné miesto má nami zavedená konfokálna Ramanova mikroskopia s informáciou ohľadne priestorovej distribúcie polymérov
- reziduálny kationový náboj na proteínoch a aniónový náboj na mikrosférach je zásadnejší z pohľadu difúzie ako veľkosť difundujúcich molekúl

- PMCG mikrokapsuly nestimulujú výrazne imunitnú odozvu a v niektorých prípadoch je u nich možné potlačiť koagulačnú kaskádu
- in vivo testy v imunokompetentných myšiach ukázali, že PMCG mikrokapsuly sú dostatočne biokompatibilné po transplantácii do intraperitoneálnej dutiny
- transplantáciou enkapsulovaných ľudských ostrovčekov do diabetických myší sa dosiahla fyziologická kontrola hladiny cukru po dobu 2 až 3 mesiacov
- in vivo testy v predklinickom modeli primátov nepotvrdili výsledky z myší, keď mikrokapsuly vykazovali nedostatočnú stabilitu a bio kompatibilitu (fibrotické obrastanie)
- navrhnutie stratégie na zvýšenie mechanickej a chemickej stability tzv. duálnym sieťovaním, a biokompatibilitu duálnym sieťovaním (tento princíp bude ďalej rozvíjaný v APVV projekte DUALCAPS+ získaného vo výzve VV2022).

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku (max. 20 riadkov)

The project goals were fulfilled that is declared by the following list of outcomes:

- there is a necessity to work with defined and standardized polymers in the area of biomaterial research
- formulation of the polymer library for preparation of microcapsules, their post-modification and for dual crosslinking including physical and covalent bonds
- the key connection between the conditions of encapsulation, microcapsule characteristics and in vitro and in vivo behavior
- the key role of detailed physico-chemical and biological characterization of microcapsules
- development of new experimental methods for characterization of microcapsules and hydrogel biomaterials, where the confocal Raman microscopy plays a crucial role providing qualitative and quantitative information on spatial distribution of polymers in the microcapsules volume
- residual cationic charge on proteins and anionic charge on microcapsules is more critical than is the molar mass of proteins for their diffusion within the alginate-based microcapsule
- PMCG microcapsules do not significantly stimulate the immune response in in some cases it is possible to suppress the coagulation cascade
- in vivo tests in immunocompetent mice model show that PMCG microcapsules are sufficiently biocompatible after the intraperitoneal implantation
- transplantation of human pancreatic islets encapsulated in PMCG microcapsules resulted in the control of the blood glucose levels for 2 to 3 months
- in vivo tests in the pre-clinical primate model did not confirm the positive results from the mouse model
- development of new strategy of dual crosslinking potentially leading enhanced stability and biocompatibility (this principle will be further developed within the new APVV project DUALCAPS+ obtained in the call VV2022)