

DOI: 10.13376/j.cbls/2014136

文章编号: 1004-0374(2014)09-0949-06

1型糖尿病的基因治疗进展

韩月雯¹, 胡宗利¹, 陈国平¹, 叶治家^{2*}

(1 重庆大学生物工程学院, 重庆 400044; 2 第三军医大学预防医学院热带医学研究所, 重庆 400030)

摘要: 尽管皮下注射胰岛素、口服降糖药等可以缓解糖尿病患者的高血糖, 但是这些治疗措施只是暂时性的, 并不能从根本上彻底治疗糖尿病以及阻止其他并发症的发生。随着人们对糖尿病本质的深层次揭示和现代分子生物学手段的发展, 针对由胰岛素分泌缺乏引起的1型糖尿病(T1D)基因治疗手段逐渐丰富。总结了胰岛素替代基因的直接导入, 刺激新的 β 细胞再生以及阻止胰岛 β 细胞的自身免疫, 抑制胰岛 β 细胞的凋亡等1型糖尿病基因治疗新进展, 并展望其未来发展方向。

关键词: 1型糖尿病; 胰岛素; 基因治疗; 胰岛 β 细胞

中图分类号: Q786; R587.1; R459.9 **文献标志码:** A

Research updates of gene therapy for type 1 diabetes

HAN Yue-Wen¹, HU Zong-Li¹, CHEN Guo-Ping¹, YE Zhi-Jia^{2*}

(1 Bioengineering College of Chongqing University, Chongqing 400044, China;

2 Institute of Tropical Medicine, Third Military Medical University, Chongqing 400030, China)

Abstract: Although a subcutaneous injection of insulin, oral hypoglycemic drugs both can ease high blood sugar in people with diabetes, but these treatments are only temporary, do not fundamentally treat and prevent other complications of diabetes. With deep understanding of the nature of diabetes and development of modern molecular biological tools, gene therapies for type 1 diabetes (T1D) caused by a lack of insulin secretion have been gradually elaborated. This article summarized the advances in T1D gene therapy such as transferring the insulin gene to stimulate new β cell formation and insulin secretion as well as to improve immunologic response or avoid immune destruction of β cells. This review also made prediction on the future of T1D therapy.

Key words: type 1 diabetes; insulin; gene therapy; pancreatic islet β cells

糖尿病是一类严重的代谢疾病, 正危害着世界上越来越多人口的健康。胰岛素分泌的减少、功能的缺陷都会引起高血糖, 从而导致糖尿病的发生。据世界卫生组织估计, 全世界每年约有420万人因为糖尿病而丧失生命。

目前, 虽然可通过皮下注射胰岛素、口服降糖药等方法治疗糖尿病, 但这些治疗措施只能暂时性地缓解高血糖, 而不能从根本上彻底治疗糖尿病以及阻止其他并发症的发生。因此, 如何让糖尿病达到完全治愈, 受到了世界医学界的广泛关注, 对它的研究也随之加深。基因治疗是随着分子生物学、分子免疫学及细胞生物学的发展逐渐发展起来的一种治疗疾病的新方法。它能够从细胞和基因水平治

疗糖尿病, 达到临床上的治愈, 并且具有不良反应小、血糖平稳、预后好等优点, 越来越引起学者的重视。本文就1型糖尿病的基因治疗进展作一概述和展望。

1 基因治疗

基因治疗是通过基因水平的改变来治疗疾病的方法。它是指将正常的功能基因或新基因以一定的基因转移方式导入患者体内, 表达出患者体内缺失或表达异常的蛋白质, 重新赋予其正常的或新的生

收稿日期: 2014-01-03; 修回日期: 2014-03-24

*通信作者: E-mail: zjye@tmmu.edu.cn

理功能^[1]。目前,基因治疗主要采用4种方法:(1)基因矫正:将致病基因的异常碱基进行纠正,而正常部分予以保留;(2)基因置换:用正常基因替换病变细胞内的致病基因;(3)基因增补:不去除异常基因,将目的基因导入病变细胞或其他细胞,使其表达产物补偿缺陷基因的功能,或使原有的功能得到加强;(4)基因失活:在翻译和转录水平阻断某些基因的异常表达^[2]。

2 将胰岛素基因导入受体细胞

2.1 转入基因

在胰岛素原向胰岛素转变过程中,2个内切蛋白酶PC2和PC3起关键作用。PC3识别B链与C肽连接处的Arg—Arg序列,PC2的识别序列是C肽与A链之间的Lys—Arg^[3]。由于除胰岛β细胞外的其他细胞中不表达这两种蛋白酶或表达水平相对很低,通常情形下胰岛素的加工、成熟及分泌只能在胰岛β细胞中完成。若要使外源性的胰岛素原在非β细胞中转化为成熟的胰岛素,就要对外源DNA进行一些改造。由于弗林内切蛋白酶(furin)存在于多种非胰岛β细胞中,如果能将胰岛素A链与C肽或B链与C肽连接处改造成furin酶切位点,这样外源性胰岛素原就能在非胰岛β细胞中加工、成熟并分泌^[4]。非肝源性细胞系,如HEK293和成肌细胞细胞系,瞬时转染用furin酶识别序列修饰的人胰岛素的cDNA可以成功恢复胰岛素原的翻译后加工,产生具有生物活性的胰岛素。因此,直接将胰岛素基因转入体内的非胰岛β细胞中,并使得胰岛素能在这些细胞中加工分泌一直是糖尿病基因疗法的重要突破点。

2.2 受体细胞的选择

协调一致的胰岛素生物合成、分泌是胰岛β细胞对营养物质,特别是葡萄糖刺激的反应。血糖水平是胰岛素合成和分泌的主要生理调节物,其作用大小与葡萄糖在β细胞内的代谢率成正比。葡萄糖是通过葡萄糖转运蛋白2(glucose transporter 2, GLUT2)进入β细胞的,进入的快慢与血糖浓度高低和血糖浓度变化的快慢有关^[5-6]。目前认为,葡萄糖激酶可能是葡萄糖浓度的感应器,此酶的活性对调节胰岛素合成起关键作用。由于Ca²⁺通道阻滞剂(维拉帕米)可阻断葡萄糖的效应,故Ca²⁺也可能是葡萄糖信息传递中的重要因素。体外实验证明:在葡萄糖刺激下,几分钟内胰岛素合成可增加5~10倍,如刺激持续,则合成持续增加。β细胞虽然贮

存有大量的胰岛素,但在最大刺激时仍仅分泌一部分胰岛素,而胰岛素的合成总是与血糖急性变化有关。胰岛素的合成、贮存和分泌是不可分割的整体过程。理想的情况是,β细胞的替代细胞也应在葡萄糖的调节下表达胰高血糖素样肽1(GLP-1)来控制餐后胰岛素分泌^[7],神经元也需要通过垂体腺苷酸环化酶激活肽(PACAP)和血管活性肠肽(VIP)诱导代谢应激下的通路来控制葡萄糖代谢。

因为肝细胞具有与β细胞类似的一些特点,能够表达β细胞分泌胰岛素时所需的特异性葡萄糖转运蛋白和葡萄糖激酶,且肝细胞在中间代谢和代谢产物的储存方面均能发挥关键作用,因此,肝细胞是较常选用的靶细胞^[8]。Lee等^[9]将人胰岛素原的C肽侧链用一个七肽短链(Gly-Gly-Gly-Pro-Gly-Lys-Arg)代替,并将编码这一胰岛素类似物的基因导入糖尿病鼠肝细胞内,结果发现此胰岛素类似物具有正常胰岛素20%~30%的生物学活性,可以有效降低血糖达40d。此外,研究还证实这一治疗可以刺激相关β细胞转录因子,如PDX1、Neurod1、INS1等的表达。更令人欣慰的是,治疗组的大鼠肝功能较正常大鼠并无明显变化。尽管具体的机制尚待进一步研究,但这一实验为肝细胞作为糖尿病替代基因治疗的靶细胞奠定了基础。

胰岛β细胞一个显著的特点是控制胰岛素原的转录和翻译并为其提供一个稳定的分泌途径诱导其分泌。虽然肝细胞具有由葡萄糖激酶(glucokinase, GK)和葡萄糖转运蛋白2(GLUT2)组成的葡萄糖感应系统,但是它们并没有完善的调节分泌途径。同样地,虽然神经内分泌细胞可以存储胰岛素分泌颗粒并且可以对其进行调节分泌,但它们缺乏葡萄糖感应机制。因此,无论是肝细胞还是神经内分泌细胞都不能成为理想的β细胞替代物。相比之下,存在于十二指肠和空肠的K细胞被认为是目前最适合的靶细胞,因为它可以像胰岛β细胞一样实现GK、GLUT2和PC的表达^[10],使胰岛素的合成和分泌在血糖的控制下有序进行。研究证实,含K细胞特异性启动子驱动的人胰岛素原基因表达的转基因动物模型在缺乏β细胞的情况下,葡萄糖内环境仍然可以得到稳定的控制^[11-12]。然而,因为肠上皮细胞更替迅速,并且只有1%的肠上皮细胞群是肠内可分泌细胞,所以还需要大量的研究工作来分离和鉴定哪些肠内分泌细胞是可以针对性地实现目的基因的长期表达,同时又是可以有效分泌胰岛素的最佳靶细胞。

2.3 基因转入的方法

为了确定一个转入胰岛素基因最有效的方法, 病毒和非病毒作为载体都已经通过胰岛素基因转染实验的测试。虽然病毒载体和非病毒载体在传递系统中都有各自的优缺点, 但是病毒载体更利于在各种靶细胞中进行转导。

2.3.1 病毒载体介导的基因转入

腺相关病毒 (adeno-associated virus, AAV) 载体由于其能将外源基因定点整合至宿主细胞上, 而在近年来备受重视。腺相关病毒为单链 DNA 病毒, 是一种缺陷型病毒, 只有与腺病毒、单纯疱疹病毒等共感染时才能进行有效复制。与其他载体病毒相比: (1) AAV 无致病性, 并且在受染体上不会引发免疫反应; (2) 宿主范围广, 并可感染非分裂细胞; (3) AAV 载体可将外源基因定点整合到人类 19 号染色体长臂, 基因表达稳定; (4) AAV 是一种无包膜病毒, 对各种理化处理稳定, 易于分离纯化^[13]。腺相关病毒也有一些缺陷, 如病毒滴度低、感染效率低、外源基因容量小。腺相关病毒载体目前已应用于临床治疗囊性纤维化病。

最近的研究表明, 腺病毒 (adenovirus, Ad) 是较好的有效载体系统。它可以选择性地将基因转移到胰岛, 但是要经受免疫应答反应和载体的细胞毒作用。完全删除病毒成分的腺病毒载体可以避免这一问题, 它没有毒副作用, 可以选择性地将基因转移到胰岛上, 且胰岛素的表达具有长效性和高效性, 基因突变率低, 对体内重要基因的表达几乎不产生影响^[14]。

就可用的病毒载体而言, 慢病毒载体 (lentiviruses) 在安全、稳定、效率方面是胰岛素基因治疗中的最佳选择。相对于只能感染分裂细胞的腺病毒载体, 慢病毒载体对非分裂细胞也有作用。Ren 等^[15] 使用慢病毒载体将具有弗林蛋白酶作用位点的胰岛素基因导入链脲霉素诱导的 1 型糖尿病大鼠肝脏中, 从注入之时起, 治疗组的糖尿病大鼠血糖即迅速下降, 到注入 5 d 时, 胰岛素基因转染组的大鼠血糖已趋于正常, 并且持续了 500 d。除血糖外, 治疗组的大鼠体重仅在 135~175 d 时略微下降, 其他时间均无明显异常。而对照组的糖尿病大鼠血糖持续维持在 30 mmol/L 左右, 且体重不断下降直至死亡。产生这一结果的原因或许与胰岛素基因表达诱导肝脏产生胰岛素并调节胰岛素的释放有关。

2.3.2 非病毒载体介导的基因转入

20 世纪 80 年代已有学者将含有胰岛素基因的

质粒与中性脂质体作用后注入大鼠体内, 发现在肝组织中可检测到转入基因的存在, 并获得一过性血糖下降和血浆胰岛素水平升高。1987 年起出现了一系列阳离子脂质体转染试剂, DNA 通过与阳离子之间的相互作用形成 DNA-脂质体复合物再被细胞捕获并最后表达, 这大大提高了脂质体的基因转染效率。

人们还在持续不断地寻找和改进能提高基因表达效率的分子生物学手段, 如以低压脉冲电流介导的体内转染方法——电穿孔法 (electroporation) 能显著提高基因表达效率, 也被用于胰岛素基因的体内转染, 其安全、高效的特点正受到人们越来越多的关注, 成为一种很有前途的体内转染方法^[16]。

3 刺激新的β细胞再生

在胰岛 β 细胞发生、发育、分裂的过程中, 需要大量因子进行调节。各种基因的开启, 各种蛋白质的失活与激活都由一套精密的程序决定。基于这一理论, 人们将胰岛 β 细胞发生、发育所必需的因子导入体内来促进 β 细胞的成熟。

研究人员于 2000 年首次采用胰岛发育因子胰腺十二指肠同源异型盒基因 1 (pancreatic duodenal homeobox-1, *PDX-1*) 等促使非内分泌细胞转变为胰岛细胞或者 β 细胞显型来取代胰岛移植进行 1 型糖尿病治疗的研究^[17]。*PDX-1* 蛋白是胰岛素基因转录的主要调节因子, 它对于胰腺的发育和维持胰岛 β 细胞特异基因的表达是必要的。胰腺中的全部细胞在器官形成时均有 *PDX-1* 基因的表达, 而在成体后, *PDX-1* 基因仅表达于胰岛 β 细胞。利用 *PDX-1* 对非 β 细胞进行直接或间接修饰将会成为糖尿病基因治疗中一个极具潜力的发展方向。Raikwar 和 Zavazava^[18] 将 *PDX-1* 基因转入小鼠的胚胎干细胞, 使其大部分分化为胰岛素产生细胞。Talebi 等^[19] 将以慢病毒为载体的 *PDX-1* 基因导入骨髓间充质干细胞, 通过免疫沉淀分析发现, *PDX-1* 基因和 *insulin* 基因均有表达。将这种转入 *PDX-1* 基因的骨髓间充质干细胞 (*PDX-1*⁺) 植入糖尿病大鼠后, 大鼠血糖水平在 3 d 内从 485 mg/dL 下降到正常水平。该研究数据显示, 表达 *PDX-1* 基因的骨髓间充质干细胞具有基因治疗 1 型糖尿病的潜能。

诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPS cells) 是当前干细胞研究的热点, 它在器官再生、修复和疾病治疗方面具有巨大的潜在应用价值。专家预测, 这项技术将会被广泛应用于糖尿病干细胞

移植以及各种坏死脏器的自体器官移植等领域。Zhang 等^[20]在用人 iPS 治疗糖尿病的研究上取得了重大突破,成功地用 EGF 等诱导人 iPS 细胞分化,并获得 25% 的胰岛素分泌阳性细胞。Zhou 等^[21]将携带有 *PDX1*、*Ngn3* 和 *Mafa* 等 3 个与胰腺发育相关的转录因子的腺病毒载体注入缺乏胰岛 β 细胞的小鼠胰腺时,选择性地感染胰腺外分泌细胞,结果胰腺内大约 20% 的外分泌细胞转化成胰岛 β 细胞,小鼠病情得到缓解。虽然有研究表明 iPS 移植可能产生免疫排斥,但是,最近的两个实验则证实了将相同基因型的 iPS 细胞所分化的细胞进行移植并不会产生免疫反应或排斥,而先前的研究结果可能是使用了逆转录病毒感染的 iPS 细胞导致的^[22-23]。

尽管有大量的研究结果证实,干细胞治疗可以使糖尿病患者在几年内不依赖胰岛素而维持正常的血糖水平。但是,将干细胞真正用于糖尿病的临床治疗还存在潜在的安全性问题,如 Kroon 等^[24]研究表明,小鼠体内移植了人胚胎干细胞来源的胰腺细胞后生成畸胎瘤或其他组织成分的概率超过 15%。另有研究表明,体外扩增的骨髓间充质干细胞也会增加肿瘤形成或转移的风险^[25-26];干细胞来源的胰岛样细胞移植治疗后仍会出现免疫排斥反应,终身使用免疫抑制剂可能会给接受移植治疗的患者带来明显的不良反应等^[27]。这些安全问题都必须在细胞治疗进入临床试验前认真考虑和评估,并采取相应的应对措施。

4 阻止胰岛 β 细胞的自身免疫,抑制胰岛 β 细胞的凋亡

1986 年,Feueren 首次采用环孢菌素 A,通过免疫抑制的方法治疗糖尿病,并收到一些疗效。此后人们就设想通过导入某种基因来阻断导致糖尿病的某一免疫环节,达到病因学上的治疗。随着对 1 型糖尿病发病机制及细胞因子在免疫应答中的调节作用等研究的进一步深入,基因免疫治疗不仅对预防糖尿病的发生而且对其治疗均有十分重要的意义。

4.1 通过自身抗原诱导 β 细胞特异性 T 淋巴细胞的免疫耐受

1 型糖尿病的病因在于中枢及外周免疫系统对 β 细胞特异性分子免疫耐受的丧失,而调节性 T 细胞在维持免疫耐受的过程中起关键作用,巨噬细胞和树突状细胞作为抗原呈递细胞和氧自由基以及其他细胞毒性因子的释放细胞在 β 细胞凋亡中起着重要作用。DNA 疫苗是近几年兴起的一种转基因治

疗手段。对于一些糖尿病高危个体,其体内被证实有遗传学和体液性致病标志物存在,但是尚没有进入 β 细胞的自身免疫损坏阶段。此时可以利用 DNA 疫苗预防糖尿病的进展^[28]。研究发现,含有谷氨酸脱羧酶 (glutamic acid decarboxylase, GAD) 基因结构的 DNA 疫苗注射到大鼠体内可以引起体液免疫。如果 DNA 疫苗的方法能够引起免疫耐受, β 细胞损坏也许是可以避免的。

4.2 抑制 β 细胞的免疫损害

胰岛细胞移植中,胰岛细胞往往会受到宿主的免疫排斥反应,为克服这一移植排斥反应,有学者考虑利用基因重组技术将具有免疫抑制作用的细胞因子导入用于移植的胰岛细胞中,从而预防或减轻宿主对移植外源胰岛细胞的排斥反应。

Fas (又称 CD95/APO-1) 属于肿瘤坏死因子超家族的亚型, Fas 分子胞内段带有特殊的死亡结构域 (death domain, DD), 它与其配体 FasL 结合可以启动凋亡信号转导而引起细胞凋亡,从而加速 1 型糖尿病的发生;而肿瘤坏死因子超家族的另一个成员肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TNF-related apoptosis inducing ligand, TRAIL) 则具有相反的效果。研究人员通过对 1 型糖尿病的啮齿动物模型的研究,初步确认了 TRAIL 在糖尿病发病机制中的功能^[29]。实验证明, TRAIL 基因缺陷型的链脲佐菌素 (STZ) 诱导的大鼠模型明显比无缺陷的 STZ 大鼠模型糖尿病发病时间更早,发病率更高,并且胰岛细胞的破坏程度更大^[30]。而在非肥胖糖尿病小鼠 (non-obese diabetic mice, NOD 小鼠) 模型中使用可溶性 TRAIL 受体阻断 TRAIL 功能后,小鼠在很短的时间内发展为糖尿病^[31]。相反,采用腺病毒运载 TRAIL 基因至 NOD 小鼠可以降低糖尿病的发病率^[32]。此外,将表达 TRAIL 基因的重组胰岛细胞植入 STZ 糖尿病大鼠的肾包膜下,糖尿病大鼠血糖在 60 d 内均处于正常范围,且胰岛炎症的程度相比对照组明显减轻^[33-34]。

TRAIL 是免疫调节反应中一个关键的因子,它可能可以通过抑制自身免疫反应来阻止 1 型糖尿病的发生。细胞因子信号转导抑制因子 -1 (SOCS-1) 和组织金属蛋白酶抑制剂 -1 (TIMP-1) 参与了 TRAIL 诱导的保护作用^[35-36]。SOCS-1 不仅可以降低糖尿病的发病率,还可以阻断由细胞因子诱导的 β 细胞的凋亡。

5 展望

随着糖尿病在病因学、细胞生物学等多方面的

发展,人们的视角逐渐由宏观转向微观,思路更加开阔,不再局限于体外如何获得胰岛素,而是从糖尿病发生的根本本质上去解决问题。然而,面临的挑战也更大。糖尿病不是单一病因所致,其发生与多种基因和环境因素有关。而1型糖尿病则更多地与遗传、免疫等自身因素有关,因此,用基因疗法根治1型糖尿病的希望更大。虽然目前基因治疗1型糖尿病仍处于实验研究阶段,但研究比以往更加开阔,也不仅仅局限于 β 细胞替代治疗的研究。相信随着更多优秀病毒载体的出现以及非病毒载体技术的不断成熟,基因治疗将有可能成为临床上治疗糖尿病的可靠方法或者重要辅助手段。

[参 考 文 献]

- [1] 毛建平. 基因治疗20年. 中国生物工程杂志, 2010, 30(9): 124-9
- [2] 李丽, 孙军. 1型糖尿病基因治疗的策略. 医学分子生物学杂志, 2008, 5(2): 181-9
- [3] Sanlioglu AD, Altunbas HA, Balci MK, et al. Insulin gene therapy from design to β cell generation. *Expert Rev Mol Med*, 2012, 10(15): 14-8
- [4] Vollenweider F, Kaufmann J, Irminger JC, et al. Processing of proinsulin by furin, PC2, and PC3 in (co) transfected COS (monkey kidney) cells. *Diabetes*, 1995, 44(9): 1075-80
- [5] Lu D, Tamemoto H, Shibata H, et al. Regulatable production of insulin from primary-cultured hepatocytes: insulin production is up-regulated by glucagon and cAMP and down-regulated by insulin. *Gene Therapy*, 1998, 5(7): 888-95
- [6] Han J, McLane B, Kim E, et al. Remission of diabetes by insulin gene therapy using a hepatocyte-specific and glucose-responsive synthetic promoter. *Mol Therapy*, 2011, 19(3): 470-8
- [7] Halban PA, Kahn SE, Lernmark A, et al. Gene and cell-replacement therapy in the treatment of type 1 diabetes: how high must the standards be set? *Diabetes*, 2001, 50(10): 2181-91
- [8] Thule PM, Adam GC, Dean JK, et al. Hepatic insulin gene therapy prevents deterioration of vascular function and improves adipocytokine profile in STZ-diabetic rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 290(1): 114-22
- [9] Lee HC, Kim SJ, Kim KS, et al. Remission in models of type 1 diabetes by gene therapy using a single-chain insulin analogue. *Nature*, 2000, 408(6811): 483-8
- [10] Dong H, Woo SL. Hepatic insulin production for type 1 diabetes. *Trends Endocrinol Metab*, 2001, 12(10): 441-6
- [11] Cheung AT, Dayanandan B, Lewis JT, et al. Glucose-dependent insulin release from genetically engineered K cells. *Science*, 2000, 290(5498): 1959-62
- [12] Corbett JA. K cells: a novel target for insulin gene therapy for the prevention of diabetes. *Trends Endocrinol Metab*, 2001, 12(4): 140-2
- [13] Carter BJ. Adeno-associated virus vectors in clinical trials. *Hum Gene Therapy*, 2005, 16(5): 541-50
- [14] 孙小娟. 腺相关病毒载体应用的研究进展. 国外医学生理、病理科学与临床分册, 2003, 23(6): 588-90
- [15] Ren B, O'Brien BA, Swan MA, et al. Long-term correction of diabetes in rats after lentiviral hepatic insulin gene therapy. *Diabetologia*, 2007, 50(9): 1910-20
- [16] Raz I, Avron A, Tamir M, et al. Treatment of new-onset type 1 diabetes with peptide DiaPep277 is safe and associated with preserved β -cell function: extension of a randomized, double-blind, phase II trial. *Diabetes Metab Res Rev*, 2007, 23(4): 292-8
- [17] Samson SL, Chan L. Gene therapy for diabetes: reinventing the islet. *Trends Endocrinol Metab*, 2006, 17(3): 92-100
- [18] Raikwar SP, Zavazava N. Differentiation and lineage commitment of murine embryonic stem cells into insulin producing cells. *Methods Mol Biol*, 2013, 1029: 93-108
- [19] Talebi S, Aleyasin A, Soleimani M, et al. Derivation of islet-like cells from mesenchymal stem cells using PDX1-transducing lentiviruses. *Biotechnol Appl Biochem*, 2012, 59(3): 205-12
- [20] Zhang D, Jiang W, Liu M, et al. Highly efficient differentiation of human ES cells and iPS cells into mature pancreatic insulin-producing cells. *Cell Res*, 2009, 19 (4): 429-38
- [21] Zhou Q, Kanarek A, Melton DA, et al. *In vivo* reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to β -cells. *Nature*, 2008, 455 (7213): 627-33
- [22] Araki R, Uda M, Hoki Y, et al. Negligible immunogenicity of terminally differentiated cells derived from induced pluripotent or embryonic stem cells. *Nature*, 2013, 494(7435): 100-4
- [23] Guha P, Morgan JW, Mostoslavsky G, et al. Lack of immune response to differentiated cells derived from syngeneic induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*, 2013, 12(4): 407-12
- [24] Kroon E, Martinson LA, Kadoya K, et al. Pancreatic endoderm derived from human embryonic stem cells generates glucose-responsive insulin-secreting cells *in vivo*. *Nat Biotechnol*, 2008, 26(4): 443-52
- [25] Tang DQ, Wang Q, Burkhardt BR, et al. *In vitro* generation of functional insulin-producing cells from human bone marrow-derived stem cells, but long-term culture running risk of malignant transformation. *Am J Stem Cells*, 2012, 1(2): 114-27
- [26] Vajdic CM, Leeuwen MT. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *Int J Cancer*, 2009, 125(8): 1747-54
- [27] Guo T, Hebrok M. Stem cells to pancreatic β -cells: new sources for diabetes cell therapy. *Endocr Rev*, 2009, 30(3): 214-27
- [28] Prud'homme GJ, Draghia-Akli R, Wang Q. Plasmid-based gene therapy of diabetes mellitus. *Gene Therapy*, 2007, 14(7): 553-64
- [29] Hanis HH, Morris MJ, KAvurma MM. On the TRAIL of

- obesity and diabetes. *Trends Endocrinol Metab*, 2013, 24(11): 578-87
- [30] Lamhamedi-Cherradi SE, Zheng SJ, Maguschak KA, et al. Defective thymocyte apoptosis and accelerated autoimmune diseases in TRAIL^{-/-} mice. *Nat Immunol*, 2003, 4(3): 255-60
- [31] Lamhamedi-Cherradi SE, Zheng SJ, Tisch RM, et al. Critical roles of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in type 1 diabetes. *Diabetes*, 2003, 52(9): 2274-8
- [32] Kang S, Park EJ, Joe Y, et al. Systemic delivery of TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) elevates levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) and prevents type 1 diabetes in nonobese diabetic mice. *Endocrinology*, 2010, 151(12): 5638-46
- [33] Dirice E, Sanlioglu AD, Kahraman S, et al. Adenovirus-mediated TRAIL gene (Ad5hTRAIL) delivery into pancreatic islets prolongs normoglycemia in streptozotocin-induced diabetic rats. *Hum Gene Therapy*, 2009, 20(10): 1177-89
- [34] Zauli G, Toffoli B, di Iasio MG, et al. Treatment with recombinant tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand alleviates the severity of streptozotocin-induced diabetes. *Diabetes*, 2010, 59(5): 1261-5
- [35] Feng X, Tang H, Leng J, et al. Suppressors of cytokine signaling (SOCS) and type 2 diabetes. *Mol Biol Rep*, 2014, 12: 2265-74
- [36] 游硕, 张清, 周志广. 糖尿病基因治疗的研究新进展. *国际病理科学与临床杂志*, 2011, 2(1): 69-72