

成体干细胞在1型糖尿病中的应用研究及展望

宋丽丽¹ 董焕生² 崔月英³ 董晓^{1*} 王红军^{2*}

(¹青岛农业大学生命科学学院, 青岛 266109; ²Department of Surgery, Medical University of South Carolina, Charleston, SC 29425, USA; ³青岛蔚蓝生物股份有限公司, 青岛 266000)

摘要 成体干细胞存在于机体已分化的组织中,可在一定条件下分化为特定类型的细胞。成体干细胞来源广,移植后不存在免疫排斥反应,在1型糖尿病治疗领域有广阔的应用前景,可以作为受损伤或无功能的 β 细胞的替代细胞。该文主要概述了近年来成体干细胞在1型糖尿病中的应用研究及面临的问题。

关键词 成体干细胞; 1型糖尿病; 细胞治疗

Adult Stem Cells Therapy for Type 1 Diabetes: Current Status and Challenge

Song Lili¹, Dong Huansheng², Cui Yueying³, Dong Xiao^{1*}, Wang Hongjun^{2*}

(¹College of Life Science, Qingdao Agricultural University, Qingdao 266109, China; ²Department of Surgery, Medical University of South Carolina, Charleston, SC 29425, USA; ³Vland Biotech Group, Qingdao 266000, China)

Abstract Adult stem cells which exist in differentiated tissues can differentiate into specific cells under certain conditions. They hold great promise in the treatment of type 1 diabetes in which damaged or non-functional beta cells need to be replaced. Adult stem cells can be obtained in large amount, and there is little immune rejection response after transplantation. This review summarizes recent progress on adult stem cells in the treatment of type 1 diabetes.

Key words adult stem cells; type 1 diabetes; cell therapy

1 糖尿病的发病现状与发病机制

糖尿病是一类由于胰岛素分泌缺乏或胰岛功能障碍引起的糖代谢紊乱性疾病。在中国,糖尿病患者高达9 000万^[1]。全世界1型糖尿病的发病率以每年3%~5%的速度递增,且与2型糖尿病相比,1型糖尿病更易使年轻患者丧失劳动能力甚至死亡。糖尿病包括1型糖尿病、2型糖尿病及妊娠糖尿病。1型糖尿病又称为胰岛素依赖型糖尿病或少年糖尿病,各年龄段均有发生,尤其多发于儿童和青少年。

1型糖尿病一般认为是免疫功能紊乱导致的由T细胞介导的自身免疫性内分泌疾病,表现出一定程度的遗传特性。当与一定环境诱发因素如环境中

微生物、化学物质、食物成分等接触后使T细胞功能改变,分泌大量的白介素-2、 γ 干扰素等细胞因子,触发自体胰岛的炎症反应,导致胰岛 β 细胞功能损伤、胰岛素分泌缺乏而引发1型糖尿病^[2]。

2 1型糖尿病的治疗现状

当代医学对糖尿病治疗领域的研究已取得了很大进步,但仍未改变1型糖尿病患者终身依靠外源胰岛素的命运,长期使用外源胰岛素造成的血糖不稳定提高了糖尿病患者慢性并发症的发病率^[3]。尽管通过胰腺移植或者胰岛移植等技术可以为部分患者建立内源性胰岛素分泌系统^[4],如2000年,Edmon-

收稿日期: 2013-11-22 接受日期: 2014-01-22

*通讯作者。Tel: 0532-86080640, E-mail: 1163155358@qq.com; Tel: 001-843-792-4738, E-mail: hjwang11@hotmail.com

Received: November 22, 2013 Accepted: January 22, 2014

*Corresponding author. Tel: +86-532-86080640, E-mail: 1163155358@qq.com; Tel: +001-843-792-4738, E-mail: hjwang11@hotmail.com

网络出版时间: 2014-04-30 17:54 URL: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.11844/cjcb.2014.05.0387.html>

ton等^[5]使7名患者实现了平均11.9个月摆脱外源胰岛素治疗,但仍面临供体来源不足等难题。蓬勃发展的干细胞技术为解决这一难题带来了希望,有报道称,德国TICEBA医疗中心目前应用干细胞技术进行治疗的病例已达1 500例,其中糖尿病200例,尽管现阶段只对2型糖尿病有效,但也为应用成体干细胞技术实现对糖尿病的治疗带来了新的突破。

3 成体干细胞在糖尿病治疗中的应用

干细胞包括胚胎干细胞、成体干细胞以及诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)。胚胎干细胞是来源于哺乳动物早期胚胎内细胞团中的一种二倍体细胞,理论上可以分化为所有类型的细胞,但因涉及伦理等问题不能得到广泛应用。诱导多能干细胞(iPSCs)是利用病毒载体将特定转录因子转入已分化的体细胞中,使其重编程而得到的类似胚胎干细胞的一种细胞类型。iPSCs虽然不涉及伦理问题和异体免疫排斥等问题,但需要经过诱导产生多能干细胞这一步,才能向其他细胞分化,而成体干细胞可直接向特定类型细胞分化。另外,胚胎干细胞和诱导多能干细胞在向特定类型细胞分化时,分化效率低且未分化的干细胞移入受体后有发生畸胎瘤的危险。成体干细胞是存在于已分化组织中的未分化细胞,这种细胞能够自我更新,并有一定的增殖分化潜能。成体干细胞来源广泛,可以来源于患者自体细胞,自体分离得到的成体干细胞比通过胚胎干细胞定向调控后得到的细胞更具有自体应用价值,在移植应用时不存在个体间组织相容性问题,避免个体间移植排斥反应和免疫抑制剂的使用。

在1型糖尿病的应用研究中常用的成体干细胞主要有:骨髓间充质干细胞、脂肪干细胞、胰腺干细胞、肝干细胞、脐带血干细胞等,这些细胞在近几年的研究中均表现出一定的应用价值。

3.1 骨髓间充质干细胞

骨髓间充质干细胞具有跨胚层多向分化潜能、体外易培养,长期培养仍可维持多向分化潜能^[6]。骨髓干细胞易纯化和扩增,在体外和体内均可分化为胰岛素分泌样细胞,这些细胞具有类似胰岛的形态结构,可表达胰岛素、胰高血糖素等胰岛特异性基因产物,具有成熟 β 细胞的超微结构,存在葡萄糖刺激的胰岛素分泌反应,移植后具有降血糖效应^[7-8]。另外,还具有一定的免疫调节功能,可以通过细胞间

的相互作用及产生细胞因子来抑制T细胞的增殖,从而发挥其免疫重建功能。在糖尿病发病初期应用自身骨髓间充质干细胞治疗可有效抑制自身免疫反应,避免胰岛受损^[9]。因间充质干细胞的表面抗原不明显,且异体间移植排异较轻,可作为为糖尿病病人提供 β 细胞的种子细胞,成为糖尿病细胞替代治疗的热点之一^[10]。

利用间充质干细胞具有多向分化的潜能,可诱导其分化为具有胰岛素分泌功能的类胰岛细胞用于细胞替代治疗。已有实验证明,无论体内还是体外均可以诱导成功,且可以纠正糖尿病小鼠高血糖的症状。2007年, Sun等^[11]将10例(1型糖尿病、2型糖尿病各5例)糖尿病患者的骨髓间充质干细胞通过3阶段方案诱导为胰岛素分泌细胞,能表达PDX-1、胰岛素、胰高血糖素基因,并能在葡萄糖刺激下分泌胰岛素。Xie等^[12]将人骨髓间充质干细胞诱导分化为胰岛素分泌样细胞后,移植到链脲佐菌素(streptozocin, STZ)诱导的糖尿病裸鼠模型体内,能有效改善血糖水平,降低血糖值。2011年, Ho等^[13]直接将人骨髓间充质干细胞多次经静脉移植到STZ诱导的糖尿病鼠体内,改善了高血糖症状,降低了全化应激水平,从第11周起人胰岛素生成明显增加。6个月结束时,组织病理检查发现,肝脏组织,尤其是在中央静脉周围约51%细胞表达人胰岛素基因,说明其可能在长期降糖上发挥作用。以上研究为骨髓间充质干细胞在临床上的应用提供了依据。

利用其免疫调节功能,外周静脉注入骨髓间充质干细胞可以抑制T细胞的自身免疫反应,改善病人的自身免疫反应。Urban等^[14]的研究表明,骨髓间充质干细胞的免疫调节作用可以辅助细胞再生。研究人员将骨髓造血干细胞和间充质干细胞的混合物注入STZ诱导胰岛损伤的小鼠体内,不仅使小鼠的血糖水平恢复正常,且间充质干细胞可以抑制胰腺中特异性T细胞增殖,减少T淋巴细胞对新生 β 细胞的破坏,相对增加 β 细胞的再生。

应用联合胰岛移植技术可使移植植物逃避免疫监视,提高移植物的存活率。骨髓间充质干细胞被证实可以同时抑制自体免疫和同种异体免疫反应, Ding等^[15]利用这一特性,将骨髓间充质干细胞与异体胰岛共移植,可以延长移植胰岛的存活时间并能长期维持血糖正常水平。在一项新的研究中,来自密苏里大学的研究人员发现,1型糖尿病免疫系统攻

击产生胰岛素的细胞导致的伤害远比科学家们意识到的要多。这项发现有助于人们开发出一种潜在的治疗方法——将成体干细胞与一种新药相结合。药物Ig-GAD₂与来自骨髓的成体干细胞结合在一起,这种药物阻止免疫系统攻击,使新生成的血管包裹成体干细胞,从而使新植入的细胞增殖和存活^[16]。

3.2 脂肪干细胞

近年来有研究发现,脂肪组织也存在类似于骨髓间充质干细胞的细胞群。1968年, Hollenberg等^[17]发现,脂肪前体细胞来源于脂肪组织中的单核细胞成分。这类细胞可贴壁培养,呈成纤维细胞样,可分化为脂肪前体细胞与功能性脂肪组织^[18]。2001年, Zuk等^[19]报道了他们从脂肪组织中分离出一个多潜能细胞群,经诱导可分化成脂肪细胞、成骨细胞和肌细胞,并将这群细胞命名为脂肪干细胞。脂肪干细胞与骨髓间充质干细胞一样具有自我更新能力、血管再生潜能和免疫调节能力^[20]。脂肪干细胞在体内分布广泛,与骨髓间充质干细胞相比,在短时间内更容易获得^[21]。另外,用自体脂肪干细胞移植来治疗疾病,避免了免疫排斥,解决了细胞来源问题^[22],是继骨髓间充质干细胞之后又一个备受关注的热点。

研究表明,脂肪干细胞不仅可以分化成中胚层来源的组织和器官^[23],分泌多种血管生成相关细胞因子,如血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)等^[24],还表达与胰腺内分泌细胞形成相关的关键性转录因子Pax-6,可在体外诱导分化为胰岛素分泌样细胞用于自体移植治疗糖尿病^[25]。Chandra等^[26]将脂肪干细胞接种于细胞培养皿,采用三步法诱导其分化为胰岛样细胞团,在一定程度上提高了诱导效率,为糖尿病患者带来了新的希望。

3.3 胰腺干细胞

胰腺是一种重要的内外分泌混合腺,胰岛包含的功能细胞有:分泌胰高血糖素的 α 细胞、分泌胰岛素的 β 细胞、分泌生长抑素的 δ 细胞和分泌胰多肽的pp细胞。要获得新生的 β 细胞最简单的方法就是使已有的 β 细胞增殖,这种增殖过程在胎儿出生后的发育过程中最常见,在胰腺受到损伤时也会出现。有人将成年大鼠的胰腺切除90%, β 细胞显著再生^[27]。而1型糖尿病发病机理是胰腺内分泌部的 β 细胞损伤,所以,人们考虑利用自体的胰腺干细胞来增殖分化分泌胰岛素的 β 细胞,可以解决移植过程中胰腺供

体不足的问题。近年来,胰腺干细胞的研究取得了突飞猛进的发展,成为当代最活跃的生命科学研究领域之一。

另外,有人提出新生的 β 细胞来源于胰管管腔上皮的说法。有研究证明,在结扎胰管后会出现神经元素3的阳性细胞,得到的阳性细胞体外培养可分化为胰岛素分泌样细胞^[28]。Inada等^[29]的研究也得到出生后胰岛来源于胰管上皮细胞的结论。但也有研究发现了与该结论相违背的结果, Furuyama等^[30]用谱系追踪方法在多种体内刺激胰腺再生的实验中均没有发现管壁来源的细胞。根据上述实验推测,内分泌细胞在胚胎发育过程中,从管腔上皮细胞分离出以后已与SOX9阳性细胞分离,新产生的细胞来自于已有的 β 细胞。Solar等^[31]用肝细胞核因子1(仅在胚胎胰管中表达,不在成体胰管中表达)做标记追踪,也证明了 β 细胞不是来源于胰管的说法。但是,目前所用的实验方法都带有一定的误差,所以对于 β 细胞的来源没有一致的说法。

3.4 肝干细胞

肝脏和胰腺一样均属消化腺,都具有内分泌功能,均起源于内胚层,拥有共同的祖细胞,组织结构相似,且胰腺上皮祖细胞可横向分化成为肝脏起源干细胞^[32],所以人们推测肝脏细胞也可作为 β 细胞的替代细胞来源之一^[33]。科学家将外源基因*Pdx1*或*Ngn3*通过腺病毒导入小鼠肝脏内,可以诱导肝脏细胞一系列胰腺基因的表达,从而可以释放胰岛素纠正STZ诱导的高血糖症,维持正常血糖8个月之久^[34-35],这些表达胰岛素的细胞可以在肝内长期存活且不影响肝脏的正常功能。但是, Yang等^[36]发现,在某些情况下,*Pdx1*重编程的肝组织只能形成胰腺祖细胞,仅在体外较高葡萄糖或体内高血糖水平状态下,才能进一步分化成为有功能的胰岛素分泌样细胞。尽管如此,肝组织仍然具有良好的应用前景。

3.5 脐带血干细胞

世界上已有超过2 000例的脐带血移植手术获得成功,大约有46万份脐带血被储存^[37]。由于储存脐带血安全方便、干细胞数量大、有很大的再生潜力、移植抗宿主反应(graft versus host disease, GvHD)率低、捐赠者无任何风险及人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)匹配不严格等优点,使得脐带血干细胞引起了再生医学界的关注。脐带血干细胞的谱系标记CD14、CD34、CD19、

CD45等呈阳性, 在体外对脐带血干细胞使用干细胞因子(stem cell factor, SCF)、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、白介素-3(IL-3)、白介素-6(IL-6)等进行培养, 细胞集落形成增加, 证明脐带血干细胞有干细胞的特异性标记且可自我复制。Haller等^[38]选择了15名1岁以上且存有自身脐带血的1型糖尿病患者参加试验, 将他们的脐带血通过外周静脉注入体内。经过两年连续观察, 发现受试者的胰岛素分泌量和糖代谢等情况良好。脐带血干细胞不仅可以在体内对葡萄糖发生反应并分泌胰岛素^[39], 还可以实现在体外的冻存^[40]。

另外, 有科学家对15名患1型糖尿病的患者进行非骨髓性造血干细胞移植后, 其中大部分的患者可以摆脱对胰岛素的依赖, 且随访近30个月发现, 患者C肽水平明显升高。Cheng等^[41]将骨髓间充质干细胞与脐带血干细胞1:4的比例共移植到小鼠体内, 可有效抵抗高血糖症并修复受损胰岛。Brevini等^[42]将成纤维细胞去甲基化处理可分化为胰岛素分泌样细胞。

4 展望

成体干细胞治疗糖尿病是目前糖尿病研究的热点话题, 虽然已有部分实验证实了成体干细胞在治疗糖尿病方面的作用, 但此技术仅处于实验阶段, 要解决的问题还很多, 其中最主要的是移植后细胞分泌胰岛素的能力比自身胰岛 β 细胞要低得多。所以, 为了得到足够数量的胰岛素需要培养大量的干细胞, 而现阶段干细胞的转化效率还不高, 远不能满足临床应用, 需要进一步探究胰岛发育的分子机制, 从而找到一种可以提高转化效率的方法。另一个重要的问题是, 如何解决移植后自身免疫反应来提高移植后细胞的成活率。一方面, 1型糖尿病是由于免疫功能紊乱导致的T细胞介导自身免疫性疾病, 所以会对移植后的类胰岛细胞产生一定程度的自身免疫反应; 另一方面, 在非自体成体干细胞移植时会发生同种异体间的免疫排斥反应, 所以, 保证移植后细胞的成活率是目前一个亟待解决的问题。有科学家用绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP)标记成体骨髓干细胞与没有标记的胚胎干细胞在体外共培养, 结果显示, 有标记的部分细胞表现出胚胎干细胞

特性^[43-44]。这一结果提示, 在体外条件下, 干细胞内的遗传物质存在不稳定的风险。虽然成体干细胞用于临床治疗还有很多问题没有解决, 但是根据目前的研究证据我们仍相信, 成体干细胞的研究将为糖尿病的治疗开启新的大门。

参考文献 (References)

- 1 Scully T. Diabetes in numbers. *Nature* 2012; 485(7398): S2-3.
- 2 van Belle TL, Coppieters KT, von Herrath MG. Type 1 diabetes: Etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiol Rev* 2011; 91(1): 79-118.
- 3 Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, *et al.* Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353(25): 2643-53.
- 4 Fridell JA, Rogers J, Stratta RJ. The pancreas allograft donor: Current status, controversies, and challenges for the future. *Clin Transplant* 2010; 24(4): 433-49.
- 5 Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, *et al.* 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.
- 6 El-Badri N, Ghoneim MA. Mesenchymal stem cell therapy in diabetes mellitus: Progress and challenges. *J Nucleic Acids* 2013; 2013: 194858.
- 7 Ianus A, Holz GG, Theise ND, Hussain MA. *In vivo* derivation of glucose-competent pancreatic endocrine cells from bone marrow without evidence of cell fusion. *J Clin Invest* 2003; 111(6): 843-50.
- 8 Zhao M, Amiel SA, Ajami S, Jiang J, Rela M, Heaton N, *et al.* Amelioration of streptozotocin-induced diabetes in mice with cells derived from human marrow stromal cells. *PLoS One* 2008; 3(7): e2666.
- 9 Mesples A, Majeed N, Zhang Y, Hu X. Early immunotherapy using autologous adult stem cells reversed the effect of anti-pancreatic islets in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus: Preliminary results. *Med Sci Monit* 2013; 19: 852-7.
- 10 Pileggi A. Mesenchymal stem cells for the treatment of diabetes. *Diabetes* 2012; 61(6): 1355-6.
- 11 Sun Y, Chen L, Hou XG, Hou WK, Dong JJ, Sun L, *et al.* Differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells from diabetic patients into insulin-producing cells *in vitro*. *Chin Med J* 2007; 120(9): 771-6.
- 12 Xie QP, Huang H, Xu B, Dong X, Gao SL, Zhang B, *et al.* Human bone marrow mesenchymal stem cells differentiate into insulin-producing cells upon microenvironmental manipulation *in vitro*. *Differentiation* 2009; 77(5): 483-91.
- 13 Ho JH, Tseng TC, Ma WH, Ong WK, Chen YF, Chen MH, *et al.* Multiple intravenous transplantations of mesenchymal stem cells effectively restore long-term blood glucose homeostasis by hepatic engraftment and beta-cell differentiation in streptozotocin-induced diabetic mice. *Cell Transplant* 2012; 21(5): 997-1009.
- 14 Urban VS, Kiss J, Kovacs J, Gocza E, Vas V, Monostori E, *et al.* Mesenchymal stem cells cooperate with bone marrow cells in therapy of diabetes. *Stem Cells* 2008; 26(1): 244-53.

- 15 Ding Y, Xu D, Feng G, Bushell A, Muschel RJ, Wood KJ. Mesenchymal stem cells prevent the rejection of fully allogenic islet grafts by the immunosuppressive activity of matrix metalloproteinase-2 and -9. *Diabetes* 2009; 58(8): 1797-806.
- 16 Wan X, Guloglu FB, Vanmorlan AM, Rowland LM, Zaghoulani S, Cascio JA, *et al.* Recovery from overt type 1 diabetes ensues when immune tolerance and beta-cell formation are coupled with regeneration of endothelial cells in the pancreatic islets. *Diabetes* 2013; 62(8): 2879-89.
- 17 Hollenberg CH, Vost A. Regulation of DNA synthesis in fat cells and stromal elements from rat adipose tissue. *J Clin Invest* 1969; 47(11): 2485-98.
- 18 Gaben-Cogneville AM, Aron Y, Idriss G, Jahchan T, Pello JY, Swierczewski E. Differentiation under the control of insulin of rat preadipocytes in primary culture. Isolation of homogeneous cellular fractions by gradient centrifugation. *Biochim Biophys Acta* 1983; 762(3): 437-44.
- 19 Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, *et al.* Multilineage cells from human adipose tissue: Implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 2001; 7(2): 211-28.
- 20 Bunnell BA, Estes BT, Guilak F, Gimble JM. Differentiation of adipose stem cells. *Methods Mol Biol* 2008; 456: 155-71.
- 21 Riordan NH, Ichim TE, Min WP, Wang H, Solano F, Lara F, *et al.* Non-expanded adipose stromal vascular fraction cell therapy for multiple sclerosis. *J Transl Med* 2009; 7: 29.
- 22 Schaffler A, Buchler C. Concise review: Adipose tissue-derived stromal cells—basic and clinical implications for novel cell-based therapies. *Stem Cells* 2007; 25(4): 818-27.
- 23 Fang B, Song Y, Lin Q, Zhang Y, Cao Y, Zhao RC, *et al.* Human adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells as salvage therapy for treatment of severe refractory acute graft-vs.-host disease in two children. *Pediatr Transplant* 2007; 11(7): 814-7.
- 24 Verseijden F, Jahr H, Posthumus-van Sluijs SJ, Ten Hagen TL, Hovius SE, Seynhaeve AL, *et al.* Angiogenic capacity of human adipose-derived stromal cells during adipogenic differentiation: An *in vitro* study. *Tissue Eng Part A* 2009; 15(2): 445-52.
- 25 Timper K, Seboek D, Eberhardt M, Linscheid P, Christ-Crain M, Keller U, *et al.* Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells differentiate into insulin, somatostatin, and glucagon expressing cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 341(4): 1135-40.
- 26 Chandra V, Swetha G, Muthyala S, Jaiswal AK, Bellare JR, Nair PD, *et al.* Islet-like cell aggregates generated from human adipose tissue derived stem cells ameliorate experimental diabetes in mice. *PLoS One* 2011; 6(6): e20615.
- 27 Bonner-Weir S, Baxter LA, Schuppert GT, Smith FE. A second pathway for regeneration of adult exocrine and endocrine pancreas. A possible recapitulation of embryonic development. *Diabetes* 1993; 42(12): 1715-20.
- 28 Voltarelli JC, Couri CE, Stracieri AB, Oliveira MC, Moraes DA, Pieroni F, *et al.* Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2007; 297(14): 1568-76.
- 29 Couri CE, Oliveira MC, Stracieri AB, Moraes DA, Pieroni F, Barros GM, *et al.* C-peptide levels and insulin independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; 301(15): 1573-9.
- 30 Furuyama K, Kawaguchi Y, Akiyama H, Horiguchi M, Kodama S, Kuhara T, *et al.* Continuous cell supply from a Sox9-expressing progenitor zone in adult liver, exocrine pancreas and intestine. *Nat Genet* 2011; 43(1): 34-41.
- 31 Solar M, Cardalda C, Houbracken I, Martin M, Maestro MA, de Medts N, *et al.* Pancreatic exocrine duct cells give rise to insulin-producing beta cells during embryogenesis but not after birth. *Dev Cell* 2009; 17(6): 849-60.
- 32 Dabeva MD, Hwang SG, Vasa SR, Hurston E, Novikoff PM, Hixson DC, *et al.* Differentiation of pancreatic epithelial progenitor cells into hepatocytes following transplantation into rat liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94(14): 7356-61.
- 33 Zaret KS, Grompe M. Generation and regeneration of cells of the liver and pancreas. *Science* 2008; 322(5907): 1490-4.
- 34 Yechool V, Liu V, Espiritu C, Paul A, Oka K, Kojima H, *et al.* Neurogenin3 is sufficient for transdetermination of hepatic progenitor cells into neo-islets *in vivo* but not transdifferentiation of hepatocytes. *Dev Cell* 2009; 16(3): 358-73.
- 35 Ber I, Shternhall K, Perl S, Ohanuna Z, Goldberg I, Barshack I, *et al.* Functional, persistent, and extended liver to pancreas transdifferentiation. *J Biol Chem* 2003; 278(34): 31950-7.
- 36 Yang LJ. Liver stem cell-derived beta-cell surrogates for treatment of type 1 diabetes. *Autoimmun Rev* 2006; 5(6): 409-13.
- 37 Mayani H. Umbilical cord blood: Lessons learned and lingering challenges after more than 20 years of basic and clinical research. *Arch Med Res* 2011; 42(8): 645-51.
- 38 Haller MJ, Viener HL, Wasserfall C, Brusko T, Atkinson MA, Schatz DA. Autologous umbilical cord blood infusion for type 1 diabetes. *Exp Hematol* 2008; 36(6): 710-5.
- 39 Prabakar KR, Dominguez-Bendala J, Molano RD, Pileggi A, Villate S, Ricordi C, *et al.* Generation of glucose-responsive, insulin-producing cells from human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells. *Cell Transplant* 2012; 21(6): 1321-39.
- 40 Phuc PV, Nhung TH, Loan DT, Chung DC, Ngoc PK. Differentiating of banked human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells into insulin-secreting cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2011; 47(1): 54-63.
- 41 Xiao N, Zhao X, Luo P, Guo J, Zhao Q, Lu G, *et al.* Co-transplantation of mesenchymal stromal cells and cord blood cells in treatment of diabetes. *Cytotherapy* 2013; 15(11): 1374-84.
- 42 Pennarossa G, Maffei S, Campagnoli M, Tarantini L, Gandolfi F, Brevini TA. Brief demethylation step allows the conversion of adult human skin fibroblasts into insulin-secreting cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110(22): 8948-53.
- 43 Ying QL, Nichols J, Evans EP, Smith AG. Changing potency by spontaneous fusion. *Nature* 2002; 416(6880): 545-8.
- 44 Terada N, Hamazaki T, Oka M, Hoki M, Mastalerz DM, Nakano Y, *et al.* Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion. *Nature* 2002; 416(6880): 542-5.