

Research Progress of Endogenous Pancreatic β Cell Regeneration

Xueting Cui¹, Luyong Zhang^{1,2*}

¹Jiangsu Key Laboratory of Drug Screening, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

²Center for Drug Research and Development, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou Guangdong

Email: 758942145@qq.com, *lyzhang@cpu.edu.cn

Received: Mar. 1st, 2020; accepted: Mar. 16th, 2020; published: Mar. 23rd, 2020

Abstract

Diabetes is a kind of progressive metabolic disease, which is characterized by the continuous increase of blood glucose. Endogenous pancreatic β -cell regeneration is currently considered a potential strategy for the treatment of diabetes. Beta cell regeneration mainly refers to two aspects: the proliferation of beta cells remaining in the body or the transdifferentiation of other types of cells into beta cells. Therefore, this article will review the latest research progress of endogenous β -cell regeneration, and provide new treatments for the treatment of diabetes.

Keywords

Diabetes, Cell Proliferation, Transcription Factors, Potential Drugs, Islet Beta Cells

内源性胰腺 β 细胞再生的研究进展

崔雪婷¹, 张陆勇^{1,2*}

¹中国药科大学, 江苏省新药筛选重点实验室, 江苏 南京

²广东药科大学, 新药研发中心, 广东 广州

Email: 758942145@qq.com, *lyzhang@cpu.edu.cn

收稿日期: 2020年3月1日; 录用日期: 2020年3月16日; 发布日期: 2020年3月23日

摘要

糖尿病是一种进行性的代谢性疾病, 其主要特征是血糖持续升高。目前认为内源性胰腺 β 细胞再生是治疗糖尿病的一种潜在策略。 β 细胞再生主要是指机体内残存的 β 细胞增殖或将其他类型细胞转分化为 β 细

*通讯作者。

文章引用: 崔雪婷, 张陆勇. 内源性胰腺 β 细胞再生的研究进展[J]. 药物资讯, 2020, 9(2): 53-56.

DOI: 10.12677/pi.2020.92008

胞两个方面。因此, 本文将以内源性 β 细胞再生的最新研究进展进行综述, 为糖尿病的治疗提供新的治疗手段。

关键词

糖尿病, 细胞增殖, 转录因子, 潜在药物, 胰岛 β 细胞

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病(Diabetes mellitus, DM)是一种由多病因引起的慢性疾病, 影响着全球数百万人的生活质量。国际糖尿病联合会的报告显示, 2019 年全球糖尿病患者人数达到 4.63 亿, 而在中国 20 至 79 岁成年人中糖尿病的发病人数已达到 1.164 亿。在 1 型糖尿病的早期阶段和 2 型糖尿病的进展中, 胰腺 β 细胞受到了破坏, 进而导致血糖升高[1]。因此, β 细胞的再生是恢复糖尿病患者 β 细胞丢失的一种潜在的治疗策略。

β 细胞再生是指通过内源性再生或外源性补充。近年来的研究表明, 内源性再生主要包括刺激体内现有的 β 细胞增殖、将其他胰腺细胞重编程进而分化成 β 细胞、离体诱导多能干细胞分化成新的 β 细胞或通过基因工程手段等[2]。而外源性补充包括胰岛移植等。虽然胰岛移植在临床上取得一定的成效, 但由于供体来源和移植后的排斥反应限制了其应用和发展。因此, 内源性 β 细胞再生一直成为糖尿病领域的研究热点, 对于开发糖尿病的治疗方法具有深远的意义。本文就内源性 β 细胞再生的最新策略和途径进行综述。

2. 刺激现有的 β 细胞增殖

内源性 β 细胞再生的重要策略之一是刺激现有的 β 细胞增殖。以前的研究表明, 胰腺 β 细胞在胎儿和新生儿阶段的增殖能力较强, 而随着时间的推移, 这种增殖能力逐渐下降。但当机体处于生理或病理状态下, 如胚胎发育、妊娠、糖尿病, 会发生适应性的 β 细胞增殖。在小鼠成年后或经过胰腺切除术后, 现有的 β 细胞仍具有再生能力, 是新的 β 细胞的主要来源[3] [4]。高通量化学筛选发现了多种刺激 β 细胞增殖的潜在药物[5], 如 DYRK1A 抑制剂, 通过抑制钙调神经磷酸酶/NFAT/DYRK1A 信号转导而增加 β 细胞的增殖[6] [7]。骨保护素和地诺单抗通过抑制 NF- κ B 配体受体激活物途径从而刺激人 β 细胞增殖[8]。

3. 其他胰腺细胞重编程为 β 细胞

在胚胎发育过程中, 胰腺 β 细胞是由多功能胰腺祖细胞在特定的转录因子调控下形成的。胰腺上皮细胞和 Ngn3 阳性胰腺细胞被认为是 β 细胞的祖细胞。在啮齿类动物模型中, 当胰岛遭到破坏时, 它们可以分化为 β 细胞。在本节中, 将主要介绍通过转录因子对内分泌细胞分化的调节作用和药物刺激将非 β 细胞转化为 β 细胞的研究进展。

3.1. 转录因子对内分泌细胞分化的调节作用

胚胎胰腺 β 细胞的发育受到胰腺相关的特定转录因子的调控[9]。在早期胰腺芽发育过程中, 多能胰腺祖细胞的维持和分化受胰腺转录因子 Gata4/6、Foxa1/2、Pdx1、Ptf1a、Mnx1、Sox9、Nkx6.1 和 Hnf1 β

的调控,若其中任何一种转录因子的缺失都会损害胰腺芽的形成[10]。此外, Pdx1 或 Ptf1a 在内胚层的异位表达可诱导异位胰腺芽的形成[11]。早期内分泌祖细胞来源于内分泌/导管双能祖细胞,其分化是由神经基因 3 (*Ngn3*) 的表达来启动的。而 *Ngn3* 缺乏的小鼠不能产生内分泌细胞,但导管增大, *Ngn3* 异位表达将会引导胰腺祖细胞转向内分泌的命运。因此, *Ngn3* 是胰岛细胞分化所必需的[12]。

内分泌的发育需要其他的内分泌前体细胞转录因子的参与,如 *Isl1*、*Neurod1*、*Pax6*、*Mafb*、*Nkx2.2* 和 *Rfx6*。而这些转录因子由 *Ngn3* 所激活,并参与内分泌细胞系的分化[13] [14]。*Pax4* 和 *ARX* 通过交叉抑制作用调控胰岛细胞的特异性, *Pax4* 和 *ARX* 分别促进胰岛祖细胞分化为 β/δ 或 α /PP 细胞[15]。 α 细胞的阳性转录因子谱包括 *Arx*、*Mafb*、*Rfx6*、*Nkx2.2*、*Neurod1* 和 *Pax6*,而 β 细胞的阳性转录因子谱为 *Nkx2.2*、*Pax4/6*、*Pdx1*、*Nkx6.1* 和 *Mafk*。

3.2. 刺激 β 细胞转化的潜在药物

3.2.1. γ -氨基丁酸

γ -氨基丁酸(GABA)是由 β 细胞中的谷氨酸经谷氨酸脱羧酶(GAD)合成的,是一种作用于胰岛的细胞外信号分子。研究表明,长期的 GABA 处理可能会诱导表达胰高血糖素的 α 细胞转变为功能性的产生胰岛素的 β 样细胞[16]。此外,用 GABA 处理移植的人胰岛会导致 α 细胞丢失,并伴随 β 样细胞的增加,这也暗示着人类中存在 α 到 β 样细胞的转化过程。然而, GABA 介导的 α 细胞转化为 β 细胞的机制还有待于进一步阐明[17]。

3.2.2. 青蒿素

抗疟剂药物青蒿素可能是 α 细胞向 β 细胞转化的潜在的激活剂。研究表明,青蒿素可以损伤 α 细胞的特性,并通过诱导 *ARX* 由细胞核向细胞质的转移而抑制 *ARX* 的表达[18]。此外,这些抗疟药物的靶蛋白是桥尾蛋白,而这些分子的作用机制又取决于 GABAA 受体信号的增强。然而,有研究发现,蒿甲醚不能促进原代 α 细胞转分化为 β 细胞,而且可使 β 细胞的 *Ins 2* 表达降低 100 倍以上,抑制对葡萄糖的摄取,消除 β 细胞对葡萄糖的钙反应和胰岛素分泌,所以蒿甲醚可诱导胰岛内分泌细胞的脱分化[19]。青蒿素对 β 细胞再生的研究有待于进一步去验证。

3.2.3. 饮食治疗

与胰腺发育过程类似,当小鼠经过 4 天的禁食模拟饮食(Fasting-Mimicking Diet, FMD)后可以诱导 *Sox17* 和 *Pdx1* 的逐步表达,然后由 *Ngn3* 驱动产生分泌胰岛素的 β 细胞。FMD 循环恢复 2 型和 1 型糖尿病小鼠模型的胰岛素分泌和葡萄糖稳态[20]。因此, FMD 能促进胰腺细胞的重新编程,以恢复 1 型糖尿病患者胰岛的胰岛素生成,并逆转小鼠模型的 1 型和 2 型糖尿病的表型。

4. 小结

目前,内源性 β 细胞再生的研究已取得了一定的成果,从而可以从根本上解决糖尿病患者 β 细胞衰竭的问题,为糖尿病的治疗提供了有效的手段。但新胰岛的形成是一个复杂而动态的过程,新的胰岛可能包含不同的细胞类型,甚至存在中间的过渡态细胞。内源性 β 细胞再生作为糖尿病的替代疗法,虽然前景广阔,但仍需要进一步去研究完善。随着生物信息学的发展,相信将来一定能解决以上疑问,为糖尿病的治疗带来新的希望。

参考文献

- [1] Nidheesh, D., Abhay, S., Neha, P., *et al.* (2015) Swertisin an Anti-Diabetic Compound Facilitate Islet Neogenesis from Pancreatic Stem/Progenitor Cells via p-38 MAP Kinase-SMAD Pathway:An *In-Vitro* and *In-Vivo* Study. *PLoS ONE*,

- 10, e0128244. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128244>
- [2] Zhou, Q. and Melton, D.A. (2018) Pancreas Regeneration. *Nature*, **557**, 351-358. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0088-0>
- [3] Cano, D.A., Rulifson, I.C., Heiser, P.W., *et al.* (2008) Regulated Beta-Cell Regeneration in the Adult Mouse Pancreas. *Diabetes*, **57**, 958-966. <https://doi.org/10.2337/db07-0913>
- [4] Dor, Y., Brown, J., Martinez, O.I. and Melton, D.A. (2004) Adult Pancreatic Beta-Cells Are Formed by Self-Duplication Rather than Stem-Cell Differentiation. *Nature*, **429**, 41-46. <https://doi.org/10.1038/nature02520>
- [5] Walpita, D., Hasaka, T., Spoonamore, J., *et al.* (2011) A Human Islet Cell Culture System for High-Throughput Screening. *Journal of Biomolecular Screening*, **17**, 509. <https://doi.org/10.1177/1087057111430253>
- [6] Wang, P., Alvarez-Perez, J.C., Felsenfeld, D.P., *et al.* (2015) A High-Throughput Chemical Screen Reveals that Harmine-Mediated Inhibition of DYRK1A Increases Human Pancreatic Beta Cell Replication. *Nature Medicine*, **21**, 383-388. <https://doi.org/10.1038/nm.3820>
- [7] Dirice, E., Walpita, D., Vetere, A., *et al.* (2016) Inhibition of DYRK1A Stimulates Human Beta-Cell Proliferation. *Diabetes*, **65**, 1660-1671. <https://doi.org/10.2337/db15-1127>
- [8] Kondegowda, N., Fenutria, R., Pollack, I., *et al.* (2015) Osteoprotegerin and Denosumab Stimulate Human Beta Cell Proliferation through Inhibition of the Receptor Activator of NF- κ B Ligand Pathway. *Cell Metabolism*, **22**, 77-85. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.05.021>
- [9] Hang, Y. and Stein, R. (2011) MafA and MafB Activity in Pancreatic β Cells. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **22**, 364-373. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2011.05.003>
- [10] Romer, A.I. and Sussel, L. (2015) Pancreatic Islet Cell Development and Regeneration. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, **22**, 255-264. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000174>
- [11] Afelik, S., Chen, Y.L. and Pieler, T. (2006) Combined Ectopic Expression of Pdx1 and Ptf1a/p48 Results in the Stable Conversion of Posterior Endoderm into Endocrine and Exocrine Pancreatic Tissue. *Genes & Development*, **20**, 1441-1446. <https://doi.org/10.1101/gad.378706>
- [12] Oropez, D. and Horb, M. (2012) Transient Expression of Ngn3 in Xenopusendoderm Promotes Early and Ectopic Development of Pancreatic Beta and Delta Cells. *Genesis*, **50**, 271-285. <https://doi.org/10.1002/dvg.20828>
- [13] Gradwohl, G., Dierich, A., Lemeur, M., *et al.* (2000) Neurogenin3 Is Required for the Development of the Four Endocrine Cell Lineages of the Pancreas. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **97**, 1607-1611. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.4.1607>
- [14] Jeon J., Correa-Medina, M., Ricordi, C., Edlund, H. and Diez, J.A. (2009) Endocrine Cell Clustering during Human Pancreas Development. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, **57**, 811-824. <https://doi.org/10.1369/jhc.2009.953307>
- [15] Napolitano, T., Avolio, F., Courtney, M., *et al.* (2015) Pax4 Acts as a Key Player in Pancreas Development and Plasticity. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **44**, 107-114. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.08.013>
- [16] Ben-Othman, N., Vieira, A., Courtney, M., *et al.* (2017) Long-Term GABA Administration Induces Alpha Cell-Mediated Beta-like Cell Neogenesis. *Cell*, **168**, 73-85. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.002>
- [17] Weir, G.C. and Bonner-Weir, S. (2017) GABA Signaling Stimulates β Cell Regeneration in Diabetic Mice. *Cell*, **168**, 7-9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.006>
- [18] Li, J., Casteels, T., Frogne, T., *et al.* (2017) Artemisinins Target GABAA Receptor Signaling and Impair α Cell Identity. *Cell*, **168**, 86-100.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.010>
- [19] Talitha, V.D.M., Lee, S., Noordeloos, E., *et al.* (2017) Artemether Does Not Turn α Cells into β Cells. *Cell Metabolism*, **27**, 218-225.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.10.002>
- [20] Cheng, C.W., Villani, V., Buono, R., *et al.* (2017) Fasting-Mimicking Diet Promotes Ngn3-Driven β -Cell Regeneration to Reverse Diabetes. *Cell*, **168**, 775-788.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.040>