मधुमेह प्रकार 1 का ट्राँसविशिष्टीकरण के द्वारा उपचार

सुधीर मेहरोत्रा[1] एवं खुशवंत सिंह[2]
[1]एसोसिएट प्रोफेसर, [2]शोध छात्र, जैव–रसायन विभाग
लखनऊ विश्वविद्यालय, लखनऊ–226007, उ0प्र0, भारत
sudhirankush@yahoo.com, singhkhushwant1991@gmail.com

सार

भारत में किसी भी अन्य देश की अपेक्षा ज्यादा लोग डायबिटीज से ग्रसित हैं। शारीरिक कार्यों में कमी, ज्यादा वसा तथा शुगर का सेवन, ज्यादा तनाव के कारण भारत में मोटे व्यक्तियों की जनसंख्या बहुत तेज दर से बढ़ रही है जिसके कारण मधुमेह का खतरा भी बढ़ता जाता है तथा मधुमेह के साथ कई और बीमारियाँ हो जाती है जैसे दिल की बीमारियाँ, किडनी की बीमारियाँ तथा आँखों की बीमारियाँ। ऑटो इम्यून डिजीजेस वह बीमारियाँ है जिसमें शरीर अपनी ही कोशिकाओं को क्षति पहुँचाने लगता है। इनमें से एक, प्रकार–1 मधुमेह भी है जिसमें शरीर अपने अग्न्याशय की β कोशिकाओं को क्षतिग्रस्त कर देता है जिस कारण इन्सुलिन का बनना बन्द हो जाता है तथा मधुमेह की समस्या उत्पन्न हो जाती है। किसी भी पश्चिम देश के मुकाबले भारतीयों में मधुमेह लगभग 10 साल पहले होती पायी गई है। क्योंकि मधुमेह का इलाज काफी महँगा है, अधिकांश लोग अपना इलाज नहीं करा पाते तथा मर जाते हैं। इस समस्या से मुक्ति पाने के लिए ट्रांसविशिष्टीकरण के द्वारा एक सफल व सस्ता इलाज देने कि कोशिश में प्रयोग जारी है जिसमें प्रतिलेखन कारकों के द्वारा यकृत के कोशिकाओं को अग्न्याशय की β कोशिका में परिवर्तित करके इन्सुलिन की उत्पत्ति की वृद्धि द्वारा मधुमेह प्रकार–1 से मुक्ति पायी जा सके।

बीज शब्द– मधुमेह, ट्राँसविशिष्टीकरण, इन्सुलिन, वंशावली, कोशिका, प्रतिलेखन कारक।

Diabetes-1 treatment using Transdifferentiation

Sudhir Mehrotra[1] and Khushwant Singh[2]
[1]Associate Professor, [2]Research Scholar, Department of Biochemistry
University of Lucknow, Lucknow-226007, U.P., India
sudhirankush@yahoo.com; singhkhushwant1991@gmail.com

Abstract

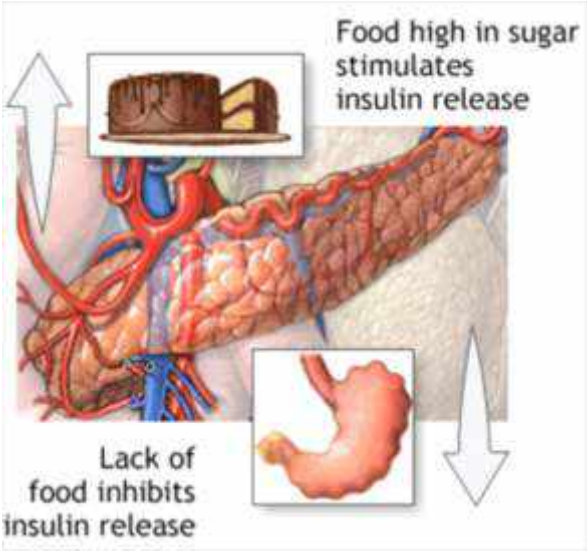
In comparison to any other country India have the highest number of diabetes patients. Because of less physical work, consumption of more fat and sugar, increased tension, number of overweight and obese people in India are fast increasing. Because of obesity, occurrence of diabetes in people has increased with occurance of other diabetes associated problems like kidney failure, eye damage, atherosclerosis, coronary artery disease and other heart related problems. Auto-immune diseases are those diseases in which immune system starts damaging self cells of body. Type-1 diabetes is one of the auto-immune disease in which such type of antibodies are generated by body which damages its own pancreatic â cells

leading to decreased level of insulin production resulting in diabetes. On comparing with any western country Indians are becoming diabetic about 10 years earlier on an average. Since treatment is not cost effective many people in India do not get proper treatment and die because of diabetes. To cope with this problem research targeting to transdifferentiate liver cells to pancreatic â cell are in good progress. Results of these researches have given expectation to provide cost effective and efficient treatment for Type-1 diabetes in near future that most of the people can afford. In transdifferetiation transcription factor are used to convert liver cells to pancreatic â cells so as to increase insulin production that can be used to cure Type-1 diabetes.

Key words- Diabetes, transdifferentiation, insulin, cell line, cell, transcription factor.

1. प्रस्तावना

मधुमेह भारत की बड़ी स्वास्थ्य समस्याओं में से एक है। मधुमेह के मरीजों की संख्या सन् 1971 से 2000 के बीच दस गुना बढ़ी है और यह अनुमान लगाया गया है कि 613 लाख भारतीय जो कि 20–79 वर्ष के है इस बीमारी से ग्रसित हैं। इससे यह अनुमान भी लगाया गया है कि सन् 2030 तक मरीजों कि संख्या 1012 लाख तक पहुँच सकती है (डेविड एवं अन्य, 2011)। वर्तमान में 772 लाख ऐसे भारतीय हैं जिन्हें भविष्य में मधुमेह होने का खतरा बहुत ज्यादा है। ऐसे व्यक्तियों को प्री–डायब्टिक कहा जाता है। सन् 2012 में दस लाख भारतीय मधुमेह के कारण मरे थे (आई0डी0एफ0, 2012)। सबसे बड़ी चिन्ता का विषय यह है कि अब पश्चिमी देशों के अपेक्षा लगभग 10 साल पहले ही भारतीयों मे डायबीटिज के लक्षण दिखने लगे हैं। इसका सबसे बड़ा कारण शारीरिक कार्य का कम होना माना गया है तथा ज्यादा मात्रा में वसा तथा चीनी का सेवन एवं ज्यादा तनाव जिसके कारण शरीर की इन्सुलिन के प्रति संवेदनशीलता कम होती जा रही है (मोहन, 2013)। डब्ल्यू0एच0ओ0 के द्वारा किये गए पर्यवलोकन में यह ज्ञात हुआ कि कम आमदनी वाले भारतीय के घर में किसी को मधुमेह हो तो 25 प्रतिशत आमदनी उसके इलाज में व्यय हो जाती है (डब्ल्यू0एच0ओ0 "डायबिटीज फैक्ट शीट ए^0 312", 2013)। इसलिए जल्दी ही एक प्रभावी तथा सस्ते इलाज की भारत को आवश्यकता है।



चित्र 1– शरीर में इन्सुलिन पर शुगर का प्रभाव
(स्त्रोतः ए0डी0ए0एम0 मेडिकल इनसाइक्लोपेडिया, संस्करण, 2012)

2. मधुमेह

बहुमूत्ररोम (डायबिटीज मेलीटस) या मधुमेह, शरीर की बहुत सारी रसायनिक प्रतिक्रिया की बीमारियों का समूह है। जिसमें मरीज के रक्त में शुगर की मात्रा बढ़ जाती है। रक्त में शुगर की मात्रा बढ़ने के कारण बहुत ज्यादा पेशाब आती है, प्यास बढ़ जाती है तथा भूख भी काफी बढ़ जाती है (कुक एवं प्लॉटनिक, 2008)। अगर इसका उपचार जल्दी न कराया जाय तो बड़े तीक्ष्ण परिणाम सामने आ सकते है जैसे मधुमेह अम्लरक्तता और गैर अम्लरक्तता हाइपर ऑसमोलर कोमा (किताब्वी एवं अन्य, 2009) तथा कुछ लम्बे समय के परिणाम जैसे दिल की बीमारियाँ (सरवर एवं अन्य, 2010), किडनी खराब होना (डब्ल्यू0एच0ओ0 "डायबिटीज प्रोग्राम", 2014) तथा आँखें खराब होने का खतरा (कहलॉन एवं अन्य, 2014) बढ़ जाता है। मधुमेह 3 प्रकार की होती है।

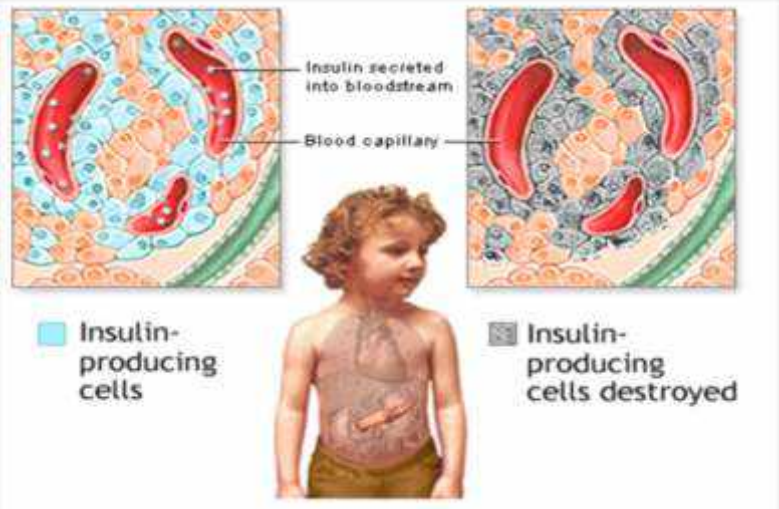
2.1 प्रकार–1 मधुमेह

यह शरीर के द्वारा पर्याप्त मात्रा में इन्सुलिन को न बना पाने के कारण होती है इसे "इन्सुलिन डिपेन्डेंट डायबिटीज मेलीटस(आई0डी0डी0एम0)", इन्सुलिन स्वतंत्र बहुमूत्ररोग या "जूवेनायल डायबिटीज" या किशोर मधुमेह भी कहा जाता है यह अग्नयाश्य की β कोशिकाओं के क्षतिग्रस्त होने के कारण होती है (राठौर, 2007)। मधुमेह होने के दो कारण होते हैं पहला कारण अनुवांशिक है जिसमें आई0डी0डी0एम0 1 जो की एम0एच0सी0 श्रेणी–2 के स्थान में क्रोमोसोम संख्या के 6_p21 हिस्से में स्टेन होता है। इस जीन के वेरिएंट जैसे डीआरबी10401, डीआरबीआई0402, डीक्यूए0301 इत्यादि इस बीमारी का खतरा बढ़ाते हैं क्योंकि शरीर इनके विरूद्ध प्रतिरक्षक बनाते हैं जो कि अपने ही β कोशिकाओं को मार देता है। दूसरा कारण वातावरण से जुड़ा है जिसमें वायरस के द्वारा, किसी दवा के द्वारा, या किसी प्रकार के भोजन के कारण ये बीमारी उत्पन्न होती है (ब्ल्यूस्टोन एवं अन्य, 2010)।

2.2 प्रकार 2 मधुमेह

यह शरीर का इन्सुलिन के प्रति असंवेदनशील होने के कारण होती है या इन्सुलिन का स्तर बहुत ज्यादा गिर जाने के कारण भी होती है (आरएसएसडीआई टेक्स्टबुक ऑफ डायबिटीज मेलीटस, 2012)। इसे "नॉन इन्सुलिन डिपेन्डेंट डायबिटीज मेलीटस(एनआईडीडीएम)" गैर इन्सुलिन स्वतंत्र बहुमूत्ररोग या "एडल्ट–ऑनसेट डायबिटीज" या वयस्क प्रारम्भिक मधुमेह भी कहा जाता है।

2.3 **गर्भावधि मधुमेह–** यह मधुमेह केवल गर्भवती महिलाओं को होता है।



चित्र 2– इन्सुलिन स्रावित कोशिका का विनाश (ए0डी0ए0एम0 मेडिकल इनसाइक्लोपेडिया, संस्करण 2012)

2.4 मधुमेह के लक्षण

ज्यादा पेशाब, प्यास तथा भूख लगना (कुक एवं प्लॉटनिक, 2008) नजर धुंधलाना, सिरदर्द, कमजोरी, खुजली तथा चोटों का धीमे–धीमे सही होना। लम्बी बीमारी के कारण आँखों के लेंस में ग्लूकोज जमने से ग्लूकोमा भी हो सकता है (ए0डी0ए0एम0 मेडिकल इनसाइक्लोपेडिया, संस्करण 2012)।

3. ट्रांसविशिष्टीकरण

किसी वंशावली को फिर से व्यवस्थित करने की प्रक्रिया को ट्रांसविशिष्टीकरण कहते हैं (स्लैक एवं टोश, 2001)। इस प्रक्रिया में किसी पूर्ण विकसित कायिक कोशिका को किसी और प्रकार की कायिक कोशिका में परिवर्तित किया जाता है। वंशावली के विशिष्ट आनुवांशिक जानकारी स्थानान्तरण के कारकों में अद्भुत शक्ति देखी गयी जिसके द्वारा किसी भी विकसित कोशिका को एण्डोक्राइन अग्न्याशय की कोशिका (मेइवर एवं फरबर, 2010), तांत्रिक कोशिका (अम्बासूधन एवं अन्य, 2011), रक्त कोशिका (सजाबू एवं अन्य, 2010) तथा हृदय कोशिका (लेडा एवं अन्य, 2010) में परिवर्तित किया जा सकता है।

4. ट्रांसविशिष्टीकरण के द्वारा प्रकार 1 मधुमेह का इलाज

फरबर तथा उनके साथियों (2000) द्वारा पहली बार एक मधुमेही चूहे के यकृत की कोशिकाओं को अग्न्याशय की कोशिकाओं में बदलने का सफल प्रयास किया गया जिसके कारण चूहे में मधुमेह के लक्षण कम होते पाये गये तथा बदली गयी कोशिकाओं को शरीर के प्रतिरोधक शक्ति के कारण कोई क्षति नहीं पहुँची (टर्नहॉल एवं अन्य, 2007) तथा वे कोशिकायें लगभग जीवन भर अच्छी तरह से इन्सुलिन का उत्पादन करती रही हैं।

इस प्रक्रिया में बाहर से दिये गये प्रतिलेखन कारक निष्क्रिय पड़े दूसरे प्रतिलेखन कारण को सक्रिय करते हैं तथा उनके साथ वंशावली को बदल देते हैं (वांग एवं अन्य, 2007)। यह प्रणाली भ्रूणीय अंग उत्पत्ति से ज्यादा तेज है तथा कुछ दिनों में ही पूर्ण हो जाती है (मेइवर एवं अन्य, 2010)। अग्न्याशय कोशिकाओं की उत्पत्ति की प्रणाली होम्योबॉक्स प्रतिलेखन कारक Pdx-1 में शुरू होती है जो की कोशिका के कार्य के लिये भी जरूरी है (स्टोफर्स एवं अन्य, 1997)। इसके बाद आगे की प्रणाली बेसिक हेलिक्स–लूप–हेलिक्स कारक Ngn 3(ग्रैडव्होल एवं अन्य, 2000) तथा न्यूरो डी1 (बर्नार्डो एवं अन्य, 2008) के द्वारा होती है। युग्मी होम्योबॉक्स कारक Pax-6, Pax- 4 तथा Arx सबसे महत्वपूर्ण पाये गये जो कि विभिन्न प्रकार की अंतःस्त्रावी कोशिकाओं को अलग–अलग करते है(ब्रन एवं अन्य, 2008)। β कोशिका के विकास की अन्तिम चरण के लिए उन कोशिकाओं में माफा कारकों का बनना बहुत जरूरी है(काटाओका एवं अन्य, 2002)।

5. परिणाम

1. पीडीएक्स–1 यकृत की कोशिकाओं को अग्न्याशय की कोशिकाओं में परिवर्तन करने में सक्षम है (मेइवर एवं अन्य, 2011)।
2. पीडीएक्स–1, पीएएक्स–4, माफा के एक साथ बनने से ट्रांस विशिष्टीकरण की क्षमता बढ़ जाती है (सॉन्ग एवं अन्य, 2007)।
3. बाहर से दिये गये प्रतिलेखन कारकों के कारण यकृत कोशिका के अन्दर के प्रतिलेखन कारक के सक्रिय होने में बदलाव आते है।
4. आखिरी चरण में आईएसएल–1 की अभिव्यक्ति में वृद्धि के कारण इन्सुलिन तथा सोमेटोस्टैटिन को एक साथ बनाने वाली कोशिकाऐं उत्पन्न होती हैं(विन्सेंट एवं अन्य, 2003)।

6. भविष्य में ट्रांसविशिष्टीकरण के परिप्रेक्ष्य/निष्कर्ष

ट्रांसविशिष्टीकरण के द्वारा β कोशिका को उत्पन्न करने की प्रणाली अभी अपने प्रायोगिक चरण में ही है पर अगर यह प्रणाली सफल होती है तो इसके द्वारा प्रकार–1 मधुमेह का सस्ते व सफल इलाज का फायदा अधिकतर लोग उठा सकेंगे तथा अगर इस प्रणाली के द्वारा सफलता प्राप्त होती है तो यह प्रणाली दूसरी बीमारियों जिसमें दूसरी कोशिकायें क्षतिग्रस्त होती हैं उनका भी सफल उपचार संम्भव है।

संदर्भ

1. व्हाइटिंग, डेविड आर0 एवं अन्य(2011) "आईडीएफ डायबिटीज एटलसः ग्लोबल ऐस्टीमेट्स ऑफ द प्रिवलेंस ऑफ डायबिटीज फॉर 2011 एण्ड 2030", डायबिटीज रिसर्च एण्ड क्लिनिकल प्रैक्टिस, खण्ड 94, अंक 3, मु0पृ0 311–321।
2. "आईडीएफ डायबिटीज एटलस", इंटरनेशनल डायबिटीज फेडरेशन, नवम्बर 2012, वेब0 मार्च 2013।
3. मोहन, वी0(2013) "व्हाय आर इण्डियन मोर प्रोन टू डायबिटीज?", ज0 एसोसि0 फिजिशियन्स इण्डिया, खण्ड 52, मु0पृ0 468–74। एनसीबीआई, वेब, मार्च 2013।
4. "डायबिटीज फैक्ट शीट एन°312", डब्ल्यूएचओ, अक्टूबर 2013, रिट्रीव्ड 25 मार्च 2014।
5. कुक, डी0 डब्ल्यू0, प्लॉटनिक, एल0(2008) "टाइप 1 डायबिटीज मेलिटस इन पेडियाट्रिक्स", पेडियाटर0 रिव्यू, खण्ड 29, अंक 11, मु0पृ0 374–84।
6. ए0डी0ए0एम0 मेडिकल इनसाइक्लोपेडिया, डायबिटीज, लास्ट रिव्यूड, जून 27, 2012।
7. किताब्वी, ए0 ई0; अमपेइरेज, जी0 ई0; मिल्स, जे0 एम0 एवं फिशर, जे0 एन0(2009) "हाइपरग्लाइसेमिक क्राइसेज इन एडल्ट पेशेन्ट्स विद डायबिटीज", डायबिटीज केयर, खण्ड 32, अंक 7, मु0पृ0 1335–43।
8. सरवर, एन0; गाओ, पी0; सेशासाई, एस0 आर0 एवं अन्य(2010) "डायबिटीज मेलिटस, फास्टिंग ब्लड ग्लूकोज कन्सेन्ट्रेशन, एण्ड रिस्क ऑफ वैस्कुलर डिसीजः ए कोलैबोरेटिव मेटा–एनालिसिज ऑफ 102 प्रोस्पेक्टिव स्टडीज" [doi:10.1016/S0140-6736(10)60484-9]
9. "डायबिटीज प्रोगाम" डब्ल्यू0एच0ओ0, रिट्रीव्ड 22 अप्रैल 2014।
10. काहलून, आर0; जेलेटी, बी0; जाओली, एस0 एवं अन्य(2014) "प्रिवेलैंस एण्ड कॉजेस ऑफ कवजुअल इंपेयरतेंट इन डायबिटिक पेशेंट्स इन ट्यूनीशिया", नॉर्थ अफ्रीका, आई(लंदन)[doi: 10.1038/eye.2014.131]
11. राठौर, के0 एल0(2007) "डायबिटीज ट्रीटमेंट–ब्रिजिंग द ड्राइव", द न्यू इंग्लैंड जर्नल ऑफ मेडिसिन, खण्ड 356, अंक 15, मु0पृ0 1499–501।
12. ब्ल्यूस्टोन, जे0 ए0; हेरोल्ड, के0 एवं आइजेन्बर्ग, जी0(2010) "जेनेटिक्स, पैथोजेनेसिस एण्ड क्लिनिक इंटरवेंशन्स इन टाइप 1 डायबिटीज", नेचर, खण्ड 464, अंक 7293, मु0पृ0 1293–1300।
13. "आर0एस0एस0डी0आई0 टेक्स्टबुक ऑफ डायबिटीज मेलिटस रिव्यू", द्वितीय संस्करण, न्यू दिल्ली, जेपी ब्रदर्स मेडिकल पब्लिशर्स, 2012, पृ0 235(आईएसबीएन–9789350254899)।
14. स्लैक, जे0 एम0; टोश, डी0(2001) "ट्रांसडिफ्रैंशिएशंस एण्ड मेटाप्लासिया–स्विचिंग सेल टाइप्स", कर0 ओपिन0 जेनेट0 डेवेलप0, खण्ड 11, मु0पृ0 581–586।
15. मेइवार–लेवी, आई0 एवं फरवर, एस0(2010) "एडल्ट सेल फेट रिप्रोग्रामिंगः कन्वर्टिंग लिवर टू पैनक्रियाज", मेथड्स मॉल0 बायो0, खण्ड 636, मु0पृ0 251–283।
16. अम्बासूधन, आर0; टालन्टोवा, एम0 एवं अन्य(2011) "डायरेक्ट रिप्रोग्रामिंग ऑफ एडल्ट ह्यूमन फाइब्रोब्लास्ट टू फंक्शनल न्यूरॉन्स अंडर डिफाइंड कंडीशंस", सेल स्टेम सेल, खण्ड 9, मु0 पृ0 113–118।
17. सजाबो, ई0 एवं अन्य(2010) "डायरेक्ट कंवर्जन ऑफ ह्यूमन फाइब्रोब्लास्ट टू मल्टीलिनिऐज ब्लड प्रोजीनिटर्स", नेचर, खण्ड 468, मु0पृ0 521–526।

18. लेडा, एम0 एवं अन्य(2010) "डायरेक्ट रिप्रोग्रामिंग ऑफ फाइब्रोब्लास्ट इनटू फंक्शनल कारडियोमायोसाइट् बाय डिफाइंड फैक्टर्स", सेल, खण्ड 142, मु0पृ0 375–386।
19. टर्नहॉल–रॉन के0 एवं अन्य(2007) "एक्टोपिक पीडीएक्स–1 एक्सप्रेशन इन लिवर एमेलियोरेट्स टाइप–1 डायबिटीज", जर्नल ऑफ ऑटोइम्यूनिटी, खण्ड 28, अंक 2–3, मु0प्र0 134–42।
20. फर्वर, एस0 एवं अन्य (2000) "पैनक्रियाटिक एण्ड ड्यूओडेनल होमियोबॉक्स जीन 1 इन्ड्यूसेज एक्सप्रेशन ऑफ इंसुलिन जीन्स इन लिवर एण्ड अमेलियोरेट्स स्ट्रेप्टोजोटोकिन–इंड्यूज्ड हाइपरग्लाइसीमिया", नेचर मेडिसिन, खण्ड 6, मु0प्र0 568–572।
21. वांग, ए0 वाई0; एहरहार्ड्ट, ए0; जू, एच0 एवं के, एम0 ए0(2007) "एडिनोवायरस ट्रांसडक्शन इज रिक्वायर्ड फॉर द करेक्शन ऑफ डायबिटीज यूजिंग पीडीएक्स–1 या न्यूरोजेनिन–3 इन द लिवर", मॉल0 थिर0, खण्ड 15, अंक 2, मु0प्र0 255–263।
22. मेअवर–लेवी, आई0 एवं अन्य(2007) "पेंक्रियाटिक एण्ड ड्यूओडिनल होमियोबॉक्स जीन 1 इंड्यूसेज हेपाटिक डिडिफ्रेंशिएशन बाय सप्रेसिंग द एक्सप्रेशन ऑफ सीसीएएट/एन्हांसर–बाइंडिंग प्रोटीन बीटा", हेपाटोलॉजी, खण्ड 46, मु0प्र0 898–905।
23. मेअवर–लेवी, आई0 एवं अन्य(2011) "ह्यूमन लिवर सेल्स एक्सप्रेसिंग एल्ब्यूमिन एण्ड मेसेनकायमल कैरेक्टरिस्टिक्स गिव राइज टू इंसुलिन–प्रोड्यूसिंग सेल्स", ज0 ट्रांसप्लाण्ट, 252387[doi: 10.1155/2011/252387]
24. स्टोफर्स, डी0 ए0; थोमास, एम0 के0 एवं हेबनर, जे0 एफ0(1997) "होमियोडोमेन प्रोटीन आईडीएक्स–1", ट्रेन्ड्स इण्डोक्रायनल एण्ड मेटाब0, खण्ड 8, मु0पृ0 145–151।
25. ग्रैडवोहल, जी0; डियेरिच, ए0; लिमियुर, एम0 एवं गुइलमॉट, एफ0(2000) "न्यूरोजेनिन3 इज रिक्वायर्ड फॉर द डेवेलपमेंट ऑफ द फोर इंडोक्राइन सेल लिनिऐजेज ऑफ द पैंक्रियाज", प्रोसी0 नैश0 एकेड0 साइंस0, यू0एस0ए0, खण्ड 97, मु0पृ0 1607–1611।
26. बर्नार्डो, ए0 एस0; हे0 सी0 डब्ल्यू एवं डोकहर्टी, के0(2008) "पेनक्रियाटिक ट्रांसक्रिप्शन फैक्टर्स एण्ड देयर रोल इन द बर्थ, लाइफ एण्ड सर्वाइवल ऑफ द पैंक्रियाटिक बीटा सेल", मॉल0 सेल इंडोक्रायनल, खण्ड 294, मु0पृ0 1–9।
27. ब्रुन, टी0 एवं गॉथियर, बी0 आर0(2008) "ए फोकस ऑन द रोल ऑफ पीएएक्स4 इन मैच्योर पैंक्रियाटिक इजलेट बीटा–सेल एक्सपेंशन एण्ड सर्वाइवल इन हेल्थ एण्ड डिजीस", ज0 मॉल0 इंडोक्रायनोल0, खण्ड 40, मु0पृ0 37–45।
28. कटाओका, के0 एवं अन्य(2002) "माफा इज · ग्लूकोज–रेग्युलेटेड एण्ड पैंक्रियाटिक बीटा–सेल–स्पेसिफिक ट्रांसक्रिप्शनल एक्टीवेटर फॉर द इंसुलिन जीन", ज0 बायो0 केम0, खण्ड 277, मु0पृ0 49903–49910।
29. सॉन्ग, वाई0 डी0; याशर, पी0 एवं अन्य(2007) "इसलेट सेल डिफ्रेंशिएशन इन लिवर बाय काम्बिनेटोरियल एक्सप्रेशन ऑफ ट्रांसक्रिप्शन फैक्टर न्यूरोजेनिन–3, बीटा2, एण्ड आरआईपीई3बी1", बायोकेम0 बायोफिज0 रिस0 कम्यूनि0, खण्ड 354, मु0पृ0 334–339।
30. विंसेन्ट, एम0 एवं अन्य(2003) "एड्रोगेशन ऑफ प्रोटीन कंवर्टेस 2 एक्टिविटी रिजल्ट्स इन डिलेड इसलेट सेल डिफ्रेंशिएशन एण्ड मैच्योरेशन, इंक्रीज्ड एल्फा–सेल प्रोलीफेरेशन, एण्ड इसलेट नियोजेनेसिस", इंडोक्रायनोलॉजी, खण्ड 144, मु0पृ0 4061–4069।