

文章编号: 1004-0374(2009)05-0715-05

肿瘤干细胞研究进展

潘秋辉¹, 宋尔卫^{2*}

(1 中山大学附属第二医院医学研究中心, 广州 510120; 2 中山大学附属第二医院乳腺外科, 广州 510120)

摘要 在过去的十年中,肿瘤干细胞(cancer stem cell/tumor-initiating cell, CSC/TIC)虽然受到广泛重视,但也是争论的焦点。如何正确认识 CSCs 假说,以及 CSCs 的生物学特点和 CSCs 的治疗应用这些问题都存在巨大的争议。该文对 CSCs 的起源、分离鉴定的方法,以及信号通路、微环境等对 CSCs 的调控关系,肿瘤的最佳治疗途径等问题进行综述。

关键词: 干细胞; 肿瘤干细胞; 肿瘤治疗; 分选鉴定

中图分类号: R730.231 **文献标识码:** A

Research progress of cancer stem cells

PAN Qiu-hui¹, SONG Er-wei^{2*}

(1 Medical Research Center, second Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China;

2 Department of Breast Surgery, Second Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Abstract: The investigation and study of cancer stem cells (CSCs) have received enormous attention over the past decade but remain topics of considerable controversy. Opinions about the validity of the CSC hypothesis, the biological properties of CSCs, and the relevance of CSCs to cancer therapy differ widely. In the following text, we discuss the origin, the identification, regulatory pathway, microenvironment and the new potential therapeutic targets elucidated by considering cancer as a problem in stem cell biology.

Key words: stem cell; cancer stem cell; cancer therapy; identification of sorting

1 肿瘤干细胞的概念

肿瘤细胞群具有功能异质性,即不同的细胞亚群增殖、分化能力并不相同。研究发现肿瘤组织中也存在着与正常组织中干细胞特性相似的一些肿瘤细胞亚群,即肿瘤干细胞(cancer stem cell/tumor-initiating cell, CSC/TIC)。肿瘤干细胞是肿瘤细胞群体中具有部分干细胞特性的细胞亚群,其增殖能力明显强于同一肿瘤组织中的其他癌细胞,在肿瘤的发生、发展和维持中起十分重要的作用,而且在动物体内表现出很强的成瘤能力^[1]。到目前为止,人们相继在多种原发性肿瘤和癌细胞系中鉴定到肿瘤干细胞的存在。

2 肿瘤干细胞的生物学特性

类似于正常干细胞(normal stem cells, NCSs)的特点, CSCs 能通过自我更新,产生同样的子代 CSCs 维持肿瘤的持续生长, CSCs 还能分化产生不

同的子代瘤细胞,维持肿瘤细胞的数量。

肿瘤干细胞还有以下几个突出特点:

(1) 致瘤性。CSCs 在体内外只要极少的数量即可成瘤,而一般的肿瘤细胞很难形成集落或体内成瘤^[2]。

(2) 耐药性。CSCs 通常表现为较强的耐药性。可能有以下原因:细胞膜上大多表达 ATP-cassette (ABC) 家族膜转运蛋白,这类蛋白能将细胞毒素和抗肿瘤药物泵出细胞外,对多种化疗药物产生耐药性; CSCs 大多处于细胞周期的 G₀ 期,保持休眠状态以逃避化疗药物的攻击; CSCs 的 DNA 修复机制的强激活也可引起治疗的失败;最近的研究发现,

收稿日期: 2009-08-21

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(30830110);
国家自然科学基金面上项目(30600328)

*通讯作者 E-mail: songerwei02@yahoo.com.cn

CSCs 细胞内较高的氧自由基清除能力可以增加 DNA 的修复能力^[3]。

(3) 高转移性。在肿瘤组织中并不是所有的细胞都具有侵袭与转移能力,而EMT(epithelial-mesenchymal transition)通常与CSCs存在密切联系,CSCs 迁移前可能经历了EMT过程^[4]。Hermann等^[5]发现,胰腺癌细胞中有一类特殊的亚群CD133⁺CXCR4⁺,除了具有CSCs的特征外,还经常定位于肿瘤侵袭的边缘,CXCR4是一种趋化因子受体,体内CD133⁺CXCR4⁺亚群细胞可以转移到肝脏中,利用化学药物抑制其作用后,转移能力明显下降。

(4) 异质性。肿瘤细胞是高度异质性的群体,甚至同一肿瘤群体的CSCs间也存在不同的特征。例如,在神经胶质瘤中,虽然CD133⁻肿瘤亚群细胞不能培养出非黏附球囊,但通过移植仍然如同CD133⁺细胞亚群,能够在裸鼠体内致瘤^[6]。在缺失BRCA1的小鼠模型中,细胞亚群CD44⁺CD24⁻细胞和CD133⁺细胞表现出相似的致瘤能力^[7]。

(5) CSCs 比率变化大。CSCs 细胞既然有干细胞样特性,处于肿瘤细胞组织的顶端,在数量上应该维持在相对稳定的极少数。但实体瘤的结果表明CSCs 在同类型肿瘤中的比率变化差异相当大,可以在1%—20%范围内变动。黑色素瘤中ABC B5⁺型CSCs的比率在1.6%—20%之间,结肠癌中CSCs 比率为1.8%—24.5%^[8, 9]。

3 肿瘤干细胞的分选鉴定方法

目前关于CSCs的鉴定和分选方法有多种,主要从CSCs生物学功能和其表面特异标志物两大方面来鉴定和筛选,大多数时候需要联合使用多种方法来分选鉴定CSCs。

3.1 利用肿瘤干细胞表面标志物分选 最常用的CSCs标志物,如CD133和CD44用来分离实体瘤中的肿瘤干细胞,目前还没找到其替代标志物,也不清楚它们是否在调控CSCs的功能中起作用。还没有发现哪一种标志物特异地在CSCs中表达,因此确定更多的CSCs标志物和标志物的组合对分选CSCs具有重要的意义。

3.2 SP分选法 SP细胞(side population cell),又称侧群细胞,具有特异的标志和类似于干细胞一样的自我更新能力和分化潜能。占据肿瘤细胞中少数的SP细胞具有将核酸染料Hoechst33342泵出细胞外而不产生荧光的特性。根据这一特性用流式细胞仪可将没有被Hoechst33342染色的细胞从其他肿瘤细胞中分选出来^[9]。

3.3 克隆形成能力 CSCs在无血清培养基下培养仍有很强的自我更新力并保持其非分化状态,而非CSCs细胞则经历几次传代后死亡,如将CSCs细胞放在软琼脂上培养,因肿瘤细胞群体中单个癌细胞形成克隆的潜能都不一样,其增殖能力也不相同,能形成克隆的细胞则是CSC^[10]。

3.4 体内致瘤能力 动物体内成瘤能力的实验是鉴定CSC细胞的权威标准。将分离出来的各细胞亚群按不同细胞浓度梯度接种NOD/SCID小鼠比较各细胞群成瘤能力^[11],从而筛选出优势细胞表面标志,或者将几种优势细胞表面标志进行组合,筛出各种组合的细胞群,这一方法又称系列原位移植法。

3.5 非黏附球囊培养法 尽管系列原位移植法是鉴定分选CSCs的金标准,但比较费时。非黏附球囊分析法逐渐被用来分选鉴定CSCs,类似于干细胞的培养方法,肿瘤细胞在添加了生长因子的无血清的培养基中生长,其中CSCs细胞能形成致密的球状体并保持非分化状态,而其他肿瘤细胞则贴壁生长且速度缓慢,这样CSCs得以富集^[12-14]。若将非黏附肿瘤球囊细胞置于血清培养基中则能多向分化,移植于裸鼠体内则能成瘤。但由于目前还不清楚不同肿瘤球囊与正常干细胞间的关系,因此球囊细胞的这种广泛的自我更新能力到底是正常干细胞还是CSCs的作用还有待证实。尽管通过非黏附球囊培养法还存在争议,但它提供了一个有效CSC富集方法。

4 肿瘤干细胞的起源

对CSCs的起源问题存在争议,目前大致有以下三种CSCs起源假说:(1)成熟终末分化的细胞,因为突变获得自我更新能力,具有失调干细胞样特性而形成CSCs;(2)定向分化的祖细胞,因为突变停止其正常分化,获得恶性增殖能力,转化为CSCs;(3)正常成体干细胞(NSCs),突变导致其固有的正常的更新分化调控机制紊乱,转变为CSCs^[14]。三种假说都有相关证据予以支持。

最近的研究热点IPS细胞的形成就是向分化末端细胞中导入几个转录因子就可以引起其重编程获得胚胎干细胞样细胞,表明通过实验的途径就可以使终末分化的细胞重新获得永生化^[15]。肿瘤干细胞的起源是否于此相似呢。一些研究者证实啮齿类动物的成熟神经胶质细胞中敲低细胞周期调控基因*Ink-4a-Arf*,同时下调EGF受体,将导致胶质瘤的产生。另外,在星型胶质细胞中过表达c-myc,结果导致星形胶质细胞表面标志GFAP下调而BTSC

(brain tissue stem cell)标志nestin上调。在啮齿动物的星型胶质细胞中过表达PDGF基因(PDGF可维持星型胶质前体细胞处于非分化状态),能引起胶质瘤的形成^[16]。

定向分化的祖细胞同样可以转化为CSCs,有研究表明,寡树突间质祖细胞(oligodendroglial progenitors)受胞外信号诱导后可以获得干细胞样特性,引起染色质重组和SOX2的重新激活^[17]。

支持CSCs起源自NSCs的证据更多,因为NSCs已经具备自我更新和分化潜能,离CSCs只有一步之遥,只要发生一次突变就可以获得无限增殖的能力,转化为CSCs。虽然NSCs大多处在G₀静息期,可以有足够的时间来修复DNA损伤,但如果长期处于致癌因素的微环境下,积累突变最终导致肿瘤发生。Bonnet等^[18]研究发现白血病初始细胞表型为CD34⁺CD38⁻(正常人造血干细胞的表型是CD34⁺CD38⁻Thy-1⁺c-Kit⁺IL-3R α ⁻)。Blair等^[19]研究表明Thy-1(CD90)的丢失导致了这种恶性转化。因此白血病干细胞可能是由造血干细胞衍生而来。

5 肿瘤干细胞的调控

5.1 肿瘤干细胞与小分子RNA的关系

小分子RNA(microRNAs, miRNAs)是一类长度很短的非编码调控单链小分子RNA,长度约21~22个核苷酸(少数小于20个核苷酸),能够通过和靶mRNAs特异性的碱基配对引起靶mRNA的降解或者抑制其翻译,从而对基因进行转录后表达的调控。miRNAs基因以单拷贝、多拷贝或基因簇等多种形式存在于基因组中,而且绝大部分定位于基因间隔区,其转录独立于其他基因,并不翻译成蛋白质,而是具有调节其他基因表达的活性,在生物发育过程中发挥着重要作用,对基因功能研究、人类疾病防治及生物进化探索具有重要意义。

miRNAs在调控细胞自我更新和分化中起到非常重要的作用。我们的研究发现,*let-7*在乳腺癌肿瘤起始细胞(breast tumor initiating cells, BT-IC)中表达下调,分化时则升高。在BT-IC中过表达*let-7*能抑制其增殖能力,肿瘤球囊的形成能力,以及移植鼠中致瘤性和迁移能力。在非肿瘤起始细胞(non-T-IC)中抑制*let-7*的表达,non-T-IC的自我更新能力得到了加强。而H-RAS和HMGA2与*let-7*呈现负相关,在BT-IC中单独沉默H-RAS引起自我更新能力降低,对分化不产生影响。因此,*let-7*通过靶向调控BT-IC中多个靶基因来调控其自我更新和分化过程^[20]。

最新的研究表明,miR-200c-141、miR-200b-200a-429与miR-183-96-182在乳腺癌干细胞中的表达水平明显下调,其中miR-200c能显著抑制肿瘤细胞的克隆扩张与肿瘤干细胞的自我更新能力。这一作用是与靶向调控BMI1的表达有关,而BMI1是干细胞更新能力的一个重要调控基因。更有趣的是,miR-200c对正常乳腺干细胞也有相似的作用,暗示CSCs与NSCs的相关性。

miR-34是一个重要的肿瘤抑制miRNA,其表达受到p53的调控,在p53缺陷的胃癌细胞中miR-34的表达也降低,而过表达miR-34能够增强胃癌干细胞的自我更新能力,表现为非贴壁球囊生长能力减弱。而这一过程是通过靶向抑制Bcl-2、Notch与HMGA2的表达来实现的。

5.2 肿瘤干细胞与信号通路的关系

对维持正常干细胞自我更新和分化十分重要的一些信号通路,如Wnt、Notch、Shh和BMI-1等,在CSCs中通常发生异常。例如,结肠癌、肝细胞癌和乳腺癌等肿瘤组织中 β -catenin在细胞内的积聚可促进细胞异常增生和恶性转化,可能与抑癌基因ABC失活,癌基因 β -catenin的过度激活有关^[21];Notch信号通路在控制造血干细胞自我更新以及调控造血干细胞向粒性系或淋巴系的分化起重要作用,Notch通路的过度激活将诱导淋巴瘤的产生^[22];神经管细胞瘤是由于祖细胞异常表达Shh通路而形成,Shh通路活化后,抑癌基因*Rb*失活,原癌基因*N-myc*激活,促进易感神经祖细胞发展为神经管细胞瘤;多聚体转录因子(B-lymphoma mouse moloney leukemia virus insertion region 1, Bmi1)在造血干细胞和急性髓系白血病干细胞的自我更新中必不可少,缺乏Bmi1的白血病干细胞移植后不能形成白血病,缺乏Bmi1的小鼠没有正常造血功能,HOXA9/MEIS1导致的鼠白血病依赖于Bmi1的表达^[23]。Bmi1也是保持神经干细胞自我更新能力的重要通路^[24],由此可见,Bmi1通路在血液系统和神经系统的正常干细胞和肿瘤干细胞自我更新方面是共同的。另外还有CDC2通路、EGFR通路、PTEN通路,NF- κ B等通路都与CSCs关系密切。

5.3 肿瘤干细胞与微环境的关系

CSCs的微环境(由成纤维细胞、细胞因子、脂肪细胞、内皮细胞和细胞外基质等组成)在肿瘤的发生、发展和维持过程中起着非常重要的作用^[25, 26]。可以肯定的是,慢性组织炎症是肿瘤发生的重要原因之一,肿瘤干细胞的起始也可以用组织的炎症损伤修复模式来解

释：(1) 炎症微环境能高招募血源性的间充质干细胞，当与局部环境中的某种细胞发生融合后，有可能导致细胞重编程的发生，形成肿瘤干细胞；(2) 炎症微环境中的细胞因子能够持续激活与细胞增殖/自我更新有关的信号通路，导致正常组织干细胞与分化细胞的异常，形成肿瘤。

6 肿瘤干细胞的争议

目前，关于 CSCs 是否存在，还有较多的争议，主要是因为肿瘤组织中 CSCs 的检出比率有较大的差异，甚至可以高达 30%，因此有人认为 CSCs 的存在实为实验本身造成的假象^[8, 27]。主要有以下理由：(1) 由于采用异种移植实验，由于基因型不同，缺乏移植瘤生存的微环境(如宿主的细胞因子无法与移植物的受体相结合)；(2) 异种移植受体鼠残存的免疫能力移植肿瘤的生长(3) 常规的实验流程中由于对实体瘤采用了蛋白酶消化、机械分离以及流式分选等复杂的实验步骤，抑制了肿瘤的生存能力。

实际上，肿瘤组织本身是一个高度异质性的细胞群体，即便是采用同种移植技术进行研究，也发现 CSCs 的细胞比率有很大的差异，分离过程相对简单的血液系统肿瘤也相似的情况，充分说明肿瘤组织的异质性特征。可能与两方面的原因有关：(1) 肿瘤形成的过程中，伴有大量遗传学与表观遗传学异常发生与积累，因此不能用构成正常组织分化群体的细胞层级现象进行比较类推；(2) 在肿瘤细胞发生发展的不同阶段，肿瘤细胞群体的分化层级也在不断变化，既可能与微环境的相互作用有关，也有可能与人为的干预手段有关，例如放疗对肿瘤干细胞都有明显的富集作用。

7 肿瘤干细胞的靶向治疗

肿瘤的治疗关键是寻找特异性的靶点，通过对 CSCs 生物学特性以及相关通路的深入研究，靶向 CSCs 的特异性治疗，能够为治疗肿瘤开辟新的途径。调控肿瘤生长、增殖的信号通路，如 Wnt、Notch、Hedgehog、Bmi1、NF- κ B 以及 PTEN 等都在肿瘤干细胞的自我更新中发挥重要的作用，因此利用相关抑制药物选择性的靶向这些异常通路，是治疗癌症的可行手段。相关研究报道，axin (β -catenin 的抑制剂) 抑制异常激活的 Wnt 信号通路，可以使慢性粒细胞白血病的 CSCs 增殖力降低^[28]。Notch 通路 γ -分泌酶 (γ -secretase) 抑制剂 GSI218 能降低 CD133⁺ 的细胞比率^[29]。环王巴明 (Hedgehog 信号

通路受体 SMO 的天然抑制剂) 处理胶质瘤干细胞后，第二代胶质瘤球的形成数目明显下降，胶质瘤干细胞中 BrdU⁺ 细胞的百分比下降，而 caspase3⁺ 细胞的百分比上升^[30]。

微环境对肿瘤干细胞的自我更新也起着重要的作用。在神经系统肿瘤中，CSCs 存在于微血管丰富的微环境中，扰乱这种微环境可能靶向肿瘤干细胞。用 Erlotinib (选择性的 EGFR 和 ERBB2 酪氨酸激酶抑制剂) 或 Bevacizumab (抗 VEGF 的单克隆抗体) 处理后，肿瘤微环境中的微血管的密度下降，肿瘤干细胞的数目也明显降低，但没有影响到肿瘤中大部分细胞的增殖和凋亡，提示其选择性地作用于肿瘤干细胞^[31]。

诱导 CSCs 分化也是治疗癌症的一种方法，在利用全反式维甲酸治疗急性早幼粒白血病患者中，大约 90% 患者获得完全缓解，超过 70% 的患者获得治愈，全反式维甲酸可能诱导了白血病干细胞的分化^[32]。有研究显示，骨形成蛋白 (BMPs) 能诱导神经前体细胞分化成星形胶质细胞，在恶性胶质瘤中，BMPs 能促进 CD133⁺ 脑肿瘤干细胞的分化，并降低其致瘤能力^[33]。

虽然目前发现的大部分 CSCs 标记在 NSCs 中也存在，但随着更多 CSCs 特异标记物的发现，CSCs 标记有望成为治疗靶点。以高表达于急性髓性白血病干细胞中的黏附分子 CD44 为靶点，Jin 等^[34]发现，H90 (抗 CD44 的单克隆抗体) 能有效靶向白血病干细胞，降低了白血病干细胞的自我更新和转移能力。

综上所述，随着肿瘤干细胞的研究不断深入，我们将对肿瘤干细胞的形成、分化、转移等多方面将具有更深刻的认识，藉此研发特异性的治疗措施杀灭肿瘤干细胞，最大程度地减小对正常干细胞的损伤，将成为肿瘤治疗的最佳原则。肿瘤干细胞对诊断和治疗后预后判断具有重要意义。若完善肿瘤干细胞特异性标记物方面的研究，开发出可鉴定肿瘤干细胞的诊断性试剂，在临床上可辅助医生对疑似病例的诊断及化疗提供有力帮助。

[参 考 文 献]

- [1] Clarke MF, Dick JE, Dirks PB, et al. Cancer stem cells—perspectives on current status and future directions: AACR workshop on cancer stem cells. *Cancer Res*, 2006, 66(19): 9339–44
- [2] Pim D, Massimi P, Dilworth SM, et al. Activation of the protein kinase B pathway by the HPV-16 E7 oncoprotein

- occurs through a mechanism involving interaction with PP2A. *Oncogene*, 2005, 24(53): 7830-8
- [3] Ramdass B, Maliekal TT, Lakshmi S, et al. Coexpression of Notch1 and NF- κ B signaling pathway components in human cervical cancer progression. *Gynecol Oncol*, 2007, 104(2): 352-61
- [4] Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(6): 442-54
- [5] Hermann PC, Huber SL, Herrler T, et al. Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer. *Cell Stem Cell*, 2007, 1(3): 313-23
- [6] Beier D, Hau P, Proescholdt M, et al. CD133⁺ and CD133⁻ glioblastoma-derived cancer stem cells show differential growth characteristics and molecular profiles. *Cancer Res*, 2007, 67(9): 4010-5
- [7] Wright MH, Calcagno AM, Salcido CD, et al. Brca1 breast tumors contain distinct CD44⁺/CD24⁻ and CD133⁺ cells with cancer stem cell characteristics. *Breast Cancer Res*, 2008, 10(1): R10
- [8] Quintana E, Shackleton M, Sabel MS, et al. Efficient tumour formation by single human melanoma cells. *Nature*, 2008, 456(7222): 593-8
- [9] Graham SM, Jorgensen HG, Allan E, et al. Primitive, quiescent, Philadelphia-positive stem cells from patients with chronic myeloid leukemia are insensitive to STI571 *in vitro*. *Blood*, 2002, 99(1): 319-25
- [10] Dou J, Pan M, Wen P, et al. Isolation and identification of cancer stem-like cells from murine melanoma cell lines. *Cell Mol Immunol*, 2007, 4(6): 467-72
- [11] Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature*, 1994, 367(6464): 645-8
- [12] Reynolds BA, Rietze RL. Neural stem cells and neurospheres—re-evaluating the relationship. *Nat Methods*, 2005, 2(5): 333-6
- [13] Marshall GN, Reynolds BA, Laywell ED. Using the neurosphere assay to quantify neural stem cells *in vivo*. *Curr Pharm Biotechnol*, 2007, 8(3): 141-5
- [14] Chaichana KL, McGirt MJ, Frazier J, et al. Relationship of glioblastoma multiforme to the lateral ventricles predicts survival following tumor resection. *J Neurooncol*, 2008, 89(2): 219-24
- [15] Okita K, Ichisaka T, Yamanaka S. Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells. *Nature*, 2007, 448(7151): 313-7
- [16] Bachoo RM, Maher EA, Ligon KL, et al. Epidermal growth factor receptor and *Ink4a/Arf*: convergent mechanisms governing terminal differentiation and transformation along the neural stem cell to astrocyte axis. *Cancer Cell*, 2002, 1(3): 269-77
- [17] Kondo T, Raff M. Oligodendrocyte precursor cells reprogrammed to become multipotential CNS stem cells. *Science*, 2000, 289(5485): 1754-7
- [18] Bonnet D, Warren EH, Greenberg PD, et al. CD8⁺ minor histocompatibility antigen-specific cytotoxic T lymphocyte clones eliminate human acute myeloid leukemia stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(15): 8639-44
- [19] Blair A, Hogge DE, Ailles LE, et al. Lack of expression of Thy-1 (CD90) on acute myeloid leukemia cells with long-term proliferative ability *in vitro* and *in vivo*. *Blood*, 1997, 89(9): 3104-12
- [20] Yu FY, Yao HT, Zhu PC, et al. *let-7* regulates self renewal and tumorigenicity of breast cancer cells. *Cell*, 2007, 131(6): 1109-23
- [21] Cadigan K M, Nusse R. Wnt signaling: a common theme in animal development. *Genes Dev*, 1997, 11(24): 3286-305
- [22] Baron M. An overview of the Notch signalling pathway. *Semin Cell Dev Biol*, 2003, 14(2): 113-9
- [23] Kenney AM, Rowitch DH. Sonic hedgehog promotes G(1) cyclin expression and sustained cell cycle progression in mammalian neuronal precursors. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(23): 9055-67
- [24] Park IK, Qian D, Kiel M, et al. Bmi-1 is required for maintenance of adult self-renewing haematopoietic stem cells. *Nature*, 2003, 423(6937): 302-5
- [25] Walkley CR, Olsen GH, Dworkin S, et al. A microenvironment-induced myeloproliferative syndrome caused by retinoic acid receptor gamma deficiency. *Cell*, 2007, 129(6): 1097-110
- [26] Mantovani A. Cancer: inflaming metastasis. *Nature*, 2009, 457(7225): 36-7
- [27] Zhang M, Behbod F, Atkinson RL, et al. Identification of tumor-initiating cells in a p53-null mouse model of breast cancer. *Cancer Res*, 2008, 68(12): 4674-82
- [28] Jamieson CH, Ailles LE, Dylla SJ, et al. Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast-crisis CML. *N Engl J Med*, 2004, 351(7): 657-67
- [29] Fan X, Matsui W, Khaki L, et al. Notch pathway inhibition depletes stem-like cells and blocks engraftment in embryonal brain tumors. *Cancer Res*, 2006, 66(15): 7445-52
- [30] Peacock CD, Wang QJ, Gesell GS, et al. Hedgehog signaling maintains a tumor stem cell compartment in multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(10): 4048-53
- [31] Calabrese C, Poppleton H, Kocak M, et al. A perivascular niche for brain tumor stem cells. *Cancer Cell*, 2007, 11(1): 69-82
- [32] Ohno R, Asou N, Ohnishi K, et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia: strategy toward further increase of cure rate. *Leukemia*, 2003, 17(8): 1454-63
- [33] Piccirillo SG, Vescovi AL. Bone morphogenetic proteins regulate tumorigenicity in human glioblastoma stem cells. *Ernst Schering Found Symp Proc*, 2006(5): 59-81
- [34] Jin L, Hope KJ, Zhai Q, et al. Targeting of CD44 eradicates human acute myeloid leukemic stem cells. *Nat Med*, 2006, 12(10): 1167-74