

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2012.04.001

## 以肿瘤干细胞为靶的免疫治疗

郭坤元<sup>1</sup>, 姚开泰<sup>2</sup> (1. 南方医科大学珠江医院, 广东 广州 510282; 2. 南方医科大学肿瘤研究所, 广东 广州 510515)



**郭坤元** 血液学硕士(导师胡盛惠教授)、病理与病理生理学博士(导师姚开泰院士), 南方医科大学珠江医院(第二附属医院)主任医师、教授(1995年)、博士生导师(1996年)。专业: 血液-肿瘤学; 专长: 免疫细胞治疗、造血干细胞移植。学术兼职: 中国医药生物技术协会临床应用专业委员会常委, 中国医院协会医疗技术应用委员会委员, 中国抗癌协会生物治疗专业委员会常委, 中国免疫学会生物治疗委员会常委, 中华医学会血液学会干细胞移植分会委员; 美国血液学会会员, 国际细胞治疗学术委员会会员; 《中国肿瘤生物治疗杂志》《中国实验血液学杂志》《中国输血学》《国际免疫学杂志》《南方医科大学学报》编委。国家卫生部、广东省卫生厅新技术准入评审专家, 中央保健会诊专家、广东省保健会诊专家。获得科学研究资助: 国家、军队、省部级科研基金资助 18 项。获科技成果奖: 军队、省部级科技成果奖 8 项。

从事大内科临床工作 40 年, 其中血液-肿瘤临床工作 33 年、免疫细胞治疗和造血干细胞移植 30 年。专业技术上创新: (1) 恶性血液肿瘤的过继性免疫化疗; (2) 遗传上 HLA 半相合造血干细胞移植治疗恶性血液肿瘤的新方案。目前主要从事以肿瘤干细胞为靶的肿瘤免疫治疗的研究。E-mail: wodeyoujian@foxmail.com



**姚开泰** 教授、博士生导师, 中国科学院院士, 著名肿瘤病理生理学家, 我国鼻咽癌研究的主要奠基人之一。现任南方医科大学肿瘤研究所名誉所长。曾任中南大学湘雅医学院病理生理学教研室主任、肿瘤研究所所长、卫生部癌变原理重点实验室主任, 国际 EVB 委员会常务委员、中国抗癌协会常务理事、湖南省抗癌协会理事长、国务院学位委员会学科评议组成员、国家科学技术奖生物科学学科评委会委员、国家自然科学基金委生命科学部专家咨询组成员、中国病理生理学会肿瘤专业委员会主任委员。

姚开泰院士在恶性肿瘤的流行病学、鼻咽癌的实验病理学和分子生物学研究、恶性肿瘤的分子遗传学研究等方面有较深的造诣, 首次在国际上揭示了亚硝胺类化合物与鼻咽癌化学病因的关系, 首次建立 EB 病毒潜伏感染的人鼻咽癌上皮细胞株, 从分子水平深入探讨了 EB 病毒与鼻咽癌的关系、鼻咽癌发病和易感性的分子机制, 研究工作处于国际领先地位。近年来, 在国际上率先鉴定了鼻咽癌的肿瘤干细胞。

姚开泰院士先后承担了国家“六五”、“七五”、“八五”、“九五”重点攻关课题, 国家自然科学基金重点课题, 科技部“863”、“973”课题, 美国中华医学基金会(China Medical Board, CMB) 科研项目, 卫生部、国家教委等 30 多项课题的研究。近几年来, 在 *J Proteome Res*、*Mol Cancer*、*Genes Chromosomes Cancer*、*J Med Genet*、*Clin Cancer Res*、*Int J Cancer*、*BMC Bioinf*、*BMC Cancer*、*J Transl Med* 等著名杂志上发表论文 20 多篇。先后荣获国家科技进步二等奖、国家发明三等奖、国家教委科技进步一等奖、卫生部科技进步二等奖等十多项奖项。曾被评为“全国优秀教师”、“教育系统劳动模范”、“湖南省优秀科技工作者”, 被授予“有突出贡献的中青年专家”, 荣获第一批政府特殊津贴。E-mail: yaokaitai@yahoo.com.cn

[摘要] 肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)是肿瘤发生和转移的种子细胞, CSC 具有自我更新、增殖和不完全分化的能力。CSC 对化疗/放疗的抵抗以及免疫逃逸成为肿瘤复发的根源, 要提高肿瘤治愈率必须彻底清除 CSC。认识 CSC 的标记特征和“干性”调节关键分子才能有效和特异地攻击 CSC。免疫治疗具有抗原识别的靶向性和时空效应性, 是以 CSC 为靶的治疗的基础; 以单克隆抗体和致敏的免疫细胞为主要治疗技术的免疫治疗清除 CSC 具有可实践性和挑战性。

[关键词] 肿瘤干细胞; 免疫治疗; 靶向治疗

[中图分类号] R730.51; Q279

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2012)04-0343-05

## Tumor immunotherapy targeting cancer stem cells

GUO Kun-yuan<sup>1</sup>, YAO Kai-tai<sup>2</sup> (1. Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong, China; 2. Cancer Institute, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China)

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 30973454)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 30973454)

[网络出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20120727.1128.008.html>

[ **Abstract** ] Cancer stem cells ( CSCs ) with self-renewal, proliferation and defective differentiation capacities are the seeds leading to tumor occurrence and metastasis. Due to chemo-resistance, radio-resistance and immuno-resistance, CSC is responsible for tumor relapse. It is pivotal to eliminate CSC so as to improve outcome of tumor therapy. Recognizing surface biomarkers and stemness-related essential molecules of CSC is favorable for attacking CSC efficiently and distinctively. Immunotherapy with characteristics of tumor antigen recognition and spatial and temporal dependent reactive effects lays the foundation of targeting CSC. It is practical and challenging to eliminate CSC through immunotherapy mainly relying on monoclonal antibody and sensitized-immune cells.

[ **Key words** ] cancer stem cell; immunotherapy; target therapy

[ Chin J Cancer Biother, 2012, 19(4): 343-347 ]

1959年 Makino<sup>[1]</sup>首次提出肿瘤干细胞( cancer stem cell, CSC )生成肿瘤组织的观点。以后的实验<sup>[2]</sup>证实,用1个白血病细胞在异种异体模型上制备出了白血病, CD44<sup>+</sup> CD24<sup>-/low</sup> Lin<sup>-</sup> 乳腺癌细胞在异种异体模型上更能成瘤和转移<sup>[3]</sup>,从而确立了 CSC 存在的理论<sup>[4-6]</sup>。CSC 是肿瘤发生的根源, CSC 抵抗常规的化疗和放射治疗, CSC 又是肿瘤复发和转移的种子细胞<sup>[6]</sup>。免疫系统对 CSC 表达的抗原和相关分子具有识别能力,免疫治疗具有清除 CSC 的作用<sup>[7-9]</sup>。消除 CSC 能明显提高肿瘤的治愈率和患者生存质量。CSC 是肿瘤起源、发展和转移的种子细胞,只有消除 CSC 才能提高肿瘤的治愈率,以 CSC 为靶的治疗正在成为各种治疗的新定位。免疫治疗具有抗原识别的靶向性和时空效应性,是以 CSC 为靶的治疗的根据。

## 1 CSC 的概念

### 1.1 肿瘤起源细胞——CSC

任何发育阶段的一个体细胞或一群体细胞都可能:(1)在基因水平上发生功能获得性突变(a gain-of-function mutation)而转化;(2)亦可以受外来物的侵入或环境的诱导,使表观遗传学的表达发生改变而转化。性质发生了转化的一个或多个、一群或多群细胞为肿瘤的起源细胞,成为 CSC<sup>[4,5,10,13]</sup>。CSC 通过不对称性或对称性分裂形成一个或多个克隆性生长,形成一个或多个病灶,导致肿瘤的发生<sup>[6,10-11]</sup>。

一个肿瘤病灶是一个异质性的有机实体,可以再次发生多次突变或异常分化。一个克隆性病灶包含有第1个或第1群肿瘤起源细胞和不同层次的子代干细胞和分化了的细胞。肿瘤病灶内的细胞可以再次和多次发生内在突变和外在诱导所产生的转化。诱导 Hedgehog 基因高表达可使已经系列定向的粒细胞系祖细胞变为成神经管瘤细胞<sup>[11-13]</sup>。

同一种疾病不同个体的 CSC 的起源可以不在

同一发育层次,发生在干细胞阶段,形态尚不可辨认,具有极高的转移力;发生在祖细胞阶段,获得“干性(stemness)”,形态可辨认,可转移;发生在成熟的细胞阶段,获得“干性”,形态容易辨认,转移少<sup>[11,13-15]</sup>。同一种疾病不同个体的肿瘤基因表达明显不同,预后也不同<sup>[15-16]</sup>。

同一个体同一疾病不同病期可以有1个以上起源的 CSC。慢性粒细胞白血病(chronic myelocytic leukemia, CML)慢性期时在 CD34<sup>+</sup> 发育水平上有1个 CML-CSC,当发生急变,又有1个 CD34<sup>+</sup> 发育水平以下的 CSC 出现。Wnt/ $\beta$ -catenin 能使 CML 患者的 GM-CFU 阶段的祖细胞发生干性改变,成为急变的 CSC<sup>[17]</sup>,此时患者就有2个发育分化水平起源的 CSC 同时存在。

肿瘤作为一个有机实体,肿瘤包块内部的 CSC 与 non-CSC 出现平衡转化。IL-6 有促进乳腺癌 non-CSC 向 CSC 转化的作用<sup>[18]</sup>。

### 1.2 CSC 的特性

(1)自我复制能力和长生命期。CSC 通过不对称分裂,复制出1个与亲代“干性”完全相同的子代细胞(另1个子代细胞向下分化)。每进行一次不对称分裂,复制出与亲代“干性”完全相同的1个子代细胞,因此 CSC 是分代龄和分层次的。如果是对称性分裂,则分裂1次可以复制出2个与亲代“干性”完全相同的子代细胞。CSC 正常凋亡调控通路的改变,如 BCL-2 的高表达,不会发生自发性的凋亡。CSC 在大多数时间和空间中处于静息状态和慢周期,有很长的生命期<sup>[10-11,14,19]</sup>。

(2)恶性本能和自主的适应性侵袭能力。CSC 在表型特征和生长信号的调控方面与正常干细胞、诱导的多潜能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPS)具有相似性,唯一不同的是 CSC 的恶性生物学特性。正常干细胞参与创伤的修复、机体的新陈代谢、组织器官结构和功能的维持。CSC 有自主的侵袭性、转移性和免疫缺陷个体的异种异体的可移植

性<sup>[6,20]</sup>,导致临床上肿瘤的多处转移和机体组织的破坏。

(3)对细胞毒性药物和辐射的抵抗性。CSC 高表达 ABCG1、ABCG2 和 ABCB5,构成了对细胞毒药物的高排出性;DNA 损伤控制闸门阈值的降低,使更多有辐射损伤 DNA 的细胞进入细胞周期进行增殖;DNA 修复能力的增强使受损伤的细胞得以修复而增殖<sup>[6,21]</sup>。

(4)免疫逃逸和颠覆免疫反应。CSC 的外源性凋亡信号通路调节失常,分别表现为 DR、DcR 表达的异常及抗凋亡信号的增强等。CSC 可以分泌免疫抑制因子(如 IDO),抑制微环境中免疫细胞的杀伤功能。肿瘤可以利用免疫细胞分泌的因子作为生长因子来支持肿瘤的生长<sup>[22-25]</sup>。

(5)遗传和表观遗传学表达的紊乱。与正常的干细胞相比,CSC 遗传和表观遗传学表达的紊乱和复杂是另一个特点,至今对 CSC 的遗传和表观遗传学表达的揭示是个体性或是亚类性的<sup>[14,16,26-27]</sup>。

## 2 以 CSC 表面膜分子为靶的免疫治疗

### 2.1 单克隆抗体治疗

以单克隆抗体为基础的靶向治疗,有三种应用形式:抗体与补体、抗体与毒性物质(核素或细胞毒性药物)、抗体与免疫细胞的联合。根据肿瘤来源和抗原表达的不同,用单克隆抗体直接杀灭不同分化水平上的 CSC。肿瘤抗原举例:急性白血病中 CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>;膀胱癌中 Lin<sup>-</sup>CD44<sup>+</sup>CK5<sup>+</sup>CK20<sup>-</sup>;乳腺癌中 CD44<sup>+</sup>CD12<sup>-/lo</sup>Lin<sup>-</sup>EPCAM<sup>+</sup>,或 p185HER2/neu;中枢神经系统肿瘤中 CD133<sup>+</sup>;结肠癌中 CD133<sup>+</sup>,或 EPCAM<sup>+</sup>CD44<sup>+</sup>Lin<sup>-</sup>(CD166<sup>+</sup>),或 VEGF 分子;Ewing 瘤中 CD133<sup>+</sup>;头颈癌中 CD44<sup>+</sup>Lin<sup>-</sup>;肝癌中 CD90<sup>+</sup>;恶性黑色素瘤中 ABCB5<sup>+</sup>;卵巢癌中 CD44<sup>+</sup>CD117<sup>+</sup>;胰腺癌中 CD44<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>EPCAM<sup>+</sup>,或 CD133<sup>+</sup>;淋巴瘤(B-NHL)中 DC20<sup>+</sup>等等。另外,针对其他分子的抗体,也能对 CSC 的生物学特性进行干预。抗 IL-4 mAb 使 CSC 对 5-FU、Oxiplatin 介导的凋亡敏感。抗 CD47 抗体能增强吞噬细胞对白血病的吞噬作用。抗 CD44 抗体能清除 AML 的 CSC。抗 CTLA-4、PD-1、TGF- $\beta$  抗体阻断负性信号并联合 GM-CSF,可增强 T 细胞的杀伤能力,在前列腺癌、结肠癌、恶性黑色素瘤中已初步显示出治疗效果。用抗 CD20 抗体与化疗联合治疗 B-NHL 获得 95% 的完全缓解率,单用该抗体进行巩固治疗使 90% 的患者达到 9 年以上的高质量生存(治愈)<sup>[28-29,30]</sup>。

### 2.2 免疫细胞治疗

(1)固有免疫效应细胞治疗。以 NK 细胞为例,NK 细胞是固有免疫的主要效应细胞,承担清除转化细胞和抗病毒的任务。人 CSC 在 T、B 细胞缺陷和 T、B、NK 细胞均缺陷的异种异体移植的小鼠动物模型上充分证实了 NK 细胞的免疫监视作用。NK 细胞清除 HLA 缺失的肿瘤细胞,NK 细胞受 CSC 表达的免疫激活分子(MICA/B、ULBPs、PVR、Nectin-2、BAT3 等)的激发,发挥杀伤效应。静息状态 NK 细胞的细胞毒活性很低,激活后才有杀伤功能。Nectin-2 激活的 NK 细胞有杀伤胶质瘤 CSC 的作用。NK 细胞在体外激活后直接输注应用,称为建立在 NK 基础上的免疫细胞疗法<sup>[31-32]</sup>。

(2)适应性免疫效应细胞治疗。以 T 细胞为例,T 细胞是适应性免疫的主要效应细胞之一,承担清除异常抗原表达细胞的任务。T 细胞与结肠癌的侵袭性和预后相关,故提出结肠癌的免疫学期。T 细胞受肿瘤相关抗原(tumor associated antigen, TAA)的激发而产生特异性的细胞毒效应,如 MART-1、酪氨酸酶、GP100、CTA-NY-ESO-L 等。表达在 CSC 的 SOX2、EZH2、Survivin、Livin、Aurora-A、EP-CAM 分子可被 T 细胞识别和靶向杀伤。T 细胞具有杀伤 ABCB5<sup>+</sup>MART-1 CSC 的能力。在体外致敏后直接输注应用,称为抗原提呈细胞致敏的 T 细胞免疫疗法(DC/p-T-based immunotherapy)<sup>[33-40]</sup>。

(3)调节肿瘤干细胞被免疫细胞杀灭的敏感性。通常 CSC 处于静息状态,内外源凋亡系统处于关闭状态,抗凋亡分子高表达而表面免疫激活分子低表达,处于不能激发免疫反应和抵抗免疫杀伤的状态。只有“受到应激(stress)”的 CSC 才能表达应激分子,激发免疫反应和开放凋亡系统,对免疫细胞杀伤作用敏感。Zoledronate 非肽磷酸化合物致敏结肠癌 CSC 对 T $\gamma$  $\delta$  的杀伤敏感<sup>[39]</sup>。笔者研究<sup>[41-43]</sup>显示,多酚类植物单体能分别激发白血病、淋巴瘤、骨髓瘤 CSC 表达 MICA/B 或 ULBP 分子,激活 NK 细胞;可调节 CSC 外源性凋亡受体 DR、DcR、casapase-8 的表达,使其成为杀伤敏感细胞。

## 3 以“干性”基因为靶的免疫治疗

癌的“干性”表现在它的多潜能性。目前已知的几个基因(如 OCT4、SOX2 等)可以将正常分化成熟的体细胞进行“干性编程”,将其转化成为 iPS。已经发现肺癌细胞高表达 OCT-4、SOX2 基因;表达胚胎样干细胞基因的癌多处于未分化的组织学状态,侵袭性高,常规治疗反应差。因此,调节“干性”

相关的基因就可改变肿瘤“干性编程”和细胞的癌性功能, 消除肿瘤的自我更新和多潜能性; 将 CSC 转变为 non-CSC, 成为常规治疗的敏感细胞, 达到常规治疗即可将肿瘤治愈的目的。80% 正常人的 CD45RO<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> 细胞对 OCT4 产生反应, 说明正常的免疫系统可以控制多潜能干细胞的发育。35% 的生殖系肿瘤患者存在反应性的 T 细胞, OCT 混合肽负载的 DC 可以放大 T 细胞对 OCT4 的反应。化疗杀灭的癌细胞产物可以作为免疫反应的诱生剂, 这在睾丸癌中得到了证实。机体针对 SOX2 可以产生体液和细胞介导的免疫反应, 抑制 MGUS 病的克隆性生长; 有 SOX2 反应性 T 细胞者 2 年生存期为 100%, 否则为 30%。Let7 miRNA 可以诱导 CD44<sup>+</sup> CD24<sup>-</sup> 的乳腺癌 CSC 向下分化<sup>[7-8,44-46]</sup>。

#### 4 以“干性”信号通路为靶的免疫治疗

CSC 像正常干细胞一样受 Notch/Jagged-1、Hedgehog、Wnt/ $\beta$ -Catenin 等信号的调控, 如这些信号系统相关分子有突变或调节紊乱则呈现活性增强状态, 导致 CSC 的自我更新能力增强、多潜能活力增强, 使可异种异体移植的细胞比例增多, 更多的细胞处于未分化状态。重新激活分化细胞的 Wnt/ $\beta$ -catenin/Bmi1/Hoxgene 信号系统, 则出现自我更新增强。用 Cyclopamine 可以降低 *Snail* mRNA 表达; 用 siRNA 降低 *SMO*、*GLI1*、*GLI2* 表达可减少移植肿瘤的生长和转移; 抑制  $\gamma$ -Secretase 可以抑制成神经管细胞瘤的( medulloblastoma )成瘤性; 一个新的 CBP/ $\beta$ -catenin 拮抗剂——ICG-001, 可特异性驱使 CSC 向下分化成熟。用抗体( OMP21M18 )阻断 DLL4 与 Notch 的结合, 干扰信号转导通路, 使成神经管细胞瘤、结肠癌的 CSC 失去了“干性”<sup>[47-49]</sup>。

#### 5 展望

肿瘤起源于 CSC, 只有消除 CSC 才能治愈肿瘤。CSC 对常规化疗和放疗是抵抗的, 因此, 大家寄希望于免疫治疗来清除 CSC<sup>[7-8,50-51]</sup>。以 CSC 为靶的免疫治疗具有一定的理论依据和技术上的可行性。但是, 目前面临的挑战也是明显的。抗体治疗的抗原调变和修饰, 直接影响抗体治疗效果, 针对多个抗原的多种抗体联合治疗有待研究。调节“干性”相关的关键性基因和关键性信号能否直接引发 CSC 的凋亡或衰老需要大量的实验证实。静息状态下的 CSC 对免疫细胞治疗是抵抗的, 如何打开 CSC 的外源性死亡通道, 使 CSC 对免疫细胞的杀伤变得敏感是免疫细胞治疗的前提。静息状态下的免疫细

胞是没有杀伤能力的, 如何激发免疫细胞针对 CSC 特异性杀伤和避免在杀伤过程中被 CSC 免疫编辑是免疫细胞杀灭肿瘤的基本要求。在临床治疗上, 要设计出能同时清除 CSC 和 non-CSC 的治疗策略和技术, 快速地消除肿瘤实体细胞和控制复发。上述关键问题的解决, 将会推进以 CSC 为靶的免疫治疗进入临床。

致谢: 对南方医科大学珠江医院的胡亮杉、郭凯, 广东省人民医院的余妙容, 安徽医学院第三附属医院的鲍扬漪、牛玲老师在本文成文和修改中做出的贡献表示诚挚的感谢。

#### [参考文献]

- [1] Makino S. The role of tumor stem-cells in regrowth of the tumor following drastic applications [ J ]. Acta Unio Int Contra Cancrum, 1959, 15( Suppl 1 ): 196-198.
- [2] Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, et al. A cell initiating human acute myeloid leukemia after transplantation into SCID mice [ J ]. Nature, 1994, 367( 6464 ): 645-648.
- [3] Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells [ J ]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100( 7 ): 3983-3988.
- [4] Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, et al. Stem cells, cancer, and cancer stem cells [ J ]. Nature, 2001, 414( 6859 ): 105-111.
- [5] Nguyen LV, Vanner R, Dirks P, et al. Cancer stem cells: An evolving concept [ J ]. Nat Rev Cancer, 2012, 12( 2 ): 133-143.
- [6] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation [ J ]. Cell, 2011, 144( 5 ): 646-674.
- [7] Dhodapkar MV. Immunity to stemness genes in human cancer [ J ]. Curr Opin Immunol, 2010, 22( 2 ): 245-250.
- [8] Dhodapkar MV, Dhodapkar KM. Spontaneous and therapy-induced immunity to pluripotency genes in humans: Clinical implications, opportunities and challenges [ J ]. Cancer Immunol Immunother, 2011, 60( 3 ): 413-418.
- [9] Schatton T, Frank MH. Antitumor immunity and cancer stem cells [ J ]. Ann N Y Acad Sci, 2009, 1176: 154-169.
- [10] Greaves M, Maley CC. Clonal evolution in cancer [ J ]. Nature, 2012, 481( 7381 ): 306-313.
- [11] Bjerkvig R, Tysnes BB, Aboody KS, et al. The origin of the cancer stem cell: Current controversies and new insights [ J ]. Nat Rev Cancer, 2005, 5( 11 ): 899-904.
- [12] Morrison SJ, Kimble J. Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer [ J ]. Nature, 2006, 441( 7097 ): 1068-1074.
- [13] Tu SM, Lin SH, Logothetis CJ. Stem-cell origin of metastasis and heterogeneity in solid tumours [ J ]. Lancet Oncol, 2002, 3( 8 ): 508-513.
- [14] Tang DG. Understanding cancer stem cell heterogeneity and plasticity [ J ]. Cell Res, 2012, 22( 3 ): 457-472.
- [15] Gentles AJ, Plevritis SK, Majeti R, et al. Association of a leukemic stem cell gene expression signature with clinical outcomes in acute myeloid leukemia [ J ]. JAMA, 2010, 304( 24 ): 2706-2715.

- [ 16 ] Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing [ J ]. *N Engl J Med*, 2012, 366( 10 ): 883-892.
- [ 17 ] Jamieson CH, Ailles LE, Dylla SJ, et al. Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast-crisis CML [ J ]. *N Engl J Med*, 2004, 351( 7 ): 657-667.
- [ 18 ] Iliopoulos D, Hirsch HA, Wang G, et al. Inducible formation of breast cancer stem cells and their dynamic equilibrium with non-stem cancer cells via IL-6 secretion [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108( 4 ): 1397-1402.
- [ 19 ] O'Brien CA, Kreso A, Jamieson CH. Cancer stem cells and self-renewal [ J ]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16( 12 ): 3113-3120.
- [ 20 ] Rahman M, Deleyrolle L, Vedam-Mai V, et al. The cancer stem cell hypothesis: Failures and pitfalls [ J ]. *Neurosurgery*, 2011, 68( 2 ): 531-545.
- [ 21 ] Gerlinger M, Swanton C. How darwinian models inform therapeutic failure initiated by clonal heterogeneity in cancer medicine [ J ]. *Br J Cancer*, 2010, 103( 8 ): 1139-1143.
- [ 22 ] Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: Integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion [ J ]. *Science*, 2011, 331( 6024 ): 1565-1570.
- [ 23 ] Manjili MH. Revisiting cancer immunoediting by understanding cancer immune complexity [ J ]. *J Pathol*, 2011, 224( 1 ): 5-9.
- [ 24 ] She M, Niu X, Chen X, et al. Resistance of leukemic stem-like cells in AML cell line KG1a to natural killer cell-mediated cytotoxicity [ J ]. *Cancer Lett*, 2012, 318( 2 ): 173-179.
- [ 25 ] Allen M, Louise Jones J. Jekyll and Hyde: The role of the micro-environment on the progression of cancer [ J ]. *J Pathol*, 2011, 223( 2 ): 162-176.
- [ 26 ] Longo DL. Tumor heterogeneity and personalized medicine [ J ]. *N Engl J Med*, 2012, 366( 10 ): 956-957.
- [ 27 ] Hatziapostolou M, Iliopoulos D. Epigenetic aberrations during oncogenesis [ J ]. *Cell Mol Life Sci*, 2011, 68( 10 ): 1681-1702.
- [ 28 ] Deonarain MP, Kousparou CA, Epenetos AA. Antibodies targeting cancer stem cells: A new paradigm in immunotherapy ? [ J ]. *MAbs*, 2009, 1( 1 ): 12-25.
- [ 29 ] Tarhini AA, Iqbal F. CTLA-4 blockade: Therapeutic potential in cancer treatments [ J ]. *Onco Targets Ther*, 2010, 3: 15-25.
- [ 30 ] Caligiuri MA. Human natural killer cells [ J ]. *Blood*, 2008, 112( 3 ): 461-469.
- [ 31 ] Pietra G, Manzini C, Vitale M, et al. Natural killer cells kill human melanoma cells with characteristics of cancer stem cells [ J ]. *Int Immunol*, 2009, 21( 7 ): 793-801.
- [ 32 ] Castriconi R, Daga A, Dondero A, et al. NK cells recognize and kill human glioblastoma cells with stem cell-like properties [ J ]. *J Immunol*, 2009, 182( 6 ): 3530-3539.
- [ 33 ] Rosenberg SA, Restifo NP, Yang JC, et al. Adoptive cell transfer: A clinical path to effective cancer immunotherapy [ J ]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8( 4 ): 299-308.
- [ 34 ] Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, et al. Natural innate and adaptive immunity to cancer [ J ]. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29: 235-271.
- [ 35 ] Inoda S, Hirohashi Y, Torigoe T, et al. Cytotoxic T lymphocytes efficiently recognize human colon cancer stem-like cells [ J ]. *Am J Pathol*, 2011, 178( 4 ): 1805-1813.
- [ 36 ] Hirohashi Y, Torigoe T, Inoda S, et al. Immune response against tumor antigens expressed on human cancer stem-like cells/tumor-initiating cells [ J ]. *Immunotherapy*, 2010, 2( 2 ): 201-211.
- [ 37 ] Bear AS, Cruz CR, Foster AE. T cells as vehicles for cancer vaccination [ J ]. *J Biomed Biotechnol*. 2011, 2011: 417403.
- [ 38 ] Xu Q, Liu G, Yuan X, et al. Antigen-specific T-cell response from dendritic cell vaccination using cancer stem-like cell-associated antigens [ J ]. *Stem Cells*, 2009, 27( 8 ): 1734-1740.
- [ 39 ] Todaro M, D'Asaro M, Caccamo N, et al. Efficient killing of human colon cancer stem cells by gammadelta T lymphocytes [ J ]. *J Immunol*, 2009, 182( 11 ): 7287-7296.
- [ 40 ] Hammerstrom AE, Cauley DH, Atkinson BJ, et al. Cancer immunotherapy: Sipuleucel-T and beyond [ J ]. *Pharmacotherapy*, 2011, 31( 8 ): 813-828.
- [ 41 ] Hu L, Cao D, Li Y, et al. Resveratrol sensitized leukemia stem cell-like KG-1a cells to cytokine-induced killer cells-mediated cytotoxicity through NKG2D ligands and TRAIL receptors [ J ]. *Cancer Biol Ther*, 2012, 13( 7 ) [ Epub ahead print ].
- [ 42 ] 贾振薇, 郭坤元, 孙明, 等. 白藜芦醇提高 CD34<sup>+</sup> CD38<sup>-</sup> KG1a 白血病细胞对人外周血单个核细胞的杀伤敏感性 [ J ]. *中国免疫学杂志*, 2009, 25( 7 ): 622-625.
- [ 43 ] 胡亮杉, 孙茂本, 曾雅丽, 等. 白藜芦醇增强 TRAIL 对人髓系白血病 KG-1a 细胞的细胞毒作用 [ J ]. *中国免疫学杂志*, 2011, 27( 3 ): 217-219.
- [ 44 ] Dhodapkar KM, Feldman D, Matthews P, et al. Natural immunity to pluripotency antigen OCT4 in humans [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107( 19 ): 8718-8723.
- [ 45 ] Hirohashi Y, Torigoe T, Inoda S, et al. Immune response against tumor antigens expressed on human cancer stem-like cells/tumor-initiating cells [ J ]. *Immunotherapy*, 2010, 2( 2 ): 201-211.
- [ 46 ] Frank NY, Schatton T, Frank MH. The therapeutic promise of the cancer stem cell concept [ J ]. *J Clin Invest*. 2010, 120( 1 ): 41-50.
- [ 47 ] Takebe N, Harris PJ, Warren RQ, et al. Targeting cancer stem cells by inhibiting Wnt, Notch, and Hedgehog pathways [ J ]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8( 2 ): 97-106.
- [ 48 ] Takebe N, Ivy SP. Controversies in cancer stem cells: Targeting embryonic signaling pathways [ J ]. *Clin Cancer Res*. 2010, 16( 12 ): 3106-3112.
- [ 49 ] Gurney A, Hoey T. Anti-DLL4, a cancer therapeutic with multiple mechanisms of action [ J ]. *Vasc Cell*, 2011, 3: 18.
- [ 50 ] Topalian SL, Weiner GJ, Pardoll DM. Cancer immunotherapy comes of age [ J ]. *J Clin Oncol*, 2011, 29( 36 ): 4828-4836.
- [ 51 ] Pardoll D, Drake C. Immunotherapy earns its spot in the ranks of cancer therapy [ J ]. *J Exp Med*, 2012, 209( 2 ): 201-219.

[ 收稿日期 ] 2012 - 05 - 11

[ 修回日期 ] 2012 - 06 - 25

[ 本文编辑 ] 王莹