

# CD133 与肿瘤干细胞研究进展

张 华, 李苏宜

## Research progression of CD133 as a marker of cancer stem cells

Hua Zhang, Su-Yi Li

**[Abstract]** More and more evidences support the cancer stem cells (CSCs) hypothesis, which postulates that CSCs are responsible for tumor initiation, metastasis, recurrence and resistance to treatments. Therefore, they are the targets of antitumor therapy. Sorting CSCs using specific surface markers is the premise of investigating their biological behaviors. Recently, CD133 has been used extensively as a marker for the identification of stem cells from normal and cancerous tissues. Moreover, CD133-positive (CD133<sup>+</sup>) tumor cells associate with the self-renewal, differentiation potentials, signal pathway, drug-resistance, recurrence, and prognosis of tumors. Therefore, CD133<sup>+</sup> cells could be potential targets of antitumor therapy in the future.

**Key words:** Stem cell, cancer stem cell, CD133

**【摘 要】** 越来越多的证据表明肿瘤中存在肿瘤干细胞(cancer stem cells),并且其与肿瘤的增殖、转移、复发和对放化疗不敏感关系密切。因此,肿瘤治疗应当针对肿瘤干细胞,通过特异表面标记分选肿瘤干细胞是研究其生长特点的前提。近年来,CD133 为研究最多的在干细胞(stem cell)和多种组织肿瘤干细胞表面独立表达的特异标记分子。通过 CD133 可以分选干细胞、前体细胞和肿瘤干细胞。众多研究表明,CD133<sup>+</sup>肿瘤细胞与肿瘤的自我更新、分化潜能、信号传导调控、药物耐受、复发和预后等均有相关性。CD133<sup>+</sup>细胞有望在干细胞相关疾病的治疗和肿瘤靶向治疗中发挥巨大作用。

**关键词:** 干细胞; 肿瘤干细胞; CD133

**中图分类号:** R730.2      **文献标识码:** A

**文章编号:** 1000-467X(2010)03-0259-06

东南大学附属中大医院肿瘤科,  
江苏 南京 210009

Clinical Cancer Center,  
Zhongda Hospital,  
Southeast University,  
Nanjing, Jiangsu 210009

**通讯作者:** 李苏宜

Correspondence to: Su-Yi Li

Tel.: 86. 25. 83272338

Email: lisuyi@cscsco.org.cn

**收稿日期:** 2009-10-14

**接受日期:** 2009-11-03

近几十年来,世界范围内肿瘤的发病率和病死率越来越高<sup>[1]</sup>。虽然针对肿瘤的治疗手段有了很多新的进展,但绝大多数肿瘤患者仍无法获得根治,容易复发和转移,恶性肿瘤患者的生存时间和生活质量始终较低。人肿瘤干细胞首次报道<sup>[2]</sup>给我们带来新的希望。寻找特异性的表面标记物,通过其分选肿瘤干细胞,是进一步研究肿瘤发生、转移、复发和预后的关键。众多研究显示,CD133 为干细胞(stem cell)和肿瘤干细胞(cancer stem cell)表面特异标记分子。本文就 CD133 在干细胞和肿瘤干细胞研究中的重要作用作一综述。

## 1 CD133

### 1.1 CD133、AC133 与 Prominin-1 的起源

人 CD133 是 Yin 等<sup>[3]</sup>首次从 CD34<sup>bright</sup>造血干细胞中通过人工 AC133 单克隆抗体(AC133 monoclonal antibody)分离而来。同年,Weigmann 等<sup>[4]</sup>在鼠的神经上皮干细胞中,分离出了 Prominin-1,因其独特的细胞膜表面外突出结构而采用拉丁文中prominere来命名,即

表示“突出”的含义。有学者将 CD133 称为人类的 Prominin-1。人 CD133 和鼠 Prominin-1 的分子结构相似,其氨基酸的序列有约 60% 一致,但它们在组织中的分布不完全相同<sup>[5, 6]</sup>。两者是否具有完全相同的功能尚在研究中。

1.2 结构

人 CD133 基因位于 4 号染色体,约 152 kb,包含至少 37 个外显子<sup>[7, 8]</sup>。CD133 蛋白为细胞膜蛋白超家族成员,为一个含有 865 个氨基酸、分子量约为 120 ku 的糖蛋白<sup>[3]</sup>。其分子结构包括:细胞外 NH<sub>2</sub>-端,2 个大的胞外环状结构,5 次跨膜结构域,2 个小的富含半胱氨酸胞内环状结构和胞内的 -COOH 结构(图 1)。

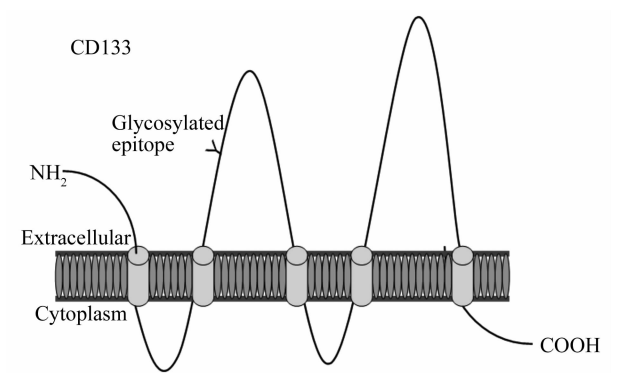


图 1 CD133 结构示意图  
Figure 1 Structure of CD133

1.3 转录调控

人 CD133 基因至少含有 9 个不同的 5'-非翻译区(UTR)外显子,导致至少有 7 种 5'-UTR 分型的 mRNA,并且表达呈组织依赖性。这些亚型的转录由 5 个启动子(P1 ~ P5)控制,通过荧光素酶报告系统发现 P1、P2 活性明显升高,P3、P4、P5 活性没有明显变化。并且在体外通过甲基化可以抑制启动子的活性,提示甲基化可能在调控中具有一定作用<sup>[8]</sup>。组织特异性 CD133 启动子的识别提供了一个特异性分离干细胞和前体细胞的有效方法。

1.4 亚型

CD133 存在两种亚型,最初报道的命名为 CD133-1。Yu 等<sup>[8]</sup>分离并鉴定了 AC133-2(CD133-2)。其差异在于 mRNA 剪切时,一个含有 27 个核苷酸的小外显子(exon4)的缺失导致细胞膜外 NH<sub>2</sub>-端 9 个氨基酸的丢失。CD133-2 mRNA 在多种胎儿组织和成人组织占主导;但 CD133-1 mRNA 在胎脑和成人骨骼肌占主导,在胎儿肝脏、肾脏、成

人胰腺等器官未检测出表达。这提示可能二者在胎儿发育和器官成熟过程中所起的作用不同。

2 干细胞和肿瘤干细胞的分选

以特异性的细胞表面分子为标记,将干细胞或肿瘤干细胞分离和分选是进行进一步研究基础。目前所用的分选技术分为两类:一是磁珠分选(magnetic activated cell sorting, MACS),主要是利用 CD 抗原等蛋白的单克隆抗体作为一抗与单细胞悬液孵育后,再用免疫磁珠标记的第二抗体结合后,经过特殊的磁珠磁场,可吸附于磁式分选柱内,最后洗脱并收集<sup>[9]</sup>;二是流式细胞术分选(fluorescence activated cell sorting, FACS),主要是通过干细胞或前体细胞表面表达的特异蛋白(如某些 CD 分子等),或在干细胞上表达上调或下调蛋白。利用一种或两种以上可以激发不同波长荧光素(如 FITC、PE 等)标记的单克隆抗体标记单细胞悬液后,通过 FACS 分选<sup>[10]</sup>。

3 CD133 与干细胞

自从 Yin 等首次报道 CD133 分子存在于 CD34<sup>+</sup> 造血干细胞,由于其具有在分化细胞中表达下调的特征,使得 CD133 在鉴定和分离干细胞及前体细胞(progenitor)中成为一个独特的分子标记。de Wynter 和 Gordon 等<sup>[11, 12]</sup>发现 CD133<sup>+</sup>/CD34<sup>+</sup> 细胞比 CD133<sup>-</sup>/CD34<sup>-</sup> 细胞具有更高的克隆原性和移植成功率。Gallacher 等<sup>[13]</sup>报道,在人脐带血中的 CD34<sup>-</sup>CD38<sup>-</sup> 细胞群中,CD133<sup>+</sup> 细胞为可以形成 CD34<sup>+</sup> 细胞的唯一的亚群;同时在将其移植到 NOD/SCID 小鼠中时,与 CD133<sup>-</sup> 细胞相比,CD133<sup>+</sup> 细胞具有超过 400 倍的移植能力。Lang 等<sup>[14]</sup>发现 CD133<sup>+</sup> 细胞在人同种异体基因移植中的优势。随后,Bitan 等<sup>[15]</sup>报道了 5 例利用非匹配的供者 CD133<sup>+</sup> 干细胞移植病例,避免了致死的急性慢性移植物抗宿主反应(GVHD)。

同样,CD133<sup>+</sup> 作为干细胞和前体细胞表面特征分子在血液系统之外的其他领域被广泛报道,包括内皮前体细胞<sup>[16]</sup>、胎脑干细胞<sup>[17]</sup>、胚上皮细胞<sup>[18]</sup>、前列腺上皮干细胞<sup>[19]</sup>、肌细胞<sup>[20]</sup>等。

4 CD133 与肿瘤干细胞

肿瘤干细胞学说最早来源于 150 年前的一种假设<sup>[21]</sup>,是指肿瘤细胞中存在有一小部分亚群,这种细胞具有类似干细胞的特征。例如,肿瘤干细胞具

有自我更新 (self-renewal)、无限增殖、分化潜能和高致瘤性等特点<sup>[22]</sup>。近些年研究发现,肿瘤干细胞与干细胞具有某些相同的特异性表面分子标志物,例如 CD133、nestin、ESA 等。这些更加验证了肿瘤中存在干细胞的假说。

Singh 等<sup>[23, 24]</sup>首次报道了 CD133 作为脑瘤干细胞 (brain tumor stem cells, BTSC) 表面特征标记分子。他们从患者脑瘤中利用 CD133 抗体筛选出阳性细胞,观察发现这些 CD133<sup>+</sup> 细胞具有很强的增殖、自我更新和分化的能力;同时,这些细胞分化成为与患者脑瘤具有相同表型的肿瘤。

Olempska 等<sup>[25]</sup>发现,在胰腺癌的 5 个细胞系中有两株表达 CD133 和 ABCG2 上调,暗示着 CD133

可能是胰腺癌干细胞的特异表面分子;随后, Hermann 等<sup>[26]</sup>也证实了胰腺癌组织中存在表达 CD133 的肿瘤干细胞群,并且其具有更强的致瘤性。同样,从人结肠癌和肝癌中以 CD133 标记分选的肿瘤干细胞,在体外环境中表现出了自我更新、分化、形成克隆群和增殖的潜能;当接种到免疫缺陷小鼠体内后,其具有重新形成原肿瘤类型的能力<sup>[27-30]</sup>。

因此,越来越多的实验证据支持 CD133 可能是肿瘤 (尤其是实体瘤) 干细胞表面特异性表达的分子,并且暗示 CD133 极有可能成为治疗肿瘤的一个有效的靶点。到目前为止,已有实验报道 CD133 为肿瘤干细胞特异标志分子的肿瘤类别如表 1 所示。

表 1 有 CD133 肿瘤干细胞表面标志物的肿瘤汇总  
Table 1 Studies that have used CD133 to isolate populations with cancer stem cell properties

| Tumor                    | Cell source                   | Antibody  | Characterization     | Authors                                 | References |
|--------------------------|-------------------------------|-----------|----------------------|-----------------------------------------|------------|
| Brain tumor              | Primary tumors                | CD133-1   | In vitro             | Singh, et al.                           | 23, 24     |
| Pancreatic cancer        | Primary tumors                | CD133-1   | In vitro and in vivo | Olempska et al. and Hermann et al.      | 25, 26     |
| Colon cancer             | Primary tumors                | CD133-1   | In vitro and in vivo | O'Brien et al. and Ricci-Vitiani et al. | 27, 28     |
| Hepatocellular carcinoma | Cell lines                    | CD133-1   | In vitro and in vivo | Yin et al. and Suetsugu et al.          | 29, 30     |
| Prostate cancer          | Primary tumors                | CD133-1   | In vitro             | Collins, et al.                         | 31         |
| Renal carcinoma          | Primary tumors                | CD133-1   | In vitro and in vivo | Bruno, et al.                           | 32         |
| Laryngeal carcinoma      | Cell lines                    | CD133-1   | In vitro             | Zhou, et al.                            | 33         |
| Melanoma                 | Primary tumors and cell lines | CD133-1   | In vitro and in vivo | Monzani, et al.                         | 34         |
| Lung cancer              | Primary tumors                | CD133-1   | In vitro and in vivo | Eramo, et al.                           | 35         |
| Ovarian cancer           | Primary tumors                | CD133-1/2 | In vitro and in vivo | Ferrandina, et al.                      | 36         |

5 CD133 可能成为新的治疗靶点

5.1 CD133 与肿瘤耐药性及相关信号通路的调控  
肿瘤治疗的一大难题是肿瘤细胞由于其具有类干细胞的特点,对现今的化疗或放疗表现出不同程度的不敏感。在治疗肿瘤的过程中,总有一小部分的肿瘤细胞可以逃逸抗肿瘤药物;并且,这些细胞随即可能形成新的肿瘤 (secondary tumor),新生肿瘤将会对原有的治疗产生更加强的耐受。CD133<sup>+</sup> 肿瘤干细胞由于具有干细胞的特性,其对化疗或放疗都具有不敏感性。由于现在对 CD133 的功能研究尚不多,是否因为 CD133 的存在或者其表达上调参与了肿瘤细胞耐药机制,各国科学家正在积极研究中。

Hambardzumyan 等<sup>[37]</sup>报道 CD133<sup>+</sup> 细胞形成的脑瘤的类干细胞特性可能与 Notch 信号通路相关。通过抑制  $\gamma$ -secretase 而阻断 Notch 通路,导致 Hes1 表达的抑制并促进脑瘤细胞的凋亡<sup>[38]</sup>。同时,将分化程度高的 Notch 通路被阻断的瘤细胞株 (Notch-inhibited) 重新注射 NOD/SCID 小鼠时,不能形成新的肿瘤。通过阻断 Notch 通路还导致了接近 5 倍的 CD133<sup>+</sup> 细胞的丢失,并且使得其排出 Hoechst 染料能力下降。在高度恶性的多形性脑胶质瘤中, CD133<sup>+</sup> 细胞的自我更新可能与 HEDGEHOG-GLI (HH-GLI) 通路相关,并且其表达了干细胞特征基因,如 OLIG2、BMI1、BCAN、OCT. 4、NANOG、PTEN、ABCG2、PDGFR-A、SOX2 和 NRD1<sup>[39]</sup>。通过 SMO

siRNA 阻断 HH-GLI 通路,降低了 CD133<sup>+</sup> 细胞的增殖率和其形成肿瘤体的能力,提高了脑瘤抑制小鼠的存活时间。在药物对比试验中,发现抗神经胶质瘤药物替莫唑胺 (temozolomide) 具有有效抑制肿瘤增殖的作用,但对于胶质瘤细胞的自我更新无效;另一方面,HH-GLI 通路抑制剂 cyclopamine 能够有效地降低肿瘤群落的数量。这提示联合治疗可能对于去除肿瘤干细胞将更加有效<sup>[40]</sup>。

Liu 等<sup>[39]</sup> 研究了从胶质瘤患者体内获取的细胞,发现 CD133<sup>+</sup> 细胞比 CD133<sup>-</sup> 细胞表达更高水平的神经前体细胞标志物 CD90、CD44、CXCR4、nestin 等;同样,CD133<sup>+</sup> 细胞表达高水平的抗凋亡基因 Bcl-2、Bcl-xL、FLIP、c-IAP2、XIAP、NAIP 等,而促凋亡基因 Bax 表达却下调。另有报道<sup>[40]</sup> 称,CD133<sup>+</sup> 细胞上调表达 ATP 泵相关 ABCG5。Frank 等<sup>[41]</sup> 发现 CD133<sup>+</sup>/ABCG5<sup>+</sup> 黑色素瘤对阿霉素不敏感,从患者体内分离的黑色素瘤细胞表达高水平的 CD133 和 ABCG5,表明其两者可能是肿瘤耐药的一个关键分子,有可能成为一个治疗的有效靶点。

## 5.2 CD133 与干细胞治疗

CD133 已成为分离造血干细胞最有用的一个特异标记分子;并且越来越多的研究表明,CD133<sup>+</sup> 细胞有望在治疗干细胞相关疾病上发挥更大的作用。Bhatia 等<sup>[42]</sup> 报道,与 CD34<sup>+</sup> 细胞相比,CD133<sup>+</sup>、CD34<sup>-</sup> 细胞移植可以产生相同的再生潜能,而且可以分化为 CD133<sup>+</sup> CD34<sup>+</sup> 细胞。同样,Lang 等<sup>[14]</sup> 早期临床试验表明,与 CD34<sup>+</sup> 细胞相比,CD133<sup>+</sup> 细胞略微可以改善移植的状况。Torrente 等<sup>[43]</sup> 发现,循环中 CD133<sup>+</sup> 细胞可用于干细胞治疗肌肉萎缩症。Stamm 等<sup>[44]</sup> 报道,移植 CD133<sup>+</sup> 骨髓可以改善梗死心肌的功能,其机制可能为 CD133<sup>+</sup> 内皮前体细胞在血管内聚集所引起。

## 5.3 CD133 与肿瘤的靶向治疗

随着实验研究不断向微观深入和研究方法、手段不断进步,更多的基础研究证明了肿瘤细胞中存在肿瘤干细胞,并且 CD133 极有可能已经成为众多肿瘤干细胞表面的特异标记分子。由于这部分细胞或由其再生的新肿瘤具有对化疗或放疗不敏感的特性,因此特异的针对 CD133 的各种靶向治疗将成为最终去除肿瘤的新的研究方向。新的研究治疗手段包括:特异性的针对某些干细胞的经典信号通路<sup>[45, 46]</sup>,细胞周期的特异性阻断<sup>[47]</sup>,转录机制中干扰 RNA 的应用<sup>[48]</sup>,针对线粒体的特异降解<sup>[49]</sup> 和相关免疫治疗<sup>[50]</sup>。

## 6 结 语

总之,CD133 将在干细胞相关疾病和肿瘤干细胞研究中起到十分重要的作用。CD133 作为多种肿瘤共同的细胞表面标志物,通过 CD133 特异性分选干细胞,将更有助于我们研究肿瘤干细胞的生物学特性、信号传导通路和耐放化疗机制;同时,将有可能以 CD133 作为靶向治疗肿瘤的靶点,为肿瘤治疗带来重大突破。但是,也有个别文献<sup>[51]</sup> 报道,CD133<sup>-</sup> 结肠癌细胞同样具有肿瘤干细胞的特点。因此,CD133 是否为肿瘤干细胞共有的特异性标记分子,是否还有其他的特异标记分子,这些都需要大量的进一步实验研究来证实。

## [参 考 文 献]

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002 [J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2):74-108.
- [2] Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice [J]. Nature, 1994, 367(6464):645-648.
- [3] Yin AH, Miraglia S, Zanjani ED, et al. AC133, a novel marker for human hematopoietic stem and progenitor cells [J]. Blood, 1997, 90(12):5002-5012.
- [4] Weigmann A, Corbeil D, Hellwig A, et al. A. Prominin, a novel microvilli-specific polytopic membrane protein of the apical surface of epithelial cells, is targeted to plasmalemmal protrusions of non-epithelial cells [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1997, 94(23):12425-12430.
- [5] Corbeil D, Röper K, Weigmann A, et al. AC133 hematopoietic stem cell antigen: human homologue of mouse kidney prominin or distinct member of a novel protein family? [J]. Blood, 1998, 91(7):2625-2626.
- [6] Miraglia S, Godfrey W, Buck D. A response to AC133 hematopoietic stem cell antigen: human homologue of mouse kidney prominin or distinct member of a novel protein family? [J]. Blood, 1998, 91(11):4390-4391.
- [7] Shmelkov SV, Jun L, St Clair R, et al. Alternative promoters regulate transcription of the gene that encodes stem cell surface protein AC133 [J]. Blood, 2004, 103(6):2055-2061.
- [8] Yu Y, Flint A, Dvorin EL, et al. AC133-2, a novel isoform of human AC133 stem cell antigen [J]. J Biol Chem, 2002, 277(23):20711-20716.
- [9] Tchoghandjian A, Baeza N, Colin C, et al. A2B5 cells from human glioblastoma have cancer stem cell properties [J]. Brain Pathol, 2009, Feb, 20 [Eupb ahead of

- print].
- [10] Fang D, Nguyen TK, Leishear K, et al. A tumorigenic subpopulation with stem cell properties in melanomas [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(20):9328-9337.
  - [11] de Wynter EA, Buck D, Hart C, et al. CD34<sup>+</sup>AC133<sup>+</sup> cells isolated from cord blood are highly enriched in long-term culture-initiating cells, NOD/SCID-repopulating cells and dendritic cell progenitors [J]. *Stem Cells*, 1998, 16(6):387-396.
  - [12] Gordon PR, Leimig T, Babarin-Dorner A, et al. Large-scale isolation of CD133<sup>+</sup> progenitor cells from G-CSF mobilized peripheral blood stem cells [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 31(1):17-22.
  - [13] Gallacher L, Murdoch B, Wu DM, et al. Isolation and characterization of human CD34( - )Lin( - ) and CD34( + )Lin( - ) hematopoietic stem cells using cell surface markers AC133 and CD7 [J]. *Blood*, 2000, 95(9):2813-2820.
  - [14] Lang P, Bader P, Schumm M, et al. Transplantation of a combination of CD133<sup>+</sup> and CD34<sup>+</sup> selected progenitor cells from alternative donors [J]. *Br J Haematol*, 2004, 124(1):72-79.
  - [15] Bitan M, Shapira MY, Resnick IB, et al. Successful transplantation of haploidentically mismatched peripheral blood stem cells using CD133<sup>+</sup>-purified stem cells [J]. *Exp Hematol*, 2005, 33(6):713-718.
  - [16] Peichev M, Naiyer AJ, Pereira D, et al. Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34( + ) cells identifies a population of functional endothelial precursors. [J]. *Blood*, 2000, 95(3):952-958.
  - [17] Uchida N, Buck DW, He D, et al. Direct isolation of human central nervous system stem cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(26):14720-14725.
  - [18] Corbeil D, Röper K, Hellwig A, et al. The human AC133 hematopoietic stem cell antigen is also expressed in epithelial cells and targeted to plasma membrane protrusions [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(8):5512-5520.
  - [19] Richardson GD, Robson CN, Lang SH, et al. CD133, a novel marker for human prostatic epithelial stem cells [J]. *J Cell Sci*, 2004, 117(16):3539-3545.
  - [20] Torrente Y, Belicchi M, Sampaoli M, et al. Human circulating AC133<sup>+</sup> stem cells restore dystrophin expression and ameliorate function in dystrophic skeletal muscle [J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(2):182-195.
  - [21] Cohnheim J. Congenitales, quergestreiftes Muskelsarkom der Nieren [J]. *Virchows Arch*, 1875, 65:64-69.
  - [22] Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, et al. Stem cells, cancer, and cancer stem cells [J]. *Nature*, 2001, 414(6859):105-111.
  - [23] Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, et al. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(18):5821-5828.
  - [24] Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, et al. Identification of human brain tumour initiating cells [J]. *Nature*, 2004, 432(7015):396-401.
  - [25] Olempska M, Eisenach PA, Ammerpohl O, et al. Detection of tumor stem cell markers in pancreatic carcinoma cell lines [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2007, 6(1):92-97.
  - [26] Hermann PC, Huber SL, Herrler T, et al. Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer [J]. *Cell Stem Cell*, 2007, 1(3):313-323.
  - [27] O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, et al. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice [J]. *Nature*, 2007, 445(7123):106-110.
  - [28] Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, et al. Identification and expansion of human colon cancer-initiating cells [J]. *Nature*, 2007, 445(7123):111-115.
  - [29] Yin S, Li J, Hu C, et al. CD133 positive hepatocellular carcinoma cells possess high capacity for tumorigenicity [J]. *Int J Cancer*, 2007, 120(7):1444-1450.
  - [30] Suetsugu A, Nagaki M, Aoki H, et al. Characterization of CD133<sup>+</sup> hepatocellular carcinoma cells as cancer stem/progenitor cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 351(4):820-824.
  - [31] Collins AT, Berry PA, Hyde C, et al. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(23):10946-10951.
  - [32] Bruno S, Bussolati B, Grange C, et al. CD133<sup>+</sup> renal progenitor cells contribute to tumor angiogenesis [J]. *Am J Pathol*, 2006, 169(6):2223-2235.
  - [33] Zhou L, Wei X, Cheng L, et al. CD133, one of the markers of cancer stem cells in Hep-2 cell line [J]. *Laryngoscope*, 2007, 117(3):455-460.
  - [34] Monzani E, Facchetti F, Galmozzi E, et al. Melanoma contains CD133 and ABCG2 positive cells with enhanced tumorigenic potential [J]. *Eur J Cancer*, 2007, 43(5):935-946.
  - [35] Eramo A, Lotti F, Sette G, et al. Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population [J]. *Cell Death Differ*, 2008, 15(3):504-514.
  - [36] Ferrandina G, Bonanno G, Pierelli L, et al. Expression of CD133-1 and CD133-2 in ovarian cancer [J]. *Int J*

- Gynecol Cancer, 2008, 18(3):506–514.
- [37] Hambardzumyan D, Squatrito M, Holland EC. Radiation resistance and stem-like cells in brain tumors [J]. Cancer Cell, 2006, 10(6):454–456.
- [38] Georgia S, Soliz R, Li M, et al. p57 and Hes1 coordinate cell cycle exit with self-renewal of pancreatic progenitors [J]. Dev Biol, 2006, 298(1):22–31.
- [39] Liu G, Yuan X, Zeng Z, et al. Analysis of gene expression and chemoresistance of CD133<sup>+</sup> cancer stem cells in glioblastoma [J]. Mol Cancer, 2006, 5:67.
- [40] Frank NY, Pendse SS, Lapchak PH, et al. Regulation of progenitor cell fusion by ABCB5 P-glycoprotein, a novel human ATP-binding cassette transporter [J]. J Biol Chem, 2003, 278(47):47156–47165.
- [41] Frank NY, Margaryan A, Huang Y, et al. ABCB5-mediated doxorubicin transport and chemoresistance in human malignant melanoma [J]. Cancer Res, 2005, 65(10):4320–4333.
- [42] Bhatia M. AC133 expression in human stem cells [J]. Leukemia, 2001, 15(11):1685–1688.
- [43] Torrente Y, Belicchi M, Sampaulesi M, et al. Human circulating AC133<sup>+</sup> stem cells restore dystrophin expression and ameliorate function in dystrophic skeletal muscle [J]. J Clin Invest, 2004, 114(2):182–195.
- [44] Stamm C, Westphal B, Kleine HD, et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration [J]. Lancet, 2003, 361(9351):45–46.
- [45] Fan X, Matsui W, Khaki L et al. Notch pathway inhibition depletes stem-like cells and blocks engraftment in embryonal brain tumors [J]. Cancer Res, 2006, 66(15):7445–7452.
- [46] Clement V, Sanchez P, de Tribolet N, et al. HEDGEHOG-GLI1 signaling regulates human gliomagrowth, cancer stem cell self-renewal, and tumorigenicity [J]. Curr Biol. 2007, 17(2):165–172.
- [47] Bao S, Wu Q, McLendon RE, et al. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response [J]. Nature, 2006, 444(7120):756–760.
- [48] Thomas M, Gessner A, Vornlocher HP, et al. Targeting MLL-AF4 with short interfering RNAs inhibits clonogenicity and engraftment of t(4;11)-positive human leukemic cells [J]. Blood, 2005, 106(10):3559–3566.
- [49] Neuzil J, Tomasetti M, Zhao Y, et al. Vitamin E analogs, a novel group of ‘mitocans’, as anti-cancer agents; the importance of being redox-silent [J]. Mol Pharmacol, 2007, 71(5):1185–1199.
- [50] Wu A, Wiesner S, Xiao J, et al. Expression of MHC I and NK ligands on human CD133<sup>+</sup> glioma cells: possible targets of immunotherapy [J]. J Neurooncol, 2007, 83(2):121–131.
- [51] Shmelkov SV, Butler JM, Hooper AT, et al. CD133 expression is not restricted to stem cells, and both CD133<sup>+</sup> and CD133<sup>−</sup> metastatic colon cancer cells initiate tumors [J]. J Clin Invest, 2008, 118(6):2111–2120.

[编辑:阮 继]