

**ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ РАКОВЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК В
ОНКОГИНЕКОЛОГИИ**

Одесский национальный медицинский университет

Сегодня в онкологии сформировалась так называемая «проблема ножниц»: несмотря на влияние традиционных методов лечения онкопатологии (химиотерапии и лучевой терапии) на первичный очаг, - местные и отдаленные рецидивы по-прежнему возникают достаточно часто при различных вариантах опухолей. Рецидивы, как ближайшие, так и отдаленные, в большинстве случаев возникают при резистентности раковых клеток к химиотерапии. Этот эффект характерен для так называемой "гипотезы одуванчика" - упрощенного объяснения концепции раковых стволовых клеток. Так же, как сорняк - одуванчик, имеющий способность расти из корня после удаления листьев, стволовые раковые клетки имеют способность инициировать и поддерживать злокачественный процесс, и несут ответственность за его рецидив. Идея раковых стволовых клеток берет свое начало в 19 веке, когда два патолога, Coheheim и Дуранте, обнаружили сходство между эмбриональными и раковыми клетками относительно их способности к пролиферации и дифференцировке. На основе их наблюдений была выдвинута гипотеза о том, что эмбриональные стволовые клетки могут находиться в тканях взрослых людей, сохраняя способности к канцерогенезу в случае их соответствующей стимуляции. Действительно, в конце 1930-х годов ученые показали, что недифференцированные клетки при лейкозе способны передавать гемобласты от одной мыши к другой. Раковые стволовые клетки впервые были определены при острой миелоидной лейкемии, с присущими поверхностными мембранными антигенами CD34 + CD38 фенотипа и способностью воспроизводить все характеристики лейкоза при биологических опытах на животных. В 2003 году, CD44 + клетки и CD24-/low были отделены при раке молочной железы человека; при этом было показано, что последние могут вызывать аналогичный фенотип опухоли у животных. В настоящее время известно, что раковые стволовые клетки определяются при меланоме, раке головы и шеи, поджелудочной железы, простаты, толстой кишки, яичников и эндометрия. Многочисленные дискуссии и исследования подчеркивают важность этих инициирующих раковых клеток и их влияния на основные сигнальные пути. В этой статье мы попытаемся обобщить информацию до сих пор опубликованную о раковых стволовых клетках, сделав акцент на онкогинекологической патологии и на целевой терапии, предназначенной для этих клеток [2, 3, 4, 5, 9, 10, 11-13].

Свойства раковых эмбриональных клеток. Несмотря на то, что сегодня по-прежнему ведутся споры о происхождении раковых эмбриональных клеток и, как следствие, о соответствующем названии для них, многие исследователи соглашаются с тем, что эти клетки, которые представляют собой лишь небольшой процент от всего опухолевого пула, имеют способность к неограниченному самообновлению и мультипотентной дифференцировке в неонкогенные клетки. Одна стволовая клетка рака способна воспроизводить весь фенотип опухоли. Исследования показали, что эта эксклюзивная группа клеток устойчива к традиционной химиотерапии и облучению, и что, благодаря точному балансу между самообновлением и дифференцировкой, они отвечают за возникновение опухоли и возможность рецидивировать.

Во многом, как и нормальные стволовые клетки, раковые стволовые клетки достигают своей возможности для самостоятельного обновления и дифференцировки через симметричные и асимметричные деления. Симметрическое деление производит клетки, которые, как и материнские клетки, могут безудержно пролиферировать. Логично таким образом сделать вывод о том, что злокачественная трансформация этих клеток необходима для поддержания опухоли путём замены утерянных / мертвых клеток. Асимметричным делением производятся клетки, которые после нескольких митотических циклов превращаются в конечный фенотип опухоли. Такие клетки составляют основную часть опухоли и легко аннулируются химиотерапией из-за их быстрого роста. Оставшиеся в фазе G0 клетки, избегающие воздействия химиотерапии, существуют в латентном состоянии микроокружения, так называемой «ниши» стволовых клеток [7, 8, 10, 11, 13, 14].

«Ниша» стволовых клеток. Ниша стволовых клеток – это анатомическое и функциональное микроокружение рассматриваемых нами клеток, и напоминающее нормальные стволовые клетки. Раковые стволовые клетки зависят от паракринной стимуляции (с помощью цитокинов и факторов роста) от окружающих клеток и внеклеточного матрикса в регулировании самостоятельного обновления и дифференциации. Стволовые ниши были обнаружены в головном мозге и присутствуют в других тканях в непосредственной близости от капилляров. Калабрезе и др. показали, что эндотелиальные клетки являются основным компонентом ниши; при этом клетки ниши вызывали сверхэкспрессию *erbB2*, которая приводит к выделению эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF). Последний активизирует пролиферацию эндотелиальных клеток, чем напрямую связывает ниши и раковые стволовые клетки [7-10, 12, 13].

Происхождение раковых стволовых клеток. На сегодняшний день вопрос о происхождении РСК из нормальных стволовых клеток остается дискуссионным. Одна из гипотез действительно, говорит о том, что, стволовые клетки имеют достаточно времени, позволяющего накопить множественные мутации, приводящие к формированию РСК из них. Эта теория подтверждается тем фактом, что нормальные стволовые клетки и раковые стволовые клетки экспрессируют аналогичные специфические поверхностные маркеры. Кроме того, РСК и нормальные стволовые клетки имеют ряд других аналогичных характеристик, таких как экспрессия транспортеров истечения мембраны, повышенной репарации ДНК, теломеразной активности, митотический индекс. Следует отметить, что мутации в клетках-предшественниках предоставляют им способность к самообновлению. Такие клетки чаще размножаются непрерывно, чем дифференцируются, и, следовательно, данное обстоятельство приводит к накоплению мутаций в них. Эту теорию "де-дифференциации" описывает ряд исследователей. Третья гипотеза относит раковые стволовые клетки к стволовым клеткам костного мозга, которые "транс-дифференцировались" в мутантную соматическую клетку. Противоречивые данные о происхождении РСК объясняют предложения некоторых авторов называть эти клетки «рак-иницирующими клетками» [10, 11, 13, 15].

Молекулярная биология раковых стволовых клеток. Некоторые регуляторные пути, которые контролируют пролиферацию и дифференциацию в нормальных стволовых клетках, были открыты и изучены в раковых стволовых клетках. Интересно, что aberrации таких путей были зарегистрированы в человеческих онкобелках, включая, Wnt, Sonic hedgehog (Shh), "EN, Vmi-1, and Bcl-2.

Wnt Путь. Белок Wnt является паракринным мессенджером, который запускает сигнальный каскад пролиферации и дифференцировки клеток. Если белок Wnt гиперэкспрессирован, или его каскад нарушен в результате мутаций, - это может привести к канцерогенезу. Данный путь был обнаружен при лейкозах, раке толстой кишки, молочной железы, яичников, простаты и рака кожи. Дизрегуляции E-кадгерина, Wnt- зависимого протеина, также может привести к канцерогенезу.

Sonic hedgehog (Shh). Sonic hedgehog (Shh)- внутриклеточный сигнальный белок, участвующий в эмбриогенезе ЦНС, легких и кишечника, а также в контроле дифференцировки и самообновления взрослых стволовых клеток. Нарушение Shh сигнализации приводит к активации Smoothed/Gli1 пути транскрипции торможения, и, следовательно, к аномальной дифференциации и пролиферации. Любой путь как вверх, так и вниз был обнаружен при многих формах рака, включая глиомы, уротелиальной, и пищеводной карциномы.

Notch путь. Как и Sonic hedgehog, путь Notch участвует в эмбриогенезе и в регуляции дифференцировки, пролиферации и самообновления взрослых стволовых клеток. Дисрегуляция этого юкстакринного сигнального каскада будет зависеть от ткани и состава, что приводит к накоплению незрелых клеток-предшественников или терминальной дифференцировке. Было показано, что Overex-сжатие Notch 1-рецепторов, приводит к значительному снижению 5-летней выживаемости при раке молочной железы. Overex-ингибирование каскада сигнальных белков Notch наблюдалось в ряде других опухолей, включая рак почки и простаты. Значительное торможение роста опухоли может быть достигнуто у мышей, блокируя сигнальный каскад Notch.

PTEN Путь. Субстратами гена PTEN (гена супрессора опухоли) являются фосфатазы, которые участвуют в регуляции клеточного цикла практически всех тканей. PTEN также принимает участие в миграции клеток, адгезии, а также в ангиогенезе. Активация нескольких рецепторов фактора роста (в том числе ERBB2), а именно соответствующих лигандов приводит к активации фосфатидилинозитола 3-киназы (PI3K), при участии которой синтезируется вторичный мессенджер- фосфатидилинозитол (3,4, 5)-трифосфат(PIP3). Это приводит к стимуляции Akt, и, следовательно, к инактивации проапоптотических белков, в конечном итоге влияя на клеточную пролиферацию. PTEN управляет фосфорилированием PIP3 до PIP2. Потеря функции PTEN, через мутации, приводит к накоплению PIP3, гиперактивации пути Akt, и, следовательно, защищает от различных стимулов апоптоза. PTEN мутации были связаны с различными опухолями, включая рак эндометрия (тип I), глиобластома, астроцитомы, меланомы, и рак мочевого пузыря, и почки. Действительно PTEN мутации были также связаны с более поздней стадией заболевания, а также химиоустойчивостью в некоторых из этих видов рака.

Polycomb семья. Bmi-1 является членом семьи транскрипционных репрессоров Polycomb, участвующих в клеточной дифференцировке, пролиферации и самообновлении. Сверхэкспрессия Bmi-1 стимулирует клеточный цикл и размножение клеток, приводит к сокращению p53-опосредованного апоптоза. Таким образом, мутация Bmi-1, ведет к увеличению пролиферации опухоли. Лейкемические стволовые клетки из Bmi-1 + / + мышей могут, в отличие от стволовых клеток из Bmi-1 ~ мышей, воссоздавать лейкемию у ксенотрансплантата.

Multi-Drug Resistance (MDR) Transporters (полимедикаментоустойчивые транспортеры). Человеческая ABC система включает, по меньшей мере 48 клеточных транспортных белков, участвующих в различных основных транспортных процессах. Эти переносчики кодируются геном **MDR**. Два члена этой семьи ABCB1 и ABCG2 присутствуют, как в примитивных стволовых клетках, так и в раковых клетках. Далее исследования показали, что клетки с рецепторами **MDR** (о чем свидетельствует экспульсия флуоресцентных красителей) проявляют устойчивость к химиотерапии и облучению. Добавление верапамила, блокатора рецепторов **MDR**, нивелирует этот защитный эффект. В естественных условиях, однако, использование блокаторов рецепторов **MDR**, таких как: верапамил и циклоспорин, показало неутешительные результаты, при назначении для стандартной химиотерапии при резистентном раке. Существует множество объяснений этому феномену, как, например, существование других рецепторов транспортных белков, конкурирующие с препаратами, механизмами репарации ДНК, устойчивостью к апоптозу, теломеразной активностью.

Теломеразная активность. Как следует из названия, теломераза (РНК-зависимая ДНК синтаза) является ферментом, который увеличивает длину теломера (концевой последовательности хромосомы). В большинстве клеток теломер постепенно сокращается при делении, приводя к потере способности к пролиферации, и в последующем к апоптозу. Однако стволовые клетки обладают повышенной теломеразной активностью, которая наделяет их возможностью неограниченного, самостоятельного регенерирования. Высказывалось предположение, что теломеразная активность необходима для роста и поддержания большинства опухолей. Исследователи, выделившие раковые стволовые клетки доказали повышенную теломеразную активность этих клеток.

Итак, какова же роль ЭСК в возникновении и развитии онкогинекологической патологии?

Эпителиальный рак яичников. Рак яичников является пятой по значимости причиной смерти от рака среди женщин в Соединенных Штатах, и ведущей причиной

смерти от гинекологического рака. У большинства женщин на момент обнаружения РЯ уже находится на поздних стадиях, однако 70-80% пациенток проводится циторедуктивная хирургия и последующая химиотерапия. К сожалению, частота рецидивов РЯ составляет около 70%, и только 20% из этих пациенток реагируют на химиотерапию, давая показатели общей 5-летней выживаемости на уровне 30-40%. Таким образом, неудивительно, что многие исследователи ищут этого неуловимого виновника устойчивости к химическому воздействию и рецидива опухоли при РЯ. Все началось в 1971 году, когда Sutherland E.T. описал многоклеточные сфероиды в раке человека и сообщил, что не только раковые клетки растут в сферических образованиях в асците, и эти сфероиды является лучшей моделью для изучения биологии опухоли. Позднее было доказано, что сфероидные карциномы яичников устойчивы к апоптозу, который вызван облучением и таксолом, а в 2005 году, Babat и др. впервые доложили о создании, изолированного клона и увеличения клеточного состава многослойных сфероидов яичников. Авторы этого исследования были в состоянии изолировать два клона, которые обладали свойствами стволовых клеток и были способны расти *in vitro*, как и сфероиды. Опухоли, полученные из этих клонов в ксенотрансплантатах были гистологически идентичны с человеческими, прошли серийное деление, и экспрессировали CD117 (C Kit) - известный протоонкоген. В 2008 году Zhang и соавторы после долгих исследований смогли *in vitro* идентифицировать и охарактеризовать субпопуляции сфероцит-образующих рак-стимулирующих клеток яичников, отличающихся от первичных, устойчивых к цисплатину и паклитакселу. Эти клетки экспрессировали поверхностные рецепторы CD44 и CD117 (C Kit), а также регулировали маркеры стволовых клеток (Bmi1, stem cell factor, NOTCH1, NANOG, nestin, ABCG2, Oct4). В дальнейшем в ксенотрансплантат только 100 клеток с экспрессией CD44+/117+ получилось воссоздать опухоль, в то время как 105 клеток были неспособны к данной функции [10, 11, 15].

CD133 (Prominin-1) был впервые описан в качестве маркера гемопоэтических стволовых клеток, а затем его определили на поверхности иницирующих раковых клеток многих опухолей, в том числе головного мозга, рака поджелудочной железы, кожи, простаты и толстой кишки. Экспрессия CD133 была недавно обнаружена в первичных клеточных линиях рака яичников, и на эпителиальных клетках, полученных из асцитической жидкости у больных раком яичников. Эти клетки приводят к росту 33 + / CD133 клеток у потомства. Избранные CD133 + клетки проявляют повышенную устойчивость к платиносодержащей химиотерапии, и формируют более агрессивную опухоль. Оказалось, что экспрессия CD133 контролируется эпигенетической гистоновой модификацией и метилированием промоторов. Воздействие этого механизма значимо в развитии целенаправленной терапии. Группа Gil Moris Йельского университета выделила субпопуляции CD44 + / MyD88 + раковых клеток яичника *in vitro* с отличительными особенностями экспрессии генов, регуляции генов, и играющие важную роль в апоптозе, дифференциации, передаче сигнала и регуляции транскрипции. CD44 + клетки по-разному экспрессируют "стволовые" гены, такие, как β -катенин, они также избирательно экспрессируют MyD88- элемента пути Toll подобного рецептора (TLRs), участвующего в воспалении, обновлении и репарации ткани. Авторы утверждают, что вызвав провоспалительный ответ, CD44 + клетки способны противостоять традиционной химиотерапии, избежать апоптоза, и индуцируют обновление ткани. Они предполагают, что эти знания полезны при разработке новых методов лечения рака яичников [6, 7, 10, 11, 14, 15].

Рак эндометрия. Рак эндометрия является наиболее распространенным злокачественным заболеванием женской половой сферы по всему миру, опережая по числу новых случаев в год рак молочной железы. К счастью новые случаи рака эндометрия в последнее время выявляются на ранних стадиях, и в целом заболевание имеет хороший прогноз. При рецидивах болезни чувствительность к монохимиотерапии составляет 17-37%. Положительный результат при сочетанной химиотерапии достигается в 36-67%, но такой курс лечения сопровождается большей токсичностью и медиана выживаемости без прогрессирования заболевания остается на уровне от четырех до восьми месяцев. Под действием циклической гормональной стимуляции эндометрий постоянно находится под действием повреждения тканей и последующей репарации. Логично предположить, что пролиферирующие клетки эндометрия на самом деле происходят из стволовых клеток, которые способны к самообновлению и дифференцировке в зрелые потомства. Можно

предположить, что нарушение регуляции (например, путем мутации) этого механизма может в конечном итоге привести к гиперплазии и раку. Как уже упоминалось выше, раковые стволовые клетки способны экспрессировать MDR переносчики, которые могут переносить не только химиотерапевтические препараты, но и флуоресцентные подложки. Friel и соавторы исследовали этот феномен на возможность происхождения рака эндометрия из раковых стволовых клеток и попытались определить происхождение этих стволовых клеток. Используя флуоресцентный активатор сортировки клеток (FACS), авторы смогли выявить часть популяции клеток, происходящих от первичных культур и опухолей, которым была присуща низкая пролиферативная активность, устойчивость к химическому воздействию паклитаксела и самообновление. Авторы показали, что только эта очень небольшая субпопуляция клеток рака эндометрия были канцерогенными при введении мышам. При этом именно эти субпопуляции были способны к самостоятельному распространению, и 97% клеток, положительно окрашенных на поверхностные рецепторы EpCam, подтверждают их эпителиальное происхождение. Эти исследования идут в разногласия с другими, которые показывают, что стволовые клетки эндометрия развиваются, как в эпителиальные, так и в стромальные клетки, подразумевая эндогенные источники, а не "Транс-дифференцирования" из экзогенных стволовых клеток костного мозга, как было предложено ранее. Из сказанного выше становится ясно, что новые терапевтические стратегии необходимо сосредоточить именно на этой медленно растущей популяции химиорезистентных клеток рака, которые, как представляется, отвечают за поддержание опухоли, рецидив, и метастазы [1, 3, 8, 9, 11, 12, 14, 15].

Лекарственные формы. Традиционные методы лечения рака положительно воздействуют на первичный очаг, в то время, как рецидивные опухоли, как правило, более агрессивные и устойчивы к химиотерапии. Субпопуляция раковых клетки были изолированы при многих видах рака, которые наделены молекулярным потенциалом, позволяющим им избежать токсических эффектов химиотерапии и облучения. Эти клетки (называемые раковыми стволовыми клетками, клетки иницирующие рак, или просто SP-популяция клеток) оказались функционально активными после проведения курсов химиотерапии, и стали причиной быстрого рецидива с увеличением агрессивности опухоли. На самом деле именно "миграция" раковых стволовых клеток несёт ответственность за метастазирование и отдаленные метастазы. Идентификация механизма их выживания должна позволить исследователям найти новые методики лечения, воздействие которых направленно на раковые эмбриональные клетки [5, 7, 8, 13].

Влияние на Sonic hedgehog (SHH) путь. Считается, что большинство раковых стволовых клеток находятся в фазе G0 клеточного цикла, что делает их устойчивыми циклоспецифичной химиотерапии. В связи с тем, что сигнальные пути SHH и Notch регулируют важные функции самообновления, они являются важными целями для воздействия лекарственных препаратов. Обнадеживающие результаты были недавно получены при исследовании новых методик лечения рака поджелудочной железы. Авторам удалось продемонстрировать торможение hedgehog сигнализации, и снижение инвазии опухоли и метастазов в первичных клеточных линиях, при терапии комбинацией химиотерапией с циклопамином, являющегося ингибитором SHH-сигнального пути. Аналогичные результаты были получены при мультиформной глиобластоме, где лечение циклопамином привело к значительному снижению субпопуляции раковых стволовых клеток и потерю их онкогенности. Кроме того, предполагается возможность стимуляции раковых эмбриональных клеток к дифференцировке в химиочувствительные клетки-предшественники. Такой механизм был показан авторами при изучении новых методик лечения миеломной болезни [6, 8, 10-13].

Влияние на Notch путь. Как упоминалось выше, путь Notch играет роль в регуляции клеточного цикла и онкогенеза. Влияние на этот путь путем ингибирования альфа-секретазы и GSI-18 в ряде клеток медуллобластомы привело к 5-кратному снижению CD133 + клеток и полной ликвидации популяции SP. Это привело к замедлению роста опухоли, и, в конечном счете, к апоптозу опухолевых клеток. Хотя более дифференцированные клеточные популяции не остановились в развитии, они не смогли воспроизвести опухоль в ксенотрансплантанте.

Влияние на bone morphogenic protein (BMP). Bone morphogenic protein (BMP) является представителем класса трансформирующего фактора роста (TGF), и играет роль в

Влияние на ниши раковых стволовых клеток. Ряд авторов отмечает, что раковые стволовые клетки, так же, как и нормальные стволовые клетки, находятся в защитном изолированном микроокружении вокруг кровеносных сосудов. Отсюда следует возможность косвенно влиять на раковые стволовые клетки, нарушая их микроокружение, что позволяет им оставаться в недифференцированном состоянии. В ряде исследований было показано, что при раке головного мозга антиангиогенная терапия бевацизумабом способна разрушить популяцию раковых стволовых клеток в непосредственной близости от кровеносных сосудов, в то время как основная часть опухоли осталась незадействованной. Бевацизумаб - моноклональные антитела против фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), который разрешен для клинического использования, и в настоящее время исследуется несколькими клиническими испытаниями, включая испытания у больных с раком яичников. Возможно, что уже именно этим препаратом сегодня оказывается влияние на раковые стволовые клетки и положительные результаты этого влияния мы сможем увидеть в ближайшем будущем [6, 11, 12, 14].

Таким образом, на сегодняшний день развились новые обобщающие теории, способные пролить свет на разочаровывающий эффект лечения опухолей и развитие лекарственной устойчивости опухолей. Независимо от их названия кажется, что признание существования двух различных типов злокачественных клеток, одного, - отвечающего за создание и поддержание жизни популяции раковых клеток, и второго, - ответственного за распространение в организме, представляет собой прогрессивный взгляд на таргетную терапию рака. Будущие цели научных изысканий и исследований должны включать поиск более специфичных и надежных маркеров для выявления раковых стволовых клеток, и их специфичной терапии. Несомненно, важным моментом является определение нормальных стволовых клеток, которые являются необходимым компонентом для восстановления тканей, которые могут быть повреждены при травме или операции, а также токсическом эффекте химиотерапии и / или облучения.

Литература

1. Антипова С. В. Передракові захворювання і рак ендометрія // Авт. дис. ... к.м.н. Харківський державний медичний університет. – 2001.
2. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. – СПб.: «ООО Издательство Фолиант», 2002. – 542 с.: ил.
3. Дубініна В. Г., Боброва В. М. Генетичні аспекти розвитку раку ендометрія // Одеський медичний журнал. – 2006. – № 3 (95). – С. 50-57.
4. Запорожан В. М. / Акушерство і гінекологія. У двох томах. – К.: Здоров'я, 2000. – 744с.
5. Beachy P.A., Karhadkar S.S., Berman D.M. Tissue repair and stem cell renewal in carcinogenesis // Nature. – 2004. – Vol. 432 (7015). – P. 324–331.
6. Clarke M.F., Dick J.E., Dirks P.B., Eaves C.J., Jamieson C.H., Jones D.L., Visvader J., Weissman I.L., Wahl G.M. Cancer stem cells--perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells // Cancer research. – 2006. – Vol. 66 (19). – P. 9339–9344.
7. Ganguly R., Puri I.K. Mathematical model for chemotherapeutic drug efficacy in arresting tumour growth based on the cancer stem cell hypothesis // Cell proliferation. – 2009. – Vol. 40 (3). – P. 338–354.
8. Gao J.X. Cancer stem cells: the lessons from pre-cancerous stem cells // J. Cell. Mol. Med. – 2008. – Vol. 12(1). – P. 67-96.
9. Gupta P.B., Chaffer C.L., Weinberg R.A. Cancer stem cells: mirage or reality? // Nat. Med. – 2009. – Vol. 15 (9). – P. 1010–1012.
10. Li C., Heidt D.G., Dalerba P., Burant C.F., Zhang L., Adsay V., Wicha M., Clarke M.F., Simeone D.M. Identification of pancreatic cancer stem cells // Cancer research. – 2007. – Vol. 67 (3). – P. 1030–1037.

11. Phillips C. The evolving science of cancer stem cells. NCI Cancer bulletin. – 2010. – Vol. 7. - № 15. – P. 3-7.
12. Sánchez-García I., Vicente-Dueñas C., Cobaleda C. The theoretical basis of cancer-stem-cell-based therapeutics of cancer: can it be put into practice? // Bioessays. – 2007. – Vol. 29(12). – P. 1269-1280.
13. She M., Chen X. Targeting signal pathways active in cancer stem cells to overcome drug resistance // Chin. J. Lung Cancer. – 2009. – Vol. 12 (1). – P. 3–7.
14. Weissman I., Clarke M. Leukemia and Cancer Stem Cells // The scientist. - Volume 20, Issue 4. - P. 35.
15. Zhang S., Balch C., Chan M.W., Lai H.C., Matei D., Schilder J.M., Yan P.S., Huang T.H., Nephew K.P. Identification and characterization of ovarian cancer-initiating cells from primary human tumors // Cancer research. – 2008. – Vol. 68 (11). – P. 4311–4320.