Cumhuriyet Tıp Derg 2012; 34: 235-241
Cumhuriyet Med J 2012; 34: 235-241

Derleme-Review
http://dx.doi.org/10.7197/1305-0028.592

Kök hücre biyolojisi ve hematolojik malignitelerde kök hücrenin rolü

The biology of stem cells and the role of stem cells in hematological malignancies

Yunus Kasım Terzi, Şefik Güran*

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı (Dr. Y. K. Terzi, Prof. Dr. Ş. Güran), Gülhane Askeri Tıp Akademisi, TR-06018 Ankara

Özet

Kanser, hücrelerin anormal şekilde farklılaşma ve kontrolsüz olarak çoğalması ile karakterize önemli bir hastalık grubudur. Genellikle sadece kanser kök hücresi denen tek bir hücreden köken alır. Tümör hücrelerinin hızlı çoğalması, kanser kök hücrenin kendi kendini yenileyebilme özelliğinden dolayıdır. Kanser kök hücrelerinin tümör oluşumunda önemine rağmen, tümör dokusunda sayıları son derece azdır. Kanser kök hücre biyolojisi hakkında en fazla bilgiye lösemilerde sahibiz. Lösemi, hematopoitetik kanser kök hücresinden köken alan lökositlerin kontrolsüz çoğalması ile tanımlanan kan sisteminin malign bir hastalığıdır. Birçok farklı lösemide kanser kök hücreleri ile normal hematopoietik kök hücrelerinin farklılaşmaları aşamasında elde edilen moleküler değişiklikler, normal ve patolojik hücre farklılaşması arasındaki farkları ortaya koymaktadır. Lösemilerde değişik farklılaşma aşamalarında hücrelerin farklı yüzey markırlarının (belirteçlerinin) tanımlanması aynı farklılaşma aşamasında olan kök hücrelerin tanınmasının yolunu açmıştır. Tüm bu veriler lösemi kök hücrelerinin transformasyon ve farklılaşma süreçlerinin daha iyi anlaşılmasında kullanılmaktadır. Aynı zamanda ksenotransplantasyon çalışmaları ile aynı aşamadaki lösemi kök hücreleri kullanılarak farklı lösemi tiplerine sahip fare modelleri oluşturulmuştur. Bu fare modelleri ile yapılan çalışmalar sonucunda tanımlanan yeni moleküler belirteçler lösemi hastalarının tanısı ve prognozun belirlenmesinde kullanılabilecek bilgi ve bulgular vermektedir. Lösemi kök hücre biyolojisinin anlaşılması, kanserde hedefe doğrudan yapılan kemoterapi yöntemlerinin geliştirilmesinde bize yardımcı olmaktadır. Sonuç olarak, lösemi kök hücreleri üzerinde yapılan çalışmalar insanoğluna yakın gelecekte löseminin üstesinden gelebilmesi için bir fırsat sunmaktadır.

Anahtar sözcükler: Kök hücre, lösemi kök hücresi, hücre farklılaşma, akut miyeloid lösemi, kronik myelositer lösemi

Abstract

Cancer as an important group of disease is characterized by the abnormal differentiation and proliferation of the cells without normal control. Cancer is generally originated from only a cell named cancer stem cell. Because of the selfrenewal capacity of cancer stem cells, over proliferation of tumor cells occurs. Despite of the importance of cancer stem cells in tumorogenesis, the existence in a tumor tissue is very few. The knowledge of cancer stem cell biology is most advanced in leukemias. Leukemia is a group of malignant diseases of the blood system, originated from hematopoietic cancer stem cells and characterized by uncontrolled overproduction of leukocytes. The molecular findings observed in cancer stem cells in various types of leukemias and normal hemaopoietic stem cells differentiation represented the difference between normal and pathologic cell differentiation. Cell surface markers defined in different maturation steps in leukemias had been used for the identification of the pure stem cells in the same stage. These findings had been used for the understanding the transformation and differentiation of leukemia stem cells. Also, xenotransplantation studies give us the mouse models which have different type of leukemia by using the pure leukemia stem cells. The new molecular markers observed in these further mouse experiments can give the opportunity to be used in the diagnosis and prognosis of leukemia patients. Understanding the biology of leukemia stem cells may help us in the development of new targeted chemotherapy strategies in cancer cases. So, the further experiments on leukemia stem cells seems having a chance for mankind to overcome the leukemia problem in near future.

Keywords: Stem cell, leukemia stem cell, cell differantiation, acute myeloid leukemia, chronic myeloid leukemia

Geliş tarihi/Received: 29 Eylül 2010; **Kabul tarihi/Accepted:** 24 Ocak 2012

***İletişim adresi:**

Dr. Şefik Güran, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, TR-06018 Ankara. E-posta: sefguran@yahoo.com

Giriş

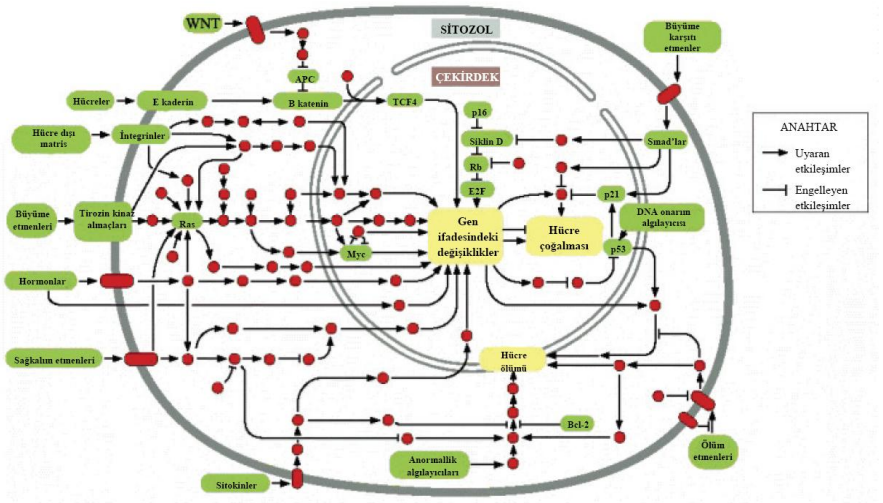
Kök hücre biyolojisi

Kök hücreler (Stem cell), kendine benzeyen hücreler yapabilen (self-renewal), farklı seride hücreler oluşturabilen hiç değişime uğramamış veya çok az farklılaşmış ana hücrelerdir. Kök hücreler yeteneklerine göre tutipotent, pluripotent ve multipotent olmak üzere üçe ayrılırlar. Tutipotent hücreler en fazla farklılaşma yeteneği olan hücrelerdir. Bu hücrelerden tüm hücre hatları elde edilebildiği gibi yeni bir birey de oluşabilir. En iyi tutipotent kök hücre zigottur. Pluripotent hücrelerin farklılaşma kapasitesi tutipotent hücreye göre daha azdır. Yeni bir birey oluşturma yeteneğine sahip değildir. Pluripotent kök hücreden uygun koşullarda yine de insan organizmasındaki birçok hücre elde edilebilir. Multipotent kök hücreler erişkinde bulunur ve sadece belirli hücre tiplerini oluşturmak üzere özelleşirler [1, 2]. Zigottan köken alan canlıda bazı hücreler doku ve organ oluşumu için farklılaşırken bir kısım hücreler daha sonra kullanılmak üzere saklanırlar. Bu saklanan hücreler ileri dönemde doku ve organ homeostazını sağlamak için görev alırlar. Embriyogenez aşamasında kök hücreler de kendi içerisinde gelişir, değişir ve blastosist evresinde iç hücre kütlesini (inner cell mass) oluştururlar. Bu aşamadan sonra artık kök hücreler tutipotent özelliklerini kaybetmiş, pluripotent özelliğe sahip kök hücreler haline dönmüşlerdir (embriyonal kök hücre). Pluripotent kök hücre embriyogenez dönemi sonunda multipotent kök hücreye döner [2, 3].

Hematopoietik kök hücre biyolojisi

Multipotent kök hücre sınıfında olan yetişkin kök hücreler (YKH) embriyonal dönem kök hücrelerine göre farklılaşmış olsalar da kendi kendini yenileme (self-renewal) özelliklerini halen taşıdıkları için kendi benzerlerini yapabilme yeteneğine sahiptirler. Kemik iliğinde yer alan Hematopoietik Kök Hücre (HKH)'ler (Hematopoietic Stem Cell) uygun koşullar ve uyaranlar altında kanda yer alan lenfositer, miyelositer ve trombositer hücre hatlarını oluştururlar [2]. HKH'lerin bir kısmı öncelikle hücre çoğalmasında rolü olan progenitör hücre tipine dönerler. Daha sonra kanın gereksinimine göre hızla bölünerek hemostazı sağlarlar. Diğer bir grup kök hücre ise daha yavaş bölünme özelliğine sahiptir (dormant stem cell-sessiz kök hücre). Daha sonra kullanılmak üzere rezerv olarak tutulan sessiz kök hücreler mutasyona karşı en iyi korunan hücrelerdir. Bu hücreler gereksinim durumunda hızlı çoğalma evresine girer. Bu aşama mutasyon olasılığının en fazla arttığı evredir. Bu aşamada ortamda oksijen azlığı (anoksi) veya pH değişiklikleri gibi ani ve istenmeyen olaylar mutasyon olasılığını daha da arttırır [4]. Hızla çoğalan hücrede ortaya çıkabilecek en ufak bir problem önemli bir hastalık nedeni olabilir. Bu nedenle HKH'lerin olgun kan hücrelerine farklılaşması çok sıkı kontrol edilen bir süreçtir [4, 5]. Metabolik nedenler veya çevresel faktörlerle hücre çoğalması, farklılaşmasını kontrol eden genler ve gen kontrol mekanizmalarında ortaya çıkan her mutasyon kanser nedeni olabilir [5]. Kök hücreler kemik iliğinde kök hücreye uygun bir yuva içinde (niche) durur. Bu ortamda kök hücre çoğalma sinyali almadığı sürece sessiz formda (quiescence) bulunur. Periferik kanda hücre eksilmesi bu hücrelere uyarı olarak gelir. Bu uyarılar ile çoğalma sinyali alan HKH öncelikle kendi kendini yeniler (self renewal). Bir kısım hücre de gereksinim duyulan hücre tiplerine farklılaşır. Kök hücrenin kendi benzerini oluşturması kemik iliğinde devamlı bir kök hücre depolanması sağlar.

Kök hücrenin tüm bu aktiviteleri çok sıkı kontrol altındadır. Hücrede bir problem veya mutasyon oluşması genellikle hücrenin programlı hücre ölümüne (apopitoz) yönlenmesine neden olur. Hücre ölümü için önemli olan ilk mekanizma olan kaspaz enzim sistemi aktive edilir. Hücre bu yolla kendisini bilinçli olarak programlı hücre ölümüne yönlendirilir. Hücrenin bu aşamada programlı hücre ölümünü yapamaması genellikle kanser oluşum mekanizmalarını tetikler. Apopitoza giremeyen hücre istenmeyen yönde farklılaşır (dedifferantiation), ölümsüzleşir (immortalisation) ve malign forma döner (Şekil 1) [5, 6].



Şekil 1. Hücre çoğalması, farklanması ve apopitoz ile ilgili sinyal yolakları.

Lösemilerde kök hücrenin rolü

Günümüzde lösemilerin genellikle doğrudan değişime uğrayan HKH'lerden köken aldığı kabul edilmektedir. Çok nadir olguda lösemi, farklılaşmış olgun bir kan hücresinin mutasyonlar sonucu tekrar kök hücre formunu kazanması ile de olur (Leukemia stem cell-Lösemi kök hücresi-LKH) [6]. Lösemi hastalık olarak kök hücre ve kök hücreden oluşan progenitör hücrelerde ortaya çıkan mutasyonlar ile oluşmaktadır. Lösemi kronik myelositer lösemide (KML) olduğu gibi ya tek bir mutasyonla ("Philadelphia" kromozomu) ya da farklı lösemi türlerinde olduğu gibi birbirini tamamlayan mutasyonlar ile olur [6, 8]. HKH'nin kemik iliğinde bölünmeden rezerv olarak kalması için bazı uyaranlara ve kendi içinde birtakım metabolik fonksiyonlara gereksinim vardır [9]. Homeodomain özelliğinde olan HoxB4 veya HoxA9 genlerinin yüksek düzeyde proteine kodlanması HKH'lerin sayısını arttırmaktadır [10, 11]. Hedgehog, Notch ve Wnt yolaklarının aktive olması ile HKH çoğalma evresine girmektedir [12-15]. Kanser kök hücrelerinin rolü bağışıklık sistemi baskılanmış özel fareler üzerindeki çalışmalar ile ortaya konmuştur. Bu farelere insan lösemi kök hücreleri verilerek lösemi oluşturulmaktadır. Farelere insan AML olgularında gözlenen kimerik genler [NUP98-HOXA9, MOZ-TIF2] viral yoldan aktarılarak farelerde belli mutasyona sahip özgün lösemi tablosu oluşturulmuştur. Elde edilen moleküler bulgular o translokasyona bağlı AML tanısı alan hastalara özgündür. Bu fareler üzerinde denenen yeni tedavi protokolleri o mutasyona sahip hastaların tedavisinde çığır açacak bulgular ortaya koymaktadır [15-18]. Günümüzde üzerinde çalışılan bir diğer önemli konu sistemik tedavi yerine sadece kanser hücrelerini hedef alan lokal tedavi protokollerinin oluşturulmasıdır. Bunun için ilk yapılması gereken farklı kanserlerde kök hücrelerin hangi özgün yüzey belirteçlerinin (marker) olduğunun bulunmasıdır. Bilindiği gibi $CD34^{+}CD38^{-}$ akut myeloid lösemi (AML) olgularında ilk olarak tanımlanan hücre yüzey belirteçlerdir. Günümüzde farklı lösemi türlerinde tanımlanan yüzey belirteçleri Tablo 1'de gösterilmektedir [15, 19- 21].

Tablo 1. Normal kök hücre veya progenitör hücreler ile kanser kök hücrelerinin moleküler ve fenotip özellikleri.

Normal Kök Hücre veya Progenitör Hücreler	Tür	Moleküler Belirteçler	Hücre Yüzey Fenotipi
LTR-HKH	İnsan	-	$Lin^- CD34^+ Thy\text{-}1^+$; $CD33^{+/-}$
	Fare	Aktive olmuş Notch, Hedgehog ve Wnt; Bmi-1, HoxB4	$Lin^- c\text{-}Kit^+ Sca\text{-}1^+ Thy\text{-}1^{lo}$
STR-HKH	İnsan	-	-
	Fare	-	-
MPP	İnsan	-	$Lin^- c\text{-}Kit^+ Sca\text{-}1^+ Thy\text{-}1^{lo} Flk\text{-}2^+$
	Fare	-	$Lin^- c\text{-}Kit^+ Sca\text{-}1^+ Thy\text{-}1^{lo} Flk\text{-}2^+$
CMP	İnsan	-	$Lin^- CD34^+ CD38^+ CD123^{lo} CD45RA^- Fc\gamma R^-$
	Fare	-	$Lin^- c\text{-}Kit^+ Sca\text{-}1^- CD34^+ Fc\gamma R^{lo}$
GMP	İnsan	-	$Lin^- CD34^+ CD38^+ CD123^{lo} CD45RA^+ Fc\gamma R$
	Fare	-	$Lin^- c\text{-}Kit^+ Sca\text{-}1^- CD34^+ Fc\gamma R^{hi}$
MEP	İnsan	-	$Lin^- CD34^+ CD38^+ CD123^- CD45RA^+ Fc\gamma R^-$
	Fare	-	$Lin^- c\text{-}Kit^+ Sca\text{-}1^- CD34^- Fc\gamma R^{lo}$
LKH			
KML KA LKH	İnsan	$BCR\text{-}ABL^+$	$CD34^+ CD38^-$
	Fare	$BCR\text{-}ABL^+$	$Lin^- Sca\text{-}1^+ c\text{-}Kit^+$(55, 56); $CD44^{hi}$
KML mBK LKH	İnsan	$BCR\text{-}ABL^+$; β-catenin	-
	Fare	$BCR\text{-}ABL^+$; $NUP98\text{-}HOXA9^+$	$Sca\text{-}1^+ CD34^+ c\text{-}Kit^{lo} Flt3^+ CD150^-$
AML LKH	İnsan	Aktive olmuş NF-κB, PI3K ve mTOR	$CD34^+ CD38^- CD123^+$; $CD33^{+/-}$; $CLL\text{-}1^{+/-}$
	Fare	$MLL\text{-}AF9^+$	$Lin^- Kit^+ CD34^+ Fc\gamma R^+$; $CD11b^+$
	Fare	$CALM\text{-}AF10^+$	$B220^+ CD11b^- Gr\text{-}1$
	Fare	Yüksek düzeyde ifade edilen HoxA9/eis1; Bmi-1	-
	Fare	$Pten^{-/-}$; aktive olmuş mTOR	$Lin^- Sca\text{-}1^+ c\text{-}Kit^+ Flk\text{-}2$

AML: Akut myeloid lösemi; **KML:** Kronik myeloid lösemi; **CMP:** Ortak myeloid öncül; **KA:** Kronik aşama; **GMP:** Granülosit-monosit öncül; **HKH:** Hematopoietik kök hücre; **Lin:** Lineage; **LTR:** Long-term repopulating; **mBK:** Myeloid blast krizi; **MEP:** Megakaryosit-eritroid öncül; **MPP:** Multipotential öncül; **STR:** Short-term repopulating; **LKH:** Lösemi kök hücresi

Hedefe yönelik kemoterapide olgunlaşmamış myelomonositik hücrelerde, AML blastlarında ve bazı AML'lerde bulunan CD33 sık kullanılmaktadır [22]. AML kök hücrelerinde bulunan interlökin-3 (IL-3) reseptörü CD123 bir diğer kullanılan yüzey belirtecidir [23]. CLL-1 (C-tip lektin-benzeri molekül-1) fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte çoğu LKH'de sentezlenmektedir. Kemik iliğinde CLL-1 molekülü CD38+ myeloid progenitör hücrelerde sentezlenirken, CD34+CD38- hücrelerde sentezlenmemektedir. Bu nedenle tedavi protokolleri için önemli bir hedef oluşturmaktadır [24, 25]. Yeni belirlenen diğer bir adezyon molekülü olan CD44 umut veren bir tedavi hedefidir. Bu molekül AML ve KML kök hücrelerinde daha yüksek düzeyde saptanmaktadır (Tablo 1) [22]. AML'den farklı olarak, KML'de LKH'ler ile HKH'ler arasında moleküler farklılık çok azdır. KML olgularında etyolojide rolü olan "Philadelphia" kromozomu (bcr-abl füzyon geni) tüm myeloid hücrelerin yanında bazı B ve T-lenfosit hücrelerinde de görülmektedir. Bu bulgular KML hastalığının temelinde birçok farklı kan hücresine dönüşebilen bir kök hücrenin bulunduğunu göstermektedir. KML hastalarının kemik iliğinden elde edilen tüm CD34+CD38-CD90+ fenotipindeki hücrelerde bcr-abl füzyon geni saptanmıştır. Ayrıca normal kemik iliğinde bulunan tüm CD34+CD38-CD90+ hücreleri HKH aktivitesi göstermektedir. Bu bulgular KML'de AML'nin aksine hedef molekül bulmada zorluklar olduğunu göstermektedir (Tablo 1) [26-28]. Virus ile kemik iliği hücrelerine bcr-abl füzyon geni aktarılmakta, bu hücreler farelere verilerek farelerde KML benzeri tablo oluşturulmaktadır. KML'ye özgün Lin-

Kit+Sca1+ fenotipini taşıyan hücreler farklı bir fareye verilirse bu ikinci farede de KML gelişmektedir (Tablo 1). KML etyolojisinde rolü olan bcr-abl füzyon proteini hücrede tirozin kinaz enzimi üzerinden etki göstermektedir. Myeloid seri hücrelerinin aşırı çoğalması ile karakterize ve lösemi gurubunda olmayan polisitemia vera (PV) veya esansiyel trombositozis (ET) gibi hastalıklarda muhtemelen etkilenen mekanizmalar farklıdır. PV ve ET'da progenitör hücreler KML'dekinin aksine kendi kendini yenileme özelliği kazanmaz. Bu nedenle hücreler lösemi kök hücresine dönüşmemektedir. Bu bulgu myeloproliferatif hastalıkların etyolojisini açıklayabilecek önemli bir bulgudur (Tablo 1) [29-31]. KML olgularında myeloid blast krizi hastalığın istenmeyen ileri aşamasıdır. Bu aşamada özellikle başta p53 gen mutasyonu olmak üzere ek genetik değişiklikler ortaya çıkar. Myeloid blast kriz aşamasına geçen KML hastalarının Granülosit/monosit progenitör (GMP)'lerinde çekirdek proteini olarak görev yapan β-katenin ifadesinin başladığı ve yayıldığı gözlenmiştir. Aynı zamanda myeloid blast krizi aşamasındaki hastalardan elde edilen GMP hücrelerinde kendi kendini yenileme kapasitesinin geliştiği saptanmıştır. Bu hücrelerde β-kateninin baskılanması ile hücrenin kendi kendini yenileme özelliğinin ortadan kalktığı gözlenmiştir. Bu bulgular KML hastalarının GMP hücrelerinde β-kateninin aktive olması ile blastik krize girdiğini ortaya koymaktadır. Tüm bu bulgular tedavide hedef molekül olarak β-kateninin önemini ortaya koymaktadır (Tablo 1) [30-32]. VLA-4 (α4β1 integrin) proteini insan AML hücrelerinin az bir kısmında sentezlenmektedir. Hücre membranında yer alan bu molekül kemik iliği hücrelerinin içinde olduğu yuvada görev yaparlar. Burada lösemi hücrelerinin fibronektin ve vasküler hücre adhezyon molekülü-1 ile karşılıklı etkileşime girmesinde rol oynarlar. Son çalışmalar VLA-4(+) AML hücrelerinin VLA-4(-) AML hücrelerine göre kemoterapiye daha dirençli olduğunu ortaya koymuştur. Kök hücre çalışmaları ile elde edilen bu bulgunun LKH'lerinde prognozu gösteren bir bulgu olduğu açıktır. AML'de konvansiyonel kemoterapi uygulaması ile hastaların %70'inde remisyon sağlanmakla birlikte hastaların %30' unda 5 yıl içinde nüks gözlenmektedir. Nüks gözlenen gurupta bu moleküllerin etkisi açıktır [19, 33, 34]. AML olgularında LKH'lerinin tümü ile yok edilmesi prognoz açısından önemlidir. AML'de ilk tanıda yüksek oranda LKH saptanması kötü prognoz belirtecidir [17, 21].

Sonuç olarak, kök hücre ve kanser kök hücre çalışmaları kanserin etyolojisinin ortaya konmasında çok önemlidir. Bu yolla olguların tanısı, prognozu ile ilgili yeni testler yapılabilecek, hedefe özgün tedavi protokolleri oluşturulabilecektir [17, 21, 24, 33].

Kaynaklar

1. Evans M. Discovering pluripotency: 30 years of mouse embryonic stem cells. Nat Rev Mol Cell Biol 2011; 12: 680-6.
2. Ogawa M. Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells. Blood 1993; 81: 2844-53.
3. Banerjee P, Crawford L, Samuelson E, Feuer G. Hematopoietic stem cells and retroviral infection. Retrovirology 2010; 7: 8.
4. Krause DS. Plasticity of marrow-derived stem cells. Gene Ther 2002; 9: 754-8.
5. Kondo M, Wagers AJ, Manz MG, Prohaska SS, Scherer DC, Beilhack GF, Shizuru JA, Weissman IL. Biology of hematopoietic stem cells and progenitors: implications for clinical application. Annu Rev Immunol 2003; 21: 759-806.
6. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. Nature 2001; 414: 105-11.
7. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Molecular Biology of the Cell. 4th ed. New York: Garland Science; 2002: 23.
8. Pardal R, Clarke MF, Morrison SJ. Applying the principles of stem-cell biology to cancer. Nat Rev Cancer 2003; 3: 895-902.
9. Passegué E, Jamieson CH, Ailles LE, Weissman IL. Normal and leukemic hematopoiesis: are leukemias a stem cell disorder or a reacquisition of stem cell characteristics? Proc Natl Acad Sci U S A 2003; 100 Suppl 1: 11842-9.

10. Antonchuk J, Sauvageau G, Humphries RK. HOXB4-induced expansion of adult hematopoietic stem cells ex vivo. Cell 2002; 109: 39-45.
11. Thorsteinsdottir U, Mamo A, Kroon E, Jerome L, Bijl J, Lawrence HJ, Humphries K, Sauvageau G. Overexpression of the myeloid leukemia-associated Hoxa9 gene in bone marrow cells induces stem cell expansion. Blood 2002; 99: 121-9.
12. Bhardwaj G, Murdoch B, Wu D, Baker DP, Williams KP, Chadwick K, Ling LE, Karanu FN, Bhatia M. Sonic hedgehog induces the proliferation of primitive human hematopoietic cells via BMP regulation. Nat Immunol 2001; 2: 172-80.
13. Varnum-Finney B, Xu L, Brashem-Stein C, Nourigat C, Flowers D, Bakkour S, Pear WS, Bernstein ID. Pluripotent, cytokine-dependent, hematopoietic stem cells are immortalized by constitutive Notch1 signaling. Nat Med 2000; 6: 1278-81.
14. Reya T, Duncan AW, Ailles L, Domen J, Scherer DC, Willert K, Hintz L, Nusse R, Weissman IL. A role for Wnt signalling in self-renewal of haematopoietic stem cells. Nature 2003; 423: 409-14.
15. Krause DS, Van Etten RA. Right on target: eradicating leukemic stem cells. Trends Mol Med 2007; 13: 470-81.
16. Alison MR, Islam S, Lim SM. Number crunching in the cancer stem cell market. Breast Cancer Res 2009; 11: 302.
17. Warner JK, Wang JC, Hope KJ, Jin L, Dick JE. Concepts of human leukemic development. Oncogene 2004; 23: 7164-77.
18. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. Nat Med 1997; 3: 730-7.
19. Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, Murdoch B, Hoang T, Caceres-Cortes J, Minden M, Paterson B, Caligiuri MA, Dick JE. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. Nature 1994; 367: 645-8.
20. Castor A, Nilsson L, Astrand-Grundström I, Buitenhuis M, Ramirez C, Anderson K, Strömbeck B, Garwicz S, Békássy AN, Schmiegelow K, Lausen B, Hokland P, Lehmann S, Juliusson G, Johansson B, Jacobsen SE. Distinct patterns of hematopoietic stem cell involvement in acute lymphoblastic leukemia. Nat Med 2005; 11: 630-7.
21. Matsui W, Huff CA, Wang Q, Malehorn MT, Barber J, Tanhehco Y, Smith BD, Civin CI, Jones RJ. Characterization of clonogenic multiple myeloma cells. Blood 2004; 103: 2332-6.
22. Manz MG, Miyamoto T, Akashi K, Weissman IL. Prospective isolation of human clonogenic common myeloid progenitors. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 11872-7.
23. Jordan CT, Upchurch D, Szilvassy SJ, Guzman ML, Howard DS, Pettigrew AL, Meyerrose T, Rossi R, Grimes B, Rizzieri DA, Luger SM, Phillips GL. The interleukin-3 receptor alpha chain is a unique marker for human acute myelogenous leukemia stem cells. Leukemia 2000; 14: 1777-84.
24. Morrison SJ, Weissman IL. The long-term repopulating subset of hematopoietic stem cells is deterministic and isolatable by phenotype. Immunity 1994; 1: 661-73.
25. van Rhenen A, van Dongen GA, Kelder A, Rombouts EJ, Feller N, Moshaver B, Stigter-van Walsum M, Zweegman S, Ossenkoppele GJ, Jan Schuurhuis G. The novel AML stem cell associated antigen CLL-1 aids in discrimination between normal and leukemic stem cells. Blood 2007; 110: 2659-66.
26. Wang JC, Lapidot T, Cashman JD, Doedens M, Addy L, Sutherland DR, Nayar R, Laraya P, Minden M, Keating A, Eaves AC, Eaves CJ, Dick JE. High level engraftment of NOD/SCID mice by primitive normal and leukemic hematopoietic cells from patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. Blood 1998; 91: 2406-14.
27. Eisterer W, Jiang X, Christ O, Glimm H, Lee KH, Pang E, Lambie K, Shaw G,

Holyoake TL, Petzer AL, Auewarakul C, Barnett MJ, Eaves CJ, Eaves AC. Different subsets of primary chronic myeloid leukemia stem cells engraft immunodeficient mice and produce a model of the human disease. Leukemia 2005; 19: 435-41.

28. Krause DS, Lazarides K, von Andrian UH, Van Etten RA. Requirement for CD44 in homing and engraftment of BCR-ABL-expressing leukemic stem cells. Nat Med 2006; 12: 1175-80.
29. Hu Y, Swerdlow S, Duffy TM, Weinmann R, Lee FY, Li S. Targeting multiple kinase pathways in leukemic progenitors and stem cells is essential for improved treatment of Ph+ leukemia in mice. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103: 16870-5.
30. Neering SJ, Bushnell T, Sozer S, Ashton J, Rossi RM, Wang PY, Bell DR, Heinrich D, Bottaro A, Jordan CT. Leukemia stem cells in a genetically defined murine model of blast-crisis CML. Blood 2007; 110: 2578-85.
31. Dash AB, Williams IR, Kutok JL, Tomasson MH, Anastasiadou E, Lindahl K, Li S, Van Etten RA, Borrow J, Housman D, Druker B, Gilliland DG. A murine model of CML blast crisis induced by cooperation between BCR/ABL and NUP98/HOXA9. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 7622-7.
32. Jamieson CH, Ailles LE, Dylla SJ, Muijtjens M, Jones C, Zehnder JL, Gotlib J, Li K, Manz MG, Keating A, Sawyers CL, Weissman IL. Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast-crisis CML. N Engl J Med 2004; 351: 657-67.
33. Taussig DC, Pearce DJ, Simpson C, Rohatiner AZ, Lister TA, Kelly G, Luongo JL, Danet-Desnoyers GA, Bonnet D. Hematopoietic stem cells express multiple myeloid markers: implications for the origin and targeted therapy of acute myeloid leukemia. Blood 2005; 106: 4086-92.
34. Ebben JD, Zorniak M, Clark PA, Kuo JS. Introduction to induced pluripotent stem cells: advancing the potential for personalized medicine. World Neurosurg 2011; 76: 270-5.