Are stem cells at the heart of all cancers?

干细胞处于所有癌症的中心吗?

朱晓梅¹, 敖平^{1,2*}

1. 上海大学定量生命科学国际研究中心, 物理系, 上海 200444;

2. 上海交通大学系统生物医学研究院, 上海 200240

* 联系人, E-mail: aoping@sjtu.edu.cn

2017-11-07 收稿, 2018-02-09 修回, 2018-02-11 接受, 2018-04-23 网络版发表

摘要 干细胞和癌细胞是细胞众多状态中的一部分, 这个事实说明干细胞不会处于所有癌症的中心, 但会是癌症发生发展的一个重要因素. 近年来更多的生物实验研究和医学临床观察也充分支持这个结论. 干细胞与癌症的关系是关于细胞形态维持与转化——生物的中心问题之一. 通过分析干细胞和癌症在3种层次-现象、分子生物标志、系统生物机理-中的关系, 21世纪内发展起来的内源性网络理论可以作为一个全新的、综合性的思考平台. 它能定量地刻画细胞状态的稳定性和相互转化的动态路径, 把遗传和表观遗传现象的描述统一在同一个理论中, 能更好地理解目前对这个问题研究的热潮下的生物学意义并能在理论和计算上帮助它向前推进. 所有这些进展都指向一个可能: 革命性的突破就在我们眼前.

关键词 干细胞, 癌症, 遗传和表观遗传, 内源性网络理论, 适应性功能景观, 景观拓扑图

干细胞会处于所有癌症的中心吗? 对于如此清晰的生物学和医学问题, 根据目前得到的理论分析和实验(包括临床观察), 答案是一个明确的否定. 事实上, 在十多年前在 *Science* 上提出本问题时, 已存在否定性的证据. 大家马上就会有一系列可能的疑惑: *Science* 杂志的编辑们为什么会提这样“肤浅”的问题? 他(她)们能这样“罔顾”事实吗? 为什么中外研究者在近年来反而投入更多的精力来研究干细胞和癌症的关系、各国政府和民间还在加大资金支持? 仔细分析相关生物现象发现, 问题的本质是关于生物学的一个核心内容, 它的进一步答案应该包含对3个层次——癌症的现象、标志和机理的思考, 需要定量、动态的系统生物理论, 能指导实验设计和临床检测. 对干细胞处和癌症关系的研究的确推进了相关科学研究和临床治疗发展.

首先, 干细胞和癌症在现象和表型上确实相关吗? 干细胞是机体内的一种重要细胞类型, 它们存

在于一个受保护的环境, 具有自我更新能力、高度繁殖以及多向分化的潜能. 机体内细胞的更新任务由它们担任. 各种更新过程在正常功能情况下是受到严格调控的^[1]. 相反, 癌细胞公认是机体内细胞处于脱离正常调控的生长状态^[2-4], 在它发生发展过程中, 免疫和代谢的细胞和分子因子会有不同于正常过程的显示. 它是部分细胞处于不适合它们状态的环境中, 或细胞对环境的应答作出了不利于机体整体的选择. 不言而喻, 从生长角度来看, 干细胞与癌症可以密切相关. 事实上, 160年前就开始有类似的猜测: 基于对胚胎发育和某些肿瘤如畸胎瘤的相似性的观察, 著名德国病理学家微耳和等认为肿瘤来源于发育过程中某些潜伏的胚胎残余组织^[4]. 20世纪30年代以来, 从实验上, 这个问题的答案已经是肯定的^[1-6].

其次, 干细胞对癌症的发生和发展重要吗? 许多研究表明, 癌变的干细胞也会直接导致癌症^[7], 从

引用格式: 朱晓梅, 敖平. 干细胞处于所有癌症的中心吗? 科学通报, 2018, 63: 1076-1081

Zhu X M, Ao P. Are stem cells at the heart of all cancers (in Chinese)? Chin Sci Bull, 2018, 63: 1076-1081, doi: 10.1360/N972018-00156

分子标志物上来判断是容易的。由于干细胞存在于一个受保护环境，它们对许多药物和常见治疗、干预手段不敏感，这可用于直接理解癌症治疗中的一个重要的、目前没有完全理解的一大谜团——抗药性和复发、化疗不容易杀死与癌症相关的干细胞^[8-10]。同时，癌症的另外两个重大谜团——肿瘤微环境和肿瘤转移，也可以通过干细胞来得到部分解释。干细胞的研究对癌症确实很重要。

现在可以从问题的核心层次含义——机理角度来问，干细胞真正处于所有癌症的中心吗？尽管干细胞可以用来理解癌症的抗药性，甚至干细胞可以导致癌症，但是它们不是相关现象的全部。例如，癌细胞可以处于休眠状态。在休眠态中癌细胞会对很多药物不敏感^[11]。此外，除了干细胞，别的细胞类型也能转化成癌细胞^[3]。从一个完全不同的角度——目前最流行的理论，不通过干细胞的基因或DNA的变异也可能直接导致癌症^[2,3,12]。所以实验上已足够证明干细胞不是处于所有癌症的中心。

但是，这种就事论事的否定性回答从临床医学角度并不能不令人满意，它没有带来新的治疗方案；从科学好奇心角度也不让人满足，它只是实验观察的堆砌，没有了解到进一步规律。我们希望能够从新的、综合的视野来描述和解释相关现象。在21世纪初以来的十几年中，定量、动态的内源性网络理论应出现^[2,13]。越来越多的实验和临床的统计分析显示，癌症等复杂性疾病的发生和发展通常是由于遗传、环境等多因素长期相互作用的结果。生物系统中功能的实现只有少数情况下是由单个因素承担的。很多生物现象，从细胞周期、生长发育到人类复杂疾病的发生发展过程，其背后涉及的分子调控机制非常复杂，需要从系统生物角度来考虑。基因和蛋白质等分子之间通过广泛的非线性相互作用关系形成了复杂网络，大量反馈作用的存在使得系统动态变化过程中并没有简单的因果关系区分，很难对其动力学行为进行直观的推测。需要一个非线性、随机的网络动力描述。

事实上，早在20世纪上半叶就已经提出细胞的分子表型是由分子之间形成的复杂网络实现及类似的方案^[14,15]。然而，由于当时分子生物学处于建立阶段，相关生物研究基础薄弱及实验和统计方法的制约，先驱的科学家们虽然预见到了未来生物学会趋向于系统、定量描述，但并没有给出具体的可操作的方法来建立和分析这样的网络，还有许多甚至数学

和计算上的原则性困难。而今，随着分子生物学的飞速发展，实验研究和临床观察积累的数据呈指数、爆炸式增长；与此同时，动力系统、随机过程等数学工具的发展，为描述复杂网络的动力学过程提供了新的理论可能；计算能力的爆炸式扩增让真实、具体地显示高维空间动态变化成为常态。内源性网络理论就成为一个非常可能的统一的定量理论方案：它能归纳广泛的生物知识，定性或定量地解释和预测实验现象，还原或模拟生物系统可能的动力学路径即发生发展过程^[2,16-22]。

目前的内源性网络主要由信号转导和基因调控两部分构成，可由标准的工程学方法或生物学原理把网络图形转换成一组数学方程来实现生物过程的动力学描述。内源性网络是在生物长期演化过程中形成，其核心部分约有50~250个细胞、分子因子，约有5~15个通路和模块，从细菌到人类贯穿于整个生物界，具有保守、模块、层次、闭合等生物系统的基本特征^[2,22]。扩大的内源性网络还应该包括代谢、荷尔蒙，甚至神经、经络等，此处不需要作扩大就能说明目前问题的核心生物内容：网络的建模要对应所考虑的问题^[23]。内源性网络重要的、众所周知的预测是存在定量的适应性功能景观：任何稳定的细胞类型都对应着景观中的一个局域稳态，类似“盆地”。稳态之间由过渡态连接：过渡态类似盆地之间的“山口”或“鞍点”，是不同稳态转化的最可能路径。用分子生物学的最基本系统，噬菌体 λ 基因开关，对内源性网络理论已进行了严格的、没有可调参数的、定量的随机动力学检验：动态理论是建立在生物、化学和物理的基础上，实验数据有近50年的积累；理论预测得到实验的充分证实^[24]。内源性网络对应的数学实现——动力系统理论——告诉我们稳态之间一定存在着过渡态。这意味着可以通过过渡态实现稳态之间相互转化，从干细胞到别的细胞类型，包括癌细胞的转化和逆向过程——分化、去分化、转分化等成为理论上的必然和实验上的可能。所有这样的连接构成内源性网的景观拓扑图，描述着不同细胞类型可能的相互转化。图1是对应于早幼粒白血病一个核心内源性网络的景观拓扑图示例。

从这个具体的早幼粒白血病的景观拓扑图可以直接读到它已包含很多细胞类型，是功能景观中的稳态，由操场型框标识(S1~S18)。有正常细胞类，如中性粒细胞(S12)；有干细胞和多功能细胞类，如祖

图1 (网络版彩色)一个早幼粒白血病核心内源性网络的景观拓扑图^[19]. S4代表干细胞和多功能细胞类型, S1代表癌细胞态, S12代表正常细胞类型(中性粒细胞)

Figure 1 (Color online) The landscape topology map of an APL core endogenous network^[19]. S4 represents stem cell and progenitor cell types, S1 cancer cells (APL), and S12 a normal cell type (neutrophil)

细胞(S4); 有非正常细胞类, 如早熟白血球细胞(S1). 过渡态, 由小圆框标识. 沿过渡态圆点的虚线箭头方向代表一个可能的从正常到白血病产生路径(网络版红色); 不沿过渡态圆点的虚线箭头方向代表一个可能的从白血病恢复到正常功能细胞路径(网络版绿色)——如果对应的调控在临床中能实现, 就是一个治疗方案. 内源性网络的景观拓扑图能直观地读出癌症是可能逆转的——曾经不可思议的理论预测, 现今受到越来越多的实验证据支持^[25]. 景观拓扑图还能直观读出致病和治愈的路径通常不是同一的^[16], 并可能有多个不同路径存在^[17], 这对临床应用有新的启示. 最近兴起一些重要研究方向, 如单细胞测序分析^[26]、建立人类细胞谱系^[27], 应该是内源性网络理论的理想应用或检验, 其重要性可以比肩于化学元素周期表的建立和从量子力学来解释它.

我们已经明了内源性网络理论是一个内涵丰富的定量生物描述方案, 如它在理论上表明皮肤细胞是可以成为神经细胞的——两种正常细胞之间的转化, 并可以计算出可能的转化路径, 用景观拓扑图来直接表示. 整个表观遗传现象都纳入其中——干细

胞、癌细胞、正常细胞, 它体现所有生物体的功能调控和信号转导遵循一种统一的工作原理, 它是我们一直在追求的表现遗传学理论^[28]. 同时也是一个遗传学理论, 能够刻画基因的变异等遗传现象, 与基因变异致癌的流行理论相容^[20]. 这个集诱导性和基因编辑性于一身的能力预期了当前在干细胞研究中的需求^[29]. 在这个生物理论中, 干细胞对癌症的发生发展只能是部分原因, 不处于所有癌症的中心^[12,19]; 或者, 由于如图1的复杂网络可以有多中心, 在这全新的视角下干细胞和别的细胞都能作为中心. 我国生物学家在癌症干细胞研究中的最近的重要进展, 如在肝组织^[6,25]、肺组织^[10]和别的系统^[30-33]中干细胞与癌症的关系, 完全可从内源性网络理论角度来定量解释; 从这个新的角度, 我国学者的早期重要工作, 如用细胞核移植到去核受精卵中来研究鱼的生长发育^[34]、如用全反式维甲酸和砷剂诱导肿瘤细胞分化来治疗白血病^[35], 可以认为是内源性网络理论理想的实验验证和临床支持.

内源性网络理论还可以从生物对信息处理的角度来理解. 内源性网络是细胞的“神经网络”和“大

脑”，而景观拓扑图实际上是细胞可能的决策和它们的关系图。在正常的工作条件下，细胞综合内在和外部信息会做出对机体正确的决定，对应实验上观测到的一系列经典或标准的发育途径^[21]；在应急状态下，细胞也会做出相应的对机体有利的决定，如在创伤的愈合过程。像所有的决策过程，细胞的决定不可能都是正确的。或自身出了问题如基因变异，或外在环境因子的诱导，或内在随机的偶然“走神”，会有许多与机体要求不符合的决定，机体就“病”了，癌症是其中很严重的一类。这很像列夫·托尔斯泰所说的，“幸福的家庭都是相似的，不幸的家庭各有各的不幸”，和社会学的区别是这个系统生物学的内源性网络理论不但可以用来定量刻画干细胞这样的“幸运”，也能定量刻画癌症这样的“不幸”。

内源性网络理论是一个强有力的工具来研究干细胞与癌症的关系。尽管这个理论的许多要素已经

被一些国内外研究者独立地发现和发展^[2,25]，很遗憾，它还没有受到足够重视，如在目前单细胞测序分析^[26]、建立人类细胞谱系^[27]研究中，研究者的注意力仍然是在数据的收集和统计整合上，没有考虑或不相信有一个生物机制把各种细胞类型预测出来。有一点像20世纪初的科学家，发现了令人眼花缭乱的各种原子、分子光谱，但不知道有量子力学能把它们计算出来，也不知道用物理方程可把元素周期表计算出来。显然，内源性网络理论在整体科学思维和具体选择上对目前研究的热潮有指导、规范的作用，能帮助减少过度盲目、重复的工作，更有效地利用研究资源。它既告诉我们干细胞不在癌症的中心，又揭示一系列有待解决的重要生物工程操作性问题，如控制细胞状态的转化这样生物中心问题，对临床应用也意义非凡。在这个更综合的理论平台上，我们期待着更多、更大的发现和突破。

参考文献

- 1 Zhang J B, Liu X X. Concise Stem Cell Biology (in Chinese). Beijing: Chemical Industry Press, 2014 [章静波, 刘星霞. 简明干细胞生物学. 北京: 化学工业出版社, 2014]
- 2 Ao P, Galas D, Hood L E, et al. Cancer as robust intrinsic state of endogenous molecular-cellular network shaped by evolution. *Med Hypotheses*, 2008, 78: 678–684
- 3 Wu K F. The Principle of Cell Social Ecological Immunology (in Chinese). Beijing: Science Press, 2012 [吴克复. 免疫的细胞社会生态学原理. 北京: 科学出版社, 2012]
- 4 Xu X Z, Zhu W G, Zhan Q M. Introduction to Tumor Biology (in Chinese). Beijing: Science Press, 2014 [许兴智, 朱卫国, 詹启敏. 肿瘤生物学导论. 北京: 科学出版社, 2014]
- 5 Furth J, Kahn M C. The transmission of leukemia of mice with a single cell. *Am J Cancer*, 1937, 31: 276–282
- 6 Zhu P, Wang Y, Du Y, et al. C8orf4 negatively regulates self-renewal of liver cancer stem cells via suppression of NOTCH2 signaling. *Nat Commun*, 2015, 6: 7122
- 7 Qian Q J, Liu J, Wu M C. Cancer stem cell: Origin and dispute (in Chinese). *Chin J Cancer Biotherapy*, 2007, 14: 501–504 [钱其军, 刘佳, 吴孟超. 肿瘤干细胞: 起源与争论. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2007, 14: 501–504]
- 8 Zhao X Q, Fu L W. Research progress in mechanisms of drug resistance in cancer stem cells (in Chinese). *Chin Pharmacol Bull*, 2012, 28: 1637–1642 [赵小琴, 符立梧. 肿瘤干细胞耐药机制研究进展. 中国药理学通报, 2012, 28: 1637–1642]
- 9 Shlush L I, Mitchell A, Heisler L, et al. Tracing the origins of relapse in acute myeloid leukaemia to stem cells. *Nature*, 2017, 547: 104–108
- 10 Zhang Y, Xu W, Guo H Q, et al. NOTCH1 signaling regulates self-renewal and platinum chemoresistance of cancer stem-like cells in human non-small cell lung cancer. *Cancer Res*, 2017, 77: 3082–3091
- 11 Wu K F, Zheng G G, Ma X T, et al. Mechanisms and significance of tumor dormancy (in Chinese). *J Leukem Lymph*, 2016, 25: 129–133 [吴克复, 郑国光, 马小彤, 等. 肿瘤休眠的机制及其意义. 白血病·淋巴瘤, 2016, 25: 129–133]
- 12 Versteeg R. Cancer: Tumours outside the mutation box. *Nature*, 2014, 506: 438–439
- 13 Ao P. Cancer genesis and progression from the perspective of endogenous network hypothesis (in Chinese). Chinese Science and Technology Society, ed. 2012–2013 Report on Advances in Biochemistry and Molecular Biology. Beijing: Chinese Science and Technology Press, 2014. 181–182 [敖平. 肿瘤发生发展的内源性网络假说. 中国科学技术协会, 编. 2012–2013 生物化学与分子生物学学科发展报告. 北京: 中国科学技术出版社, 2014. 181–182]
- 14 Wright S. The roles of mutation, inbreeding, crossbreeding, and selection in evolution. In: Jones D F, ed. *Proceedings of the 6th International Congress of Genetics*. Ithaca: Genetics Society of America, 1932. 356–661

- 15 Waddington C H. The Strategy of the Genes. New York: MacMillan Company, 1957
- 16 Wang G W, Zhu X M, Gu J R, et al. Quantitative implementation of endogenous molecular-cellular network hypothesis in hepatocellular carcinoma. *Interface Focus*, 2014, 4: 20130064
- 17 Li S T, Zhu X M, Liu B Y, et al. Endogenous molecular network reveals two mechanisms of heterogeneity within gastric cancer. *Oncotarget*, 2015, 6: 13607–13627
- 18 Zhu X M, Yuan R S, Hood L E, et al. Endogenous molecular-cellular hierarchical modeling of prostate carcinogenesis uncovers robust structure. *Prog Biophys Mol Biol*, 2015, 117: 30–42
- 19 Yuan R S, Zhu X M, Radich J P, et al. From molecular interaction to acute promyelocytic leukemia: Calculating leukemogenesis and remission from endogenous molecular-cellular network. *Sci Rep*, 2016, 6: 24307
- 20 Wang G W, Su H, Yu H L, et al. Endogenous network states predict gain or loss of functions for genetic mutations in hepatocellular carcinoma. *J R Soc Interface*, 2016, 13: 20151115
- 21 Su H, Wang G W, Yuan R S, et al. Decoding early myelopoiesis from dynamics of core endogenous network. *Sci China Life Sci*, 2017, 60: 627–646
- 22 Yuan R S, Zhu X M, Wang G W, et al. Cancer as robust intrinsic state shaped by evolution: A key issues review. *Rep Prog Phys*, 2017, 80: 042701
- 23 Zhu X M, Yin L, Hood L, et al. Perspective on mathematical modeling. In: Choi S, ed. *Introduction to Systems Biology*. New York: Humana Press, 2007
- 24 Zhu X M, Yin L, Hood L, et al. Robustness, stability and efficiency of phage λ regulatory network: Dynamical structure analysis. *J Bioinform Comput Biol*, 2004, 2: 785–817
- 25 Gao Y M, Hui L J. Cell fate conversion: Study on tumorigenic transformation and others scenarios (in Chinese). *Chin J Cell Biol*, 2014, 36: 713–716 [高义萌, 惠利健. 细胞命运转变——癌化和转分化的研究. *中国细胞生物学学报*, 2014, 6: 713–716]
- 26 Gawad C, Koh W, Quake S R. Single-cell genome sequencing: Current state of the science. *Nat Rev Gen*, 2016, 17: 175–188
- 27 Regev A, Teichmann S A, Lander E S, et al. The human cell atlas. *Elife*, 2017, 6: e27041
- 28 Shen S, Lu Z M, Jin J J, et al. Genetic modes of epigenetic modification and its research progress (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2016, 61: 3878–3886 [沈双, 路则明, 金景姬, 等. 表观遗传学修饰的遗传模式及其研究进展. *科学通报*, 2016, 61: 3878–3886]
- 29 Hockemeyer D, Jaenisch R. Induced pluripotent stem cells meet genome editing. *Cell Stem Cell*, 2016, 18: 573–586
- 30 Dong L, Hao H J, Han W D, et al. The role of the microenvironment on the fate of adult stem cells. *Sci China Life Sci*, 2015, 58: 639–648
- 31 Lu F L, Zhang Y. Cell totipotency: Molecular features, induction, and maintenance. *Natl Sci Rev*, 2015, 2: 217–225
- 32 Dou J, Ni Y, He X, et al. Decreasing lncRNA *HOTAIR* expression inhibits human colorectal cancer stem cells. *Am J Transl Res*, 2016, 8: 98–108
- 33 Li X, Wang J Q, Zhou Q. Review of somatic cell reprogramming (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2016, 46: 4–15 [李鑫, 王加强, 周琪. 体细胞重编程研究进展. *中国科学: 生命科学*, 2016, 46: 4–15]
- 34 Tung T C, Wu S Q, Ye Y F, et al. Nuclear transplantation in fish (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 1963, 7: 60–61 [童第周, 吴尚勤, 叶毓芬, 等. 鱼类细胞核的移植. *科学通报*, 1963, 7: 60–61]
- 35 Wang Z Y, Chen Z. Tumor Therapy of Induced Differentiation and Apoptosis (in Chinese). Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 1998 [王振义, 陈竺. 肿瘤的诱导分化和凋亡疗法. 上海: 上海科学技术出版社, 1998]

教平

教授. 1983年毕业于北京大学物理系后赴美留学. 师从 Leggett A J 研学宏观量子现象和量子力学的测量问题, 获物理学博士学位, 博士后就教于 Thouless D J, 研究拓扑缺陷的运动及其物理特性. 1999年后转入生物、医学领域, 与 Hood L E 等投身于系统生物学研究, 侧重于癌症等方面的探索, 发展了新的癌症、代谢网络理论的计算平台, 研究复杂生物现象的机理和寻找新的疾病治疗、预防途径, 并发展相应的生物学基础理论——演化方程. 目前从事物理、工程、生物、医学研究.

Summary for “干细胞处于所有癌症的中心吗?”

Are stem cells at the heart of all cancers?

Xiaomei Zhu¹ & Ping Ao^{1,2*}

¹ Shanghai Center for Quantitative Life Sciences and Physics Department, Shanghai University, Shanghai 200444, China;

² Shanghai Center for Systems Biomedicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China

* Corresponding author, E-mail: aoping@sjtu.edu.cn

For such a clearly posted question, the answer is negative. In fact, there was negative evidence when the question was raised in *Science* ten years ago. Why do Chinese and foreign researchers invest more effort in recent years to study the relationship between stem cells and cancer? And governments and private sectors are still increasing their financial support?

First, are stem cells and cancers really related to phenomena and phenotypes? Stem cells are such important cell types in our body that they exist in a protected environment, and have the potential of self-renewal, high reproduction and differentiation. The cell renewal task in our body is done by them. The various processes of renewal are strictly regulated under normal condition. On the contrary, cancer cells are off normal regulation therefore can come from stem cells. During their pathological development and progression, their cellular and molecular factors involved in immunity and metabolism are different from those in normal processes. Cancer, in part, can be viewed as due to cells in an environment that is not suitable for their intended state. Since 1930's, the answer to this type of expectation has been positively confirmed experimentally.

The next question is, “are stem cells important for the development of cancer”? Due to the existence of stem cells in a protected environment, they are not sensitive to many common drug treatments and interventions. It immediately relates to an important phenomenon, at present not fully understood mystery—cancer's drug resistance and recurrence. Chemotherapy is not effective to kill cancer associated stem cells. Meanwhile, two other major mysteries of cancer, tumor microenvironment and tumor metastasis, can also be partially explained by stem cells. Therefore, stem cells are important for cancer.

At the core level of our problems, are stem cells really placed in the center of all cancers? Although stem cells can be used to understand the resistance of cancer to drugs, and can cause cancer themselves, they are not the whole of related phenomena. For example, cancer cells can be in a dormant state. Then, cancer cells are insensitive to many drugs. In addition to stem cells, other cell types can be transformed into cancer cells, too. From a completely different angle—the most popular theory at present—somatic mutation theory, the mutation in somatic cells can also lead to cancer. So, the experiments have already aptly proved that stem cells are not at the center of all cancers.

The above negative answer is not satisfactory from the angle of clinical medicine; from the scientific point of view it does not provide a better understanding. Extensive nonlinear interactions between genes and proteins suggest a complex network at the molecular level. A large number of feedbacks make it not simple to distinguish between dynamical changes and dynamic behaviors. A systems biology theory for cancer is needed to integrate those perspectives. Hence, to address the question of stem cells vs. cancer is to ask for a completely new way to understand biology. The endogenous network theory proposed by Ao, Galas, Hood and Zhu in 2008 is such a best candidate.

stem cell, cancer, genetics and epigenetics, endogenous network theory, functional landscape, landscape topology map

doi: 10.1360/N972018-00156