

# Cáncer de colon: una enfermedad de las *stem cells*

MÍRIAM CUATRECASAS<sup>a</sup> Y ALEXANDRA VALERA<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic, Centro de Diagnóstico Biomédico (CDB), Barcelona, España.

<sup>b</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Fundació Clínic, Hospital Clínic, Barcelona, España.

La hipótesis de la célula madre cancerígena (CMC) sugiere que los tumores se originan y mantienen a partir de un pequeño subgrupo de células indiferenciadas capaces de autorrenovarse y de diferenciarse en células más maduras que forman la masa tumoral<sup>1</sup>. La célula diana de la transformación oncogénica es la célula madre (CM). Se cree que las CMC son células madre mutadas y no células tumorales más maduras que readquieren propiedades de CM durante la formación del tumor<sup>2,3</sup>.

Las CMC están condicionadas por su íntima interacción con las CM endoteliales circulantes y las CM mesenquimales<sup>4</sup>. Los cambios en las vías de señalización responsables de la autorre-

novación y la reparación tisular llevan a alteraciones genéticas que acaban en diferenciación anormal, resistencia a la apoptosis y replicación infinita. Estas alteraciones moleculares intervienen en la iniciación y progresión tumoral<sup>5</sup>.

El cáncer de colon (CC) es una alteración de las CMC<sup>1</sup>. Está formado mayoritariamente por células tumorales diferenciadas y por un subgrupo de CM iniciadoras de cáncer o CMC, que tienen potencial de iniciar y mantener el crecimiento tumoral y de dividirse de forma simétrica y asimétrica. La caracterización molecular de las CMC es crucial para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas<sup>6-8</sup>.

## Puntos clave

Las células madre adultas se definen por dos propiedades clave:

- Autorrenovación continua.
- División asimétrica: cada célula madre origina dos tipos de células: una célula madre autorrenovada y una célula hija diferenciada del tipo de tejido en el que están localizadas.

En el colon, las células madre están situadas en el “nicho de células madre” del fondo de la cripta. Los miofibroblastos subepiteliales secretan factores de membrana basal que forman y mantienen el nicho de células madre y regulan la función de las células epiteliales.

La célula de origen del cáncer de colon es una célula madre mutada (célula madre cancerígena).

Las células madre neoplásicas tienen características comunes a su contrapartida normal. Los avances terapéuticos en el tratamiento del cáncer requieren la identificación de dianas terapéuticas en células madre neoplásicas.

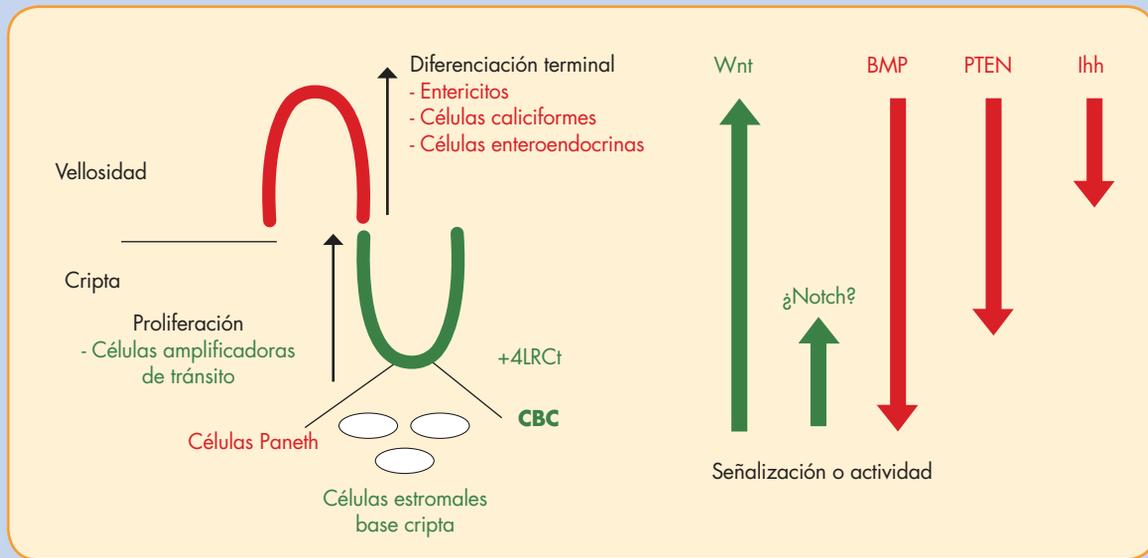
Posibles marcadores específicos de células madre cancerígenas incluyen *Lgr5* (*GRP49*), CD133 (PROM1), CD44, EpCAM y CD166.

## Propiedades de las células madre

Las CM adultas están en todos los tejidos del organismo, son de ciclo lento, mantienen condiciones homeostáticas y responden al daño y a estímulos externos. Están reguladas y ayudadas por el microambiente circundante o “nicho de células madre”, que les ofrece componentes celulares y moleculares de soporte y señales reguladoras<sup>9</sup>. Estas interacciones pueden romperse por contacto físico y por factores de difusión<sup>10</sup>. Existen distintos tipos de CM, con propiedades y marcadores distintos<sup>11,12</sup> (tabla 1).

En el colon, las CM adultas están situadas en la base de la cripta. En el intestino delgado, las células de ciclo rápido y lento están separadas en compartimentos<sup>4</sup>. Los marcadores genéticos específicos de linaje (órgano-específicos) de las CM adultas son distintos de los marcadores de las CMC o células iniciadoras de cáncer. Estos marcadores se asocian a autorrenovación, supervivencia y adhesión celular<sup>6,13</sup>.

Las CM se dividen de forma asimétrica, pero las alteraciones en esta división por sí solas no son suficientes para inducir tumorigénesis. Se requieren eventos clave adicionales, como un nicho de CM expandido o mutaciones que liberen las CM de la dependencia del nicho<sup>1</sup>. Sin embargo, algunos tipos celulares, como los neuroblastos, no están regulados por el nicho de CM y un defecto en la división celular asimétrica (división simétrica) y el fallo en la determinación celular son factores inductores de tumorigénesis<sup>14</sup>. Recientemente, se ha demostra-



**Figura 1.** Arquitectura y señalización en mucosa del intestino delgado. Las vellosidades contienen células epiteliales con diferenciación terminal y las células de Paneth en la base de la cripta. La zona de la cripta (verde) contiene células madre intestinales y las células amplificadoras de tránsito. Las células columnares de la base de la cripta (CBC) expresan el gen diana de Wnt (*Lgr5/GPR49*). Las flechas verdes indican el gradiente de proliferación de células madre, la vía Wnt y sus componentes. En rojo, los efectores de diferenciación. Adaptada de Brabletz et al.

do en neuroblastos de *Drosophila* que la presencia de múltiples centrosomas (más de dos) puede iniciar la tumorigénesis<sup>15</sup>. Esta observación es importante pues cabe la posibilidad que

la amplificación de centrosomas sea tumorigénica en algunos tumores y no estén relacionados con inestabilidad genómica, sino con un error en la división asimétrica de las CM<sup>16</sup>.

**Tabla 1.** Tipos de stem cells

- a) Totipotenciales: células del oocito fertilizado (cigoto) y las descendientes en las primeras dos divisiones. A los 4 días se empiezan a especializar y forman el blastocisto y la masa de células internas, de las que deriva el embrión.
- b) Pluripotenciales: células madre embrionarias. Pueden diferenciarse en los diferentes tipos de células de las tres capas germinales.
- c) Multipotenciales: células madre adultas. Pueden producir distintos tipos de células diferenciadas específicas de su localización. Se caracterizan por dos propiedades básicas: 1a) la autorrenovación continua, y b) la división asimétrica, originando dos tipos de células: una célula madre autorrenovada y una célula hija diferenciada del tipo de tejido en el que están localizadas. Así mantienen el equilibrio crítico entre célula madre y población de células diferenciadas
- d) Pluripotenciales inducidas (iPS): células madre adultas reprogramadas a células madre pluripotenciales por factores inductores<sup>11</sup>
- e) Unipotenciales: células madre capaces de generar un único tipo específico de célula<sup>12</sup>
- f) Cancerígenas: poseen características de células madre adultas, se dividen de forma similar, pero además tienen la capacidad de iniciar y mantener el crecimiento tumoral
- g) Migratorias: célula madre cancerígena con capacidad de migración a distancia y de reiniciar programas de crecimiento y diferenciación de célula madre en el sitio de metástasis<sup>36</sup>

## Localización, regulación y diferenciación de las células madre intestinales

Las CM del epitelio intestinal (CMI) están en las criptas de Lieberkühn. Las criptas intestinales son monoclonales, derivan de su propia CMI, con capacidad de autorrenovación por división celular asimétrica, de proliferación en unidades amplificadoras de tránsito, de originar los cuatro tipos diferenciados de células epiteliales intestinales y son resistentes a la apoptosis<sup>17</sup>. La vía de señalización celular Wnt es un factor determinante para las CMI. Se ha identificado un gen diana de Wnt/beta-catenina, *Lgr5/GPR49*, que se expresa en las células columnares de las posiciones 1-4 de la base de la cripta (CBC)<sup>7</sup>. Otro factor de las CMI es Musashi-1 (*Msi-1*), que inhibe la expresión del represor de la vía de señalización de Notch, *Numb*<sup>18</sup>. Recientemente se ha identificado la existencia de dos tipos de CMI situadas en distintos nichos, con capacidad de migrar de un nicho de CM al otro: a) CMI cicladoras activas o CBC, que reciben los estímulos reguladores de las células estromales subyacentes, y b) CMI de reserva, localizadas en la posición +4 de la base de la cripta (+4LRC)<sup>13,19</sup>.

La regulación de las CMI se basa en un diálogo permanente, dentro del nicho de CMI, entre las células epiteliales y las células mesenquimales<sup>4,9,10</sup>. Este diálogo está mediado por importantes vías de señalización, como Wnt, Hedgehog (HH), Notch, PI3K y BMP<sup>18,20-25</sup> (fig. 1). Las alteraciones de la de-

licada regulación en esta interacción pueden iniciar tumores intestinales. La invasión y las metástasis ocurren cuando se añaden alteraciones genéticas a las CMC, que adquieren capacidad migratoria, o al añadirse activaciones ambientales del proceso embrionario como la transición epitelio-mesénquima (TEM)<sup>9,10</sup>.

## Iniciación y crecimiento tumoral

La falta de regulación de las CM contribuye al desarrollo del cáncer. Las bases que apoyan el origen de los tumores en CM son:

- Las CMI tienen un recambio lento y larga longevidad en comparación con las células del epitelio intestinal. Esto les permite acumular alteraciones genéticas críticas.
- Las mutaciones más frecuentes en el CC ocurren en genes reguladores de las CMI: las mutaciones de *APC* aumentan la vía de señalización Wnt.
- Los CC y sus metástasis son heterogéneos y muestran varios estadios de diferenciación en un mismo tumor, acorde con un origen en una CM.
- El concepto de CMC, desarrollado en neoplasias hematológicas, se está aceptando para carcinomas sólidos, incluido el CC.

El gen supresor tumoral *APC* es un regulador negativo de la vía Wnt, con mutaciones germinales en la poliposis adenomatosa familiar (PAF)<sup>26,27</sup>. Las mutaciones de *APC* alteran la regulación de las CMI. La cascada Wnt estimula la expresión y proliferación de genes asociados, como *c-myc* y *cidlina D1*, que junto con la señalización de Notch regula el cambio de CMI a células progenitoras amplificadoras del tránsito<sup>28,29</sup>. En la PAF hay criptas aberrantes, asimétricas o aumento de fisión de criptas<sup>30</sup>. Los adenomas tienen áreas inmaduras similares a las zonas amplificadoras de tránsito de la zona inferior de la cripta. Hay una expansión de células proliferativas que expresan beta-catenina nuclear, que normalmente se ve en las CMI de la base de la cripta y que refleja la activación de la cascada Wnt. En el CC también se alteran otras vías que afectan las CMI. El 40% de CC tienen la vía PI3K activada, con disminución de la función de *PTEN*<sup>21</sup>. El síndrome de Cowden se asocia a mutaciones de *PTEN* y a pólipos hamartomatosos intestinales. La inhibición de la vía BMP se asocia a formación de criptas de novo y poliposis juvenil en ratones. El bloqueo de la cascada Notch induce diferenciación de células mucinosas y crecimiento atenuado de adenomas en ratones con mutación en *APC*<sup>18</sup>.

## Progresión a carcinoma invasivo y metástasis

La vía Wnt está implicada en la tumorigénesis intestinal y en el CC. La mayoría de CC tiene alteraciones genéticas en alguno de los componentes de la vía, sobre todo pérdida de función de *APC* o mutaciones activadoras de beta-catenina. La alteración de la vía Wnt no sólo dispara los estadios iniciales de la carcinogénesis intestinal, sino que también in-

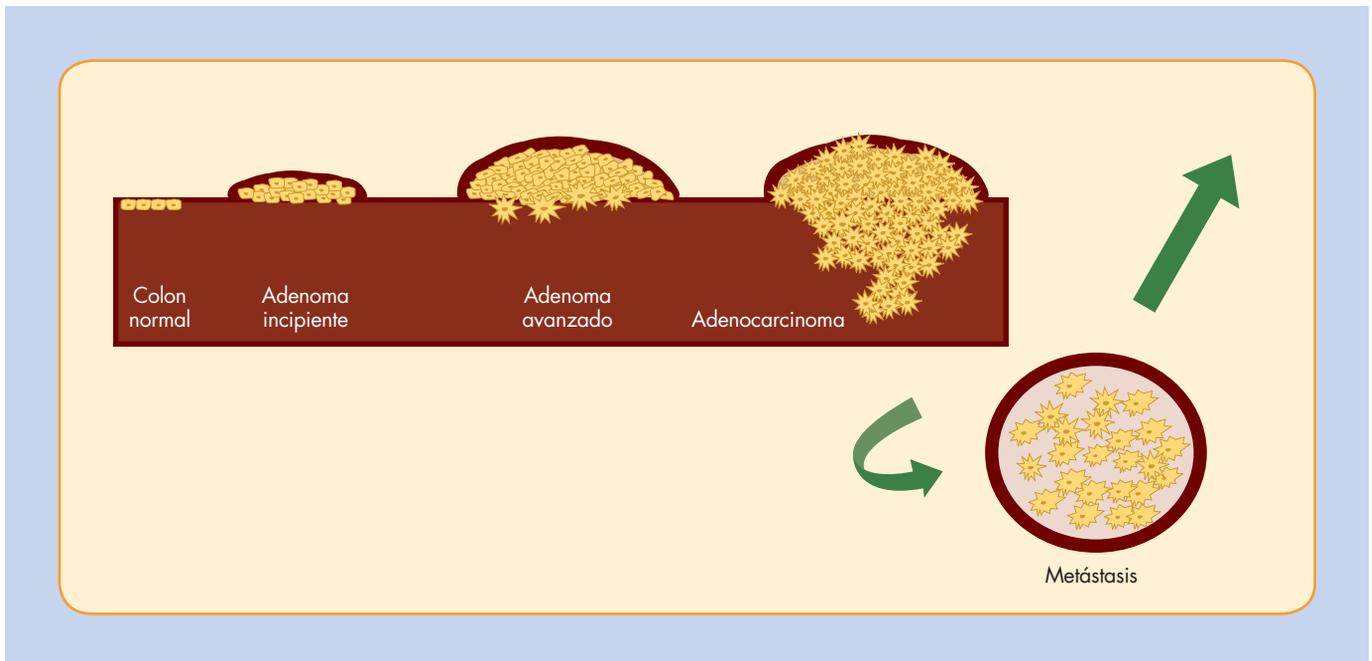
fluye en la progresión tumoral hacia carcinoma invasivo y metástasis<sup>28,29</sup>. En el CC se acumula beta-catenina nuclear en las células tumorales indiferenciadas del frente invasivo. En las zonas diferenciadas del tumor y en las metástasis se observa expresión de beta-catenina de membrana<sup>31</sup>. La expresión de E-cadherina tiene un patrón inverso, con pérdida en el frente invasivo y ganancia en las metástasis. Estos cambios indican que en el frente invasivo las células sufren una transición epitelio-mesénquima y una posterior retransición mesénquima-epitelio en las metástasis<sup>32-34</sup>. Las células mesenquimales participan activamente en este proceso. En este fenómeno está implicada la vía de señalización Wnt que, además de regular las células madre y el desarrollo, es mediadora de la TEM durante la gastrulación<sup>35</sup>. La vía Wnt regula distintas funciones según los estímulos o alteraciones. Las mutaciones iniciadoras de *APC* o beta-catenina activan débilmente la vía Wnt y alteran la regulación normal de CMI. Al añadirse mutaciones somáticas de *KRAS* o iniciadores ambientales, estimulan la acumulación de beta-catenina y la vía Wnt activa otros procesos asociados, como la TEM. Estas observaciones originaron el modelo de la célula madre cancerígena migratoria, con características de CM, ciclos largos, beta-catenina nuclear, capacidad de diseminación y de reiniciar los programas de crecimiento, y diferenciación de CM en el sitio de metástasis<sup>36</sup> (fig. 2). Además los activadores de EMT como FoxC2, pueden dar propiedades de CM a las células epiteliales.

Las CM del CC expresan CD133 (PROM1), un marcador con potencial iniciador tumoral/células madre cancerígenas en varios tipos de tumores (neural, próstata, renal, hepatocelular)<sup>1,37</sup>. Los potenciales marcadores de selección de CMC colorrectales son CD44, EpCAM en células iniciadoras<sup>21</sup> y CD166, que es un marcador de CM mesenquimal, pero cuya función directa en las CMC se desconoce<sup>8</sup>. Hay muchos marcadores de CM que no marcan las células madre cancerígenas, sino que están unidos a sus funciones. Un buen candidato como marcador de CMC es *Lgr5* (*GRP49*)<sup>6,7</sup>, aunque su papel como marcador de CMC en el CC ha sido cuestionado por Shmelkov et al<sup>38</sup>, que demostraron que la expresión de CD133 no está limitada a las CM y que tanto las células de CC metastático positivas como negativas para CD133 pueden iniciar tumores. La expresión de CMC y su papel en los distintos tumores todavía se desconoce<sup>39</sup>.

Hay evidencias de que las CMC de colon podrían ser heterogéneas. Las CMC de pacientes con síndrome de Lynch, PAF o CC esporádico podrían tener distintas alteraciones en las principales vías de señalización, resultando en características clínicas distintas, como la resistencia a fármacos, potencial metastático y progresión de la enfermedad.

## Conclusiones

La alteración de la regulación de las vías de control y, en consecuencia, de las CM ha llevado a la identificación de las CMC. Se describieron inicialmente en los tumores hematopoyéticos, pero ahora se han descubierto en muchos tumores sólidos, incluidos el cerebro, la mama, el páncreas y el cáncer de colon. Los rasgos fundamentales de las CM son: autorrenovación por división asimétrica, proliferación y diferenciación hacia todos



**Figura 2.** Concepto de célula madre cancerígena migratoria. Las células madre cancerígenas normales están en la base de la cripta (colon normal) y expresan beta-catenina nuclear. Las células madre cancerígenas estables están en los adenomas incipientes. La transformación maligna ocurre cuando se induce la transición epitelio-mesénquima en las células tumorales, que junto con señales estromales adquieren capacidad migratoria en adenomas avanzados. Las células madre cancerígenas del adenocarcinoma y de las metástasis tienen capacidad migratoria, proliferan y se dividen de forma asimétrica haciendo crecer el tumor o invaden vasos y migran antes de una nueva división, originando una metástasis. Adaptada de Brabletz et al.

los fenotipos posibles y resistencia a la apoptosis. La vía Wnt es el regulador más potente de las CMI. Wnt es la unión entre la conocida biología de las CMI y el cáncer intestinal. Existe un intercambio constante entre las células estromales y epiteliales a través de vías adicionales que tienen un papel importante en la especificación de las CMI y en el control de la morfogénesis y diferenciación intestinal.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Ricci Vitiani L, Pagliuca A, Palio E, Zauner A, De Maria R. Colon cancer stem cells. *Gut*. 2008;57:538-48.
- O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, Dick JE. A human colon cancer cell capable of initiating tumor growth in immunodeficient mice. *Nature*. 2007;445:106-10.
- Zhu L, Gibson P, Currie DS, Tong Y, Richardson RJ, Bayazitov IT, et al. Prominin 1 marks intestinal stem cells that are susceptible to neoplastic transformation. *Nature*. 2009;457:603-7.
- Yen TH, Wright Na. The gastrointestinal tract stem cell niche. *Stem Cell Rev*. 2006;2:203-12.
- Brabletz S, Schmalhofer O, Brabletz T. Gastrointestinal stem cells in development and cancer. *J Pathol*. 2009;217:307-17.
- Barker N, Clevers H. Tracking down the stem cells of the intestine: strategies to identify adult stem cells. *Gastroenterology*. 2007;133:1755-60.
- Barker N, Van Es JH, Kuipers J, Kujala P, Van den Born M, Cozijnsen M, et al. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5. *Nature*. 2007;449:1003-7.
- Dalerba P, Dylla SJ, Park IK, Liu R, Wang X, Cho RW, et al. Phenotypic characterization of human colorectal cancer stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:10158-63.
- Scadden DT. The stem-cell niche as an entity of action. *Nature*. 2006;441:1075-9.
- Li L, Neaves WB. Normal stem cells and cancer stem cells: the niche matters. *Cancer Res*. 2006;66:4553-7.
- Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126:663-76.
- Alison Mr, Islam S, Lim S. Stem cells in liver regeneration, fibrosis and cancer: the good, the bad and the ugly. *J Pathol*. 2009;217:282-9.
- Sangiorgi E, Capecchi MR. Bmi1 is expressed in vivo in intestinal stem cells. *Nat Genet*. 2008;40:915-20.
- Gonzalez C. Spindle orientation, asymmetric division and tumor suppression in Drosophila stem cells. *Nat Rev Genet*. 2007;8:462-72.
- Basto R, Brunk K, Vinadogrova T, Peel N, Franz A, Khodjakov A, et al. Centrosome amplification can initiate tumorigenesis in flies. *Cell*. 2008;133:1032-42.
- Castellanos E, Domínguez P, Gonzalez C. Centrosome dysfunction in Drosophila neural stem cells causes tumors that are not due to genome instability. *Curr Biol*. 2008;18:1209-14.
- Marshman E, Booth C, Potten CS. The intestinal epithelial stem cell. *Bioessays*. 2002;24:91-8.
- Riccio O, Van Gijn ME, Bezdek AC, Pellegrinet L, Van Es JH, Zimmer-Strobl U, et al. Loss of intestinal crypt progenitor cells owing to inactivation of both Notch 1 and Notch 2 is accompanied by depression of CDK inhibitors p27Kip1 and p57Kip2. *EMBO Rep*. 2008;9:377-83.
- Scoville DH, Sato T, He XC, Li L. Current view: intestinal stem cells and signalling. *Gastroenterology*. 2008;134:849-64.
- Cully M, You H, Levine AJ, Mak TW. Beyond PTEN mutations: the PI3K pathway as an integrator of multiple inputs during tumorigenesis. *Nat Rev Cancer*. 2006;6:184-92.
- Parsons DW, Wang TL, Samuels Y, Bardelly A, Cummins JM, DeLong L, et al. Colorectal cancer: mutations in a signalling pathway. *Nature*. 2005;436:792.
- Kim S, Domon-Dell C, Wang Q, Chung DH, Di Cristofano A, Pandolfi PP, et al. PTEN and TNF $\alpha$  regulation of the intestinal-specific Cdx-2 homeobox gene through a PI3K, PKB/Akt, and NF- $\kappa$ B-dependent pathway. *Gastroenterology*. 2002;123:1163-78.
- Von Bubnoff A, Cho KW. Intracellular BMP signalling regulation in vertebrates: pathway or network? *Dev Biol*. 2001;239:1-14.
- Ban den Brink GR. Hedgehog signalling in development and homeostasis of the gastrointestinal tract. *Physiol Rev*. 2007;87:1343-75.
- He XC, Zhang J, Tong WG, Tawfik O, Ross J, Scoville DH, et al. BMP signalling inhibits intestinal stem cell self-renewal through suppression of Wnt-b-catenin signalling. *Nat Genet*. 2004;36:1117-21.
- Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albersten H, et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell*. 1991;66:589-600.
- Kinzler KW, Nilbert MC, Su LK, Vogelstein B, Bryan TM, Levy DB, et al. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science*. 1991;253:661-5.

28. Fodde R, Brabletz T. Wnt/b-catenin signalling in cancer stemness and malignant behaviour. *Curr Opin Cell Biol.* 2007;19:1-9.
29. Gregorieff A, Clevers H. Wnt signalling pathway. *J Cell Sci.* 2000;113:3545.
30. Brittan M, Wright NA. Gastrointestinal stem cells. *J Pathol.* 2002;197:492-509.
31. Brabletz T, Jung A, Hermann K, Gunther K, Hohenberger W, Kirchner T. Nuclear overexpression of the oncoprotein  $\beta$ -catenin in colorectal cancer is localized predominantly at the invasion front. *Pathol Res Pract.* 1998;194:701-4.
32. Brabletz T, Jung A, Reu S, Porzner M, Hlubek F, Kunz-Schughart L, et al. Variable  $\beta$ -catenin expression in colorectal cancer indicates a tumor progression driven by the tumor environment. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:10356-61.
33. Conacci-Sorrell M, Simcha I, Ben-Yedidia T, Blechman J, Savanger P, Ben-Xe'ev A. Autoregulation of E-cadherin expression by cadherin-cadherin interactions: the roles of  $\beta$ -catenin signalling, Slug, and MAPK. *J Cell Biol.* 2003;163:847-57.
34. Brabletz T, Hlubek F, Spaderna S, Schmalhofer O, Hiendlmeyer E, Jung A, et al. Invasion and metastasis in colorectal cancer: epithelial-mesenchymal transition, mesenchymal-epithelial transition, mesenchymal-epithelial transition, stem cells and b-catenin. *Cells Tissues Organs.* 2005;179:56-65.
35. Hlubek F, Jung A, Kotzot N, Kirchner T, Brabletz T. Expression of the invasion factor laminin  $\gamma$ -2 in colorectal carcinomas is regulated by  $\beta$ -catenin. *Cancer Res.* 2001;61:8089-93.
36. Brabletz T, Jung A, Spaderna S, Hlubek F, Kirchner T. Opinion: migrating cancer stem cells – an integrated concept of malignant tumor progression. *Nat Rev Cancer.* 2005;5:744-9.
37. Zhang M, Rosen JM. Stem cells in the etiology and treatment of cancer. *Curr Opin Genet Dev.* 2006;16:60-4.
38. Shmelkov SV, Butler JM, Hooper AT, Hormigo A, Kushner J, Milde T, et al. CD133 expression is not restricted to stem cells, and both CD133 and CD133 metastatic colon cancer cells initiate tumors. *J Clin Invest.* 2008;118:2111-20.
39. Clarke MF, Dick JE, Dirks PB, Eaves CJ, Jamieson CH, Jones DL, et al. Cancer stem cells – perspectives on current status and future directions: AACR workshop on cancer stem cells. *Cancer Res.* 2006;66:9339-44.

## Bibliografía recomendada

**Brabletz A, Shmalhofer O, Brabletz T. Gastrointestinal stem cells in development and cancer. *J Pathol.* 2009;217:307-17.**

*En esta revisión sobre las células madre intestinales, los autores profundizan en las vías reguladoras principales y en su localización. Vinculan la célula madre cancerígena con la tumorigénesis gastrointestinal y la progresión tumoral. Profundizan en los factores propios de las células madre y su relación con las células mesenquimales en el nicho de células madre. La alteración de este equilibrio puede iniciar tumores intestinales.*

**Barker N, Van Es JH, Kuipers J, Kujala P, Van den Born M, Cozijnsen M, et al. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene *Lgr5*. *Nature.* 2007;449:1003-7.**

*En este estudio se propone el receptor *Lgr5* (Gpr49) como un marcador de células madre de intestino delgado y colon.*

**Lin EH, Jiang Y, Deng Y, Lapsiwala R, Lin T, Blau CA. Cancer stem cells, endothelial progenitors, and mesenchymal stem cells: "Seed and Soil" theory revisited. *Gastrointest Cancer Res.* 2008;2:169-74.**

*Los autores proponen un modelo de tumorigénesis integral que incluye la interdependencia de los tres compartimientos de*

*células madre, las células madre cancerígenas, los progenitores endoteliales circulantes y las células madre mesenquimales.*

**Ricci Vitiani L, Pagliuca A, Palio E, Zauner A, De Maria R. Colon cancer stem cells. *Gut.* 2008;57:538-48.**

*Los autores revisan la biología de las células madre y los factores que contribuyen al desarrollo del carcinoma de colon. Exponen primero los conocimientos de las células madre cancerígenas y su dinámica en el desarrollo del tumor, y posteriormente discuten la importancia en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de colon.*

**Scadden DT. The stem-cell niche as an entity of action. *Nature.* 2006;441:1075-9.**

*Las poblaciones de células madre están localizadas en regiones anatómicas específicas o "nichos", que regulan su participación en la generación tisular, mantenimiento y reparación. Es una unidad fisiológica que integra señales que median la respuesta equilibrada de las células madre a las necesidades del organismo. La alteración funcional del nicho puede originar patologías.*