



Universidad Nacional Autónoma de México

Instituto de Fisiología Celular

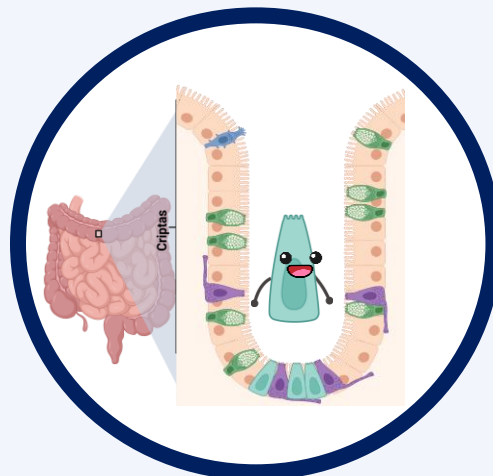
Monografía

Células Troncales del Colon: De la Fisiología a la Patología

Itzel G. Ramírez-Moreno^{1, *}, Christian D. Meza-Juárez¹, Enrique Oropeza-Martínez², Ángeles C. Tecalco-Cruz², J. Adolfo García-Sáinz¹, Martha Robles-Flores^{3, *} y Marina Macías-Silva^{1, *}.

¹Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México 04510, México. ²Programa en Ciencias Genómicas, Universidad Autónoma de la Ciudad de México. Ciudad de México, 03100, México. ³Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, 04510, México.

*E-mail: itzramirez@ifc.unam.mx; rmartina@unam.mx; mmaciass@ifc.unam.mx



Células Troncales del Colon: De la Fisiología a la Patología

Células Troncales del Colon: De la Fisiología a la Patología © 2025 por Itzel G. Ramírez-Moreno, Universidad Nacional Autónoma de México, Avenida Universidad 3000, Ciudad Universitaria, Coyoacán, 04510, Ciudad de México. Esta obra tiene licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Internacional. Para ver una copia de esta licencia, visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Agradecimientos: La elaboración de este material fue apoyada por el proyecto grupal No. IV200325: “Impacto del microambiente tumoral y de la comunicación a través de microvesículas en la generación de quimiorresistencia en cáncer de colon: mecanismos y firmas moleculares asociados a la generación de células hiper-resistentes a tratamiento”, del PAPIIT/DGAPA/UNAM (MRF, JAGS, MMS). Itzel G. Ramírez-Moreno está apoyada por una beca posdoctoral de la SECIHTI. Christian D. Meza-Juárez está apoyado por una beca de la SECIHTI, para realizar sus estudios de doctorado en el posgrado de Ciencias Bioquímicas de la UNAM. Enrique Oropeza-Martínez está apoyado por una beca de la SECIHTI, para realizar sus estudios de maestría en el posgrado de Ciencias Genómicas de la UACM. Agradecemos el apoyo del Ing. Juan Manuel Barbosa Castillo de la Unidad de Cómputo del IFC, UNAM.

ÍNDICE

Lista de abreviaturas	3
Glosario	4
INTRODUCCIÓN	7
I. Epitelio Intestinal del Colon	8
II. Células Troncales Intestinales	10
III. El Cáncer Colorrectal	12
IV. Microambiente Tumoral	13
V. Células Troncales Cancerosas	16
VI. Conclusiones	19
VII. Perspectivas	20
VIII. Referencias Bibliográficas	21



Palabras clave

- Colon
 - Cáncer Colorrectal
 - Células Troncales Cancerosas
-

Lista de abreviaturas

- **ALDH**: Aldehído deshidrogenasa
- **CCR1**: Receptor de quimiocinas C-C tipo 1, (*C-C chemokine receptor type 1*)
- **CD**: grupo de diferenciación (*Cluster of Differentiation*)
- **CD24**: grupo de diferenciación 24, (*Cluster of Differentiation 24*), también conocido como antígeno termoestable CD24
- **CD26**: grupo de diferenciación 26, (*Cluster of Differentiation 26*), también conocida como dipeptidil peptidasa IV o DPP-IV
- **CD29**: grupo de diferenciación 29, (*Cluster of Differentiation 29*), también conocida como integrina β -1
- **CD34**: grupo de diferenciación 34, (*Cluster of Differentiation 34*)
- **CD44**: grupo de diferenciación 44, (*Cluster of Differentiation 44*)
- **CD49f**: grupo de diferenciación 49f, (*Cluster of Differentiation 49f*), también conocido como integrina α 6
- **CD117**: grupo de diferenciación 117, (*Cluster of Differentiation 117*), también conocido como c-KIT. Receptor cinasa de tirosina (RTK, *Receptor Tyrosine Kinase*)
- **CD133**: grupo de diferenciación 133, (*Cluster of Differentiation 133*), también conocido como prominina-1
- **CD166**: grupo de diferenciación 166, (*Cluster of Differentiation 166*), también conocido como ALCAM (*Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule*)
- **CD200**: grupo de diferenciación 200, (*Cluster of Differentiation 200*)
- **CD206**: grupo de diferenciación 206, (*Cluster of Differentiation 206*), también conocido como receptor de manosa
- **CRC**: cáncer colorrectal, (*Colorectal Cancer*)
- **CSCs**: células troncales cancerosas, (*Cancer Stem Cells*)
- **EpCAM**: molécula de adhesión de células epiteliales
- **HIFs**: factores transcripcionales inducidos por hipoxia, (*Hypoxia-Inducible Factors*)
- **ISCs**: células troncales intestinales, (*Intestinal Stem Cells*)
- **KRAS**: homólogo del oncogén viral del sarcoma de rata Kirsten, (*Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog*)

- **LGR5:** receptor 5 acoplado a proteínas G con repeticiones ricas en leucina, (*Leucine-rich repeat containing G protein-coupled receptor 5*)
- **MDSC:** células supresoras derivadas de mieloide (*Myeloid-Derived Suppressor Cells*)
- **TME:** microambiente tumoral, (*Tumor Microenvironment*)
- **NANOG:** factor de transcripción nuclear esencial para mantener la pluripotencia y la autorrenovación de células troncales
- **OCT4:** factor de transcripción 4 de unión a octámero, (*Octamer-binding transcription factor 4*)
- **SOX2:** Caja 2 del gen SRY (región determinante del sexo Y), (*SRY (sex-determining region Y)-box 2*)
- **TGF- β :** factor de crecimiento transformante β , (*Transforming growth factor β*)
- **TP53:** gen que codifica a la proteína p53
- **Apoptosis:** tipo de muerte celular programada por el que atraviesan las células dañadas. La célula se autodestruye de forma ordenada (sin causar inflamación)

[Ir al índice](#)

Glosario

- **Autorrenovación:** proceso por el cual las células troncales pueden dividirse y renovarse a sí mismas, manteniendo el 100% de sus características en al menos una célula hija y manteniendo su capacidad de diferenciación.
- **Carcinoma:** tipo de cáncer que empieza en el epitelio, como, por ejemplo, en la piel o en los tejidos que revisten o cubren los órganos internos.
- **Células troncales:** células indiferenciadas caracterizadas por su capacidad de autorrenovarse indefinidamente y por su alta capacidad de diferenciarse para generar uno o más tipos celulares especializados que desempeñan funciones específicas en el organismo.
- **Células troncales cancerosas:** sub-población de células cancerosas dentro de un tumor con la capacidad de autorrenovarse y son consideradas células iniciadoras de tumores, por lo que pueden dar origen al resto de las células que conforman un tumor. Se les atribuye el ser responsables de la metástasis y la recurrencia tumoral.
- **Células troncales pluripotentes:** células troncales con capacidad de diferenciarse a cualquier tipo de célula del organismo, pero no forman tejidos extraembrionarios.
- **Células troncales multipotentes:** células troncales que tienen la capacidad de diferenciarse en varios tipos de células especializadas, dentro del linaje de una capa germinal específica o de un tejido.

- **Células cancerosas quimiorresistentes:** células que no responden a los tratamientos de quimioterapia, lo que provoca el fracaso del tratamiento y posibles recurrencias.
- **Citocina:** molécula de señalización secretada por células del sistema inmune y otras células que regulan procesos como la inflamación, el crecimiento y la diferenciación celular.
- **Criptas intestinales:** invaginaciones tubulares en el revestimiento del intestino delgado y grueso que cumplen funciones esenciales para la regeneración del epitelio intestinal, la secreción de moco y la protección del tejido intestinal.
- **Displasia:** presencia de células anormales y/o desorganizadas en un tejido u órgano.
- **División celular asimétrica:** una célula troncal se divide en dos células con destinos distintos: por un lado, se produce una célula con el total de las características de la célula de origen, y por otro, una con la capacidad de diferenciarse hacia otro tipo de célula especializada.
- **Dormancia:** estado de latencia fisiológica en el que el crecimiento y desarrollo de un organismo o sus células se suspenden temporalmente.
- **Fenotipo:** características físicas observables de un organismo, o una célula.
- **Hipoxia tumoral:** baja concentración de oxígeno dentro de un tumor, por lo general menor o igual al 3% de O₂.
- **Homeostasis intestinal:** estado de equilibrio y adecuado funcionamiento del intestino.
- **Microambiente tumoral:** conjunto de células tanto cancerosas como no cancerosas (por ejemplo, fibroblastos y células inmunes), matriz extracelular y moléculas de señalización que rodean y sostienen a un tumor.
- **Microbiota intestinal:** conjunto de billones de microorganismos que residen en el tracto digestivo, principalmente en el colon, participan en la digestión de alimentos y en la síntesis de vitaminas.
- **Metástasis:** Proceso mediante el cual las células cancerosas migran desde el tumor primario, viajan a través del sistema circulatorio o linfático y forman tumores en otros órganos o tejidos.
- **Mutaciones genéticas:** cambios que alteran la secuencia de nucleótidos del DNA de una célula. Puede afectar a un gen o un segmento de DNA, alterando la expresión de las proteínas que codifica.
- **Mutaciones oncogénicas:** alteraciones genéticas que convierten genes normales (llamados protooncogenes) en oncogenes.
- **Multipotencia celular:** característica de una célula troncal que le permite diferenciarse en varios tipos de células dentro de un rango limitado de linajes celulares.

- **MYC:** familia de protooncogenes compuesta por varios miembros (L-myc, N-myc y c-myc).
- **Normoxia:** condición en la que las células o tejidos reciben una cantidad normal y suficiente de oxígeno para mantener sus funciones fisiológicas.
- **N-cadherina:** proteína transmembranal que promueve la adhesión celular.
- **Oncogén:** gen que sufrió una mutación y que tiene el potencial de causar cáncer.
- **Péptidos antimicrobianos:** moléculas que forman parte del sistema inmune innato. Constituyen una barrera bioquímica que evita que integrantes de la microbiota intestinal tengan un contacto estrecho con células del epitelio intestinal.
- **Plasticidad celular:** capacidad de las células para alterar su fenotipo y función en respuesta a señales ambientales o a cambios en su microambiente.
- **Polarización fenotípica:** proceso mediante el cual una célula adquiere un fenotipo determinado en respuesta a señales del entorno.
- **Quimiocinas:** familia de citocinas quimioatrayentes, que al actuar sobre receptores membranales en las células del sistema inmune favorecen su movilización hacia zonas donde se necesita una respuesta, como sitios de infección, inflamación o lesión.
- **Quimioterapia:** tipo de tratamiento médico contra el cáncer que se basa en la utilización de fármacos dirigidos contra células que se dividen rápidamente, afectando principalmente a las células tumorales.
- **Regeneración intestinal:** Proceso de restauración de las partes dañadas o perdidas del intestino a su estado original.
- **Reincidencia tumoral:** reaparición del cáncer después de un período de tratamiento en el que se consideró no detectable.
- **Snail:** represor transcripcional de dedos de zinc.
- **Twist:** familia de factores de transcripción altamente conservados con hélice-bucle hélice (bHLH).
- **Vesícula extracelular:** pequeñas estructuras delimitadas por membrana que son liberadas por las células al medio extracelular y que transportan proteínas, lípidos y material genético, facilitando la comunicación entre células.
- **Vías de señalización celular:** activación secuencial de proteínas en respuesta a la estimulación de receptores membranales por señales provenientes del medio extracelular, con la finalidad de regular procesos como proliferación, diferenciación, metabolismo, supervivencia y muerte celular.
- **Vimentina:** proteína del citoesqueleto que se encuentra en las células de origen mesenquimal.
- **Zeb1:** factor de transcripción de la familia ZEB.

[Ir al índice](#)

Células Troncales del Colon: De la Fisiología a la Patología

INTRODUCCIÓN

Las células troncales son una población de células indiferenciadas que, en respuesta a diferentes señales bioquímicas percibidas en el entorno en el que residen, tienen la capacidad de diferenciarse hacia distintos tipos de células especializadas. De acuerdo a su origen, las células troncales pueden dividirse en células troncales adultas y células troncales embrionarias. Las células troncales embrionarias son pluripotentes, lo que quiere decir que son capaces de diferenciarse hacia cualquier tipo de célula del organismo. Por otro lado, las células troncales adultas, también conocidas como células troncales órgano-específicas, son multipotentes, ya que únicamente se diferencian hacia los tipos celulares que conforman el tejido donde residen. Dentro del colon o intestino grueso, residen las células troncales intestinales (ISCs, del inglés *Intestinal Stem Cells*) multipotentes, las cuales tienen la capacidad de diferenciarse a cualquiera de las células especializadas que conforman las criptas epiteliales del intestino, para inducir su regeneración. Las ISCs son las principales células responsables para sustentar la homeostasis y el adecuado funcionamiento del epitelio intestinal. Además de sus características de multipotencia, las ISCs pueden autorrenovarse, lo que quiere decir que pueden generar más ISCs para preservar esta población celular. Las células del epitelio intestinal se renuevan constantemente a expensas de las células troncales, ya que, al dividirse asimétricamente, las ISCs originan una célula troncal y otra célula que puede proliferar y diferenciarse para dar origen al resto de las células que conforman el epitelio. Las funciones de las ISCs y su capacidad de autorrenovación y diferenciación hacia células especializadas son gobernadas por el encendido y apagado de vías de señalización celular específicas, entre las que destacan la vía de Wnt/ β -catenina y la vía del factor de crecimiento transformante β (TGF- β , del inglés *Transforming Growth Factor β*). Por lo tanto, el mantenimiento de un equilibrio entre la proliferación, la diferenciación y la muerte celular o la apoptosis en el epitelio se regula de manera precisa por éstas vías de señalización. Cuando los mecanismos de regulación fallan y hay un desequilibrio en éstas y otras vías de señalización, se altera la actividad de las ISCs, así como del resto

de las células que conforman el epitelio intestinal, favoreciendo el desarrollo de padecimientos y enfermedades intestinales, entre los que destaca el cáncer colorrectal (CRC, del inglés *Colorectal Cancer*). En particular, evidencia reciente muestra que, en algunos casos, el origen del CRC puede deberse a la transformación de las ISC's que se convierten en células troncales cancerosas (CSC's, del inglés *Cancer Stem Cells*), un fenotipo de células cancerosas altamente maligno, que apoya tanto la progresión del crecimiento de los tumores como su capacidad de resistencia a tratamientos convencionales como la quimioterapia. De esta forma, las ISC's constituyen una población celular sumamente importante, ya que además de orquestar el proceso de recambio celular para la regeneración intestinal, debido a su alta tasa de división celular y proliferación continua, tienden a incrementar la probabilidad de acumular mutaciones genéticas progresivas que desestabilizan su función y conllevan al desarrollo de CRC. Por lo tanto, comprender a detalle cómo funcionan las ISC's y dilucidar los mecanismos moleculares y vías de señalización que favorecen su transformación hacia CSC's podría permitir la caracterización de posibles blancos terapéuticos para evitar el desarrollo y progresión del CRC, el cual es considerado uno de los tipos de cáncer más comunes en el mundo (1-2 millones de casos diagnosticados al año) y uno de los más agresivos y letales en el ser humano.

[Ir al índice](#)

I. Epitelio Intestinal del Colon

El colon o intestino grueso forma parte del aparato digestivo, recibe el material no digerido de los alimentos que proviene del intestino delgado, y sus funciones principales incluyen: 1) la absorción de agua y electrolitos de los alimentos, que fueron parcialmente digeridos en el intestino delgado, 2) el mantenimiento del equilibrio de la microbiota intestinal que se encarga de fermentar el material no digerido (la fibra), llevando a la formación de ácidos grasos de cadena corta y de algunas vitaminas, y 3) el participar en la formación y el almacenamiento temporal de las heces (o desechos), las cuales se transportan al recto para su evacuación.

El colon tiene una longitud aproximada de 1.5 m y se divide en varias partes: 1) Ciego, 2) Colon ascendente, 3) Colon transversal, 4) Colon descendente, y 5) Colon sigmoideo, terminando en el recto. El tejido epitelial del colon posee una arquitectura bien definida, caracterizada por la formación de invaginaciones tubulares del epitelio intestinal denominadas criptas, también llamadas criptas de Lieberkühn o glándulas intestinales, (véase la figura 1). La disposición espacial del epitelio del colon genera una gran superficie, que le permite una absorción eficiente de los electrolitos y del agua, presentes en la luz intestinal.

El epitelio del colon está constituido por cuatro tipos principales de células especializadas:

1) **Células enteroendocrinas:** se encargan de producir varias hormonas y péptidos reguladores que favorecen la motilidad intestinal y la comunicación entre el intestino y el sistema nervioso.

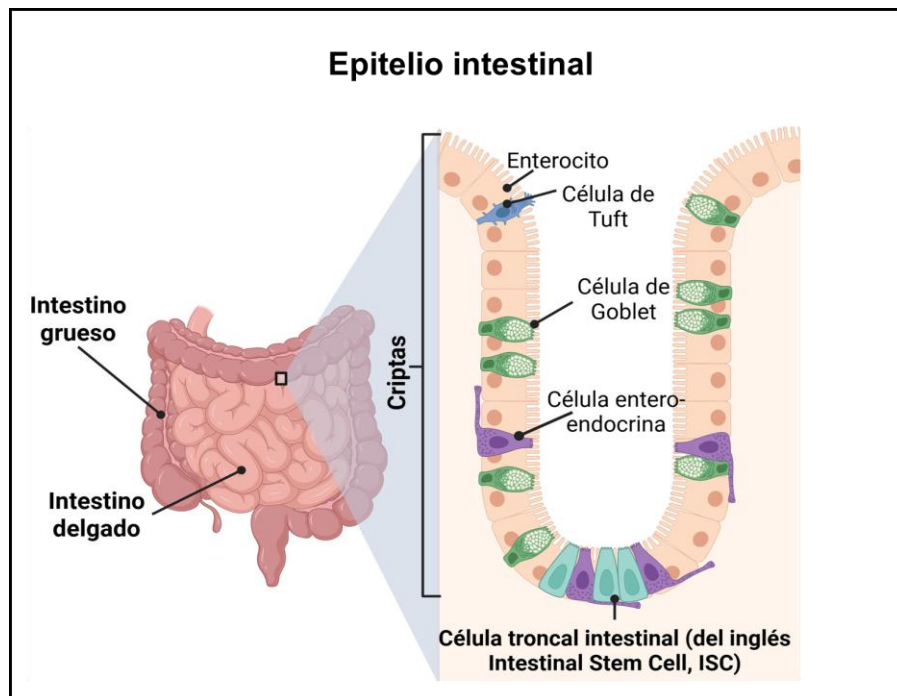


Figura 1. Epitelio intestinal del colon. Se muestran el intestino delgado e intestino grueso, así como la estructura característica de las criptas epiteliales del colon y las diferentes células que las constituyen, incluyendo a las ISC. *Fuente: elaboración propia.*

2) **Células caliciformes o células de Goblet:** son fundamentales para mantener la integridad del epitelio y prevenir la inflamación. Estas células se especializan en la formación de una capa protectora sobre el epitelio intestinal que actúa como barrera frente a los microorganismos que forman parte de la microbiota intestinal. Dicha capa protectora está constituida por moco, el cual ayuda a la lubricación epitelial para el adecuado tránsito del contenido fecal y, adicionalmente, protege a las células epiteliales del daño mecánico y químico.

3) **Células Tuft:** constituyen una población de células quimiosensoriales especializadas en la detección de señales químicas, provenientes del lumen intestinal. Participan en la modulación de respuestas inmunitarias y en la coordinación de mecanismos defensivos

frente a infecciones parasitarias o bacterianas, actuando como intermediarias entre el epitelio y el sistema inmune.

4) **Enterocitos:** su función principal es la absorción de agua, electrolitos y sales biliares, contribuyendo al equilibrio hídrico del organismo. Constituyen una barrera física que impide la entrada de patógenos y toxinas, al regular el paso de sustancias hacia la circulación.

Los cuatro tipos de células especializadas del colon se generan a partir de la diferenciación de células muy particulares, denominadas células troncales intestinales o ISCs. En general, las células troncales son células no diferenciadas, capaces de dar origen a más células troncales o a células progenitoras que se pueden diferenciar a los distintos fenotipos de células especializadas en cada tejido. Las ISCs son muy importantes porque modulan el proceso de regeneración intestinal, que ocurre a través del recambio celular dentro de las criptas, cada 4 a 5 días (Hageman et al., 2020), y sus características serán descritas en detalle en la sección II.

Las células que se encuentran dispuestas a lo largo de las criptas del colon tienen una posición jerárquica peculiar: las ISCs se encuentran en el fondo de las criptas, mientras que su progenie, es decir, los diferentes tipos de células especializadas del colon, se desplazan y ubican en la parte superior de las criptas al término de su diferenciación y maduración (Barker, 2014).

En términos generales, las ISCs son una población de células troncales esenciales para el adecuado funcionamiento intestinal y para el recambio del epitelio intestinal.

[Ir al índice](#)

II. Células Troncales Intestinales

Las ISCs se caracterizan por experimentar una división celular asimétrica. En este tipo de división celular, la célula troncal intestinal da origen a dos células hijas con destinos distintos; por un lado, una de las células hijas inicia un proceso de diferenciación hacia alguno de los tipos de células intestinales especializadas (multipotencia celular), requeridos para orquestar la regeneración del epitelio intestinal y, por otro lado, la división celular asimétrica da origen a una célula troncal hija con características parentales, que sirve para mantener la población de ISCs (proceso de autorrenovación) (Choi & Augenlicht, 2024; Barker, 2014), (véase la figura 2). El destino de las ISCs hacia un fenotipo troncal o hacia una célula especializada es gobernado por el encendido y apagado de vías de señalización específicas, entre las que destacan la vía de Wnt/ β -catenina y la vía de la familia del TGF- β . La ruta Wnt/ β -catenina mantiene el

fenotipo troncal de las ISCs, mientras que la vía de la familia del TGF- β regula la diferenciación de las ISCs en las diferentes estirpes celulares. De tal manera que, la coordinación adecuada de estas vías de señalización dirige y mantiene la homeostasis intestinal. La interacción entre éstas y otras vías, como la vía de Notch y la vía de las proteínas formadoras de hueso o BMPs (del inglés *Bone Morphogenetic Proteins*), asegura el equilibrio entre los procesos de proliferación, diferenciación y homeostasis tisular, indispensable para la función normal del intestino grueso (Choi & Augenlicht, 2024).

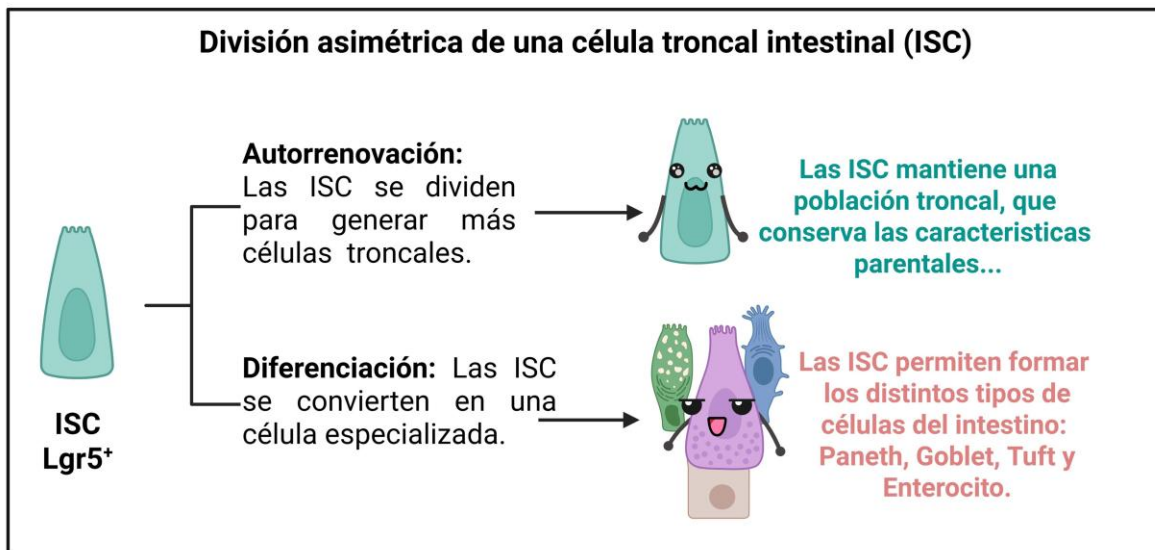


Figura 2. División asimétrica. La ISC se divide y da origen a una célula troncal con características parentales y a una célula progenitora que se diferenciará en células especializadas como enterocitos, Goblet y Tuft. *Fuente: elaboración propia.*

La población de ISCs puede ser identificada por la expresión de proteínas consideradas marcadores distintivos de troncalidad, (véase la tabla 1). En particular, en las ISCs destaca la expresión del receptor LGR5 (del inglés *Leucine-rich repeat-containing G protein-coupled Receptor 5*) (Hageman et al., 2020; Barker, 2014), el cual está implicado en el control del balance entre la autorrenovación y la diferenciación de las ISCs que expresan altos niveles de LGR5, denominadas ISCs-LGR5⁺.

La literatura indica que, una alteración en las vías de señalización de Wnt/ β -catenina y/o en la vía del TGF- β , en las células ISCs-LGR5⁺, perturba el adecuado funcionamiento intestinal y favorece el desarrollo de enfermedades gastrointestinales, como la enfermedad inflamatoria intestinal y el CRC (Kopenhaver et al., 2021; Shi et al., 2024; Fasano et al., 2024).

Tabla 1. Marcadores distintivos de troncalidad	
▪ Marcadores para células similares a células troncales	CD133, CD44, CD34 y CD24
▪ Marcadores de pluripotencia	OCT3/4, NANOG, SOX2 y MYC
▪ Marcadores de células con alta capacidad de invasividad	Vimentina, N-cadherina, Snail, Twist, Zeb1.
▪ Marcadores de resistencia a fármacos	Aldehído deshidrogenasa (ALDH) y transportadores ABC
(Karami Fath et al., 2022; Dalerba et al., 2007)	

[Ir al índice](#)

III. El Cáncer Colorrectal

El cáncer colorrectal (CRC) es un carcinoma del intestino grueso y del recto (Xi & Xu, 2021), caracterizado por la proliferación anormal de células que conforman el epitelio intestinal. El origen y el progreso de esta patología se debe a que las células intestinales acumulan una serie de mutaciones genéticas progresivas que afectan la función de diversos genes, a través de un proceso denominado “secuencia adenoma-carcinoma” (Kim et al., 2025), (véase la figura 3). El gen APC (del inglés *Adenomatous polyposis coli*) es un importante supresor tumoral que regula el crecimiento y la proliferación celular, principalmente al actuar como modulador negativo de la vía Wnt/ β -catenina. La mutación más temprana detectable en el CRC ocurre en el gen APC, lo que no solamente conduce a una proliferación epitelial excesiva y a la formación de pólipos adenomatosos pequeños (Aghabozorgi et al., 2019), sino que favorece que, al expresarse el gen Axina 2, la célula pueda saltarse la reparación del genoma en la fase G2 del ciclo celular, favoreciendo la progresión a mitosis, y favoreciendo entonces también la posibilidad de acumular mutaciones. Entre las mutaciones que se favorecen está la del oncogén KRAS (del inglés *Kirsten Rat Sarcoma Virus*), que confieren mecanismos de resistencia a la apoptosis y una elevada proliferación celular que conlleva a la formación de adenomas avanzados, los cuales son cúmulos de células que miden más de 1 cm de longitud y conllevan a la aparición de displasia intestinal, que hace referencia a la presencia de células anormales que promueven una desorganización del tejido epitelial con una alta posibilidad de evolucionar a cáncer. Finalmente, la pérdida de la expresión del supresor tumoral TP53 (del inglés *Tumor Protein p53*) y la pérdida de la expresión de Smad4, un gen que codifica para un factor transcripcional que forman parte de la vía de señalización canónica del TGF- β , promueven la acumulación de células genéticamente inestables y favorecen la

progresión del adenoma hacia carcinoma, con la posibilidad de hacer metástasis hacia otros tejidos (CRC avanzado), (Kim et al., 2025).

Por lo tanto, las vías de señalización Wnt y TGF- β , encargadas de sostener la homeostasis intestinal, se encuentran afectadas en el CRC (Korkut et al., 2018). En particular, la pérdida de la expresión de Smad4 afecta el adecuado funcionamiento de la vía del TGF- β y se ha reportado que la pérdida de Smad4 hace que las células tumorales evadan la apoptosis y presenten una desregulación del ciclo celular (Popat & Houlston, 2005). Asimismo, la pérdida de Smad4 favorece la expresión de la quimiocina CCL15 y contribuye al reclutamiento de las células inmunes MDSC (del inglés *Myeloid-Derived Suppressor Cells*) que expresan a CCR1 (del inglés *C-C Chemokine Receptor 1*), denominadas MDSC-CCR1⁺, y en consecuencia se favorece el crecimiento tumoral (Inamoto et al., 2016). Por otro lado, la activación aberrante de la vía de señalización canónica de Wnt/ β -catenina representa un sello distintivo en más del 90% de los cánceres de colon y como se mencionó en el párrafo anterior, la mutación en el gene APC de esta vía es uno de los eventos moleculares más tempranos para el desarrollo del CRC (Lara-Salas et al., 2023).

De acuerdo al origen de las alteraciones genéticas, el CRC se clasifica en: 1) CRC esporádico (70%); 2) CRC familiar (25%); y 3) CRC hereditario (5-10%) (Cruz-Bustillo Clarens, 2004). Esta patología es considerada como uno de los tipos de cáncer más comunes en el mundo (1-2 millones de casos diagnosticados al año) y uno de los más agresivos y letales en el ser humano. Su incidencia aumenta por los malos hábitos alimenticios y por un estilo de vida sedentario (Lara-Salas et al., 2023). El CRC es el segundo cáncer más común diagnosticado en mujeres y el tercero en hombres; en las mujeres, la incidencia y la mortalidad son aproximadamente un 25% más bajas que en los hombres (Dekker et al., 2019).

En conjunto, la desregulación de las vías de señalización de Wnt y de TGF- β es una de las características predominantes en el CRC, asimismo el desarrollo y la progresión de esta enfermedad depende de la integración de éstas y otras señales percibidas dentro del microambiente tumoral (TME) (véase la sección IV).

[Ir al índice](#)

IV. Microambiente Tumoral

En los tumores, se denomina microambiente tumoral (TME, del inglés *Tumor Microenvironment*) al ambiente biológico formado tanto por células sanas, tales como fibroblastos, células endoteliales y células del sistema inmune (linfocitos, macrófagos,

células NK, etc.), como por células cancerosas (Anderson & Simon, 2020), incluidas las células troncales cancerosas o CSCs (véase la sección VI). Dentro del TME, las células establecen redes de comunicación, a través del enriquecimiento que se presenta de diversas citocinas y vesículas extracelulares derivadas principalmente de las células tumorales (Segura-Villalobos et al., 2022). Se conoce que estas redes de comunicación determinan la heterogeneidad de los componentes del TME, primordialmente favoreciendo una plasticidad fenotípica tanto en las células del sistema inmune, como en las células cancerosas, como por ejemplo la adquisición de un fenotipo similar al de células troncales y así generar a la CSCs.

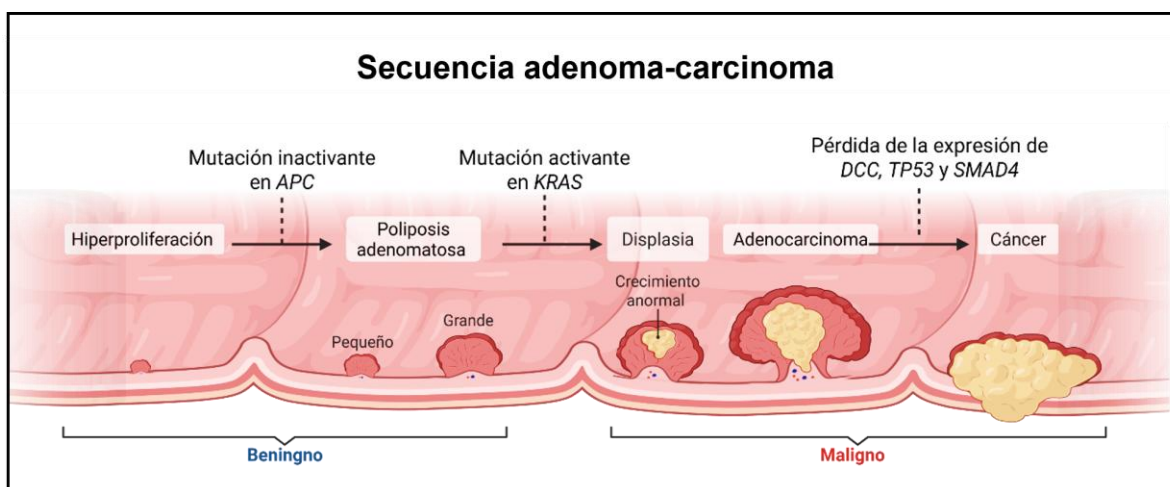


Figura 3. Secuencia adenoma-carcinoma. Se muestra una serie de mutaciones en genes clave para la formación de pólipos adenomatosos tempranos y su evolución hacia adenocarcinoma. *Fuente: elaboración propia.*

La plasticidad fenotípica se refiere al proceso mediante el cual las células adoptan características fenotípicas (expresión de marcadores de superficie) y funcionales (secreción de citocinas) distintas a las que tenían originalmente, a través de diferentes señales percibidas en el TME. Evidencia creciente demuestra que las mismas células tumorales secretan mediadores que instruyen al resto de las células del TME para ejercer funciones a favor de la progresión del tumor. Por ejemplo, las células cancerosas favorecen la polarización o diferenciación de las células inmunes hacia un fenotipo pro-tumoral (por ejemplo, los macrófagos M2), para generar un ambiente enriquecido con factores que inhiben la respuesta anti-tumoral. Adicionalmente, las células tumorales secretan un perfil de citocinas que apoyan el desarrollo del tumor, entre estos mediadores se encuentran los miembros de las familias Wnt y TGF- β . El enriquecimiento del TME con la citocina TGF- β favorece la entrada de las células cancerosas a un estado de dormancia o ciclo lento (quiescente) y a una reprogramación metabólica implicada en la evasión de la efectividad de fármacos anti-neoplásicos, como el 5-Fluorouracilo (5-FU) y el ciplastino. Por lo tanto, la activación de

la vía del TGF- β en el TME ha sido asociada con el surgimiento y expansión de células cancerosas quimiorresistentes.

Por otra parte, el bajo suministro de oxígeno o hipoxia (que corresponde a concentraciones menores del 3% de O_2), es una condición habitual que caracteriza a los tumores sólidos, como el CRC (Rainho et al., 2021). De tal manera que, las células que conforman el tumor se exponen a gradientes diferenciales de oxígeno, en donde las células de la capa externa, o periferia tumoral, perciben mayor cantidad de oxígeno y nutrientes, por lo que son más proliferativas, mientras que las células ubicadas en el centro del tumor, se encuentran en zonas hipóxicas, en donde la cantidad de oxígeno y nutrientes está comprometido y presentan características quiescentes.

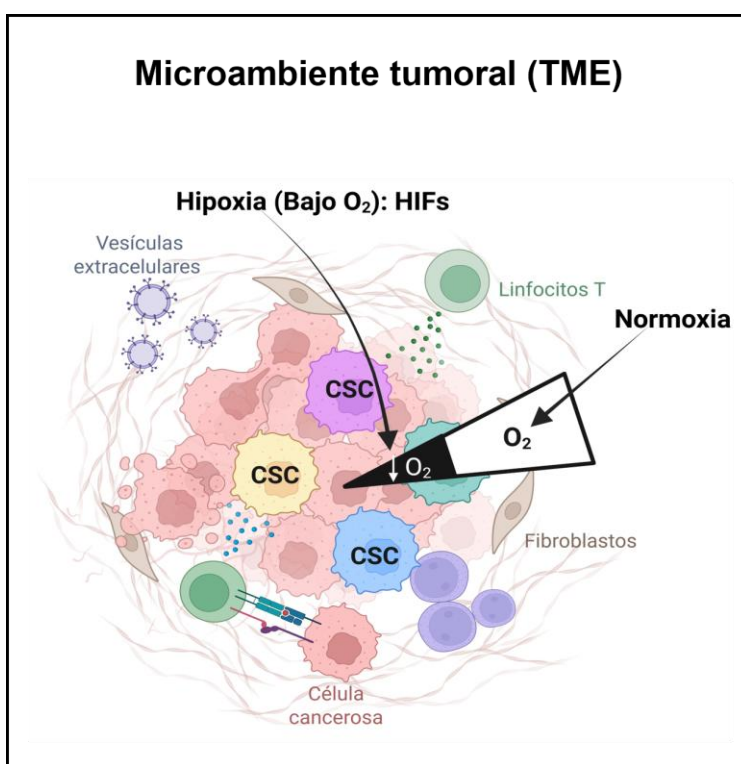


Figura 4. Microambiente tumoral (TME). Se muestran las diferentes células que conforman el TME (linfocitos y fibroblastos) y la gran cantidad de citocinas y vesículas extracelulares que generan redes de comunicación entre las células del TME. Se destaca la presencia de células troncales cancerosas (CSCs) y otras características distintivas de los tumores sólidos, como la hipoxia tumoral. *Fuente: elaboración propia.*

Uno de los principales sensores de los cambios en la concentración de O_2 en las células son los factores transcripcionales inducidos por hipoxia o HIFs (del inglés *Hypoxia-Inducible Factors*) (Semenza, 2012), los cuales están constituidos por dos subunidades: α y β . En mamíferos existen tres genes que codifican a las subunidades α : HIF-1 α , 2 α y 3 α . En el CRC, HIF-3 α promueve la supervivencia de las células

malignas y favorece su proliferación (Lopez-Mejia et al., 2025). Adicionalmente, se ha demostrado que las células malignas sobre-expresan a los HIFs de manera independiente de O₂, debido a la mutación y activación constitutiva de vías de señalización oncogénicas (Santoyo-Ramos et al., 2014). Por otra parte, HIF-1α y HIF-2α están involucrados en los mecanismos de resistencia a radioterapia y quimioterapia en varios tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de colon (Saint-Martin et al., 2019). En términos generales, los HIFs no solo permiten lidiar con la hipoxia, sino que activan genes que confieren ventajas de supervivencia a las células tumorales y favorecen un fenotipo maligno (Semenza, 2012; Wigerup et al., 2016; Martin et al., 2017). Finalmente, las CSCs representan una subpoblación de células presentes en el TME y su estudio en el desarrollo del CRC ha tomado gran relevancia, recientemente (véase la sección V).

[Ir al índice](#)

V. Células Troncales Cancerosas

La teoría tradicional para el desarrollo del cáncer sugiere que esta enfermedad se origina a partir de una célula somática diferenciada que expresa un cúmulo de mutaciones genéticas que favorecen una proliferación celular descontrolada. Particularmente en el CRC, se ha considerado que la acumulación de mutaciones genéticas y la desregulación funcional específica de las ISC_s, localizadas en la base de las criptas del colon, origina la población de CSC, resultando, probablemente, en el factor más importante que determina la inducción de los cambios neoplásicos que conducen al CRC (Kopenhaver et al., 2021). A pesar de que el término de CSC fue acuñado desde hace varios años, en la actualidad el estudio de esta población celular ha tomado gran relevancia en la investigación de tumores sólidos, como el CRC, colocando a dichas células como un prometedor blanco terapéutico (Martínez-Pérez et al., 2024). A continuación, se mencionan las principales características que distinguen a las CSCs (Loh & Ma, 2024), (véase la figura 5):

- Son células formadoras de tumores o iniciadoras pro-tumorales. Se ha demostrado que, cuando estas células son trasplantadas en modelos murinos, son capaces de actuar como semillas para el crecimiento de tumores, sustentando que la población de CSCs posee un alto potencial tumorigénico.
- Son células multipotentes. A diferencia de las células tumorales tradicionales, las CSCs poseen una alta plasticidad fenotípica y características multipotenciales que les permiten diferenciarse a múltiples fenotipos celulares. Por ejemplo,

similar a las ISC's en tejidos sanos, las células de CRC humano tienen la capacidad de generar todos los tipos de células que conforman las criptas del colon.

- Son capaces de autorrenovarse, garantizando su prevalencia dentro del TME.
- Son células que adquieren características fenotípicas de tipo mesenquimal, lo que les permite migrar y hacer metástasis hacia otros órganos, principalmente hacia el hígado y el pulmón.
- Son células resistentes al tratamiento con terapias convencionales, como la radioterapia y la quimioterapia, y a su vez son las responsables de la reincidencia tumoral en varios tipos de cáncer, incluyendo el CRC.
- Son células altamente agresivas, que desarrollan mecanismos de evasión de la respuesta inmunológica anti-tumoral.

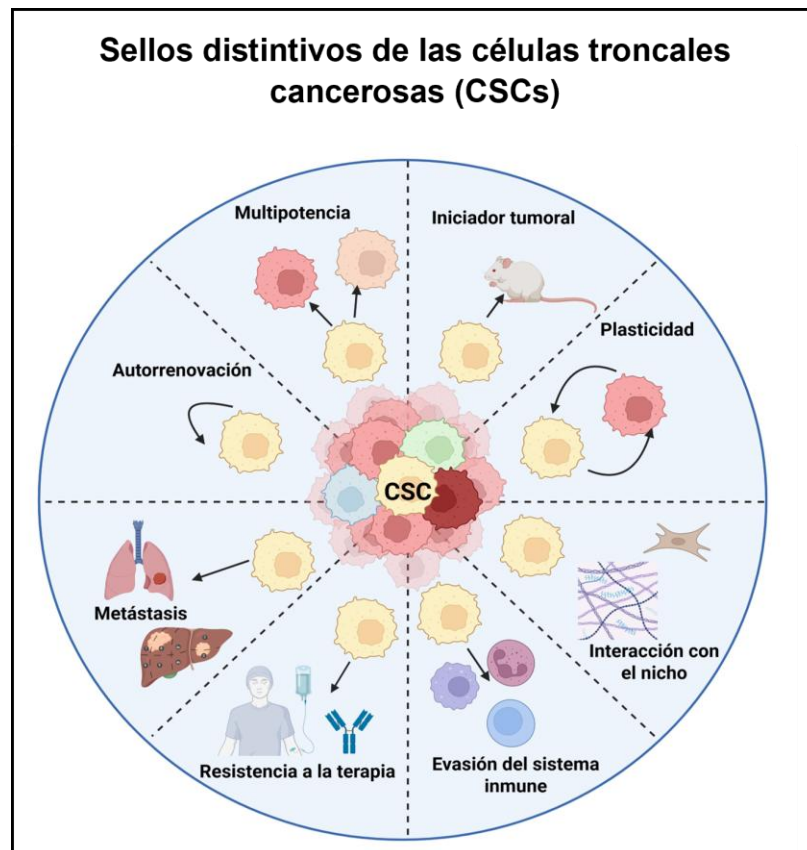


Figura 5: Sellos distintivos de las células troncales cancerosas (CSCs). Se muestran las características distintivas y de malignidad de las células troncales cancerosas, (véase la sección V). Fuente: elaboración propia.

Adicionalmente, varios estudios sustentan que la heterogeneidad de las CSCs es una de las huellas de malignidad más destacadas en varios tipos de cáncer (van Neerven et al., 2016), y en el CRC se han descrito algunos marcadores de membrana que caracterizan a esta población celular (véase la tabla 2).

Tabla 2. Marcadores presentes en las CSCs en CRC
LGR5 ⁺ , CD200 ⁺ , EpCAM ⁺ , CD133 ⁺ , CD166 ⁺ , CD206 ⁺ , CD44 ⁺ , CD49f ⁺ , ALDH ⁺ , CD24 ⁺ , CD26 ⁺ , CD29 ⁺ .
(Karami Fath et al., 2022).

Las distintas poblaciones de CSCs presentes en los tumores, con diferentes patrones de expresión de marcadores de troncalidad y con distintas capacidades de proliferación, son las responsables de la reincidencia tumoral en el CRC (Tape, 2024). Particularmente, la presencia dominante de CSCs, con un ciclo celular lento, es una huella que sustenta un mal pronóstico de supervivencia en múltiples estudios de cohortes de CRC en humanos y una baja respuesta a los tratamientos por quimioterapia (Solé et al., 2022).

Dichos hallazgos indican que el estado de quiescencia/dormancia al que entran las CSCs les permite sobrevivir y adaptarse a condiciones adversas de estrés, como es el tratamiento con quimiofármacos. Dado que la terapia convencional está dirigida para eliminar a las células en activa proliferación, el entrar a quiescencia favorece que las CSCs escapen al tratamiento con agentes tóxicos o con radioterapia. Dentro de los mecanismos moleculares de las CSCs para generar resistencia a quimiofármacos se encuentran: 1) la entrada a la etapa G0 del ciclo celular (dormancia), 2) la sobre-expresión de bombas transportadoras de membrana del tipo ABC (del inglés *ATP-Binding Cassette*), las cuales son proteínas de membrana que utilizan ATP para la expulsión de fármacos quimioterapéuticos del interior celular, 3) una reparación incrementada del DNA, y 4) la resistencia a la apoptosis (Endo & Inoue, 2019; Francescangeli et al., 2023). Por otro lado, se ha descrito que un enriquecimiento del TME con citocinas como el TGF- β y la condición de hipoxia, que prevalece en los tumores del CRC, modulan las características de pluripotencia y troncalidad de las CSCs, favoreciendo la expresión de marcadores de troncalidad, tales como SOX2, OCT4, NANOG, CD44 y CD117. Sin embargo, las señales y las rutas de señalización en el TME que promueven la generación de CSCs en el CRC, no han sido dilucidadas por completo (Yin et al., 2025), y en términos generales, se considera que el inicio y la

progresión de tumores en el CRC toma ventaja de la plasticidad no genética que tienen las ISC's para adquirir el fenotipo maligno característico de una CSC.

[Ir al índice](#)

VI. Conclusiones

- Las ISC's desempeñan un papel crucial tanto en la homeostasis intestinal, como en el desarrollo del CRC (*véase la figura 6*).
- La homeostasis intestinal es orquestada por la activación de cascadas de señalización, entre las que destacan las vías Wnt/ β -catenina y TGF- β : una alta señalización de Wnt en la base de las criptas del colon mantiene la población de ISC's. Por otro lado, en la superficie de las criptas, predomina una alta señalización de TGF- β que promueve la diferenciación hacia células intestinales especializadas, necesarias para el constante recambio intestinal.
- El desarrollo y progresión del CRC es determinado por la activación aberrante de la vía Wnt/ β -catenina y por la integración de señales en el TME, entre las que destacan la presencia de hipoxia y un enriquecimiento con la citocina TGF- β , entre otras señales.
- Las mutaciones en los genes que codifican para varios de los elementos de las vías de señalización de Wnt/ β -catenina y del TGF- β (específicamente en las ISC's), se asocian con el desarrollo y la progresión del CRC.
- La población de CSC's (responsables de la resistencia a tratamientos convencionales antineoplásicos y de la reincidencia tumoral) se origina a partir de la desregulación funcional de las ISC's en el CRC.

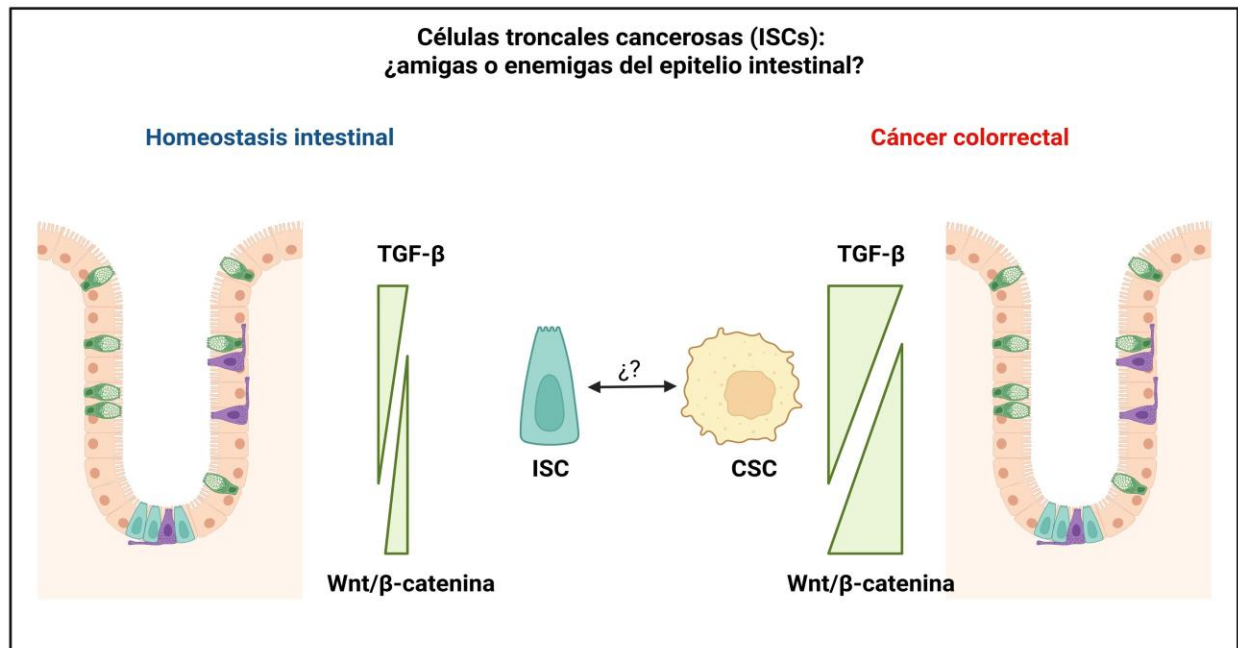


Figura 6. ISCs: amigas o enemigas del epitelio intestinal. Se sugiere que el CRC surge a partir de la transformación de las ISCs hacia células cancerosas, debido a la acumulación de mutaciones genéticas. Se muestran las características y funciones de las ISCs y de las CSCs en la homeostasis intestinal y en el CRC, respectivamente. En homeostasis intestinal prevalece un gradiente de señalización controlado entre las vías de Wnt y TGF- β ; una alta señalización de Wnt en la base de las criptas permite mantener la población de ISCs, mientras que la alta señalización de TGF- β en la parte superior de las criptas sustenta la diferenciación hacia los diferentes tipos de células intestinales especializadas. En el CRC, las vías Wnt y TGF- β se encuentran mutadas, lo que desencadena su activación descontrolada y en conjunto con otras señales del TME, como la hipoxia, originan y sustentan el fenotipo maligno de las células troncales cancerosas (CSCs). *Fuente: elaboración propia.*

[Ir al índice](#)

VII. Perspectivas

Es indispensable continuar investigando la participación de las vías de señalización del TGF- β y Wnt/ β -catenina en el desarrollo del CRC, y en particular, hace falta determinar sus implicaciones en la aparición de la población de CSCs responsables de la resistencia terapéutica y la reincidencia tumoral. Así mismo, hace falta dilucidar los mecanismos moleculares por los que las CSCs integran otras señales provenientes del

TME, como la hipoxia, para fortalecer sus características de malignidad y diseminación tumoral.

Al considerarse a las CSCs como una población altamente agresiva en el desarrollo del cáncer, es necesario encontrar nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a la eliminación específica de esta población celular, o bien, enfocadas en lograr modular su diferenciación, para así eliminar o atenuar su actividad dentro del TME.

Ir al índice

VIII. Referencias Bibliográficas

- Aghabozorgi, A. S., Bahreyni, A., Soleimani, A., Bahrami, A., Khazaei, M., Ferns, G. A., Avan, A., & Hassanian, S. M. (2019). Role of adenomatous polyposis coli (APC) gene mutations in the pathogenesis of colorectal cancer; current status and perspectives. *Biochimie*, 157(961077), 64–71. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2018.11.003>
- Anderson, N. M., & Simon, M. C. (2020). The tumor microenvironment. *Current Biology : CB*, 30(16), R921–R925. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.06.081>
- Barker, N. (2014). Adult intestinal stem cells: critical drivers of epithelial homeostasis and regeneration. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 15(1), 19–33. <https://doi.org/10.1038/nrm3721>
- Choi, J., & Augenlicht, L. H. (2024). Intestinal stem cells: guardians of homeostasis in health and aging amid environmental challenges. *Experimental & Molecular Medicine*, 56(3), 495–500. <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01179-1>
- Cruz-Bustillo Clarens, D. (2004). Molecular genetics of colorectal cancer. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*, 96(1), 48–59. <https://doi.org/10.4321/s1130-01082004000100007>
- Dalerba, P., Dylla, S. J., Park, I. K., Liu, R., Wang, X., Cho, R. W., Hoey, T., Gurney, A., Huang, E. H., Simeone, D. M., Shelton, A. A., Parmiani, G., Castelli, C., & Clarke, M. F. (2007). Phenotypic characterization of human colorectal cancer stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(24), 10158–10163. <https://doi.org/10.1073/pnas.0703478104>
- Dekker, E., Tanis, P. J., Vleugels, J. L. A., Kasi, P. M., & Wallace, M. B. (2019). Colorectal cancer. *Lancet (London, England)*, 394(10207), 1467–1480. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32319-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0)

- Endo, H., & Inoue, M. (2019). Dormancy in cancer. *Cancer Science*, 110(2), 474–480. <https://doi.org/10.1111/cas.13917>
- Fasano, M., Pirozzi, M., Miceli, C. C., Cocule, M., Caraglia, M., Boccellino, M., Vitale, P., De Falco, V., Farese, S., Zotta, A., Ciardiello, F., & Addeo, R. (2024). TGF- β Modulated Pathways in Colorectal Cancer: New Potential Therapeutic Opportunities. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(13). <https://doi.org/10.3390/ijms25137400>
- Francescangeli, F., De Angelis, M. L., Rossi, R., Cuccu, A., Giuliani, A., De Maria, R., & Zeuner, A. (2023). Dormancy, stemness, and therapy resistance: interconnected players in cancer evolution. *Cancer Metastasis Reviews*, 42(1), 197–215. <https://doi.org/10.1007/s10555-023-10092-4>
- Hageman, J. H., Heinz, M. C., Kretzschmar, K., van der Vaart, J., Clevers, H., & Snippert, H. J. G. (2020). Intestinal Regeneration: Regulation by the Microenvironment. *Developmental Cell*, 54(4), 435–446. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2020.07.009>
- Inamoto, S., Itatani, Y., Yamamoto, T., Minamiguchi, S., Hirai, H., Iwamoto, M., Hasegawa, S., Taketo, M. M., Sakai, Y., & Kawada, K. (2016). Loss of SMAD4 Promotes Colorectal Cancer Progression by Accumulation of Myeloid-Derived Suppressor Cells through the CCL15-CCR1 Chemokine Axis. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 22(2), 492–501. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0726>
- Karami Fath, M., Ebrahimi, M., Nourbakhsh, E., Zia Hazara, A., Mirzaei, A., Shafieyari, S., Salehi, A., Hoseinzadeh, M., Payandeh, Z., & Barati, G. (2022). PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in cancer stem cells. *Pathology, Research and Practice*, 237(April), 154010. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.154010>
- Kim, L. A., Han, J., Kim, T. Il, Park, J. J., Lee, J. M., Kim, J. K., Park, S., & Lee, H. (2025). Circulating RNA Markers Associated with Adenoma-Carcinoma Sequence in Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(4), 1–14. <https://doi.org/10.3390/ijms26041518>
- Kopenhagen, J., Crutcher, M., Waldman, S. A., & Snook, A. E. (2021). The shifting paradigm of colorectal cancer treatment: a look into emerging cancer stem cell-directed therapeutics to lead the charge toward complete remission. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 21(10), 1335–1345. <https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1929167>
- Korkut, A., Zaidi, S., Kanchi, R. S., Rao, S., Gough, N. R., Schultz, A., Li, X., Lorenzi, P. L., Berger, A. C., Robertson, G., Kwong, L. N., Datto, M., Roszik, J., Ling, S.,

- Ravikumar, V., Manyam, G., Rao, A., Shelley, S., Liu, Y., ... Akbani, R. (2018). A Pan-Cancer Analysis Reveals High-Frequency Genetic Alterations in Mediators of Signaling by the TGF- β Superfamily. *Cell Systems*, 7(4), 422-437.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2018.08.010>
- Lara-Salas, M. A., García-Díaz, P. O., Mendoza-Lara, D. F., Sosa-Garrocho, M., Pérez-Calixto, M. P., Mota-López, A. C., Soldevila, G., Robles-Flores, M., & Macías-Silva, M. (2023). La citocina TGF- β en el cáncer colorrectal: mecanismos de acción y de secreción. *TIP Revista Especializada En Ciencias Químico-Biológicas*, 26, 1–18. <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2023.575>
- Loh, J. J., & Ma, S. (2024). Hallmarks of cancer stemness. *Cell Stem Cell*, 31(5), 617–639. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2024.04.004>
- Lopez-Mejia, A., Moreno-Londoño, A. P., Fonseca Camarillo, G., Yamamoto-Furusho, J. K., Villanueva-Herrero, J. A., de Leon-Rendón, J. L., Castañeda Patlán, M. C., & Robles-Flores, M. (2025). Hypoxia inducible factor 3-alpha promotes a malignant phenotype in colorectal cancer cells. *IUBMB Life*, 77(2), e70007. <https://doi.org/10.1002/iub.70007>
- Martin, A. Saint, Castaneda Patlan, M. C., & Robles Flores, M. (2017). The Role of Hypoxia-Inducible Factors in Cancer Resistance. *Journal of Cell Signaling*, 02(03). <https://doi.org/10.4172/2576-1471.1000154>
- Martínez-Pérez, J., Torrado, C., Domínguez-Cejudo, M. A., & Valladares-Ayerbes, M. (2024). Targeted Treatment against Cancer Stem Cells in Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(11). <https://doi.org/10.3390/ijms25116220>
- Popat, S., & Houlston, R. S. (2005). A systematic review and meta-analysis of the relationship between chromosome 18q genotype, DCC status and colorectal cancer prognosis. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 41(14), 2060–2070. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.04.039>
- Rainho, M. de A., Mencalha, A. L., & Thole, A. A. (2021). Hypoxia effects on cancer stem cell phenotype in colorectal cancer: a mini-review. *Molecular Biology Reports*, 48(11), 7527–7535. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06809-9>
- Saint-Martin, A., Martínez-Ríos, J., Castañeda-Patlán, M. C., Sarabia-Sánchez, M. A., Tejeda-Muñoz, N., Chinney-Herrera, A., Soldevila, G., Benelli, R., Santoyo-Ramos, P., Poggi, A., & Robles-Flores, M. (2019). Functional Interaction of Hypoxia-Inducible Factor 2-Alpha and Autophagy Mediates Drug Resistance in Colon Cancer Cells. *Cancers*, 11(6), 755. <https://doi.org/10.3390/cancers11060755>
- Santoyo-Ramos, P., Likhatcheva, M., García-Zepeda, E. A., Castañeda-Patlán, M. C., &

- Robles-Flores, M. (2014). Hypoxia-inducible factors modulate the stemness and malignancy of colon cancer cells by playing opposite roles in canonical Wnt signaling. *PloS One*, 9(11), e112580. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112580>
- Segura-Villalobos, D., Ramírez-Moreno, I. G., Martínez-Aguilar, M., Ibarra-Sánchez, A., Muñoz-Bello, J. O., Anaya-Rubio, I., Padilla, A., Macías-Silva, M., Lizano, M., & González-Espinosa, C. (2022). Mast Cell–Tumor Interactions: Molecular Mechanisms of Recruitment, Intratumoral Communication and Potential Therapeutic Targets for Tumor Growth. *Cells*, 11(3), 1–38. <https://doi.org/10.3390/cells11030349>
- Semenza, G. L. (2012). Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy. *Trends in Pharmacological Sciences*, 33(4), 207–214. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2012.01.005>
- Shi, G., Li, Y., Shen, H., He, Q., & Zhu, P. (2024). Intestinal stem cells in intestinal homeostasis and colorectal tumorigenesis. *Life Medicine*, 3(5), 1–15. <https://doi.org/10.1093/lifemedi/lnae042>
- Solé, L., Lobo-Jarne, T., Álvarez-Villanueva, D., Alonso-Marañón, J., Guillén, Y., Guix, M., Sangrador, I., Rozalén, C., Vert, A., Barbachano, A., Lop, J., Salido, M., Bellosillo, B., García-Romero, R., Garrido, M., González, J., Martínez-Iniesta, M., López-Arribillaga, E., Salazar, R., ... Espinosa, L. (2022). p53 wild-type colorectal cancer cells that express a fetal gene signature are associated with metastasis and poor prognosis. *Nature Communications*, 13(1), 2866. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30382-9>
- Tape, C. J. (2024). Plastic persists: revival stem cells in colorectal cancer. *Trends in Cancer*, 10(3), 185–195. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2023.11.003>
- van Neerven, S. M., Tieken, M., Vermeulen, L., & Bijlsma, M. F. (2016). Bidirectional interconversion of stem and non-stem cancer cell populations: A reassessment of theoretical models for tumor heterogeneity. *Molecular & Cellular Oncology*, 3(2), e1098791. <https://doi.org/10.1080/23723556.2015.1098791>
- Wigerup, C., Pålman, S., & Bexell, D. (2016). Therapeutic targeting of hypoxia and hypoxia-inducible factors in cancer. *Pharmacology & Therapeutics*, 164, 152–169. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.04.009>
- Xi, Y., & Xu, P. (2021). Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Translational Oncology*, 14(10), 101174. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101174>
- Yin, L., Zhou, S., Zhang, H., Shang, Y., Wu, S., & Jin, T. (2025). Cancer stem cells in personalized therapy: mechanisms, microenvironment crosstalk, and therapeutic

vulnerabilities. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 13(July).
<https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1619597>

Bibliografía adicional recomendada

Berridge, M. J. (2008–). *Cell signalling biology*. Portland Press.
https://portlandpress.com/pages/cell_signalling_biology

Chávez González, M. A., Chimal-Monroy, J., Flores-Figueroa, E., & Lamas, M. (2017). *Células troncales: biología y aplicaciones en biomedicina*. Universidad Nacional Autónoma de México; Instituto de Fisiología Celular; Grañén Porrúa.

García-Sáinz, J. A. (2016). *Hormonas: mensajeros químicos y comunicación celular* (5.^a ed.). Fondo de Cultura Económica.

Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C. A., Krieger, M., Bretscher, A., Ploegh, H., Amon, A., & Martin, K. C. (2016). *Molecular cell biology* (8th ed.). Macmillan Learning.

Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2021). *Lehninger principles of biochemistry* (8th ed.). W. H. Freeman.