

20 DE MARZO DE 2003

## Investigadores identifican las señales que hacen que crezcan los folículos pilosos

La precisa interacción de dos señales químicas engaña a las células troncales para que se conviertan en folículos pilosos, según indica el nuevo trabajo de investigación realizado por los científicos del Instituto Médico Howard Hughes en la Universidad Rockefeller.

La investigación tiene implicancias en la comprensión del crecimiento del pelo y del desarrollo del folículo piloso, y también podría ayudar a explicar la manera en la que se forman distintas estructuras, tales como dientes y pulmones, o la forma en la que se desarrollan algunas formas de cáncer de piel.

---

"Estos estudios abren la posibilidad de que las drogas que activen estos factores naturales promuevan el crecimiento del folículo piloso en lugares deseados, y las drogas inhibitorias prevengan el crecimiento del pelo en lugares indeseados."

— Elaine Fuchs

---

En un artículo publicado en el número del 20 de marzo de 2003, de la revista *Nature*, investigadores conducidos por la investigadora del HHMI, Elaine Fuchs, de la Universidad Rockefeller descubrieron que dos moléculas de señalización, Wnt y noggin, hacen que las células troncales inmaduras comiencen el proceso de formación de folículos pilosos.

Según Fuchs, los estudios realizados en su laboratorio y en otros revelaron la posible participación de Wnt y otras proteínas en las vías de transducción de la señal que activan la formación del folículo piloso. En estudios anteriores, Fuchs y sus colegas produjeron un ratón anormalmente peludo con un gran número de folículos pilosos alterando genéticamente a los animales para producir una forma estabilizada de una proteína llamada beta-catenina. También sabían que la beta-catenina era afectada por la proteína Wnt. Entre

las otras proteínas involucradas en la formación del folículo piloso estaba el factor 1 linfoide potenciador de unión (Lef1, por sus siglas en inglés), que es parte de un complejo de transcripción que controla la actividad génica.

Uno de los aspectos que los científicos han estado intentando comprender sobre el desarrollo de los folículos pilosos, de los brotes dentales, de las glándulas mamarias y de los pulmones es la forma en la que estas diversas vías de transducción funcionan en conjunción, dijo Fuchs.

Los investigadores también tenían evidencias de que un segundo mecanismo, que involucra una molécula de señalización, llamada proteína morfogenética ósea (BMP, por sus siglas en inglés), también era requerida para crear brotes epiteliales áreas de la piel que son las precursoras de los folículos pilosos.

Mediante experimentos utilizando cultivos de células de piel de ratón y piel de ratones embrionarios con varios genes knock-out, los investigadores demostraron que Wnt estabiliza a beta-catenina y aumenta sus concentraciones en la célula troncal diana. En conjunto, noggin inhibe a BMP, llevando a la producción de Lef1. Además, beta-catenina activa a Lef1, que a su vez regula por disminución al gen para la proteína E-caderina. E-caderina es importante en la adhesión celular. La reducción en los niveles de E-caderina activa la reducción de estructuras de adherencia celular, llamadas uniones adherentes, proceso importante para iniciar la formación del brote epitelial.

A diferencia de los experimentos anteriores, en los cuales alteramos genéticamente a los animales, en estos experimentos, hemos alterado a las células troncales utilizando factores externos que la piel produce normalmente, dijo Fuchs. Al hacerlo, hemos podido obtener las respuestas iniciales que tienen lugar durante el desarrollo de los folículos pilosos.

El otro avance importante es que ahora comprendemos la forma en la que Wnt y la inhibición de la vía de señalización de BMP trabajan conjuntamente regulando este complejo de factores de transcripción. El descubrimiento ayuda a comprender la forma en la que las señales funcionan simultáneamente para activar un evento particular, en este caso, un factor de transcripción.

Los resultados también sugieren cómo interactúan diversas clases de células para producir brotes epiteliales, dijo Fuchs. Estas señales probablemente provengan de distintas células dentro de la piel, dijo Fuchs. La vía de Wnt probablemente provenga de células epiteliales adyacentes, y la vía de noggin, de células mesenquimales. Pero, funcionan juntas en una sola célula troncal de la piel para producir un factor de transcripción activado. Las células mesenquimales son células embrionarias de la piel sin especializar, a partir de las cuales se desarrollará la dermis.

No se comprendía antes la forma en la que estas vías de transducción de señales se combinaban, y ahora tenemos una idea mucho más clara de por qué necesitan estar allí en el mismo lugar y tiempo en la piel en desarrollo,

dijo Fuchs.

Según Fuchs, los resultados también ayudarán a comprender la forma en la que surgen algunas formas de cáncer de piel. Nuestros estudios sugieren que puede ser malo tener tanto mucha como poca E-caderina, dijo. Sólo se necesita la cantidad correcta de E-caderina para aflojar la adhesión al epitelio de las células troncales, para permitir que se remodelen y que crezcan hacia el interior de la piel para formar el folículo piloso. Es interesante que los investigadores hayan encontrado niveles reducidos de uniones adherentes en carcinomas de células escamosas de la piel. Así que pensamos que nuestros resultados pueden ser relevantes, porque sugieren que si los niveles de E-caderina se reducen demasiado, aún puede tener lugar el crecimiento hacia el interior de la piel, pero desregularizado. Las primeras etapas de la morfogénesis del folículo piloso se asemejan, en cierto grado, a lo que sucede en el desarrollo de la masa de un tumor.

Los estudios en el laboratorio de Fuchs buscan comprender los aspectos fundamentales de la formación del folículo piloso, que podrían sugerir eventualmente nuevas formas para restaurar o inhibir el crecimiento del pelo. Estos estudios abren la posibilidad de que las drogas que activen a estos factores naturales promuevan el crecimiento del folículo piloso en lugares deseados, y las drogas inhibitorias prevengan el crecimiento capilar en lugares indeseados, dijo.

Entre los pasos siguientes de la investigación, dijo Fuchs, se encuentra la comprensión de la forma en la que la maquinaria recientemente descubierta, e involucrada en la formación del brote epitelial, se liga a los pasos posteriores que hacen que broten los folículos maduros que producen el pelo.