

10 DE AGOSTO DE 05

En las profundidades de la piel: Estudios muestran cómo la piel forma capas profundas

Unos investigadores del Instituto Médico Howard Hughes presentan nueva evidencia que hace dejar de lado a viejas teorías sobre la forma en la que la piel puede crear capas de distintos tipos de células mientras que simultáneamente forma una barrera protectora y de autorrenovación continua.

El descubrimiento ayuda a explicar la forma en la que la piel se “estratifica” en distintas capas y podría producir nuevas pistas sobre los procesos básicos por los cuales las células troncales pueden autorreplicarse para producir más células troncales y también pueden madurar y diferenciarse para formar un tejido.

La investigadora del HHMI, Elaine Fuchs y su colega Terry Lechler, en la Universidad de Rockefeller, publicaron sus resultados el 10 de agosto de 2005, en una publicación adelantada en Internet de la revista *Nature*.

"La comprensión de los procesos de divisiones simétricas y asimétricas en células troncales es de gran importancia para el campo de las células troncales. Parece probable que el proceso mecanístico básico que hemos documentado en la célula troncal de la piel embrionaria sea utilizado por otros tejidos y tipos de células, particularmente las células troncales."

- Elaine Fuchs

En su artículo, los investigadores muestran que la piel se estratifica en capas durante un proceso inusual que involucra un tipo de división celular

asimétrica -la división celular es un mecanismo de desarrollo fundamental en el cual una célula madre da lugar a dos células hijas distintas-.

Lechler y Fuchs encontraron que la maquinaria de la célula orienta los husos, que son las máquinas que orquestan la división celular, en una dirección perpendicular al plano de la piel. Esta orientación de los husos le permite a una de las dos células hijas formadas durante la división celular permanecer unida a una estructura promotora de crecimiento llamada membrana basal, mientras que la otra hija es depositada arriba, más cerca a la superficie de la piel.

Los investigadores encontraron que la célula hija que permanecía unida a la membrana basal conserva las características de una célula epidérmica proliferativa mientras que la otra célula hija se diferencia y madura desarrollando células que forman las células epidérmicas externas que protegen la piel. Estas células eventualmente mueren y se descartan, para ser substituidas por nuevas células que surgen de la capa más interna de la epidermis.

Antes del nuevo descubrimiento, la teoría predominante, basada en estudios de cultivos de células epiteliales adultas, era que todas las células de la capa más interna se dividían lateralmente para producir dos células hijas idénticas. En este caso, las capas de células que se diferencian surgirían de la separación espontánea o “delaminación” de algunas células hijas de la membrana basal. Esto no daba muchas pistas sobre el mecanismo de la forma en la que una célula epidérmica pasa de un estado de división y autorrenovación a un estado de diferenciación.

En sus experimentos iniciales, Lechler y Fuchs marcaron fluorescentemente los polos de los husos de la piel de ratón embrionario para monitorear la orientación de los husos durante la mitosis. “Dado que la mitosis tiene lugar durante un período de tiempo relativamente corto, con respecto al ciclo celular, nos centramos en la piel embrionaria, donde muchas más divisiones celulares son necesarias para mantener el índice de crecimiento del animal”, dijo Fuchs. Lechler observó un aumento dramático en las divisiones perpendiculares a medida que la piel embrionaria se desarrollaba formando una estructura de varias capas a partir de una estructura de una sola capa. Casi todas las veces que observó un huso orientado perpendicularmente a la superficie de la piel, fue siempre en una región donde la epidermis se comenzaba a estratificar.

“En base a la teoría de la delaminación, esperábamos que después de que nacieran los ratones, las divisiones volvieran a ser principalmente laterales”, dijo Fuchs. “Pero para nuestra sorpresa, la mayoría de las divisiones seguían siendo perpendiculares, incluso durante el desarrollo postnatal. Las divisiones perpendiculares parecen ser un mecanismo de estratificación importante no sólo en el embrión sino también en el adulto”, dijo.

En la mosca de la fruta, se sabía que el proceso de división celular asimétrica involucraba a un grupo de tres genes: *Bazooka*, *Inscuteable* y *Partner of Inscuteable (PINS)*. Lechler clonó el gen de ratón *Inscuteable* y, utilizando marcadores fluorescentes, mostró que las tres versiones de ratón de estas proteínas aparecen en una medialuna directamente sobre los husos mitóticos que están orientados perpendicularmente a la superficie de la piel. Utilizando otros ratones mutantes, descubrió que la adherencia intercelular, la membrana basal y las integrinas cumplen funciones en el proceso de división celular asimétrica.

“Dado que se sabe que las integrinas se asocian con la membrana basal y con los receptores de factores de crecimiento en la base de la epidermis, la división asimétrica proporciona un mecanismo natural por el cual las moléculas promotoras del crecimiento de la célula troncal epidérmica se enriquecen en la célula hija que queda en la capa más interna, dejando que la célula hija suprabasal se diferencie en las capas estratificadas de la piel”, explica Fuchs. “También sugiere que el mecanismo de divisiones asimétricas que se encuentran en organismos primitivos se ha conservado evolutivamente y es funcional en mamíferos”.

Dijo que estudios adicionales tendrán como objetivo la identificación de otros componentes del mecanismo regulador que le indica a la célula epidérmica cuándo alinear su huso perpendicularmente y cómo utilizar el complejo de proteínas *Inscuteable* para lograrlo.

A pesar de que su descubrimiento del proceso básico de estratificación de la piel no tiene implicaciones clínicas inmediatas, dijo Fuchs, los descubrimientos de estos estudios se podrían aplicar a la división celular asimétrica en células troncales humanas.

“La comprensión de los procesos de divisiones simétricas y asimétricas en células troncales es de gran importancia para el campo de las células troncales”, dijo. “Parece probable que el proceso mecanístico básico que hemos documentado en la célula troncal de la piel embrionaria sea utilizado por otros tejidos y tipos de células, particularmente las células troncales”.