

Las células madre en el proceso de antienvjecimiento cutáneo: el entendimiento de una nueva era

Stem cells in the process of skin anti-aging: Understanding a new era

Cynthia Mendoza¹, Jorge Ocampo Candiani², Osvaldo T. Vázquez-Martínez³

¹ Residente del tercer año de Dermatología.

² Jefe del servicio de Dermatología Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.

³ Coordinador de Cirugía Dermatológica del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.

RESUMEN

El envejecimiento es un proceso complejo que involucra cada célula y órgano del cuerpo humano, lo cual conlleva al deterioro de muchas de sus funciones. El fenómeno de envejecimiento se puede interpretar como signos de senectud en el nivel de las células madre somáticas. Éstas son la fuente para reemplazar las células que se dañan o se pierden durante toda la vida del organismo. Muchas de las condiciones patológicas que afectan al individuo anciano son consecuencia de un desequilibrio entre las células perdidas y la regeneración de los tejidos. Por lo tanto, un organismo vivo es tan viejo como lo sean sus células madre.

PALABRAS CLAVE: células madre adultas, envejecimiento cutáneo.

ABSTRACT

Ageing is a complex process that involves every cell and organ in the body, and leads to the deterioration of many body functions. The ageing phenomena can be interpreted as signs of ageing at the level of somatic stem cells. Adult stem cells are the source for replacing cells damaged or lost during the entire life of an organism. Many of the pathological conditions affecting the elderly are the consequence of an imbalance between cell loss and tissue renewal. Hence, a living organism is as old as its stem cells.

KEYWORDS: Adult stem cells, skin aging.

Introducción

La investigación con células madre (CM) es un concepto cada vez más en boga, y se persigue con la esperanza de lograr importantes avances médicos. Los científicos están tratando de crear terapias para reconstruir o reemplazar las células dañadas con tejidos cultivados a partir de estas células, con el fin de ofrecer esperanzas a personas que sufren de cáncer, diabetes, enfermedades cardiovasculares, lesiones en la médula espinal, y muchos otros trastornos. A la par de estos acontecimientos, la belleza y el deseo perenne de juventud han llevado las investigaciones en células madre hacia el reconocimiento de aquellas que permitan un antienvjecimiento cutáneo sustentable.

El objetivo del presente artículo es brindar una visión general tanto del concepto de las células madre como de los avances en la investigación, los usos en la medicina, y

el papel que juegan dichas células en el envejecimiento cutáneo.

Para entender estas células únicas debemos recordar que se cuenta con células madre adultas y embrionarias, que tienen el fin de desarrollar nuevas formas, y que se las investiga con la finalidad de desarrollar fármacos o compuestos que satisfagan la creciente necesidad de obtener nuevos tejidos y órganos. Además, son una fuente para la investigación y la comprensión de cómo funcionan las bases de nuestro organismo.¹

El concepto de célula madre

Cada célula del cuerpo humano se remonta a un óvulo fertilizado que se originó de su unión con el espermatozoide. Pero nuestro organismo se compone de más de 200 tipos de células distintas. Todos estos tipos de células

CORRESPONDENCIA

Cynthia Mendoza ■ cynthiamr77@hotmail.com
Hospital Universitario, Ave. Francisco. I. Madero y Gonzalitos S/N, Col. Mitras Centro, CP 64460,
Monterrey, NL, México. Tel: (01-81)8348-9846

proceden de un grupo de células madre del embrión temprano. Durante el desarrollo y en la vida adulta, diversos tipos de células madre dan lugar a las células especializadas o diferenciadas que llevan a cabo las funciones específicas del cuerpo, tales como la piel, la sangre, los músculos, y los nervios.^{2,3}

En las últimas dos décadas, los científicos han ido descifrando los procesos mediante los cuales las células madre no especializadas se convierten en los muchos tipos de células especializadas, y la manera extraordinaria de regenerarse a sí mismas, o subespecializarse. Esta propiedad las vuelve muy atractivas dentro del ámbito médico. En la dermatología, por ejemplo, se busca reemplazar las células perdidas o dañadas de la piel, para restablecer sus funciones y revertir el envejecimiento.^{2,4}

Historia

Desde tiempo atrás, los científicos han sabido que ciertos animales pueden regenerar partes faltantes de su cuerpo. Esta cualidad también se observa en la especie humana, ya que nuestro organismo está en constante regeneración de tejidos, como el de la piel y la sangre, por solo citar dos. Esta característica se vio por primera vez en la década de 1950 en experimentos con médula ósea. En dichos ensayos, se identificaron las células regeneradoras de ciertos tejidos. Ya en 1956 se reportó el primer trasplante exitoso de médula ósea. A partir de entonces, se confirmó la existencia de las células madre, con el subsecuente desarrollo de trasplantes de médula ósea, terapia que actualmente se utiliza mucho en el ámbito médico.² Este descubrimiento revolucionó la manera de ver el cuerpo humano y su potencial de regeneración por medio de una fuente de células sanas capaces de crear muchos tipos de células especializadas, dependiendo del ambiente en donde se las colocara.¹

Una vez reconocido el potencial médico de la regeneración a través del éxito de los trasplantes de médula ósea, los investigadores trataron de identificar células similares en el embrión, ya que es bien sabido que son capaces de producir cada linaje de células del cuerpo humano.^{2,3}

Para 1980, la extracción de células madre embrionarias ya era un éxito en especímenes de ratón. A finales de la década de 1980, se obtuvieron células madre adultas en tejido hematopoyético de ratones y se inició su investigación. Para 1992, se empezó a trabajar en humanos y se identificaron células madre en el cerebro. En 1998, el equipo científico de la Universidad de Wisconsin-Madison fue el primero en aislar y mantener vivas células madre embrionarias.^{1,2}

Al inicio de 2001, se obtuvieron células madre embrionarias de ratón por medio de la transferencia nuclear. Esto proporcionó una nueva manera de obtenerlas y así

desarrollar modelos animales para la cura de enfermedades. Un año después de este avance, se lograron obtener células pancreáticas y reemplazarlas en un ratón con diabetes. A partir de ese momento, cada año se han publicado reportes en los que se aíslan células madre para tratar enfermedades como Parkinson y diabetes; para atender problemas cardíacos y procesos de generación de piel, haciendo de estas investigaciones el inicio de una nueva era en la terapéutica médica.^{3,4,5}

Tipos de células madre y fuentes de obtención

Las células madre se encuentran en todos los seres humanos, desde las primeras etapas de su desarrollo hasta el final de la vida. En teoría, todas pueden ser útiles en el ámbito médico. Sin embargo, cada una de ellas tiene características únicas que las hace ideales o no para cada fin en particular. En general, existen dos tipos de células: las de origen embrionario (blastómero o blastocisto), y las de origen adulto. Las primeras pueden derivarse de una etapa muy temprana en el desarrollo humano y tienen el potencial para producir todos los tipos de células del cuerpo. Las adultas se localizan en los tejidos humanos ya desarrollados y se encargan de producir un solo tipo de células especializadas, de acuerdo con el lugar en donde se hallan. Recientemente, los científicos también han identificado células madre en la sangre del cordón umbilical y en la placenta, mismas que pueden dar lugar a los distintos tipos de células sanguíneas.^{1,2,3}

Las células madre embrionarias

Se derivan del blastocisto que es la célula de pre-implantación embrionaria, la cual se desarrolla cinco días después de la fecundación del óvulo. Esta estructura inicial contiene una masa celular que tiene la capacidad de formar un ser humano completo. Lo anterior se debe a su carácter pluripotencial, del cual se derivan todas las células especializadas del organismo en formación.^{1,2}

De aquí los investigadores pueden extraer este material y colocarlo en placas de cultivo nutritivo, dando lugar a células madre embrionarias. Las células madre embrionarias parecen ser más flexibles que las células madre en los adultos, porque tienen el potencial de producir cada tipo de célula en el cuerpo humano. Además, son más fáciles de obtener y mantener.^{4,5}

Obtención de células madre embrionarias

La fertilización *in vitro*

Una de los procesos más importantes para generar este tipo de células es la fertilización *in vitro*, a partir de óvulos

donados. Los óvulos son fertilizados en su totalidad para aumentar el índice de éxito en la producción de blastocistos y, posteriormente, se implantan en el útero de la mujer receptora. Sin embargo, no todos los óvulos fecundados pueden ser implantados, por lo que se almacenan para futuras investigaciones. Esta es la reserva más grande de blastocistos que se podría disponer para la obtención de células madre.^{1,2,3}

La transferencia nuclear

Otra manera de obtener células madre embrionarias es la llamada transferencia nuclear. Esta se basa en la inserción del núcleo de una célula adulta diferenciada en un óvulo donado al cual ya se le ha removido su núcleo original. Este óvulo ahora contiene una nueva información genética, misma que se estimula en un ambiente ideal, formando un blastocisto de células madre embrionaria. Estas células serán entonces las copias de la célula adulta de la que se derivan, pues tienen su ADN nuclear.^{2,3}

Las células madre adultas

Una característica de las células madre es que se encuentran en cada órgano del cuerpo humano rodeadas de millones de células activas especializadas. Su principal función es reponer las que se van perdiendo por programación apoptótica. Está muy bien documentada su existencia en órganos que necesitan un cambio constante de células, como es el caso de la sangre, la piel, el intestino, aparte de lugares insospechados como el cerebro.

Una diferencia fundamental de las células madre adultas y las embrionarias es que las primeras ya son especializadas. Esto significa que las del linaje de las células de la sangre solo darán origen a un mismo tipo; mientras que las células nerviosas solo darán estirpe nerviosa.^{2,3,5}

A pesar de esta cualidad observada en las células madre adultas, en recientes investigaciones se ha visto que algunas pueden tener cierta flexibilidad para producir una amplia gama de células aun perteneciendo a una estirpe diferente. Esto se ha observado en experimentos en los que las células madre sanguíneas de ratón pueden producir células de hígado, músculo, y piel. Sin embargo, esto todavía no se ha probado en células humanas.^{3,4}

Actualmente, los científicos están desarrollando líneas de investigación para encontrar la manera de estimular a estas células y hacerlas más versátiles en su diferenciación. Se ha visto que al colocar una células madre en un ambiente adecuado, con las señales correctas de las células vecinas, se podría llegar a estimularlas de tal manera que se generen las células especializadas deseadas.^{1,3,4}

Utilidad general de las células madre en la medicina

Actualmente, hay experiencia clínica en el trasplante de precursores hematopoyéticos y en el uso de células madre para reparar tejido miocárdico dañado por enfermedad coronaria. En ambas áreas existe una amplia experiencia clínica con resultados reproducibles que han permitido el estudio de la biología de las células madre.^{2,5}

Prácticamente todos los trasplantes hematopoyéticos comienzan con un periodo de acondicionamiento o preparación en el que el paciente recibe altas dosis de quimioterapia y/o radioterapia para tratar su cáncer (generalmente leucemia) y depletar el sistema inmune, lo cual permite el éxito del injerto. El injerto que se usa en ese tipo de trasplante no constituye siquiera 0.01% de las células madre que tiene un organismo adulto. No obstante, en pocas semanas ese injerto es capaz de regenerar toda la función hematopoyética, alcanzando recuentos celulares en médula ósea y sangre periférica absolutamente normales.^{3,4}

Los precursores hematopoyéticos se diferencian en todos los tipos celulares (hematíes, granulocitos, linfocitos, monocitos, plaquetas), recuperando la funcionalidad que tenían antes del trasplante.²

El uso de células madre en la reparación de tejido miocárdico es una de las áreas que más interés ha despertado en la actualidad. Múltiples trabajos han sido publicados o están en desarrollo para establecer y mejorar esta terapia. A pesar del entusiasmo y el esfuerzo dedicados, todavía es un campo incipiente, por lo que tendremos que esperar que se dé una mayor interacción entre los hallazgos básicos y los resultados clínicos.^{2,4,6}

Otra de las aplicaciones clínicas en el desarrollo activo de la ingeniería de células madre es la posibilidad de utilizar su plasticidad para reconstituir tejidos dañados o con procesos degenerativos causados por diversas enfermedades.¹

Las células de la médula ósea pueden anidar y diferenciarse en miocitos. En el modelo de ratón de la distrofia muscular de Duchenne, las células diferenciadas producen factores de transcripción, miogenina y distrofina, lo cual demuestra que las células madre hematopoyéticas de médula ósea son capaces de migrar, anidar, diferenciarse hacia el linaje miogénico, y fusionarse con las miofibrillas en respuesta a un daño químico o genético, lo cual implica la posibilidad de reparación del tejido dañado.^{2,4}

En el sistema nervioso central, estas células anidan y expresan proteínas neuronales que podría ayudar en el padecimiento del Parkinson. Procesos semejantes de diferenciación se han reportado hacia células hepáticas,

neuronas, vasos sanguíneos, músculo esquelético, riñón, pulmón, hueso, y piel.¹⁵

Las células madre embrionarias se diferencian en estructuras que secretan insulina y semejan islotes del páncreas. Esto podría significar un gran avance terapéutico para pacientes con diabetes mellitus tipo I.²

El comportamiento de las células madre en el sistema nervioso central y en el corazón ha permitido plantear la posibilidad de trasplantar estas células en ambos tejidos, para contribuir a la reparación de las lesiones mediante la generación de tejido nuevo.⁴

Parece que la lista de logros médicos que ofrecen las células madre se está expandiendo a un ritmo increíble. El papel de las células madre en la medicina ya es real, pero existe el peligro de exagerar la promesa de los nuevos avances médicos.^{1,2,4}

Como todos los tratamientos médicos y el desarrollo de fármacos, las investigaciones en células madre tienen que pasar por múltiples pruebas, diseños, experimentos y confirmaciones para demostrar que lo que se quiere lograr se ha alcanzado realmente, y que no solo es efectivo, sino también seguro para el uso en humanos. La investigación para desarrollar nuevas opciones terapéuticas es un proceso largo que puede extenderse a lo largo de años, e incluso décadas.^{5,6}

Actualmente, se han investigado y probado 13 líneas de células madre. Esto garantiza la continuidad en los avances médicos, haciendo que el futuro sea promisorio.^{2,3}

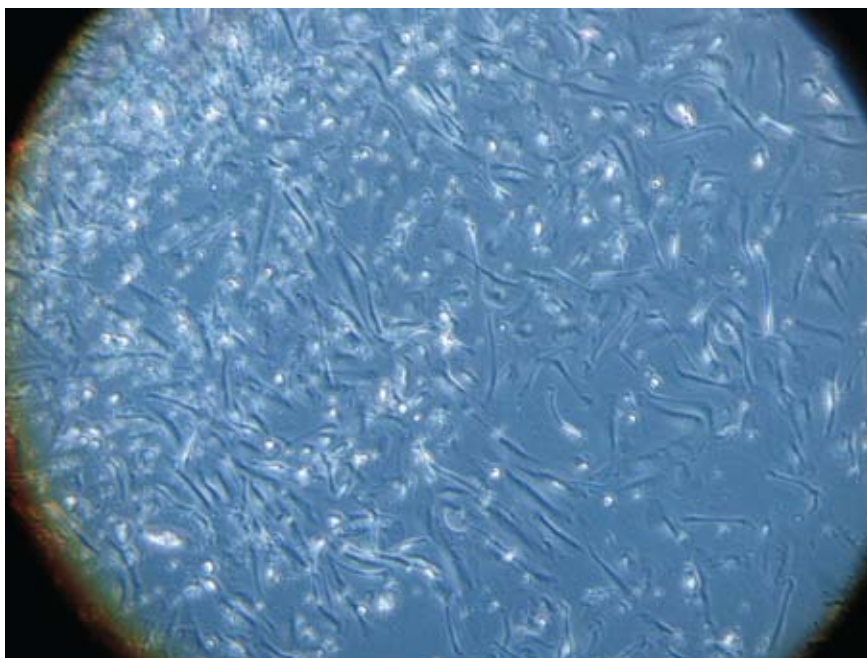
Utilidad en la dermatología: la piel y el proceso de antienvjecimiento

El envejecimiento cutáneo es un fenómeno biológico complejo que consta de dos componentes: el envejecimiento intrínseco, que en gran parte se determina genéticamente; y el envejecimiento extrínseco, causado por la exposición al medio ambiente, sobre todo a los rayos UV. En las áreas expuestas al sol, se superponen estos dos procesos.^{7,8}

El proceso de envejecimiento cutáneo intrínseco se observa en la mayoría de los órganos internos. Se piensa que implica la disminución de la capacidad proliferativa que conduce a la senescencia celular y la actividad de biosíntesis alterada de las células derivadas de la piel.⁸

El envejecimiento extrínseco se denomina más comúnmente fotoenvejecimiento. También implica cambios en la actividad de la biosíntesis celular, pero conduce a la desorganización de la matriz dérmica. Los mecanismos moleculares que subyacen en algunos de estos cambios están empezando a ser descifrados y se discuten en el presente escrito. Cuando se identifican dichos mecanismos, se comprenden mejor los procesos subyacentes del envejecimiento cutáneo para encontrar mejores estrategias para evitar los efectos indeseables de la edad en la apariencia de la piel.^{7,8}

Los investigadores en la materia han evaluado los cambios asociados con la edad en la piel murina. El envejecimiento de la piel trae como resultado los siguientes cambios: adelgazamiento significativo de la dermis, aumento



Fotografía 1. Células madre (CD133) de cultivo.

del grosor hipodérmico, alteración de la arquitectura epidérmica y de su morfología; reducción de la proliferación epidérmica interfolicular, y la pérdida periférica de células inmunes. Sin embargo, ninguno de estos cambios se atribuye directamente a la pérdida de las células madre de la epidermis, ni a un estado alterado de la proliferación de las mismas. Estos hallazgos sugieren que los efectos locales o sistémicos del medio ambiente pueden ser los factores dominantes que regulan el envejecimiento cutáneo, y no las alteraciones intrínsecas propias de las células madre. Por consiguiente, es de suma importancia conocer el funcionamiento y descifrar las señales químicas entre las células madre y el microambiente en donde se desarrollan.^{7,9}

El nicho

El nicho de las células madre de la piel se compone de células del microambiente que permiten mantener la homeostasis del tejido y el desarrollo de estas células. Un diálogo espacio-temporal adecuado se produce entre las células madre y el nicho, a fin de cumplir las demandas de las células diferenciadas.

Las células del nicho proporcionan un refugio del medio ambiente que aísla las células madre de la diferenciación de los estímulos, como la apoptosis, entre otros que pondrían en entredicho las reservas de células madre. El nicho también salvaguarda contra el exceso de producción de células troncales que pueden conducir al cáncer.

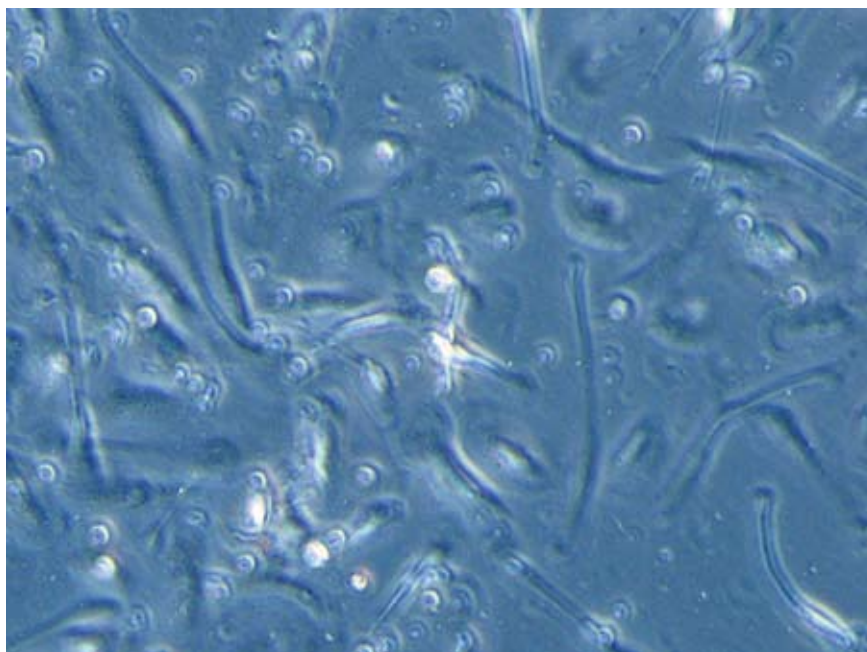
Tómese en cuenta, también, que el mantenimiento de un equilibrio entre quietud y la actividad de células madre es un sello característico de un nicho funcional.

La autorenovación de las células madre podría sufrir un proceso de envejecimiento como consecuencia de factores intrínsecos, tales como daños en el ADN. O bien como consecuencia de factores extrínsecos, como los cambios en sus nichos de apoyo. Una constelación de señales intrínsecas y extrínsecas regula el equilibrio de autorenovación y diferenciación en todas las células madre.^{7,8,10}

El papel de las células madre en el envejecimiento

La disminución del potencial de regeneración del tejido es una característica del envejecimiento, y puede ser debida a cambios relacionados con la edad en el tejido de las células madre específicas de la piel. El número de células madre y la capacidad de autorenovación no necesariamente disminuyen con la edad, más bien su función es la que se modifica. Es decir, la capacidad de producir progenitores y diferenciarlos disminuye con la edad.^{6,7}

A medida que envejecemos, nuestras células madre podrían perder la capacidad replicativa y esto, a su vez, podría reflejar algunos aspectos del envejecimiento. Se ha sugerido que las deficiencias en la reparación del ADN son un mecanismo subyacente. La supresión del desarrollo del gen de la ataxia-telangiectasia y esenciales, relacionados con la Rad3 en ratones adultos, dan como resultado



Fotografía 2. Células madre (CD133) de cultivo.

fenotipos relacionados con la edad y la pérdida de células madre.⁸

La Rad3 (ATR) es una PI3K-kinasa que activa múltiples redes de señalización en respuesta al daño del ADN. La eliminación de ATR en ratones adultos, por un condicional inducible, conduce a defectos en la homeostasis del tejido y la rápida aparición de fenotipos envejecidos, incluidos: pelo canoso, alopecia, xifosis, osteoporosis, involución del timo, y fibrosis.⁸

Estos fenotipos se producen en los tejidos en los que prácticamente todas las células poseen el alelo ATR intacto. Este hallazgo indica que el envejecimiento acelerado se produce en los tejidos competentes ATR y, por lo tanto, es el resultado de la regeneración forzada en lugar de la deficiencia de ATR.

Este estudio sugiere que la reducción de la capacidad de regeneración de las células adultas, a través de la delección de una parte esencial del desarrollo de la respuesta genética al daño del ADN, es suficiente para causar la prematura aparición de fenotipos relacionados con la edad, y que la replicación por sí misma tiene efectos sobre la autorenovación de los compartimentos.^{7,8}

La obligada regeneración tisular conlleva a un agotamiento de las células madre en algunos de los compartimentos. Esto contribuye a los fenotipos envejecidos observados. Es decir, el agotamiento de las células madre puede ocurrir como resultado del estrés proliferativo de los mecanismos homeostáticos normales.^{7,8,9}

El estudio de las células madre hematopoyéticas también ha conducido hacia la observación de características únicas en el envejecimiento de estas células, mismas que podrían tener relación directa con el propio envejecimiento tisular. En conjunto, estos datos sugieren que muchas de las características que subyacen al envejecimiento del sistema hematopoyético son el resultado directo de los cambios intrínsecos que se producen en el nivel de las células madre hematopoyéticas de largo plazo. Con base en estas observaciones, se cree que las células madre regulan, directamente, el envejecimiento de los tejidos, incluido el de la piel.^{6,8}

Se postula que el ambiente local, más que los factores intrínsecos de las células madre, están influenciado directamente en el envejecimiento cutáneo. Lo anterior debido a que, en individuos sanos, la integridad de la piel es mantenida por las células madre de la epidermis, mismas que se autorenewan y generan células hijas que sufren la diferenciación terminal propia de su estirpe. A pesar de la evidencia clara de que la piel envejecida acumula marcadores de senescencia, como p16/Ink4a/Arf, sigue siendo controversial si las células madre epidérmicas intrínsecamente envejecen.^{8,9,10}

A pesar de las diferencias de edad asociadas a la proliferación epidérmica, el espesor de la dermis, el patrón del folículo, y la abundancia de células inmunes, las células madre epidérmicas se mantienen en niveles normales durante toda la vida. Estos hallazgos, junto con los cambios observados en la expresión de los genes de la dermis, sugieren que las células madre epidérmicas son resistentes al envejecimiento intrínseco por sí mismas, y que el medio ambiente local o los factores sistémicos modulan el envejecimiento de la piel. Los datos mencionados revelan que las señales extrínsecas y los factores derivados de la dermis a partir de células madre en el nicho podrían regular el envejecimiento de la piel.^{7,9}

Volviendo a la importancia del nicho, se sabe que éste juega un papel primordial en determinar la función de las células madre durante el envejecimiento. De hecho, en otros sistemas, el nicho de células madre ha demostrado que desempeña un papel crucial en determinar la función de células madre con la edad.⁸

La exposición de las células satélite de ratones viejos al suero de ratones jóvenes mejora la expresión del ligando Delta del nicho, aumentando la activación del mismo. Con lo anterior, se registra una mayor proliferación *in vitro*, además de restaurar el complejo cEBP-alfa observado en los animales jóvenes. Estos datos sugieren que el rejuvenecimiento de las células progenitoras puede lograrse por medio de la exposición a un entorno sistémico joven.^{7,8,9,10}

Cada compartimento de la piel mantiene una homeostasia muy particular con características específicas a través del tiempo. La epidermis humana es un epitelio escamoso estratificado, que está constantemente en renovación a lo largo de toda la vida.⁸

Esta epidermis provee la primera línea de defensa contra el daño del medio ambiente y, por lo tanto, constituye una barrera importante para prevenir un desequilibrio en la homeostasia del tejido. Los queratinocitos mantienen el equilibrio por medio de su proliferación. Esta característica única de dicho compartimento se debe a la subpoblación de células madre de la membrana basal que están constantemente en proliferación.⁹

El modelo actualmente más aceptado para explicar esta particular característica explica que, a través de la división de las células madre, se produce una célula madre hija y una célula progenitora llamada célula de amplificación transitoria (célula TA). Esta célula está destinada a una diferenciación terminal, pero se cree que antes puede dividirse hasta cinco veces. Existe una fuerte evidencia de que estas células son capaces de diferenciarse hacia múltiples linajes al tener apropiadas señales inductoras.

Lo anterior se demostró al someter, de manera exitosa, a estas células madre a estímulos para la diferenciación hacia queratinocitos de pelo y sebocitos.^{7,8,9,10}

Los estudios en piel humana y en ratones revelan que existen células madre de larga vida que residen en la membrana basal. Estas células generan células TA y progenitoras diferenciadas, formando una columna de queratinocitos clonales –llamada unidad epidérmica proliferativa (UEP)⁹– que se extienden desde la membrana basal hasta la superficie.

Este modelo lleva a la hipótesis de que: una sola célula madre, rodeada de un conjunto de células TA en la capa basal y de células suprabasales diferenciadas, forman una unidad espacial distintiva en el tejido humano. Esto implica que solo un número reducido de células madre existen en la membrana basal, y que cada una de ellas está englobada en un microambiente que provee todas las señales requeridas para la activación y renovación de dichas células madre.^{9,10}

La identificación de estas señalizaciones es importante para entender este complejo epidérmico. Así, tenemos que las células epidérmicas producen altos niveles de B-integrina. Esto da como resultado la formación de grandes colonias (holoclones) de células; mientras que bajos niveles de dicha integrina produce meroclones pequeños.^{10,11}

Este ensayo de clonogenicidad es un indicador de la extensa autorenovación y generación de progenitoras diferenciadas en el compartimento epidérmico. Otros marcadores se han identificado como enriquecedores de las células madre epidérmicas, los cuales incluyen: altos niveles de A6 integrina, bajos niveles de CD71, alta expresión del ligando Delta 1, y altos niveles de CD200.^{8,9,10,11}

Con el envejecimiento, la epidermis se vuelve más frágil y susceptible al trauma. Se ha demostrado que los queratinocitos aislados de donantes humanos mayores dan lugar a una menor proporción de holoclones en comparación con las células epidérmicas de humanos más jóvenes. Además, se ha encontrado que el número de células positivas para p16INK4a –una molécula que juega un papel esencial en la mediación de la detención G1–, es significativamente mayor en las células epidérmicas de las personas de edad avanzada. Sin embargo, no está claro si esta diferencia se observa también en la epidermis del compartimento de células madre.¹¹

Otra característica de las células madre epidérmicas es que despliegan telómeros más largos en comparación con las células TA. Esto parece ser una característica más general de las células madre de distintos tejidos y, curiosamente, se ha comprobado que los telómeros se acortan con la edad en los compartimentos de células madre.^{9,10}

Recientes datos indican que, en modelos experimentales, se conservan las células madre de la piel de ratones en todo el proceso de envejecimiento, y que estas células en sí mismas ya son resistentes al envejecimiento celular. Lo anterior implica un peso importante para los factores ambientales locales, responsables de las anomalías de la piel asociadas con la edad.^{8,9,10,11}

Las células madre del folículo piloso

En condiciones fisiológicas, las células madre del folículo piloso parecen estar programadas para mantener y regenerar únicamente el epitelio folicular durante su ciclo normal. Bajo condiciones de trauma, heridas, o inflamación estas células pueden regenerar por completo la epidermis perdida. Con esto se evidencia que dichas células tienen una función dual. A saber: la remodelación del folículo del pelo en el ciclo diario durante la vida; y la regeneración epidérmica, cuando la integridad de la piel se ve comprometida.¹²

En sí mismas, las células madre del folículo están programadas para la diferenciación exclusiva hacia folículos de pelo. Sin embargo, pueden ser reprogramadas para extender sus funciones hacia vías de diferenciación epitelial.^{11,12}

Las del bulbo fueron las primeras células madre adultas en ser identificadas. Posteriormente demostraron tener la capacidad de formar folículos pilosos, epidermis interfolicular, e incluso glándulas sebáceas. Además, por lo menos en los folículos pilosos de ratón, estas células madre –que aparentemente se derivan de las células epiteliales del bulbo– también pueden dar lugar a neuronas o a células de Schwann, lo que indica un linaje independiente de carácter pluripotencial.^{10,12}

Las células de la región del bulbo muestran la mayor capacidad de crecimiento *in vitro* y clonogenicidad, en comparación con células procedentes de otras regiones del folículo del pelo y la epidermis. Esto las hace muy atractivas para la investigación.¹¹

Se ha confirmado que el área del bulbo del folículo del pelo humano contiene células madre de queratinocitos; mientras que la matriz del pelo representa un compartimento de asistencia técnica de proliferación y diferenciación de células TA. Se demostró que los folículos en telógeno y anágena expresan genes K15 y niveles de b-integrina.¹²

Como todo el epitelio inferior del folículo, por debajo del istmo, se ha degenerado en la fase catágena del ciclo del pelo, los folículos en telógeno representan una fuente rica de células madre. La matriz de los queratinocitos, situada en la parte inferior del bulbo capilar,

representa, en fase anágena, la proliferación rápida de células TA que se diferencian en todas las capas epiteliales del folículo piloso. Estas células no expresan K15, pero sí expresan niveles menores de bi-integrina que el bulbo en telógeno.^{11,12,13}

El folículo del pelo nunca pierde su capacidad regenerativa, a menos que se destruyan sus células madre. Lo anterior implica que dichas células deben mantenerse indiferenciadas durante toda la vida del ser humano. Asimismo, la transducción de ciertas señales intercelulares resultan en el crecimiento y la diferenciación de las células del bulbo, y estos procesos deben ser regulados para mantener la homeostasia del ambiente sin que exista un exceso ni un faltante de ellas.¹²

Las células madre dérmicas

Los fibroblastos son células de origen mesodérmico y son el principal sostén estructural de la dermis; sintetizan y proveen de glucosaminoglucanos, elastina, fibronectina, y laminina. Además, los fibroblastos secretan factores humorales, como las prostaglandinas, los leucotrienos, y las citocinas.¹⁰

La homeostasis de la piel se ve comprometida por procesos intrínsecos de envejecimiento, luz ultravioleta y otros factores irritantes externos que resultan en un cambio dramático en la estructura de la dermis. El cambio más importante es la reducción del nivel de colágeno como marcador del debilitamiento de la habilidad funcional de los fibroblastos dérmicos. Esto se traduce, en la superficie de la piel, en la aparición de arrugas y flacidez.^{11,14}

Aun cuando se conozca la importancia de los fibroblastos, todavía hay muchas cuestiones que no han sido resueltas en cuanto a su funcionamiento, su mantenimiento, y los factores que los modifican. En estudios recientes se demostró la existencia de células madre en el tejido dérmico, las cuales participan activamente en la homeostasia, el mantenimiento y la regeneración de la piel herida. Los estudios clonares muestran que estas células tienen la particularidad de ser clones tripotenciales. Además, son capaces de sintetizar nestina, fibronectina y vimentina, entre otros marcadores de proteínas. Se ha demostrado *in vitro* que despliegan una diferenciación inducida hacia células de grasa, hueso, músculo, hígado, y nervios.^{7,8,10}

Las células de la dermis provienen de un origen mesodérmico. Sin embargo, las células madre que provienen de la dermis han probado ser capaces de diferenciarse hacia células endodérmicas y ectodérmicas. Esto permite pensar que dichas células tienen la habilidad de ser multipotenciales al extender su linaje germinal.^{14,15}

Al controlar las células madre dérmicas se podría mantener la homeostasis y la regeneración de la piel a través del manejo de los factores humorales, o de la misma matriz extracelular. Adicionalmente, el intercambio, la intercomunicación y la co-actividad entre las células dérmicas y otras células podrían generar una activación global y un rejuvenecimiento de la piel. Dado que la actividad de las células madre dérmicas es esencial para la regeneración de la piel, se necesita mayor investigación en esta área para entender los mecanismos de su funcionamiento de modo que puedan ser usadas en procedimientos médicos y cosméticos.^{13,14,15}

Las células madre de la glándula sebácea

El desarrollo de las glándulas sebáceas está muy relacionado con la diferenciación de los otros dos linajes epidérmicos: los folículos pilosos y la epidermis. El constante recambio de estas células requiere de una fuente continua de progenitores que mantengan su demanda a la alza. Esto sugiere la existencia de células madre encargadas de dicha tarea.¹⁰

Las recientes investigaciones del compartimento de células madre epidérmico coinciden en la existencia de una población discreta de estas células en la glándula sebácea. Los experimentos genéticos para el rastreo de dichos linajes muestran que la expresión de células Blimp1 son progenitoras de las que se derivan todas las células de la glándula sebácea.¹⁵ No obstante, las investigaciones en esta materia siguen en proceso, ya que hay reportes contradictorios en los que el Blimp1 no está selectivamente expresado en las células progenitoras de la glándula sebácea, pero sí está presente en la diferenciación terminal de las células epidérmicas interfoliculares, las células sebáceas, y las células del folículo piloso.^{10,12,15}

Al estudiar las células sebáceas clonogénicas humanas (SZ95) se demostró que, no solo tienen capacidad de generar células de la glándula sebácea, sino también de generar células que expresan involucrina y cornifina, las cuales son marcadoras de diferenciación expresadas en las células interfoliculares y del folículo del pelo. Aun se requiere más evidencia que concluya la existencia de estas células en la piel normal del humano.¹²

La diferenciación de los sebocitos se lleva a cabo por medio de los sistemas de señalización c-Myc y b-catenina. Ambos sistemas ejercen efectos opuestos sobre la diferenciación de estas células. En ratones transgénicos, la activación simultánea de c-Myc y b-catenina revelan su antagonismo mutuo. Mientras c-Myc bloquea la formación ectópica de folículos de pelo, b-catenina reduce la diferenciación de sebocitos.^{10,12,13,14}

En la piel madura, las glándulas sebáceas se encuentran por encima de la protuberancia del bulbo hacia el canal folicular en el ducto sebáceo. La capa de células periféricas de la glándula está indiferenciada, expresa queratina 14, y es mitóticamente activa. Durante la diferenciación, los sebocitos se derivan de esta capa, madurando de una forma centrifuga hacia el centro de la glándula. Así sintetizan y acumulan lípidos específicos para finalizar su proceso al secretar su contenido en el ducto sebáceo hacia la superficie de la piel.¹⁰

El número de glándulas sebáceas permanece igual durante la vida; mientras que su tamaño cambia con la edad. Este recambio, tan efectivo y rápido, disminuye y se vuelve más lento conforme envejecemos. Un dato importante es que los sebocitos SZ95, que se mantienen en un ambiente hormonal compatible con individuos añosos, expresan niveles mayores de c-Myc en contraste con aquellas células que se mantienen en ambientes hormonales característicos de las pieles jóvenes. Esto indica una mayor diferenciación de células sebáceas únicas mientras más edad tiene el individuo.^{10,12,14,15}

Comentarios y conclusión

Existen múltiples mecanismos por los que la piel mantiene su homeostasia a través de la vida, así como señales internas y externas que modifican la manera de envejecer de cada una de las células que componen el complejo sistema que es la piel. Actualmente, se formulan preguntas que aún no tienen respuestas. Seguramente serán reveladas, confirmadas, o refutadas mediante estudios posteriores, con el fin de dilucidar dichos mecanismos que son útiles para el tratamiento de enfermedades de la piel y la cosmética.

Hasta ahora no queda claro cuándo exactamente el nicho de células madre epidérmicas se establece durante el desarrollo, ni cómo se conserva durante el envejecimiento. Tampoco se sabe con precisión cuáles son las señales clave entre las células madre y su microambiente que generan la respuesta esperada, o bien la permanencia de las funciones características de una piel joven.

En general, se conoce: el papel potencial de los factores externos e internos en el compartimiento de la dermis, los componentes de la matriz extracelular en la movilización de las células madre de la epidermis, y el establecimiento del nicho y su mantenimiento en el proceso de envejecimiento. Sin embargo, aun no se revelan todos los misterios de este complejo sistema y será uno de los retos más difíciles para la investigación futura.

REFERENCIAS

1. Nelson TJ, Martínez-Fernández A, Terzić A. "Induced pluripotent stem cells: developmental biology to regenerative medicine". *Nat Rev Cardiol* 2010 Dec; 7(12): 700-710.
2. "Understanding Stem Cells" [En línea]. 2005, [04 de Agosto de 2010]. Disponible en la Web: <http://dels-old.nas.edu/bls/stemcells/index.shtml>
3. Mason C, Manzotti E. "New era dawns for US stem cell research". *Regen Med* 2009 Jan; 4(1): 1.
4. Cox JL, Rizzino A. "Induced pluripotent stem cells: what lies beyond the paradigm shift". *Exp Biol Med (Maywood)* 2010 Feb; 235(2): 148-158.
5. Cho HJ, Lee CS, Kwon YW. "Induction of pluripotent stem cells from adult somatic cells by protein-based reprogramming without genetic manipulation". *Blood* 2010 Jul 22; 116(3): 386-395.
6. Soto-Gutiérrez A, Yagi H, Uygun BE. "Cell delivery: from cell transplantation to organ engineering". *Cell Transplant* 2010; 19(6): 655-665.
7. Gekas C, Graf T. "Induced pluripotent stem cell-derived human platelets: one step closer to the clinic". *J Exp Med* 2010 Dec 20; 207(13): 2781-2784.
8. Zouboulis CC, Adjaye J, Akamatsu H, Moe-Behrens G, Niemann C. "Human skin stem cells and the ageing process". *Exp Gerontol* 2008 Nov; 43(11): 986-997.
9. Braun KM, Prowse DM. "Distinct epidermal stem cell compartments are maintained by independent niche microenvironments". *Stem Cell Rev* 2006; 2(3): 221-231.
10. Yan X, Owens DM. "The skin: a home to multiple classes of epithelial progenitor cells". *Stem Cell Rev* 2008; 4(2): 113-118.
11. Fu X, Sun X. "Can hematopoietic stem cells be an alternative source for skin regeneration?" *Ageing Res Rev* 2009 Jul; 8(3): 244-249.
12. Snippert HJ, Haegerbarth A, Kasper M, Jaks V. "Lgr6 marks stem cells in the hair follicle that generate all cell lineages of the skin". *Science* 2010 Mar 12; 327(5971): 1385-1389.
13. Roh C, Roche M, Guo Z, Photopoulos C, Tao Q, Lyle S. "Multi-potentiality of a new immortalized epithelial stem cell line derived from human hair follicles". *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2008 Jul-Aug; 44(7): 236-244.
14. Lee ST, Chu K, Jung KH, Song YM, Jeon D. "Direct generation of neurosphere-like cells from human dermal fibroblasts". *PLoS One* 2011; 6(7): e21801.
15. Blanpain C. "Stem cells: Skin regeneration and repair". *Nature* 2010 Apr 1; 464(7289): 686-687.