

**REVISIÓN****Histofisiología del folículo piloso y su importancia para la medicina regenerativa**

**Pedro Mauricio Moreno Granados.** Médico Cirujano Estudiante de segundo año de la Maestría en Morfología Humana. Departamento de Morfología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia  
repedrito@yahoo.com

---

**HISTOFISIOLOGÍA DEL FOLÍCULO PILOSO Y SU IMPORTANCIA PARA LA MEDICINA REGENERATIVA**

**RESUMEN**

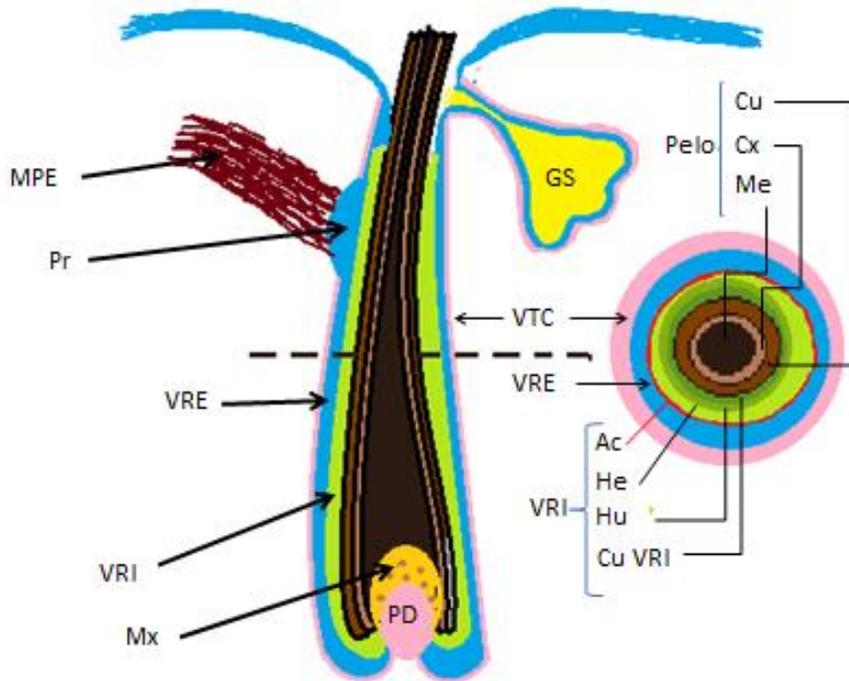
El folículo piloso es un órgano complejo desde punto de vista estructural, lo que implica, igualmente, complejidad funcional. La forma en que ocurre su ciclo depende de la presencia de células madres tanto epiteliales como mesenquimales que interactúan de manera coordinada. El conocimiento de los tipos de células madre y de los factores que las regulan permitirá un mejor manejo de las heridas, respecto de las terapias disponibles actualmente.

**Palabras clave:** Folículo piloso, células madres, reparación de heridas

**ESTRUCTURA DEL FOLÍCULO PILOSO**

El folículo piloso es el órgano que sintetiza la fibra del pelo. Está compuesto por elementos epiteliales y elementos mesenquimales (Fig.1). Los elementos epiteliales se disponen en capas concéntricas y se dividen en tres compartimientos que de afuera hacia adentro son: la vaina radicular externa, la vaina radicular interna y el tallo piloso (Krause & Foitzik, 2006). Los elementos mesenquimales incluyen la vaina de tejido conectivo (que se encuentra entre la

vaina radicular externa y la dermis papilar) y la papila dérmica, ubicada en la porción inferior del folículo (Yang & Cotsarelis, 2010). La relación con la glándula sebácea y el músculo piloerector determina tres compartimientos, que de arriba hacia abajo son: infundíbulo (distal a la glándula sebácea), istmo (entre la glándula sebácea y el músculo piloerector), y el bulbo (inferior al músculo piloerector) (Schneider et al, 2009; Buffoli et al, 2014).



**Fig. No. 1.** Estructura del folículo piloso. El folículo piloso hace parte de la unidad pilosebácea, que incluye al músculo piloerector (MPE) y a la glándula sebácea (GS). Por encima de ésta, se ubica el infundíbulo, que recibe la secreción de sebo. Por debajo de ésta y sobre el MPE, se ubica el istmo. El MPE se inserta en un ensanchamiento de la vaina radicular externa (VRE), llamado el promontorio (Pr), que contiene células madres de ciclaje lento. La vaina radicular interna (VRI), se separa de la VRE por la capa acompañante (Ac), que funciona como plano de deslizamiento cuando crece el pelo. Además está formada por las capas de Henle (He), Huxley (Hu) y la cutícula de la vaina radicular interna (Cu VRI), que la separa de la cutícula del pelo (Cu). La mayor parte del pelo lo conforma la corteza (Cx). La médula (Me) solo es visible en pelos gruesos. La matriz (Mx) contiene células en proliferación que se diferencian en pelo y en VRI. Los elementos mesenquimales del folículo son la papila dérmica (que dirige en ciclo capilar) y la vaina de tejido conectivo (VTC). La línea discontinua representa el plano de corte de la figura de la derecha.  
(Modificado de Rishikaysh, et al. *Int J Mol Sci*, 2014,15,1647-1670)

La vaina radicular externa consta de una capa única de células cuboides, que se torna estratificada conforme se desplaza hacia su extremo superior (Messenger, 2016). El citoplasma de sus células es rico en glucógeno, lo que les da un aspecto

claro en las tinciones con hematoxilina-eosina. La porción superior de la vaina radicular externa se continúa con el estrato basal de la epidermis, y en ella se insertan el músculo piloerector y la glándula sebácea (Messenger, 2016).

La vaina radicular interna tiene una estructura en tres capas: la capa de Henle, la capa de Huxley y la cutícula de la vaina radicular interna, que se encuentra en contacto con la cutícula del tallo del pelo. La vaina radicular interna soporta y moldea el pelo en crecimiento y guía su movimiento vertical hacia arriba (Buffoli, 2014).

El tallo del pelo tiene tres capas: la cutícula la corteza y la médula. La cutícula es la capa más externa y está formada por células planas dispuestas como las tejas de una casa. Esta configuración le permite imbricarse con sus contrapartes de la vaina radicular interna, de manera similar los dientes de una cremallera (Yang, 2014). La cutícula

es responsable del lustre del pelo y de proteger la corteza de agresiones que químicas o físicas que ocurren como consecuencia de la exposición al ambiente o de maniobras cosméticas como el tinturado y el planchado del pelo (Sinclair, 2007).

La corteza forma la mayor parte de la fibra del pelo y de ella dependen sus propiedades físicas como la rigidez (Schlake, 2007). Está formada por células fusiformes planas dispuestas en paralelo al eje mayor del pelo llenas de queratina (Yang, 2014). En cuanto a la médula, compuesta por células queratinizadas dispuestas en columnas (Duverger & Morasso), es visible solamente en pelos gruesos (como el del área púbica).

## CICLO DEL PELO

El ciclo del pelo consta de tres fases: una de gran actividad de división celular conocida como anágeno; otra en la cual se produce una apoptosis masiva de los elementos epiteliales de la porción inferior de folículo piloso, llamada catágeno; y finalmente, una etapa de aparente descanso, en la cual la actividad proliferativa es escasa, que recibe el nombre de telógeno y que prepara al folículo piloso para iniciar el siguiente ciclo (Stenn & Paus, 2001).

El anágeno se caracteriza por el crecimiento del compartimiento epitelial gracias a la proliferación de las células del germen secundario, de modo que el folículo piloso en crecimiento se extiende hacia la dermis y rodea a la papila dérmica. Esto provoca que las células del

germen secundario que están en contacto con la papila dérmica se conviertan en células de la matriz, las cuales dan origen a la vaina radicular interna y al tallo del pelo (Buffoli et al, 2014). Durante esta etapa también se produce la migración y proliferación de los progenitores de los melanocitos en la matriz, junto con un aumento de su actividad que provoca la pigmentación del pelo. Esta fase puede durar años en el cabello humano (Buffoli et al, 2014), y es más corta en otras localizaciones (Jones, 2011), lo que explica la diferencia de la longitud de pelo en los diferentes sitios del cuerpo. La mayoría de los pelos de una persona (alrededor del 85%) se encuentran en anágeno (Breitkopf et al 2013).

Una vez finaliza el anágeno, las células de la matriz detienen su proliferación y cesa la actividad de los melanocitos. Inmediatamente, se inicia un programa masivo de apoptosis que afecta a las células de la matriz, incluyendo los melanocitos, pero que respeta a las células de la papila dérmica. Esto lleva a una reducción importante del diámetro de folículo piloso (Buffoli et al, 2014). También ocurren cambios en el tallo piloso, el cual adopta una forma similar a un palo de golf por lo cual se denomina pelo en clava. En su porción inferior, éste está adherido a las células de la vaina radicular externa (Buffoli et al, 2014). A medida que el folículo piloso regresa, el compartimiento epitelial se desplaza hacia arriba y deja tras de sí una hebra de células epiteliales que permanecen en contacto con la papila dérmica a la cual arrastra (Oh et al, 2016). De este modo el folículo se acorta quedando su raíz, por encima del límite entre la dermis y la hipodermis. En el ser humano esa etapa dura unas pocas semanas, de modo que

menos del 1% de los pelos se encuentra en catágeno en un momento dado.

En el telógeno, el folículo piloso entra en una fase de reposo relativo, en la que no hay crecimiento adicional ni la presencia de melanocitos, por lo que tampoco hay actividad pigmentaria (Buffoli et al, 2014). La papila dérmica se encuentra ubicada cerca de un pequeño grupo de células del germen secundario. Al final de esta etapa el pelo se desprende, lo que se conoce con el nombre de exógeno (Oh et al, 2016). En algunos animales como los ratones, el folículo piloso puede retener el pelo por varios ciclos, lo que contribuye a mantener la densidad del pelaje (Ito, 2012). Luego de caerse el pelo, el periodo en que el folículo se encuentra libre, se denomina kenógeno (Oh et al, 2016). El telógeno suele durar unas pocas semanas en el pelo corporal y en las pestañas, pero incluso hasta ocho meses en el cabello, de modo que en un momento dado alrededor del 15% de los pelos se encuentran en esta fase (Breitkopf et al, 2015).

### CÉLULAS MADRES DEL FOLÍCULO PILOSO

Las células madres son aquellas con capacidad de autorrenovarse por periodos extendidos de tiempo y diferenciarse en múltiples linajes derivados de su tejido de origen (Fuchs & Blanpain, 2006). De acuerdo con esta definición, es claro que el ciclo capilar depende de la existencia de células madres multipotenciales que se ubican en un microambiente llamado

promontorio (Fuchs & Blanpain, 2006). Esta estructura, a su vez, yace en la vaina radicular externa, a nivel del sitio de inserción del músculo piloerector, y no degenera durante el ciclo capilar. De hecho, todas las estructuras del folículo que se encuentran por encima del promontorio se denominan porción permanente del folículo piloso (Yang & Peng, 2010).

Las células madres del folículo piloso fueron descubiertas por Cotsarelis et al., en 1990, quienes mediante experimentos de pulso-captura identificaron células que retenían bromodeoxiuridina en el promontorio, incluso un mes después de su administración. Esta capacidad de retener la marca se explica por un ciclo celular lento que, de manera sorprendente, es una característica esperada de las células madres en tejidos sólidos (Cotsarelis et al, 1990). Las células de promontorio se pueden identificar utilizando varios marcadores, ya que no existe un marcador único que sea consistente. El más confiable suele ser CD34, que además es un marcador de células madres hematopoyéticas (Fuchs & Blanpain, 2006). Otros marcadores importantes empleados incluyen la queratina 15 (K15) y la integrina  $\alpha 6$ , con los que se han podido aislar células capaces de producir todos los linajes epiteliales del folículo utilizando técnicas basadas en citometría de flujo (2004, Rompolas & Greco, 2014).

El promontorio no es la única parte del folículo que contiene células madres epiteliales. El germen secundario es una población de células que se localiza por debajo del promontorio en contacto con la papila dérmica. Se deriva de las células del promontorio y es el primer compartimiento epitelial en responder a las señales inductoras del anágeno, produciendo las células de la matriz (Rompolas & Greco, 2014). Éste expresa p-cadherina pero no CD34 ni Nfatc1, como sí lo hacen las células del promontorio (Rompolas & Greco, 2014).

Se han descrito otras poblaciones de células madres por fuera del promontorio, en el istmo, el infundíbulo, y un área intermedia conocida como zona de unión. En el infundíbulo se encuentran células que no expresan K15 ni CD34, pero sí niveles altos de Gli1, MTS24 y Lgr6. Sin embargo, parece ser que esos marcadores son expresados separadamente por distintas células dentro del compartimiento (Rompolas & Greco, 2014). También existen células positivas para Lgr1, que son responsables del mantenimiento del istmo, y no participan en la regeneración del folículo en condiciones normales (Rompolas & Greco, 2014). En la zona de unión existen células positivas para Blimp1, que inicialmente se describieron como progenitoras de las glándulas sebáceas (Horsley et al, 2006), pero al parecer son células diferenciadas (Kretzschmar et al, 2014), que provienen de células Lrig1<sup>+</sup>, como ocurre con el resto de la glándula sebácea (Benitah, 2012). El infundíbulo tiene células que expresan Sca1, que participan en la regeneración de la piel interfolicular, pero no del folículo piloso (Rompolas & Greco, 2014).

Cuando ocurre una lesión en la piel, se produce influjo rápido y transitorio de células madres del promontorio, positivas para K15, que contribuyen a la reparación inicial. Dichas células son reemplazadas por poblaciones más duraderas provenientes del istmo, las cuales son positivas para Lgr6, Gli1 y Lrig1 (Baquerizo-Nole, 2014). Esto resalta la importancia funcional de las poblaciones

epiteliales que se encuentran por fuera del promontorio.

El componente mesenquimal del folículo piloso, es decir, la papila dérmica y la vaina de tejido conectivo (Yang & Cotsarellis, 2010) también contienen células madres, que gracias a las señales emitidas por ellas, regulan no solamente la morfogénesis sino también la regeneración cíclica y la reparación del folículo piloso. La vaina de tejido conectivo rodea al folículo piloso desde el nivel del promontorio y se continúa con la papila dérmica en la porción inferior y consta de tres capas de fibras de colágeno que corren dispuestas de manera ortogonal con los fibroblastos residiendo en la capa intermedia (Yang & Cotsarellis, 2010). Su aspecto hialino en los cortes histológicos le da el nombre de capa vidriosa (Buffoli et al, 2014).

Las células dérmicas del folículo parecen provenir del mesénquima; sin embargo, algunos creen que las células de la papila dérmica provienen de la cresta neural ya que expresan marcadores neurales (Mahjour, 2012; Yang & Cotsarellis, 2010), por lo menos en la región de la cabeza (Rompolas & Greco, 2014).

Se cree que la vaina de tejido conectivo es un reservorio de células de la papila dérmica durante el ciclo capilar, de modo que las células madres de la papila dérmica se ubicarían allí, de la misma manera que lo hacen las células madres foliculares en el promontorio, ya que las células de la vaina de tejido conectivo pueden regenerar la papila dérmica

después de su pérdida, es decir, al remover la porción inferior del folículo piloso (Yang & Cotsarellis, 2010).

El tamaño de la papila dérmica determina el grosor del pelo, ya sea en enfermedades en las que ocurre miniaturización o cuando ocurren cambios del diámetro del pelo (Morgan, 2014). Como sea, el aumento del tamaño de la papila dérmica se logra por reclutamiento de nuevas células o por hiperplasia local (Morgan, 2014). Sin embargo, y como ya se ha visto anteriormente, la importancia de la papila dérmica es que funciona como un centro de señalización que es necesario para la inducción de la formación de pelo, tanto en el desarrollo como en la vida postnatal. Por ejemplo, Chi et al (2013), lograron la ablación de la papila dérmica por medio de la expresión local de la toxina diftérica dirigida por un promotor de Corina. Esto provocó un retardo en el anágeno al reducirse el número células de la papila dérmica.

La capacidad inductiva de la dermis queda clara cuando se hacen experimentos de reconstitución en los que la porción superior de un folículo truncado de un animal se cultiva con células dérmicas de otro. El tejido injertado regenera una nueva papila dérmica y restablece la estructura epitelial (Yang & Cotsarellis, 2010). Al inyectar las células de la papila dérmica por vía subcutánea se forman agregados quísticos rodeados de papila dérmica, que induce la formación de folículos pilosos y de

pelos que se proyectan al interior del quiste (Yang & Cotsarellis, 2010).

En cuanto a los marcadores moleculares, las células de la vaina de tejido conectivo tienen una expresión baja de fosfatasa alcalina y una alta expresión de  $\alpha$ -actina de músculo liso. In vivo, el patrón de estas proteínas en la papila dérmica es totalmente opuesto (Mahjour, 2014). La expresión de fosfatasa alcalina se asocia

con la capacidad de inducción de las células de la papila dérmica y ambas disminuyen cada vez que se hace un nuevo cultivo a partir de las mismas células. Algunas sustancias como las BMP o los antagonistas de la glucógeno sintasa quinasa (GSK), permiten mantener la capacidad inductiva de las células luego de varios repiques (Yang y Cotsarellis, 2010).

## APLICACIONES CLÍNICAS

Se ha visto que las áreas cubiertas de pelo sanan más rápidamente cuando sufren heridas, que otros sitios del cuerpo y se ha descrito la formación de folículos pilosos en el centro de heridas grandes luego de la re-epitelización (Baquerizo-Nole, 2014); esto representa una oportunidad para la medicina regenerativa.

Por ejemplo, en un estudio en ratones se trasplantaron células positivas para Lrg6 en un vehículo hidrogel y se encontró que los lechos cruentos sanaban más rápido (Baquerizo-Nole, 2014). En otro estudio Jiménez et al (2012), utilizaron injertos autólogos de folículos de cabello y los implantaron en úlceras crónicas de los miembros inferiores de 10 pacientes, y encontraron una reducción importante (27.1%) en el área de las úlceras luego de 18 semanas. Martínez et al (2016), realizaron un estudio aleatorizado y controlado de injertos de piel con folículos pilosos obtenidos por punción,

obteniendo resultados igualmente alentadores.

Los equivalentes dérmicos con polímeros biodegradables permiten la regeneración de la piel en un lapso de cuatro semanas. Ojeh et al (2017) implantaron células de la vaina radicular externa en un andamiaje polimérico y compararon su eficacia en la reparación de quemaduras en un paciente, con respecto a un andamiaje similar que tenía folículos pilosos truncados como fuente de células. Se encontró que los andamiajes con células de la vaina radicular externa resultaban en regeneración epitelial in vivo, sin embargo ninguno de los dos formaron epidermis in vitro (Ojeh et al, 2017).

El gran potencial de las células madres del folículo piloso permitirá en un futuro no muy lejano, el tratamiento regenerativo de las heridas cutáneas. Además, gracias a su capacidad de diferenciación neural (Najafzadeh, et al

2015), incluso se podrán manejar dolencias como lesiones de nervios, de la médula espinal o la enfermedad de Alzheimer.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baquerizo Nole, K. L., & Kirsner, R. S. (2015). Hair follicles and their potential in wound healing. *Exp Dermatol*. 24(2):95-6
2. Benitah, S. A., & Frye, M. (2012). Stem cells in ectodermal development. *Journal of Molecular Medicine*. 90(7):783-90
3. Blanpain, C., & Fuchs, E. (2006). Epidermal Stem Cells of the Skin. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol*, 22, 339-73.
4. Breitkopf, T., Leung, G., Yu, M., Wang, E., & McElwee, K. J. (2013). The Basic Science of Hair Biology. What Are the Causal Mechanisms for the Disordered Hair Follicle? *Dermatologic Clinics*. 31(1):1-19
5. Buffoli, B., Rinaldi, F., Labanca, M., Sorbellini, E., Trink, A., Guanziroli, E. Rodella, F. (n.d.). The human hair: from anatomy to physiology. 53(3):331-41
6. Chi W, Wu E, Morgan BA. Dermal papilla cell number specifies hair size, shape and cycling and its reduction causes follicular decline. *Development*. 2013;140:1676-1683..
7. Cotsarelis, G., Sun, T.-T., & Lavker, R. M. (1990). Label-Retaining Cells Reside in the Bulge Area of Pilosebaceous Unit: Implications for Follicular Stem Cells, Hair Cycle, and Skin Carcinogenesis. *Cell*, 61, 1329-1337.
8. Duverger, O., & Morasso, M. I. (2014). To grow or not to grow: Hair morphogenesis and human genetic hair disorders. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 25-26:22-33
9. Horsley, V., O'Carroll, D., Tooze, R., Ohinata, Y., Saitou, M., Obukhanych, T, Fuchs, E. (2006). Blimp1 Defines a Progenitor Population that Governs Cellular Input to the Sebaceous Gland. *Cell*. 11;126(3):597-609
10. Jiménez, F., Garde, C., Poblet, E., Jimeno, B., Ortiz, J., Martínez, M. L., Izeta, A. (n.d.). A pilot clinical study of hair grafting in chronic leg ulcers. 20(6):806-14
11. Jones, D. (2011). Enhanced eyelashes: Prescription and over-the-counter options. *Aesthetic Plastic Surgery*, 35(1), 116-121.
12. Krause, K., & Foitzik, K. (2006). Biology of the Hair Follicle: The Basics. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 25(1):2-10
13. Kretzschmar, K., Cottle, D. L., Donati, G., Chiang, M. F., Quist, S. R., Gollnick, H. P., Watt, F. M. (2014). BLIMP1 is required for postnatal epidermal homeostasis but does not define a sebaceous gland progenitor under steady-state conditions. *Stem Cell Reports*. 14;3(4):620-33
14. Lim, X., & Nusse, R. (2013). Wnt signaling in skin development, homeostasis, and disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 1;5(2). pii: a008029

15. Mahjour, S. B., Ghaffarpasand, F., & Wang, H. (n.d.). Hair Follicle Regeneration in Skin Grafts: Current Concepts and Future Perspectives. 18(1):15-23
16. Martínez, M. L., Escario, E., Poblet, E., Sánchez, D., Buchón, F. F., Izeta, A., & Jimenez, F. (2016). Hair follicle-containing punch grafts accelerate chronic ulcer healing: A randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016 Nov;75(5):1007-1014
17. Messenger, A. G., de Berker, D. A. R. and Sinclair, R. D. (2010) Disorders of Hair, in *Rook's Textbook of Dermatology, Eighth Edition* (eds T. Burns, S. Breathnach, N. Cox and C. Griffiths), Wiley-Blackwell, Oxford, UK.
18. Morgan, B. A. (2014.). The Dermal Papilla: An Instructive Niche for Epithelial Stem and Progenitor Cells in Development and Regeneration of the Hair Follicle. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 1;4(7):a015180
19. Myung, P., & Ito, M. (2012). Dissecting the bulge in hair regeneration. *Journal of Clinical Investigation*. 122(2):448-54
20. Najafzadeh, N., Esmailzade, B., & Imcheh, M. D. (2015). Hair follicle stem cells: In vitro and in vivo neural differentiation. *World J Stem Cells*, 7(5), 866-872.
21. Oh, J. W., Kloepper, J., Langan, E. A., Kim, Y., Yeo, J., Kim, M. J, Paus, R. (2016). A Guide to Studying Human Hair Follicle Cycling In&nbsp;Vivo. *Journal of Investigative Dermatology*, 136, 34-44.
22. Ojeh, N., Akgü L, B., Tomic-Canic, M., Philpott, M., & Navsaria, H. (n.d.). In vitro skin models to study epithelial regeneration from the hair follicle. *PLoS One* 28;12(3):e0174389
23. Rompolas, P., & Greco, V. (2014). Stem cell dynamics in the hair follicle niche. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 25-26, 34-42.
24. Schlake, T. (2007). Determination of hair structure and shape. *Seminars in Cell and Developmental Biology* 18(2):267-73
25. Schneider, M. R., Schmidt-Ullrich, R., & Paus, R. (2009). The Hair Follicle as a Dynamic Miniorgan. *Current Biology*. 10;19(3):R132-42
26. Sinclair, R. D. (2007). Healthy Hair: What Is it? *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 12(2), 2-5.
27. Stenn, K. S., & Paus, R. (2001.). Controls of Hair Follicle Cycling *Physiol Rev..* 81(1):449-494
28. Yang, C. C., & Cotsarelis, G. (2010). Review of hair follicle dermal cells. *Journal of Dermatological Science*. 57(1):2-11
29. Yang, F.-C., & Zhang, Y. Rheinstädter, M. C. (2014). The structure of people's hair. <http://doi.org/10.7717/peerj.619>
30. Yang, L., & Peng, R. (2010). Unveiling Hair Follicle Stem Cells. *Stem Cell Reviews and Reports*. 6(4):658-64