

# La Tricología Biogenética: ¿una realidad inalcanzable?

## *Hair Bioengineering: is it a feasible approach?*

Desde hace siglos el hombre ha buscado remedios para mantener su pelo en el cuero cabelludo y frenar la evolución de la calvicie común. Ya en papiros egipcios se encuentran referencias a productos para cuidar el pelo y en épocas medievales era habitual escuchar las prédicas de los charlatanes que llevaban de pueblo en pueblo frascos milagrosos con espectaculares "crecepelos".

Con la llegada de minoxidil en los años 90 de manos de Upjohn y la posterior generalización del producto, la credibilidad y la eficacia de los tratamientos empezaron a cambiar. Con la entrada del nuevo siglo aparecieron los primeros resultados con finasterida por vía oral.

En el momento actual existen numerosísimos otros productos en la farmacia que se venden como reforzantes o como coadyuvantes para el crecimiento del cabello. La mayor parte de ellos no ha sido estudiados de forma rigurosa y su eficacia es más que dudosa.

Los tratamientos quirúrgicos para eliminar áreas despobladas también han evolucionado claramente con el paso de los años. Desde las iniciales escisiones de las zonas calvas, hasta los colgajos por avanzamiento y la posterior aparición de los primeros trasplantes mediante saca bocados la situación ha mejorado progresivamente. Hubo un tentativa de utilizar fibras artificiales a modo de micro peluca implantada, pero los resultados fueron desastrosos con evidentes cicatrices, granulomas y rechazos. En el momento actual las técnicas de trasplante mediante unidades foliculares pueden llegar a proporcionar resultados estéticamente muy satisfactorios.

De todos modos, las posibilidades de trasplante son finitas. El número total de folículos que el individuo lleva en el cuero cabelludo viene predeterminado genéticamente y no parece poder ser modificable. Así un grado VI de Hamilton difícilmente será repoblable mediante trasplante porque el número de folículos que se podrían necesitar serían muchos más de los que la zona dadora occipital puede aportar. Con la idea de multiplicar folículos, con el deseo de obtener más de un cabello a partir de un solo folículo, numerosos investigadores han dedicado grandes esfuerzos.

La clonación de los folículos parece de entrada un absurdo, no se trata de "pelos-ovejas Dolly". Intentar clonar cabello sería como si intentáramos hacer crecer en el laboratorio una dentadura completa. Intentar conseguir esto sería completamente absurdo. Pero el folículo piloso es un órgano muy especial. Tiene la capacidad única de crecer, detenerse, morir y regenerar de nuevo siguiendo las ordenes de un reloj biológico, los mecanismos internos del cual hasta la fecha no han sido del todo dilucidados. Curiosamente otros derivados ectodérmicos como son las uñas y los dientes en humanos, o los cuernos en algunos mamíferos, se comportan de modo distinto. Nuestras uñas crecen de forma lineal y constante a lo largo de nuestra vida sin detenerse ni desprenderse. Los dientes hace una única muda o recambio en el paso de la primera dentición de leche a la dentición definitiva. El pelo actúa siguiendo una pauta aparentemente anárquica de reposo, reemplazo y crecimiento.

Así pues, deben existir células en algún lugar del folículo que contengan la información para regenerar el nuevo folículo, porque así ocurre cada día en unos 100 folículos del cuero cabelludo de cada uno de nosotros. La búsqueda de esta célula que lleva la información para regenerar folículos ha llenado páginas de revistas científicas y ha ocupado horas y horas de muchos investigadores de el mundo.

Los primeros trabajos de George Cotsarellis en 1990 ya demostraron que las células que se encontraban en el bulge o protuberancia eran capaces de regenerar un nuevo folículo, y en su experimento consiguió hacer crecer pelos a los que se les había amputado el tercio inferior del folículo. Se plantaban sólo los dos tercios superiores del folículo y, a pesar de no contener ni una sola célula de la papila dérmica, los folículos crecían. Parecía claro pues, que las células del bulge debían ser las células que los investigadores iban buscando. Curiosamente un estudio posterior demostró justo lo contrario. Usando exclusivamente las células de la papila dérmica se conseguía que crecieran folículos.

En el año 2001 Colin Jahoda y Amanda Reynolds amputaron el tercio inferior de un folículo de las vibrisas de un ratón y replantaron con éxito la parte superior del mismo en la zona dorsal del roedor lo que llenó de asombro de nuevo al mundo científico. Los mismos investigadores, que con el tiempo de trabajar juntos llegaron a formar pareja no sólo en el laboratorio, hicieron un experimento curioso. Uno de ellos, George, se extirpó mediante punch piel del área occipital. De esta biopsia

separaron los folículos, cortaron la papila, eliminaron las vainas y plantaron lo que ellos intuían eran las células de la papila dérmica en el antebrazo de Amanda y allá creció un precioso y orgulloso pelo. En las conclusiones de este espectacular trabajo hipotizan sobre una eventual insensibilidad inmunogénica de los folículos que evitaría el rechazo incluso entre individuos de distinto sexo.

Los acontecimientos se precipitan y Kevin McElwee en la reunión de la European Hair Research Society que tuvimos el honor de organizar el Dr Juan Ferrando y el autor de este editorial en 2003 en Barcelona, presenta los estudios iniciales sobre las células de la vaina (dermal sheath cells) o células de alrededor de la papila. Este investigador de Marburg consiguió hacer crecer pelo en las orejas peladas de un ratón de laboratorio después de aislar células de tres zonas distintas de la papila dérmica. Curiosamente le creció pelo de las tres zonas aisladas, pero intuía que las células del área peribulbar eran las más adecuadas.

A partir de este momento los trabajos científicos sobre multiplicación de cabello brillan por su ausencia. La posibilidad de realizar este tipo de trasplante celular parece inmediata en humanos y distintos grupos de investigadores se ponen manos a la obra en el secretismo más absoluto.

La parte científica queda aparentemente aparcada, pero los intereses económicos aumentan. La posibilidad de negocio parece enorme y los distintos grupos de investigadores intentan asegurar sus ganancias mediante las patentes.

Ya en 2001 aparece la primera patente mundial sobre el proceso de multiplicación folicular firmada por Colin Yahoda y Amanda Reynolds (Patent Number WO0132840). En 2002 aparece otra patente firmada por un grupo de investigadores holandeses bajo el título de "método de propagación del cabello". En 2003 aparece otra, y así sucesivamente hasta hace unos pocos meses que un equipo japonés patenta una variación sobre las técnicas descritas, de modo muy poco específico, para la multiplicación del pelo, le llaman "sistema de reconstitución del cabello" (Patent Number 20080109915).

Parece como si todos los investigadores del mundo dedicados a este campo de investigación se hubieran puesto de acuerdo en buscar más el interés económico que la gloria científica, y se ocuparan de trabajar para compañías que dispusieran de los medios para poder desarrollar este proyecto en humanos.

Así es, que en el momento actual existen 5 compañías que ya anuncian en Internet sus investigaciones y el próximo lanzamiento de los resultados de los estudios en humanos: Intercytex, Follica, Aderans, Shiseido y Phoenixbio. Pero hasta el día de hoy no hay nada publicado al respecto en revistas científicas. Ilustres investigadores como Vera Price y George Cotsarellis forman parte del grupo Follica de Boston. Aderans es una industria japonesa que ahora se halla en los Estados Unidos y calculan el lanzamiento de su técnica a nivel comercial en el 2010.

Estas compañías con páginas, que les recomiendo visiten, muy comerciales y promocionales, en las que se incluyen diagramas y videos en 3D para que los futuros pacientes empiecen a soñar, sugieren una técnica simple que consistiría en una única biopsia mediante punch de la zona occipital, el aislamiento celular y multiplicación, y la inyección intradérmica posterior del caldo de cultivo con la suspensión celular en las áreas afectas de alopecia androgenética.

## **El primer ensayo clínico**

El grupo Intercytex del Reino Unido empezó en octubre de 2006 el primer ensayo clínico en humanos. Recibió posteriormente casi dos millones de libras esterlinas del Ministerio de Comercio e Industria de Inglaterra para poner en marcha la técnica a nivel industrial. Lo que este grupo ha publicado (no en revistas científicas) son los resultados de la fase II de los que ellos llaman el ensayo ICX-TR. Sugieren que las células de la papila dérmica podrían actuar de dos modos distintos: rejuvenecer folículos haciendo de estímulo para que el pelo crezca más grueso, y potenciar la formación de pelo nuevo. Los resultados definitivos de este estudio no han sido publicados aún en ninguna revista científica.

## **Puntos oscuros**

Parece ser que las células con capacidad de regenerar folículos son simplemente ¡fibroblastos! Los fibroblastos son una de las células más fáciles de hacer crecer in vitro. Su multiplicación resulta un juego para los investigadores. El problema se halla en el hecho que estos fibroblastos tienen una diferenciación concreta y son capaces de inducir la formación de folículos, pero al ser inyectados en muchas ocasiones pierden su diferenciación y vuelven simplemente a comportarse como meros fibroblastos y no inducen la formación de ningún folículo nuevo.

Otras dudas que quedan por resolver son:

*¿La inducción conseguida será cosméticamente aceptable?*

*¿El grosor, el color del pelo será el adecuado?*

*¿La orientación de los folículos será la correcta?*

*¿Se mantendrá la resistencia a la DHT? Esta es la base del éxito del trasplante clásico de cabello, la memoria anatómo-biológica. El cabello del área occipital va a conservar su tendencia a no miniaturizarse en su nueva ubicación?*

*¿Los fibroblastos serán capaces de distribuirse tal como hacen nuestros folículos en su calidad apropiada por centímetro cuadrado? ¿Se unirán formando unidades foliculares?*

*Otro riesgo no despreciable es descubrir si estas células pueden llegar a inducir la formación de tumores de origen pilar.*

*En una comunicación reciente (junio 2008) Ralf Paus advierte que la alopecia androgénica no es una alteración o un déficit de células madre, y que por tanto parece una absurdidad intentar solucionar el problema sin acercarse a su causa.*

## **En conclusión**

*Podemos afirmar que en el momento actual existe una técnica fiable y demostrada que permite la multiplicación celular de las células con capacidad para diferenciarse y formar folículos si son reinyectadas en humanos, pero se desconoce si esta técnica podrá tener alguna utilidad. Todas las dudas referentes a la cosmeceuticidad del resultado hacen que la realidad de este sueño sea aun una utopía.*

**R. Grimalt**

*Servicio de Dermatología.*

*Hospital Clínic. Universitat de Barcelona*

## **Bibliografía**

1. Jahoda CA, Horne KA, Oliver RF. Induction of hair growth by implantation of cultured dermal papilla cells. *Nature* 1984;311:560-2.
2. Jahoda CA, Oliver RF, Reynolds AJ, et al. Amputate Mouse vivise regeneration. *Exp Dermatol* 2001;10:229-37.
3. McElwee K, Kissling S, Wenzel E, Huth A, Hoffmann R. Cultured peribulbar dermal sheath cells can induce hair follicle development and contribute to the dermal sheath and dermal papilla. *J Invest Dermatol* 2003;121:1267-75.
4. Reynolds AJ, Lawrence C, Cserhlami-Friedman PB, Christiano AM, Jahoda CAB. Human follicle cells can be induced to grow in an incompatible host of the other sex. *Nature* 1999;402:33-4.
5. Ito M, Yang Z, Andl T, Cui C, Kim N, Millar SE, Cotsarellis G. Wnt-dependent de novo hair follicle regeneration in adult mouse skin after wounding. *Nature* 2007;447:316-20.