

Türkiye'nin Kök Hücre Alanındaki İlk Bülteni Kök
Hücre E-Bülteni Yayın Hayatına Başladıwww.kokhucrebulteni.com

Kıl folikülü kök hücreleri ve intrafoliküler homeostaz

Hair follicle stem cells and intrafollicular homeostasis

Alp Can

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Kök Hücre ve Üreme Biyolojisi Laboratuvarları, Ankara, Türkiye

Özet

Deri eklerinden birisi olan kıl ve onun bağlı bulunduğu kıl folikülü, dış ve iç faktörlerin etkisiyle büyüme, gerileme ve dinlenme dönemleri geçiren ve kök hücre nişinin en tipik örneklerinden birisini oluşturan, çıkıntı ve kıl germi bölgesinden köken alan kıl folikülü kök hücrelerinden gelişir. Epitel öncüleri mezenkimal hücrelerden oluşan ve kılın büyümesini sağlayan dermal papillayı çevreler. Mezenkimal hücrelerle epitel hücrelerinin bulunduğu bölümler arasındaki sinyalleşmeler kılların ilk ortaya çıktığı embriyogenez döneminde başlar. İlk kıl folikülü oluşuktan sonra yaşam boyu sürecek olan yapım ve yıkım döngüsüne başlar. Yeni bir kılın oluşabilmesi, dermal papilla ile kök/öncü hücreler arasında bir ilişkinin kurulmuş olması gerekir, bu durum embriyonik dönemde kazanılır, ancak başarıyla sürdürülebilmesi için çok sayıda mezenkimal-epitelial sinyalin ortaya çıkması gerekir. Kıl folikülü, kök hücre nişinin en tipik örneklerinden birini oluşturur. Bu kısa derlemenin amacı kıl folikülünün yaşam döngüsüne kısa bir bakış sağlamak ve kılın homeostazına ilişkin kavramsal veriler sunmaktır. (Türkderm 2014; 48: Özel Sayı 1: 6-9)

Anahtar Kelimeler: Kıl folikülü kök hücresi, niş, dermal papilla, kıl germi, öncü hücre, kıl büyümesi

Summary

A hair follicle is the primary unit that produces a single outgrowing visible hair shaft. All hair follicles have a regeneration cycle consisting growth, destruction and resting phase, all of which are controlled by several intrinsic and extrinsic mechanisms. All hair forming cell populations arise from hair follicle stem cells that are located in bulge and hair germ. Epithelial progenitors themselves surround a core cluster of mesenchymal cells, the dermal papilla, which is thought to provide signals to coordinate hair growth. The exchange of molecular cues between epithelial and mesenchymal compartments begins during embryogenesis, when hair follicles are first formed. After initial hair follicle formation and a prolonged period of growth, follicles undergo cycles of destruction and regeneration throughout life. For new hair re-growth, signal exchange between dermal papilla cells and stem/progenitor cells is thought to occur in a process that is reminiscent of embryonic hair follicle formation. Many diverse developmental programs require coordinated mesenchymal-epithelial interactions for completion, and studies of hair growth provide an exquisite system in which to study the complexities of this universally important process. The purpose of this mini review is to provide a short glance at the growth cycle of the hair and to present the conceptual data regarding the hair homeostasis. (Türkderm 2014; 48: Suppl 1: 6-9)

Key Words: Hair follicle stem cell, niche, dermal papilla, hair germ, progenitor cell, hair growth

Giriş

Kıllar ayda yaklaşık 1 cm kadar uzarlar, ancak kılların uzaması sürekli değildir; büyümesi 16-46 yaşları arasında optimumdur, 50 yaşından sonra büyümesi azalır. Gebelik süresince uzun ve yavaş bir büyüme sürecine girilir, lohusa döneminden sonra normal büyüme döngüsü tekrar başlar¹; bu nedenle gebelik ve lohusalıkta geçici kıl kaybı meydana gelir.

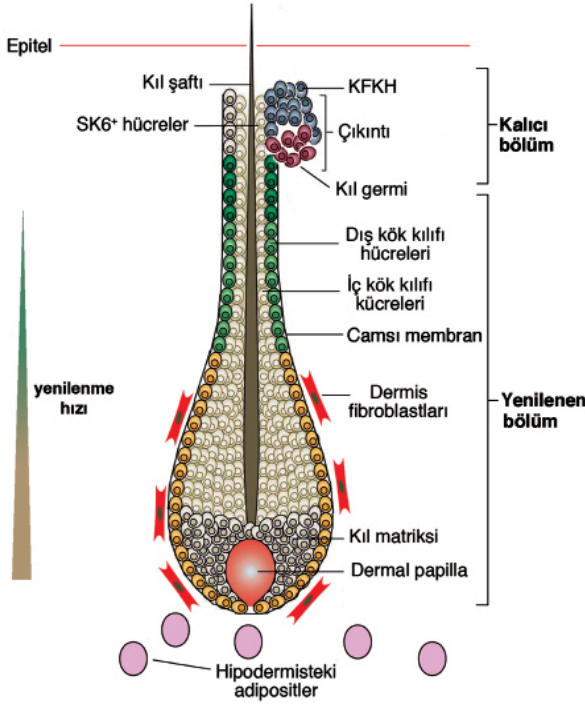
Vücuttaki kılların hemen hepsi yaşam boyunca farklı sürelerle sahip yenilenme, yıkım ve dinlenme aşamalarından geçer. Kıl folikülünün büyüme döngüsü etkin büyümenin gerçekleştiği anajen faz; apoptozun egemen olduğu gerileme aşaması olan katajen faz ve dinlenme süreci olan telojen faz olarak birbirini izleyen üç aşamadan oluşur². Katajen fazın sonunda kıl dökülür. Bu haliyle dökülen kıllara tokmak kıl adı verilir, çünkü bir ucu tokmak gibi şişkince olan bu kılların kökü

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Alp Can, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Kök Hücre ve Üreme Biyolojisi Laboratuvarları, Ankara, Türkiye. Tel.: +90 312 310 30 10/291 E-posta: alp.can@medicine.ankara.edu.tr

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*

dermiste kalır. Daha sonra aynı kökten yeni bir kıl oluşarak döngü sürer. Kılın büyüme süresi vücutta bulunduğu yere göre değişiklik gösterir. Örneğin, koltukaltı kıllarının yaşam süresi yaklaşık dört aydır. Buna karşın saçları oluşturan kıllar altı yıla kadar anajen fazda, dört aya yakın da telojen fazda kalabilirler.

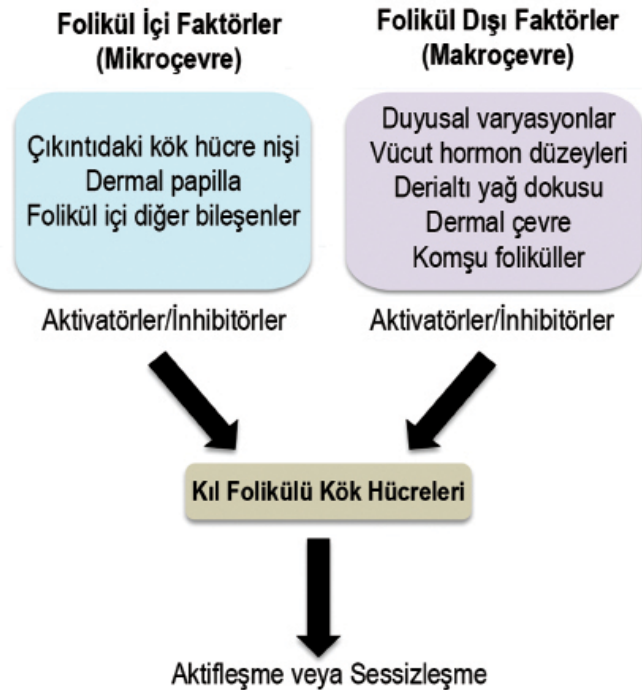
Ektoderm kökenli olan kıl folikülü kök hücreleri (KFKH), kıl shaftının yan tarafında, yağ bezlerinin hemen altında yerleşmiş olan ve çıkıntı (bulge) olarak bilinen oldukça küçük bir bölgede bulunur. Çıkıntı folikülün döngüsel değişim göstermeyen bölümünde (kalıcı bölüm) bulunan ve iç ve dış kök kılıfının hücrelerinden zengindir (Şekil 1). Çıkıntının altında kıl germi olarak adlandırılan bölgede bir grup kök hücreye daha rastlanır. Hücre izleme çalışmaları, KFKH'nin sessiz hücreler olduğunu, ancak etkinlik kazandıklarında önce kıl germine doğru göç edip daha sonra çoğalan geçici hücreler olarak aşağı doğru hareketlendiğini ve kıl matrisini (kıl kökünü oluşturan hücrelerin bütünü) oluşturan hücrelere dönüştüklerini göstermektedir (Şekil 1). Yavaş çoğalma döngüsüne sahip olan KFKH yüksek düzeyde $\alpha\beta4$ -integrin ve $\alpha\beta1$ -integrin, sitokeratin (SK5, SK14, SK15) ve hücre yüzey belirteci olan CD34 ve



Şekil 1. Kıl folikülündeki niş bölgesi yüzeye yakın olan ve yağ bezinin altında yer alan çıkıntı (bulge) ve bunun dibinde bulunan kıl germi bölgesidir. Çıkıntıda yer alan kıl folikülü kök hücreleri (KFKH) önce kıl germindeki öncü hücrelere köken verir ve daha sonra bu hücreler dış kök kılıfı üzerinden kıl matrisine ulaşır ve kılın büyümesini sağlar. Dış kök kılıfındaki hücreler kıl folikülünün tabanına doğru ilerledikçe hızla yenilenen hücreler haline gelir. Kıl folikülü dışarıdan camsı membran adı verilen bir zarla sarılıdır. Bunun dışında dermisin fibroblastları ve aşağıda da hipodermise ait adipoitler yer alır. Folikül dışındaki bu hücre grupları, folikülün büyümesini kontrol eden doku hormonlarını salgılayarak kılın büyüme döngüsünü kontrol altında tutar. Bu sinyaller belli bir eşik değerine ulaştıklarında anajen faz başlar. (Can A. Kök Hücre. Biyolojisi, Türleri ve Klinik Kullanımları, 2014. adlı eserden izlenmiştir)

özünden zengin tekrar dizinleri içeren G protein kenetli reseptör 5 (Lgr5) ile işaretlenirler^{3,4}. Bu hücreler ayrıca Sox9, LIM homeobox 2 (Lhx2), aktive olmuş T hücresi çekirdek faktörü-sitoplazma 1 (NFATC1), T hücre faktörü 3 (TCF3) ve TCF 4 gibi transkripsiyon faktörlerini de barındırırlar⁴. İşlev kaybı uygulanarak yapılan deneyler bütün bu faktörlerin kök hücrelerde köklülüğü (stemness) sürdürmek için gerekli olduğunu gösterir. Kıl germi hücreleri NFATC1 ve CD34 dışında KFKH'nin yukarıda değinilen belirteçlerini barındırırlar. Bu hücreler yüksek plasenta cadherin (P-cadherin) düzeyleriyle de KFKH'den ayırt edilebilirler.

Çıkıntının farklı hücre türlerinden kaynaklanan değişik düzenleyici sinyalleri barındırması ve böylece hücreler için zengin bir mikro çevre sunuyor olması "kök hücre nişi" kavramı açısından çok çarpıcıdır. Çıkıntının üst kısmında birbirine yakın duran dört farklı tipteki duyuşal sinir uçları derideki kök hücrelerin davranışıyla uyumlu olan ve duyuşal yanıtlara uygun bir ortam oluştururlar. Buna ek olarak, çıkıntı, kök hücrelere hormon ve besin desteği sağlamak için kan damarlarıyla çevrelenmiştir. Nişin diğer bileşenleri ve bunların birbirleriyle etkileşimlerine ilişkin bildiklerimizin çoğu KFKH'nin düzenlenmesi üzerine odaklanmıştır. KFKH kendi davranışlarını düzenleyen birçok faktör sentezler. Ek olarak, çıkıntıdaki nişin içinde ve etrafında yer alan birkaç farklı hücre tipi bir biçimde KFKH'nin etkinliklerinin düzenlenmesine katılmaktadır. Niş içinde KFKH'nin en yakın komşusu olan melanosit kök hücreleri, bu hücrelerin etkileştiği en olası adayların başında gelir. Çıkıntının iç kök kılıfındaki SK6+ hücreler KFKH'nin bir türevidir olup KFKH'nin sessizliğini sürdürmelerine yardımcı olur⁵ (Şekil 1). Dermisi kıl folikülü hücrelerinden ayıran bazal membranın (camsı membran) diğer tarafındaysa kök hücre etkinliğini ve çoğalmasını sağlayan sinyallerin engellendiği görülür. Bu sinyallerin önemli bir kaynağı kıl germinin hemen altında bulunan ve uzun süredir bir etkinlik merkezi olarak kabul edilen dermal



Şekil 2. Kıl folikülünün büyümesini uyaran veya sessiz kalmasındaki etkili olan folikül içi ve dışı faktörler

papilladır⁶. KFKH ve kıl germ nişi KFKH için etkinleştirici ya da engelleyici faktörler sağlayan, dermis fibroblastlarından zengin bir bağ dokusuyla çevrelenir¹ (Şekil 1).

İki uzak sinyal daha kıl folikülü içindeki kök hücre davranışını düzenlemede rol alır. Deri altı yağ dokusunda (hipodermis) bulunan adipositler derideki niş bölgelerinde bulunan KFKH'nin eş zamanlı olarak gelişmesine yardım etmek için engelleyici ve etkinleştirici bir takım faktörler yayarlar¹. Bunun yanı sıra adiposit öncülleri dermal papilla ve/veya dermal kılıf yüzeyindeki reseptörleri uyardığı düşünülen faktörlerin taşınmasına katkıda bulunur⁷. Kılın yenilenmesi üzerine etkili faktörler Şekil 2'de özetlenmiştir.

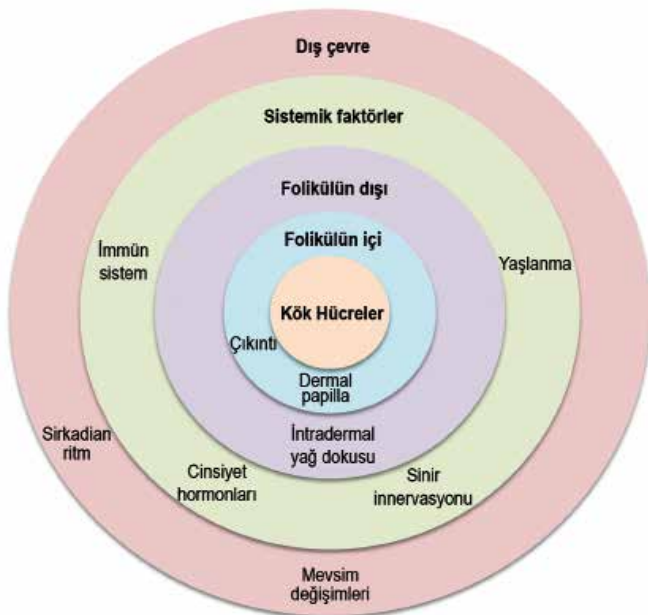
Bir kılın büyüme döngüsü hem folikül içi ve hem de dışı faktörlerin etkisi altındadır (Şekil 3). Kıl folikülünde bulunan iç faktörlerden en önemlisi kök hücreler içinde yer alan iki sinyal yolağının arasındaki dengedir; i) Wnt sinyal yolağının etkinlik kazanması ve ii) BMP sinyal yolağının engellenmesi. Bu iki yolak kıl germindeki hücrelerin çekirdeğindeki β -catenin'in parçalanmasını engelleyerek kıl folikülünün yenilenmesini ve büyümesini uyarır^{8,9}. Dermal papilla kıl döngüsünün sessiz fazı olan telojen faz süresince giderek artan düzeylerde BMP yolağının engelleyici faktörlerini üretirken kıl germ hücreleri de artan düzeylerde Wnt üretir¹⁰. Telojen-anajen fazı geçişindeyse dermal papilla tarafından TGF β 2 üretilir ve taşınır. Kıl germ hücreleri de BMP yolağını engelleyen ve dolayısıyla KFKH'yi etkinleştiren TMEFF1 (transmembrane protein with EGF-like and two follistatin-like domains 1)'i uyararak buna yanıt verir¹¹. Buna ek olarak dermisteki adiposit öncülleri PDGF α salgılayarak çıkıntıyı çevreleyen mezenkimi uyarır. Sonuç olarak, KFKH'ye aktarılan bütün bu uyarıcı sinyaller hep birlikte nişteki diğer hücrelerden gelen engelleyici sinyallerin üstesinden gelir, böylece kıl germ hücreleri çoğalmaya başlar ve yeni kıl folikülünü oluşturur. Bunu bir iki gün sonra çıkıntı içindeki KFKH çoğalması izler.

Matriksteki hücrelerin çoğalma yetilerinin tükenmesi üzerine büyümesini durduran kıl, katajen fazı başlatarak yıkıma girer. Bu süreçte dış kök kılıfının alt bölümünde yer alan birçok hücrede apoptoz başlar. Geriye

kalan epitel hücreleri ve bazal membran dermal papillayı da yanına alarak yukarı doğru çekilir. Buna karşın, dış kök kılıfının üst bölümündeki hücreler bir sonraki kıl döngüsünün çıkıntı bölgesini meydana getirmek üzere korunurlar. Bu arada, dış kök kılıfında varlığını sürdüren KFKH de kıl germini oluşturmak üzere biraz yukarı çekilir. Öte yandan dış kök kılıfının alt kısımlarındaki birkaç kararlanmış hücre katajen fazda da varlığını sürdürür. Apoptoza giden matriks hücrelerinin yanında bu dış kök kılıfı hücreleri de çoğalan geçici hücreler aşamasını atlayıp atipik bir farklılaşma geçirir ve sitokeratin 6 (SK6) sentezleyip çıkıntının iç bölgesine yerleşir. SK6+ hücreler birçok kök hücre işaretleyicisini buldurmasına rağmen homeostaz süresince ya da yara iyileşmesinde kök hücre gibi işlev görmez. Buna karşın SK6+ çıkıntı hücreleri yaşlanmış olan kıl şaftına bağlanmayı sağlayan ve böylece kıl döngüsünün sonunda canlılığın tüm kollarını kaybetmesini önleyen hücreler arası bağlantıları yapar. Bu hücreler, buna ek olarak, sessizleştirme faktörleri olan FGF18 ve BMP6'yu yüksek düzeyde üretir⁵. Bu büyüme faktörleri az miktarda KFKH tarafından da üretilir. SK6+ çıkıntı hücreleri kılın koparılmasıyla kaybedilirse çıkıntıdaki KFKH zamanından önce etkin hale geçer ve yeni kıl büyüme döngüsüne girer. BMP6 veya FGF18 enjeksiyonu bu erken etkinlik kazanma sürecine engel olur. Bu durum SK6+ çıkıntı hücrelerinin bu faktörler sayesinde KFKH'nin etkinliğini sınırladığını gösterir. Bu ilginç bulgu, niş bölgesi içinde kök hücre türevlerinin de kök hücrelerin davranışlarına önemli katkı sağladığını gösteren iyi bir örnektir.

Kılın koparılması sonucunda mevcut olan kıl folikülünden yeni kılın oluşturulması sürecine ilişkin bilgiler yeni yeni ortaya konmaya başlamıştır. Kılı koparma küçük de olsa bir travmadır. Koparılan folikülde kök hücreler ve dermal papilla varlığını koruduğu sürece kıl folikülü yeni bir kıl yaparak bu travmaya yanıt verir. Bunun moleküler mekanizması henüz anlaşılmamış olsa da hücre dinamikleri üzerinde yapılan çalışmalar göstermiştir ki, koparma sonrası dermal papillada ve epitelde hücre ölümü ve arkasından senkronize bir anajen fazı meydana gelmektedir^{12,13}. Ancak bu süreçteki KFKH'nin nasıl davrandığı konusunda pek fazla bilgi yoktur. Çıkıntıda bulunan kök hücrelerin hasar görmediğini öne süren çalışmaların yanı sıra¹⁴⁻¹⁶ koparma sonrasında buradaki hücrelerin bir bölümünün apoptoza gittiği, bir bölümünün ise örselenen bölgeye göç ettiği ve burada yeni çıkıntı bölgesi oluşturduğu öne sürülmektedir¹⁷. Son çalışmalardan birisinde telojen fazda tokmak kılın bağlı bulunduğu eski çıkıntı bölgesinin yanında yeni çıkıntı bölgesinin olduğu gösterilmiştir⁵. Çıkıntının özellikle dış kısmında bulunan CD34+ hücrelerin rejenerasyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Proliferasyon sinyalleri sadece çıkıntının dış kısmında ve kıl germinde saptanmıştır. Burada bulunan hücreler CD34+ hücrelerdir, yani bir bakıma rejenerasyon sinyallerinin kaynağı CD34+ hücrelerdir. Yıkımın daha yoğun olduğu durumlarda, yani CD34+ hücrelerin ablasyona uğratıldığı hallerde SK6+ hücrelerin buna yanıt vermediği görülmüştür. Bu durum CD34+ ile SK6+ hücrelerin, her ne kadar aynı bölgede yer alsalar da birbirinden farklı işlevlere sahip farklı hücreler olduklarını kanıtlamaktadır. SK6+ hücreler çıkıntı bölgesini sessiz halde tutan hücrelerdir, kayıplarında erken anajen faz başlar^{5,17}.

Kıl döngüsünün ilerlemesini kontrol altında tutmak için anajen fazın süresini değiştirerek uzun ve kısa kıllarda uzama sağlanabilir veya telojen fazın süresi değiştirilerek yeni bir kılın büyümesi sağlanabilir. Çıkıntıdaki kök hücreler ve bir sinyal merkezi olarak görev yapan dermal papilla varlığını koruduğu sürece bunu kuramsal olarak başarmak kolay gözükmemektedir. Yeni yapılan çalışmalar göstermiştir ki, androjenik alopeside KFKH varlığını sürdürmekte fakat kıl germini etkinleştirmede yetersiz kalmaktadır^{18,19}. Plikus ve ark.'nın



Şekil 3. Kıl folikülünün büyümesi üzerinde etkili tüm faktörler çok tabakalı bir model ile özetlenmiştir

farede gerçekleştirdiği bir dizi çalışma göstermiştir ki, dermal mikroçevrenin değişmesi kılın büyümesi için yeterli olmaktadır^{1,7,20}. O nedenle küçük moleküller uygulayarak bu mikroçevrenin değiştirilmesine ilişkin girişimler yüz güldürücü sonuçlara yol açabilir. Bu mikroçevre üzerinde çok etkili olan BMP, Wnt, FGF (fibroblast büyüme faktörü) gibi lokal etkenlerin ortaya çıkardığı sinyallerin yanı sıra alopesi üzerinde yapılan son çalışmalar prostaglandinlerin de kılın büyümesine etkili olduğunu göstermektedir²¹.

Özetle, kıl folikülü sistemi ve burada bulunan kök hücre nişi kök hücre türevlerinin ve nişteki farklı hücre türlerinin birbirlerinin etkilerini nasıl dengelediklerini ve homeostaz sırasında uygun kök hücre etkinliğini sağlamak üzere nasıl iş birliği yaptıklarına iyi bir örnek oluşturur. Dahası, KFKH türevlerinin nişe geri dönme yeteneği ve kök hücrelere düzenleyici sinyaller göndermesi kök hücre nişinin anlaşılmasına önemli katkılar sağlar. Oldukça önemli ve bir o kadar da ilginç olan nokta, kıl folikülünün bu küçük fakat yoğun bölgedeki haberleşme ağının karmaşık sinyaller şeklinde ortaya çıkıyor olması ve mucizevi bir şekilde hatların karışmadan düzgün çalışıyor olmasıdır.

Kaynaklar

1. Plikus MV, Mayer JA, de la Cruz D et al: Cyclic dermal BMP signalling regulates stem cell activation during hair regeneration. *Nature* 2008;451:340-4.
2. Can A: Kök Hücre. *Biyolojisi, Türleri ve Klinik Kullanımları*. Ankara, Akademisyen Yayınevi, 2014;715.
3. Morris RJ, Liu Y, Marles L et al: Capturing and profiling adult hair follicle stem cells. *Nat Biotechnol* 2004;22:411-7.
4. Li L, Clevers H: Coexistence of quiescent and active adult stem cells in mammals. *Science* 2010;327:542-5.
5. Hsu YC, Pasolli HA, Fuchs E: Dynamics between stem cells, niche, and progeny in the hair follicle. *Cell* 2011;144:92-105.
6. Enshell-Seiffers D, Lindon C, Kashiwagi M, et al: beta-catenin activity in the dermal papilla regulates morphogenesis and regeneration of hair. *Dev cell* 2010;18:633-42.
7. Festa E, Fretz J, Berry R, et al: Adipocyte lineage cells contribute to the skin stem cell niche to drive hair cycling. *Cell* 2011;146:761-71.
8. Gat U, DasGupta R, Degenstein L, et al: De Novo hair follicle morphogenesis and hair tumors in mice expressing a truncated beta-catenin in skin. *Cell* 1998;95:605-14.
9. Greco V, Chen T, Rendl M, et al: A two-step mechanism for stem cell activation during hair regeneration. *Cell Stem Cell* 2009;4:155-69.
10. Botchkarev VA, Botchkareva NV, Roth W, et al: Noggin is a mesenchymally derived stimulator of hair-follicle induction. *Nat Cell Biol* 1999;1:158-64.
11. Oshimori N, Fuchs E: Paracrine TGF-beta signaling counterbalances BMP-mediated repression in hair follicle stem cell activation. *Cell Stem Cell* 2012;10:63-75.
12. Matsuo K, Mori O, Hashimoto T: Plucking during telogen induces apoptosis in the lower part of hair follicles. *Arch Dermatol Res* 2003;295:33-7.
13. Paus R, Handjiski B, Eichmüller S, et al: Chemotherapy-induced alopecia in mice. Induction by cyclophosphamide, inhibition by cyclosporine A, and modulation by dexamethasone. *Am J Pathol* 1994;144:719-34.
14. Cotsarelis G, Sun TT, Lavker RM: Label-retaining cells reside in the bulge area of pilosebaceous unit: implications for follicular stem cells, hair cycle, and skin carcinogenesis. *Cell* 1990;61:1329-37.
15. Lavker RM, Sun TT: Hair follicle stem cells: present concepts. *J Invest Dermatol* 1995;104(5 Suppl):38-9.
16. Morris RJ, Potten CS: Highly persistent label-retaining cells in the hair follicles of mice and their fate following induction of anagen. *J Invest Dermatol* 1999;112:470-5.
17. Ito M, Kizawa K, Toyoda M, et al: Label-retaining cells in the bulge region are directed to cell death after plucking, followed by healing from the surviving hair germ. *J Invest Dermatol* 2002;119:1310-6.
18. Seifert AW, Kiama SG, Seifert MG, et al: Skin shedding and tissue regeneration in African spiny mice (*Acomys*). *Nature* 2012;489:561-5.
19. Garza LA, Yang CC, Zhao T, et al: Bald scalp in men with androgenetic alopecia retains hair follicle stem cells but lacks CD200-rich and CD34-positive hair follicle progenitor cells. *J Invest Dermatol* 2011;121:613-22.
20. Plikus MV, Baker RE, Chen CC, et al: Self-organizing and stochastic behaviors during the regeneration of hair stem cells. *Science* 2011;332:586-9.
21. Garza LA, Liu Y, Yang Z, et al: Prostaglandin D2 inhibits hair growth and is elevated in bald scalp of men with androgenetic alopecia. *Sci Transl Med* 2012;4:126-34.