



Mini karmaşık organ: Kıl folikülü

The amazing miniorgan: Hair follicle

Çiler Çelik Özenci

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Özet

Saç insanların birincil karakteristik özelliklerinden birisidir ve ısı düzenlenmesi, fiziksel koruma, duyuşsal aktivite ve sosyal ilişkiler gibi birçok durumu içeren farklı rollere sahiptir. Kıl şaftı, kıl folikülü tarafından üretilen keratinositlerden meydana gelir. Kıl folikülü gelişimi fetal deri gelişimi sürecinde meydana gelir ve ektoderm-mezoderm arasındaki karşılıklı ve çok sıkı düzenlenen etkileşime dayanır. Kıl folikülleri embriyonik gelişim sürecinde oluşur ve doğumdan sonra tekrarlayan döngülerle yenilenir; büyüme (anajen), apoptoz aracılı gerileme (katajen) ve göreceli sessizlik (telojen). Fonksiyonel bir mini-organ olarak kıl folikülü; birbirinden farklı ve dinamik değişiklikler gösteren moleküler sinyallerin etkisinde olan bir çevrede gelişir ve sürekli olarak yenilenir. Kıl folikülü biyolojisi hakkındaki moleküler bilginin çoğu genetiği değiştirilmiş fare modellerinden elde edilen; saç yapısı, büyümesi ve/veya pigmentasyonunda ortaya çıkan anomaliler ile ilgili bulgulara dayanmaktadır. Bu süreçte rol oynayan düzenleyici genlerin ve anahtar sinyal yollarının belirlenmesinde belirgin ilerlemeler kaydedilmiştir. Kıl folikülünün gelişimini ve fizyolojisini anlamak ilişkili hastalıkları anlayabilmek açısından temel oluşturur. Bu bölümde, küçük ancak karmaşık yapı kıl folikülü biyolojisinin temel özellikleri sunulacak ve klinikteki öneminden kısaca söz edilecektir. (Türkderm 2014; 48: Özel Sayı 1: 2-5)

Anahtar Kelimeler: Kıl folikülü gelişimi, kıl folikül döngüsü, kıl folikül yapısı, moleküler kontrol, embriyolojik gelişim, sinyal yolları

Summary

Hair is a primary characteristic of mammals, and exerts a wide range of functions including thermoregulation, physical protection, sensory activity, and social interactions. The hair shaft consists of terminally differentiated keratinocytes that are produced by the hair follicle. Hair follicle development takes place during fetal skin development and relies on tightly regulated ectodermal-mesodermal interactions. Hair follicles form during embryonic development and, after birth, undergo recurrent cycling of growth (anagen), apoptosis-driven regression (catagen), and relative quiescence (telogen). As a functional mini-organ, the hair follicle develops in an environment with dynamic and alternating changes of diverse molecular signals. Our molecular understanding of hair follicle biology relies heavily on genetically engineered mouse models with abnormalities in hair structure, growth, and/or pigmentation and significant advances have been made toward the identification of key signaling pathways and the regulatory genes involved. In this review, the basic concepts of hair follicle, a mini-complex organ, biology will be presented and its importance in clinical applications will be summarized. (Türkderm 2014; 48: Suppl 1: 2-5)

Key Words: Hair follicle development, hair follicle cycle, hair follicle structure, molecular control, embryonic development, signaling pathways

Giriş

Saç terminal düzeyde farklılaşmış ve saç şaftını oluşturan ölü keratinositlerden (trikositler) oluşur. Saç şaftları derinin kompleks mini organı olarak kıl folikülü tarafından yapılır. Kıl folikülü kendisiyle ilişkili yapılar olan; sebace bez, apokrin bez ve erektrör pili kası ile "pilosebace birim"i yapar. Kıl folikülünün oluşumu esasen fetal ve perinatal deri gelişimi sürecinde gerçekleşmesine

rağmen, deri yaralanmalarından sonra yeni kıl folikülü oluşumu erişkin fare ve tavşanlarda gösterilmiştir¹ ve hatta erişkin insan derisinde de yaralanma sonrasında yeni kıl folikülü oluşumu indüklenebilir². Toplumda saçın büyük psikososyal önemi olmakla birlikte, insanlarda görülen pek çok hastalık saç kaybı veya daha azı ise aşırı kıllanma ile ilişkilidir. Bu bölümde, küçük ancak karmaşık yapı kıl folikülü biyolojisinin temel özellikleri sunulacak ve bu alandaki son gelişmelerden kısaca bahsedilecektir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Çiler Çelik Özenci, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye
Tel.: +90 242 249 68 75 E-posta: cilerozenci@akdeniz.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.

Kıl folikülünün gelişimi ve moleküler kontrolü

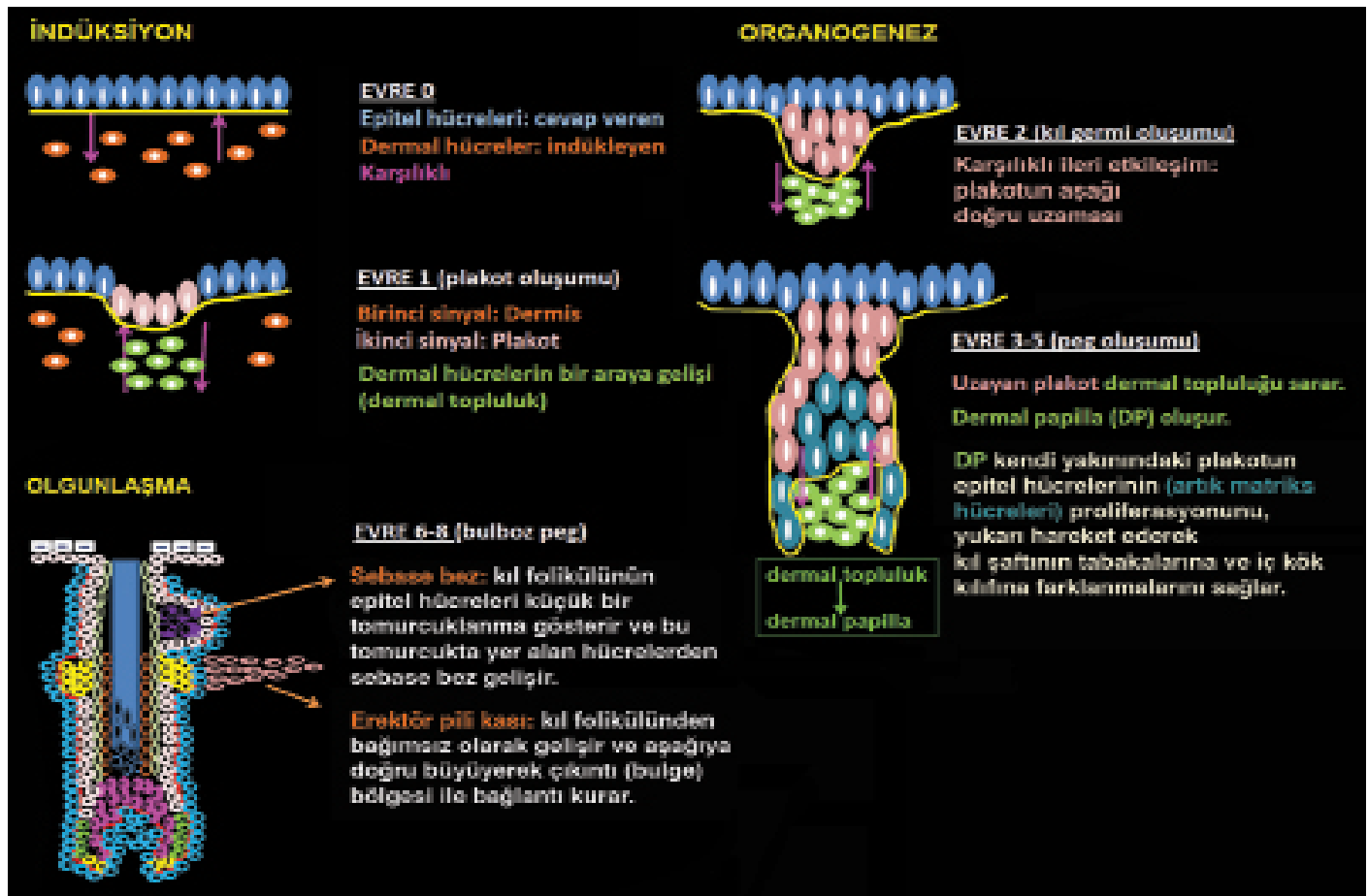
Kıl folikülünün gelişiminin ilk şartı derinin üst tabakası olan epidermis ve altındaki mezenşim arasında moleküler iletişimidir. Bu iletişim, sıkı şekilde düzenlenen ve organogenezde çok önemli bir "fenomen" olan "ektoderm (bu durumda epidermis) - mezoderm (epidermisin altındaki mezenşim)" karşılıklı etkileşimine dayanır. Ektoderm kökenli kıl folikülü kök hücreleri kıl folikülünün sebese bez ve apokrin bez de dahil bütün epitelyal bileşenlerini oluştururken; mezoderm kökenli hücreler dermal papilla ve kıl folikülünü çevreleyen bağ dokusu kılıfını yapar. Buna karşılık; nöral krest kökenli melanosit öncüleri hücreler ise kıl folikülünün pigment birimini oluşturur³.

Kıl folikülünün gelişimi i) indüksiyon, ii) organogenez ve iii) sitodiferansiyasyon (olgunlaşma) olmak üzere 3 ana bölümden oluşur (Şekil 1). İndüksiyon; evre 0 ve evre 1 (plakot), organogenez; evre 2 (germ) ve evre 3-5 (peg) ve olgunlaşma; evre 6-8 (bulboz peg) olmak üzere morfolojik olarak ayrı ayrı izlenebilen gelişim evrelerine ayrılır ve her bir evre özgün moleküler ilişkilerden etkilenir. İlk sinyal dermisten üzerindeki epitel hücrelerine indüklemeye şeklinde başlar ve daha sonra karşılıklı olarak devam eder ancak kıl folikülünün oluşumunu uyaran ilk moleküler sinyalin doğası henüz açık değildir. Bu ilk indüksiyon ile üstteki epitel hücreleri aşağıya doğru çoğalarak kıl plakotunun oluşumunu sağlar. Epidermiste yer alan epidermal keratinositlerin hepsi foliküler keratinosit oluşturmayacaktır ki deride kılsız bölgelerin oluşu ve kılların düzenli dizilişi, kıl folikülü aktivatörü ve inhibitörü lokal gradiyent kokteylinin olduğunu

düşündürmektedir. Wnt/Beta-catenin sinyali kıl folikülü oluşumunun başlangıcının temel anahtarıdır. Wnt inhibitörü olan Dkk1'in epitelde ekspresyonu ya da Beta-catenin ekspresyonunun eksikliği kıl folikülü gelişimi indüksiyonun meydana gelmemesine neden olur^{4,5}. Buna karşılık, beta-catenin'in aşırı ekspres edildiği fare modellerinde ise epidermal keratinositler global olarak kıl folikülü oluşturma kapasitesi kazanırlar ki bu da fazla sayıda plakot oluşumuna neden olur^{6,7}. Epitelyal karakterdeki plakot hücreleri altlarındaki mezenşimde (ilerideki dermis) dermal hücrelerin bir araya gelmelerini ve dermal topluluğu oluşturmalarını ve bu topluluğun da dermal papillayı oluşturmalarını sağlayan sinyali verir. Dermal papilla oluşumu ve olgunlaşmasında rol oynayan temel sinyal ise Shh sinyalidir^{8,9}. Dermal topluluk hücreleri üzerlerindeki epidermise özgün büyüme sinyalleri göndererek, plakotun alttaki mezenşime doğru çoğalarak uzamasını sağlar ve karşılıklı ilerleyen epitelyal-mezenşimal etkileşimler ile kıl folikülü tabakalarının farklılıkları ve olgunlaşması gerçekleşir. Sebese bez kıl folikülünün epitel kökenli hücrelerinden gelişirken, erektrör pili kısı ise kıl folikülünden bağımsız olarak mezenşimal dokuda gelişir ve daha sonra aşağıya doğru büyüyerek kıl folikülünün kök hücrelerini içeren çıkıntı (bulge) bölgesi ile bağlantı kurar.

Olgun kıl folikülünün yapısı

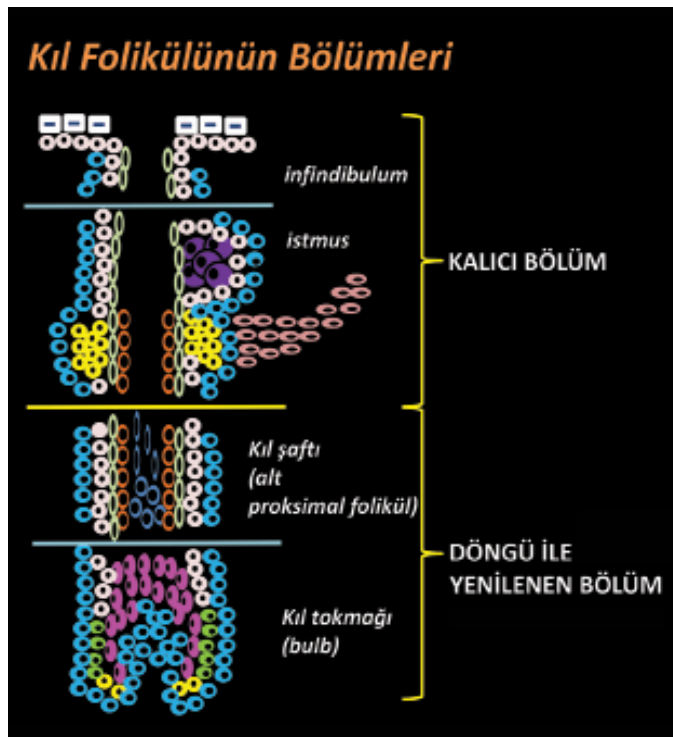
Olgun (anajen) kıl folikülü, saç döngüsü sürecinde yenilenmeyen "kalıcı" üst kısım ve "düzenli olarak yenilenen" alt kısımdan oluşur (Şekil 2). Üst kısım, infundibulum ve istmustan oluşurken, döngüyle



Şekil 1. Kıl folikülünün gelişim evreleri

yenilenen alt kısım ise kıl şaftı ve kıl tomağından (bulb) oluşur. Üst kısımda yer alan infundibulum kıl kanalının deriye açıldığı bölümdür. Infundibulu bölümü sebese bezin kıl folikülüne girişi ile belirlenmiştir. Infundibulumun proksimalinde yer alan istmusda ise erektrör pili kasının girişi gözlenir ve bu bölge için sınırı belirler. İstmusta epitelyal ve melanosit kök hücrelerini barındıran bir bölge olan çıkıntı bölgesi (bulge) yer alır. Çıkıntı bölgesi, kıl folikülünün yenilenmeyen kalıcı bölgesinin son bölümüdür. Yenilenen bölümde yer alan kıl tokmağında; matriks keratinositleri ve kıl folikülünün pigmentli birimi bulunur. Çıkıntı bölgesinden göç ederek kıl şaftını oluşturmak üzere aktive olan matriks keratinositleri hızla çoğalırlar (geçici çoğalan hücreler) ve sayıları saç tokmağının boyutunu ve kıl şaftının çapını belirler¹⁰. Matriks hücreleri çoğalmalarını durduklarında ve farklanmaya başladıklarında kıl şaftının hücre tabakalarını ve iç kök kılıfını oluştururlar. Dış kök kılıfı ise farklı öncü (progenitör) hücrelerden köken alır^{11,12}. Infundibulum, istmus, çıkıntı ve kıl tokmağı ektoderm kökenli kıl folikülü epitelinden köken alırken, dermal papilla ise mezoderm kökenlidir. Dermal papilla, sıkı paketlenmiş fibroblast hücrelerini içerir ve kıl tokmağı boyutunu, kıl şaftının çapını ve uzunluğunu ve anajen fazın süresini belirler^{12,13}.

Kıl folikülü kesiti, epitelinin, birbirinden farklı tipte keratin ekspre eden, en az 8 farklı konsantrik tabakadan oluşur. En dıştan içe doğru; dış kök kılıfı, eşlik eden tabaka (companion), iç kök kılıfı ve kıl şaftı tabakaları rahatlıkla izlenebilir (Şekil 3). İç kök kılıfı ise kendi içinde dıştan içe şu tabakalara ayrılmıştır; eşlik eden tabaka- Henle'nin tabakası - Huxley'in tabakası - iç kök kılıfı kütikülü. Kıl şaftı tabakaları şunlardır; ortada medulla ve her iki yanında korteks. Kıl şaftı iç kök kılıfının kütikülü tarafından sarılmıştır. Tüm kıl folikülü epitel tabakaları da en dışta mezoderm-kökenli olan, kollajen ve stroma hücreleri içeren bağ dokusu kılıfı ile çevrelenmiştir. Erişkin insanlarda iki tip kıl vardır; yoğun olarak pigmentli olan ve saçlı deride yer alan terminal kıllar ve daha çok yüzde ve diğer vücut bölgelerinde bulunan vellus kıllar.



Şekil 2. Kıl folikülünün bölümleri

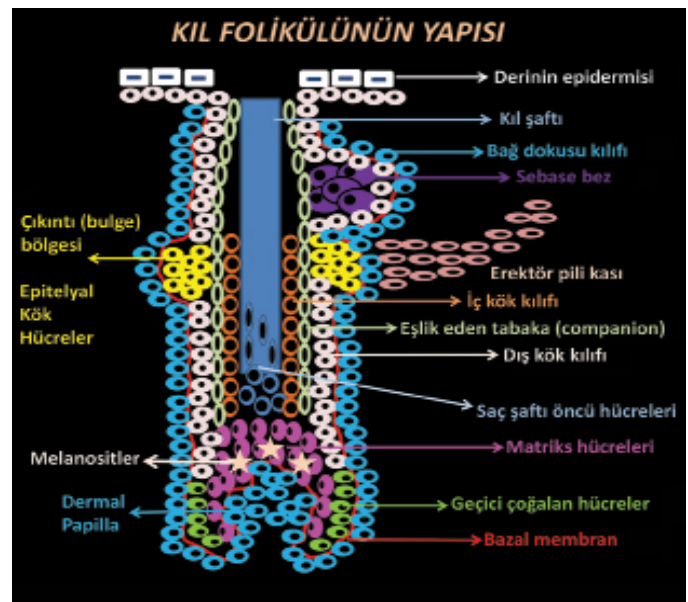
Erişkinde kıl folikülü döngüsü ve moleküler kontrolü

Kıl folikülü hayat boyu "gerileme ve yenilenme" döngüsü geçirir. Bu döngü anajen, katajen, telojen ve eksojen evrelerden oluşur.

Anajen evre hızlı büyüme evresidir ve 2-6 yıl arasında sürer. Bu evrede; çıkıntı bölgesinde yer alan epitelyal kök hücrelerin aşağıya doğru göç ederek önce geçici çoğalan hücreleri oluşturması ve ardından matriks keratinositlerine dönüşerek kıl folikülü epitel tabakalarını oluşturması gözlenir (Şekil 3)^{14,15}. Mutant fare modellerinden elde edilen bulgular; Wnt/beta-catenin sinyalinin varlığının, BMP antagonistlerinin (Noggin) ve Shh sinyallerinin, embriyonik dönemde kıl folikülü gelişime benzer biçimde; erişkinde de anajen evrenin indükleyicisi olduğunu göstermiştir^{13,14}. Bunun yanı sıra, IGF-1, VEGF ve HGF'nin anajen evresinin devamlılığından sorumlu oldukları gösterilmiştir¹³. Anajen evreyi kontrol ettiği bilinen diğer önemli moleküller ise Vitamin D reseptörü, Hairless ve retinoik asit reseptörüdür¹⁶⁻¹⁹.

Katajen evre; apoptoz aracılı hücre ölümü görülen gerileme evresidir ve yaklaşık 2-3 hafta sürer. Bu evrede; kıl folikülünün 2/3 alt bölümü hızla gerilerken, matrikste, iç kök kılıfında ve dış kök kılıfında bulunan keratinositler apoptoz ile ölümler, çıkıntı bölgesindeki kıl folikülü kök hücreleri hücre ölümünden kaçarlar. Kıl şaftında hücre ölümü gerçekleşmesi ile birlikte, kıl folikülü boyutu azalır, kısılır ve böylece dermal papilla kıl folikülünün kök hücrelerini içeren çıkıntı bölgesine yakınlaşır. Dermal papilla çıkıntı bölgesine ulaşamaz ise kıl folikülü döngüsü durur ve kıl folikülü kaybedilir. Katajen evrenin en önemli indükleyicilerinden birisi FGF5'tir²⁰. FGF5 geni eksik farelerde anajen evre uzar ve anajen tipte saç fenotipi gözlenir²⁰. FGF5'e ek olarak TGF-beta1, interlökin-1beta, nörotropinler (NT3, NT4, BDNF), BMP274 ve TNF-alfanın katajen evreyi indüklediği bilinmektedir^{13,14}.

Katajen evrenin tamamlanmasından sonra, kıl folikülü göreceli olarak sessiz olarak tanımlanan ve saçlı deride yaklaşık 3 ay süren telojen evresine girer. Bu evrede hücrelerin çoğalması ve biyokimyasal aktiviteleri diğer evrelere göre düşüktür. Bir önceki döngüden kalan eski kıl şaftı (club) folikülden atılır. Önceleri; eski kıl şaftının mekanik kuvvetlerle



Şekil 3. Kıl folikülünün yapısı

pasif biçimde dışarı atıldığı düşünülse de, bu sürecin de henüz net olarak aydınlatılmamış moleküler mekanizmalarla kontrol edilen aktif bir süreç olduğu ve "eksojen" evre olarak adlandırıldığı günümüzde bilinmektedir. Kenojen evre ise kıl folikülünün atılmasından sonra telojen ile anajen evre arasındaki evredir. Her ne kadar kıl folikülü için dinlenme evresi olarak bilinen bir evre olsa da, telojen evrede gen aktivitesinde temel değişiklikler olur²¹. Bazı düzenleyici moleküller, örneğin östrojen reseptörü ekspresyonu bu evrede belirgin olarak artar²². Dolayısıyla, telojen evre çok da sessiz bir evre değildir ve muhtemelen kıl folikülü döngüsünün kontrolünde anahtar rolü oynar. Bu durum, 2008 yılında tanımlanan ve telojen evrenin kıl folikülü büyümesi uyarılarına i) yanıtız (refractory) evresi (BMP2/4 aktivasyonunun gerçekleştiği evre) ve tam tersi anajen-indükleyici faktörlere yüksek oranda hassas duruma geldiği ii) yetkin (competent) evre olmak üzere iki alt evreden oluştuğunun keşfi ile desteklenmiştir²³. Yetkin evrede, BMP sinyali kapatılır ve Wnt/beta catenin sinyali aktive olarak anajen evreye geçiş başlar. Dolayısıyla yanıtız ve yetkin evreleri düzenleyen ana sinyal BMP sinyali gibi görünmektedir. İlginç olarak; ektrafoliküler derideki subkütanöz adipositlerin BMP2 ve BMP4 ekspresyonlarında döngüsel değişiklikler izlenir ki büyük olasılıkla ektrafoliküler sistem, izole kıl folikülü döngülerini düzenlemek için, otonom intrafoliküler sistem ile ilişki halindedir¹³.

Telojen evrede; dermal papilla çıkıntı bölgesi ile çok yakın ilişkiye geçer ve dermal papilla hücreleri ve çıkıntı bölgesi kök hücrelerinin direkt ilişkileri ile kök hücrelerin aktivasyonu başlar ve yeni bir kıl folikülü döngüsü başlamış olur. Kök hücrelerin aktivasyonunu içeren molekül detaylar çok iyi bilinmemekle birlikte bazı aktivatör ve inhibitör sinyaller arasındaki konsantrasyon dengesinin buna karar verdiği düşünülmektedir. Bu derginin ileri bölümlerinde kıl folikülü kök hücreleri hakkında detaylı bir yazı vardır.

Sonuç ve ileri bakış

Kıl folikülü döngüsü araştırmalarında henüz cevaplanmış pek çok soru bulunmaktadır. Örneğin; her döngü neden bazı kök hücreler aktive olurken bazıları sessiz kalmaktadırlar? Kök hücrelerin Wnt sinyallerine olan yanıtları nasıl düzenlenmektedir? Wnt sinyalini başlatan sinyal nedir? Kıl folikülünü düzenleyen intrafoliküler otonom saatinin çalışma düzeni aydınlatılması zorlu olduğu kadar önemlidir. Saç kaybına yol açan klinik durumlar; androjenetik alopesi, alopesi areata ve skatrisyel alopesi bireyler için yıkıcı olabilmekte ve farmasötik endüstrinin milyon dolarlık hedefini oluşturmaktadır. Deri biyolojisinde kıl folikülünün önemi sadece yeni saç üretmesine dayanmaz. Kıl folikülleri kendilerini yenileyebilirler. Ayrıca, kıl folikülleri bazal hücre karsinomu ve pilomatrikoma gibi neoplazilerin de köken aldığı bölgelerdir. Bu hastalıklar, kıl folikülü morfogenezini düzenleyen sinyal yollarının uygunsuz aktivasyonları sonucunda oluşmaktadır. Sonuç olarak; kıl

folikülleri embriyonik dönemde oluşurken ve erişkin dönemde ise düzenli döngülerini sağlayan sinyal molekülleri ve yollarının aydınlatılması, derinin patojenik durumlarını anlamamız açısından hayati önem taşımaktadır ve böylece saç kaybı hastalıkları ve deri tümörleri için yeni tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Ito M, Yang Z, Andl T, et al: Wnt-dependent de novo hair follicle regeneration in adult mouse skin after wounding. *Nature* 2007;447:316-20.
2. Reynolds AJ, Lawrence C, Cserhalmi-Friedman PB, et al: Trans-gender induction of hair follicles. *Nature* 1999;402:33-4.
3. Fuchs E: Skin stem cells: rising to the surface. *J Cell Biol* 2008;180:273-84.
4. Andl T, Reddy ST, Gaddapara T, et al: WNT signals are required for the initiation of hair follicle development. *Dev Cell* 2002;2:643-53.
5. Huelsken J, Vogel R, Erdmann B, et al: beta-Catenin controls hair follicle morphogenesis and stem cell differentiation in the skin. *Cell* 2001;105:533-45.
6. Narhi K, Jarvinen E, Birchmeier W, et al: Sustained epithelial beta-catenin activity induces precocious hair development but disrupts hair follicle down-growth and hair shaft formation. *Development* 2008;135:1019-28.
7. Zhang Y, Andl T, Yang SH, et al: Activation of beta-catenin signaling programs embryonic epidermis to hair follicle fate. *Development* 2008;135:2161-72.
8. Chiang C, Swan RZ, Grachtchouk M, et al: Essential role for Sonic hedgehog during hair follicle morphogenesis. *Dev Biol* 1999;205:1-9.
9. St-Jacques B, Dassule HR, Karavanova I, et al: Sonic hedgehog signaling is essential for hair development. *Curr Biol* 1998;8:1058-68.
10. Schneider MR, Schmidt-Ullrich R, Paus R: The hair follicle as a dynamic miniorgan. *Curr Biol* 2009;19:132-42.
11. Legue E, Nicolas JF: Hair follicle renewal: organization of stem cells in the matrix and the role of stereotyped lineages and behaviors. *Development* 2005;132:4143-54.
12. Cotsarelis G: Epithelial stem cells: a folliculocentric view. *J Invest Dermatol* 2006;126:1459-68.
13. Paus R, Foitzik K: In search of the "hair cycle clock": a guided tour. *Differentiation* 2004;72:489-511.
14. Stenn KS, Paus R: Controls of hair follicle cycling. *Physiol Rev* 2001;81:449-94.
15. Fuchs E: Scratching the surface of skin development. *Nature* 2007;445:834-42.
16. Bikle DD, Elalieh H, Chang S, et al: Development and progression of alopecia in the vitamin D receptor null mouse. *J Cell Physiol* 2006;207:340-53.
17. Panteleyev AA, van der Veen C, Rosenbach T, et al: Towards defining the pathogenesis of the hairless phenotype. *J Invest Dermatol* 1998;110:902-7.
18. Palmer HG, Martinez D, Carmeliet G, et al: The vitamin D receptor is required for mouse hair cycle progression but not for maintenance of the epidermal stem cell compartment. *J Invest Dermatol* 2008;128:2113-7.
19. Potter GB1, Beaudoin GM 3rd, DeRenzo CL et al: The hairless gene mutated in congenital hair loss disorders encodes a novel nuclear receptor corepressor. *Genes Dev* 2001;15:2687-701.
20. Hebert JM, Rosenquist T, Gotz J, et al: FGF5 as a regulator of the hair growth cycle: evidence from targeted and spontaneous mutations. *Cell* 1994;78:1017-25.
21. Lin KK, Chudova D, Hatfield GW, et al: Identification of hair cycle-associated genes from time-course gene expression profile data by using replicate variance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:15955-60.
22. Ohnemus U, Uenalan M, Inzunza J, et al: The hair follicle as an estrogen target and source. *Endocr Rev* 2006;27:677-706.
23. 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.