



Kıl follikülü immünolojisi

Immunology of the hair follicle

Sibel Doğan, Nilgün Atakan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Kıl follikülleri memelilerde deriye ait bir bileşen olarak görülmektedir. Kıl folliküllerinin dış ortam ile ve normal floraya dahil olan mikroorganizmalar ile devamlı temas halinde olduğu düşünüldüğünde immün sistem öğeleri bakımından çeşitli elemanları içermesi önemli olarak görülmektedir. Buna karşın bu yoğun infeksiyon önlemlerinden kıl folliküllerinin zarar görmemesi ve otoimmüniteden korunmasını sağlamak için organizma immünolojik olarak bazı önlemler almıştır, nitekim bazı antijenlerin kıl follikülünde eksprese edilmediğini ve kıl follikülleri için bir nevi immün korunaklılık alanı oluşturulduğu bilinmektedir. Bu derlemede son dönemde yapılan çalışmalar ile aydınlatılan kıl follikülünün immünolojik olarak fonksiyonların ve kıl follikülü immünolojisinin dermatolojik hastalıklardaki yeri tartışılmaktadır. (Türkderm 2014; 48: Özel Sayı 1: 10-2)

Anahtar Kelimeler: Kıl, immünoloji, immün korunaklılık, otoimmünite, antijen

Summary

Hair follicles are accepted as a component of skin in mammals. Considering the continuous contact with environment and microorganisms in the normal flora, it is crucial that various elements of immune system are necessary to reside within hair follicles. On the contrary, the protection of hair follicles from the intense anti-infective elements and autoimmunity is mandatory; hence some antigens are not expressed in hair follicle and construct an immune privileged area. In this review, immunologic functions of hair follicle and hair follicle immunology's effect in pathogenesis of dermatological diseases are discussed in the light of recent studies. (Türkderm 2014; 48: Suppl 1: 10-2)

Key Words: Hair, immunology, immune privilege, autoimmunity, antigen

Giriş

Kıl follikülleri memelilerde deriye ait bir bileşen olarak görülmektedir¹. Kıl fonksiyonel olarak sosyal ve seksüel iletişimde rol oynar, kamuflaj ve duyuşsal algaç işlevi görürler, termoregülasyonu sağlarlar¹. Mekanik olarak kimyasal ve fiziksel ajanlardan korunmanın yanısıra pilosebace ünite yardımıyla asidik deri pH'sinin oluşmasına katkıda bulunurlar^{1,2}. Kıl follikülleri immünolojik olarak da özelleşmiş bir deri bileşeni olarak kabul edilmektedirler ve patojen mikroorganizmalara karşı savunmada önemli özellikleri oldukları bilinmektedir¹⁻³.

Kıl follikülünün immünolojik olarak fonksiyonlarını ve kıl follikülü immünolojisinin dermatolojik hastalıklardaki yerini tam olarak anlayabilmek için kıl follikülünün yapısını kısaca

hatırlamamız gerekli olabilir. Kıl follikülü değişik fonksiyon ve özelliklere sahip olan konsantrik tabakalardan oluşmaktadır ve bu tabakaların immünolojik olarak da farklı özelliklere sahip olduğu son dönemlerde yapılan moleküler düzeydeki çalışmalarla aydınlatılmıştır¹⁻⁴. Vertikal kesitte kıl follikülünü incelediğimizde anatomik olarak kıl follikülü yapısının infundibulum, istmus, tümsek (bulge) bölgesini içeren alt folliküler kısım ve bulbustan oluştuğunu görmekteyiz¹⁻³.

Kıl follikülünde alt folliküler kısım içerisinde yer alan tümsek bölgesinin özel bir immünolojik öneme sahip olduğu düşünülmektedir¹⁻⁴. Aslında tümsek bölgesi erektoz pili kasının kıl follikülüne giriş yaptığı seviyede dış kök kılıfının (DKK) genişlemesi ile oluşan anatomik bir lokalizasyonu ifade etmektedir¹⁻⁵. Bu bölgede bulunan hücrelerin yüksek seviyede

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sibel Doğan, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 305 17 04 E-posta: sibel.dogan@hacettepe.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.

β -1 integrin ve düşük seviyede E-kaderin, β -Y katenin içerdiği bilinmektedir. Bu ekspresyon daha çok indifferansiye bir morfolojiyi temsil etmekte olduğundan kıl follikülü için kök hücre popülasyonunun bu alanda yer aldığı düşünülmektedir^{4,5}. Bulbusta ise follikülün germinatif hücreleri, melanositler, Langerhans hücreleri (LH) ve Merkel hücreleri bulunmaktadır. Bulbus içerisine girintilenmiş olan dermal papillada folliküler farklanmadan sorumlu olduğu düşünülen özel bir fibroblast hücre grubu yer almaktadır¹⁻⁵.

Kıl follikülü immünolojisi

Dış ortam ile aramızdaki en önemli bariyer olan derimiz üzerinde bulunan kıl folliküllerini dış dünyaya açılan küçük kanallar halinde düşünebiliriz^{3,4,6}. Patojenlerin deri yüzeyindeki çok sayıda kıl follikülü kanalı ile organizmaya invaze olmasını engellemek için kıl folliküllerinin çeşitli immünolojik donanımlara sahip olduğu anlaşılmıştır. Bu amaçla kıl follikülleri çevresinde T hücreler ve LH'ler infeksiyon ajanlarının girişini engellemek için oldukça yoğun bir biçimde çalışmaktadırlar⁴⁻⁶. Kıl follikül kanalı içerisindeki normal florada *staphylococcus aureus*, *propionibacterium acnes*, *demodex folliculorum* ve *malassezia* türleri yer almaktadır^{1-4,6}. Folliküler mikroflorada yer alan bu mikroorganizmaların sebumu parçalayarak asidik pH oluşturmaları sonucu diğer invazif mikroorganizmaların üremesini engelledikleri ve bu yönden doğal bağışıklığa katkıda buldukları düşünülmektedir^{1-4,6}. Antimikrobiyal peptidler olarak bilinen ve deride fokal olarak az miktarda olsa da bulunan peptitler esasen inflamatuvar lezyon ve yaralanmalar etrafında bulunmaktadırlar ve proinflamatuvar sitokinler ve bakteriler tarafından indüklenirler. Örneğin kıl follikül epitelyumunda yüksek miktarda β -defensin (DEFB2) bulunur. Bir tür patern tanıma reseptörü olan toll benzeri reseptörler (TLR) aracılığı ile doğal immün yanıt folliküler kanal immünitesinin bozulmasını ve mikrobiyal invazyonu engellemektedir^{3,4,7}. Kıl follikülünde TLR-2, TLR-4, TLR-5 belirgin olarak eksprese edilmektedir ve bu reseptörlerin yapımı ile DEFB2 yapımının da indüklendiği gösterilmiştir⁷. Yine TLR aracılığı ile tanınan mikroorganizmalar proinflamatuvar sitokinler, kemokinler, antimikrobiyal peptid yapımı ve DEFB2 indüksiyonuna sebep olurlar böylece fagositik hücre aktivasyonu gelişir ve doğal immün yanıt mekanizmaları ile mikroorganizmalar uzaklaştırılır^{4,6,7}.

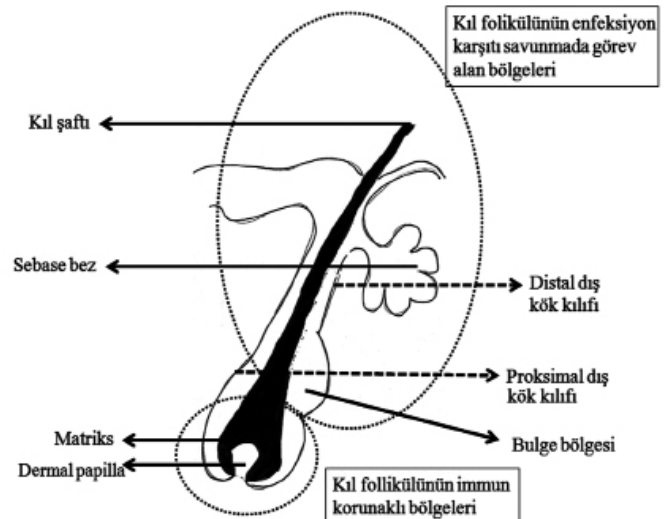
Kıl folliküllerinin dış ortam ile ve normal floraya dahil olan mikroorganizmalar ile devamlı temas halinde olduğu düşünüldüğünde immün sistem öğeleri bakımından çeşitli elemanları içermesi organizmanın korunması bakımından kaçınılmaz olarak görülmektedir. Bu duruma uygun olarak distal DKK'nın mikrobiyal invazyon açısından koruyucu etkilerinin bulunduğu anlaşılmıştır. Distal kıl follikülünde immatür CD40+/B7- LH'lerin var olduğu bilinmektedir ve bu hücrelerin epidermal LH için bir rezervuar gibi davrandığı düşünülmektedir⁸. Distal DKK'da interfolliküler epidermise göre daha fazla oranda CD4+ ve CD8+ T lenfositler bulunmaktadır. Distal DKK'da ICAM-1 IR eksprese edilmektedir ve yine folliküler kanal aşağısında LH sayısında belirgin olarak bir azalma gözlemlenmektedir⁴. Enfeksiyon karşıtı savunma sistemi özellikle kıl follikül kanalı infundibulum, istmus, tümsek bölgesi ve bu alanlarda yer alan distal DKK içerisinde yer almaktadır^{3,4,6-8} (Şekil 1)^{1,2,8-14}. Ayrıca normal anagen follikül çevresinde makrofaj ve mast hücrelerinden oluşan ve patolojik kabul edilmeyen bir hücre popülasyonu da yer almaktadır^{4,6,8}.

Buna karşın bu yoğun enfeksiyon önlemlerden kıl folliküllerinin zarar görmemesi ve otoimmüniteden korunmasını sağlamak için organizma

da immünolojik olarak bazı önlemler almıştır, nitekim bazı antijenlerin kıl follikülünde eksprese edilmediğini ve kıl follikülleri için bir nevi immün korunaklılık alanı oluşturulduğunu görmekteyiz^{4,9-11}. Örneğin anagen kıl follikülünde major histokompatibilite antijeni 1 (MHC1) eksprese edilmemektedir^{4,12}. İlk olarak Harrist ve ark. tarafından kıl follikülünün proksimal kısımları için MHC sınıf 1 antijenlerinin eksprese edilmediği gösterilmiştir¹³. Kıl folliküllerine karşı otoreaktif bir CD4+/CD8+ yanıt oluşumu ve saç dökülmesi atakları ile giden alopesi areatada ise erken dönemde MHC1 ve MHC2 antijenlerinin patolojik olarak eksprese edildiği görülmüştür¹⁴. Christoph ve ark.'nın yaptığı bir diğer çalışmada ise LH, MHC1 ve MHC2 moleküllerinin özellikle istmus, tümsek bölgesi ve DKK'da bulunduğu, buna karşın proksimal DKK, matriks ve dermal papillada LH'nin ve MHC moleküllerinin bulunmadığı gösterilmiştir⁴. İnsan kıl matriksinde HLA-A, B ve C molekülleri bulunmadığı gibi MHC1 ile ilişkili olarak kabul edilen β -2 mikroglobulin gibi proteinlerin bulunmadığı da bilinmektedir^{4,15}. Kıl bulbusunda MHC2 ile eksprese eden LH de bulunmamaktadır. Kıl follikülünde normal şartlar altında CD4+ ve CD8+ hücreler bulunmamaktadır. Yine anagen kıl follikülünde doğal öldürücü hücrelere (NK) spesifik olan CD56 ve CD57 yüzey reseptörlerine rastlanmamaktadır ve ekstrapoliküler olarak izlenen B hücrelerine de çok nadir olarak rastlanmaktadır⁴.

Bu nedenle özellikle anagen evredeki kıl follikülünün proksimal DKK, bulbus ve dermal papilla kısımları vücutta diğer MHC ekspresyonunun olmadığı ve LH'nin bulunmadığı anterior göz boşluğu ve testis gibi immün imtiyazlı/korunaklı bölge olarak tanımlanmaktadır^{1-4,9,16}. Bu durum folliküler greftleme yapılan hayvan deneylerinde greft bölgesindeki donör kılların greft yerinde de donöre ait özellikleri göstermeleri yani bu özellikler bakımından immün yanıt ile karşılaşmamaları ile desteklenmiştir¹⁶. DKK'da FasL mevcutken anagen kıl follikülünde Fas ve FasL ile boyama elde edilememektedir⁴⁻¹⁷.

Anagen kıl follikülü ayrıca immünsupresif özellikler gösteren transforme edici büyüme faktörü β 1-2 (TGF β), α -MSH, IL-10 ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) sekresyonu yapmaktadır^{1-4,6,16}. Her ne kadar proksimal kıl follikülünde FasL ekspresyonu olsa da, kıl bulbusunun immünolojik bakımdan göreceli olarak immün korunaklı olduğu kabul edilmektedir. Bu moleküllerin anagen kıl follikülünü FasL ekspresyonundan bağımsız olarak immün korunaklı hale getirdiği de ortaya atılan hipotezler arasındadır^{4,17,18}.



Şekil 1. Kıl follikülünün immünolojik özelliklerine göre incelenmesi

Kıl folliküllerinde immün korunaklılığın bozulması durumunda ortaya çıkan hastalıklar

Dermatoloji pratiğinde sıklıkla karşılaştığımız saç dökümleri ve alopesi ile ortaya çıkan hastalıkların bir kısmının temelinde kıl folliküllerine ait olan doğal immün korunaklılığın bozulması ile giden etyopatogenetik mekanizmaların yer aldığı görülmektedir. Örneğin alopesi areata (AA) kıl folliküllerini ilgilendiren otoimmün bir deri hastalığıdır. Folliküler antijenlere karşı T hücrelerin oluşturduğu yanıt sonrası klinikte yamalar halinde saç dökülmesi ile karşımıza çıkan AA konusunda yapılan birçok araştırma ile T hücrelerinin ve otoimmünitenin hastalık patogenezinde önemli rol oynadığı desteklenmiştir¹⁹⁻²³. Kıl follikülüne ait komponentleri de içeren CD4+ ve CD8+ T lenfositlerin farelere enjeksiyonu ile AA'nın deneysel olarak immün yetmezlikli farelere greftlenmiş olan insan derisinde indüklenebildiği gösterilmiştir²⁴. Ağırlıklı olarak T hücrelerce kıl follikülünün harabiyete uğratıldığı AA'lı hastaların serumlarında otoantikorlar da saptanmıştır²⁰⁻²³. Antikor yanıtının anagen kıl follikülüne ait çok çeşitli yapılara karşı da gelişebildiği gösterilmiş olsa da bu antikorların patojenisitelerine ait yeterli veriye henüz ulaşılamamıştır²³⁻²⁶. Histopatolojik olarak AA anagen kıl follikülü çevresinde yoğun perifolliküler lenfosit infiltrasyonunun görüldüğü bir tabloya sahiptir. İnfiltratta çoğunlukla CD4+ ve CD8+ T hücreler, daha az miktarda ise supresör T hücreler yer almaktadır. T hücrelerden salınan IFN- γ 'nin anagen kıl follikülü üzerinde destrüktif etki gösterdiği bilinmektedir¹⁹⁻²⁷. T hücre subtiplerinin azalmasını sağlayan tedavi yöntemleri ile (örn. topikal ve intralezyonel steroidler) saç çıkımının tekrar elde edilmesi, otoantikorların varlığı, etkilenmiş hayvan modellerinden etkilenmemiş olanlara deneysel ortamda AA transfer edilebilmiş olması ve immünsuprese hayvanlarda greftlenen alanlarda remisyonun indüklenebilmesi gibi hayvan deneyleri bulguları ile de AA'nın otoimmün mekanizmalar ile tetiklendiği açıkça desteklenmiştir²⁰⁻²⁷. Bu otoimmün reaksiyonu başlatan antijen henüz tanımlanamamış olsa da bazı araştırmacılar AA hedef antijenin kıl follikülünde bulunan melanositik bir komponent olabileceğini önermişlerdir²²⁻²⁵.

Skatrisyel alopesilerde ise patolojik immün yanıtın tümsek bölgesine karşı geliştiği düşünülmektedir²⁸. Bu bölgede immün yanıt ile gelişen yıkım progenitor hücrelerin kalıcı olarak zedelenmesine yol açarak foliküler rejenerasyonu engellemekte ve kıl follikülünün geri dönüşümsüz olarak destrükte edildiği görülmektedir.

Özetle kıl follikülü immünolojisi konusundaki bilgilerimizi gözden geçirdiğimiz bu yazımızda bu heyecan verici immünolojik başlık altında halen aydınlatılmayı bekleyen noktalara da değinmek isteriz. Örneğin melanogenez ile ilişkili veya katagen fazda oluşması muhtemel otoantijenlerin tanımlanması, bu immünojenik otoantijenlerin deri immün sistemine sunulması gibi konuların daha detaylı olarak anlaşılması ile otoimmün kökenli kıl follikülü hastalıklarına dair yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesi umut edilmektedir.

Kaynaklar

1. Koster IM, Loomis CA, Koss T, Chu D: Skin Development and Maintenance. *Dermatology*. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Schafer JV. 3'üncü baskı. Elsevier, 2012;55-64.
2. Vandergriff WT, Bergstresser PR: Anatomy and Physiology. *Dermatology*. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Schafer JV. 3'üncü baskı. Elsevier, 2012:43-54.
3. Morasso IM, Chu DH, Schwarz T: Structure and function of the skin. *Pediatric Dermatology*. Ed. Schachner LA, Ronald CH. 4'üncü baskı. Mosby, 2011:1-50.
4. Christoph T, Müller-Röver S, Audring H, et al: The human hair follicle immune system: cellular composition and immune privilege. *Br J Dermatol* 2000;142:862-73.
5. Akiyama M1, Smith LT, Shimizu H: Changing patterns of localization of putative stem cells in developing human hair follicles. *J Invest Dermatol* 2000;114:321-7.
6. Heath WR, Mueller NS: Hair follicles: gatekeepers to the epidermis. *Nat Immunol* 2012 19;13:715-7.
7. Selleri S, Arnaboldi F, Palazzo M, et al: Toll-like receptor agonists regulate beta-defensin 2 release in hair follicle. *Br J Dermatol* 2007;156:1172-7.
8. Gilliam AC, Kremer IB, Yoshida Y, et al: The human hair follicle: a reservoir of CD401 B7-deficient Langerhans cells that repopulate epidermis after UVB exposure. *J Invest Dermatol* 1998;110:422-7.
9. Westgate GE, Craggs RI, Gibson WT: Immune privilege in hair growth. *J Invest Dermatol* 1991;97:417-20.
10. Paus R, van der Veen C, Eichmüller S, et al: Generation and cyclic remodeling of the hair follicle immune system in mice. *J Invest Dermatol* 1998;111:7-18.
11. Paus R, Slominski A, Czarnetzki BM: Is alopecia areata an autoimmune-response against melanogenesis-related proteins, exposed by abnormal MHC class I-expression in the anagen hair bulb? *Yale J Biol Med* 1994;66:541-54.
12. Rückert R1, Hofmann U, van der Veen C, et al: MHC class I expression in murine skin: developmentally controlled and strikingly restricted intraepithelial expression during hair follicle morphogenesis and cycling, and response to cytokine treatment in vivo. *J Invest Dermatol* 1998;111:25-30.
13. Harrist TJ, Rüter DJ, Mihm Mc Jr, et al: Distribution of major histocompatibility antigens in normal skin. *Br J Dermatol* 1983;109:623-33.
14. Paus R, Bertolini M: The role of hair follicle immune privilege collapse in alopecia areata: status and perspectives. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2013;16:25-7.
15. Broecker EB, Echnacht Happle K, Hamm H et al: Abnormal expression of class I and class II major histocompatibility antigens in alopecia areata: modulation by topical immunotherapy. *J Invest Dermatol* 1987;88:564-8.
16. Paus R, Nickoloff BJ, Ito T: A 'hairy' privilege. *Trends Immunol* 2005;26:32-40.
17. Nakajima M1, Nakajima A, Kayagaki N, et al: Expression of Fas ligand and its receptor in cutaneous lupus: implication in tissue injury. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;83:223-9.
18. Griffith TS, Brunner T, Fletcher SM, et al: Fas ligand-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege. *Science* 1995;270:1189-92.
19. Huang KP, Mullangi S, Guo Y, et al: Autoimmune, Atopic, and Mental Health Comorbid Conditions Associated With Alopecia Areata in the United States. *JAMA Dermatol* 2013;149:789-94.
20. Puavilai S, Puavilai G, Charuwichitratana S, et al: Prevalence of thyroid diseases in patients with alopecia areata. *Int J Dermatol* 1994;33:632-3.
21. Werth VP, White WL, Sanchez MR, et al: Incidence of alopecia areata in lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1992;128:368-71.
22. Wang SJ, Shohat T, Vadheim C, Shellow W, Edwards J, Rotter JL: Increased risk for type I (insulin-dependent) diabetes in relatives of patients with alopecia areata (AA). *Am J Med Genet* 1994;51:234-9.
23. McElwee KJ, Tobin DJ, Bystry JC, et al: Alopecia areata: an autoimmune disease? *Exp Dermatol* 1999;8:371-9.
24. Gilhar A, Landau M, Assy B, et al: Mediation of alopecia areata by cooperation between CD4+ and CD8+ T lymphocytes: transfer to human scalp explants on Prkdc(scid) mice. *Arch Dermatol* 2002;138:916-22.
25. Gilhar A, Landau M, Assy B, et al: Melanocyte-associated T cell epitopes can function as autoantigens for transfer of alopecia areata to human scalp explants on Prkdc(scid) mice. *J Invest Dermatol* 2001;117:1357-62.
26. Hedstrand H, Perheentupa J, Ekwall O, et al: Antibodies against hair follicles are associated with alopecia totalis in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Invest Dermatol* 1999;113:1054-8.
27. Gilhar A, Kam Y, Assy B, et al: Alopecia areata induced in C3H/HeJ mice by interferon-gamma: evidence for loss of immune privilege. *J Invest Dermatol* 2005;124:288-9.
28. Meyer KC, Klatt JE, Dinh HV, et al: Evidence that the bulge region is a site of relative immune privilege in human hair follicles. *Br J Dermatol* 2008;159:1077-85.