Archive of SID

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 10:41 IRDT on Sunday July 24th 2016

مقاله مروری

سلول‌های بنیادی bulge فولیکول مو: منبعی جدید برای بازسازی پوست

دکتر فاطمه حیدری[۱و۲]
دکتر اباذر یاری[۳]
دکتر ملیحه نوبخت[۱،۴،۵]

۱. گروه آناتومی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۲. گروه آناتومی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران
۳. گروه آناتومی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران
۴. مرکز تحقیقات گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۵. مرکز تحقیقات مقاومت ضدمیکروبی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

نویسنده‌ی مسئول:
دکتر ملیحه نوبخت

تهران، بزرگراه شهید همت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشکده‌ی پزشکی، گروه آناتومی.
پست الکترونیک:
nobakht@yahoo.com

تعارض منافع: ندارد.

پیدایش و گسترش بیماری‌های مختلف در قرن اخیر، مشکلات فراوانی را برای ارائه‌دهندگان خدمات سلامت ایجاد کرده است. امروزه با پیشرفت فناوری، روش‌های جدیدی ازجمله سلول‌درمانی، جایگزین درمان‌های قبلی گردیده و در برخی زمینه‌ها نیز بسیار کارآمد و موفق بوده‌اند. جهت استفاده از هر منبع سلولی، شناخت دقیق آن منبع ضروری است لذا در این مطالعه، مروری بر متون علمی منبع جدیدی از سلول‌های بنیادی بالغ که در ناحیه‌ی bulge فولیکول مو وجود دارند، انجام گرفت.

مو از ضمایم پوست بوده و دو قسمت ریشه و ساقه دارد. دو سوم پروگزیمال ریشه‌ی مو، فولیکول مو نامیده می‌شود که توسط دو غلاف اپی‌درمی و درمی احاطه شده است. غلاف اپی‌درمی شامل غلاف ریشه‌ای داخلی و خارجی است. غلاف ریشه‌ای خارجی در محل اتصال عضله‌ی راست‌کننده‌ی مو و غده‌ی سباسه، برجستگی ناحیه‌ی بالج را ایجاد می‌نماید که حاوی سلول‌های بنیادی می‌باشد.

در این مقاله مروری بر آناتومی مو، چرخه‌ی رشد مو، بالج فولیکول مو، منشأ جنینی، جداسازی سلول‌های بالج فولیکول مو با استفاده از مارکرهای سطح سلولی، بیان ژن و تمایز سلول‌های بالج، هدایت سلول‌های بالج جهت تسریع ترمیم طبیعی پوست و مزایای کاربرد سلول‌های بنیادی بالج نسبت به سایر سلول‌های بنیادی انجام شد.

کلیدواژه‌ها: فولیکول مو، بالج، رشد مو، سلول‌های بنیادی

دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۰۵/۱۹ پذیرش مقاله: ۱۳۹۴/۰۷/۳۰
پوست و زیبایی؛ پاییز ۱۳۹۴، دوره‌ی ۶ (۳): ۱۷۹-۱۷۰

مقدمه

پیدایش و گسترش روزافزون بیماری‌های مختلف در قرن اخیر، مشکلات فراوانی را برای ارائه‌دهندگان خدمات سلامت ایجاد کرده است. طی سالیان متمادی استفاده از داروهای طبیعی، اساس و حتی در برخی موارد تنها راه درمان محسوب می‌شد ولی امروزه با پیشرفت فناوری، روش‌های جدیدی جایگزین درمان‌های قبلی گردیده و امید به زندگی را در جوامع افزایش داده است. ازجمله‌ی این روش‌ها سلول‌درمانی می‌باشد که اخیراً توجه محققان بسیاری را به خود جلب نموده و در برخی زمینه‌ها نیز بسیار کارآمد و موفق بوده است.

در سلول‌درمانی، از منابع مختلفی ازجمله سلول‌های بنیادی جنینی و بالغ استفاده شده است[۱]. با توجه به مشکلات موجود در استفاده از سلول‌های بنیادی جنینی، امروزه گرایش فراوانی به استفاده از سلول‌های بنیادی بالغ ایجاد شده است.

سلول‌های بنیادی بالغ در بافت‌های مختلف بدن انسان وجود دارند و عمل خودتجدیدی (self-renewal) و حفظ این بافت‌ها را برعهده دارند. شرط لازم جهت استفاده از هر منبع سلولی، شناخت دقیق آن، مزایا و محدودیت‌های استفاده از آن می‌باشد.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 10:41 IRDT on Sunday July 24th 2016

در اینجا به بررسی علمی منبع جدیدی از سلول‌های بنیادی بالغ که در ناحیه‌ی بالج (bulge) فولیکول مو وجود دارند پرداخته شده است.

آناتومی فولیکول مو

یکی از ضمائم پوست، مو می‌باشد که از دو قسمت تشکیل شده است. بخشی که از پوست بیرون است، ساقه (shaft) و بخشی که داخل پوست قرار دارد، ریشه نامیده می‌شود. دو سوم پروگزیمال ریشه‌ی مو، فولیکول مو نام دارد. ریشه‌ی مو از سه بخش تحتانی (پیاز و فوق پیازی)، میانی (تنگه) و فوقانی (اینفاندیبولوم) تشکیل شده است. بخش تحتانی ریشه‌ی مو، از قاعده‌ی فولیکول مو شروع و تا محل اتصال عضله‌ی راست‌کننده‌ی مو ادامه پیدا می‌کند. بخش میانی، کوتاه‌ترین قسمت بوده و از محل اتصال عضله‌ی راست‌کننده‌ی مو تا ورودی مجرای غده‌ی سباسه ادامه پیدا می‌کند و بخش فوقانی، از ورودی مجرای غده‌ی سباسه تا سطح پوست امتداد می‌یابد.

ساقه‌ی مو، دارای سه لایه‌ی مدولا، کورتکس و کوتیکول است که در ناحیه‌ی ریشه توسط دو غلاف اپی‌درمی و درمی احاطه می‌شود. غلاف اپی‌درمی شامل غلاف ریشه‌ای داخلی (inner root sheath [IRS]) و غلاف ریشه‌ای خارجی (outer root sheath [ORS]) است. غلاف ریشه‌ای داخلی، از داخل به خارج، شامل سه لایه به نام‌های کوتیکول، Huxley و Henle و غلاف ریشه‌ای خارجی شامل لایه‌ی خاردار (stratum spinosum) و لایه‌ی پایه‌ای (stratum basal) است. این غلاف در محل اتصال عضله‌ی راست‌کننده‌ی مو و غده‌ی سباسه، برجستگی ناحیه‌ی بالج را ایجاد می‌نماید که حاوی سلول‌های بنیادی می‌باشد.

غلاف درمی (dermal root sheath) که توسط غشای شفاف (glassy layer)، از غلاف اپی‌درمی جدا می‌شود، شامل لایه‌ی داخلی پاپیلر و لایه‌ی خارجی رتیکولر است. خصوصیات بافتی فولیکول مو در طی سیکل رشد مو به‌طور دائم تغییر می‌کند، به همین خاطر آناتومی فولیکول مو به‌صورت پیچیده باقی مانده است[۲].

چرخه‌ی رشد مو

رشد مو به‌طور مستمر نبوده، بلکه به‌صورت چرخه‌ای متناوب از دوره‌های رشد و آرامش می‌باشد[۲و۳]. در این چرخه سه فاز مجزا وجود دارد: فاز رشد آناژن، فاز قهقرایی (کاتاژن) و فاز استراحت (تلوژن). در مرحله‌ی آناژن، سلول‌های اپی‌تلیوم زایای ماتریکس، تکثیر و تمایز نموده و ساختار مو و غلاف‌های آن‌را می‌سازند. با توقف فعالیت‌های میتوزی، فولیکول وارد فاز کاتاژن می‌شود و سلول‌های بخش تحتانی آن دچار آپوپتوز می‌شوند و این بخش تحتانی تا سطح عضله‌ی راست‌کننده‌ی مو عقب‌نشینی می‌کند و رشته‌ی ظریفی از سلول‌های اپی‌تلیالی تمایزنیافته را باقی می‌گذارد که streamer نامیده می‌شود و در آینده ژرم موی ثانویه را ایجاد می‌نماید. در مرحله‌ی تلوژن، می‌ریزد، هرچند سیگنال واقعی برای القای کاتاژن شناخته نشده است اما در مدل‌های حیوانی، فاکتور FGF5 دخیل بوده و بدون این فاکتور، کاتاژن به تأخیر می‌افتد.

در هر فولیکول مو، با ایجاد سیکل‌های آناژن، کاتاژن و تلوژن، مو ترمیم regenerate می‌شود[۴]. آناژن، توسط سیگنال‌های مولکولی پیچیده‌ای که بین پاپیلای درمی و ژرم موی ثانویه و سلول‌های بنیادی ناحیه‌ی بالج وجود دارد، مجدداً آغاز می‌شود. این سیگنال‌ها باعث فعال‌شدن تکثیر سلول‌های بنیادی و مهاجرت آن‌ها به ژرم موی ثانویه می‌شود. این سلول‌ها، تکثیر یافته و ژرم مو به‌سمت پایین رشد می‌کند و پاپیلای درمی را احاطه می‌نماید. بدین‌ترتیب بالب موی جدید تشکیل می‌شود و آناژن پیش می‌رود. شواهد اخیر نشان داده است که ورود مجدد به فاز آناژن به تنظیم

www.SID.ir

Archive of SID

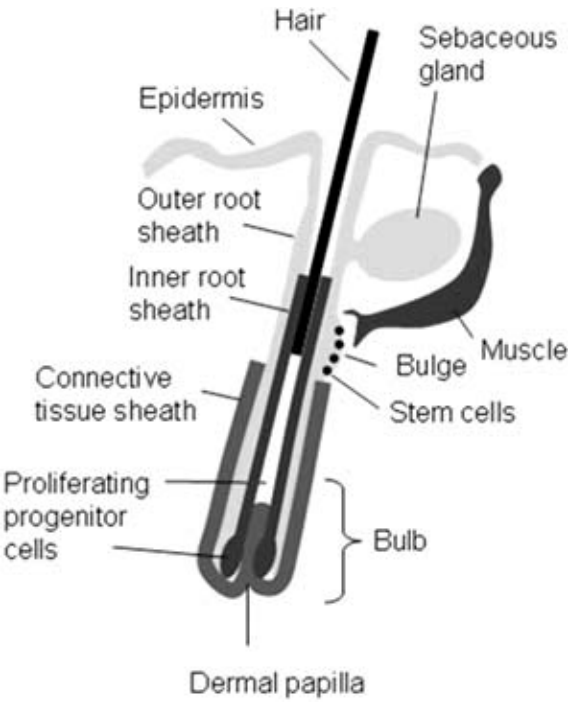
Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 10:41 IRDT on Sunday July 24th 2016

دقیق مسیرهای BMP، FGF7 و Wnt/β catenin بستگی دارد.

اخیراً مرحله‌ی اگزوژن نیز در چرخه‌ی مو گنجانده شده است هرچند که در بین محققان، نسبت به وجود مرحله‌ی مجزا به‌عنوان اگزوژن، اختلاف‌نظر وجود دارد. این فاز با تشکیل موی چماقی آغاز می‌شود و با افتادن آن خاتمه می‌یابد. در طی این مرحله، ساقه‌ی موی قبلی که به‌طور محکمی در قاعده‌ی بالب فولیکول نگه داشته شده است، تحت تأثیر سیگنال‌های ناشناخته توسط آنزیم‌های پروتئولیتیک، باریک می‌شود تا ریزش مو را تسهیل نماید[۴].

ناحیه‌ی بالج فولیکول مو

اصطلاح بالج برای اولین بار در سال ۱۹۰۳ توسط مورفولوژیست آلمانی برای توصیف ساختاری برجسته، در محل اتصال عضله‌ی راست‌کننده‌ی مو در فولیکول موی انسان معرفی شد[۵] (شکل ۱).



شکل ۱: نمایی از فولیکول مو[۷]

عملکرد ناحیه‌ی بالج ناشناخته باقی ماند تا آنکه آنتی‌بادی مونوکلونال برای K15 (که به‌طور خاص کراتینوسیت‌های این ناحیه را مورد هدف قرار می‌داد) شناسایی شد. با استفاده از این آنتی‌بادی، مشخص شد که سلول‌های بالج، ویژگی سلول‌های بنیادی مثل چندظرفیتی بودن، توان بالقوه‌ی تکثیریافتن و سکون (خاموشی) را دارند[۶-۸]. در سال ۱۹۹۰ نیز آزمایشات nucleotid pulse-chase وجود سیکل آهسته‌ای را در سلول‌های نشان‌دار در ناحیه‌ی بالج اثبات نمود[۹]. یک دهه بعد، این سلول‌ها جداسازی شده و مشخصات آن‌ها شناسایی شد و نشان داده شد که دارای قدرت خودترمیمی طولانی‌مدت بوده و در احیای فولیکول مو و ترمیم زخم شرکت می‌کنند.

این یافته‌ها، بالج را به‌عنوان زیستگاه (niche) سلول‌های بنیادی فولیکول مو واجد شرایط نمود[۱۰]. سلول‌های بالج تمامی رده‌های اپی‌تلیالی را در داخل فولیکول مو ایجاد می‌کنند و تخریب انتخابی آن‌ها منجر به ازبین‌رفتن فولیکول مو می‌شود[۱۱]. این سلول‌ها، توان بالقوه‌ی بالایی برای ترمیم داشته و به‌دلیل سیکل طولانی‌مدت، در اپی‌درم به‌صورت خاموش باقی می‌مانند. آن‌ها در محیط آزمایشگاه (in vitro) ظرفیت تمایزی خود را حفظ می‌کنند[۱۲]. طبق مطالعات انجام‌شده توسط Inoue و همکاران، سلول‌هایی که از ناحیه‌ی بالج جداسازی شده‌اند، اندازه‌ی کوچکی داشته و در محیط آزمایشگاه تکثیر بیشتری دارند که بر نقش آن‌ها به‌عنوان سلول بنیادی دلالت می‌نماید[۱۳].

منشأ جنینی ساختارهای اپیدرمی و مو

فولیکول مو در موش، در دوره‌ی جنینی، در روزهای E14، E16 و E19 و مدتی بعد از تولد شکل می‌گیرد. در ابتدا اپی‌درم ضخیم شده و پلاکود ایجاد می‌کند و به‌دنبال آن سلول‌های اپی‌درمی (که منشأ مزودرمی دارند)، زیر درم تجمع پیدا کرده و پلاکود

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 10:41 IRDT on Sunday July 24th 2016

اپی‌درمی، به‌طرف درم رشد می‌کند تا فولیکول مو ایجاد شود. تراکم سلول‌های درم، در اطراف پلاکود اپی‌درمی، باعث تشکیل پاپیلای درمی می‌شود. سلول‌های اپی‌درم که توسط پاپیلای درمی احاطه شده‌اند، ماتریکس مو را می‌سازند. ساقه‌ی مو و غلاف ریشه‌ای داخلی و خارجی، از سلول‌های پروژنیتور ماتریکس ایجاد می‌شوند و غده‌ی چربی نیز نزدیک بخش فوقانی فولیکول مو شکل می‌گیرد.

در طی فاز کاتاژن در فولیکول موی بالغ، سلول‌های ماتریکس دچار آپوپتوز می‌شود. دو سوم تحتانی فولیکول، دژنره می‌شود، بعد از دوره‌ی استراحت، تحریکی از ناحیه‌ی پاپیلای درمی، سلول‌های اپی‌تلیال فولیکول را تحریک می‌کند. با شروع مرحله‌ی آناژن، سلول‌های ناحیه‌ی بالج که جزئی از غلاف ریشه‌ای خارجی و نزدیک محل اتصال عضله‌ی راست‌کننده‌ی مو می‌باشد، تکثیر پیدا کرده و بخش تحتانی فولیکول را به‌وجود می‌آورد. فولیکول موی جدید، نزدیک فولیکول موی قدیمی به‌وجود می‌آید. ناحیه‌ی بالج، دارای سلول‌های بنیادی چندظرفیتی است که بعد از آسیب، به اجزا اپی‌تلیال پوست و ضمائم آن تبدیل می‌شوند[۱۴-۱۶].

جداسازی سلول‌های بالج فولیکول مو با استفاده از مارکرهای سطح سلولی

مطالعه با استفاده از سلول‌های نشان‌دار در موش، نشان داد که سلول‌های بنیادی ایجادکننده‌ی چرخه‌ی مو، در ناحیه‌ی بالج فولیکول مو قرار دارند[۶]. توانایی جداسازی سلول‌های زنده با استفاده از مارکرهای چسبندگی سطح سلولی و مارکرهای سطحی، امکان مطالعه‌ی سلول‌های نواحی مختلف فولیکول مو را فراهم نمود[۱۷]. درباره‌ی مارکرهایی که برای شناسایی سلول‌های بنیادی بالج بهترین باشند، بحث گسترده‌ای وجود دارد[۱۸]. مثلاً K15 که مارکر سلول‌های بنیادی چندظرفیتی تمایزنیافته با ظرفیت تکثیری بالا است، در سلول‌های بالج فولیکول موی پوست سر انسان اثبات شده است. این مارکر در سلول‌های بالج موش هم بیان می‌شود[۶]. ایمونوهیستوشیمی، وجود K15 را در خارجی‌ترین لایه‌ی غلاف ریشه‌ای خارجی ناحیه‌ی بالج و پروگزیمال ایسموس، اینفاندیبولوم و خارجی‌ترین لایه‌ی غلاف ریشه‌ای خارجی ناحیه‌ی زیر بالج نشان داد. رنگ هموژن در اپی‌درم بین فولیکولی ناحیه‌ی بالج دیده شد[۱۹]، با این حال این مارکر برای جداسازی سلول‌های ناحیه‌ی بالج کاربرد زیادی پیدا نکرد زیرا شناسایی سلول، نیاز به مارکرهای سطح سلولی دارد درحالی که K15 در سیتوپلاسم قرار دارد[۲۰]. مارکر دیگری که مورد استفاده قرار گرفت، CD34 است که ویژگی سطح سلولی‌بودن آن، جداسازی کراتینوسیت‌های زنده‌ی موجود در فولیکول موی موش را که ویژگی سلول‌های بنیادی را دارند تسهیل می‌کند. تا به امروز بهترین مارکر برای سلول‌های بالج، مارکر CD34 بوده است[۶]. امروزه از CD34 به‌عنوان مارکر انتخابی منفی برای جداسازی سلول‌های بنیادی بالج استفاده می‌شود[۲۰]. نکته‌ی جالب توجه این است که CD34 که قبلاً به‌عنوان مارکری مورد قبول برای سلول‌های بنیادی فولیکول مو در موش پیشنهاد شده، در سلول‌های بنیادی فولیکول موی انسان بیان نمی‌شود[۲۱]. از CD200 که یک پروتئین عبورکننده از غشای پایه trans-membrane است، قبلاً برای غنی‌نمودن سلول‌های بنیادی بالج از سوسپانسیون فولیکول موی انسانی استفاده می‌شد. CD200 در خارجی‌ترین لایه‌ی غلاف ریشه‌ای خارجی بالج، اینفاندیبولوم و مجرای غدد سباسه وجود دارد. در مطالعه‌ای Ohyama و همکاران اعلام کردند که CD200 در بالج بیان می‌شود اما در اپی‌درم بین فولیکولی، بیان نمی‌شود[۲۲]. نقش اصلی CD200 در سلول‌های بنیادی بالج معلوم نیست. با توجه به اینکه گیرنده‌ی CD200 در فرایندهای بیایدی ایمنی دخالت می‌کند، ممکن است در مقابل پاسخ‌های ایمنی در طول

www.SID.ir

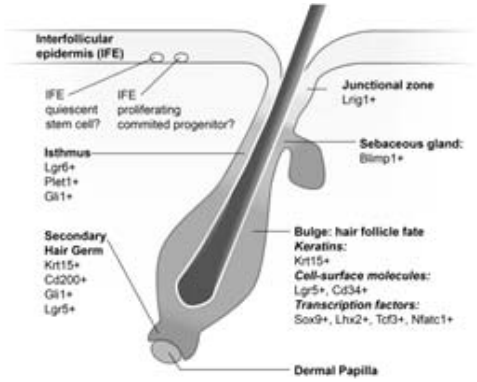
Archive of SID

التهاب نقش محافظتی داشته باشد، لذا ممکن است به حفظ ذخایر سلول‌های بنیادی این ناحیه کمک نماید. با این حال استفاده از CD200 برای جداسازی سلول‌های بنیادی بالج موفقیت‌آمیز نبوده است[۲۰]. پروتئین فیلامنت واسط nestin که مارکر سلول‌های پروژنیتور عصبی است، در ناحیه‌ی بالج موش ترانس‌ژنیک و در اپی‌درم و دو سوم فوقانی فولیکول مو در پوست سر طبیعی انسان نیز گزارش شده است و برای شناسایی سلول‌های این ناحیه به‌کار می‌رود[۶]. سلول‌های بالج، enhanced green fluorescent protein (EGFP) را بیان می‌کنند که برای جداسازی این سلول‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. علاوه‌بر این از روش FACS با استفاده از مارکرهای (β1-integrin، CD34، EGFP و α6-integrin) نیز جداسازی سلول‌های بنیادی بالج انجام شده است[۲۳].

بیان ژن در سلول‌های بالج فولیکول مو

سلول‌های بالج فولیکول موی انسان، ویژگی‌های سلول‌های مشابه در موش را دارند و سلول‌های خاموش در بالج قرار گرفته‌اند[۲۳،۲۴]. درواقع پروفایل بیان ژن در سلول‌های بالج جداشده از موش و انسان الگوی مشابهی را نشان می‌دهد[۲۲،۲۳،۲۵].

سلول‌های بالج حاوی جمعیتی از سلول‌های بنیادی بیان‌کننده‌ی ژن‌های مختلف می‌باشند[۲۶] (شکل ۲). این سلول‌ها معمولاً lef-1 را بیان نمی‌کنند اما TCF3 را بیان می‌کنند که بیشتر به‌عنوان بازدارنده (repressor) عمل می‌کند. زمانی که سلول‌های بالج به سلول‌های ماتریکس تمایز می‌یابند TCF3 از بین می‌رود و بیان lef-1 القا می‌شود[۲۷]. با توجه به عدم شناسایی بیان لیگاند hedgehog (Hh) در قسمت فوقانی بالج، با استفاده از روش هیبریداسیون درجا، دریافتند که اعصاب حسی در ناحیه‌ی بالج فولیکول مو وجود دارند و (Hh) را به روش رتروگراد به ناحیه‌ی بالج آزاد می‌کنند. سلول‌های بنیادی غنی از



شکل ۲: بیان ژن‌های مختلف سلول‌های بنیادی بالج فولیکول مو[۲۸]

CD34/Kr15 مثبت در مرحله‌ی تلوژن در قسمت میانی بالج قرار دارند[۲۸].

جمعیت سلول‌های بنیادی مستقر در بالج که CD34+، Gli 1+ و Lgr5+ هستند، در تشکیل قسمت تحتانی فولیکول (که به‌صورت دوره‌ای نوسازی می‌شود) نقش دارند[۲۸]. بیان Lac Z نیز تحت کنترل ubiquitous (پروموتر ROSA 26) در سلول‌های بالج القا می‌شود[۲۳]. کراتینوسیت‌هایی که در اپی‌تلیزاسیون زخم نقش دارند، از سلول‌های بنیادی اپی‌درم بین فولیکولی و بالج مو مشتق می‌شوند و ctip2 در هر دو ناحیه بیان می‌شود. سلول‌های بنیادی فولیکول مو دارای مارکرهایی مثل NAFTC1، CD34 و prominin1/CD133 هستند که همگی در خاموشی سلول‌های بنیادی اپی‌درمی نقش دارند. NAFTC1 به‌صورت فراوان در ناحیه‌ی بالج هم بیان می‌شود و در فعال‌شدن سلول‌های بنیادی فولیکول مو نقش مهاری دارد[۲۹]. مطالعات ایمونوفلورسانس بیان Sox9 را در جنین ۱۸/۵ روزه ازطریق P25 و بالج فولیکول مو اثبات نمود که با CD34 که مارکر سلول‌های بالج است هم‌پوشانی داشت[۳۰].

تمایز سلول‌های بالج فولیکول مو

سلول‌های بنیادی چندظرفیتی موجود در فولیکول

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 10:41 IRDT on Sunday July 24th 2016

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 10:41 IRDT on Sunday July 24th 2016

موی انسانی، می‌توانند به رده‌های سلولی مختلفی تمایز یابند لذا به‌عنوان منابع اتولوگوس بالقوه، برای پزشکی ترمیمی (regenerative medicine) درنظر گرفته می‌شوند. این سلول‌ها مستقیماً به روش مکانیکی و آنزیمی جدا شده و کشت داده می‌شوند و غنی از CD200 هستند[۲۱]، به‌ویژه سلول‌های بنیادی فولیکول مو در اپی‌تلیوم ناحیه‌ی بالج، مسئول احیای پیوسته فولیکول مو در طول سیکل رشد مو هستند. این سلول‌ها در زیستگاه حاوی سلول‌های درم، مستقر هستند. همان‌طور که قبلاً ذکر شد اثر متقابل بین اپی‌تلیوم فولیکول مو و سلول‌های درم، برای مورفوژنز فولیکول مو در طول تکامل و بازسازی مو ضروری است[۳۱و۳۲].

شواهد اخیر نشان می‌دهد در حالت طبیعی، سلول‌های بنیادی بالج در نوسازی اپی‌درم مشارکت می‌کنند[۹] زیرا ناحیه‌ی بالج فولیکول مو حاوی سلول‌های بنیادی پروژنیتور هستند که می‌توانند به فولیکول مو تبدیل شوند. در طول مرحله‌ی آناژن چرخه‌ی رشد مو، سلول‌های بنیادی بالج به‌صورت دوره‌ای در فواصل معین، به تمامی انواع سلول‌های فولیکول شامل اپی‌درم، سلول‌های قاعده‌ای غده‌ی سباسه، سلول‌های ماتریکس مو، غلاف ریشه‌ای داخلی و خارجی، متمایز می‌شوند[۳۳]. موریس و همکارانش از پیش‌ساز کراتینوسیت برای تحریک بیان GFP در سلول‌های بالج فولیکول مو استفاده کردند. آن‌ها نشان دادند که سلول‌های بالج در موش بالغ در طول دوره‌ز طبیعی فولیکول مو، تمامی انواع سلول‌های اپی‌تلیال را در فولیکول سالم (intact) ایجاد می‌نمایند[۲۳]. سلول‌های nestin منفی و K15 مثبت در ناحیه‌ی بالج فولیکول موی موش قرار گرفته‌اند و فقط به کراتینوسیت‌ها تمایز می‌یابند[۳۳و۳۴]. ازطرفی نشان داده شد که سلول‌های بنیادی بالج به سلول‌های اپی‌تلیال، مزانشیمی و عصبی تمایز می‌یابند[۳۵-۳۷]. جمعیت‌هایی از سلول‌های بنیادی بالج توسط محیط کشت القاکننده خاص به کراتینوسیت، ملانوسیت، عضله‌ی صاف و نورون تمایز می‌یابند. این سلول‌ها، مارکرهای رویانی (embryonic) مانند OCT4 و Nanog را بیان می‌کنند. Yu وجود سیتوکراتین K15 را در ناحیه‌ی بالج ثابت نمود و بیان Nanog و OCT4 که مارکرهای پرظرفیتی (pluripotent) هستند را در همان ناحیه ثابت کرد. این‌ها نشان داد که سلول‌های OCT4 مثبت و Nanog مثبت از ناحیه‌ی بالج برمی‌خیزند. سلول‌های ذکرشده در بالا، زمانی که از فولیکول مو منشأ می‌گیرند، می‌توانند به‌عنوان منبع مهمی از سلول‌های بنیادی اتولوگوس، برای احیای بافت باشند[۱۴].

هدایت سلول‌های بالج جهت تسریع ترمیم طبیعی پوست

ناحیه‌ی بالج فولیکول مو، دارای سلول‌های بنیادی چند ظرفیتی است که در حالت طبیعی قادرند جهت ترمیم آسیب‌های واردشده به پوست، به اجزا اپی‌تلیال پوست و ضمائم آن تبدیل شوند برای این منظور پروتکل‌هایی طراحی شده است که این سلول‌ها، به‌طور صحیح به رده‌ی کراتینوسیت هدایت شده و تمایز خود به خودی به سایر رده‌های سلولی کاهش یابد. به‌عنوان مثال این سلول‌های بنیادی توسط سایتوکاین‌های خارجی، فاکتورهای رشد، مواد شیمیایی و لایه‌ی ماتریکس خارج سلولی و دستکاری ژنتیکی القا می‌شوند تا به پیش‌ساز کراتینوسیت، تبدیل گردند. سپس انتخاب و خالص‌سازی پیش‌ساز کراتینوسیت‌های تمایز یافته، توسط مارکرهای سطحی سلول که با آنتی‌بادی اختصاصی نشان‌دار شده‌اند، انجام می‌شود. در مرحله‌ی بعد با استفاده از محیط کشت فاقد سرم، سایتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد خارجی به‌عنوان مکمل محیط کشت، ماتریکس خارج سلولی طبیعی یا صناعی، هم‌کشتی با سلول‌های آزادکننده فاکتورهای تمایزی یا محرک‌های فیزیکی تکثیر و تمایز نهایی جمعیت خالص‌سازی‌شده انجام می‌شود[۳۸].

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 10:41 IRDT on Sunday July 24th 2016

بحث

صدمه به اپی‌درم منجر به مهاجرت سلول‌های بالج به ناحیه‌ی اپی‌درم می‌شود که در ترمیم زخم و اپی‌تلیالیزاسیون مجدد شرکت می‌کنند[۳۹و۱۱]. در واقع فولیکول‌های مو در انسان و موش دو جمعیت از سلول‌های بنیادی دارند که شامل نوع پرظرفیتی و نوع تک‌ظرفیتی (monopotent) می‌باشد. اولی در ناحیه‌ی بالای بالج و دومی در بالج دیده می‌شود که هر دو جزو سلول‌های بنیادی فولیکول مو هستند. این سلول‌ها پتانسیل مهمی در ترمیم[۸] و رشد مو دارند، بنابراین فولیکول مو به‌دلیل دسترسی آسان‌تر و پتانسیل تمایزی پرظرفیتی، ممکن است سودمندتر از سایر سلول‌های بنیادی بالغ باشد[۳۳].

استفاده از سلول‌های بنیادی فولیکول‌های موی انسانی چندین مزیت بر سایر منابع سلول‌های بنیادی مثل سلول‌های بنیادی جنینی و سلول‌های بنیادی پرظرفیتی القاشده (induced pluripotent stem cell [IPS]) دارند.

سلول‌های بنیادی جنینی، پتانسیل ایجاد تراتوما را دارند و ازنظر مسائل اخلاقی هم مورد بحث هستند. علاوه‌بر این موفقیت در این نوع درمان، به‌علت امکان بالقوه‌ی انتقال بیماری پیوند علیه میزبان، برای همه‌ی افراد قابل استفاده نیست. ازطرف دیگر سلول‌های IPS که ازطریق دستکاری ژنتیکی سلول‌های بالغ، با انتقال پروتئین‌های برنامه‌دارکردن مجدد ایجاد می‌شوند، همان مسائل سلول‌های بنیادی جنینی را به همراه دارد.

برخلاف سلول‌های بنیادی جنینی، سلول‌های بنیادی فولیکول مو، خطر سرطان‌زایی شناخته‌شده‌ای ندارند، مانند سلول‌های اتولوگوس مزیت ایمنی دارند، در نقاط شناخته شده بدن انسان قرار گرفته‌اند و به‌آسانی قابل دسترسی هستند. هم‌چنین، به‌خاطر ظرفیت ذاتی برای خودتجدیدی و چندظرفیتی‌بودن، به رده‌های مختلفی تمایز می‌یابند. این موارد سلول‌های بنیادی فولیکول مو را علاوه‌بر احیای پوست و مو و ترمیم زخم، کاندید مناسبی برای پزشکی ترمیمی می‌کند[۲۱].

ترمیم زخم‌های پوست، توسط مهاجرت کراتینوسیت‌ها به فضای ایجادشده توسط زخم و پرکردن آن فضا صورت می‌گیرد. اولین مجموعه‌ی کراتینوسیتی که در ترمیم زخم دخالت می‌کند، از ناحیه‌ی بالج فولیکول مو می‌آید و مدت کوتاهی زنده باقی مانده و پس از آن کراتینوسیت‌هایی که منشأ اپی‌درمی دارند، جایگزین آن‌ها می‌شوند. ازطرفی کراتینوسیت‌ها می‌توانند در زخم‌های وسیع، در شکل‌گیری مجدد فولیکول مو، شرکت کنند[۱۱،۴۰،۴۱].

با توجه به نکات ذکرشده، می‌توان از سلول‌های بنیادی ناحیه‌ی بالج فولیکول مو، به‌عنوان منبع مناسب و قابل دسترس در سلول‌درمانی استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

با تشکر از گروه آناتومی دانشگاه علوم پزشکی ایران که زمینه‌ی این مطالعه‌ی مروری را فراهم نمودند.

References

1. Moradi F, Bahktiari M, Joghataei MT, et al. BD PuraMatrix peptide hydrogel as a culture system for human fetal Schwann cells in spinal cord regeneration. J Neurosci Res 2012; 90: 2335-48.
2. Buffoli B, Rinaldi F, Labanca M, et al. The human hair: from anatomy to physiology. Int J Dermatol 2014; 53: 331-41.
3. Reithmayer K, Meyer KC, Kleditzsch P, et al. Human hair follicle epithelium has an antimicrobial defence system that includes the inducible antimicrobial peptide psoriasin (S100A7) and RNase 7. Br J Dermatol 2009; 161: 78-89.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 10:41 IRDT on Sunday July 24th 2016

4. Waters JM, Richardson GD, Jahoda CA. Hair follicle stem cells. Semin Cell Dev Biol 2007; 18:245-54.
5. Stöhr P. [Entwicklungsgeschichte des menschlichen Wollhaares]. Anatomische Hefte 1903; 23:2-66. [German]
6. Hoang MP, Keady M, Mahalingam M. Stem cell markers (cytokeratin 15, CD34 and nestin) in primary scarring and nonscarring alopecia. Br J Dermatol 2009; 160: 609-15.
7. Lyubonitsky JG, Krasieva TB, Xu X, et al. In situ multifocal tomography of hair follicles in mice. J Biomed Opt 2007, 12 (4): 044003.
8. Hejazian LB, Esmaeilzade B, Moghanni Ghoroghi F, et al. [The role of biodegradable engineered nanofiber scaffolds seeded with hair follicle stem cells for tissue engineering]. Iranian Biomed J 2012; 16: 193-201. [Persian]
9. Cotsarelis G. Gene expression profiling gets to the root of human hair follicle stem cells. J Clin Invest 2006 116; 19-22.
10. Blanpain C, Lowry WE, Geoghegan A, et al. Self-renewal, multipotency, and the existence of two cell populations within an epithelial stem cell niche. Cell 2004; 118: 635-48
11. Ito M, Liu Y, Yang Z, et al. Stem cells in the hair follicle bulge contribute to wound repair but not to homeostasis of the epidermis. Nat Med 2005; 11: 1351-4.
12. Staniszewska M, Sluczanowska-Glabowska S, Drukala J. Stem cells and skin regeneration. Folia Histoch Cytobiol 2011; 49: 375-80.
13. Inoue K, Aoi N, Sato T, et al. Differential expression of stem-cell-associated markers in human hair follicle epithelial cells. Lab Investig 2009; 89: 844-56.
14. Yu H, Fang D, Kumar SM, et al. Isolation of a novel population of multipotent adult stem cells from human hair follicles. Am J Pathol 2006; 168: 1879-88.
15. Lin X, Cui H, Bulleit RF. BDNF accelerates gene expression in cultured cerebellar granule neurons. Brain Res Dev 1998; 105: 277-86.
16. Krause K, Foitzik K. Biology of the hair follicle: the basics. Semin Cutan Med Surg 2006; 25: 2-10.
17. Gutierrez-Rivera A, Pavon-Rodriguez A, Jimenez-Acosta F, et al. Functional characterization of highly adherent CD34+ keratinocytes isolated from human skin. Exp Dermatol 2010; 19: 685-8.
18. Cotsarelis G, Kaur P, Dhouailly D, et al. Epithelial stem cells in the skin: definition, markers, localization and functions. Exp Dermatol 1999; 8:80-8.
19. Brakebusch C, Grose R, Quondamatteo F, et al. Skin and hair follicle integrity is crucially dependent on beta 1 integrin expression on keratinocytes. The EMBO J 2000; 19: 3990-4003.
20. Jiang S, Zhao L, Purandare B, Hantash BM. Differential expression of stem cell markers in human follicular bulge and interfollicular epidermal compartments. Histochem Cell Biol 2010; 133: 455-65.
21. Oh JH, Mohebi P, Farkas DL, Tajbakhsh J. Towards expansion of human hair follicle stem cells in vitro. Cell Prolif 2011; 44: 244-53.
22. Ohyama M, Terunuma A, Tock CL, et al. Characterization and isolation of stem cell-enriched human hair follicle bulge cells. J Clin Invest 2006; 116: 249-60.
23. Morris RJ, Liu Y, Marles L, et al. Capturing and profiling adult hair follicle stem cells. Nat Biotechnol 2004; 22: 411-7.

www.SID.ir

Archive of SID

24. 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.
25. Tumbar T, Guasch G, Greco V, et al. Defining the epithelial stem cell niche in skin. Science 2004; 303: 359-63.
26. Plikus MV, Gay DL, Treffeisen E, et al. Epithelial stem cells and implications for wound repair. Semin Cell Dev Biol 2012; 23: 946-53.
27. Alonso L, Fuchs E. Stem cells of the skin epithelium. P Natl Acad Sci USA 2003; 100 Suppl 1:11830-5.
28. Gordon W, Andersen B. A nervous hedgehog rolls into the hair follicle stem cell scene. Cell Stem Cell 2011; 8: 459-60.
29. Liang X, Bhattacharya S, Bajaj G, et al. Delayed cutaneous wound healing and aberrant expression of hair follicle stem cell markers in mice selectively lacking Ctip2 in epidermis. PLoS One 2012; 7: e29999.
30. Vidal VP, Chaboissier MC, Lutzkendorf S, et al. Sox9 is essential for outer root sheath differentiation and the formation of the hair stem cell compartment. Curr Biol 2005; 15: 1340-51.
31. Yang CC, Cotsarelis G. Review of hair follicle dermal cells. J Dermatol Sci 2010; 57: 2-11.
32. Esmaeilzade B, Nobakht M, Joghataei MT, et al. Delivery of epidermal neural crest stem cells (EPI-NCSC) to hippocamp in Alzheimer's disease rat model. Iranian Biomed J 2012; 16: 1-9.
33. Amoh Y, Kanoh M, Niiyama S, et al. Human and mouse hair follicles contain both multipotent and monopotent stem cells. Cell Cycle 2009; 8: 176-7.
34. Ito M, Kizawa K, Hamada K, Cotsarelis G. Hair follicle stem cells in the lower bulge form the secondary germ, a biochemically distinct but functionally equivalent progenitor cell population, at the termination of catagen. Differentiation 2004; 72: 548-57.
35. Janes SM, Lowell S, Hutter C. Epidermal stem cells. J Pathol 2002; 197: 479-91.
36. Gilanchi S, Esmaeilzade B, Eidi A, et al. Neuronal differentiation of rat hair follicle stem cells: the involvement of the neuroprotective factor Seladin-1 (DHCR24). Iranian Biomed J 2014; 18: 136-42.
37. Ghoroghi FM, Hejazian LB, Esmaielzade B, et al. Evaluation of the Effect of NT-3 and biodegradable poly-L-lactic acid nanofiber scaffolds on differentiation of rat hair follicle stem cells into neural cells in vitro. J Mol Neurosci 2013; 51: 318-27.
38. Heng BC, Cao T, Liu H, Phan TT. Directing stem cells into the keratinocyte lineage in vitro. Exp Dermatol 2005; 14: 1-16.
39. Levy V, Lindon C, Harfe BD, Morgan BA. Distinct stem cell populations regenerate the follicle and interfollicular epidermis. Dev Cell 2005; 9: 855-61.
40. Claudinot S, Nicolas M, Oshima H, et al. Long-term renewal of hair follicles from clonogenic multipotent stem cells. Pr Natl Acad Sci USA 2005; 102: 14677-82.
41. 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.

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 10:41 IRDT on Sunday July 24th 2016

www.SID.ir

Archive of SID

Hair follicle bulge stem cells: A new source for skin regeneration

Fatemeh Heidari, PhD[1,2]
Abazar Yari, PhD[3]
Maliheh Nobakht, PhD[1,4,5]

1. Department of Anatomy, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Department of Anatomy, School of Medicine, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.
3. Department of Anatomy, School of Medicine, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran.
4. Physiology Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
5. Antimicrobial Resistance Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Emergence and spread of various diseases in the past century have been associated with many problems for the health care providers. Now a days, with advancement of technology, new methods such as cell therapy, are available, efficient and successful in some clinical areas. To use any cell, it is necessary to identify its source, so herein, we reviewed the literature of a new source of adult stem cells in the bulge of hair follicle.

Hair is composed of two parts: root and shaft. Proximal two-thirds of the hair root, called hair follicle that is surrounded by two dermal and epidermal sheaths. Epidermal sheath included inner and outer root sheath. Outer root sheath at the junction of the errector pilli muscle and sebaceous glands make the bulge that includes stem cells.

In this review we described anatomy of the hair follicle, hair growth cycle, hair follicle bulge, embryonic source of hair follicle, isolation of bulge stem cells using cell surface markers, gene expression and differentiation in bulge stem cells directing differentiation of bulge stem cells in normal skin repair, and practical advantages of bulge stem cells over other stem cells.

Keywords: hair follicle, bulge, hair growth, stem cell

Received: Aug 10, 2015 Accepted: Oct 22, 2015

Dermatology and Cosmetic 2015; 6 (3): 170-179

Corresponding Author:
Maliheh Nobakht, PhD

Department of Anatomy, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Hemmat Highway, Tehran, Iran
Email: nobakht@yahoo.com

Conflict of interest: None to declare

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 10:41 IRDT on Sunday July 24th 2016

www.SID.ir