

Epidermal Kök Hücreler ve Klinik Kullanımları

Epidermal Stem Cells and Their Clinic Applications: Review

Dr. Osman KÖSE,^a
Dr. Selçuk ÖZDOĞAN^b

^aDermatoloji AD,
GATA, Ankara

^bDermatoloji Kliniği,
Bursa Asker Hastanesi, Bursa

Geliş Tarihi/Received: 08.01.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 12.04.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Osman KÖSE
GATA,
Dermatoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
okose@gata.edu.tr

ÖZET Son yıllarda, kök hücrelere olan ilgi yalnızca bilimsel ya da tıbbi çevrelerde sınırlı kalmayarak aynı zamanda politikacılar arasında ve dini çevrelerde de giderek artmaktadır. Embriyonik kök hücre ve erişkin kök hücresi olmak üzere iki farklı kök hücre sistemi vardır. Epidermal kök hücreler, erişkin kök hücreleri olarak kendilerine özel mikroçevre ile kıl follikülü ve epidermis içinde yer almaktadır. Bu hücreler klasik olarak yavaş sikluslu, uzun süre yaşayabilen ve deride kese bölgesinde bulunan hücrelerdir. Gen ekspresyon çalışmaları, kese bölgesinde bulunan epidermal kök hücrelerde çok sayıda kök hücre belirteci ve yolağı göstermiştir ki bunların başlıcaları p63, beta-integrin, keratin 15, CD44 ile Wnt/beta-catenin, c-Myc yolaklarıdır. Epidermisteki kök hücreler önemli fonksiyonları olan epidermal homeostazis ve kıl rejenerasyonunun yanı sıra travma sonrası doku onarımına da katkıda bulunurlar. Ayrıca son çalışmalar göstermiştir ki erişkin derisi pluripotent karakterde hücre popülasyonu içermektedir. Kök hücreler birçok farklı hücre tipine diferansiyasyon olabilmekte ve yeni hücrelere dönüşebilmektedir. Bu çalışmada, epidermal kök hücrelerin derideki fonksiyonlarının daha iyi anlaşılması amaçlanmıştır. Epidermal kök hücrelerin genetik, neoplastik ve inflamatuvar deri hastalıklarının etiopatogenezlerindeki önemleri kadar, kök hücrelerin bu hastalıkların prognoz ve tedavi seçeneklerinde de çok büyük önem taşıdıkları gösterilmiştir. Epidermal kök hücrelerin tanıma ve giderek genişleyen biçimde tedavi seçeneği olarak potansiyel kullanımları da tartışılmıştır.

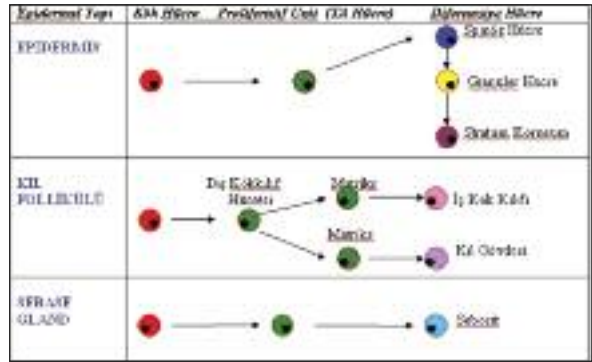
Anahtar Kelimeler: Erişkin kök hücreler; pluripotent kök hücreler; kök hücre oyuğu; keratinositler

ABSTRACT In recent years, there has been an explosion of interest in stem cells, not just within the scientific and medical communities but also among politician and religious groups. There are two different origins of stem cell systems; embryonic stem cells and adult stem cells. Epidermal stem cells which as an adult stem cells lie within specific niches in the hair follicle and the epidermis. These stem cells have been classically characterized as slow-cycling, long-lived cells that reside in discrete niches in the skin. Gene expression studies of niche-resident cells have revealed a number of stem cell markers and regulators, including the p63, beta-integrin, keratin 15, CD44, Wnt/beta-catenin, c-Myc pathways. Epidermal stem cells in the epidermis not only ensure the maintenance of epidermal homeostasis and hair regeneration, but also contribute to repair of the epidermis after injury. Also recent studies showed that adult skin tissues contain cell populations with pluripotent characteristics. Multipotent stem cells from skin both in epidermal and dermal tissues can differentiate and generate multiple cell lineages. In this review, we aimed an overview of epidermal stem cells for better understanding their functions in the skin. Their use has also proven to be of importance on the aetiopathogenesis of genetic, neoplastic and inflammatory dermatoses, as well as in the prognosis and expansion of therapeutic options of these disorders. The potential uses of epidermal stem cells in prognosis and in expanding the therapeutic options will also be discussed.

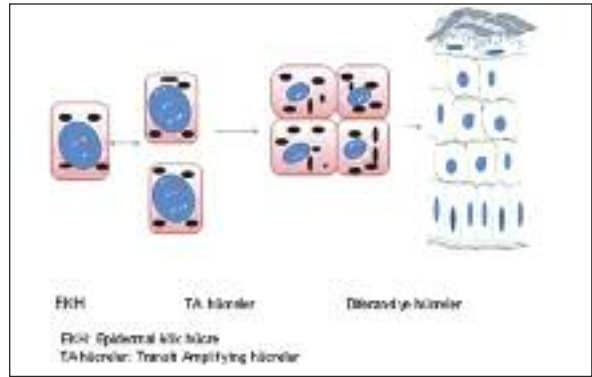
Key Words: Adult stem cells; pluripotent stem cells; stem cell niche; keratinocytes

Kök hücreler, kendilerini süresiz olarak yenileme kapasitesine sahip, uygun şartlar altında insan vücudunda birçok matür hücre tipine dönüşebilen özelleşmemiş hücrelerdir. İki ayrı kök hücre popülasyonu vardır: Embriyonik kök hücreler, erişkin kök hücreler. Bunlardan embriyonik kök hücreler totipotenttir, blastokistlerin iç hücre kitlesinden kaynaklanır ve her hücre tipine diferansiye olup o türün karakterine dönüşebilirler.^{1,2} Hücrelerin diferansiyasyon kinetiği; Totipotent, Pluripotent, Multipotent ve Unipotent hücre özellikleri Tablo 1’de ayrıntılı olarak görülmektedir (Tablo 1). Her organın kendine özgü kök hücresi bulunmaktadır. Bugün için hematopoietik sistem, gastrointestinal sistem, deri, diş gibi organ ve dokuların kök hücre lokalizasyonları ve fonksiyonları tam olarak anlaşılmıştır. Ancak bunlar dışında oral mukoza, karaciğer, mesane, böbrek, sinir sistemi kök hücrelerinin lokalizasyonları tam olarak bilinmemektedir.^{2,3} Geleneksel olarak, erişkin ve dokulara özgü kök hücrelerin, erişkinlerde doku hasarlandığında proliferere olma ve içinde bulunduğu dokunun hücre tipine dönüşme yeteneğine sahip olduğu kabul edilir.³ Erişkin kök hücrelerin durağanlığı biyolojik açıdan da özellikle önemlidir, çünkü bu, hücrelerin proliferatif potansiyelini korur. Bu, ihtiyaç duyulduğunda kök hücrelerin çağırılması anlamına gelmektedir. Öte yandan epidermal kök hücrelerin genetik, neoplastik ve inflamatuvar deri hastalıklarının etiyopatogenezlerindeki rolleri son zamanlarda daha iyi anlaşılmıştır. Bu çalışmada, epidermal kök hücreler (EKH)’in fonksiyonlarının yanında, bu hücrelerin tanı ve tedavide kullanımları ile ilgili bilgiler sunulmaya çalışılmıştır.

TABLO 1: Hücre diferansiyasyon kinetikleri.	
Hücre	Fonksiyon
Totipotent hücreler	Fertilize oosit, embriyon ve trofoblast üretimi
Pluripotent hücreler	Ektoderm, endodem ve mezoderm
Multipotent hücreler	Kendi dokusundaki tüm hücreleri üretebilen kök hücreler (epidermal kök hücreler)
Unipotent hücreler	Yalnızca bir tek hücreye dönüşen hücreler proliferere ve diferansiye keratinositler (transit amplifying hücreler)



ŞEKİL 1: Keratinizasyon sürecinde epidermal kök hücreler.



ŞEKİL 2: Epidermal kök hücre, kıl follikülü ve sebace gland hücrelerinin proliferasyon ve diferansiyasyon süreçleri.

EPİDERMAL KÖK HÜCRELER

Epidermis kendini çabuk yenileyen bir dokudur. Kanser, kronik yaralar, deri atrofisi ve frajilitesi ile hirsutizm gibi birçok deri hastalığı kütanöz kök hücrelerin hastalığı olarak kabul edilmektedir. Epidermisteki kök hücreler epidermal katların rekonstrüksiyonunda esas hücre kaynağı olduğundan, onların proliferasyon ve diferansiyasyonunun kontrolünü anlamak, bu süreçteki bozukluğa bağlı hastalıkları anlamada bize yardımcı olacaktır.⁴⁻⁶ Bunun yanında EKH’lerin izolasyonu, kültürü ve üretimi deri hastalıklarının tedavisinde kullanılan doku mühendisliği için önemlidir. Değişik organların epitelial fonksiyonlarının arasındaki ayrılık, ilgili kök hücrelerin düzenlenmesinde ortak özelliklerin mevcut olup olmadığına karar verilmesini zorlaştırır.^{6,7} EKH’lerin etrafında hücrelerin diferansiye olmalarını ve diğer hücelere dönüşümlerini etkileyen bazı yolların bulunduğu saptanmış, hücre dışı maddelerin ve hücre yapılarının da bu-

lunduğu bu yapıya mikroçevre (Niche) adı verilmiştir. Bazal tabakadaki keratinositler üç farklı yapıda hücre içermektedirler:⁸ Holoklon hücreler, yüksek dereceli proliferatif hücreler iken, meroklon hücreler orta derecede proliferasyon gösterirler. Paraklon hücreler ise yalnızca diferansiye hücreleri içerir, proliferasyon göstermezler. Holoklon hücreler, meroklon ve paraklon hücrelere dönüşür. Bugün in vitro olarak holoklon yapısı kanıtlanan hücreler, in vivo olarak EKH kabul edilmektedir.⁸⁻¹⁰ Embriyonik gelişim sürecinde hücre bölünmeleri sonucunda holoklonlar en büyük üretim kapasitesine sahiptir, holoklon koloninin %5'ten daha azı durağan ve terminal diferansiye hücre içerir. Paraklonlar daha çok kısa replikatif yaşam süreli hücre içerirler iken, meroklonlar değişik büyüme potansiyelindeki hücrelerin karışımını içerir ve holoklonlar ve paraklonlar arasında geçiş dönemi sunar. Kıl follikülünden mikrodiseksiyonla alınan seri kesitlerde yüksek proliferatif potansiyele sahip hücreler in vitro olarak yavaş sikluslu holoklon hücrelerdir. Epidermiste, bazal tabakada bulunan deri EKH'ler bazal hücre popülasyonunun %10'unu temsil eder.⁸ EKH'ler asimetric bölünme yoluyla ya kök hücrelere ya da transit amplifying (TA) hücrelere (dişi kardeş hücreleri) dönüşür ve suprabazal katmandan deri yüzeyine doğru hareket ederler.⁹ Çevremizdeki çeşitli fiziksel travmalara karşı savunmanın ilk hattı olarak epidermis, kök hücreler, TA hücreler ve diferansiye hücrelerin sürekli çoğalması ile homeostazı devam ettirir. Bu hücreler hücre siklusundan geri çekilir, terminal diferansiye olmak için bazal membrandan ayrılır ve deri yüzeyine doğru bir yolculuğa çıkarlar.⁸⁻¹⁰ Birkaç haftadan daha uzun bir süre TA hücreler yavaş yavaş yukarı doğru hareket eder ve spinöz tabakaya, granüler tabakaya ve sonunda nükleuslarını kaybederek ve düzleştirilmiş kornifiye hücrelere dönüşürler. Şekil 1'de şematik olarak keratinizasyon süreci görülmektedir. Kıl follikülünde yerleşim gösteren EKH'lerin genel özellikleri diğer hücrelerden farklıdır. Bu hücrelerin siklusları yavaştır, kendi kendilerini yeniler ve dokunun idamesinden sorumludur. Yaralanma veya in vitro kültür şartlarında aktive edilerek proliferasyon ve doku yenilenmesi sağlarlar. En az üç özel yapıya diferansiye olabilirler (epidermis, kıl follikülleri ve sebace

glandlar). Bu hücrelerin yüksek proliferatif potansiyelleri vardır.⁹⁻¹¹ Epidermis üçten fazla proliferatif ünitelerden oluşmaktadır: interfolliküler epidermis, kıl follikülü ve sebace gland. Kıl büyümesi dönüşümlü iken, epidermis ve sebace glandın büyümesi devamlıdır. Benzer şekilde, sebace glandında da, epitelyal kök hücreleri glandın periferindedir ve diferansiye hücreler sebace duktusa doğru hareket ederken sebum toplar ve sonunda içindekileri pilosebace kanala bırakırlar.¹¹ Şekil 2'de EKH, kıl follikülü ve sebace gland hücrelerinin proliferasyon ve diferensiyasyon süreçleri görülmektedir.

PLASTİSİTE

Genel anlamda, hücrelerin eski özelliğini yitirerek yeni bir hücreye dönüşüm göstermesidir. Kıl follikülü ve derideki kök hücrelerin özelliğidir. Birçok mezodermal doku hücresinde olduğu gibi kıl follikül hücreleri de potansiyel kök hücre kaynağı olarak görülmektedir. Kültüre edilen papilla ve kıl kılıf hücreleri diferansiye olarak yağ, kemik, kas, kartilaj dokularına dönebilmektedir.^{5,6} Ayrıca kıl follikül dermal hücreleri in vitro ve in vivo olarak hematopoietik aktivite göstermektedir. Deriden elde edilen hücrelerin mezenşimal kök hücreye dönüştükleri gösterilmiştir. Ayrıca ratlarda, dermal papilla hücrelerinin nöral krest hücre davranışlarını göstererek nöral diferensiyasyona uğradığı saptanmıştır.¹¹⁻¹² Nestin adı verilen ve nöral tüp hücrelerinde eksprese olan bir intermediyat filament proteininin kıl folliküldeki kese bölgesinden izolasyonu sağlanmıştır.¹²

EPİDERMAL KÖK HÜCRE BELİRTEÇLERİ VE SİNYAL YOLLARI

A) EPİDERMAL KÖK HÜCRE BELİRTEÇLERİ

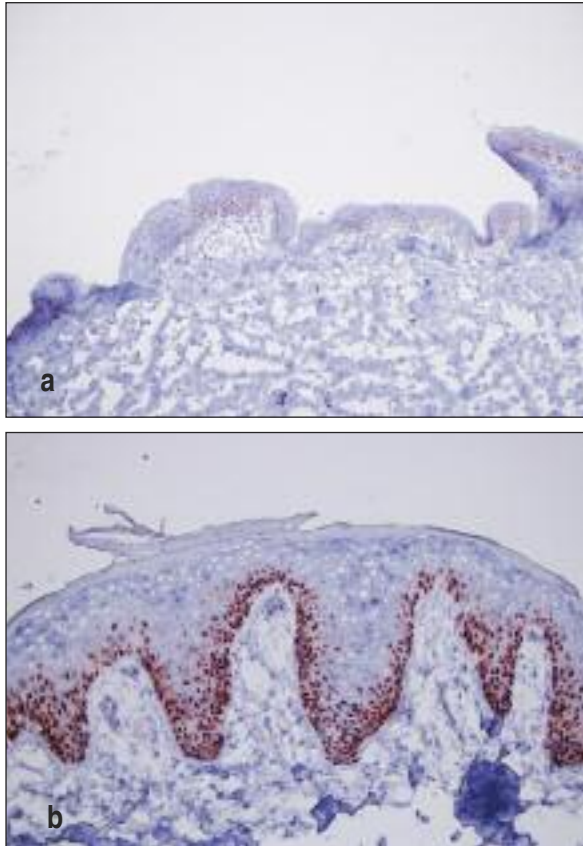
Deri homeostazisi ve yara iyileşmesinde esansiyel rol oynamalarına rağmen EKH'ler zayıf karakterde kalırlar.^{5,11} Bazal tabakada bulunan EKH'ler için çok sayıda moleküler belirteç saptanmasına rağmen bunlardan hiç biri epidermal kök hücreye özgü belirteç olarak kabul edilmemektedir. Örneğin; EKH'ler yüksek miktarda $\beta 1$ integrin ve yüksek miktarda $\alpha 6$ integrin ile eşleşmiş düşük düzeyde transferin reseptör CD71 eksprese ederler. Bunlar bugün için kullanılan en geçerli EKH belirteçleridir.¹³ Tablo 2'de EKH belirteçleri görülmektedir.

TABLO 2: Epidermal kök hücre belirteçleri.

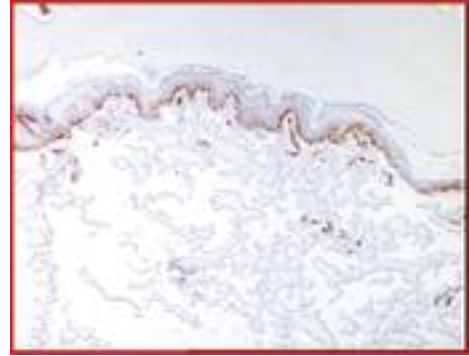
Belirteç	Özellikler
B1 integrin	Kıl follikülü dış kök katmanında, follikül kesesinde ve bazal epidermiste bulunur.
$\alpha 6$ integrin	Dış kök katmanında, follikül kesesinde ve bazal epidermiste eksprese edilir. $\alpha 6^{br}$ CD71 ^{dim} EKH'leri TA hücrelerden ayrılır.
Kreatin 15	Bazal tabaka, kese ve folliküler bulbusda lokalizedir
p 63	Dış kök katmanında, follikül kesesinde, bazal ve stratifiye katmanda eksprese edilir
Nestin	Dış kök katmanında, follikül kesesinde ve sebace glandların bazal hücrelerinde saptanır.

EKH: Epidermal kök hücre, TA: Transit amplifiua.

Yaptığımız bir çalışmada, normal epidermis ve psöriyatik deriden alınan örneklerde görüldüğü gibi p 63 ve $\beta 1$ integrin ekspresyonu özellikle bazal tabaka ve suprabazal tabakada yoğunlaşmıştır (Şekil 3, 4 a,b). Bu tabakalar EKH ve TA hücrelerin yoğun olduğu bölgelerdir. Kıl follikülünde bulunan multipotent kök hücreler ayrıca sitokeratin 15 (K15) ve “melanoma chondroitin sulphate proteoglycan (MCSP)” eksprese ederler.¹¹⁻¹⁵ Kıl follikülü bunlara ek olarak CD34 ekspresyonu gösterir ki, bu bazal tabakadaki EKH'lerde yoktur.¹¹ Ayrıca CD133, ke-



ŞEKİL 3: Normal ve psöriyatik deride p 63 ekspresyonu.



a



b

ŞEKİL 4a.b: Normal ve psöriyatik deride beta-integrin ekspresyonu.

ratin 19 ve nestin, EKH belirteci olarak bazı hastalıklarda kullanılmışlardır.^{6,7,9,11}

B) EPİDERMAL KÖK HÜCRELERİN MOLEKÜLER REGÜLASYONU

EKH mikroçevresinden gelen sinyaller bu hücrelerin karakterlerini belirlemede hayati rol oynamaktadır. Etrafı destekleyen mikroçevre deri kök

hücrelerine gönderdiği büyüme faktörleri ile bitişik kök hücreyi kendini yenilemesi veya diferansiyasyonu bloke etmesi için sinyali yollar.⁸ Kök hücreler ile çevreleyen destek hücreleri arasındaki hücre-hücre adezyonu kök hücreleri birarada tutarak kendini yenileme sinyallerinin iletimini sağlar. Bunun yanında lokalize sinyal yolak ve otonom hareket eden protein kombinasyonunun deri kök hücrelerinin proliferasyonu ve asimetrik bölünmesinde katkıda bulunduğu kanıtlanmıştır.^{8,13} Transgenik hayvanlarla yapılan çalışmalarda kök hücre regülasyonunda birçok gen ürününün kritik rol oynadığı saptanmıştır.¹³ Örneğin, transgenik farelerde epidermis bazal membranındaki hücre siklus regülatörü c-myc'nin geçici aktivasyonu keratinositleri kök durumundan TA kompartmana taşır ve böylece kıl diferansiyasyonunda epidermal keratinosit ve sebace gland hücre proliferasyon ve diferansiyasyonu stimüle eder. Epidermisin bazal tabakası ve kıl follikülünden deregüle c-myc ekspresyonu, epidermal kök hücre popülasyonunda azalmayı gösterir.¹⁴ Beta-katenin, hücreler Wnt sinyali aldıkları zaman stabilize edilen multifonksiyonel bir proteindir ve Lef/Tcf DNA-binding protein ailesi üyelerini aktive eder. Epidermal promotör kontrol altında farelerde stabilize beta-katenin ekspresyonu de novo kıl morfogenezisi ve follikül tümör (pilomatriksoma) formasyonu ile sonuçlanan kontrolsüz proliferasyona benzer bir süreç oluşur.¹⁵ Tam aksine beta-kateninin yokluğunda, kök hücreler epidermal keratinositlere dönüşmez ama, bunun yerine EKH yoluna dönerler. Böylece beta-katenin embriyogenezis sürecinden çıkarsa kıl follikül oluşumu bloke edilir.^{13,15}

■ EPİDERMAL KÖK HÜCRE VE YARA İYİLEŞMESİ

Epidermis ve kıl follikülündeki erişkin EKH'ler canlı dışında koloniler oluşturabilirler ve yüksek bir genişleme kapasitesine sahiptirler. EKH'ler kültüre edilerek transplantasyonuna yardımcı olacak fibrin matrikslerle beraber kullanımı derin yara yarıkları için başarılı bir tedavi şeklidir.¹⁶ Derin cilt yarıkları veya kronik cilt ülserlerinin tedavisine katkıda bulunması için kültüre epidermal hücre ta-

bakaları vardır. Bir diğer ilginç durum, dermal kıl kök kılıfındaki kök hücrelerin insandan farklı bir insana uygulanması sonrasında kıl follikülü oluşumu görüldüğü ve diğer dokuların transplantasyonunda yaşanan rejeksiyonun olmadığıdır. Ayrıca, kıl follikülündeki kök hücrelerin akut yara iyileşmesine katkıda bulunduğu, ancak epidermis homeostazisine katılmadığı belirlenmiştir.¹⁷

■ DERİ YAŞLANMASI VE EPİDERMAL KÖK HÜCRE

Hayvan deneylerinde deri yaşlanması ile ilgili sonuçlar belirgin dermal incelleme, artmış hipodermal kalınlaşma, epidermal yapıda değişim, azalmış interfolliküler epidermal proliferasyon ile periferik immün hücre yanıtında azalmayı göstermektedir. Bu çalışmalarda EKH kaybı veya kök hücre proliferasyonunda değişim gösterilememiştir.¹⁸⁻²⁰ Bu bulgular lokal dermal veya sistemik çevre ile intrensek kök hücre değişikliklerinin normal deri hücre yaşlanmasında dominant faktör olduğunu göstermektedir.²⁰ Bir başka çalışmada ise ratlarda yaşlanma süreci boyunca EKH'lerin intrensek yaşlanmaya dirençli oldukları saptanmıştır.²¹

■ EPİDERMAL KÖK HÜCRELERİN KLİNİK KULLANIMLARI

A) TANIDA EPİDERMAL KÖK HÜCRELER

EKH'ler öncelikle hastalıkların tanısında ve ayırıcı tanısında histopatolojik tanımlara yardımcı olabilecek özelliklere sahiptir. EKH'ler kütanöz malign hastalıklarda tanısal değerlere sahiptir. Yapılan bir çalışmada, keratin 19'un skuamöz hücreli karsinomalarda aktinik keratoz, Bowen hastalığına göre belirgin derecede arttığı saptanmıştır.²² Bir diğer çalışmada ise nestin ve CD133 melanomada benign nevüslere göre daha yüksek bulunmuştur.²³ Bu çalışmalar göstermektedir ki, hastalıklardaki benign durumlardan malign dönüşümlerin gelişmesi kök hücreleri yönlendiren yolaklar ile direkt ilgilidir. Kliniğimizde yaptığımız bir çalışmada akut/kronik psöriyazisli olgularda kullanılan EKH belirteçlerinin farklı ekspresyonu hastalığın patogenezinde aydınlatıcı roller oyna-

yabileceğini düşündürmüştür. Normal deri ve psöriasisli deride p 63, β 1 integrin ekspresyonları Şekil 2 ve 3'te görülmektedir.

B) TEDAVİDE EPİDERMAL KÖK HÜCRELER

Kök hücre biyoloji araştırmalarının bir hedefi de, hastadan alınan kök hücreleri toplayıp, modifiye ederek çoğaltmak ve tekrar implante ederek birçok genetik ve kazanılmış hastalığı tedavi etmektir. Yaygın olarak deri keratinosit kültürleri epitelyal yanık alanlarını, kronik yara ve ülserleri yeniden inşa etmek için kullanılır.²⁴ Genetik defektleri tamir için in vitro olarak modifiye edilen EKH'ler gen tedavisi için kurtarıcı enstrüman olarak kullanılabilir. EKH'lerin diferansiyasyonunu regüle eden moleküler yolları daha iyi anlamak, belirli alopesi tiplerinde kıl follikülünün yeniden inşasını sağlayabilirken, tam tersine kıl follikülü kök hücrelerin selektif destrüksiyonu ile kıl büyümesi engellenerek epilasyon teknikleri ilerletilebilir.¹⁶⁻²⁴ EKH'lerin hemopoietik ve sinir sistemi hastalıklarının tedavisinde de kullanılma potansiyelleri vardır. Dermisten elde edilen mezenşimal kök hücre benzeri hücrelerin, kemik iliği hücreleri gibi hematopoietik sistem regülasyonu yaptığı belirlenmiştir. Ayrıca deriden elde edilen nöral kök hücrelerin "Transferring Growth factor beta (TGF- β)" varlığında otolog hücre replasmanı için uygun olacağı düşünülmektedir.¹⁶ Amoh ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise ratlardaki kıl follikül kök hücreleri nestin ve keratin 15 ile boyanmış, bu hücreler in vitro olarak nöron, glia, keratinosit, düz kas hücresi ve melanositlere dönüştürülmüştür.¹² Üretilen kıl follikül kök hücrelerinin torasik spinal siniri cerrahi olarak zedelenen ratların gap bölgelerine konulmuş sinir rejenerasyon hızında ve sinir fonksiyon restorasyonunda artışa neden olduğu belirlenmiştir. Transplante edilen follikül hücrelerinin çoğunlukla Schwann hücrelere dönüştüğü saptanmıştır. Böylece tedavi edilen ratlar normal bir şekilde yürüme fonksiyonlarını yerine getirmişlerdir.^{24,25} Bu-

radan, otolog kıl follikül kök hücrelerinin periferik ve spinal kord yaralanmalarının tedavilerinde umut verici olduğu söylenebilir. Yapılan bir çalışmada anajen dönemdeki kılların dış kök kılındaki kök hücreler izole edilerek elde edilen keratinositler ex vivo olarak organotipik hücre kültürlerinde kültüre edilmiş ve çok tabakalı epidermal eküvalan elde edilmiştir. Yirmi üç hastaya uygulanan tedavi ile 18 hastada yanıt alınmıştır. Tek bir transplantasyon ile total yara kapanması %33 (4 olgu) civarındadır.^{26,27} Yara alanının 25 cm² den az olduğu olgularda yaraların tamamen kapanma oranı %64 oranındadır.²⁸

Sonuç olarak EKH'lerin klinik uygulamalarında kullanılacak ana hücre keratinositlerdir. Ancak normalde deride bulunduğu mikroçevre, vasküler ve sinir paketi ile desteklenen nöronal uyarılara açık, ortamda bulunan destek hücreleri ile desteklenen keratinositleri tek başına transplante etmek tedavi etkinliklerini azaltmaktadır. EKH transplantasyonunda amaç, doku bütünlüğü içinde dermo-epidermal yapıların beraberce uygulanmasıdır. Doku mühendisliği tekniklerinin geleneksel tedavi metotlarının yerini alabilmesi ve rekonstrükte greftlerin fonksiyonunu ilerletmesi beklenirken, çeşitli zorluklar rekonstrükte derinin klinik uygulamasını geciktirmiştir. Örneğin; ter glandları ve subkütanöz glandların eksikliği klinik kullanımı kısıtlar. Yapılan deri ürünleri normal deri olarak değil, sadece biyolojik sargılar olarak etki ederler. Ayrıca, greftlemeden sonraki vaskülarizasyon eksikliğinin, zayıf greft alımı ve yenilenen derinin canlılığını koruyamamasında önemli etkenlerden biri olduğu öne sürülmüştür. Yeni üretilen greftteki revaskülarizasyon karşılaşılabileceğimiz önemli bir sıkıntıdır. Önümüzdeki dönemlerde kıl kökündeki hücrelerin alopesi tedavisi ve bunun yanında özellikle bazı genodermatozlarda (ektodermal displazi, monilothriks, netherton sendromu) genetik değişiklikler yapılarak hastaya yeniden verilmesi mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Preston SL, Alison MR, Forbes SJ, Direkze NC, Poulson R, Wright NA. The new stem cell biology: something for everyone. *Mol Pathol* 2003;56(2):86-96.
2. Fuchs E, Segre JA. Stem cells: a new lease on life. *Cell* 2000;100(1):143-55.
3. Blau HM, Brazelton TR, Weimann JM. The evolving concept of a stem cell: entity or function? *Cell* 2001;105(7):829-41.
4. Koster MI. Making an epidermis. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1170:7-10.
5. Fuchs E. Finding one's niche in the skin. *Cell Stem Cell* 2009;4(6):499-502.
6. Blanpain C, Fuchs E. Epidermal homeostasis: a balancing act of stem cells in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009;10(3):207-17.
7. Nowak JA, Fuchs E. Isolation and culture of epithelial stem cells. *Methods Mol Biol* 2009;482:215-32.
8. Fuchs E. Skin stem cells: rising to the surface. *J Cell Biol* 2008;180(2):273-84.
9. Blanpain C, Horsley V, Fuchs E. Epithelial stem cells: turning over new leaves. *Cell* 2007;128(3):445-58.
10. Sun X, Fu X, Sheng Z. Cutaneous stem cells: something new and something borrowed. *Wound Repair Regen* 2007;15(6):775-85.
11. Barthel R, Aberdam D. Epidermal stem cells. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19(4):405-13.
12. Amoh Y, Li L, Katsuoka K, Penman S, Hoffman RM. Multipotent nestin-positive, keratin-negative hair-follicle bulge stem cells can form neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(15):5530-4.
13. Abbas O, Mahalingam M. Epidermal stem cells: practical perspectives and potential uses. *Br J Dermatol* 2009;161(2):228-36.
14. Widelitz RB. Wnt signalling in skin organogenesis. *Organogenesis* 2008;4(2):123-33.
15. Frye M, Gardner C, Li ER, Arnold I, Watt FM. Evidence that Myc activation depletes the epidermal stem cell compartment by modulating adhesive interactions with the local microenvironment. *Development* 2003;130(12):2793-808.
16. Cha J, Falanga V. Stem cells in cutaneous wound healing. *Clin Dermatol* 2007;25(1):73-8.
17. Ito M, Cotsarelis G. Is the hair follicle necessary for normal wound healing? *J Invest Dermatol* 2008;128(5):1059-61.
18. Fuchs E, Nowak JA. Building epithelial tissues from skin stem cells. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2008;73:333-50.
19. Zouboulis CC, Adjaye J, Akamatsu H, Moe-Behrens G, Niemann C. Human skin stem cells and the ageing process. *Exp Gerontol* 2008;43(11):986-97.
20. Giangreco A, Qin M, Pintar JE, Watt FM. Epidermal stem cells are retained in vivo throughout skin aging. *Aging Cell* 2008;7(2):250-9.
21. Stern MM, Bickenbach JR. Epidermal stem cells are resistant to cellular aging. *Aging Cell* 2007;6(4):439-52.
22. Chen S, Takahara M, Kido M, Takeuchi S, Uchi H, Tu Y, et al. Increased expression of an epidermal stem cell marker, cytokeratin 19, in cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2008;159(4):952-5.
23. Kanoh M, Amoh Y, Sato Y, Katsuoka K. Expression of the hair stem cell-specific marker nestin in epidermal and follicular tumors. *Eur J Dermatol* 2008;18(5):518-23.
24. Mansbridge JN. Tissue-engineered skin substitutes in regenerative medicine. *Curr Opin Biotechnol* 2009;20(5):563-7.
25. Amoh Y, Hoffman RM. Isolation and culture of hair follicle pluripotent stem (hfPS) cells and their use for nerve and spinal cord regeneration. *Methods Mol Biol* 2010;585:401-20.
26. Amoh Y, Li L, Campillo R, Kawahara K, Katsuoka K, Penman S, et al. Implanted hair follicle stem cells form Schwann cells that support repair of severed peripheral nerves. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(49):17734-8.
27. Amoh Y, Li L, Katsuoka K, Hoffman RM. Multipotent hair follicle stem cells promote repair of spinal cord injury and recovery of walking function. *Cell Cycle* 2008;7(12):1865-9.
28. Renner R, Harth W, Simon JC. Transplantation of chronic wounds with epidermal sheets derived from autologous hair follicles--the Leipzig experience. *Int Wound J* 2009;6(3):226-32.