

Saç Hastalıklarında Kök Hücre Tedavileri

Stem Cell Treatment in Hair Diseases

 Yeşim AKPINAR KARA,^a
 Başak KANDI^a

^aDeri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği,
Ankara Liv Hospital,
Ankara

Received: 29.01.2018
 Received in revised form: 30.03.2018
 Accepted: 08.04.2018
 Available online: 11.07.2018

Correspondence:
 Yeşim AKPINAR KARA
 Ankara Liv Hospital,
 Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği,
 Ankara,
 TÜRKİYE/TURKEY
 yesim_akpinar@yahoo.com

ÖZET Son yıllarda dermatoloji alanında rejeneratif tedavilerin önemi hızla artmaktadır. Saç hastalıkları, dermatoloji kliniğine danışan hastalar arasında en sık görülen şikâyetlerden biridir ve geçici veya uzun süreli olabilmektedir. Saç kaybı olan birçok hastada kök hücre tedavisinin kullanılmasından elde edilen umut verici sonuçlar son zamanlarda dikkat çekici hâle gelmiştir. Saç hastalıklarında çeşitli dokulardan elde edilen mezenkimal kök hücrelerin multipotansiyel olmaları çeşitli hücrelere farklılaşma özellikleri sebebiyle kullanılmaktadır. Kök hücreler fetal hücre kaynaklı (umbilikal kord ve amniyon kesesi) olabildiği gibi erişkin hücre kaynaklı (diş, kemik iliği ya da adipoz doku) olabilmektedir. Elde edilme yöntemleri farklı olabildiği gibi son yıllarda saç hastalıklarında adipoz doku, mezenkimal kök hücre kaynaklı tedaviler ile ilgili oldukça fazla sayıda çalışma yapılmaktadır. Özellikle adipoz doku kaynaklı mezenkimal kök hücreler beyaz ve esmer yağ dokudan elde edilmektedir. Bu yöntem pahalı olmaması ve sınırsız sayıda hücre elde edilebilir olması sebebiyle tercih edilmektedir. Mezenkimal kök hücreler aynı zamanda fibroblast ve keratinositlerin kök hücreleridir. Bu hücrelerin en önemli fonksiyonu, çeşitli büyüme faktörlerinin salınımı ile farklı grup hücre çeşitlerine dönüşebilme özelliklerinin olmasıdır. Saç ve derinin hücresel ve moleküler biyolojisindeki son gelişmeler, bu alandaki hücre tedavisinin başlatılmasına neden olmuştur. Saç kök hücreleri saç hastalıklarının tedavisi için yeni umut kaynağı olmuştur. Saç folikülleri, ciltte multipotent kök hücrelerin ana kaynağıdır. Kök hücrelerin bölünmesi ve farklılaşması potansiyel olarak cildi yenilemekte ve saç foliküllerini eski durumuna getirmektedir. Bu çalışmada, saç hastalıklarında kök hücre tedavilerinin kullanımından bahsedilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Saç hastalıkları; alopesi; kök hücre tedavisi

ABSTRACT Hair diseases are the most common complaints among patients who consult the dermatology clinic and may be temporary or long term. The promising results from the use of stem cell therapy in many patients with hair loss have become more prominent in recent years. Mesenchymal stem cells obtained from various tissues in hair diseases are used because of their differentiation characteristics to various cells and their potential to angiogenesis. Stem cells are derived from fetal cells (umbilical cord and amnion sac) or adult cells (dental, bone marrow or adipose tissue). As the methods of obtaining may be different, in recent years, a great number of studies have been carried out on mesenchymal stem cell therapies derived from adipose tissue in hair diseases. Mesenchymal stem cells, especially from adipose tissue, are derived from white and brown fat tissue. This method is preferred because it is not expensive and an unlimited number of cells can be obtained. Mesenchymal stem cells are also the stem cells of fibroblasts and keratinocytes. The most important function of these cells is that they can be transformed into different group cell types by the release of various growth factors. Recent advances in hair and skin cell and molecular biology have led to the initiation of cell therapy in this area. Hair stem cells have become a new source of hope for the treatment of hair diseases. Hair follicles are the main source of multipotent stem cells in the skin. The division and differentiation of stem cells potentially restore skin follicles and hair follicles. In this article, the use of stem cell treatments in hair diseases is mentioned.

Saç hastalıkları genetik, hormonal, travmatik ve iyatrojenik olmak üzere çeşitli sebeplere bağlı olarak gelişebilir. Saç kökü , büyüme, gerileme ve dinlenme fazlarının siklik bir süreçten geçtiği rejenere bir sistemdir.¹ Otolog tek folikül ve foliküler ünite transplantasyonunda folikül sayısının sınırlı olması sebebi ile kök hücre tedavileri daha yaygın kullanılabilir hale gelmiştir.² Son yıllarda mezenkimal kök hücre tedavileri başta alopesi olmak üzere yara iyileşmesi,akne skar tedavisi ve anti-aging amaçlı dermatolojide birçok alanda kullanılmaktadır.

KÖK HÜCRE TANIMI

Kök hücreler vücudumuzda bütün doku ve organları oluşturan ana hücrelerdir. Bu hücreler sınırsız bölünebilme ve kendini yenileme, organ ve dokulara dönüşebilme yeteneğine sahiptir. Henüz bilinen üç tip kök hücre bulunmaktadır. Bunlar; totipotent hücre, pluripotent hücre ve multipotent hücre olarak sınıflandırılabilir. Totipotent hücre tek başına bir organizmayı oluşturacak güce sahip iken; pluripotent hücre bilinen tüm hücre tiplerine dönüşebilmekte, ancak bir organizmayı oluşturamamaktadır.^{3,4}

Kök hücre kaynaklarına bakılacak olursa, yine üç çeşit kaynaktan söz edebilmektedir. Bunlardan ilki embriyonel kök hücrelerdir. Bu kök hücreler embriyo hâlindeki canlı dokudan elde edilen hücrelerdir. İkinci kaynak fetüs kök hücreleri, iken üçüncü kaynak ise erişkin kök hücreleridir.⁴ Son olarak kordon kanında bulunan kök hücreler diğer kök hücre kaynaklarına göre ulaşılması daha kolay olduğundan çok avantajlı durumdadır. Gerekli koşullar sağlanarak uzun yıllar saklanabilmekte ve gerektiğinde kullanılabilir. Her yaşta insanda bulunan bu hücreler kendilerini yenileyebilmekte ve ihtiyaç durumunda buldukları dokulardaki diğer hücre türlerine dönüşebilmektedirler. Erişkin kök hücreler; kemik iliği, kas, göz, sinir dokusu, karaciğer ve deri gibi dokularda bulunmaktadır. Erişkin kök hücrelerin kültürlerde yetiştirilmesi, büyümeleri ve çoğalmaları daha uzun zaman gerektirmektedir ve embriyonel kök hücrelerin çoğaltılmasından daha zordur. Mezenkimal kök hücreler multipotent progenitor hücre-

lerdir ve umbilikal kord, fetal ya da erişkin kök hücre kaynaklı (yağ dokusu, kemik iliği, deri) olabilmektedir.⁵

KÖK HÜCRE TARİHÇESİ

1960'lı yıllarda, kemik iliğinde bulunan bir grup hücrelerin sistemi oluşturan diğer hücreleri yaptığının belirlenmesiyle "kök hücre" terimi terminolojiye girmiştir. Daha sonraki yıllarda fitre (aferez) yöntemi ile kandan toplanan kök hücreler dolaşıma tekrar verilmiş, 1980'li yıllarda kordon kanı kök hücreleri kullanılmış, ilk kez 1992 yılında Dr. David Harris kordon kanını kendi laboratuvarında dondurarak saklamıştır. Bu yöntem kök hücre elde etme ve depolama açısından halen en kolay ve ucuz yöntemlerden biridir. 1998 yılında Thomson ve ekibi, ilk kez "insan embriyonik kök hücrelerini" embriyodan elde ederek bu hücrelerin vücuttaki diğer hücrelere dönüştürülebileceğini saptamışlardır.⁶

SAÇ SIKLUSU VE KÖK HÜCRE

Kök hücreler, dokuları koruyan ve onaran spesifik olmayan hücrelerdir. Kök hücreler, birçok farklı hücre tipine gelişme potansiyeline sahip oldukları için eşsizdir. Doku ve saç rejenerasyonunda kök hücreler, parakrin sinyal ile bitişik hücrelerin değişimini, davranışını veya farklılaşmasını etkilemektedir. Kök hücrelerin saç derisine enjeksiyonu ile hücrelerin parakrin etki sağlayarak daha aktif hâle gelmesi, böylelikle saç kökünün kıl folikülü oluşturmasını tetiklediği çalışmalarla kanıtlanmıştır.⁷

İnterfoliküler kök hücreler epidermiste bazal membran yanında bulunmaktadır. Kıl foliküllerinin "Bulge" diye adlandırılan epitel ve melanositik kök hücreleri içeren kabarcık alanında interfoliküler epidermis, saç folikülü ve sebace bezlerin yeniden oluşumunu sağlayan kök hücre yapısı bulunmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, epidermal kök hücrelerin çeşitli yolaklarla (p63, WNT/beta-katenin gibi) etkili olduğu bildirilmiştir.⁸ Burada bulunan epidermal kök hücreler, yapay in vivo bir sistemde yeni bir saç folikülü gelişimini sağlayabilmektedir.^{7,8}

Her olgun kıl folikülü, erişkinlikte birçok kez fizyolojik olarak büyüme döngüsü (anagen), regresyon (katagen) ve dinlenme (telogen) geçiren yenilenen bir sistemdir. Katagen fazda kök hücreler “bulge” da korunmaktadır. Ardından dinlenme döneminde olan folikül, uygun moleküler sinyaller sağlandığında anagene tekrar girmektedir (rejenerasyon). Erken anagen geçişine kadar olan telogen sırasında, dermal papilladan gelen sinyalle saç kök hücrelerini harekete geçirmek üzere uyarmaktadır. Birçok parakrin faktör, farklı saç döngüsü aşamalarında yer almaktadır. Anagen fazda kök hücreler saç köklerini uyarmakta ve yeni saç folikülü oluşmaktadır.⁷

KÖK HÜCRE TEDAVİSİ

Kahverengi ve beyaz yağ dokusu mezenkimal kök hücrelerin, özellikle de adipoz doku kaynaklı kök hücrelerin ana kaynağıdır. Multipotent kök hücre yapısındaki mezenkimal kök hücreler derideki kıl folikülleri ve sebasöz bezleri rejenere edebilmektedir. 300 ml yağ dokusundan $2-3 \times 10^8$ kök hücre elde edilebilmektedir.² Bu hücrelerin kolay izolasyonu, kolay toplanabilir olması, nonimmünojenik olması, multipotansiyel ve diğer hücrelere farklılaşabilmeleri ve anjiyogenetik yapıda olmaları sebebi ile ideal hücre grubu olarak görülmektedirler. Ek olarak, kullanımı ile ilgili etik ikilemler olmaması ve kromozom anomalisi riskini artıran uzun in vitro kültür ihtiyacının olmaması da kullanımını kolaylaştırmaktadır.

Saç folikülleri subkütan yağ dokusu ile çevrilidir ve adipozit doku kaynaklı kök hücreler epidermal kök hücrelerin aktivasyonu için gereklidir. Kök hücrelerden trombosit kaynaklı büyüme faktörü [platelet derived growth factor (PDGF)], insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve vasküler endotelial büyüme faktörü gibi büyüme faktörlerinin salınımı ile saç papilla hücrelerinde kan sirkülasyonu artmakta ve böylece immün modülatuar etki oluşmaktadır. Aktive trombosit bakımından zengin plazma eklenmesinin, adipoz kaynaklı kök hücrelerde ve dermal fibroblastının hücre kültüründe belirgin bir şekilde proliferasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Endotel hücreleri ve keratinositler gibi çeşitli hücre grupları, hücre büyümesi ve proliferasyonu için temel olan PDGF üretmektedirler. PDGF sinyalleri

hem epidermis folikül etkileşiminde hem de saç folikül oluşumunda rol almaktadır.⁹

Subkütan dokuda, dermal papilla çevresinde bulunan kök hücrelerin moleküler sinyali başlatıldığı bildirilmektedir. Kıl olmayan bölgelerdeki yağ dokusu içindeki kök hücrelerin saç folikülü ile teması geçmesi sağlanabilir ise yeniden saç çıkabileceğine yönelik araştırmalar son yıllarda artmıştır.¹⁰ 2015 yılında Balana ve ark. tarafından yayımlanan son çalışmada, laboratuvarında erişkin bir insan kafa derisinden elde edilen saç kökü kültürü ile epitelyal kök hücrelere aselüler dermal matriks ekleyerek bir dermal-epidermal foliküler kök hücre kültürü hazırlanmıştır ve bu yapı fare derisine tek seansta enjekte edildiğinde, insan saçlı derisinden alınan epitelyal ve dermal kök hücrelerinin embriyonik saç gelişimini sağlayan in vivo yapıların üretebildiği gösterilmiştir.⁵ Farelerle yapılan çalışmalarda, progenitor hücre adı verilen başka bir öncü kök hücrenin de yağ hücrelerinin üretilmesinde ve saçların yeniden çıkmasında rol oynayan PDGF hormonunu ürettiği saptanmıştır.¹⁰

Son yıllarda; androjenetik alopesi (AGA), alopesi areata da kök hücre tedavileri ile ilgili başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Dermal papilla, saç döngüsünü düzenleyen ve sinyalizasyon da dâhil olmak üzere kök hücreler ve mikroçevre ile bağlantıyı sağlayan merkezdir. Telogen ile anagen arasındaki saç döngüsü tam dermal papilla hücreleri tarafından düzenlenmektedir.² Uygun ortam hazırlanarak kültüre edilmiş dermal papilla hücrelerinin saç indüksiyon aktivitesini sürdürmede de önemli olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. Saç dökülmesi olan ve olmayan saç derisi bölgelerinin karşılaştırılmasında, araştırmacılar, kökün genişleme olan bölgelerinde saç köklerinin progenitor hücrelerinin göreceli bir eksikliğini göstermişlerdir, ancak ana kök hücrelerinin sayısının değişmeden kaldığını bildirmişlerdir.¹¹

Saç folikülleri epitelyal ve melanositik kök hücre içermekte ve bu kök hücreler saç folikülü yapılarını ve sebase bezleri üretebilmektedirler. AGA’da anagen fazın azalması ve foliküllerin minyatürizasyonu ile telogen fazdaki kıl foliküllerinin yüzdesinde artış olmaktadır. Ayrıca, kıl folikülleri çevresinde lenfosit ve mast hücreleri izole edilmiş

tir. Özellikle son yıllarda, saç kökünden üretilen mezenkimal kök hücrelerin de AGA tedavisinde kullanımı bildirilmektedir. Gentile ve ark., AGA'lı 11 hastada saç deri "punch" biyopsi santrifüjü ile elde edilen saç folikülünden elde edilen mezenkimal kök hücrelerini kullanmışlar ve saç yoğunluğunda artış saptamışlardır.¹²

Alopesi areata, en yaygın T-hücre aracılı otoimmün deri hastalıklarından biridir ve kronik ve nükseden saç dökülmesine neden olmaktadır. Li ve ark.nın, alopesi areatası olan 9 hastalık bir çalışmasında, hastaların kanından ayrılan mononükleer hücrelerin kordon kanından üretilmiş multipotent kök hücrelerle etkileşmesi sağlanarak, bir nevi "eğitimli" otolog hücreler oluşturulmuş ve aferez yöntemi ile hastalara uygulanmıştır. İzlemde alopesik plaklarda, kaş ve kirpiği dökülmüş olanlarda da kıl gelişimi rapor edilmiştir.¹³ Fukuoka ve Suga, 11 erkek 11 kadın alopesi areatası olan hastalara, 3-5 haftada bir olmak üzere 6 seans intradermal olarak adipozit doku kökenli mezenkimal kök hücreleri uygulamışlar ve trikogram ile saç büyümesinde anlamlı farklılıklar saptamışlardır.¹⁴

Saç hastalıklarında kök hücre uygulamaları 2 ayrı şekilde yapılmaktadır. Bunlardan ilki invitro olarak çoğaltılmış folikül kök hücrelerinin enjeksiyonudur ve yeni foliküllerin gelişimini sağlamaktadır. Diğeri ise adipoz doku ya da diğer erişkin kök hücre kaynaklarının kullanılarak mezenkimal kök hücrelerinin saçlı deriye enjeksiyonudur. Adipoz dokudan mezenkimal kök hücreler liposuction yöntemi ile elde edilmektedir.¹⁵ Kültürde invitro olarak üretilmiş kök hücre enjeksiyonu tek seansta uygulanmaktadır. Saçlı deriden alınan "punch" biyopsi santrifüj edildikten sonra, andogenetik alopesi olan bölgeye tek seansta enjekte edilmektedir. Bazı yöntemlerde de biyopsi materyalinden elde edilen saç folikülü kök hücreleri ayrıştırılarak, 5 mm derinliğe 30 gauge'luk enjektör ile cm²'ye 0,2 mL 60 gün aralıklarla 2 seansta yapılmıştır.¹⁶

Bundan başka kemik iliği kökenli kök hücrelerin de alopesi de kullanımı mevcuttur. Bu yöntemde granülosit koloni stimüle edici faktör enjeksiyonu sonrası (genelde 3 gün) steril koşullarda kemik iliği kök hücreleri toplanarak yapılmaktadır. Dirençli alopesi areata ve AGA'sı olan

kadın ve erkek hastalarda, kemik iliği kök hücre enjeksiyonu yapılan hastalarda 3 ve 6 ay sonrası izlemlerde tolere edilebilen etkili bir tedavi seçeneği olduğu gözlenmiştir.^{12,17}

Kök hücre uygulamalarında hasta seçiminde genel olarak enfeksiyon, kanser, immünsüpresyon varlığında ve 12 ay öncesine kadar antiandrojen ilaç (finasterid, dutasterid) kullananlar ile topikal minoksidil, retinoid ve prostaglandin analogu ile kortikosteroid krem kullananlar kontrendike hasta grubunu oluşturmaktadır.¹⁷

SONUÇ

Son yıllarda, alopesi areata ve AGA tipi saç dökülmesinde kök hücre uygulamalarının başarılı sonuçlar verdiği ve kök hücreleri aktive eden yeni topikal ilaçlar, trombosit zengin plazma ile kıl folikülünü uyaran faktörlerin elde edilmesi ve yağ dokusu kök hücre enjeksiyonları ile saç dökülmesinin önüne geçebileceği düşünülmektedir. Kök hücre uygulamaları sırasında, hastanın kök hücrelerini öldüren sigara, fazla güneş maruziyeti, oksidatif çevresel etkenlerden de uzak kalması şarttır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Yeşim Akpınar Kara; **Tasarım:** Yeşim Akpınar Kara; **Denetleme/Danışmanlık:** Yeşim Akpınar Kara; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Yeşim Akpınar Kara; **Analiz ve/veya Yorum:** Yeşim Akpınar Kara, Başak Kandı; **Kaynak Taraması:** Yeşim Akpınar Kara; **Makalenin Yazımı:** Yeşim Akpınar Kara; **Eleştirel İnceleme:** Yeşim Akpınar Kara, Başak Kandı; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Yeşim Akpınar Kara.

KAYNAKLAR

1. Oh JW, Kloepper J, Langan EA, Kim Y, Yeo J, Kim MJ, et al. A guide to studying human hair follicle cycling in vivo. *J Invest Dermatol* 2016;136(1):34-44.
2. Owczarczyk-Saczonek A, Wociór A, Placek W, Maksymowicz W, Wojtkiewicz J. The use of adipose-derived stem cells in selected skin diseases (vitiligo, alopecia, and nonhealing wounds). *Stem Cells Int* 2017;2017:4740709.
3. Zwick RK, Guerrero-Juarez CF, Horsley V, Plikus MV. Anatomical, physiological, and functional diversity of adipose tissue. *Cell Metab* 2018;27(1):68-83.
4. Metzger JJ, Simunovic M, Brivanlou AH. Synthetic embryology: controlling geometry to model early mammalian development. *Curr Opin Genet Dev* 2018;52:86-91.
5. Balañá ME, Charreau HE, Leirós GJ. Epidermal stem cells and skin tissue engineering in hair follicle regeneration. *World J Stem Cells* 2015;7(4):711-27.
6. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998;282(5391):1145-7.
7. Joulai Veijouve S, Yari A, Heidari F, Sajedi N, Ghoroghi Moghani F, Nobakht M, et al. Bulge region as a putative hair follicle stem cells niche: a brief review. *Iran J Public Health* 2017;46(9):1167-75.
8. Dong L, Hao H, Xia L, Liu J, Ti D, Tong C, et al. Treatment of MSCs with Wnt1a-conditioned medium activates DP cells and promotes hair follicle regrowth. *Si Rep* 2014;4:5432.
9. Ojeh N, Pastar I, Tomic-Canic M, Stojadinovic O. Stem cells in skin regeneration, wound healing, and their clinical applications. *Int J Mol Sci* 2015;16(10):25476-501.
10. Festa E, Fretz J, Berry R, Schmidt B, Rodeheffer M, Horowitz M, et al. Adipocyte lineage cells contribute to the skin stem cell niche to drive hair cycling. *Cell* 2011;146(5):761-71.
11. Qi J, Garza LA. An overview of alopecias. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014;4(3).
12. Gentile P, Scioli MG, Bielli A, Orlandi A, Cervelli V. Stem cells from human hair follicles: first mechanical isolation for immediate autologous clinical use in androgenetic alopecia and hair loss. *Stem Cell Investig* 2017;4:58.
13. Li Y, Yan B, Wang H, Li H, Li Q, Zhao D, et al. Hair regrowth in alopecia areata patients following stem cell educator therapy. *BMC Med* 2015;20:13-87.
14. Fukuoka H, Narita K, Suga H. Hair regeneration therapy: application of adipose-derived stem cells. *Curr Stem Cell Res Ther* 2017;12(7):531-4.
15. Ramdasi S, Tiwari SK. Human mesenchymal stem cell-derived conditioned media for hair regeneration applications. *J Stem Cells* 2016;11(4):201-11.
16. Elmaadawi IH, Mohammed BM, Ibrahim ZAS, Abdou SM, El Attar YA, Youssef A, et al. Stem Cell therapy as anovel therapeutic intervention for resistant cases of alopecia areata and androgenetic alopecia. *J Dermatolog Treat* 2018:1-10.
17. Ogliari KS, Marinowic D, Brum DE, Loth F. Stem cells in dermatology. *An Bras Dermatol* 2014;89(2):286-91.