

## سلول‌های بنیادی bulge فولیکول مو: منبعی جدید برای بازسازی پوست

پیدایش و گسترش بیماری‌های مختلف در قرن اخیر، مشکلات فراوانی را برای ارائه‌دهندگان خدمات سلامت ایجاد کرده است. امروزه با پیشرفت فناوری، روش‌های جدیدی از جمله 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 بالچ را ایجاد می‌نماید که حاوی سلول‌های بنیادی می‌باشد.

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

**کلیدواژه‌ها:** فولیکول مو، بالچ، رشد مو، سلول‌های بنیادی

دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۰۵/۱۹ پذیرش مقاله: ۱۳۹۴/۰۷/۳۰

پوست و زیبایی؛ پاییز ۱۳۹۴، دوره‌ی ۶ (۳): ۱۷۹-۱۷۰

دکتر فاطمه حیدری<sup>۱،\*</sup>

دکتر اباذر یاری<sup>۳</sup>

دکتر ملیحه نوبخت<sup>۱،۴،۵</sup>

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 ضد میکروبی، 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.

موفق بوده است.

در سلول‌درمانی، از منابع مختلفی از جمله سلول‌های بنیادی جنینی و بالغ استفاده شده است<sup>۱</sup>. 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.

## 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. از جمله‌ی این روش‌ها سلول‌درمانی می‌باشد که اخیراً توجه محققان بسیاری را به خود جلب نموده و در برخی زمینه‌ها نیز بسیار کارآمد و

رتیکولر است. خصوصیات بافتی فولیکول مو در طی سیکل رشد مو به طور دائم تغییر می‌کند، به همین خاطر آناتومی فولیکول مو به صورت پیچیده باقی مانده است.<sup>۲</sup>

### چرخه‌ی رشد مو

رشد مو به طور مستمر نبوده، بلکه به صورت چرخه‌ای متناوب از دوره‌های رشد و آرامش می‌باشد.<sup>۳</sup> در این چرخه سه فاز مجزا وجود دارد: فاز رشد آنانژن، فاز قهقرایی (کاتاژن) و فاز استراحت (تلوژن). در مرحله‌ی آنانژن، سلول‌های اپی‌تلیوم زایای ماتریکس، تکثیر و تمایز نموده و ساختار مو و غلاف‌های آن را 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 راست کننده‌ی مو عقب‌نشینی می‌کند و رشته‌ی ظریفی از سلول‌های اپی‌تلیالی تمایز نیافته را باقی می‌گذارد که streamer نامیده می‌شود و در آینده ژرم موی ثانویه را ایجاد می‌نماید. در مرحله‌ی تلوژن، می‌ریزد، هر چند 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 آنانژن، کاتاژن و تلوژن، مو ترمیم regenerate می‌شود.<sup>۴</sup> آنانژن، توسط سیگنال‌های مولکولی پیچیده‌ای که بین پاپیلای درمی و ژرم موی ثانویه و سلول‌های بنیادی ناحیه‌ی بالچ وجود دارد، مجدداً آغاز می‌شود. این سیگنال‌ها باعث فعال شدن تکثیر سلول‌های بنیادی و مهاجرت آن‌ها به ژرم موی ثانویه می‌شود. این سلول‌ها، تکثیر یافته و ژرم مو به سمت پایین رشد می‌کند و پاپیلای درمی را احاطه می‌نماید. بدین ترتیب بالب موی جدید تشکیل می‌شود و آنانژن پیش می‌رود. شواهد اخیر نشان داده است که ورود مجدد به فاز آنانژن به تنظیم

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

### آناتومی فولیکول مو

یکی از ضمام 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 (پیار 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 راست کننده‌ی مو ادامه پیدا می‌کند. بخش میانی، کوتاه‌ترین قسمت بوده و از محل اتصال عضله‌ی راست کننده‌ی 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 راست کننده‌ی مو و غده‌ی سباسه، برجستگی ناحیه‌ی بالچ 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

عملکرد ناحیه‌ی بالچ 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 بالچ، ویژگی سلول‌های بنیادی مثل چندظرفیتی بودن، توان بالقوه‌ی تکثیر یافتن و سکون (خاموشی) را دارند<sup>۸-۶</sup>. در سال ۱۹۹۰ نیز آزمایشات nucleotid pulse-chase وجود سیکل آهسته‌ای را در سلول‌های نشان‌دار در ناحیه‌ی بالچ اثبات نمود<sup>۹</sup>. 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، بالچ را به‌عنوان زیستگاه (niche) سلول‌های بنیادی فولیکول مو واجد شرایط نمود<sup>۱۰</sup>. سلول‌های بالچ تمامی رده‌های اپی‌تلیالی را در داخل فولیکول مو ایجاد می‌کنند و تخریب انتخابی آن‌ها منجر به ازبین‌رفتن فولیکول مو می‌شود<sup>۱۱</sup>. 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<sup>۱۲</sup>. طبق مطالعات انجام‌شده توسط Inoue و همکاران، سلول‌هایی که از ناحیه‌ی بالچ جداسازی شده‌اند، اندازه‌ی کوچکی داشته و در محیط آزمایشگاه تکثیر بیشتری دارند که بر نقش آن‌ها به‌عنوان سلول بنیادی دلالت می‌نماید<sup>۱۳</sup>.

### منشأ جنینی ساختارهای اپیدرمی و مو

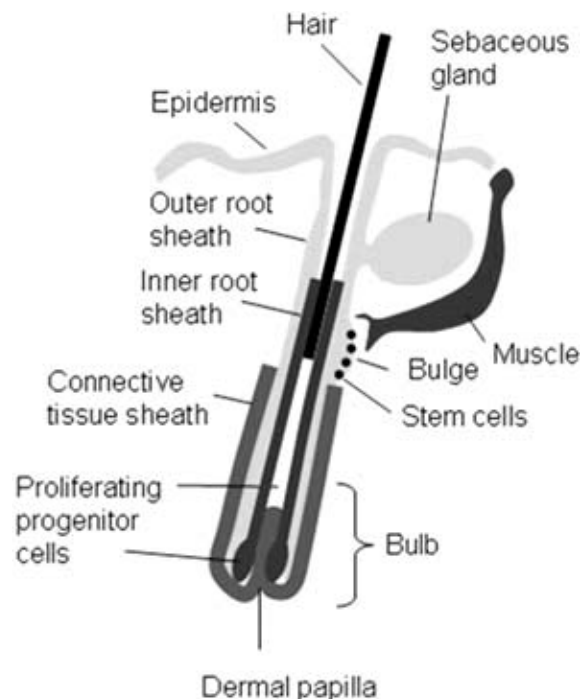
فولیکول مو در موش، در دوره‌ی جنینی، در روزهای E14، E16 و E19 و مدتی بعد از تولد شکل می‌گیرد. در ابتدا اپی‌درم ضخیم شده و پلاکود ایجاد می‌کند و به‌دنبال آن سلول‌های اپی‌درمی (که منشأ مزودرمی دارند)، زیر درم تجمع پیدا کرده و پلاکود

دقیق مسیرهای BMP، FGF7 و Wnt/ $\beta$  catenin بستگی دارد.

اخیراً مرحله‌ی اگزوزن نیز در چرخه‌ی موی گنجانده شده است هرچند که در بین محققان، نسبت به وجود مرحله‌ی مجزا به‌عنوان اگزوزن، 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 بالچ فولیکول نگه داشته شده است، تحت تأثیر سیگنال‌های ناشناخته توسط آنزیم‌های پروتئولیتیک، باریک می‌شود تا ریزش مو را تسهیل نماید<sup>۴</sup>.

### ناحیه‌ی بالچ فولیکول مو

اصطلاح بالچ 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<sup>۵</sup> (شکل ۱).



شکل ۱: نمایی از فولیکول مو<sup>۷</sup>

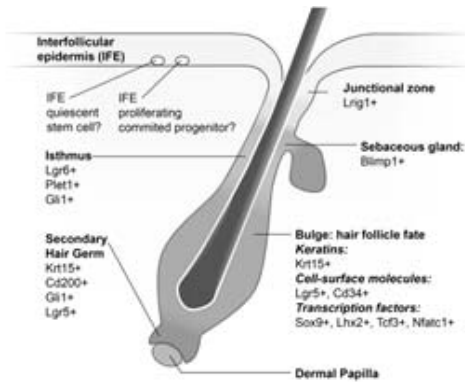
در سلول‌های بالج فولیکول موی پوست سر انسان اثبات شده است. این مارکر در سلول‌های بالج موش هم بیان می‌شود.<sup>۱۵</sup> ایمونوهیستوشیمی، وجود K15 را در خارجی‌ترین لایه‌ی غلاف ریشه‌ای خارجی ناحیه‌ی بالج و پروگزیمال ایسموس، اینفاندیبولوم و خارجی‌ترین لایه‌ی غلاف ریشه‌ای خارجی ناحیه‌ی زیر بالج نشان داد. رنگ هموزن در اپی‌درم بین فولیکولی ناحیه‌ی بالج دیده شد<sup>۱۶</sup>، با این حال این مارکر برای جداسازی سلول‌های ناحیه‌ی بالج کاربرد زیادی پیدا نکرد زیرا شناسایی سلول، نیاز به مارکرها‌ی سطح سلولی دارد درحالی‌که K15 در سیتوپلاسم قرار دارد.<sup>۲۰</sup> مارکر دیگری که مورد استفاده قرار گرفت، CD34 است که ویژگی سطح سلولی بودن 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.<sup>۲۱</sup> امروزه از CD34 به‌عنوان مارکر انتخابی منفی برای جداسازی سلول‌های بنیادی بالج استفاده می‌شود.<sup>۲۰</sup> نکته‌ی جالب توجه این است که CD34 که قبلاً به‌عنوان مارکری مورد قبول برای سلول‌های بنیادی فولیکول موی موش پیشنهاد شده، در سلول‌های بنیادی فولیکول موی انسان بیان نمی‌شود.<sup>۲۱</sup> 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 مطالعه‌ی Ohyama و همکاران اعلام کردند که CD200 در بالج بیان می‌شود اما در اپی‌درم بین فولیکولی، بیان نمی‌شود.<sup>۲۲</sup> نقش اصلی CD200 در سلول‌های بنیادی بالج معلوم نیست. با توجه به اینکه گیرنده‌ی CD200 در فرایندهای بیابندی ایمنی دخالت می‌کند، ممکن است در مقابل پاسخ‌های ایمنی در طول

اپی‌درمی، به‌طرف درم رشد می‌کند تا فولیکول موی 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 موی شکل می‌گیرد.

در طی فاز کاتازن 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 آناتزن، 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 اجزای اپی‌تلیال پوست و ضمام آن تبدیل می‌شوند<sup>۱۴-۱۶</sup>.

## 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.<sup>۲۳</sup> توانایی جداسازی سلول‌های زنده با استفاده از مارکرها‌ی چسبندگی سطح سلولی و مارکرها‌ی سطحی، امکان مطالعه‌ی سلول‌های نواحی مختلف فولیکول مو را فراهم نمود.<sup>۱۷</sup> درباره‌ی مارکرها‌ی که برای شناسایی سلول‌های بنیادی بالج بهترین باشند، بحث گسترده‌ای وجود دارد.<sup>۱۸</sup> مثلاً K15 که مارکر سلول‌های بنیادی چندظرفیتی تمایزنیافته با ظرفیت تکثیری بالا است،



شکل ۲: بیان ژن‌های مختلف سلول‌های بنیادی بالچ فولیکول مو<sup>۲۸</sup>

CD34/Kr15 مثبت در مرحله‌ی تلوزن در قسمت میانی بالچ قرار دارند<sup>۲۸</sup>.

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

### تمایز سلول‌های بالچ فولیکول مو

سلول‌های بنیادی چندظرفیتی موجود در فولیکول

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 بالچ موفقیت‌آمیز نبوده است<sup>۲۰</sup>. پروتئین فیلامنت واسط nestin که مارکر سلول‌های پروژنیتور عصبی است، در ناحیه‌ی بالچ 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<sup>۶</sup>. سلول‌های بالچ، 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 (EGFP، CD34،  $\beta$ 1-integrin) و ( $\alpha$ 6-integrin) نیز جداسازی سلول‌های بنیادی بالچ انجام شده است<sup>۲۳</sup>.

### بیان ژن در سلول‌های بالچ فولیکول مو

سلول‌های بالچ فولیکول موی انسان، ویژگی‌های سلول‌های مشابه در موش را دارند و سلول‌های خاموش در بالچ قرار گرفته‌اند<sup>۲۳،۲۴</sup>. در واقع پروفایل بیان ژن در سلول‌های بالچ جداشده از موش و انسان الگوی مشابهی را نشان می‌دهد<sup>۲۲،۲۳،۲۵</sup>.

سلول‌های بالچ حاوی جمعیتی از سلول‌های بنیادی بیان‌کننده‌ی ژن‌های مختلف می‌باشند<sup>۲۶</sup> (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 بالچ به سلول‌های ماتریکس تمایز می‌یابند TCF3 از بین می‌رود و بیان lef-1 القا می‌شود<sup>۲۷</sup>. با توجه به عدم شناسایی بیان لیگاند hedgehog (Hh) در قسمت فوقانی بالچ، با استفاده از روش هیبریداسیون درجا، دریافتند که اعصاب حسی در ناحیه‌ی بالچ فولیکول مو وجود دارند و (Hh) را به روش رتروگراد به ناحیه‌ی بالچ آزاد می‌کنند. سلول‌های بنیادی غنی از

خاص به کراتینوسیت، ملانوسیت، عضله‌ی صاف و نوروون تمایز می‌یابند. این سلول‌ها، مارکرهای رویانی (embryonic) مانند OCT4 و Nanog را بیان می‌کنند. Yu وجود سیتوکراتین K15 را در ناحیه‌ی بالچ ثابت نمود و بیان Nanog و OCT4 که مارکرهای پرزرفیتی (pluripotent) هستند را در همان ناحیه ثابت کرد. این‌ها نشان داد که سلول‌های OCT4 مثبت و Nanog مثبت از ناحیه‌ی بالچ برمی‌خیزند. سلول‌های ذکرشده در بالا، زمانی که از فولیکول مو منشأ می‌گیرند، می‌توانند به‌عنوان منبع مهمی از سلول‌های بنیادی اتولوگوس، برای احیای بافت باشند.<sup>۱۴</sup>

### هدایت سلول‌های بالچ جهت تسریع ترمیم طبیعی پوست

ناحیه‌ی بالچ فولیکول مو، دارای سلول‌های بنیادی چند ظرفیتی است که در حالت طبیعی قادرند جهت ترمیم آسیب‌های واردشده به پوست، به اجزای اپی‌تلیال پوست و ضمام 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 خالص‌سازی شده انجام می‌شود.<sup>۲۸</sup>

موی انسانی، می‌توانند به رده‌های سلولی مختلفی تمایز یابند لذا به‌عنوان منابع اتولوگوس بالقوه، برای پزشکی ترمیمی (regenerative medicine) در نظر گرفته می‌شوند. این سلول‌ها مستقیماً به روش مکانیکی و آنزیمی جدا شده و کشت داده می‌شوند و غنی از CD200 هستند<sup>۲۱</sup>، به‌ویژه سلول‌های بنیادی فولیکول مو در اپی‌تلیوم ناحیه‌ی بالچ، 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<sup>۳۲ و ۳۱</sup>.

شواهد اخیر نشان می‌دهد در حالت طبیعی، سلول‌های بنیادی بالچ در نوسازی اپی‌درم مشارکت می‌کنند<sup>۹</sup> زیرا ناحیه‌ی بالچ فولیکول مو حاوی سلول‌های بنیادی پروژنیاتور هستند که می‌توانند به فولیکول مو تبدیل شوند. در طول مرحله‌ی آن‌اژن چرخه‌ی رشد مو، سلول‌های بنیادی بالچ به‌صورت دوره‌ای در فواصل معین، به تمامی انواع سلول‌های فولیکول شامل اپی‌درم، سلول‌های قاعده‌ای غده‌ی سباسه، سلول‌های ماتریکس مو، غلاف ریشه‌ای داخلی و خارجی، تمایز می‌شوند<sup>۳۳</sup>. موریس و همکارانش از پیش‌ساز کراتینوسیت برای تحریک بیان GFP در سلول‌های بالچ فولیکول مو استفاده کردند. آن‌ها نشان دادند که سلول‌های بالچ در موش بالغ در طول دوره‌ی طبیعی فولیکول مو، تمامی انواع سلول‌های اپی‌تلیال را در فولیکول سالم (intact) ایجاد می‌نمایند<sup>۳۳</sup>. سلول‌های nestin منفی و K15 مثبت در ناحیه‌ی بالچ فولیکول موی موش قرار گرفته‌اند و فقط به کراتینوسیت‌ها تمایز می‌یابند<sup>۳۳ و ۳۴</sup>. از طرفی نشان داده شد که سلول‌های بنیادی بالچ به سلول‌های اپی‌تلیال، مزانشیمی و عصبی تمایز می‌یابند<sup>۳۵-۳۷</sup>. جمعیت‌هایی از سلول‌های بنیادی بالچ توسط محیط کشت القاکننده

## بحث

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 به آسانی قابل دسترسی هستند. هم‌چنین، به‌خاطر ظرفیت ذاتی برای خودتجدیدی و چندظرفیتی بودن، به رده‌های مختلفی تمایز می‌یابند. این موارد سلول‌های بنیادی فولیکول مو را علاوه بر احیای پوست و مو و ترمیم زخم، کاندید مناسبی برای پزشکی ترمیمی می‌کند.<sup>۲۱</sup>

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 بالچ فولیکول مو می‌آید و مدت کوتاهی زنده باقی مانده و پس از آن کراتینوسیت‌هایی که منشأ اپی‌درمی دارند، جایگزین آن‌ها می‌شوند. از طرفی کراتینوسیت‌ها می‌توانند در زخم‌های وسیع، در شکل‌گیری مجدد فولیکول مو، شرکت کنند.<sup>۱۱،۴۰،۴۱</sup>

با توجه به نکات ذکرشده، می‌توان از سلول‌های بنیادی ناحیه‌ی بالچ 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.

صدمه به اپی‌درم منجر به مهاجرت سلول‌های بالچ به ناحیه‌ی اپی‌درم می‌شود که در ترمیم زخم و اپی‌تلیالیزاسیون مجدد شرکت می‌کنند.<sup>۱۱،۳۹</sup> 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 بالچ و دومی در بالچ دیده می‌شود که هر دو جزو سلول‌های بنیادی فولیکول مو هستند. این سلول‌ها پتانسیل مهمی در ترمیم<sup>۸</sup> و رشد مو دارند، بنابراین فولیکول مو به‌دلیل دسترسی آسان‌تر و پتانسیل تمایزی پرظرفیتی، ممکن است سودمندتر از سایر سلول‌های بنیادی بالغ باشد.<sup>۳۳</sup>

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

سلول‌های بنیادی جنینی، پتانسیل ایجاد تراتوما را دارند و از نظر مسائل اخلاقی هم مورد بحث هستند. علاوه بر این موفقیت در این نوع درمان، به‌علت امکان بالقوه‌ی انتقال بیماری پیوند علیه میزبان، برای همه‌ی افراد قابل استفاده نیست. از طرف دیگر سلول‌های IPS که از طریق دستکاری ژنتیکی سلول‌های بالغ، با انتقال پروتئین‌های برنامه‌دار کردن مجدد ایجاد می‌شوند، همان مسائل سلول‌های بنیادی جنینی را به همراه دارد.

## 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.

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, Slucznanowska-Glabowska S, Drukala J. Stem cells and skin regeneration. *Folia Histochem 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 Invest* 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.



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. Tumber 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.

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

Fatemeh Heidari, PhD<sup>1,2</sup>  
Abazar Yari, PhD<sup>3</sup>  
Maliheh Nobakht, PhD<sup>1,4,5</sup>

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 erector 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