

Re-activation of Wnt/ β -catenin Signaling Pathway in Hair Follicle Stem Cells in Treatment of Androgenetic Alopecia

Razieh Zarei¹,
Majid Saeedi²,
Ali Hosseinzade³

¹ Assistant Professor, Department of Laboratory Sciences, Chalus Branch, Islamic Azad University, Chalus, Iran

² Professor, Department of Pharmaceutics, Pharmaceutical Sciences Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Science Sciences, Sari, Iran

³ Medical Student, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received January 18, 2022 ; Accepted October 4, 2022)

Abstract

Hair loss is a common hair disorder in human population. It affects quality of life and there are ongoing attempts to find permanent treatment for this condition. But, today there is no completely safe and protective treatment for all. Hair follicle stem cells are alive, but quiescence in androgenetic alopecia and are potentially active and can proliferate and differentiate, then regenerate hair follicles. Currently, research is more focussed on mesenchymal stem cells, hair follicle progenitor cells, and dermal papilla cells implantation which act like hair follicle stem cells. Therefore, activating the hair follicle stem cells signaling pathways such as Wnt/ β -catenin can stimulate these cells for proliferation and differentiation and lead to hair regeneration. Nowadays, this treatment strategy has shown promising horizon to treat androgenetic alopecia. This paper reviews latest findings in treatment of androgenetic alopecia using re-activation Wnt/ β -catenin signaling pathway in hair follicle stem cells.

Keywords: hair follicle stem cells, Wnt/ β -catenin signaling pathway, androgenetic alopecia

J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 32 (215): 189-200 (Persian).

Corresponding Author: Razieh Zarei - Chalus Branch, Islamic Azad University, Chalus, Iran.
(E-mail: raziehzarei7@gmail.com)

فعال سازی دوباره ی مسیر پیام رسانی Wnt/ β -catenin در سلول های بنیادی فولیکول های مو در بیماران مبتلا به آندروژنتیک آلوپسی

راضیه زارعی¹مجید سعیدی²علی حسین زاده³

چکیده

ریزش مو، اختلال شایع مو در جمعیت های انسانی است. به دلیل تاثیر آن بر کیفیت زندگی، تلاش مداوم برای یافتن درمان ماندگار آن صورت می گیرد. روش های درمانی فعلی هنوز نتوانسته اند درمان قطعی را برای همه ی افراد مبتلا فراهم کند. اما، در ریزش موی آندروژنتیک آلوپسی با وجود از دست رفتن فولیکول مو، سلول های بنیادی فولیکول های مو به صورت خاموش باقی می ماند ولی بالقوه قادرند در حضور فعال کننده های مناسب تحریک شده و دوباره با تکثیر و تمایز، فولیکول های جدید مو را ساخته و تار مو تولید کنند. از این رو، تمرکز زیادی بر روی کاشت سلول های بنیادی مزانشیمی، سلول های پیش ساز فولیکول های مو، سلول های درمال پاپیلا که می توانند مانند سلول های بنیادی عمل کنند، شده است. فعال کردن مسیر های پیام رسانی سلول های بنیادی فولیکول مو نظیر مسیر پیام رسانی Wnt/ β -catenin می تواند، سلول های فوق را فعال و وادار به تکثیر و تمایز نماید تا ترمیم مو صورت گیرد. در حال حاضر، این روش درمانی افق روشنی را در درمان ماندگار ریزش موی ناشی از آندروژنتیک آلوپسی باز کرده است. این مقاله مروری کوتاه بر یافته هایی است که تاکنون به دست آمده است.

واژه های کلیدی: سلول های بنیادی فولیکول مو، مسیر پیام رسانی Wnt/ β -catenin، آندروژنتیک آلوپسی

مقدمه

آندروژنتیک آلوپسی (AGA) Androgenetic Alopecia را نام برد که تحت تاثیر دی هیدروتستوسترون؛ فرم فعال تستوسترون، به وجود می آید و از عوامل غیرهورمونی ریزش مو می توان به آلوپسی ناشی از استرس های مکانیکی، سوء تغذیه و یا سوء جذب، واکنش های خودایمنی، التهابات عفونی، اشعه ی ماوراء البنفش و داروها اشاره کرد (1،2).

ریزش مو (Hair Loss)؛ اختلال شایع مو در جمعیت های انسانی با شدت و ضعف متفاوت است که حدود 40 درصد زنان و مردان بالغ ایرانی را درگیر می کند. به کاهش تعداد تارهای مو و یا باریک شدن تارهای مو و یا، هردو با هم، ریزش مو می گویند (1). ریزش مو علل متعددی دارد که می توان به طور کلی به دو گروه هورمونی و غیرهورمونی تقسیم کرد. از بیماری های موی ناشی از عوامل هورمونی؛ می توان

E-mail: raziehzarei7@gmail.com

مؤلف مسئول: راضیه زارعی - چالوس: دانشگاه آزاد چالوس، واحد چالوس

1. استادیار، گروه علوم آزمایشگاهی، واحد چالوس، دانشگاه آزاد اسلامی، چالوس، ایران

2. استاد، گروه فارماسیوتیکس، مرکز تحقیقات علوم دارویی، پژوهشکده هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

3. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: 1400/10/28 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1400/11/25 تاریخ تصویب: 1401/7/12

ریزش مو بار روانی بالایی دارد که می تواند افسردگی و انزوای اجتماعی را به دنبال داشته باشد. در نتیجه کیفیت زندگی را کاهش می دهد. در دهه های اخیر، تلاش زیادی برای درمان ریزش مو صورت گرفته است. از دارو درمانی؛ خوراکی یا موضعی، تا سلول درمانی نمونه هایی از این کوشش ها به شمار می روند. اما هنوز، روش قطعی و ماندگار، آسان و بدون عوارض جانبی فراهم نشده است. از این رو، محققین تلاش می کنند با هدف قرار دادن سلول ها و مولکول های دخیل در رشد و ریزش مو، روش های درمانی جدیدتر و البته موثرتری به دست آورند. هر تار مو توسط سلول های درمال پاپیلا (Dermal papilla cells: DPCs) موجود در انتهای فولیکول مو تولید می شود و به محل استقرار این سلول ها، ناحیه ی درمال پاپیلا (Dermal papilla region) می گویند. در این ناحیه علاوه بر سلول های درمال پاپیلا، سلول های بنیادی مشتق شده از پوست (Skin-derived Stem cells: SKPs) نیز حضور دارند. هر دو سلول فوق در تولید و رشد مو، ترمیم و رشد مجدد مو نقش کلیدی دارند (3). انتهای فولیکول مو به شکل حباب یا بولب (Bulb) است. در ناحیه رتیکولار درمیس فولیکول مو ناحیه ی برجسته ای به نام بالچ (Bulge) وجود دارد که محل استقرار سلول های بنیادی فولیکول های مو (Hair Follicle Stem Cells: HFSCs) هستند. این سلول ها معمولاً خاموش و غیرفعالند ولی، در فاز رشد مو به سمت ناحیه ی درمال پاپیلا مهاجرت کرده، تکثیر و تمایز یافته و در رویش مجدد مو نقش کلیدی بازی می کنند. سلول های بنیادی فولیکول های مو، سلول های چندظرفیتی هستند که در شرایط آزمایشگاهی به انواع سلول های اکتودرمال نظیر سلول های عصبی و سلول های گلیال و هم چنین سلول های مزودرمال نظیر سلول های عضلاتی صاف و ملانوسیت ها تبدیل می شوند (4). این سلول ها برای فعال شدن چندین مسیر پیام رسانی دارند که مهم ترین آن مسیر پیام رسانی Wnt/ β -catenin است که در تنظیم فعالیت این سلول ها اهمیت کلیدی دارد.

تنظیم مسیرهای پیام رسانی سلول های بنیادی فولیکول های مو، نقش کلیدی در فعالیت، تکثیر، تمایز و متابولیسم این سلول ها بازی می کند زیرا، تنظیم HFSCs در ترمیم مو و حفظ هموستاز پوست سر نقش محوری و اساسی دارد (6,5). در این مطالعه، با مرور دانسته هایمان درباره مطالعات انجام شده در مورد پیام رسانی Wnt/ β -catenin و فعال شدن HFSCs و نقش آن ها در تولید و ترمیم مو به دنبال تاباندن نوری بر تولید مجدد مو در افراد مبتلا به AGA به کمک سلول های بنیادی فولیکول های مو هستیم.

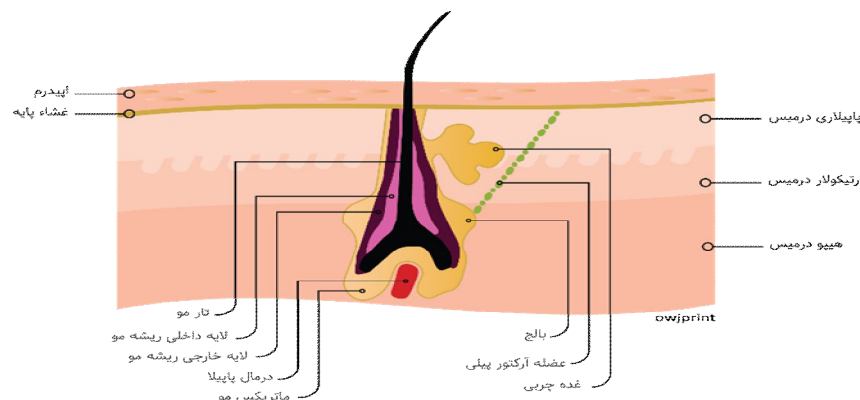
بحث

ساختمان فولیکول مو

تار مو (Hair Shaft)، ساختمانی است که از یک مجرای مرکزی ساخته شده که با لایه های کوتیکولی پوشیده شده است (7). هر تار مو از یک فولیکول سر بر می آورد ولی از هر فولیکول، 6-2 تار مو بیرون می زند. فولیکول مو در دوران جنینی از واکنش دو طرفه بین اپیدرم و درم به وجود می آید (8,6). بخش درمیس هر فولیکول مو، از سه ناحیه ساخته شده است (تصویر شماره 1)، که به ترتیب از پایین به بالا عبارتست از؛

- 1- ناحیه هیپودرمیس فولیکول مو در پایین
- 2- ناحیه رتیکولار درمیس فولیکول مو در میانه
- 3- ناحیه ی پاپیلاری درمیس فولیکول مو در بالا و نزدیک به اپیدرم

بخش حبابی یا بولب فولیکول مو در پایین ترین قسمت فولیکول و در ناحیه هیپودرمیس قرار دارد. درون بولب فولیکول های مو، سلول های درمال پاپیلا و سلول های بنیادی مشتق شده از پوست مستقرند که توسط سلول های اپیتلیالی در بر گرفته شده اند. برجستگی بالچ در ناحیه رتیکولار درمیس فولیکول دیده می شود که محل استقرار سلول های بنیادی فولیکول های مو (HFSCs) هستند.



تصویر شماره 1: ساختمان فولیکول مو

حال، صرف نظر از منشأ سلول‌های درمال پایپلا، این سلول‌ها نقش کلیدی در تولید و رشد مو دارند. سلول‌های درمال پایپلا به عنوان سلول‌های بنیادی نیز عمل می‌کنند و در محیط کشت می‌توانند به انواع سلول‌ها از جمله سلول‌های خونی، سلول‌های عصبی و گلیال، آدیپوسایت‌ها، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های عضلانی صاف و استئوبلاست‌ها تبدیل شوند(10).

در دو سوی ناحیه ی رتیکولار درمیس فولیکول مو، برجستگی دیده می‌شود که از نظر آناتومیکی در زیر غدد چربی قرار دارند.

غدد چربی در یک طرف فولیکول مو دیده می‌شود. به این ناحیه ی برجسته ی فولیکول مو، بالچ گفته می‌شود که محل استقرار سلول‌های بنیادی فولیکول‌های مو یا HFSCs هستند. در طی چرخه ی رشد مو، تعدادی از این سلول‌ها فعال شده و به سمت ناحیه ی درمال پایپلا حرکت کرده و در آنجا تکثیر و تمایز می‌یابند. این سلول‌ها با تولید سایتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد، فازهای رشد مو را راه‌اندازی می‌کنند(11-13). محققان تصور می‌کنند؛ HFSCs با ترشح سایتوکراتین‌ها، سایتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد، نقش کلیدی در رویش مجدد مو و ترمیم فولیکول‌ها دارند. سایر اعمال HFSCs عبارتند از:

- 1- ایجاد و حفظ هموستاز فولیکول‌های مو(2,5)
- 2- ترمیم زخم‌های پوستی با افزایش بیان SDF-1 α و CXCR4(14)

غدد چربی که از ضمام مو است و توسط سلول‌های بنیادی فولیکول‌های مو و درمال پایپلا تولید می‌شود، در ناحیه ی پاپیلاری درمیس فولیکول مو قرار دارد(7). ریشه ی هر تار مو در ناحیه ی رتیکولار و پایپلا درمیس فولیکول‌های خود دو لایه ی داخلی و خارجی دارد که هر تار موی به تازگی تولید شده را در بر می‌گیرند که به ترتیب به آن‌ها:

- 1- inner root sheath(IRS) یا لایه داخلی ریشه مو
 - 2- outer root sheath(ORS) یا لایه خارجی ریشه مو
- می‌گویند. این لایه‌ها، موی در حال رشد را در برگرفته و از آن محافظت می‌کنند. این دو لایه و تار مو توسط سلول‌های ناحیه ی درمال پایپلا به وجود می‌آیند(9).

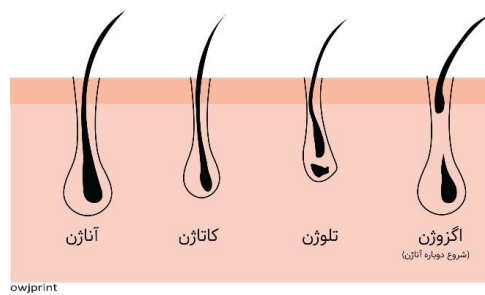
پوست سر انسان سالم حدود 120 هزار فولیکول دارد که از هر فولیکول 2-6 تار مو تولید می‌شود. سلول‌های درمال پایپلا و سلول‌های بنیادی فولیکول‌های مو موجب راه‌اندازی چرخه و تولید مو می‌شوند. با آن که منشأ سلول‌های درمال پایپلا به‌طور دقیق مشخص نیست اما تصور می‌شود این سلول‌ها از تمایز فیبروبلاست‌های درم به وجود آمده‌اند. زیرا نوع پروتئین‌های آن دو بسیار شبیه به هم هستند و در طی تشکیل فولیکول‌های مو در دوران جنینی موش‌ها مشاهده شده است که فیبروبلاست‌ها به سمت فرو رفتگی اپیدرم که منشأ تشکیل فولیکول می‌شوند، مهاجرت می‌کنند. اما، بیان ژن سلول‌های درمال پایپلا تفاوت زیادی با فیبروبلاست‌ها دارد. با این

دسته‌ی کوچکی از عضلات صاف (Arrector papillary muscle: APM) به ناحیه بالچ چسبیده‌اند که موجب کشیدن فولیکول مو به سمت غشاء پایه می‌شوند. اگرچه APM در سایر پستانداران موجب حفظ گرمای بدن در هوای سرد می‌شود ولی تصور می‌شود در انسان تنها در ایستادگی مو بر سطح پوست دخالت داشته باشد (15).

چرخه‌ی رشد مو

برای تولید مداوم مو پس از تولد، هر فولیکول یک چرخه‌ی سه مرحله‌ای (تصویر شماره 2) را به‌طور مداوم طی می‌کند که عبارتند از (16-18):

- 1- فاز آنژن (Anagen phase): که مرحله‌ی رویش و بلند شدن مو است.
- 2- فاز کاتژن (Catagen phase): مرحله‌ای انتقالی که در طی آن رشد مو متوقف می‌شود.
- 3- فاز تلوزن (Telogen phase): مرحله‌ای که ریزش مو در آن روی می‌دهد.



تصویر شماره 2: چرخه‌ی رشد مو

فاز آنژن؛ مرحله‌ی فعالی از چرخه‌ی مو است که برای موی سر 2-6 سال طول می‌کشد (19) ولی برای سایر قسمت‌های بدن کم‌تر است. موی تولید شده از پوست سر بیرون می‌زند و برای سال‌ها به رشد خود ادامه داده و بلند و بلندتر می‌شود. سیگنال‌هایی از درمال پاپیلا صادر می‌شود که چرخه‌ی جدید مو را فعال می‌کند. این سیگنال‌ها مشابه تشکیل پلاکد (Placode) در دوران جنینی است (16).

پلاکد از فرورفتگی اپیدرم در درم به وجود می‌آید که فیبروبلاست‌های درمیس در زیر آن انباشته می‌شوند. پلاکد جرم مو را ساخته سپس به درمال پاپیلا تبدیل می‌شود. سلول‌های درمال پاپیلا سیگنال‌هایی به اپیدرم صادر می‌کند تا با تمایز آن‌ها، لایه داخلی ریشه‌ی مو یا IRS ساخته شود (17). با ساخته شدن IRS، سلول‌های اپیدرم، درمال پاپیلا را در برمی‌گیرند که در این حالت به آن‌ها سلول‌های ماتریکس مو گفته می‌شود. این سلول‌ها به شجره‌های متفاوتی تمایز یافته و انواع تار مو را تولید می‌کنند (20). هورمون‌های استروژن و پرولاکتین فاز آنژن را طولانی‌تر می‌کنند (21).

فاز کاتژن؛ یک مرحله‌ی انتقالی از آنژن به تلوزن است. این فاز از چرخه‌ی مو از همه کوتاه‌تر است و 2-3 هفته طول می‌کشد. توقف در رنگدانه دار شدن فولیکول مو در کاتژن روی می‌دهد. در این مرحله درمال پاپیلا فشرده‌تر و کوچک‌تر شده و به شکل مغزبادام در می‌آید. در اطراف درمال پاپیلا بادمی شکل یک تا دو لایه سلول قرار می‌گیرد که در این حالت به آن کلاب مو می‌گویند. کلاب مو، دنداندار است و در بالای درمال/ ادیپوز قرار دارد (22).

فاز تلوزن؛ با آپوپتوز سلول‌های اپیتلیالی فولیکول آغاز می‌شود. بافت پیوندی ضخیم زیر درمال پاپیلا به بافت چربی یا ادیپوز تبدیل شده و مو از فولیکولش جدا شده و می‌ریزد. فولیکول‌های مو در فاز تلوزن در حال استراحت نیستند (22). این فاز از چرخه‌ی مو 2-3 ماه طول می‌کشد. فاز اگزوزن (Exogen phase)؛ مرحله‌ی انتهایی تلوزن که شفت مو شروع به ساخته شدن می‌کند و آغاز فاز آنژن است (تصویر شماره 2).

سپس سلول‌های درمال پاپیلا، سلول‌های بنیادی فولیکول مو را تحریک کرده و آن‌ها را فعال می‌کند و با تکثیر سلول‌های ماتریکس مو، چرخه‌ی رشد موی جدید آغاز می‌شود (23).

طول چرخه‌ی مو بسته به محل رویش مو در بدن فرق می‌کند، به‌طوری‌که فاز آنژن در موی سر سال‌ها

طول می کشد در حالی که همین فاز برای مژه، ابرو یا دست و پا بسیار کوتاه تر است.

مسیرهای پیام رسانی سلول های بنیادی فولیکول های مو بادمی شکل شدن درمال پایلا، کاهش رنگدانه فولیکول، ریزش مو و آپوپتوزیس زیاد سلول های بنیادی فولیکول های مو همراه با ترشح پروتئین های Wnt در انتهای فاز تلوزن، سیگنال هایی هستند که به سلول های بنیادی فولیکول های مو فرستاده می شود تا فعال شوند و فاز آنژن شروع شود (24). ارسال پیام به داخل سلول از طریق پروتئین های بین سلولی نظیر Wnt (Sonic hedgehog)، Shh، صورت می گیرد.

اساسا برای چرخه ی مو پنج مسیر پیام رسانی شناسایی شده است (25) که عبارتند از:

1- مسیر پیام رسانی Wnt/ β -catenin

2- مسیر پیام رسانی Shh

3- مسیر پیام رسانی Notch

4- مسیر پیام رسانی BMP (Bone morphogenetic protein)

5- آپوپتوزیس (Apoptosis)

سه مسیر نخست هم در فعال شدن و هم در مهار سلول های بنیادی فولیکول مو دخالت دارند ولی مسیر BMP تنها برای مهار فعالیت سلول های بنیادی فولیکول مو است. سایتوکاین تنظیم کننده $TGF-\beta 2$ با مهار و خاموش نگاه داشتن مسیر پیام رسانی BMP به ترمیم فولیکول مو کمک می کند (26). مسیر آپوپتوزیس، هم در فرآیندهای پاتولوژیکی مو نظیر آلوپسی ناشی از اشعه UV و هم در فرآیندهای فیزیولوژیکی نظیر فاز کاتاژن فعال می شود (27). این مسیر برای تخریب سلول های بنیادی فولیکول مو یک مسیر خارج سلولی است و همان طور که در بالا گفته شد؛ آپوپتوز زیاد سلول های بنیادی فولیکول مو سیگنالی است که سایر سلول های بنیادی فولیکول مو و سلول های پیش ساز را فعال کرده و فاز آنژن آغاز می شود.

4- مسیر پیام رسانی Wnt/ β -catenin

پروتئین های خانواده ی Wnt، فاکتورهای ترشحی هستند که در تمام بافت ها دیده می شوند. تاکنون 19 پروتئین از اعضای این خانواده در انسان و موش شناسایی شده که به شماره از هم تفکیک داده می شوند. نظیر Wnt1، Wnt2 و زیر گروه هر یک از پروتئین های فوق با حروف a، b، نامگذاری می شوند. Wnt کوتاه شده ی Wingless-related integration site است.

پروتئین انکوژنی int بنام int1 برای اولین بار در تومور پستان موش دیده شد ولی بعدها در مگس سرکه درزوفیلا پروتئین مشابه int1 شناسایی شد، که در ابتدا نام این پروتئین به int/wingless و سپس به Wnt تغییر یافت (25، 28).

پروتئین های Wnt، خانواده ای از پروتئین های به شدت قدیمی شده هستند که اعمال زیر را تنظیم می کند (29):

1- واکنش سلول به سلول در طی تولید ریه.

2- هموستاز بافت بالغین

3- خودتکثیری سلول های بنیادی

4- ترمیم بافت

5- هموستاز سلول های پیش ساز

6- هماتوپوئیز یا خونسازی

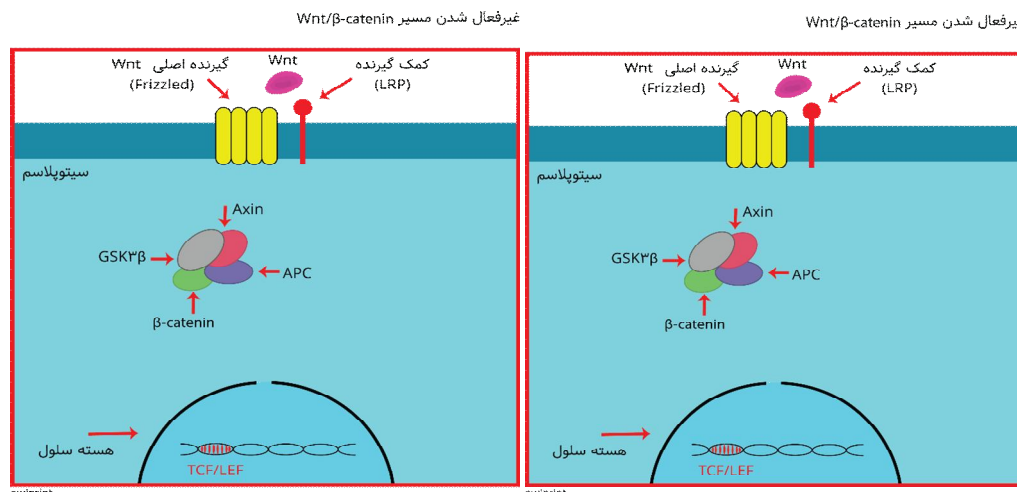
7- رشد سلولی

8- تحرک (motility)

9- تمایز دوران جنینی

برای شروع فاز آنژن و تولید موی جدید، در ابتدا پروتئین های هیدروفوب Wnt به گیرنده های خود در سطح سلول های بنیادی فولیکول مو متصل شده و نسخه برداری از ژن هایی که در تکثیر این سلول ها دخالت دارند را فعال می کنند (تصویر شماره 3).

فاکتور نسخه برداری در مسیر پیام رسانی Wnt، پروتئین سیتوپلاسمی β -catenin است. این پروتئین در شرایطی که سلول فعال نیست توسط چندین پروتئین بنام های Axin، APC، و کینازهای نظیر GSK3 β در بر گرفته شده، فسفریله شده و در نهایت با یوبی کوئیتینه شدن آن



تصویر شماره 3: مسیر پیام رسانی Wnt/β-catenin در سلول های بنیادی فولیکول مو

بیش تر بیماران مبتلا دیده شده است (35).

آندروژنیک آلوپسی: از علت تا درمان

آندروژنیک آلوپسی یا به اختصار AGA، ریزش موی هورمونی است که بیش از 80 درصد مردان و 50 درصد زنان را درگیر می کند ولی با وجود میزان شیوع بالای آن هنوز فرآیندهای پاتولوژیکی، پاسخ های فیزیولوژیکی در برابر آن و پیش سازهای AGA به خوبی شناسایی نشده اند. عوامل متعددی بر ریزش مو دخالت دارند که به دو گروه هورمونی و غیر هورمونی تقسیم می شوند. عوامل هورمونی ریزش مو نظیر؛ دی هیدروتستوسترون می باشد.

عوامل غیر هورمونی ریزش مو عبارتند از؛ پیری که موجب آلوپسی سالخوردگی (Senescent alopecia)، اختلالات التهابی پوست سر که موجب آلوپسی ناشی از زخم (Cicatricial alopecia)، بیماری های خود ایمنی که موجب آلوپسی سکه ای (Alopecia areate) و استرس های مکانیکال یا کندن موی سر، که موجب آلوپسی ناشی از کشیدن مو (Traction alopecia) می شود (36،2).

عفونت های ویروسی یا باکتریایی هم موجب ریزش مو می شوند که معمولاً موقت است و 4-2 هفته طول می کشد، زیرا چرخه ی مو در فاز تلوزن متوقف می شود.

و عبور از پروتئازوم تجزیه می شود و سطح سیتوپلاسمی آن کاهش می یابد. در این صورت سلول غیر فعال و خاموش می شود (2،30-32).

اما با اتصال پروتئین های Wnt به گیرنده های سیتوپلاسمی شان نظیر Frizzled، مسیر پیام رسانی وابسته به G-protein فعال شده و β-catenin از دام مهارکننده های خود آزاد شده و به هسته ی سلول مهاجرت کرده و به پروموتور ژن TCF/LEF متصل و تکثیر سلول آغاز می شود. در فاز آنارژن یا رشد مو غلظت β-catenin در سیتوپلاسم سلول های بنیادی فولیکول مو بالا است. در نتیجه این سلول ها به شدت تکثیر و تمایز یافته و در نهایت تار موی جدید تولید می شود. در حالی که، در فاز تلوزن غلظت این پروتئین در سیتوپلاسم سلول بنیادی فولیکول مو و سایر سلول های پیش ساز که در تولید و ترمیم مو و شروع فاز آنارژن دخالت دارند، پائین است و سلول های فوق خاموش و غیر فعالند (2،33).

از آنجائی که مسیر پیام رسانی Wnt/β-catenin نقش مهمی در تکثیر، تمایز، رشد و بقا دارد، برخی از محققین کشف کرده اند که برخی از اعضای مسیر پیام رسانی Wnt/β-catenin در تومورزایی نقش دارند (34). مطالعات بعدی نشان دادند که غیرفعال شدن پروتئین APC و فعالیت بیش از اندازه Wnt/β-catenin در کانسر کولون

به این حالت خفگی تلوزن (Telogen effluvium) می گویند. در اغلب موارد خفگی تلوزن همراه با AGA است. تفکیک این دو برای درمان مهم است. با این حال، در مواردی ممکن است این نوع ریزش مو دائمی شود (37). گفته می شود؛ AGA بر اثر واکنش دی هیدروتستوسترون با گیرنده آندروژنی سلول های فولیکول مو روی می دهد. میزان این گیرنده ها در ناحیه پیشانی، تمپورال، پرییتال و ورتکس سر بیش تر است. از این رو تصور می شود که همین امر علت ریزش مو در این نواحی از پوست سر است. در AGA، فولیکول های مو تخریب شده و کوچکتر می شود. تار مو، باریک و شکننده تر شده و در نهایت کرکی می شود (1، 36). تصور بر این است که دی هیدروتستوسترون با افزایش کیتازهایی نظیر $GSK3\beta$ موجب کاهش فاکتور نسخه برداری β -catenin و مهار پیام رسانی Wnt و در نتیجه ممانعت از فعالیت، تکثیر و تمایز سلول های فولیکول مو که در تولید و رشد مو دخالت دارند، می شود (36). اما برخی از مطالعات نشان دادند که دی هیدروتستوسترون موجب رشد مو در پوست سر و سایر نقاط بدن می شود و این به غلظت این هورمون بستگی دارد. به طوری که، در غلظت پایین (مثلاً کمتر از 10^{-5} میکرومول/لیتر) موجب رشد مو در پوست سر ولی غلظت بیش از آن موجب ریزش مو می شود (38). در هر دو صورت دی هیدروتستوسترون با تأثیر بر مسیر پیام رسانی Wnt/ β -catenin موجب رشد و یا ریزش مو می شود (38).

با این حال، به طور دقیق معلوم نیست که با توجه به این که دی هیدروتستوسترون موجب رشد مو در سایر نقاط بدن نظیر ریش و سبیل و یا زیر بغل حتی در فرد مبتلا به آندروژنیک آلوپسی می شود چگونه موجب ریزش مو در پوست سر می شود.

روش های درمانی که در حال حاضر برای AGA به کار گرفته می شود، عبارتند از:

1- درمان با استفاده از سلول های بنیادی اعم از سلول های بنیادی فولیکول مو یا سلول های بنیادی مزانشیمی

2- پلاسما غنی از پلاکت (Platelet Rich plasma:PRP) یا به اختصار PRP

3- داروهای موضعی نظیر ماینوکسیدیل (Minoxidil) 5 درصد و 2 درصد و خوراکی نظیر فیناستراید (Finasteride) و دوتاستراید (Dutasteride) و آندروژنها و آنالوگ های آنها.

4- فاکتورهای رشد نظیر IGF، EGF، VEGF و سایتوکاین هایی نظیر TGF- β

5- فرآورده های طبیعی که از گیاهان، مخمرها، باکتری ها تهیه می شود.

6- نانوحامل های لیپیدی

7- دوز کم اشعه UV

8- کاشت فولیکول های مو

از میان موارد درمانی فوق، درباره نقش فرآورده های طبیعی در فعال سازی مسیر Wnt/ β -catenin در رشد مو مطالعات زیادی صورت گرفته است، برای مثال نشان داده شد که برگ *Mangifera indica* با فعال کردن مسیر Wnt در سلول های درمال پاپیلای انسان موجب رشد مو می شود (39). پیش از این هم از فرآورده های طبیعی از گیاهان تا مخمرها داروهایی نظیر پنی سیلین، تاکسول، وینکا آلكالوئید و.... در درمان بیماری ها کشف شدند (40). اما در درمان آندروژنیک آلوپسی، از میان فرآورده های طبیعی (بی مهرگان، گیاهان، مخمرها و باکتری ها)، ایندیروبین ها و مشتقاتش نظیر BIO6 و INO که از حلزون خوراکی به دست آمده اند یک "استاندارد طلایی" در آزمایشات مربوط به فعال سازی مسیر پیام رسانی Wnt/ β -catenin سلول های بنیادی مزانشیمی از جمله سلول های بنیادی فولیکول های مو محسوب می شود (40، 41).

برخی از محققین گزارش دادند که کاشت میکروگرافت های حاوی سلول بنیادی مزانشیمی فولیکول مو یک روش ماندگار در AGA به شمار می رود (42، 43).

سایر روش‌های درمانی ماندگار نیستند و نیاز به مصرف طولانی مدت نظیر مصرف خوراکی فیناستراید با عوارض جانبی نامطلوب آن و بی‌تاثیری در برخی از بیماران یا مصرف مادام‌العمر نظیر ماینوکسیدیل و یا تزریق مکرر نظیر PRP و... دارد که با قطع درمان، ریزش مو دوباره رخ می‌دهد، این مشکلات محققین را بر آن داشت که روش‌های ماندگار با کم‌ترین عارضه جانبی و با مصرف کوتاه مدت را جایگزین روش‌های موجود کنند.

فعال‌سازی سلول‌های بنیادی فولیکول مو از طریق مسیر پیام‌رسانی Wnt/ β -catenin یکی از امیدهای فعلی برای تحقق این خواسته است. این سلول‌ها در AGA به صورت خاموش باقی می‌ماند و بالقوه قادرند با فعال شدن مجدد موجب تشکیل فولیکول جدید مو و تولید مو شوند. تصور می‌شود با کمک فعال‌کننده‌های پیام‌رسانی Wnt بتوان این مشکل شایع بشری را که بار روانی بالایی هم برای بیمار دارد و بر کیفیت زندگی اش تاثیر می‌گذارد، پایان داد.

مطالعاتی که تاکنون با هدف قرار دادن پیام‌رسانی Wnt/ β -catenin به دنبال تشکیل فولیکول جدید مو، تولید و رشد مو و درمان قطعی AGA هستند، نشان می‌دهد که؛ افزایش غلظت سیتوپلاسمی β -catenin به

کمک فعال‌کننده‌هایی نظیر نمک لیتیم کلراید (45,44) یا مهارکننده‌هایی نظیر مهارکننده‌ی آنزیم کینازی GSK3 β (47,46) می‌تواند موجب فعال شدن سلول‌های بنیادی فولیکول مو و شروع فاز آناتژن شود. فرآورده‌های طبیعی که از گیاهان، مخمرها و باکتری‌ها تهیه می‌شود نظیر؛ ایندیروبین‌ها (Indirubins) از جمله؛ 6-BIO و INO از جمله مهارکننده آنزیم کینازی فوق و در نتیجه افزایش دهنده غلظت سیتوپلاسمی β -catenin می‌باشند (48,44).

پیام‌رسانی Wnt/ β -catenin تنظیم‌کننده کلیدی در تکثیر و تمایز سلول‌ها به شمار می‌رود. اگرچه، این مسیر در بیماری‌هایی نظیر استئوپروزیس (Osteoporosis)، ویتی لیگو (Vitiligo)، بیماری‌های تخریب سیستم عصبی مرکزی (neurodegenerative disease) و... کم و ناکافی است و داروهایی بر مبنای مهار آنزیم GSK3 β و فعال کردن این مسیر پیام‌رسانی در درمان AGA و بیماری‌های فوق در نظر گرفته شده است (49,44)، ولی از طرفی در سرطان کولون، معده، کبد، پستان و تخمدان این مسیر بسیار فعال است (46). از این‌رو، احتمال می‌رود استفاده موضعی از فعال‌کننده‌های مسیر پیام‌رسانی Wnt/ β -catenin و با غلظت مناسب بتواند در آینده روش موثری در درمان ماندگار AGA باشد.

References

- Choi BY. Targeting Wnt/Catenin Pathway for Developing Therapies for Hair Loss. *Int J Mol Sci* 2020; 21(4): 4915
- Hu XM, Li ZX, Zhang DY, Yang YC, Fu Sh, Zhang ZQ, et al. A systematic summary of survival and death signaling during the life of hair follicle stem cells. *Stem Cell Res Ther* 2021; 12(1): 453.
- Wei G, Cheng Sh F, Dyce PW, Felici MD, Shen W. Skin-derived stem cells as a source of primordial germ cell-and oocyte-like cells. *Cell Death Dis* 2016; 7(11): e2471.
- Chen ChL, Huang WY, Wang ChEH, Tai K, et al. Functional complexity of hair follicle stem cell niche and therapeutic targeting of niche dysfunction for hair regeneration. *J Biomed Sci* 2020; 27(1): 43.
- Miranda BH, Charlesworth MR, Tobin DJ, Sharpe DT, Valerie A. Randall "Androgens trigger different growth responses in genetically identical human hair follicles in organ culture that reflect their epigenetic diversity in life. *FASEB J* 2018; 32(2): 795-806.
- Clevers H, Loh KM, Nusse R. Stem cell

- signaling. An integral program for tissue renewal and regeneration: Wnt signaling and stem cell control. *Science* 2014; 346(6205): 1248012.
7. Welle MM, Wiener DJ. The Hair Follicle: A Comparative Review of Canine Hair Follicle Anatomy and Physiology. *Toxicol Pathol* 2016; 44(4): 564-574.
8. Buffoli B, Rinaldi F, Labanca M, Sorbellini E, Trink A, Guanziroli E, et al. The human hair: from anatomy to physiology. *Int J Dermatol* 2014; 53(3): 331-341.
9. Driskell RR, Clavel C, Rendl M, Watt MF. Hair follicle dermal papilla cells at a glance. *J Cell Sci* 2011; 124(8): 1179-1182.
10. Kovalev AV, Kholmogorskaya OV, Korenkova MV. Structural Dynamics Of Skin Regeneration After Thermal Burns In Controlled Waterenvironment (Experimental Study). *Sys Rev Pharm* 2020; 11(12): 1564-1567.
11. Guo L. Understanding the cellular basis of skin growth. In: Orgill D, Blanco C, ed. biomaterials for treating skin. Cambridge: Woodhead Publ; 2009. p. 80-86.
12. Mingxing Lei, Li Yang .Getting to the core of dermal papilla. *J Invest Dermatol* 2017; 137(11): 2250-2253.
13. Yari A, Heidari F, Veijouye SJ, Nobakht M. Hair follicle stem cells promote cutaneous wound healing through the SDF-1 α /CXCR4 axis: an animalmodel. *J Wound Care* 2020; 29(9): 526-536.
14. Torkamani N, Rufaut WN, Jones L, Sinclair DR. Beyond Goosebumps: Does the arrector muscle have a role in hair loss? *Int J Trichology* 2014; 6(3): 88-94.
15. Balañá ME, Charreau HE, Leirós GJ. Epidermal stem cells and skin tissue engineering in hair follicle regeneration. *World J Stem Cells* 2015; 7(4): 711-727.
16. Duverger O, Morasso MI. To grow or not to grow: Hair morphogenesis and human genetic hair disorders. *Semin Cell Dev Biol* 2014; 25-26: 22-33.
17. Burg D, Yamamoto M, Namekata M, Haklani J, Koike K, Halasz M. Promotion of anagen, increased hair density and reduction of hair fall in a clinical setting following identification of FGF5-inhibiting compounds via a novel 2-stage process. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2017; 10: 71-85.
18. Paus R, Foitzik K. In search of the “hair cycle clock”: a guided tour. *Differentiation* 2004; 72(9-10): 489-511.
19. Muller-Rover S, Handjiski B, van der Veen C, Eichmuller S, Foitzik K, McKay IA, et al. A comprehensive guide for the accurate classification of murine hair follicles in distinct hair cycle stages. *J Invest Dermatol* 2001; 117(1): 3-15.
20. Foitzik K, Langan EA, Paus R. Prolactin and the Skin: A Dermatological Perspective on an Ancient Pleiotropic Peptide Hormone. *Journal of Investigative Dermatology* 2009; 129(5): 1071-1087.
21. 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 .
22. Lee J, Tumber T. Hairy tale of signaling in hair follicle development and cycling. *Semin Cell Dev Biol* 2012; 23(8): 906-916.
23. Muneeb F, Hardman JA, Paus R. Hair growth control by innate immunocytes: Perifollicular macrophages revisited. *Exp Dermatol* 2019; 28(4): 425-431.
24. Oshimori N, Fuchs E. Paracrine TGF-beta signaling counterbalances BMP-mediated repression in hair follicle stem cell activation. *Cell Stem Cell* 2012; 10(1): 63-75.

25. Qiu W, Lei M, Zhou L, Bai X, Lai X, Yu Y, et al. Hair follicle stem cell proliferation, Akt and Wnt signaling activation in TPA-induced hair regeneration. *Histochem Cell Biol* 2017; 147(6): 749-758.
26. Schuler N, Timm S, Rube CE. Hair follicle stem cell faith is dependent on chromatin remodeling capacity following low-dose radiation. *Stem Cells* 2018; 36(4):574-588.
27. Witsch E, Sela M, Yarde Y. Roles for Growth Factors in Cancer Progression. *Physiology* 2010; 25(2): 85-101.
28. Larrain J, Olivares G, Wnt signaling in health and disease. *Progress in Molecular Biology and Translational Science. Book Series* 2018; 153: 1-354.
29. Qiu W, Lei M, Zhou L, Bai X, Lai X, Yu Y, et al. Hair follicle stem cell proliferation, Akt and Wnt signaling activation in TPA-induced hair regeneration. *Histochem Cell Biol* 2017; 147(6): 749-758.
30. Su Y, Wen J, Zhu J, Xie Z, Liu C, Ma C, et al. Pre-aggregation of scalp progenitor dermal and epidermal stem cells activates the WNT pathway and promotes hair follicle formation in in vitro and in vivo systems. *Stem Cell Res Ther* 2019; 10(1): 403.
31. Tripurani SK, Wang Y, Fan YX, Rahimi M, Wong L, Lee MH, et al. Suppression of Wnt/beta-catenin signaling by EGF receptor is required for hair follicle development. *Mol Biol Cell* 2018; 29(22): 2784-2799.
32. Lowry WE, Blanpain C, Nowak JA, Guasch G, Lewis L, Fuchs E. Defining the impact of beta-catenin/Tcf transactivation on epithelial stem cells. *Genes Dev* 2005; 19(3): 1596-1611.
33. English RS Jr. A hypothetical pathogenesis model for androgenic alopecia: clarifying the dihydrotestosterone paradox and rate-limiting recovery factors. *Med Hypotheses* 2018; 111: 73-81.
34. Liu Ch, Takada K, Zhu D. Targeting Wnt/ β -Catenin Pathway for Drug Therapy. *Medicine in Drug Discovery* 2020; 8: 100066.
35. Zhao H, Ming T, Tang Sh, Ren S, Yang H, Liu M, et al. Wnt signaling in colorectal cancer: pathogenic role and therapeutic target. *Mol Cancer* 2022; 21(1): 144.
36. Rebora A. Telogen effluvium: A comprehensive review. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2019; 12: 583-590.
37. Chen X, Liu B, Li Y, Han L, Tang X, Deng W, et al. Dihydrotestosterone Regulates Hair Growth Through the Wnt/ β -Catenin Pathway in C57BL/6 Mice and In Vitro Organ Culture. *Front Pharmacol* 2020; 10: 1528.
38. Gentile P, Scioli MG, Cervelli V, Orlandi A, Garcovich S. Autologous micrografts from scalp tissue: trichoscopic and long-term clinical evaluation in male and female androgenetic alopecia. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 7397162.
39. Jung H, Jung DM, Lee SS, Kim EM, Yoo K, Kim KK. *Mangifera Indica* leaf extracts promote hair growth via activation of wnt signaling pathway in human dermal papilla cells. *Anim Cells Syst (Seoul)* 2022; 26(3): 129-136.
40. Blagodatski A, Klimenko A, Jia L, Vladimir L. Katanaev" Small Molecule Wnt Pathway Modulators from Natural Sources: History, State of the Art and Perspectives. *Cells* 2020; 9(3): 589.
41. Atkinson JM, Rank KB, Zeng Y, Capen A, Yadav V, Manro JR, et al. Activating the Wnt/beta-Catenin Pathway for the Treatment of Melanoma—Application of LY2090314, a Novel Selective Inhibitor of Glycogen Synthase Kinase-3. *PLoS One* 2015; 10(4): e0125028.

42. Gentile P. Autologous cellular method using micrografts of human adipose tissue derived follicle stem cells in androgenic alopecia. *Int J Mol Sci* 2019; 20(14): 3446.
43. Blagodatski A, Klimenko A, Jia L, Katanaev VL. Small Molecule Wnt Pathway Modulators from Natural Sources: History, State of the Art and Perspectives. *Cells* 2020; 9(3): 589.
44. Kozikowski AP, Gaisina IN, Petukhov PA, Sridhar J, King LT, Blond SY, et al. Highly potent and specific GSK-3 β inhibitors that block tau phosphorylation and decrease alpha-synuclein protein expression in a cellular model of Parkinson's disease. *ChemMedChem* 2006; 1(2): 256-266.
45. Blagodatski A, Poteryaev D, Katanaev V. Targeting the Wnt pathways for therapies. *Mol Cell Ther* 2014; 2: 28.
46. Vano-Galvan S; Camacho F. New Treatments for Hair Loss. *Actas DermoSifiliogr* 2017; 108(3): 221-228.
47. Kamelamela N, Zalesne M, Morimoto J, Robbat A, Wolfe BE. Indigo- and indirubin-producing strains of *Proteus* and *Psychrobacter* are associated with purple rind defect in a surface-ripened cheese. *Food Microbiol* 2018;76: 543-552.
48. Blagodatski A, Poteryaev D, Katanaev V. Targeting the Wnt pathways for therapies. *Mol Cell Ther* 2014; 2: 28.
49. Adil A, Godwin M. The effectiveness of treatments for androgenetic alopecia: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77(1): 136-141.