Özlem Dicle,
Çiler Çelik Özenci*,
Pınar Şahin*,
Berna Nazlım Altınok,
Mehmet Akif
Çiftçioğlu**

Liken Planopilarisde CK15, CD34, Nestin ve CD200 Ekspresyonları

Expressions of CK15, CD34,
Nestin and CD200 in Lichen Planopilaris

Öz

Amaç: Liken planopilarisde etyopatogenez henüz tam olarak bilinmemekte, inflamasyonun pilosebace ünitenin tümsek bölgesindeki kök hücrelere bitişik bölgesine yönlendiği düşünülmektedir. Bu çalışmada liken planopilarisde folikülde hangi bölgelerin, ya da hangi yapıdaki hücrelerin hasara uğradığını açıklamaya katkıda bulunmak amacıyla CK15, CD34, nestin ve CD200 immünohistokimyasal ekspresyon paternlerini tanımlamak hedeflenmiştir.

Yöntemler: Çalışmaya klinik ve histopatolojik olarak liken planopilaris tanısı almış 10 hastanın sağlam ve hastalıklı saçlı deri örnekleri ve saç hastalığı bulunmayan, sebace kist nedeniyle cerrahi operasyon geçirmiş 9 kişiden elde edilen saçlı deri doku örnekleri alındı. Tüm örnekler CK15, CD34, nestin ve CD200 primer antikorları ile rutin immünohistokimyasal işlem uygulandı. Boyanmış kesitler ekspresyon şiddeti; ekspresyon yok (-) ile kuvvetli ekspresyon (++) arasında derecelendirildi.

Bulgular: CK15, CD34 ve CD200 ekspresyon paterni kontroller ve hasta örneklerinde benzerdi. Nestin ekspresyonu hasta örneklerinde sadece tümsek altı bölgede daha zayıftı.

Sonuç: CK15, CD34, nestin ve CD200 ekspresyonlarında hasta örneklerinde belirgin farklılıklar göstermemesi, bu belirteçlerin kıl folikülü siklusunun farklı evrelerinde ve hücre differansiasyonlarına göre farklı ekspresyonlar gösterebileceğini ve hastalığın aktivitesi ile ilişkili ekspresyonların değişip değişmediğinin daha geniş serilerde değerlendirilmesi gerektirdiğini düşündürmüştür.

Anahtar kelimeler: Alopesi, liken planopilaris, CK15, CD34, CD200, nestin

Abstract

Objective: The etiopathogenesis of lichen planopilaris is not known well and it is thought that inflammatory infiltrate heads towards to the region adjacent to stem cells on bulge region of pilosebaceous unit. In this study, it was aimed to describe CK15, CD34, nestin and CD200 expression patterns in patients with lichen planopilaris in order to contribute describing which parts or cell types in the follicle were damaged.

Methods: In this study, affected and healthy scalp specimens of 10 lichen planopilaris patients and scalp specimens of 9 patients undergoing surgical excisions due to sebaceous cysts were included. Routine immunohistochemical analysis of CK15, CD34, nestin and CD200 primer antibodies were performed to all tissue samples. Stained slides were graded according to expression intensity from no expression (-) to strong expression (++).

Results: CK15, CD34 and CD200 expression patterns were similar in controls and patient lesional samples. Nestin expression only decreased in the sub-bulge area in patient lesional samples.

Conclusion: The absence of apparent differences in the CK15, CD34, nestin and CD200 expressions of affected scalp samples of patients suggests that these markers may display different expressions at different stages of the hair follicle cycle and cell differentiation and further studies are necessary to figure out whether these expressions are changed with the activity of the disease.

Keywords: Alopecia, lichen planopilaris, CK15, CD34, CD200, nestin

Akdeniz Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Deri ve Zührevi
Hastalıklar Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye

*Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Histoloji ve
Embriyoloji Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye

**Akdeniz Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Patoloji Anabilim
Dalı, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Özlem Dicle,
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye
Tel.: +90 242 249 67 07
E-posta: odicle@akdeniz.edu.tr
Geliş Tarihi/Submitted: 28.01.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 20.02.2017

**Bu çalışma 26. Ulusal Dermatoloji
Kongresi'nde sunulmuştur.**

Giriş

Liken planoplaris (LPP) primer skatrisyel alopesiler (PSA) arasında yer alan, histopatolojik olarak perifoliküler lenfositik inflamatuvar reaksiyon ile karakterize olan, saçlı derinin nispeten az görülen bir hastalığıdır (1-3). Folikülün sabit üst kısmında, arektör pili kasının foliküler kılıfa bağlanma yerine komşu epitelyal bölge, folikül tümsek bölgesi olarak bilinmektedir. Bu bölgedeki hücrelerinin, kök hücre benzeri özelliklere sahip olduğu ve kıl folikülünün yenilenmesinde önemli rol oynadıkları düşünülmektedir. Bu bölgenin kıl folikülü kök hücreleri için bir niş oluşturduğu gösterilmiştir (4). PSA'larda inflamasyonun pilosebace ünitenin tümsek bölgesinde bulunan kök hücrelerine yöneldiği, kök hücrelerin hasarlanmasının kıl folikülünün kalıcı olarak yok olmasına neden olduğu düşünülmektedir (3,5).

Sitokeratin 15 (CK15) günümüzde, kıl tümseğinde yer alan kök hücreler için en iyi belirteçlerden biridir (6). CK15'e ek olarak CD34, nestin ve CD200 kıl folikülü tümseğindeki keratinositlerde ekspresyon edilmesiyle bu anatomik lokalizasyonu belirlemek için kullanılan diğer belirteçlerdir (7-10).

Bu çalışmada LPP hastalarında, folikülde hangi bölgelerin hasara uğradığını açıklamaya katkıda bulunmak amacıyla CK15, CD34, nestin ve CD200'ün immünohistokimyasal ekspresyon paternini tanımlamak hedeflenmiştir.

Yöntemler

Çalışmanın etik onayı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (no: B.30.2.AKD.0.20.05.06/81). Çalışmaya katılan tüm hasta ve kontrollerden bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı. Çalışmaya saç hastalıkları ünitesine saç dökülmesi yakınımasıyla başvuran, klinik olarak LPP tanısı alan ve son 2 aydır sistemik, son 1 aydır ise topikal tedavi almayan, mevcut hastalığı dışında diğer yönlerden sağlıklı 10 hasta alındı. Ayrıca saç hastalığı bulunmayan, sebace kist nedeniyle genel cerrahi polikliniğinde cerrahi operasyon geçirmiş 9 kişiden elde edilen, herhangi bir hastalık belirtisi göstermeyen, normal kıl folikülleri içeren ve histopatolojik olarak normal saçlı deri kabul edilen doku örnekleri kontrol grubunu (Kontrol A) oluşturdu. Hastaların klinik olarak aktif görülen ve histopatolojik olarak da LPP tanısına uyan hastalıklı saçlı deri bölgelerinden ve aynı zamanda hastalık belirtisi göstermeyen, histopatolojik olarak normal saptanan saçlı deri bölgelerinden (Kontrol B) birer adet insizyonel biyopsi alındı. Her iki kontrol grubunu oluşturan örneklerin temininde saçlı deride androgenetik alopesiden etkilenmemiş bölge lokalizasyonu tercih edildi. Hasta seçimini takiben biyopsilerin alınması ve birinci kontrol grubunu oluşturan doku örneklerin sağlanması sonrasında tüm kesitlere standart protokol ile CK15, CD34, nestin ve CD200 primer antikorları ile rutin immünohistokimyasal işlem uygulandı (Tablo 1). Boyanmış kesitler Zeiss-Axioplan ışık mikroskobunda değerlendirildi. Ekspresyon şiddeti; ekspresyon yok (-), zayıf ekspresyon (-/+), orta şiddetli ekspresyon (+), kuvvetli ekspresyon (++) olacak şekilde 4 derecede belirlendi.

Bulgular

Kontroller (A,B) ve hasta örneklerinde, epidermiste bazal tabaka hücrelerinde CK15 ekspresyonu saptandı. Bu

ekspresyon hasta örneğinde daha azdı (Tablo 2, Şekil 1). Tümsek bölgesinde en dış tabaka dış kök kılıfı (DKK) hücrelerinde kuvvetli CK15 ekspresyonu izlendi. Kuvvetli boyanmanın tüm folikül boyunca tüm seviyelerde benzer şekilde örneklerin hepsinde devam ettiği saptandı. İç kök kılıfı (İKK) hücrelerinde daha zayıf olan CK15 ekspresyonu tümsek bölgesinden başlayarak hem kontrollerde hem hasta örneklerinde folikül alt seviyelerine inildikçe artmaktaydı (Şekil 1). CD34 ekspresyonu kontroller (A,B) ve hasta örneklerinde tümsek altı bölgede en dış tabaka DKK hücrelerinde saptandı. Epidermiste, tümsek bölgesinde, alt folikül DKK ve bulbus bölgelerinde ekspresyon gözlenmedi. Ekspresyon paterni

Tablo 1. Çalışmada kullanılan antikorlar

Antikor	Kaynak tür	Firma	Katalog no	Uygulama
CD200	Tavşan	Sigma-Aldrich	HPA031149	İmmünohistokimya
CD34	Fare	Cell Signaling	#3569	İmmünohistokimya
Nestin	Tavşan	Abcam	ab105389	İmmünohistokimya
Sitokeratin 15	Tavşan	Abcam	ab52816	İmmünohistokimya

Şekil 1. Kontrol ve hasta örneklerinde kıl folikülünün farklı seviyelerinde CK15 ekspresyonu, a) Kontrol, sağlıklı, liken planoplaris olmayan örnekler, b) Kontrol, liken planoplaris hastalarının klinik olarak hastalıktan etkilenmemiş bölgelerinden alınan örnekler, c) Liken planoplaris hastalarının klinik olarak aktif bölgelerinden alınan örnekler

DKK: Dış kök kılıfı, Ölçek çubuğu: 20 µm

kontroller ve hasta örneklerinde benzerdi (Tablo 2, Şekil 2).

Nestin ekspresyonu epidermiste granüler tabakada ve tüm folikül seviyelerinde İKK en iç tabaka hücrelerinde kuvvetli olup ekspresyon paterni kontroller ve hasta örneklerinde benzerdi, sadece hasta örneklerinde tümsek altı bölgede daha zayıf olduğu gözlemlendi (Tablo 2, Şekil 3). Hafif düzeyde CD200 ekspresyonu hemen tümsek altı bölgede DKK hücrelerinde saptandı. Epidermal bazal tabaka hücreleri dahil başka bir lokalizasyonda boyanma gözlenmiyordu. Ekspresyon paterni kontroller ve hasta örneklerinde benzerdi (Tablo 2, Şekil 4).

Tartışma

Geri dönüşümsüz saç kaybı olan hastalıklarda inflamasyonun kök hücreleri hedeflediği düşünülmektedir (1,5). Son yıllarda kıl folikülü kök hücrelerini için yüzey belirteçlerinin tanımlanması ve geliştirilen fare modelleri sayesinde PSA'ların etyopatogenezerlerini açıklığa kavuşturmaya yönelik çalışmalar giderek artmıştır. Lyle ve ark.'ları (11) insan kıl tümsek alanı hücrelerinde saç siklusunun tüm evrelerinde CK15 ekspresyonu olduğunu öne sürmüştür. CK15 pozitif hücrelerin kaybolduğunun saptanması ise PSA'ların bir prototipi olan LPP'de anatomik lokalizasyon olarak folikül tümsek alanının etkilendiği görüşünü desteklemiştir (12). İzleyen çalışmalarda farklı skatrisyel alopesilerde foliküllerin nasıl etkilendiği CK15 ekspresyonları ile beraber değerlendirilmiştir (8,13-15). Çalışmamızda CK15, CD34, nestin ve CD200 ekspresyonları incelediğimizde, CK15 ekspresyonunun epidermiste bazal tabaka hücrelerinde ve folikülün DKK en dış hücrelerinde gözlemlendiğini ve ekspresyonun tüm folikül seviyelerinde pozitif olduğu saptadık. Tümsek bölgesindeki ekspresyon daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak kontrollerde ve hasta örneklerinde benzer düzeylerdeydi. CK15 ekspresyonunun hasta örneklerinde bazal tabaka hücrelerinde belirgin olarak azalması tek dikkat çekici bulguydu. Hoang ve ark.'nın (8) çalışmasında, CK15, CD34 ve nestin ekspresyonu gösteren kıl

folikülü kök hücrelerinin, insan folikülünde farklı anatomik lokalizasyonlarda yerleştiği ve PSA hastalarında etkilenen bölgenin sadece tümsek bölgesi olmayabileceği görüşü

Şekil 2. Kontrol ve hasta örneklerinde kıl folikülünün farklı seviyelerinde CD34 ekspresyonu, a) Kontrol, sağlıklı, liken planoplaris olmayan örnekler, b) Kontrol, liken planoplaris hastalarının klinik olarak hastalıktan etkilenmemiş bölgelerinden alınan örnekler, c) Liken planoplaris hastalarının klinik olarak aktif bölgelerinden alınan örnekler

DKK: Dış kök kılıfı, Ölçek çubuğu: 20 µm

Tablo 2. Kontrollerde (A,B) ve hasta örneklerinde immünohistokimyasal belirteçlerin kıl folikülü seviyelerine göre ekspresyon dereceleri

	Epidermis			Tümsek						Tümsek altı						Alt folikül DKK			Bulbus		
	A	B	C	A		B		C		A		B		C		A	B	C	A	B	C
				DKK	İKK	DKK	İKK	DKK	İKK	DKK	İKK	DKK	İKK	DKK	İKK						
CK15	++	++	+	++	+/-	++	+/-	++	+/-	++	+/-	++	+/-	++	+/-	++	++	++	++	++	++
CD34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Nestin	+	+	+	-	++	-	++	-	++	-	++	-	++	-	+	++	++	++	++	++	++
CD200	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-

A: Kontrol, sağlıklı, liken planoplaris olmayan örnekler, B: Kontrol, liken planoplaris hastalarının klinik olarak hastalıktan etkilenmemiş bölgelerinden alınan örnekler, C: Liken planoplaris hastalarının klinik olarak aktif bölgelerinden alınan örnekler, DKK: Dış kök kılıfı, İKK: İç kök kılıfı, (-): Ekspresyon yok, (+/-): Zayıf ekspresyon, (+): Orta şiddetli ekspresyon, (++) Kuvvetli ekspresyon

Şekil 3. Kontrol ve hasta örneklerinde kıl folikülünün farklı seviyelerinde nestin ekspresyonu, a) Kontrol, sağlıklı, liken planoplaris olmayan örnekler, b) Kontrol, liken planoplaris hastalarının klinik olarak hastalıktan etkilenmemiş bölgelerinden alınan örnekler, c) Liken planoplaris hastalarının klinik olarak aktif bölgelerinden alınan örnekler

DKK: Dış kök kılıfı, Ölçek çubuğu: 20 µm

öne sürülmüştür. Çok yeni yapılan bir başka çalışmada ise CK15 ekspresyon kaybının kıl folikülü tümsek bölgesinin nonspesifik yıkımını gösterdiği, LPP için özgün bir belirteç olmadığı görüşü üzerinde durulmuştur (16).

CD34 (+) hücrelerin insan anajen kıl folikülü alt bölümünde DKK'de bulunduğunu gösterilirken diğerlerinde ekspresyonunun kıl tümseğine özgü olmadığı öne sürülmüştür (8,9). Deride CD34 mezankim kaynaklı hücrelerde eksprese edilmekte olup kıl folikülü DKK epitelyal ekspresyonun görüldüğü tek yapıdır (17). Çalışmamızda CD34'ün tüm örneklerde sadece tümsek altı lokalizasyonda DKK en dış hücrelerinde eksprese olduğunu saptadık. Epitelyal kök hücre nişi olan tümsek bölgesinde, bulbusta ve folikülün üst seviyeleri ve epidermal hücrelerde CD34 ekspresyonu gözlenmemekteydi. Bulgularımız Poblet ve ark.'nın (9) insan kıl folikülünde CD34 ekspresyonunu araştırdıkları çalışmalarındaki gözlemleriyle benzer özellikler göstermiştir. CD34 ekspresyonunun kıl siklusuna boyunca katajen evrede azalmaya başlayarak telojen folikülde yok olduğunu da göstermişler ve CK15 ekspresyonu ile beraber değerlendirme yaparak CD34 boyalı hücrelerin hemen tümsek altında yer aldığını belirtmişlerdir. Araştırmacılar bu durumu CD34 eksprese eden hücrelerin peri foliküler stroma ile DKK arasındaki adezyonu sağlayan hücreler

Şekil 4. Kontrol ve hasta örneklerinde kıl folikülünün farklı seviyelerinde CD200 ekspresyonu, a) Kontrol, sağlıklı, liken planoplaris olmayan örnekler, b) Kontrol, liken planoplaris hastalarının klinik olarak hastalıktan etkilenmemiş bölgelerinden alınan örnekler, c) Liken planoplaris hastalarının klinik olarak aktif bölgelerinden alınan örnekler

DKK: Dış kök kılıfı, Ölçek çubuğu: 20 µm

olabileceği şeklinde yorumlamışlardır (9). Ohya ve ark.'nın (7) çalışmasında da CD34 ekspresyonunun kök hücre özelliği taşıyan tümsek bölgesi hücrelerinde eksprese edilmediği gösterilmiştir. Daha sonraki bir çalışmada da Misago ve ark.'nın (18), Poblet ve ark.'nın (9) çalışmasında olduğu gibi CD34 ekspresyonunun aynı lokalizasyonda DKK hücrelerinde olduğunu ve anajen kılarda gözlenen ekspresyonun katajen ve telojen evrelerde kaybolduğunu ve vellus kılarda da tıpkı terminal kılarda olduğu gibi ekspresyonun gözlendiğini bildirmişlerdir. CD34 ekspresyonu fare ve insan kıl foliküllerinde farklı lokalizasyonlar göstermektedir. Fare kıl folikülünde farklı olarak tümsek bölgesi keratinositlerinde eksprese edildiği gösterilmiştir (17). İnsan kıl folikülünde ise Hoang ve ark.'nın (8) çalışmasında da bizim çalışmamızdakine benzer lokalizasyon saptamış, ekspresyonun hemen tümsek altı bölgede olduğunu ve DKK en dış tabakada yer aldığını bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada araştırmacılar skatrisyel ve skatrisiz alopesi hasta örneklerini karşılaştırdıklarında CD34 ekspresyonlarının çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlardan farklı olarak hasta örneklerinde azaldığını bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada nestin ekspresyonlarına da bakılmış ve ekspresyonun infundibulum seviyesinde hasta örneklerinde artarken tümsek altı bölgede azaldığını belirtmişlerdir. Nestin ile boyanma bizim örneklerimizde de olduğu gibi DKK iç

yüzünde gözlenmiştir. Nestin ekspresyonu çalışmamızda kıl folikülü tüm seviyelerinde DKK iç yüzeyde saptanmıştır. Hastalıklı örneklerde sadece hemen tümsek altı bölgede bir miktar azaldığı bunun dışında benzer düzeyde boyanma olduğu görülmüştür. Nestin nöral progenitor hücre belirleyici olup ekspresyonu, başlangıçta nestin-GFP transgenik farelerin tümsek alanında saptanmış daha sonra normal insan saçlı derisinde kıl folikülü üst 2/3'ünde ve epidermiste saptanmıştır (19,20). Ayrıca, tümsek alanının nestin ekspresyonu edilen kök hücre kaynağı olduğu, yara iyileşmesi sırasında buradaki kök hücrelerin dermal papillaya ve epidermis de dahil civar epidermal alanlara göç ettiği gösterilmiştir (21).

Tümsek bölgesi, aynı zamanda kıl folikülünün immün tolerans gösteren bir anatomik parçasıdır. Tümsek alanın bir başka belirteci olan CD200 ile pozitif boyanan hücreler yüksek koloni oluşturma özelliğine sahip bulunmuştur (22). Membranöz bir glikoprotein olan CD200'ün bu bölgedeki keratinositlere immün sistem için "tehlikesizdir" özelliğini kazandıran anahtar bir molekül olduğu öne sürülmektedir. Böylece kıl folikülü tümsek hücrelerinde CD200 ekspresyonundaki azalmanın bu bölgenin immün tolerans özelliğinin kalkmasına neden olacağı ve dolayısıyla skatrisyel alopesi gelişebileceği PSA'lar için bir başka alternatif hipotez oluşturmuştur (23,24). Biz çalışmamızda hafif düzeydeki CD200 boyanmayı, hemen tümsek altı bölgedeki DKK hücrelerinde saptadık. Epidermal bazal tabaka hücreleri dahil başka bir lokalizasyonda boyanma gözlenmiyordu ve hasta örneklerinde de fark yoktu.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Örneklerdeki toplam kıl folikülü sayısının istatistiksel karşılaştırma için yeterli olmayışı bu çalışmanın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Sonuç

Biz bu çalışmada LPP'de CK15, CD34, nestin ve CD200 ekspresyonlarının kıl folikülü tümsek bölgesinde ve diğer bölgelerde hasta örneklerindeki kontrollere göre belirgin farklılık olmadığını saptadık. Kıl folikülü siklusunun farklı evrelerinde ve hücre differansiyasyonlarına göre bu belirteçler ile farklı ekspresyonlar söz konusu olabilir. LPP'de kök hücre hasarını, hasarın lokalizasyonunu tam olarak değerlendirebilmek için özellikle insan kıl folikülü içeren örneklerde yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır ve hastalığın aktivitesiyle ilişkili ekspresyonların değişip değişmediğinin daha geniş serilerde değerlendirilmesi gerekmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (no: B.30.2.AKD.0.20.05.06/81), Hasta Onayı: Tüm hasta ve kontrollerden bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ö.D., Ç.Ç.Ö., Dizayn: Ö.D., Ç.Ç.Ö., Veri Toplama ve İşleme: Ç.Ç.Ö., P.Ş., B.N.A., M.A.Ç., Analiz ve Yorumlama: Ö.D., Ç.Ç.Ö., Literatür Arama: Ö.D., Ç.Ç.Ö., P.Ş., B.N.A., Yazan: Ö.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması belirtilmedi

Finansal Destek: Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmektedir.

Kaynaklar

- Whiting DA. Cicatricial alopecia: clinico-pathological findings and treatment. *Clin Dermatol* 2001;19:211-25.
- Olsen EA, Bergfeld WF, Cotsarelis G, et al. Summary of North American Hair Research Society (NAHRS)-sponsored Workshop on Cicatricial Alopecia. Duke University Medical Center, February 10 and 11, 2001. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:103-10.
- Harries MJ, Trueb RM, Tosti A, et al. How not to get scar(r)ed: pointers to the correct diagnosis in patients with suspected primary cicatricial alopecia. *Br J Dermatol* 2009;160:482-501.
- Sperling LC. Hair anatomy for the clinician. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:1-17.
- Headington JT. Cicatricial alopecia. *Dermatol Clin* 1996;14:773-82.
- Meyer KC, Klatte JE, Dinh HV, et al. Evidence that the bulge region is a site of relative immune privilege in human hair follicles. *Br J Dermatol* 2008;159:1077-85.
- Ohshima M, Terunuma A, Tock KL, et al. Characterisation and isolation of stem cell-enriched human hair follicle bulge cells. *J Clin Invest* 2006;116:249-60.
- Hoang MP, Keady M, Mahalingam M. Stem cell markers (cytokeratin 15, CD34 and nestin) in scarring and non-scarring alopecia. *Br J Dermatol* 2009;160:609-15.
- Poblet E, Jimenez F, Godinez JM, et al. The immunohistochemical expression of CD34 in human hair follicles: a comparative study with the bulge marker CK15. *Clin Exp Dermatol* 2006;36:807-12.
- Rosenblum MD, Yancey KB, Olasz EB, et al. CD200, a "no danger" signal for hair follicles. *J Dermatol Sci* 2006;41:165-74.
- Lyle S, Christofidou-Solomidou M, Liu Y, et al. The C8/144B monoclonal antibody recognizes cytokeratin 15 and defines the location of hair follicle stem cells. *J Cell Sci* 1998;111:3179-88.
- Mobini N, Tam S, Kamino H. Possible role of the bulge region in the pathogenesis of inflammatory scarring alopecia: lichen planopilaris as the prototype. *J Cutan Pathol* 2005;32:675-9.
- Pozdnyakova O, Mahalingam M. Involvement of the bulge region in primary scarring alopecia. *J Cutan Pathol* 2008;35:922.
- Al-Refu K, Edward S, Ingham E, et al. Expression of hair follicle stem cells detected by cytokeratin 15 stain: implication for pathogenesis of the scarring process in cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2009;160:1188-96.
- Sperling LC, Hussey S, Wang J, et al. Cytokeratin 15 expression in central centrifugal, cicatricial alopecia: new observation in normal and diseased hair follicles. *J Cutan Pathol* 2011;38:407-14.
- Kolivas A, Thompson N, Thompson C. Loss of cytokeratin-15 (CK15) expression is not specific for lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:428-9.
- Poblet E, Jimenez-Acosta F, Rocamora A. QBEND/10 (anti-CD34 antibody) in external root sheath cells and follicular tumors. *J Cutan Pathol* 1994;21:224-8.
- Misago N, Toda S, Narisawa Y. CD34 expression in human hair follicles and tricholemmoma: a comprehensive study. *J Cutan Pathol* 2011;38:609-15.
- Li L, Mignone J, Yang M, et al. Nestin expression in hair follicle sheath progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:9958-61.
- Wang Y, Zhang Y, Zeng Y, et al. Patterns of nestin expression in human skin. *Cell Biol Int* 2006;30:144-8.
- Uchugunova A, Duong J, Zhang N, et al. The bulge area is the origin of nestin-expressing pluripotent stem cells of the hair follicle. *J Cell Biochem* 2011;112:2046-50.
- Shmumura Y, Christiano AM. Biology and genetics of hair. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2010;11:109-32.
- Meyer KC, Klatte JE, Dinh HV, et al. Evidence that the bulge region is a site of relative immune privilege in human hair follicles. *Br J Dermatol* 2008;159:1077-85.
- Rosenblum MD, Yancey KB, Olasz EB, et al. CD200, a "no danger" signal for hair follicles. *J Dermatol Sci* 2006;41:165.