

עבודת סמינריון בנושא

**מודלים עכבריים למחלת נשירת השיער אלופסיה אראטה (AA)
והתייחסותם כמוצג של אוטואימוניות**

מגיש : עופר קריב

תאריך: 2/10/2016

האוניברסיטה הפתוחה

הקורס: נושאים נבחרים באימונולוגיה

קורס מספר 20544

מדריך: פרופ' דויד נאור

מרכז הקורס: ד"ר פנחס צוקרמן

תקציר

אלופציה אראטה (AA) הינה מחלה אוטואימונית ייחודית לאיבר, זקיקי השיער, שהתופעה הקלינית שלה היא נשירת שיער. המחלה שכיחה ביותר (1.8% מאוכלוסיית העולם), מופיעה בדרגות חומרה שונות ולרוב חולפת באופן ספונטני.

זקיקי השערה הינו איבר בעל אורח חיים מחזורי המתחדש באמצעות פרקורסורים (נקראים לעיתים בספרות המקצועית, וגם בעבודה זו, "תאי גזע"), מאפיין נוסף של הזקיק הוא היותו איבר בעל חסינות חיסונית.

עדיין לא ברור מהי האטיולוגיה ל-AA אך רוב המחקרים מצביעים על שילוב של גנטיקה ותנאי סביבה. מכנה משותף נוסף עליו מצביעים המחקרים השונים הוא מחלה המאופיינת בנפילה של החיסיון החיסוני. טרם הוברר האם הנפילה של החיסיון החיסוני מהווה סיבה או תוצאה, או אולי אף שתיהן ביחד (בזקיקים שונים), אולם ברור שהיא מתרחשת כתוצאה מטריגר כגון זיהום ויראלי או אחר או היחשפות מקרית של אנטיגן עצמי למערכת החיסון. משהופל החיסיון החיסוני התהליך מואץ בעזרת γ -IFN המופרש מלימפוציטים פעילים (בעיקר $CD8^+$ NK ו-NKT) אשר נחשפו לאנטיגנים עצמיים (שעדיין לא ברור מה הם) וחוזר חלילה, עד שבמקרים מסוימים, בדרך כלשהי שאף היא טרם פוענחה, חוזר החיסיון החיסוני, הזקיקים חוזרים לשלב האנגן (הצמיחה שלהם) והשיער חוזר לצמות.

כידוע, קיומו של מודל חי מהווה שלב חשוב ומועיל ביותר הן לחקר המחלה והן למציאת ריפוי או טיפול. בשני העשורים האחרונים נמצאו מודלים שונים של בעלי חיים המפתחים מחלות דומות ל-AA, המודל בו התמקד המחקר הוא עכברים מסוג C3H/HeJ שהתברר שמפתחים מחלה בעלת מאפיינים דומים באופן ספונטני. הרבעה מושכלת של עכברים אלו יצרה זן טהור בו מתרחשת המחלה בבוגרים בסבירות של 20%, אולם השכיחות הנמוכה יחסית והעיתוי הלא מוגדר של פרוץ המחלה היוו מוטיבציה להמשך המחקר ולבניית תהליך של השראה של המחלה בסבירות של 100% ובזמן מוגדר על ידי השתלת עור של עכברים נגועים בעכברים שטרם פרצה אצלם המחלה.

מודל עכברי נוסף דומה שנמצא הוא של הזן AAtj אשר בו פורצת המחלה באופן ספונטני ב-100% מהעכברים בגיל 4 שבועות, במודל זה נמצא גן רצסיבי יחיד הגורם למחלה.

בנוסף למודלים אלו הוצג בשנים האחרונות על ידי פרופ' גילהר מהטכניון בחיפה מודל של השתלת פיסות עור עם שיער אדם בריא או חולה בעכברים בעלי מערכת חיסון מוחלשת ובהמשך השראת המחלה בעכברים אלו, בזקיקים האנושיים אותם הם נושאים.

למודל המוצע יתרונות וחסרונות. היתרונות של המודל ה"אנושי" הוא שהוא מאפשר לחקור את זקיקי השיער האנושי עצמם ועל ידי כך לחקור אלמנטים שונים שאינם מתקיימים בזקיק העכברי. חסרונותיו בנגישותו הנמוכה, עלות זמן הייצור הגבוהים שלו.

קיומם של מודלים בעלי מאפיינים שונים פותחים בפני החוקרים אפשרויות שלא היו בידיהם עד כה בתקווה שאלו ינוצלו לחקר גורמי המחלה ולדרכי הריפוי או הטיפול בה. אני שמח לציין כי את תוצאות השימוש במודלים החדשים כבר ניתן לראות בפועל. לדוגמא, טיפול במעכבי JAK, שאושרו על ידי ה-FDA למחלות אוטואימוניות אחרות, נמצא אפקטיבי במודלים של AA ראשוניים בבני אדם, ובהמשך גם בניסויים ראשוניים בבני אדם.

תוכן עניינים

טבלת ראשי תיבות וקיצורים	עמוד 4
הקדמה	עמוד 6
פרקי מבוא		
חלק א' - זקיק השערה- מיני איבר דינמי	עמוד 7
חלק ב' - מה גורם לאלופסיה אראטה?	עמוד 16
פרק 1- מודלים של בעלי חיים למחקר אלופסיה אראטה	עמוד 33
פרק 2- הזן העכברי C3H/HeJ מפתח מחלה דמוית AA	עמוד 38
פרק 3- יצירת מודל עכברי קונגני חדש ל-AA	עמוד 45
פרק 4- יצירתו של המודל העכברי ה"מואנש" יתרונות	עמוד 50
וחסרונות ביחס למודל העכברים הסטנדרטי		
סיכום	עמוד 58
ביבליוגרפיה	עמוד 62

הקדמה

בעבודה זו אתמקד במודלים של בעלי חיים לצורך מחקר מחלה בבני אדם הקרויה אלופסיה אראטה (AA, Alopecia Areata).

אלופסיה אראטה הינה מחלה, שעל פי הסברה המקובלת, הינה אוטואימונית ייחודית לאיבר, האיבר בו היא פוגעת הוא זקיקי השיער (לעיתים גם בציפורניים ולעיתים רחוקות מאוד גם במלנוציטים בעיניים).

למרות העובדה שמדובר במחלה שאינה מוכרת יחסית, גם בקרב אנשי מחקר רפואי ורופאים, מדובר במחלה האוטואימונית השכיחה ביותר, נתונים מראים כי 1.8% מאוכלוסיית העולם יחלו בה בשלב כלשהו במהלך חייהם.

התופעה הקלינית הברורה ביותר של אלופסיה אראטה הינה נשירת שיער, היקף הנשירה משתנה ויכול לנוע מהמופע הקל ביותר והנקודתי (קרחת סגלגלה או "תלאי" Patchy Alopecia), דרך אלופסיה טוטליס (AT, Alopecia Totalis) שהיא נשירת כל שיער הראש ועד לאלופסיה אוניברסליס (Alopecia Universalis) שהיא נשירת כל השיער בכל איברי הגוף.

AA מתאפיינת בתקופות ריפוי (Remission) ספונטניות, כלומר, המחלה נוטה להופיע במופעים של התגברות והתמתנות.

AA תוקפת גברים ונשים כאחד, רוב החולים ייתקפו לראשונה לפני גיל 20. רוב החולים "יברואו" אך הינם בקבוצת סיכון לחזור ולחלות במחלה, לעיתים בהיקף מופע שונה מבעבר.

נתונים מראים על רקע גנטי למחלה כמו גם על גורמים סביבתיים המשפיעים על התפרצותה, לדוגמא, מתח נפשי.

עד היום טרם נמצאו הגורמים למחלה וכפועל יוצר מכך גם טרם נמצאה תרופה או טיפול לחולים.

קיימת חשיבות רבה למציאת מודלים בבעלי חיים שיאפשרו מחקר רפואי בטוח, להלן הסיבות העיקריות לכך:

1. המחקר הרפואי הינו בשלב ראשוני יחסית ועדיין ניתן להעריך, לצערנו, כי רב הנסתר על הגלוי.
2. מדובר במחלה, אשר על אף העומס נפשי הרב שהיא גורמת לחולים, היא אינה מסכנת חיים, בנוסף ניתן למצוא לתוצאות הקליניות שלה פתרונות קוסמטיים (המהווים תחליף זמני לריפוי או טיפול), גורמים אלו מגבירים את הצורך במודלים שיאפשרו לקדם את המחקר מבלי לסכן את החולים שלא לצורך.

בעבודה זו אפתח תחילה בשני פרקי מבוא, הראשון יתאר את זקיק השערה, האיבר שאליה מכוונת המחלה, השני יתאר את התיאוריות המתקדמות והמקובלות ביותר בקהילה המדעית כיום לגבי הסיבות הגורמות למחלה.

בגוף העבודה אסקור את המודלים הקיימים והמפותחים כיום, באופן כללי מדובר על שני זני עכברים המפתחים מחלה בעלת דמיון למחלה האנושית וכן מודל של השתלת פיסת עור עם שיער אדם בעכברים בעלי מערכת חיסון מוחלשת ובהמשך השראת המחלה בעכברים אלו (כלומר, בזקיקים האנושיים אותם הם נושאים).

לסיכום אתאר את היתרונות והחסרונות של המודלים השונים, הכיוונים אליהם מתקדם המחקר והאפשרויות שפותחים המודלים הללו לחקר המחלה.

מבוא**חלק א' - זקיק השערה- מיני איבר דינמי [1]:**

חלק זה של המבוא מבוסס על מאמר הסקירה:

The Hair Follicle as a Dynamic Miniorgan, Schneider MR1

Schmidt-Ullrich R, Paus R.

Curr Biol. 2009 Feb 10;19(3):R132-42. doi: 10.1016/j.cub.2008.12.005.

Institute of Molecular Animal Breeding and Biotechnology, Gene Center,
LMU Munich, Munich, Germany.

שיער הוא מאפיין של יונקים, ומשפיע על מגוון רחב של תכונות הכולל ויסות חום הגוף, הגנה פסיקלית, פעילות חישה ואינטראקציות חברתיות. השערה מורכבת מקרטיונוציטים שונים המיוצרים ע"י זקיק השערה (תאים המאופיינים בייצור סיבי קרטין משרשראות פוליפפטידיות שונות (ראה להלן באיור מספר 1.D.A.). התפתחות זקיק השערה מתרחשת במהלך התפתחות העור העוברי, וקשורה באופן ישיר באינטראקציות בין האקטודרם למזודרם. לאחר הלידה זקיק שיער בוגר מעוגן לשכבת ה-subcutis (המצויה מתחת לדרמיס) וגדל באופן מחזורי ב-3 שלבים:

1. Anagen – גדילת השיער
2. Catagen – רגרסיה של זקיק השיער ע"י אפופטוזיס
3. Telogen – מנוחה (יחסית)

יודגש כי מירב ההבנה המולקולרית שלנו על הביולוגיה של זקיק השערה היא כתוצאה ממחקר עכברים מוטנטים עם חריגות במבנה, בגידול ובפיגמנטציה של זקיקי השיער (עובדה שהיא רלוונטית מאוד לנושא עבודה סמינריונית זו).

מבנה הזקיק

השיער מורכב מתאים קרטיונוציטים מתים שונים המרכיבים סיב בעל יכולת מתיחה. הופעת השיער הינה כאמור תכונה של יונקים המעניקה שלל הטבות. תכונות אלו כוללות הגנה פיסית, בידוד טרמי, הסוואה, פיזור זיעה, יכולת מישוש, חיישני חלב ויכולות חברתיות. בחברה האנושית שיער הוא בעל חשיבות פסיכולוגית. מחלות רבות בבני אדם קשורות לאיבוד שיער, ירידה בכמות השיער או עודף שיער. גידול לא נורמלי של שיער עשוי לגרום סבל לאדם הבודד ועל כן קיימת דרישה גוברת לתרופות שיגרמו להשפעה על כמות השיער ונראותו [2-4].

השערות מיוצרות ע"י זקיקי השיער, מיני איבר של העור המכיל גם את בלוטת החלב, בלוטת הזיעה ושריר הקרוי arrector pili muscle (זהו השריר שגורם לתחושת ולמראה "עור ברווז" ולסימור השיער). זקיק השיער נוצר במהלך התפתחות העור בשלב העוברי בסמוך ללידה ובנוסף זקיק שיער חדש יכול להיווצר גם לאחר פציעה [5]. ייצור זקיק השיער קשור באופן צמוד לאינטראקציה בין האקטודרם והמזודרם [6,7]. תאי הגזע האקטודרמיים של זקיק השערה הם אלה שמהם נוצרים כל החלקים האפיתליים של זקיק השערה, הכוללים את בלוטת החלב ובלוטת הזיעה, בעוד שהתאים המזודרמיים יתפתחו ל-follicular dermal papilla (DP) ול-connective tissue sheath (CTS) (ראה פירוט באיור 1.D.A.). תאי האב המלנוציטים הם אלו המייצרים את תאי הפיגמנטציה [8,9].

זקיק השיער עובר 3 שלבים במחזור גידולו: שלב הגידול (anagen), שלב הרגרסיה ע"י אפופטוזיס (catagen) ושלב המנוחה (היחסית) (telogen). בכל מחזור נוצרת שערה חדשה והשערה הקודמת נושרת, הנשירה מתבצעת בדרך כלל ע"י תהליך אקטיבי מבוקר הנקרא exogen. ייצור שערה חדשה תלוי בהפעלה של תאי הגזע האפיתליים השמורים בלבו של אזור בזקיק השערה הקרוי bulge region

(בערך במחצית גובה הזקיק מתחת לבלוטת החלב, ראה באיור 1.ב.). זקיק השערה רגיש מאוד לגורמי גדילה, ציטוקינים, נירופפטידים, והורמונים, שחלקם מיוצרים ע"י זקיק השערה עצמו. המחזור של זקיק השיער הוא תופעה אוטונומית שיכולה להתקיים גם בזקיק שיער בודד במנותק מסביבתו [3,10].

מוטציות ספונטניות ועכברים מהונדסים גנטית סייעו מאוד למחקר המולקולרי באפיון הביולוגי של זקיק השערה ובפתולוגיה שלו. במסגרת זו זוהו מספר גנים שנמצאו כאחראים לפגמים בעכברים המוטנטים (ראה טבלה מספר 1) [11]:

- Ragged/Opossum – כמות שערות לא תקנית.
- Waved 2 – צורת שיער לא תקנית.
- Nude/Balding – מבנה שיער לא תקני.
- Lethal spotting – פיגמנטציה לא תקנית.

בסקירה שלהלן אדגיש את הממצאים האחרונים בבקרה הגנטית של התפתחות ומחזור זקיקי השיער בעכברים, תאי הגזע והפיגמנטציה.

טבלה מספר 1 - מוטציות קלאסיות בעכברים עם פגמים בשיער ואפיון הפגמים המולקולריים בהם [1]

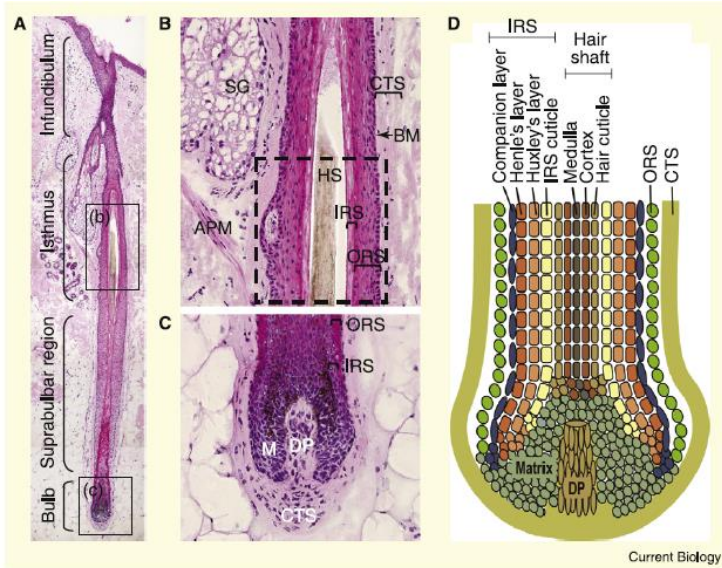
Mutant	Hair follicle phenotype	Gene affected
<i>Ragged/Opossum</i>	Hypoplasia of selected pelage follicles; absence of auchene, and very few zigzag hairs	Premature protein truncation in Sox18
<i>Tabby</i>	Alopecia behind the ears and on the tail; lack of guard and zigzag hairs	Mutations in the Ectodysplasin-A1 gene (Eda-A1). Defective NF- κ B signaling and disturbed formation of skin appendages
<i>Waved 2</i>	Wavy hairs, curly whiskers	Point mutation in the epidermal growth factor receptor gene resulting in a 'dead' kinase
<i>Fuzzy</i>	Sparse fur, abnormal hair morphology and acceleration of hair follicle cycling	Mutations in the gene encoding Sgk3
<i>Hairless</i>	Initially normal hair growth. Total alopecia around the age of 3-4 weeks	Insertion in the <i>hairless</i> gene; mutation of the human genes causes alopecia universalis
<i>Angora</i>	Very long hairs. No defects in hair follicle morphology or hair structure	Deletion of fibroblast growth factor 5 (FGF5) increases anagen duration and delays initiation of catagen
<i>Nude</i>	General alopecia, except for whiskers	Truncation of forkhead transcription factor Foxn1
<i>Balding</i>	Focal alopecia due to separation of inner and outer root sheath in anagen follicles	Truncation of desmosome protein Desmoglein-3
<i>Lethal spotting</i>	White spots in pelage hair. Affects pigmentation	Point mutation in endothelin-3

האנטומיה של השיער (ראה איור 1.ב.):

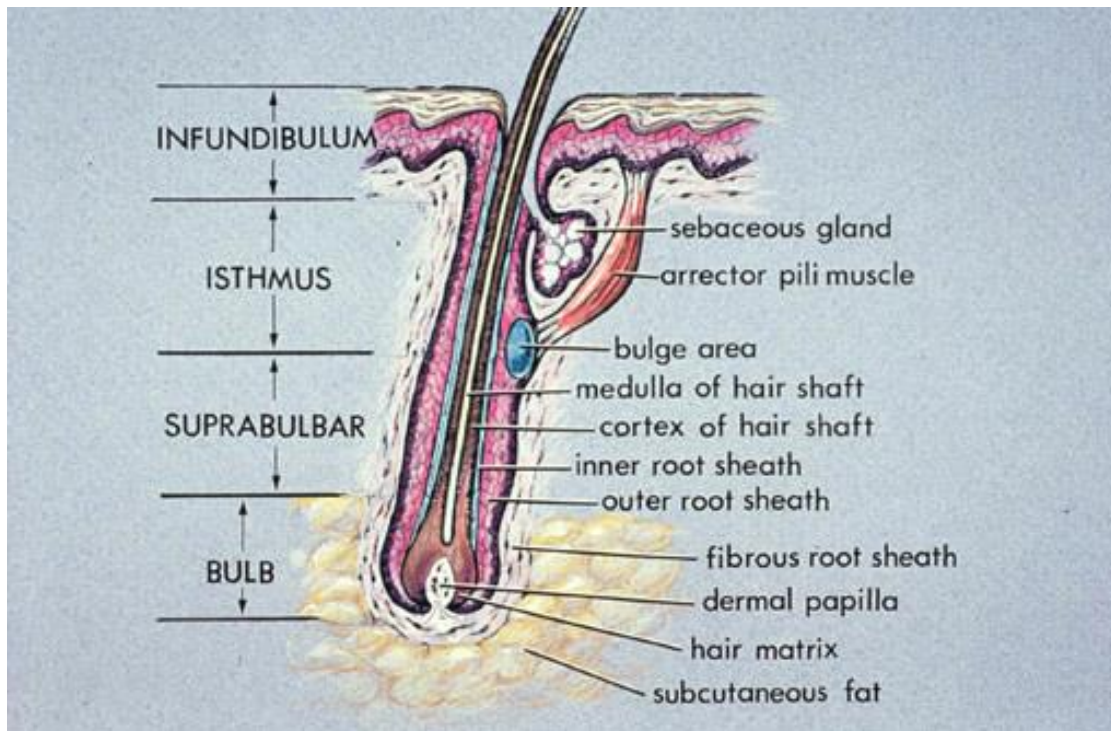
ניתן לחלק את זקיק השערה (בשלב ה-anagen) לשני מרכיבים עיקריים: מרכיב עליון קבוע (אשר לא נגלים על פניו שינויים פיזיים בשלבים השונים של מחזור השיער) ומרכיב תחתון המתחדש (נבנה מחדש ונהרס) בכל מחזור שיער. החלק העליון של זקיק השיער מורכב מ-infundibulum, שמהווה את היציאה של תעלת השיער כלפי פני העור, וה-isthmus. החלק התחתון שמתחדש בכל מחזור ומהווה את ה"מפעל" לייצור השיער, נקרא anagen bulb. הגבול התחתון של ה-infundibulum "מסומן" ע"י כך שצינור בלוטת החלב מתאחד איתו.

.א.

Histomorphology of the hair follicle.
 (A) Sagittal section through a human scalp hair follicle (anagen VI) showing the permanent (infundibulum, isthmus) and anagen-associated (suprabulbar and bulbar area) components of the hair follicle. (B) High magnification image of the isthmus. The dashed square indicates the approximate location of the bulge. (C) High magnification image of the bulb. (D) Schematic drawing illustrating the concentric layers of the outer root sheath (ORS), inner root sheath (IRS) and shaft in the bulb. The inner root sheath is composed of four layers: Companion layer (CL), Henle's layer, Huxley's layer, and the inner root sheath cuticle. The companion layer cells are tightly bound to Henle's layer, but not to the outer root sheath, thus allowing the companion layer to function as a slippage plane between the stationary outer root sheath and the upwards moving inner root sheath. Further inwards, the inner root sheath cuticle is composed of scales that interlock with the scales of the hair shaft cuticle, anchoring the shaft in the follicle and enabling both layers to jointly move during hair follicle growth. The hair shaft is wrapped by a protective layer of overlapping scales and in mice, but not in humans, shows in its centre regular rows of air spaces believed to play a role in thermal insulation (BM: basal membrane; APM: arrector pili muscle; CTS: connective tissue sheath; DP: dermal papilla; M: matrix; HS: hair shaft; IRS: inner root sheath; ORS: outer root sheath; SG: sebaceous gland). (Histology kindly provided by Katja Meyer.)



ב. תרשים סכמתי המפרט את שמות האזורים והאלמנטים התפקודיים השונים בזקיק



בחלק התחתון של ה-infundibulum, מתחיל אזור ה-isthmus של ה-outer root sheath, היכן שהשריר arrector pili muscle מוחדר. החלק התחתון של ה-isthmus מכיל בתוכו תאי גזע אפיתליים ומלנוציטיים של שיער באזור הנקרא bulge area. אזור ה-bulge area הינו הקצה התחתון של החלק הקבוע והלא מתחדש של מחזור השערה. ה-anagen bulb, הוא האזור התחתון ביותר של זקיק השערה, ומופרד מה-bulge region ע"י אזור הנקרא

suprabulbar hair-follicle epithelium. ה-anagen bulb מכיל אזור רווי בתאים היוצרים במותם את השערה, אזור זה קרוי matrix keratinocytes וכן את יחידת הפיגמנטציה של זקיק השיער (hair follicle pigmentary unit). Matrix keratinocytes מופעלים שייצאו מה-bulge region, ויישבו את ה-matrix area, הם תאים המתחלקים במהירות והמספר שלהם הוא הקובע את קוטר וגודל השערה (הערה- מחקרים הראו שבריפוי של אלופסיה אראטה (AA, Alopecia Areata) גדלות תחילה שערות חסרות פיגמנט ודקות. אני מניח שהסיבה לכך היא שחלוקת תאי הגזע בתחילת המחזור הראשון של "התעוררות" הזקיק היא קטנה יחסית וה"תעוררות" של תאי הגזע של התאים הפיגמנטים, המלנוציטים, היא מאוחרת יותר, ע.ק.). ברגע שתאים אלו מפסיקים להתחלק ולהתמייין, הם מהווים מגוון שושלות תאים של השערה ואילו ה-inner root sheath (INR), וה-outer root sheath (ORS), ראה באיור 1.D.A., נוצרים מתאי אב אחרים [12,13].

כאמור ה-dermal papilla (DP) הוא חלק מהמזודרם (בניגוד ל-bulge, isthmus, infundibulum וה-anagen bulb שהם מרכיביו של ה-hair follicle epithelium שהוא חלק מהאקטודרם). ה-dermal papilla, מורכב מצבירים קטנים וצפופים של פיברובלסטים (fibroblasts), המכתיבים את מבנה וקוטר השערה, וכמו כן את הזמן של שלב ה-anagen במחזור השערה [3,10,13,14].

אם מסתכלים על שרטוט חתך ה"חוצה" את זקיק השערה (איור 1.D.A.), הוא מציג צילינדר של לפחות 8 שכבות שונות בעלות מרכז משותף ובכל אחת מהן ישנה תבנית ייחודית של קרטינים (keratins). השכבות, החל מהחיצונית ביותר, הן כדלקמן: ה-outer root sheath, ה-companion layer, ה-inner root sheath, ולבסוף ה-hair shaft [4].

באזור ה-bulge region, ה-outer root sheath מכיל את תאי הגזע של ה-epithelial hair follicle והחלק האמצעי של ה-hair follicle epithelium מכיל את השערה (hair shaft). כל ה-hair follicle epithelium, מוקף בשכבה מזודרמית הנקראת connective tissue sheath (CTS), שהיא בעצם צבר רפוי של תאי קולגן ותאי סטרומה. ה-hair shaft עטוף ע"י cuticle (תאים מתים), והשכבות הפנימיות שלו הן ה-cortex וה-medulla [13].

בבני אדם ישנם 2 סוגים של שיער [4]:

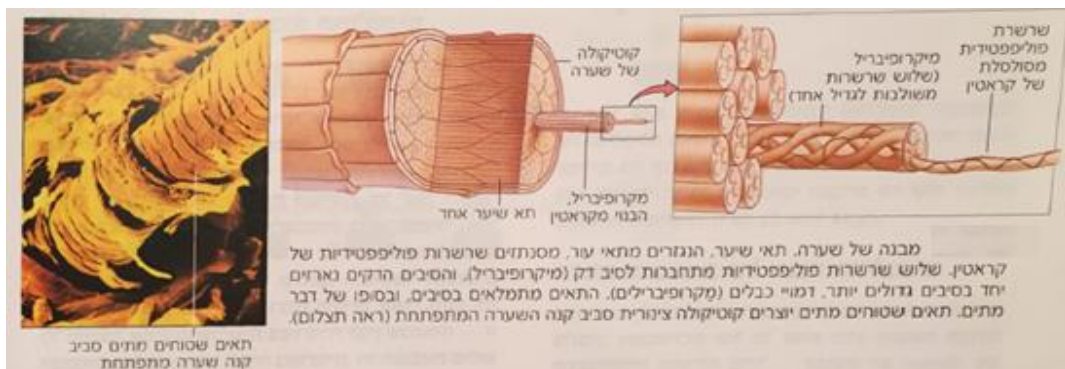
1. Heavily pigmented terminal hair – מצוי בקרקפת
2. Vellus hair – מצוי לרוב בשפע בפנים ובעור הגו

לעכברים יש לפחות 8 סוגים ראשיים של שיער [11]:

Pelage (coat hair), vibrissae (whiskers), cilia (eyelashes), tail hairs, ear hair and, around the feet, the genital and perianal area and the nipples .

עקב מגוון סוגי השיער בעכברים, מאוד חשוב להבחין בניהם כאשר חוקרים שיער במוטנטים של עכבר, משום שלאוכלוסיית זקיקי שיער שונים ישנם בקרים מולקולריים שונים [6].

איור 2 [15]: מבנה השערה עצמה (hair shaft) – זהו החלק היוצא מחוץ לגוף לעור



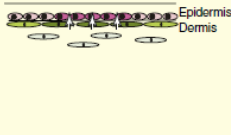

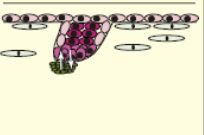
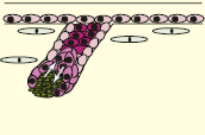

התפתחות זקיק השערה והבקרה המולקולרית

התנאים להתפתחות של זקיק השערה טמונים בתקשורת המולקולרית בין האפידרמיס לשכבה התת-דרמית [6,7,16]. היסודות לאינטראקציה זו הם באבולוציה עתיקה. נמצא שיסודות אלו דרושים גם עבור ההתפתחות של קשקשים, נוצות, שיער, ציפורניים, שיניים, ובלוטות אקסוקריניות [17,18]. הסיגנלים השולטים בתקשורת של האפידרמיס-תת-דרמיס מביאים להפרשה של המולקולות הבאות [6,7,16]:

1. Wnt/members of wingless family
2. members of Hedgehog family
3. Members of TGF- β /BMP (transforming growth factor- β /bone morphogenetic protein)
4. FGF (fibroblast growth factor)
5. TNF (tumor necrosis factor)

קומבינציה שונה של הסיגנלים הללו יכולים להשפיע אם תיווצר, לדוגמה, שן או זקיק שערה. המשמעות הפרקטית של נושא זה למחקר היא שניתן לשלוט בסוג השיער העכברי על ידי אותות מתאימים בשלב העוברי, דבר שעשוי להימצא רלוונטי לייצור מודל עכברי עם זקיקי שיער דומים יותר לאלו האנושיים.

איור 3 [1]: שרטוט סכמתי של תהליך היווצרות זקיק

Induction		Organogenesis		Cytodifferentiation
Stage 0	Stage 1 (placode)	Stage 2 (germ)	Stage 3-5 (peg)	Stage 6-8 (bulbous peg)
				
Interacting gradients of activators and inhibitors creating an inductive field in the epidermis (pre-germ). Specialised dermal fibroblasts gather underneath pre-germ.	Visible hair germ (placode). Promotion of placode growth: <i>Wnt/β-catenin</i> , <i>EdaA1/EdaR/NF-κB</i> , <i>Noggin/Lef-1</i> , <i>CTGF?</i> , <i>Ectodin?</i> , <i>P-cadherin</i> . Inhibition of placode fate in surrounding cells and placode growth: <i>Dkks (Dkk1, 2, and 4)</i> , <i>BMPs (2, 4 and 7)</i>	Proliferation of epidermal hair germ cells: <i>Shh/Smo/Gli2</i> , <i>Wnt (10b,10a)/Lef-1</i> , <i>FGFs/FGF2R-IIIb</i> , <i>TGFβ2?</i> , <i>Follistatin?</i> Formation of dermal papilla: <i>Shh/Smo/Gli2</i> , <i>PDGF-A</i> .		

Embryonic pelage hair follicle development in mice.

Murine hair follicle development can be divided into three phases: Induction, organogenesis and cytodifferentiation. The morphological characteristics of the most important stages (0-8) of prenatal hair follicle development and their molecular controls are depicted. Primary guard hair development starts as early as stage E14. Secondary hair follicle development comes in two major waves: At E16.5 for the intermediate awl and auchene hairs, and around P0 for the downy zigzag hairs. Induction (left column): At stage 0, prior to visible hair follicle placode formation, interaction between the epidermis and the underlying dermis, which is the likely source of the unknown first inductive signal, involves local hair follicle activators (such as *Wnt/β-catenin* signaling) overriding hair follicle inhibitors, thereby creating an inductive field. In subsequent stages, the hair placode becomes visible to the eye and downward growth is initiated. At these stages the dermal condensate and future dermal papilla form. Within the developing placode, BMP signaling has to be down-regulated by specific BMP antagonists in order to allow for placode growth. Organogenesis (middle column) and Cytodifferentiation (right column): In the following stages 3-8, the orientation of the follicle is defined (peg stage), and the different hair lineages develop (bulbous peg). Colors of cells do not correspond to particular signals. ORS: outer root sheath; IRS: inner root sheath.

מחזור זקיק השערה:

מסלול חייו התקין של זקיק השערה כולל תהליכים מחזוריים של פירוק (על ידי אפופטוזיס) והתחדשות לכל אורך תקופת חייו האורגניזם מהרגע ששערת "מבחן" ראשונה נוצרת ע"י מורפוגנזה במהלך התקופה שלאחר הלידה ועד למות האורגניזם. בעכברים המחזור הראשון של זקיק השערה מתחיל רק 17 יום לאחר הלידה ואינו מתנהל באופן רגיל כך שלמעשה הצמיחה האמיתית הראשונה של זקיק השערה מתרחשת רק 4 שבועות לאחר הלידה [19] (עובדה זו תבוא לידי ביטוי במחקרים שנעשו בעכברים ויתוארו בפרקים הבאים בהם נצפו תופעות של AA רק מגיל 4 שבועות. ע.ק.). בשלב ה-anagen, ה-hair matrix keratinocytes, שהינם תאים מתחלקים זמניים הנוצרים מתאי הגזע של ה-epithelial hair follicle מאזור ה-bulge region, מתרבים באינטנסיביות ולאחר מכן מופרדים לשישלות שונות וייחודיות של תאי שיער אפיטליים [3,7,12,19].

במהלך ה-catagen, 2/3 מהחלק התחתון של זקיק השערה עובר רגרסיה במהירות, בעיקר ע"י אפופטוזיס של הקרוציטים של המטריקס וה-outer root sheath וה-inner root sheath בעוד שתאי גזע של זקיקי השיער מה-bulge חומקים מהאפופטוזיס (הערה – תופעה דומה נצפית גם בזקיקי שיער של חולי AA, עובדה המסבירה את יכולת הריפוי הספונטני או אגב טיפול גם שנים לאחר שהמחלה החלה – ע.ק.). בסופו של דבר החלק התחתון של זקיק השערה מצטמצם לרצועה אפיטלית, באופן שמצמיד את ה-dermal papilla ל-bulge region [3,19]. בעכברים השערה הישנה נשארת בתעלה גם כאשר שערה חדשה מופיעה באותו הפתח, והשערה הישנה יכולה לנוח בפיר שלה במהלך מספר מחזורים, תופעה התורמת לצפיפות רעמת השיער (עובדה זו רלוונטית לתצפיות קליניות בעכברים, שכן אנו עשויים "לצפות" בשיער בעוד שלמעשה הזקיק נמצא בכלל בשלב ה-catagen והשיער הנצפה הוא ממחזורי גידול קודמים, טרום המחלה, לכן אני מציע לשקול "לסרק" את העכברים להורדת שיער ממחזורים קודמים בעת השראה של AA, דבר שלא צוין שנעשה בניסויים השונים – ע.ק.).

לאחר השלמת ה-catagen, זקיקי השיער נכנסים לשלב של מנוחה יחסית (telogen) הנמשך מספר ימים ב-telogen הראשון, בדרך כלל יותר מ-3 שבועות ב-telogen השני ובכל מחזור נוסף משך הזמן של שלב ה-telogen מתארך. על כן מחזור זקיק השערה מאט ככל שבעל החיים מתבגר (הביטוי החיצוני לכך הוא שיער קצר ודליל יותר). בנוסף לכך, בעוד שה"גלים" הראשונים של מחזור זקיקי שיער מסוג palege של עכברים, מסונכרנים מאוד, אזורים אחרים בעור העכבר יקיימו מחזורים נפרדים של גידול שיער, וככל שהעכבר יתבגר האזורים הללו יתפזרו עוד יותר והזקיקים באזורים אלו יהיו בלתי תלויים האחד ברעהו [20]. לעומת זאת בבני אדם מחזור סינכרוני של זקיק השיער בשלב העוברי הפוך מהר מאוד על פני כל העור לאסינכרוני כבר לאחר הלידה משום שכל זקיק שיער יתנהל על בסיס תבנית מחזורית משלו [4,10].

המכניזם המולקולרי שמפעיל את מחזור זקיק השיער עדיין מעורפל, זאת למרות שמספר בקריים מולקולריים כבר זוהו על ידי שימוש בעכברים מוטנטיים עם פגמים במחזור ייצור השיער וכן ע"י זיהוי פרופיל התבטאות גנים שונים בשלבים שונים של מחזור השיער של עכברים [3,10,21]. עכברים מוטנטיים סייעו לקבוע ש-Shh ו-Wnt/β-catenin מתנהגים כסיגנלים המעודדים את שלב ה-anagen, בעוד ש-FGF5 הוא סיגנל מפתח ל-catagen (לעכברים הפגומים ב-FGF5 יש שלב anagen מוארך הגורם לפנוטיפ של שיער צמרי) [3,4,10,22]. בנוסף ל-FGF5, הסיגנלים TGF-β1, interleukin-1β, the neurotrophins NT-3, NT-4, BDNF, BMP2/4, TNF-α, תוארו כמשרנים של catagen [3,10]. לעומת זאת

insulin-like growth factor-1 (IGF-1), hepatic growth factor (HGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) נחשבים לסיגנלים חשובים בשימור שלב ה-anagen [10,23]. כמו כן, השיח המולקולרי בין האפקטורים במורד הזרם מסוג keratin17-I TNF-α עשוי להיות אחראי לשליטה על שלב ה-catagen ע"י בקרה של שיעור האפופטוזיס [23] (הערה – אמנם AA נחשבת מחלה אוטואימונית ואולם העובדה שגם במחזור שיער רגיל מעורב אפופטוזיס וכן שמדובר במחלה עם פגיעה שאינה צלקתית, בדומה למחזור שיערה

תקין, מעלה את האפשרות שמה מדובר במחלה, לפחות במקרים מסוימים, הקשורה לגורמים המשפיעים על מחזור השיער כמתואר לעיל ואשר מפעילים תהליכים "אוטואימוניים" טבעיים שהשתבשו ולא דווקא למחלה אוטואימונית במובן המקובל של הגדרה זו - (ע.ק.).

מולקולות נוספות המשפיעות על בקרת המעבר anagen-catagen כוללות את הקולטן של ויטמין D – VDR, את ה-transcriptional repressor hairless ואת ה-reinoic acid receptor [10,24-27].

עוד נמצא כי ריחוק של ה-dermal papilla מהאפיתל של זקיק השיער מפריע לקשר החיוני למכניזם של השראת התפתחות זקיק השערה, תהליך המתרחש על ידי מעבר של תאי גזע מה-Bulge ל-dermal papilla [24-27] (הערה - לכאורה מדובר במנגנונים שאינם רלוונטיים ל-AA ואולם מנגנונים אלו עשויים אף הם להסביר מעבר לשלב הקטגן ואי התחלת שלב אנגן חדש בשל שיבושי בקרה העשויים להיות קשורים ל-AA - ע.ק.).

למרות שבאופן מסורתי מתואר ה-telogen כשלב של מנוחה יחסית של מחזור השיער, מסתבר שבשלב זה ישנם שינויים משמעותיים בהתבטאות הגנית ואכן כמה חלבונים בקרתיים כגון estrogen receptor באים לידי ביטוי בשלב ה-telogen [21]. במובן זה ה-telogen אינו יכול להיחשב כשלב מנוחה. סביר להניח שהוא דווקא מייצג שלב מפתח בבקרה של מחזור השיער.

בשלב ה-telogen, ה-dermal papilla עוברת למצב מנוחה ומוצבת בדיוק מתחת ובצמוד ל-bulge region (מצב זה מתרחש ב-AA - ע.ק.), סיטואציה זו מאפשרת אינטראקציות ישירות בין תאי הגזע ב-bulge region ל-dermal papilla. ה-dermal papilla חיונית לצורך הפעלה של תאי הגזע ויצירת מחזור חדש של זקיק השיער. שלב ה-anagen מתחיל בזמן שנוצר ריכוז גבוה מספיק של מפעילי תאי גזע [10]. למרות הדמיון המורפולוגי והמולקולרי בין האינטראקציות של ה-bulge region עם ה-dermal papilla ושל ה-hair follicle placode עם ה-dermal papilla המעובה במהלך יצירת זקיק השיער, ישנם ביניהם הבדלים מולקולריים. לדוגמא, לכמה סיגנלים ממשפחות ה-TGF- β ו-nerve growth factor יש פונקציות מנוגדות במהלך התפתחות זקיק השיער ובזמן המחזור שלו. כלומר, למרות שבשלב התפתחות הזקיק שניהם מקדמים את התפתחותו, בזקיקי שיער בוגרים הם מייצרים גירוי הפוך הגורם לרגרסיה (catagen) [10]. סיגנלים אחרים כמו VDR, hairless & notch מיותרים בשלב התפתחות זקיק השיער אך חיוניים בהשראת שלב ה-anagen [26,28].

הפרטים המולקולריים הדרושים להפעלת תאי הגזע עדיין אינם ידועים. אולם ידוע כי ישנו סף ריכוז קרטי של מפעילים שיש להגיע אליו על מנת לגרום לתחילת שלב ה-anagen, ובמקביל המולקולות המעכבות עוברות דאקטיבציה. כמה מולקולות מרכזיות ששולטות באיזון בין מנוחה ואקטיבציה של תאי הגזע כבר זוהו ע"י ביטוי פרופיל גני שונה בשלבי מחזור השיער השונים בעכברים ובני אדם [14,21,29-32]. בעוד שמנוחה של תאי גזע נשמרת ע"י שילוב בין הסיגנלים BMP (bone morphogenetic protein) ומעכבי Wnt (members of wingless family) DKK-1 ו-TCF3, אקטיבציה של תאי גזע דורשות דכאני BMP ומפעילי Wnt ביחד עם ריכוז יציב של β -catenin [7-9,33-35]. בנוסף שני מסלולים מבקרים באופן זמני אחד את השני: במהלך שלב המנוחה, BMP מונע באופן לא ישיר את ייצוב ה- β -catenin [36], אולם בעת התחלת ה-anagen עלייה בסיגנל Wnt משרה ייצוב של β -catenin, וביטוי מקומי של דכאני BMP ב-dermal papilla [7,9]. עם זאת עדיין לא ידוע כיצד ה-Wnt מופעל.

הערה – בחרתי להרחיב מעט את המידע בדבר הגורמים המשפיעים על מחזור הזקיק מאחר והמנגנון של AA, כפי שנלמד בהמשך, עדיין אינו ברור, ועל כן, לדעתי, יש לשקול בדיקה שמא מערכת החיסון (בהנחה כי מדובר בוודאות במחלה אימונולוגית) תוקפת גורמים המשפיעים על התמהיל של ייצור האותות וכך גורמת להפסקת שלב ה-anagen. (ע.ק.).

בזמן תחילת שלב ה-anagen, ה-bulge region נע בהדרגה הרחק מה-dermal papilla, ותאי הגזע של זקיק השערה חוזרים לשלב המנוחה. אולם צאצאי תאי הגזע שב-hair matrix (תאים מתחלקים זמניים) שומרים על מולקולות Wnt פעילות וייצוב של β -catenin בכל מהלך ה-anagen. באזור המרוחק יותר ב-

precortical hair matrix, התאים הללו מפסיקים להתרבות ומתחיל שלב ההתמיינות לשושלות תאים שונות של ה-hair follicle epithelium. נכון להיום כבר זוהו מולקולות בקרה רבות המשפיעות על שגשוג תהליך יצירת שושלות תאי השיער, ואלו הן :

GATA3, Cutl1, BMP for inner root sheath formation, Sox9, SHH for outer root sheath formation, Wnt/ β -catenin, VDR, Notch, BMPs, Foxn1 .

כמו כן ידוע כי TCF3 פועל כדכאן כללי של תהליך יצירת שושלות תאי השיער [37].

שאלות רבות בקשר למחקר של מחזור השיער נותרו פתוחות. לדוגמא, עדיין לא ידוע איך רק מספר קטן של תאי גזע עוברים אקטיבציה במהלך כל מחזור ומדוע שאר תאי הגזע נותרים בשלב מנוחה? כיצד בדיוק מגיבים תאי הגזע ל-Wnt? אולם, האתגר המשמעותי ביותר הניצב בפני החוקרים בתחום זה הוא ניתוח ההיבטים השונים של המתנד (הגורם קובע הקצב) הגורם למחזור האוטונומי של זקיק השערה, מתנד אשר כאמור מבקר את המחזוריות של כל שערה ושערה בפני עצמה בנפרד מ"שכנותיה" [10]. אדגיש כי אמנם זוהו גנים רבים השולטים בפעילות של תאי הגזע של זקיק השערה ושל מחזור הזקיק אך נראה כאילו השעון של הזקיק נשלט ע"י מכונה מולקולרית בסיסית יותר. מה שברור הוא שהשעון של מחזור השיער חייב לעמוד איתן, ואכן הוא עומד איתן בפועל, כנגד סיגנלים המגיעים מאזור העור שמחוץ לזקיק ואשר מאיימים לשנות את המחזור של קבוצות גדולות של זקיקי שיער וזאת על מנת ליצור תבנית אזורית אחידה [20].

פיגמנטציה של שיער:

לפיגמנטציה של שיער יש מגוון תפקידים שמשותפים בין מינים שונים: הגנה של העור מפני קרינת UV, בקרת חום הגוף, הסוואה ואותות מיניים. בנוסף לכך פיגמנט השיער – מלנין – שמופק ב-melanocytes שבזקיק השיער הוא סופח רב עוצמה של רדיקלים חופשיים. ייצור של מלנין במהלך שלב ה-anagen בעל המטבוליזם הגבוה עשוי לעזור בספיחת מולקולות אקטיביות בעלות מרכיב חמצני. בנוסף לכך המעבר של המלנין מהמלנוציטים לקרטינוציטים מקדם את הברירה של הקרטינוציטים הממוקמים בפריפריה של ה-hair matrix לטובת אלו מבניהם הקולטים מלנין [38]. כך שהקרטינוציטים בעלי היכולת הטובה יותר לקלוט מלנין ישגשגו ביחס לקרטינוציטים שאינם בעלי יכולת גבוה לקלוט מלנין. בניגוד לייצור המלנין המתמשך שנצפה במלנוציטים האפידרמיים, ייצור מלנין בזקיק השיער הוא צמוד לשלב ה-anagen ועל כן מהווה כאמור תופעה מחזורית. התהליך נפסק מוקדם מאוד בשלב המעבר מה-anagen ל-catagen, ותהליך הייצור של אנזימי מפתח בתהליך יצירת המלנין הולך ופוחת, ולאחריו אף מתרחש תהליך אפופטוזיס של מלנוציטים.

בשלב ה-anagen מלנוציטים של זקיק השיער ואבותיהם שוכנים ב-hair matrix ולאורך ה-outer root sheath של זקיק השיער. אולם ייצור של פיגמנט השיער (השחור הנפוץ אצל רוב בני האדם ו/או האדמדם המצוי אצל "ג'נג'ים") מתרחשים רק ביחידת הפיגמנטציה הייחודית של זקיק השיער, הממוקמת מעל ומסביב ל-dermal papilla וזאת רק בשלב ה-anagen. סינתזה של מלנין מוגבל לאברון הקשור לליזוזום הנקרא melanosomes ואשר מבוקר ע"י טירוזינאז. ה-melanosomes מיוצרים באזור הפריפריה של ה-matrix ומועברים בהמשך באופן אקטיבי לקרטינוציטים של השיער, העברה זו היא המייצרת כאמור את הפיגמנטציה של השערה [38].

בעכברים, ה-melanoblasts (תאי אב של המלנוציטים) מאכלסים את האפיתל של זקיק השיער בשלבים מוגדרים. זהו תהליך שמבוקר ע"י c-KIT וע"י הליגנד שלו – stem cell factor (SCF) [39].

המלנוציטים והמלנובלסטים המגיעים לאכלוס ב-outer root sheath אינם קשורים באופן רגיל לייצור הפיגמנטים, אך במידת הצורך הם מסוגלים להחליף מלנוציטים מהאפידרמיס.

זקיק השיער כולל תאי גזע של מלנוציטים, הממוקמים ב-bulge ובנבט השיער המשני (מתחת ל-telogen club hair), באזור בו הם משמשים כמלאי תאים לצורך התחדשות מחזורית של יחידת

הפיגמנטציה של זקיק השיער [38]. מלאי תאי גזע של מלנוציטים הכרחיים לצורך החלפת רוב המלנוציטים השונים של זקיק השיער שעוברים אפופטוזיס במהלך ה-catagen [38,40]. שימושם של תאי הגזע של המלנוציטים של זקיק השיער והבקרה על האיזון העדין בין השימור וההתמיינות של התאים תלויים בגורמי השעתוק Mitf-I Pax3 [41,42].

המיקום והפעילות הנכונים של המלנוציטים במדורי עור שונים מונחה ע"י סיגנלים פרקרניים. בזקיקי שיער מסוג pelage בעכברים, הסיגנלים הרלוונטיים הם SCF hepatocyte growth factor-I [43,44].

לאחרונה, זוהו בקרטינוציטים העוברים תהליך של פיגמנטציה הסיגנל Foxn1 – forkhead family factors וסיגנל משופעל במורד הזרם שלו (downstream) – FGF2, כבקרים המשפיעים על תבנית הפיגמנטציה של השיער [45]. אי לכך תבנית הפיגמנטציה של השיער באיברים שונים תלויה ביכולת של הקרטינוציטים של זקיקי השיער לקלוט מלבין, תכונה של קרטינוציטים המושפעת על ידי FGF2 Foxn1-I [45].

שיער מאפיר הוא תוצאה ישירה של איבוד הקרטינוציטים הפעילים ביחידת הפיגמנטציה של זקיק השיער. מדובר בתופעה אשר בדרך כלל מתחילה באדם מאמצע שנות ה-30 לאמצע שנות ה-40. הסיבה העיקרית להאפרת השיער קשורה לריקון מלאי תאי הגזע של המלנוציטים. תגובות חמצניות שונות מהוות אף הן גורם בהאפרת השיער [38,46]. הסיבה שהמלנוציטים ותאי האב שלהם מתבגרים מהר יותר "מהעמיתים האפידרמיים" שלהם עדיין לא הובהרה.

בפרקים הבאים אציין את המשמעויות של המחקרים השונים על פיגמנטציה לגבי הבנת הבדלי הרגישות ל-AA זאת בהקשר של בעלי גוון שיער שונה. אומר בקצרה כי ממחקרים אלו עולה השאלה הבאה: אם המלנוציטים הם נושאי האנטיגן שקשור ל-AA, מדוע נצפית תופעה קלינית של נשירת שיער מלאה ולא לחלופין צמיחה של שיער שכולו שיבה? (כפי שקורה כש"אוזל" מלאי המלנוציטים בתהליך ההתבגרות?) כך או כך, ברור שמערכת החיסון אינה מחסלת את תאי הגזע של המלנוציטים כי לו כך היה הרי שלא היה גדל בהמשך שיער פיגמנטי. ואולם, הרי ידוע כי במקרים של הפוגה אכן צומח בתחילת הפוגה שיער חסר פיגמנט שבעקבותיו צומח שיער פיגמנטי. (ע.ק.).

אציין כי שערות "רגילות" (של אנשים בריאים) צומחות אף הן בתחילה ללא פיגמנט ("baby-hair"). ההסבר לתופעה עשוי להיות שהתאים המלנוציטים מתפתחים מתאי הגזע שלהם בשלב מאוחר יותר. (ע.ק.).

חיסון חיסוני:

לסיום אבקש לציין תכונה חשובה נוספת של זקיק השערה, תכונה זו לא הודגשה אמנם בסקירה אודות הזקיק עליה הסתמכתי בכתיבת מבוא זה ואולם מדובר בתכונה בעלת חשיבות עליונה בהקשר של AA. זקיק השערה הוא אחד מאותם איברים הזוכים לחיסון חיסוני, במקרה של הזקיק לא מדובר במחסום פיזי בין רכיבי מערכת החיסון לזקיק אלא בהיעדר ביטוי של מולקולות MHC1 על פני תאי הזקיק וכן קיומם של ציטוקינים המדכאים פעילות של תאי AA, עובדה זו הינה, כנראה, בעלת משמעות קריטית ב-AA ועוד אדון בה רבות בהמשך. מעניין שתופעת החיסון החיסוני מצויה גם בזמן ההיריון המאופיין בריבוי תאי Treg מדכאי חיסון המונעים מן האם להפעיל תגובה חיסונית שתגרום לדחיית העובר. בתוצאותיה הקליניות של תופעה זו צפיתי, כפי הנראה, באופן אישי (אירוע שלא תועד בדרך מדעית כלשהי). אישה בת כ-25 שסבלה מ-AA במשך כ-15 שנים, עברה תהליך "ריפוי" דלקתי לא קונבנציונאלי (טיפול שכלל משיחת משחה שנוצרה מצמחים על גבי חתכים שנוצרו בקרקפת). לאחר אותו טיפול האישה החלה לצמח שיער וכמו כן נכנסה כעבור כחודש להיריון. במהלך ההיריון שיערה המשיך וצמח עד שנשר שוב לאחר הלידה. ניסויים אכן מצאו התבטאות נמוכה של תאי Treg בחולי AA [312,313], נתון שמשנתנה, כנראה, אצל חולות AA בתקופת הריון (נושא שרצוי לחקור על ידי מדידת רמות Treg אצל חולות AA לפני ובמהלך הריון) (ע.ק.).

מבוא**חלק ב' - מה גורם לאלופסיה אראטה?**

חלק זה של המבוא מבוסס ברובו על מאמר הסקירה:

What causes alopecia areata?

McElwee KJ, Gilhar A, Tobin DJ, Ramot Y, Sundberg JP, Nakamura M, Bertolini M, Inui S, Tokura Y, King Jr LE, Duque-Estrada B, Tosti A, Keren A, Itami S, Shoenfeld Y, Zlotogorski A and Paus R
Exp Dermatol. 2013 Sep;22(9):609-26. doi: 10.1111/exd.12209

לאור היעדר ההבנה המלאה של הסיבות והאטיולוגיה של AA, מאמר סקירה זה בחר להציג את מגוון התיאוריות הרווחות כיום בנושא זה באמצעות הצגת שבע נקודות מבט. חלק מנקודות מבט אלו חופפות ביניהן בחלקן וחלקן אף מנוגדות זו לזו, אולם, למרות שלא מדובר בהצגה של מודל מובנה וברור ועל אף שלעיתים מדובר בסך הכל בהצגת ממצאים ועובדות ללא ניתוח מעמיק, בחרתי להציג אף אני את הדברים באופן זה, זאת לאור היעדר הוודאות כאמור ועל מנת שלא לפסול מודלים או עובדות שנראות לי בעלות חשיבות פחותה כיום אך עשויות להתברר בעתיד כרלוונטיות.

אפתח ואומר כי למרבה הצער המנגנון של אלופסיה אראטה (AA) עדיין לא פוענח ועל כן ישנן מגוון תיאוריות.

ראשית אציג את העיקרון הכללי המהווה מעיין מכנה משותף מוסכם בין החוקרים ובהמשך אציג שבע נקודות מבט ותיאוריות שונות שהוצגו על ידי חוקרים מרכזיים של מחלה זו בעולם.

המודל המדויק של AA עדיין אינו ידוע, עם זאת, ברור כי מדובר על מודל של מחלה אוטואימונית המערב תורשה עם גורמי סביבה. אצל בעלי נטייה גנטית למחלה גורם המהווה טריגר (כגון זיהום ויראלי או אחר או היחשפות מקרית של אנטיגן עצמי למערכת החיסון) משרה פעילות של תאי Th1 ותאי T מסוג CD8⁺ לתקוף את זקיקי השיער. זקיק השערה הינו אזור עם חיסון חיסוני בו קיימת התבטאות מועטה של MHC, אצל החולים במחלה הוסר החיסון האמור [48,49].

המחלה מתרחשת אצל אנשים בסיכון גנטי כאשר הגורמים IFN- γ והמרכיב P גורמים לביטוי MHC I בתוך זקיק השערה. ניסויים הראו ש-IFN- γ הוא המעודד העיקרי של התבטאות MHC. בניסויים בהם ניתן ה-IFN- γ בצורה סיסטמית לעכברי C3H/HeJ, המועדים לחלות, נמצא אצלם בהמשך ביטוי של MHC מסוג 1 וגם מסוג 2 באזור הזקיקים. בהינתן שהמקור הידוע של IFN- γ הוא תאי T פעילים, יש להניח שנפילת החיסון החיסוני היא שגרמה להפעלתם של תאי ה-T ולהשראת IFN- γ [49-52] (אולם מתקיימות כאן נסיבות של סובב ומסובב שטרם נפתרה או כפי שנהוג להמשיל זאת, "ביצה ותרנגולת", מה קרה קודם? נפילת החיסון החיסוני הפעילה תאי T שיצרו IFN- γ או שהגעת IFN- γ ממקור אחר גרמה לביטוי MHC1, ביטוי שמהווה למעשה את נפילת החיסון?)

על מנת לחולל את המחלה צריך כאמור, מלבד גורמים גנטיים, גם טריגר, טריגר כזה יכול להיות זיהום חיידי, ויראלי או אחר. במחלות אוטואימוניות אחרות נמצא ביטוי לנוגדנים כנגד נגיף אפשטיין בר ולכן יש סברות שהנגיף הוא זה שמעורר את מערכת החיסון ב-AA והדלקת שמתפתחת בהמשך היא שגורמת כאמור לנפילת החיסון החיסוני ולמחלה.

בשל מקרה בו נמצאו נוגדנים ל-cytomegalovirus (CMV) אצל חולה "טרי", הייתה השערה שווירוס זה מעורר את המחלה, אך בהמשך, מאחר והתופעה לא חזרה על עצמה במקרים נוספים, השערה זו אינה מקובלת. עם זאת נרשמו מקרים רבים בהם חולים העידו על זיהום שפקד אותם במהלך החצי שנה שקדמה להתפרצות המחלה [53-60].

היו גם מחקרים שהציגו עליה בהתפרצות AA בתקופת האביב המאופיינת בריבוי אנטיגנים סביבתיים [61].

להלן ההשערות שעלו לגבי מחוללי המחלה [62,63]:

1. חקיינות מולקולרית (אפיטופ עצמי בעל דמיון לאפיטופ שאינו עצמי ושמערכת החיסון אכן צריכה לטפל בו, לדוגמא, אפיטופ חיידקי).
2. התפשטות אפיטופים (התרחבות הפעילות של מערכת החיסון הנרכשת מעבר לאפיטופ המקורי מולו היא פעלה).
3. הפעלה על ידי "אורח" (פולש שמעורר דלקת, שבהמשך מעוררת תגובה דלקתית לא ספציפית המעוררת בתורה את המחלה).
4. אנטיגן עצמי, מוסתר בדרך כלל, שמוצג באורח לא ידוע על ידי MHC שבוטא בתהליך הצגת האנטיגן.

כל אלו הם טריגרים הגורמים לנפילת החיסון החיסוני, לכן אי מציאת דנ"א נגיפי בחולה כרוני, לדוגמא, אינה פוסלת את האפשרות שהיה טריגר נגיפי שאינו נמצא עוד, אך המחלה עודנה קיימת.

נקודת מבט ראשונה:

הסבר על מורכבותה של המחלה ותיאור אי הוודאות בהבנת המחלה בגין מורכבות זו

סביר להניח שמה שאנו מגדירים כ-AA הוא בעצם מספר מחלות וכן תופעות קליניות שונות (מקומי, טוטליס ואוניברסליס) ועל כן ניתן להניח כי גם הסיבות להן שונות.

ההתפרצות של AA נובעת כנראה מגורמים שונים [64-70], לכן קיימת מורכבות בניתוח המחלה הנובעת מהסיבות הבאות:

1. קשה לאפיין גנטית אוכלוסייה הטרוגנית של חולי AA שלמעשה מכילה מחלות שונות.
2. קיימת סבירות נמוכה לגלות טריגר אחד לכל החולים ב-AA.
3. כנראה שאין אנטיגן אחד של הזקיקים אשר מהווה מטרה למתקפה אוטואימונית בכל המקרים.

על כן בשלב זה של המחקר רצוי לנסות למצוא מכנה משותף בטרם נמצא הסבר לכל מקרי המחלה הפרטניים.

גם העובדה שמדובר במחלה אוטואימונית שטרם הוכחה סופית ובוודאי שטרם נמצא האנטיגן המותקף מוסיפה למורכבות פיענוח המחלה. עם זאת, מודלים בחיות הראו שללא מערכת חיסון לא מתפתחת מחלה דמוית AA [71-76].

יש שיעבירו ביקורת על המודלים בחיות, אך אין לנו אפשרות למחקר מעשי בבני אדם, להוציא מקרים נדירים בהם הודבק בטעות נתרם של מח עצם ב-AA בעקבות השתלת מח עצם מאדם חולה [77,78].

יש הצעות רבות לגבי הסיבות לאוטואימוניות. בהקשר של זקיק השערה, המפתה והפשוטה לכאורה מביניהן היא אבדן החסינות החיסונית. אלא ש-AA אינה מחלה פשוטה וזאת למרות שלזקיקים יש מידה של חיסיון חיסוני, לא הוכח עדיין שאובדנה הוא שמשרה את המחלה. לראיה בזקיקים של שיער תקין בחולי AA באזורים מרוחקים מקרחות סגלגלות נראו גנים מבוטאים של אבדן חיסיון אך המחלה לא תקפה אזורים אלו [79]. גם ניסויים בהם גרמו לעכברים לאבד את החיסיון החיסוני של ידי פציעת הזקיקים לא הצליחו תמיד להשרות AA [80,81].

הזרקה מקומית של γ -IFN הגורם לביטוי MHC לא הצליחה אף היא להשרות את המחלה. נראה, אם כן, כי על אף שיש צורך באבדן החיסיון החיסוני להשראת המחלה הרי שלא די בכך.

נראה כי שלב הקטגן של השערה כולל הליך תקין ורגיל של חיסול תאים על ידי מערכת החיסון ועל כן ניתן לטעון כי האוטואימוניות היא יחסית, לעיתים חיובית וטבעית במחזור השערה ורק לעיתים מהווה תהליך מחלתי שאינו טבעי. ההימצאות של נוגדנים לזקיקי השיער גם באנשים ומודלים של חיות בריאים מעידים על כך אף הם [51].

תאי לנגרהנס ותאים דנדריטים מסוגלים לבצע הצגת אנטיגנים הגוררת הפעלת תאים ציטוטוקסיים הגורמים לאוטואימוניות. בשלב סיום הקטגן, תאים מציגי אנטיגן שחדרו לזקיק יציגו ב"טעות" אנטיגנים עצמיים וכן אות קוסטימולטורי, הדבר עלול להביא להתלקחות AA, הדברים אכן אומתו במחקרים בעכברים [80,81,82].

נראה אם כן כי המחלה מתחילה דווקא בבולטות הלימפה [83,84] ובהמשך יש לתאים שנוצרים יכולת להתגבר על החיסיון החיסוני ולגרום לתגובה האוטואימונית. אכן, במחקרים בהם הוזרקו תאי $CD8^+$ מעכברים חולים ב-AA לעכברים נורמליים נוצרו קרחות מקומיות [75].

לסיכום נקודת המבט הראשונה- בכדי להסביר את המחלה צריך לבחון את מערכת החיסון כולה, מעבר לאיבר המקומי, זקיק השיער שבעור, בו אנו רואים את הסימפטומים.

נקודת מבט שנייה:

ראיות לאוטואימוניות. מודל נפילת החיסיון החיסוני וסוגי התאים המעורבים ב-AA

ההיכרות עם המחלות האוטואימוניות האחרות יכולה לגרום לנו להניח כי AA היא מחלה אוטואימונית ספציפית לאיבר [85,86].

ראיות לכאורה למחלה אוטואימונית:

AA מגיבה למדכאי חיסון (קורטיזון וכו') [87-93]. המאפיין ההיסטולוגי הבולט של המחלה הוא הימצאות תאי $CD4^+$ סביב החלק התחתון ביותר של הזקיק (bulb) וחדירה של תאי $CD8^+$. תאי מאסט נצפו אף הם בכמות גדולה ברקמה חולה [62,63]. בנוסף קיים בזקיק ביטוי מוגבר של HLA (מהסוגים HLA-C, HLA-B, HLA-A, HLA-DR)

וכן של המולקולה intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 (מולקולה המסייעת בהיצמדות של תאי T לתאים מציגי האנטיגן) [71,72]. השתלת עור של אנשים חולים ב-AA לעכברי SCID (human scalp graft/severe combined immunodeficiency disease mouse) גרם לצמיחת שיער מחדשת, דבר המצביע על החשיבות של מערכת החיסון בהשריית המחלה ולא באיבר הספציפי למחלה [94]. עם זאת, הזרקת סרום של חולי AA לעכברי SCID עם שיער אדם בריא לא השרה את המחלה, ללמדנו שנוגדנים אינם מעורבים בהשריית המחלה בעור המושלת [95].

ישנן הוכחות נוספות למעורבות של תאי T בפתוגנזה של המחלה כאשר תאי T מחולים שתורבתו מול אנטיגנים הומוזיגוטיים של זיקי שיער הצליחו להשרות מחלה בעור אנושי בריא שהושתל בעכברי SCID, מלבד העור ותאי ה-T הוזרקו לעכברים אלו גם תאים מציגי אנטיגן ואינטרלוקין 2 (IL-2) [96].

רק שילוב של תאי T מסוג $CD4^+$ ו- $CD8^+$ גרמו למחלה בעכברים מואנשים (עכברי SCID שהושתל בהם עור אנושי), אבל בעכברים עם רגישות גנטית למחלה, עכברים מהזן C3H/HeJ, הצליחו להשרות את המחלה גם עם תאי $CD8^+$ בלבד [97,98].

הזיקי, כמו מספר איברים אחרים בגוף, זוכה לחיסיון חיסוני המושרה על ידי ציטוקינים כגון:

alpha-MSH (alpha-Melanocyte-stimulating hormone), TGF- β 1 (transforming growth factor-b), IGF-1 (Insulin-like growth factor 1),

יתרה מכך, באופן תקין (באנשים בריאים) החלק התחתון של הזיקי לא מבטא MHC מסוג 1 ו-2 ורק תאי לנגרהנס (Langerhans) מועטים נצפים באזורים אלו, וגם אלו אינם פעילים [60,99-106].

היעדר ביטוי של MHC יכול היה להפעיל תאי הרג (NK) ואולם הימצאות גורם מעכב להרג זה MIF (Migration-Inhibitory Factor), כפי שאכן נמצא באזור, מסביר מדוע זה לא קורה באופן רגיל. אולם מעכב זה (MIF) לא נמצא ברקמה פגועה ב-AA מה שמסביר את ההימצאות של תאי הרג רבים ופעילים ברקמות אלו [107-113]. התפקיד של תאי הרג ברגולציה של מערכת החיסון טרם הובהר ויש ממצאים סותרים לגבי המשמעות של הנוכחות של תאים אלו במחלות אוטואימוניות, לאחרונה הבחינו פרופ' גילהר ודר' קרן בין תאי הרג רגילים (NK) לתאי הרג מסוג T (NKT).

MICA protein (MICA) protein (MICA) protein class I polypeptide-related sequence A (MICA) protein ו-UL16-binding protein (ULBP3) נמצאו לאחרונה במחקרים גנטיים כקשורים ל-AA. MICA ו-ULBP3 הם ליגנדים של NKG2D, רצפטור מפעיל של תאי NK.

אימונו היסטולוגיה וציטומטריית זרימה הראו שלתאים הנושאים רצפטורים אלו וכן $CD56^+$ (סמנים של תאי NK) יש נוכחות רבה ברקמות נגועות ב-AA [114-120].

החשיבות הרבה של תאי NKG2D בפתוגנזה של AA הודגשה לאחרונה בעת שהוצג על ידי פרופ' גילהר ודר' קרן מהטכניון מודל נוסף של עכברי SCID "מואנשים" [121]. במודל זה מוזרק PBMC פריפרי של אנשים בריאים שתורבת עם IL-2. עכברים אלו פיתחו מחלה דמוית AA ובציטומטריית זרימה נמצא שנוצר ביטוי גבוה של תאי $CD56^+$ / NKG2D.

החידה של AA עדיין רחוקה מפתרון, לדוגמא, לא ידוע מהו האנטיגן שמוחקקף לאחר נפילת החיסיון החיסוני, יש בזיקי מספר סוגי תאים (קרנוציטים וכן אלו המרכיבים את ה-dermal papilla). קיימת סבירות שבתאים בהם נמצא האנטיגן העצמי הם דווקא התאים הפיגמנטיים (מלנוציטים) מאחר ששיער פיגמנטי הוא שנפגע בדרך כלל מ-AA. ידוע שהשיער המתחיל לצמוח הוא חסר פיגמנט [122-125].

ידועים מקרים נוספים (בעכברים מסוגים שונים, בעופות וכן באנשים שחלו והבריאו ממלנומה, סרטן הקשור לתאי הפיגמנט) המצביעים על קשר בין הפיגמנטציה ל-AA. בנוסף, תאי מלנומה הצליחו להשרות ייצור תאי T שהשרו בהמשך AA בעכברי SCID מואנשים, ללמדנו שמקורו של האנטיגן המעורר AA יכול להיות בתאי אפיתל (מלנוציטים) [122,126-129].

עם זאת, מחקרים חדשים הראו שלימפוציטים פעילים במחלה דמוית AA של עכברי C3H, הגיבו *in vitro* לא רק לאנטיגנים של תאים מלנוציטים אלא גם לאנטיגנים של תאי זקיק מסוג trichohyalin ו-keratin 16 [126,130].

בספרות מתוארים מקרים נוספים של קשר בין תאים מלנוציטים (אלו המייצרים את הפיגמנט) ל-AA, אך לא נשללת האפשרות שמדובר באנטיגן שהוא חיצוני למלנוציטים. ישנם חוקרים שחקרו את התפקיד המקדמי של המלנוציטים במחלה, כלומר, רק כטריגר מעורר המחלה [131-132].

שאלות לא פטרות נוספות:

1. מהו תפקידם של נוגדנים עצמיים לאנטיגנים של זקיקי השיער?
2. טרם נחקר מספיק התפקיד של מערכת החיסון המולדת ב-AA (כמו במחלת הווילטגו לדוגמא).
3. יש להעמיק את המחקר בקשר לתפקיד של תאי T רגולטוריים.
4. יש להעמיק את המחקר בקשר לתפקיד של תאי NK ותאי NKT.
5. יש להבין ולתת הסבר לתגובה הזניחה של מקרי AA חמורים לטיפולים חדשניים כמו טיפולים ב-immunomodulators.

ללא קשר לתהיות שהוצגו כאן נראה כי החזרת החיסון החיסוני מאפשרת ריפוי ועל כן יש לפעול ליצירת טיפולים שיגרמו להשבת חיסון זה. למשל על ידי טיפול נכון במעכבי γ -IFN, כגון נוגדנים ל- γ -IFN (ע.ק.).

לסיכום, אמנם ההנחה הרווחת היא שמדובר במחלה אוטואימונית אך בטרם נוכל לקבוע כך סופית יש לענות על השאלות שהוצגו לעיל.

נקודת מבט שלישית:

ניתוח אופן ההתפשטות של AA

מודל זה מנסה להיעזר באופן התפשטות המחלה בקרקפת בכדי לנתח אילו מהגורמים האפשריים הוא זה הגורם למחלה.

ככל שמדובר במחלה המתפשטת על ידי תאי T, ניתן להסביר את המופע הסגלגל של AA בכך שתאי ה-T נעים בדיפוזיה על פני העור לרחבו. פגיעה בזקיק אחד עוברת בעזרת התאים לשכניו וכן הלאה (ראה איור 4a).

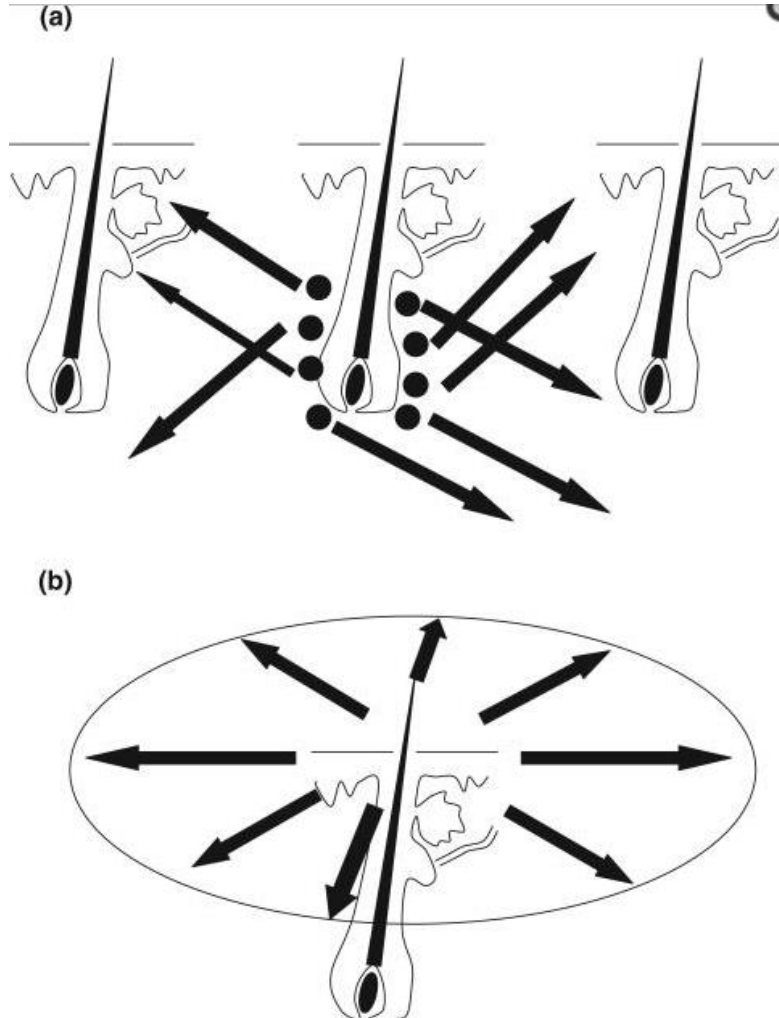
ככל שמדובר במחלה המתפשטת על ידי ציטוקינים, הרי שהציטוקין הסביר ביותר המעורב במחלה הוא γ -IFN, אשר מחקרים מצאו התבטאות גבוהה שלו בחולים אנושיים ובעכברי C3H [133]. מחקרים מצאו שניתן לשלוט במחלה בעכברים על ידי נוגדנים ל- γ -IFN [134]. העובדה שתאי Th1 מפרישים ציטוקין זה והעובדה שהוא נע בדיפוזיה פשוטה (ראה איור 4b) מתאימה לתצורה הסגלגלה של המחלה. כזכור γ -IFN מעורר עליה ב-MHC אשר מאפשר הצגת האנטיגן העצמי.

השאלה מדוע מחלות עור יוצרות דפוסים צורניים כאלו או אחרים הינה שאלה חשובה שטרם ניתן לה פתרון [135]. הדפוס ב-AA מתאים לדיפוזיה של תאי T או γ -IFN, ועל כן סביר להניח שיש למתיחות העור והעומק שלו באזורים שונים השפעה על צורתו באזורים אלו, זהו נושא שצריך עוד להיבדק.

אציין בהערת אגב כי ככל שמדובר באבדן החיסון החיסוני כתוצאה מביטוי MHC, כתגובה ל- γ -IFN, שמקורו בתאי T, הרי שצריך לתת הסבר לסיבה לסימומו של התהליך המחזורי אשר היה אמור להיות

לכאורה אין-סופי. שהרי תהליך זה כרוך באבדן חיסיון-תקיפה של תאי T והפרשת γ -IFN (וחוזר חלילה), אולם תהליך זה מגיע בסופו של דבר לקיצו במקרה של קרחות שאינן מתרחבות מעבר לקרחות סגולות מקומיות. במילים אחרות, נשאלת השאלה כיצד נפסק מעגל סיבה-תוצאה זה? (ע.ק.)

איור 4 – התפשטות תאי T ציטוקינים על פני העור [47]



How does round alopecia get formed in skin regions affected by AA? (a) Random autoreactive T cell diffusion hypothesis. (b) Cytokine (interferon c) diffusion hypothesis.

נקודת מבט רביעית:

החיפוש אחר האפיטופ המשרה AA

האפיטופ התורם לפרוץ AA באדם הינו עדיין בגדר תעלומה, אפיטופ כזה זוהה לכאורה לאחרונה בעכברים [136], אולם ממצא זה צריך עדיין לעמוד בסטנדרטים מדעיים. בכל מקרה אין וודאות שיש הקבלה בנושא זה בין עכבר לאדם. נראה כי האפשרות בעלת הסבירות הגבוהה ביותר היא שמדובר באפיטופ שקשור לתאי המלנוציטים. לצערנו הממצאים נלקחים תמיד ממי שסובלים מהמחלה בצורה כרונית, ולא בשלב טרום ההתפרצות שלה, דבר המקשה על גילוי האפיטופ (מאחר ובשלב זה כבר יש נפילה של החיסיון החיסוני ואילו האנטיגן והאפיטופ חוסלו זה מכבר).

היסטורית נחשדו גורמים מסוימים כסוכני דלקת ה-AA [137]. אחד מהנפוצים שבהם היה הווירוס CMV שנטען ככזה בשנת 1995 [138, 139]. אולם, היות ומדובר בווירוס שנפוץ ברוב האוכלוסייה מלידה, הימצאותו בחולים אינה מהווה אינדיקציה. יתרה מכך, בעכברים נמצא שהוא אינו מהווה גורם רלוונטי להתלקחות המחלה [140-144].

גם השפעת הווירוסים hepatitis C -I hepatitis B נפסלה, בין היתר בשל שכיחות המחלה באופן זהה באוכלוסיות נורמליות ובחולי AA [145-153].

היו סברות שהאפיטופ משרה ה-AA הוא בתאים המלנוציטים, היות ובעלי שיער לבן סבלו פחות מהמחלה. אך סברה זו הופרחה לכאורה בניסויים עם עכברים לבקנים שהצליחו להשרות בהם את המחלה וכן בעכברים בהם בוצעה פגיעה במנגנון יוצר הפיגמנטציה (באופן דומה לזה המבוצע בסימון בקר על ידי הקפאה) [154-163].

היו שסברו שהאפיטופ הוא באזור יוצר הקריטין בשיער או בחלבונים הקשורים אליו ושהחלק במערכת החיסונית שמגיב אליו הוא דווקא ההומורלי. אולם, למרות שמחקרים אמנם מצאו נוגדנים רלוונטיים בחולי AA, נוגדנים כאלו, אם כי במינון נמוך יותר, נמצאו גם אצל אנשים בריאים. גם מחקר ב-105 עכברות C3H שדגימות הדם שלהם נלקחו מידי חודש במשך שנתן הראשונה לא הראו מתאם בין רמת הנוגדנים להתלקחות המחלה [164-172].

בבדיקות הטרנסקריפטום של בני אדם ועכברים התברר כי מיד לאחר התלקחות המחלה נוצרים נוגדנים כנגד כמות רבה של אפיטופים, ועל כן לא ניתן ללמוד מכך מהו האפיטופ המצית את המחלה. אלא יתכן עם זאת שלאחר התלקחות המחלה מתקיימת מתקפה אוטואימונית כלפי אפיטופים רבים [173-175, 164, 168, 170, 171].

ממחקרים גנטיים עולה כי AA היא מחלה מורכבת מאוד בה מעורבים גנים רבים והממצא הכמעט וודאי היחיד הקשור למחלה הוא באזור המקודד ל-MHC [176-182].

קבוצה אחת מצאה של $\text{IFN-}\gamma$ יש תפקיד חשוב בהשראת המחלה, והיא אף השתמשה לצורך הוכחת העניין ב- $\text{IFN-}\gamma$ מוטנטי. לעומת זאת, קבוצה אחרת שביצעה ניסויים בכמות גדולה יותר של עכברים מצאה שאין הבדל בהשראת המחלה בין עכברים שנחשפו ל- $\text{IFN-}\gamma$. הקבוצה הראשונה גם טענה שעכברי C3H/HeJ, אך לא עכברי C3H/HeN, הם שהושפעו מה- $\text{IFN-}\gamma$. ההבדל בין סוגי העכברים הוא במוטציה לגן ל-Toll-like receptor 4. ממצא זה עומד בניגוד למחקרים שהצביעו על סיכון שווה בין זני העכברים (עובדה "מעודדת" לאור העובדה שבבני אדם, באזור הזקיק, אין כלל רצפטור כזה, דבר שאיים על תקפות מודל עכברי זה). אולי ניתן להסביר את ההבדלים בממצאים במינונים שונים שניתנו לעכברים בניסויים השונים. בכל מקרה, עדיין מחקר רב צריך להתבצע בקשר ל- $\text{IFN-}\gamma$ [183-186, 163].

לסיכום נקודת המבט הרביעית, בשני העשורים האחרונים הועלו השערות רבות לגבי מה גורם ל-AA, ואולם שום השערה לא הוכחה ואף לא ניתן היה תמיד לשחזר את הממצאים בניסויים נוספים.

נראה כי רק על ידי בחינת ההיבטים הקליניים של המחלה לא ניתן יהיה למצוא את הסיבה לה ואולם מחקר גנטי מעמיק שילמד אותנו באילו זנים ניתן לצפות להתרחשות המחלה במכרסמים ומעקב קפדני על החיות יוכל לסייע לנו לגלות את הסיבה. מחקרים אלו יסייעו לנו גם לקבוע מי צפוי לפתח את המחלה ויאפשרו לנו לעקוב אחריה בשלבים מקדימים להתפתחותה וכן בתהליך הריפוי שלה.

נקודת מבט חמישית:

ממצאים הגורמים להטלת ספקות באשר להיותה של AA מחלה אוטואימונית

ישנן עדויות ישירות ועקיפות להיות המחלה אוטואימונית (הן כוללות: תגובה למדכאי חיסון, הימצאות לימפוציטים וכו').

התכונות של AA הן בחלקן שונות ובחלקן דומות לאלו של מחלות אוטואימוניות אחרות. להלן חלק מהן: AA פורצת בגיל צעיר [187-189]; יש ל-AA שכיחות גבוהה (40%) בבני משפחה [190]; יש לחולים ב-AA סיכוי גבוה לחלות במחלות אוטואימוניות נוספות (אם כי מחקר שנערך בקרב 300 חולים בישראל הראה אחרת [189]); גם במחלות אחרות שקשורות לאוטואימוניות, כגון פסוריאזיס, התגלה בסיס גנטי חזק להופעת המחלה באזור שצמוד לגנים של MHC [191-193].

הנוגדנים שדווחו כתוקפים את הזקיק הם מגוונים מאוד ופועלים כנגד אפיטופים רבים בזקיק [194]. הזרקת נוגדנים מחולה לא הצליחה להשרות את המחלה בעכברים מואנשים [195]. יתרה מכך, מחקרים במחלות אוטואימוניות אחרות הראו כי הימצאות נוגדנים רבים אינה בהכרח מעידה על מחלה אוטואימונית (לדוגמא, ידוע על מחלות זיהומיות שונות בהן מוצאים נוגדנים לחלקי רקמה עצמית). נוגדנים ל-HLA1 ול-HLA2, אשר נמצאו אף הם אצל חולי AA, נטענו כקשורים למחלה אך אין לראות בהימצאם עדיין אינדיקציה מכרעת למחלה אוטואימונית [196-198].

הימצאות תאי Th1 באזור ה-bulb מהווה לכאורה אינדיקציה של המחלה ואולם אלו נמצאו רק בכשליש מהחולים ורק בשלב האקוטי [199]. בסיקור התקפות חוזרות של-AA הממצאים הם הרבה יותר מגוונים [199]. אם המנגנון החיסוני של המחלה היה תוקף זקיקי שיער, היינו מצפים לראות רק את ההופעות הרחבות שלה (טוטליס ואוניברסליס). כמו כן, היינו מצפים למצוא תמיד תאי T באזור הזקיק. אך זה אינו המצב [200,201].

למרות שתרופות ביולוגיות מסייעות במחלות אחרות הן לא נמצאו משפרות מצב ב-AA, אולי אף להיפך... [201-210]

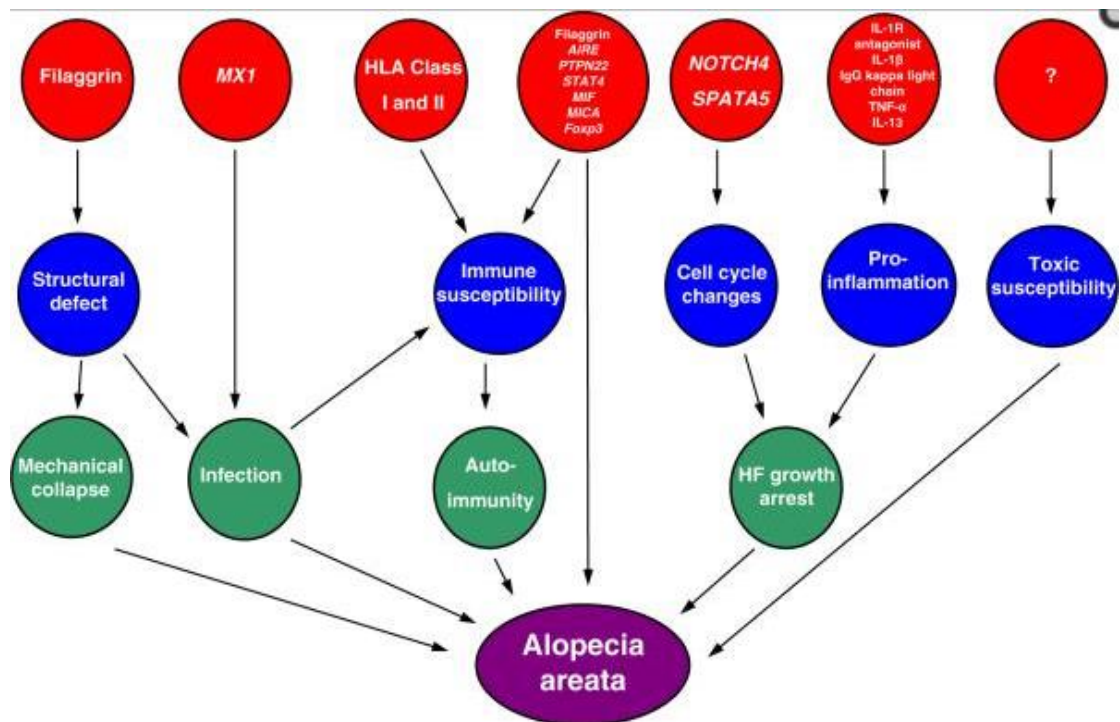
למרות התאוריה המבטיחה של קריסת החיסון החיסוני ב-AA, היא עדיין טעונה בשאלות רבות [211]: האם מדובר בתופעה גנטית? במצב "בריא" מהם הפקטורים המשמרים את החיסון החיסוני ואילו פקטורים מעכבים תקיפה המתוכת על ידי תאי NK? מהם הפרמטרים הקובעים אילו תאים יאבדו את החיסון החיסוני ומה גורם לחיסון החיסוני לחזור? בנוסף, למרות שבשני שלישי מהמקרים יש תופעה פתולוגית גם בציפורניים [212] התיאוריה של החיסון החיסוני אינה מסבירה עובדה זו.

האם ניתן להסביר את המחלה כמחלה לא אוטואימונית? כן, ישנם ממצאים גנטיים רבים לפיהם אזורים בגנום שאינם שייכים למערכת החיסון קשורים ל-AA, טבלה מספר 2 ואיור 5 שלהלן מפרטים אותם. מחקר גנטי שבוצע לאחרונה [213] בכ-1,000 חולים ולמעלה מ-3,000 אנשים בריאים כביקורת הצביע על 8 אזורים בגנום הקשורים למחלה, מהם כאלו שקשורים למערכת החיסון וכאלו הקשורים לזקיק (לתאים המלנוציטיים) ולא למערכת החיסון.

Genetic clue	Details
Family history	In all reports, there is a high frequency of a positive family history in first-degree relatives of affected patients, ranging from 10–42% (30% in our group), more obvious if the disease starts at a younger age. This and the equal frequency in men and women, hint to a dominant genetic disease. One small study found a very high concordance of 55% in monozygotic twins. Such a high concordance rate is not seen in any other autoimmune diseases.
Susceptibility genes	The various HLA associations, for example, an increase in the appearance of DRB1*04 alleles and a significant decrease in the appearance of DRB1*03 alleles in patients with AA, may be one genetic component predisposing to AA. Recently, following the advances in mapping of complex disorders, genome-wide scans of patients with AA provided evidence for several susceptibility loci, some of which lie outside the HLA loci. These include genomic regions containing genes that control regulatory T cells, cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, IL-13 and the <i>ULBP</i> gene cluster, which encodes activating ligands of the natural killer cell receptor NKG2D. In addition, the R620W variant of PTPN22 was found to be more common in patients with AA, and the presence of the <i>filaggrin</i> gene mutations was found to be associated with a more severe form of AA when it occurred in conjunction with atopic dermatitis. Case-control studies have shown that single nucleotide polymorphisms (SNPs) in <i>Foxp3</i> , <i>NOTCH4</i> and <i>ICOSLG</i> genes were associated with AA. Additionally, SNPs in some immune-related genes (including HLA-DMB, PMS2 and TLR1) have been found to be associated with alopecia universalis using exomic sequencing. Over the years, polymorphisms in other genes have been reported to be associated with AA. They are summarized in 5 איור
Animal model based on genetics	The C3H/HeJ mouse develops adult onset disease that resembles AA in adult humans. The disease in mice develops spontaneously, based on four different genetic susceptibility loci. One could postulate that AA in humans could also develop spontaneously, without the need for any external trigger, taking into account the complex gene susceptibility.
Differential expression of genes	The age of onset and the different expression patterns may be attributable to different expression of genes, some of which might be defected, during different time periods. Indeed, HF's are known to express different genes depending on hair cycle phase.

איור 5- גנים החשודים כקשורים להתפתחות של AA והתהליכים בהם הם מעורבים (על פי הנחות המחקר)

[46]



האם מדובר רק במחלה גנטית?

אחוזי התורשה, אחוז האחים החולים, השוני במידת החומרה של המחלה בין בני משפחה והגילאים השונים בהם באה לידי ביטוי המחלה [214] מעלים את הסבירות שמדובר במחלה גנטית עם מרכיבים גניים רבים ושונים. אלו באים לידי ביטוי בתקופות חיים שונות (גם העובדה שהמחלה מתלקחת באופן ספונטני בעכברי C3H רק מגיל מסוים מעלה את הסבירות שיש חשיבות גם לגיל המתאים לביטוי הגנים הרלוונטיים). העובדה שיש גנים רבים מעורבים ב-AA מסייעת להבין את השוני בהתבטאות המחלה בין אנשים שונים, ואת העובדה שלעיתים היא מתבטאת באזורים וגילאים שונים. כמו כן, כאשר יש מקור גנטי הקשור גם למחלות אוטואימוניות נוספות יש סבירות להופעת מספר מחלות כאלו במקביל [215].

העובדה שהמחלה מושפעת גם מגורמי סביבה נלמדת ויכולה לסייע בהנחה שגירוי חיצוני (כגון גילוח), השכיח יותר באזורים גלויים כגון הראש והפנים, הוא שגורם למיניטראומות המובילות לבסוף להתלקחות המחלה [216].

האופן השברירי בו מוצאים את השיער באזורים בהם מקננת המחלה [200] יכול להצביע על הלקות שבתהליך יצירת השערה על ידי הזקיק (השיער הפגום הולך ונהיה צר, כמו סימן קריאה, ככל שמתקדמים לכיוון השורש והדבר מעיד על הצטמצמות הדרגתית של המטריקס עד להפסקת ייצור השערה. ע.ק.). המכניזם של התפשטות המחלה, הרגרסיה והחזרה שלה שוב יכולה להצביע גם על זיהום ולא רק על מחלות אוטואימוניות.

לסיכום נקודת המבט החמישית –

כל עוד לא ימצא האנטיגן המעורר, למרות הסימפטומים האוטואימוניים לכאורה, ועקב הופעת סימפטומים שאינם בהכרח אוטואימוניים, לא ניתן לקבוע בוודאות כי מדובר במחלה אוטואימונית [217].

למרות שהדעה השולטת היא ש-AA היא מחלה אוטואימונית יש סבירות גם לאפשרויות אחרות למחלה:

genetic, infectious, trophoneurotic, toxic, endocrinological hypotheses

בין היתר העובדה שיש שכיחות גבוהה ל-AA אצל הלוקים בתסמונת דאון מעלה את הסברה לפגם גנטי בכרומוזום 21 [218].

נקודת מבט שישית:

בחינת "שדה הקרב" באמצעות מיקרוסקופ אלקטרוני

במחקר של הזקיק בעזרת מיקרוסקופ אלקטרוני באזור ה-bulb (איורים 6 ו-7) נמצאו הממצאים הבאים.

התאים הפגועים הם תאים מלנוציטים, שעל אף ששהו בקרבת תאים קרטיניים, האחרונים לא נפגעו. כמו כן, היו ממצאים בהם תאים מלנוציטים שלא נפגעו היו ממש בקרבת תאים מלנוציטיים שכן נפגעו [219].

בתאים המלנוציטיים שנפגעו נראו גופי מלנומים בעלי מבנה מוזר, בחלקם מוגדל ומעוות, נראה היה שהם נפגעו מלחץ חמצני (איור 6).

באזורים הפגועים זוהו מקרופגים שפינו את התאים הפגועים. עקב כך עולה השאלה: האם מדובר באירוע בו תאים מלנוציטיים תקולים מפונים על ידי מערכת חיסון תקינה או שמה מערכת חיסון תקולה מפנה תאים מלנוציטיים תקינים? [220-223]

נראה כי האפשרות הראשונה היא הסבירה יותר, כלומר, שהמלנוציטים תקולים, כמו במחלת הוויטלגו. עם זאת אצל "מועמדים" גנטיים למחלה, מערכת החיסון מופעלת כנגד המלנוציטים התקולים וזאת רק בחלק הפנימי של הזקיק, בעוד שבחלק החיצוני נותרים תאים מלנוציטיים תקינים. אלו כנראה התאים המאפשרים בשלב הריפוי את הפיגמנטציה של השיער.

ההנחה היא שראשית ההתקפה בשלב ספציפי באנגן, היא על מספר מצומצם של זקיקי שיער, ברוב המקרים בשלב הבניה של היחידה המלנוציטית בזקיק. שלב זה מאופיין בחשיפה של החלק הזה בזקיק למערכת החיסון. חשיפה זו "עוברת בשלום" אצל רובנו.

מדובר ב"ניצוץ" שמצית באזור שלו את המחלה ומעביר אותה לתאים סמוכים כתלות במרחק האנטיגני בין האנטיגן שנחשף לאנטיגנים שבסביבתו. נראה שאצל "מועמדים" גנטית למחלה המרחק הזה קטן יחסית והמרכיב הגנטי יקבע עד כמה המחלה תתפשט (תלאים, טוטליס או אוניברסליס) וכן האם תתאפשר בהמשך הבראה.

למרות האמור לעיל נראה שגם לקרנוציטים יש תפקיד כלשהו במחלה. זאת היות שלמרות שבעלי שיער לבן (חסרי מלנוציטים פעילים) הינם בסיכון נמוך הרי שהם אינם חסינים לחלוטין. ואולם אצל רוב החולים התפקיד של הקרנוציטים הוא משני ונובע מתחילת פעילות מחלתית במלנוציטים.

נשאלת גם השאלה לגבי הנוכחות של תאי T מסוג $CD4^+$ ו- $CD8^+$. אם הם הגורמים הפעילים למחלה מדוע הם אינם נוכחים תמיד? ואם כן נוכחים, מדוע אין תמיד עדויות לפעולותיהם? אם הם חודרים לאזור החשוף (למערכת החיסון) מדוע הם אינם עוברים בכל המקרים גם לזקיקים הסמוכים? העובדה שניתן להשרות מחלה בעכברים על ידי הזרקת תאי $CD8^+$ היא מרשימה [224] אך עדיין יכול להיות שמדובר בתגובה משנית.

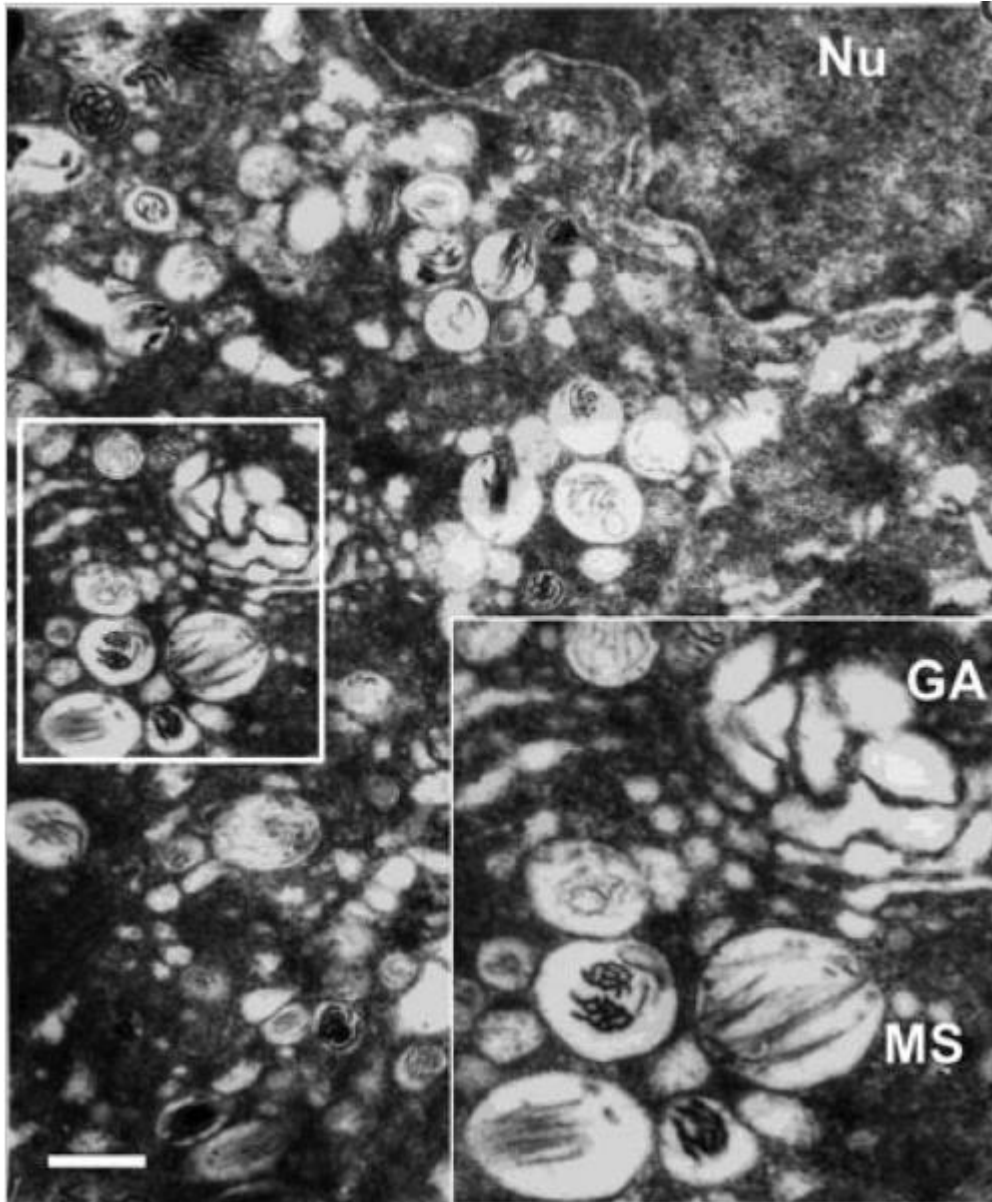
אולי הגורם למחלה הוא שונה, כמו הופעת ציטוקינים ($IL-1$, $IL-6$, $TNF-a$, $TGF-\beta$) הגורמים לביטוי של MHC-2? אך בכל מקרה גורם כלשהו צריך לגרום לציטוקינים אלו להתבטא.

ומה לגבי נוגדנים? הם אמנם מיוצרים על ידי תאי B, אך בכך חייבים להיות מעורבים גם תאי T המסייעים לתאי B לייצר נוגדנים. נמצאה עלייה בכמות הנוגדנים באזורים פגועים ב-AA ואף יותר מכך, נמצאו באזורים אלו נוגדנים עם זיקה לחלבון הזקיק בשלב האנגן [225,226]. נמצא שהעלייה בכמות הנוגדנים מתרחשת עוד לפני הסמנים הקליניים של המחלה ולכן הם יכולים להוות גורם במציאת הגורמים למחלה [227].

עשויים להיות אנטיגנים נוספים המעוררים את המחלה. בסרום שנלקח מחוליי וויטלגו ו-AA נמצאו נוגדנים בעלי זיקה לאנטיגנים עצמיים באזור הזקיק [228,229]. ביניהם, החלבון trichohyalin (החלבון המבני שהינו מאסוף של סיבי ביניים קרטיניים הבאים לידי ביטוי באזור נדן השורש הפנימי; IRS, inner root sheath), זהו אנטיגן נפוץ מאוד, ואולי יתגלה כדומיננטי ברכיב הספציפי של שלב האנגן של זקיק השיער [230]. יהיה מעניין מאוד לראות אם החלבון הזה (או חלבונים הקשורים אליו או בעלי דמיון לו) יכול גם לעורר / להפעיל תאי T במחקרי העברת AA בין פרטים. לאור האמור זה קצת מפתיע אפוא, שהחלבון trichohyalin לא מופיע ב-GWAS (genome-wide association study) שדווח על ידי המעבדה של דר' אנג'לה כריסטיאנו מאוניברסיטת קולומביה כחלבון "חשוד" בהפעלת מערכת החיסון האוטואימונית [231,232]. עם זאת, יכול להיות שחלבונים אחרים שכן מופיעים בסקר ימצאו בעתיד כבעלי דמיון אנטיגני לחלבון זה.

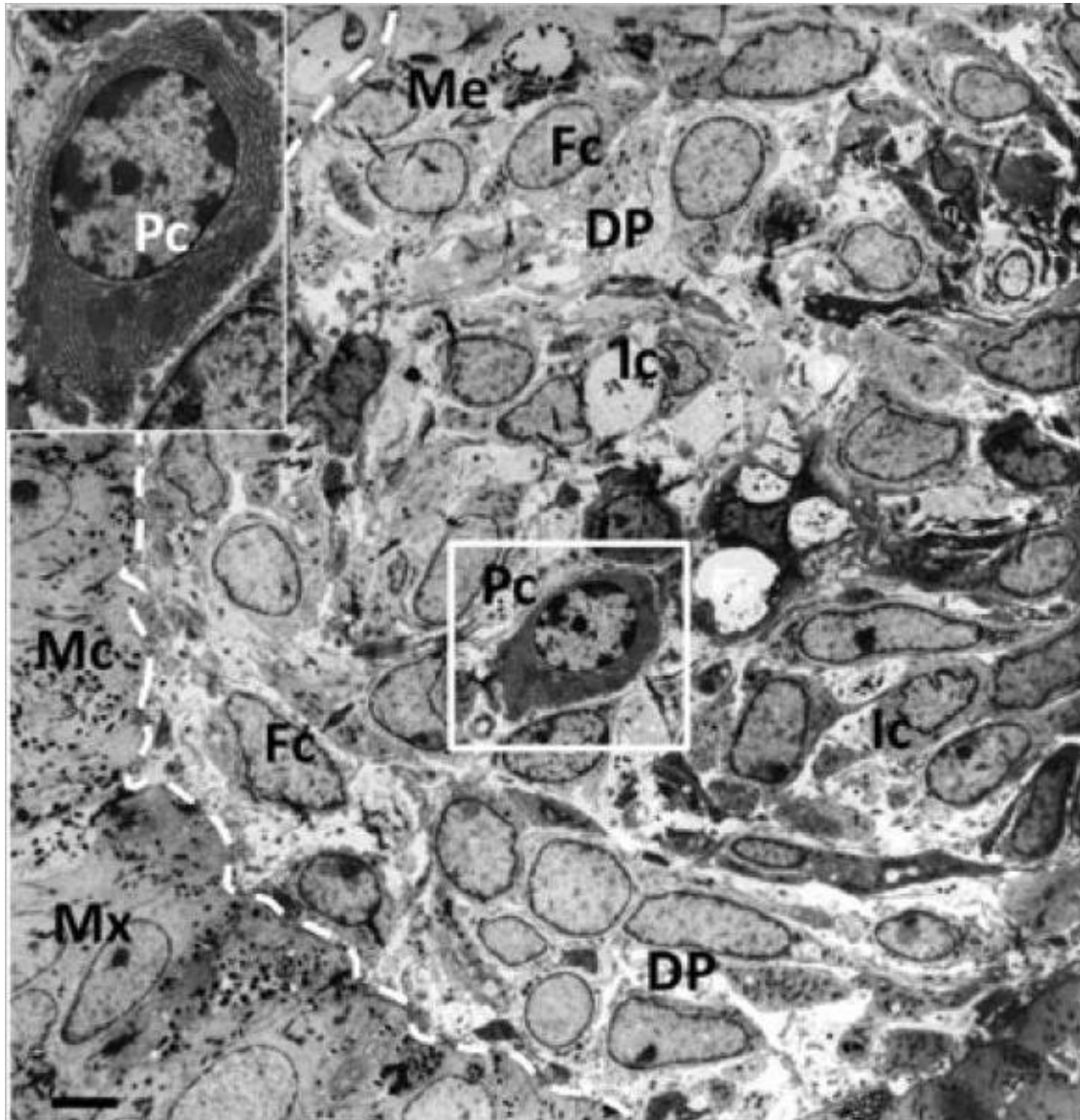
ישנן סברות של-IRS ימצא תפקיד בהשראת המחלה לאור תפקידו המרכזי בתפקוד הזקיק (יצירת סיב השערה). אם כך מה הקשר בין ה-IRS למלנוציטים? עדיין אין ממצאים מעבר לעובדה שביטוי trichohyalin, כמו השחזור של יחידת פיגמנט הזקיקים, הוא אחד האירועים המוקדמים של ה-bulb בתקופת האנגן המוקדם [233].

איור מספר 6 – תקריב מיקרוסקופ אלקטרוני של אזור ה-bulb בזקיק נגוע ב-AA (הסבר בתחתית האיור וכן בטקסט). [47]



Transmission electron microscopic view of part of an affected hair bulb melanocyte in acute alopecia areata. Note (a) aberrant melanogenesis, as evidenced by the abnormal deposition of melanin in enlarged abnormal melanosomes (MS), and (b) swollen Golgi apparatus. Nu, melanocyte nucleus.

איור מספר 7 – תקריב מיקרוסקופ אלקטרוני של אזור ה-DP בזיקי נגוע ב-AA (הסבר בתחתית האיור וכן בטקסט). [47]



Transmission electron microscopic view of part of an affected hair bulb in acute alopecia areata with a view through the follicular dermal papilla (DP). Note (a) relatively normal-appearing matrix (Mx) containing melanocytes (Mc), and (b) a more disrupted DP with an active plasma cell (Pc), fibroblasts (Fc) and other cells with immunocyte morphology (Ic).

נקודת מבט שביעית:

נקודת מבט זו מהווה מעיין סיכום של כל התובנות שהוצגו עד כה וכמו כן מתארת את הכרונולוגיה של המחקר. מעבר לכך, מצאתי הגיון רב בדברים ולכן החלטתי להביא את הדברים ברוחו הסיפורי של המחבר ראלף פאול (מחוקרי השיער הבכירים בעולם) ולא כמסירת מידע גרידא:

המחבר מתאר את ההיסטוריה האישית שלו בתחום מחקרי זה, הוא מסביר שהחל את המחקר בבחינת התפקוד האימונולוגי התקין של זקיקי השיער וכפועל יוצא מכך הוא עקב על מחקרים שנעשו בעניין הזקיך וכן החיסיון החיסוני (שנוצר כאמור על ידי היעדר ביטוי של MHC class Ia), הוא הניח שנפילת החיסיון חושפת אנטיגנים שהיו חסויים לתאי T מסוג CD8⁺ [234].

ברור היה כי קריסת החיסיון החיסוני של הזקיך לבדה אינה מספיקה כדי לגרום נגעי AA וכי כמה אירועים אחרים צריכים להתקיים במקביל בכדי שמחלת ה-AA תתלקח, למשל [234]:

- א. הזקיך צריך להיות בשלב האנגן.
- ב. תאי T אוטוריאקטיבים כלפי אנטיגנים עצמיים במלנוציטים בשלב האנגן (אשר בדרך כלל חסויים) צריכים להיות נוכחים מראש.
- ג. חייבים להתבטא אותות שיתוף קוסטימולטוריים.
- ד. אולי צריך להיות גם סיוע בגרימת המחלה מתאים נוספים של מערכת החיסון.

לגורמים נוספים אלו השפעה על הפנוטיפ של המחלה ויכולת הריפוי.

תאוריית AA זו התאימה להטרוגניות של הפנוטיפים של AA, כמו גם לעובדות אחרות הדורשות בירור נוסף, והן: 1. תאי CD8⁺ הם התאים הלימפוציטים הראשונים הנראים בהתפרצות AA. 2. נוגדנים עצמיים אינם מסוגלים להעביר את המחלה. 3. ביטוי MHC class II בתאי הזקיך שהוא יוצא דופן הוא תופעה משנית (המתרחשת רק לאחר שכבר חלה התפרצות של AA) [235]. 4. מסלולים שונים (כולל זיהום ויראלי ו-IFN- γ) יכולים לגרום להתמוטטות החיסיון החיסוני של הזקיך. 5. לעתים רחוקות, AA יכול להשפיע גם על הזקיקים הלא פיגמנטיים. יתר על כן, תיאוריה זו משולבת היטב עם התפקיד המרכזי של תאים אוטוריאקטיבים CD8⁺ [236] והמעמד של MHC המציג אנטיגנים עצמיים אשר מוכר במחלות אוטואימוניות של 'איבר ספציפי'.

קודם לכן שלטה תיאוריה אחרת לפיה הדומיננטיות של השריית ה-AA היא של תאים מציגי אנטיגן ותאי CD4⁺. רק כמה שנים מאוחר יותר, כשגילהר ושותפיו הראו במודל העכבר האנושי הראשון של AA שנגעים של נשירת שיער יכולים להיגרם בתוך העור האנושי המושטל, על ידי העברת תאי CD8⁺ בלבד (ולא על ידי תאי CD4⁺ או על ידי סרום) [237], הפכה התיאוריה של קריסת החיסיון החיסוני של הזקיך לתיאוריה השלטת. מחקרים נוספים ממעבדת גילהר תמכו בהיבטים נוספים של התיאוריה השלטת כיום, כולל ראיות בדבר התמיכה של חלבונים הקשורים למלנוגנזה (melanogenesis), כמועמדים סבירים להוות אנטיגנים עצמיים וכן שציטוקינים כמו IFN- γ יכולים להיות מפעילי AA [238,239]. החלק הארי של המחקר של AA חיזק את מושג קריסת החיסיון החיסוני של הזקיך ואת תפקיד המפתח של תאי CD8⁺ במסלול הביולוגי. למעשה, היה זה רק לאחרונה שהוכח כי MHC I ותאי CD8⁺ די בהם בכדי לגרום נגעים דמוי AA בעכברים, נגעים אשר נוצרים בקושי ללא פירוק מוקדם של החיסיון החיסוני של הזקיך [240].

העובדה שעלול להיגרם נזק גם לציפורניים (שכיח ולעיניים (נדיר) אינה פוסלת את הגדרת המחלה כייחודית לאיבר ובלבד שההתייחסות תהיה למאפיינים דומים, שהם, הימצאות מלנוציטים וחיסיון חיסוני [241,242]. העובדה שנמצאו אנטיגנים שהותקפו עצמית על ידי מערכת החיסון כשנוצרו התנאים לכך, גם באנשים בריאים, הופכת את החיפוש אחריהם ללא רלוונטי ומעלה את הייחודיות של אבדן החיסיון החיסוני כמאפיין למחלה ואת החשיבות לאיתור הפפטידים המוצגים על ידי MHC1 ותאי ה-T אליהם הם מוצגים.

הוויכוח הבלתי נגמר האם AA היא מחלה אוטואימונית חדל, בעיני המחבר, להיות משמעותי מאז מחקרו של גילהר המהווה ציון הדרך. בנוסף השיך הברור של AA עם מחלות אוטואימוניות אחרות הוא ברור לאחר ש- HLA haplotypes נמצא גם במחלות אוטואימוניות אחרות. בתפיסה של המחבר, העובדה שמדובר במחלה אוטואימונית מושתתת על ידי העובדות הבאות:

1. AA ניתן להעביר באופן אדפטיבי עם תאי $CD8^+$ בלבד [236,237,243].
2. AA ניתן לדכא על ידי חיסול תאי $CD8^+$ אלו.
3. דווח על מקרה בו חולה סרטן שקיבל תרומת מח עצם מאחיו שהיה חולה AA חלה אף הוא ב-AA לאחר ההשתלה [77].
4. אכן קיימים מועמדים תוך זקיקיים סבירים לאנטיגן עצמי (למשל melanogenesis הקשורים לחלבונים).

לדעת המחבר, ראיות אלו משכנעות דיין על מנת לקבוע כי מדובר במחלה אוטואימונית.

השאלה שעלתה כעת הייתה, אם החיסיון החיסוני גורם לאי ביטוי MHC1 בתאי הזקיק מדוע תאי NK לא תוקפים תאים אלו? [243]

החוקר Taisuke [244] העלה סברה לפיה תאי זקיק נורמלי בשלב האנגן מדכאים את הביטוי של החלבונים שעל פני ממברנת התא המפעילים תאי NK ($NKG2D^+$), כגון הליגנד MICA (ראה טבלת קיצורים) ($NKG2D$ מבוטאים גם על תת אוכלוסיות תאי T מסוג NK ו- $CD8^+$).

בנוסף, נראה כי תאי זקיק בריאים מפרישים סוכנים המדכאים פונקציות של תאי $NKG2D^+$, כגון MIF (Migration-Inhibitory Factor). במקום זאת, תאי זקיק חולים מבטאים ביתר ובאופן מסיבי MICA ומגבילים פעילות אימונית של MIF [243].

הקונספט המקורי שתאי $NKG2D^+$ (כולל תאי NK) אינם נשלטים ב-AA [243] מתיישבת טוב עם הפרסום המוקדם לגבי הראיה הגנטית שהצביעה על קשר בין MICA ל-AA [181] ונתמכה לבסוף על ידי המחקר הגנטי המקיף (GWAS) של ד"ר אנג'לה כריסטיאנו מאוני' קולומביה. מחקר זה אישר קשר בין AA לחלבונים ממשפחת MICA, בעיקר ULBP3, המפעילים תאים שמבטאים $NKG2D$ [245]. מיד לאחר מכן, ההוכחה הפונקציונלית לחשיבות של תאי $NKG2D^+$ בפתוגנזה של AA סופקה על ידי המודל של העכברים המואנשים [246].

עם זאת, המודל של גילהר מעלה שאלות לגבי החשיבות הגנטית של המחלה לאור העובדה שהמחלה הושרתה בעזרת $IFN-\gamma$ בעור של אדם בריא בעזרת תאים של מערכת החיסון של אנשים בריאים וללא רקע משפחתי של אלופסיה.

באופן גס, ניתן לפרש את המודל של גילהר כך שרוב, אם לא כל הזקיקים בשלב האנגן (גם כאלו של אנשים בריאים) יגיבו לנפילת החיסיון החיסוני שלהם בהרס הזקיקים, על ידי כניסה מוקדמת מדי לשלב הקטגן והתרופפות השיער. כל זאת אם הם יותקפו בכמות עצומה של מקדמי דלקת שטומנים בחובם אותות שגורמים לנפילת החיסיון החיסוני, כגון $IFN-\gamma$.

יתרה מכך, אם ניתן להשרות AA בשיער בריא, על ידי PBMCs (human peripheral blood mononuclear cells) של תורם בריא מועשר בתאי $NKG2D^+$ ו- $CD56^+$ המופעל בעזרת IL-2, נשאלת השאלה האם יש חובה לנוכחות מוקדמת של תאי $CD8^+$?

כמובן שה-PBMCs המוזרק הכיל גם תאי $CD8^+$ שחלקם מזהים אנטיגנים עצמיים המוצגים על ידי MHC1 וזאת לאחר נפילת החיסיון החיסוני. יתכן שהחיסיון החיסוני נפל, לפחות בחלקו, בעקבות ההשתלה וההחלמה ממנה, נפילה שהתגברה עוד יותר לאחר הפעלת ה- $IFN-\gamma$. יש לציין שבכעברי RAG-/- אפילו העברה של תאי $CD4^+$ די בה להשרות קליניקה דומה לזו של AA [247]. לאור האמור נראה כי לפחות בניסויים בחיות, אין חובה בקיום מקדים של תאי $CD8^+$ להשראת המחלה.

לפיכך עולה התהייה האם הסימפטומים של המחלה אינם אלא תגובה טבעית למתקפה של $IFN-\gamma$, מכל מקור שהוא, ולא דווקא מדובר במחלה אחת עם גורם אחד. מבחינה זו AA היא מחלה

אוטואימונית רק באותם מקרים בהם התגובה הנורמלית הזו לא הצליחה להביא להשבת החיסון החיסוני, שכן, במקרים בהם מושב החיסון השיער צומח שוב.

לסיכום, אמנם לא די בנפילת החיסון החיסוני להשראת המחלה. כמו כן, אין רק דרך אחת להפלת החיסון. אולם, אם יש מכנה משותף אחד, מכנה זה מופיע בכל המקרים בהם מוגדרת המחלה והוא שיש נפילה של החיסון החיסוני.

נראה כי בחיפוש אחר נושאים רלוונטיים למחקר לצורך מציאת ריפוי, חשוב מאוד לחפש באופן שיטתי את האנטיגנים העצמיים החמקמקים של AA ולאפיין הן את תאי ה-CD8⁺ האוטוריאקטיביים שמזיהים אותם ואת התאים מסוג CD4⁺ (כולל Tregs) הרלוונטיים, ואולי, תאי מערכת חיסון אחרים כגון תאי הפיטום שהינם בעלי אינטראקציה עם תאי ה-T מסוג CD8⁺ [248-250].

נראה כי יש חשיבות להגדרת המטרות הטיפוליות באותות הקוסטימולטוריים להשבת אותות מרסנים לתאים האוטוריאקטיביים, כגון CTLA4 [245,251-254]. כמו גם לחקר התפקיד של תאי NKG2D⁺, כך ניתן ללמוד כיצד לדכא או להתחרות בליגנדים הנובעים מבפנים המעודדים NKG2D, כגון MICA ו-3ULPB [244,245,181], וכן לנתח באופן מערכתי את התפקיד המתואם של תאים פוטנציאליים לרגולציה של צמיחת שיער תקין וכן את התקלות בפתולוגיה של AA, כגון בהקשר של תאי פיטום ותאי T [248,255,256-258].

כל אלו יעשירו את ידיעותינו ויסייעו לנו להביא לריפוי, אך נראה כי כל אלו מתגמדים לעומת החשיבות הרבה של מציאת הדרך להשבת החיסון החיסוני.

מקריאת כל החומר נראה ש-IFN- γ הוא בעל התפקיד המרכזי בהפלת החיסון החיסוני [259-265]. כמו כן, אם לזיהום ויראלי יש תפקיד כלשהו הרי ש-IFN- γ הינו הציטוקין שהוא מועמד המפתח לתיווך בין הזיהום למחלה (מאחר והזיהום מעלה את רמת ה-IFN- γ) [243].

גם הפפטיד העצבי הידוע בכינוי substance P מסוגל להשרות נפילה של החיסון החיסוני ולהפעיל תאי ה-T מסוג CD8⁺ התוקפים אנטיגנים עצמיים של זקיקי שיער [266-268]. אכן, substance P, התלוי במערכת העצבים, יכול לחשוף את הזקיק למנה נוספת של IFN- γ .

לאור האמור, הפחתת פעילות ה-IFN- γ ו\או substance P על ידי יצירת תחרות לקולטנים שלהם, הם כנראה, דרכי הטיפול המבטיחות ביותר, ללא קשר לדרכים הרבות שמתמזגות כולן לתגובה של הזקיק שאנו מכנים AA.

הדרך השנייה היא מניעה. לשם כך יש לחקות את הדרך בה הזקיק הבריא משמר את החיסון החיסוני, בין היתר בעזרת: IGF-1, TGF β 1, CGRP, aMSH (ראה טבלת קיצורים) ועוד "שומרי חסיונות" שעדיין צריכים להתגלות [259,269].

יש אפילו מרשם שגרתי שהוא מדכא מערכת חיסון. מרשם זה מרשם זה הקרוי FK 506 (tacrolimus) הצליח להשיב את החיסון החיסוני *in-vitro* [259] (העובדה שהוא טרם הוכיח את עצמו *in-vivo* הינה פועל יוצא של בעיה בהולכה שלו לזקיק ובעיה זו צפויה להיפתר).

נקודת מבט חדשנית:**מחקר בנושא אנטיהיסטמינים בחולי AA**

נראה כי גם לאנטי היסטמינים עשוי להיות תפקיד, אשר טרם נחקר, בריפוי של AA. הנחה זו נתמכת בתיאוריה שגם לתאי פיטום יש תפקיד במחלה.

ביפן נערך ניסוי בו השימוש באנטיהיסטמינים מסוג fexofenadine chloride הציגו שיפור משמעותי בהחזרת שיער תוך שנה [270-273].

יתרה מזאת, ניסוי אחר הראה ששימוש באנטיהיסטמין בשם ebastine השיג ריפוי בעכברי C3H/HeJ [274].

דגרגולציה של תאי פיטום בחולי AA, המופעלת על ידי המרכיב P (substance P), יכולה להשרות באופן בלתי תקין את שלב הקטגן של הזקיק בחולים. fexofenadine מדכא את הדגרגולציה של תאי הפיטום, כך שתאי פיטום מהווים את המטרות התרפוטיות של תרופה זו ב-AA [275-278].

רוב הסיכויים שהסיבה שהאנטיהיסטמין הראה ריפוי דווקא בחולים אטופיים עם AA [279] הוא שהאנטיהיסטמין השפיע על הדגרגולציה שקשורה לתאי הפיטום אשר פועלים באטופיה.

בהינתן כל אלו, מוצע לבחון את ההשפעות המרפאות של האנטיהיסטמינים לא רק כתוספת לחולים אטופיים אלא גם לצורך הבנת התפקיד של תאי פיטום ב-AA בכלל.

מכנה משותף לנקודות המבט שהוצגו (ע.ק):

קצת יומרני מצידי לסכם את דעותיהם של כל המומחים ואולם בהינתן העדויות הסותרות הרבות שהוצגו הייתי מציע תיאוריה שתחיל את כולן והיא ש-AA היא תוצאה של נפילת החיסון החיסוני (שהרי בהפלת החיסון הצליחו להשרות את המחלה בעור אדם בחיות ניסוי). על כן המחקר צריך להתמקד בסיבות שגורמות לנפילת החיסון האמור וכמובן איך מקימים אותו מחדש (שהרי המחלה אינה צלקתית והוכח שכשהחיסון חוזר השיער צומח מחדש). לעניות דעתי ישנן סיבות שונות לנפילת החיסון החיסוני (זיהומים ויראליים ואחרים, אנטיגן עצמי שנחשף באקראי וכו') והתוצאה המשותפת של כולם היא העלאת הביטוי של IFN- γ המפיל את החיסון החיסוני ב"מדרון חלקלק".

העובדה שנמצא קשר סטטיסטי בין בעלי פיגמט למחלת ה-AA אך יש גם בעלי שיער לבן שחלו, נובעת אולי מכך שכל האוכלוסייה חשופה לזיהום כטריגר למחלה ואולם בבעלי פיגמנט המחלה שכיחה יותר, שכן, כמו כולם הם חשופים לטריגר החיצוני, אך בנוסף לכל השאר, הם חשופים גם לחשיפה אקראית של אנטיגן עצמי המצוי בתאי המלנוציטיים.

ביבליוגרפיה:

1. *
The Hair Follicle as a Dynamic Miniorgan, Schneider MR1
Schmidt-Ullrich R, Paus R.
Curr Biol. 2009 Feb 10;19(3):R132-42. doi: 10.1016/j.cub.2008.12.005.
2. Paus, R., and Cotsarelis, G. (1999). The biology of hair follicles. N. Engl. J. Med. 341, 491–497.
3. Stenn, K.S., and Paus, R. (2001). Controls of hair follicle cycling. Physiol Rev. 81, 449–494.
4. Cotsarelis, G., and Botchkarev, V.A. (2008). Biology of hair follicles. In Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, K. Wolff, L.A. Goldsmith, S.I. Katz, B.A. Gilchrest, A.S. Paller, and D.J. Leffell, eds. (New York: McGraw Hill), pp. 739–749.
5. Ito, M., Yang, Z., Andl, T., Cui, C., Kim, N., Millar, S.E., and Cotsarelis, G. (2007). Wnt-dependent de novo hair follicle regeneration in adult mouse skin after wounding. Nature 447, 316–320.
6. Schmidt-Ullrich, R., and Paus, R. (2005). Molecular principles of hair follicle induction and morphogenesis. Bioessays 27, 247–261.
7. Fuchs, E. (2007). Scratching the surface of skin development. Nature 445, 834–842.
8. Fuchs, E. (2008). Skin stem cells, rising to the surface. J. Cell Biol. 180, 273–284.
9. Fuchs, E., and Horsley, V. (2008). More than one way to skin. Genes Dev. 22,976–985.
10. Paus, R., and Foitzik, K. (2004). In search of the “hair cycle clock”: a guided tour. Differentiation 72, 489–511.
11. Nakamura, M., Sundberg, J.P., and Paus, R. (2001). Mutant laboratory mice with abnormalities in hair follicle morphogenesis, cycling, and/or structure: annotated tables. Exp. Dermatol. 10, 369–390.
12. Legue, E., and Nicolas, J.F. (2005). Hair follicle renewal: organization of stem cells in the matrix and the role of stereotyped lineages and behaviors. Development 132, 4143–4154.
13. Cotsarelis, G. (2006). Epithelial stem cells: a folliculocentric view. J. Invest Dermatol. 126, 1459–1468.
14. Rendl, M., Lewis, L., and Fuchs, E. (2005). Molecular dissection of mesenchymal-epithelial interactions in the hair follicle. PLoS. Biol. 3, e331.
15. ביולוגיה - האחידות והמגוון של החיים, כרך א עמוד 58
כותבים: ססי סטאר, ראלף טגארט, כריסטין אוורס, ליסה סטאר
הוצאה: האוניברסיטה הפתוחה, מהדורת 2001.
16. Mikkola, M.L. (2007). Genetic basis of skin appendage development. Semin. Cell Dev. Biol. 18, 225–236.

17. Wu, P., Hou, L., Plikus, M., Hughes, M., Scehnet, J., Suksaweang, S., Widelitz, R., Jiang, T.X., and Chuong, C.M. (2004). Evo-Devo of amniote integuments and appendages. *Int. J. Dev. Biol.* 48, 249–270.
18. Wu, G., Deng, Z., Fan, X., Ma, Z., Sun, Y., Ma, D., Wu, J., Shi, J., and Jin, Y. (2008). Odontogenic potential of mesenchymal cells from hair follicle dermal papilla. *Stem Cells Dev.* epub ahead of print.
19. Muller-Rover, S., Handjiski, B., Van, D.V., Eichmuller, S., Foitzik, K., McKay, I.A., Stenn, K.S., and Paus, R. (2001). A comprehensive guide for the accurate classification of murine hair follicles in distinct hair cycle stages. *J. Invest Dermatol.* 117, 3–15.
20. Plikus, M.V., Mayer, J.A., de la, C.D., Baker, R.E., Maini, P.K., Maxson, R., and Chuong, C.M. (2008). Cyclic dermal BMP signalling regulates stem cell activation during hair regeneration. *Nature* 451, 340–344.
21. Lin, K.K., Chudova, D., Hatfield, G.W., Smyth, P., and Andersen, B. (2004). Identification of hair cycle-associated genes from time-course gene expression profile data by using replicate variance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 15955–15960.
22. Hebert, J.M., Rosenquist, T., Gotz, J., and Martin, G.R. (1994). FGF5 as a regulator of the hair growth cycle: evidence from targeted and spontaneous mutations. *Cell* 78, 1017–1025.
23. Tong, X., and Coulombe, P.A. (2006). Keratin 17 modulates hair follicle cycling in a TNFalpha-dependent fashion. *Genes Dev.* 20, 1353–1364.
24. Bikle, D.D., Elalieh, H., Chang, S., Xie, Z., and Sundberg, J.P. (2006). Development and progression of alopecia in the vitamin D receptor null mouse. *J. Cell Physiol.* 207, 340–353.
25. Panteleyev, A.A., Van, D.V., Rosenbach, T., Muller-Rover, S., Sokolov, V.E., and Paus, R. (1998). Towards defining the pathogenesis of the hairless phenotype. *J. Invest. Dermatol.* 110, 902–907.
26. Palmer, H.G., Martinez, D., Carmeliet, G., and Watt, F.M. (2008). The vitamin D receptor is required for mouse hair cycle progression but not for maintenance of the epidermal stem cell compartment. *J. Invest Dermatol.* 128, 2113–2117.
27. Potter, G.B., Beaudoin, G.M., III, DeRenzo, C.L., Zarach, J.M., Chen, S.H., and Thompson, C.C. (2001). The hairless gene mutated in congenital hair loss disorders encodes a novel nuclear receptor corepressor. *Genes Dev.* 15, 2687–2701.
28. Watt, F.M., Estrach, S., and Ambler, C.A. (2008). Epidermal Notch signalling: differentiation, cancer and adhesion. *Curr. Opin. Cell Biol.* 20, 171–179.
29. Ohyama, M., Terunuma, A., Tock, C.L., Radonovich, M.F., Pise-Masison, C.A., Hopping, S.B., Brady, J.N., Udey, M.C., and Vogel, J.C. (2006). Characterization and isolation of stem cell-enriched human hair follicle bulge cells. *J. Clin. Invest* 116, 249–260.
30. Tumber, T., Guasch, G., Greco, V., Blanpain, C., Lowry, W.E., Rendl, M., and

- Fuchs, E. (2004). Defining the epithelial stem cell niche in skin. *Science* 303, 359–363.
31. Morris, R.J., Liu, Y., Marles, L., Yang, Z., Trempus, C., Li, S., Lin, J.S., Sawicki, J.A., and Cotsarelis, G. (2004). Capturing and profiling adult hair follicle stem cells. *Nat. Biotechnol.* 22, 411–417.
 32. Blanpain, C., Lowry, W.E., Geoghegan, A., Polak, L., and Fuchs, E. (2004). Self-renewal, multipotency, and the existence of two cell populations within an epithelial stem cell niche. *Cell* 118, 635–648.
 33. Gat, U., DasGupta, R., Degenstein, L., and Fuchs, E. (1998). De Novo hair follicle morphogenesis and hair tumors in mice expressing a truncated beta-catenin in skin. *Cell* 95, 605–614.
 34. Lo, C.C., Prowse, D.M., and Watt, F.M. (2004). Transient activation of beta-catenin signalling in adult mouse epidermis is sufficient to induce new hair follicles but continuous activation is required to maintain hair follicle tumours. *Development* 131, 1787–1799.
 35. Van Mater, D., Kolligs, F.T., Dlugosz, A.A., and Fearon, E.R. (2003). Transient activation of beta-catenin signaling in cutaneous keratinocytes is sufficient to trigger the active growth phase of the hair cycle in mice. *Genes Dev.* 17, 1219–1224.
 36. Fukumoto, S., Hsieh, C.M., Maemura, K., Layne, M.D., Yet, S.F., Lee, K.H., Matsui, T., Rosenzweig, A., Taylor, W.G., Rubin, J.S., et al. (2001). Akt participation in the Wnt signaling pathway through Dishevelled. *J. Biol. Chem.* 276, 17479–17483.
 37. Nguyen, H., Rendl, M., and Fuchs, E. (2006). Tcf3 governs stem cell features and represses cell fate determination in skin. *Cell* 127, 171–183.
 38. Slominski, A., Wortsman, J., Plonka, P.M., Schallreuter, K.U., Paus, R., and Tobin, D.J. (2005). Hair follicle pigmentation. *J. Invest Dermatol.* 124, 13–21.
 39. Peters, E.M., Tobin, D.J., Botchkareva, N., Maurer, M., and Paus, R. (2002). Migration of melanoblasts into the developing murine hair follicle is accompanied by transient c-Kit expression. *J. Histochem. Cytochem.* 50, 751–766.
 40. Tobin, D.J., Hagen, E., Botchkarev, V.A., and Paus, R. (1998). Do hair bulb melanocytes undergo apoptosis during hair follicle regression (catagen)? *J. Invest. Dermatol.* 111, 941–947.
 41. Nishimura, E.K., Granter, S.R., and Fisher, D.E. (2005). Mechanisms of hair graying: incomplete melanocyte stem cell maintenance in the niche. *Science* 307, 720–724.
 42. Steingrimsson, E., Copeland, N.G., and Jenkins, N.A. (2005). Melanocyte stem cell maintenance and hair graying. *Cell* 121, 9–12.
 43. Botchkareva, N.V., Khlgatian, M., Longley, B.J., Botchkarev, V.A., and Gilchrist, B.A. (2001). SCF/c-kit signaling is required for cyclic regeneration of the hair pigmentation unit. *FASEB J.* 15, 645–658.
 44. Lindner, G., Menrad, A., Gherardi, E., Merlino, G., Welker, P., Handjiski, B., Roloff, B., and Paus, R. (2000). Involvement of hepatocyte growth factor/scatter factor and met receptor signaling in hair follicle morphogenesis

- and cycling. *FASEB J.* 14, 319–332.
45. Weiner, L., Han, R., Scicchitano, B.M., Li, J., Hasegawa, K., Grossi, M., Lee, D., and Brissette, J.L. (2007). Dedicated epithelial recipient cells determine pigmentation patterns. *Cell* 130, 932–942.
 46. Spatz, K.R., Overall, R., Klapp, B.F., Arck, P.C., and Peters, E.M. (2008). Increased melanocyte apoptosis under stress-mediator Substance P—elucidating pathways involved in stress-induced premature graying. *Exp. Dermatol.* 17, 632.
 47. *
What causes alopecia areata?
McElwee KJ, Gilhar A, Tobin DJ, Ramot Y, Sundberg JP, Nakamura M, Bertolini M, Inui S, Tokura Y, King Jr LE, Duque-Estrada B, Tosti A, Keren A, Itami S, Shoenfeld Y, Zlotogorski A and Paus R
Exp Dermatol. 2013 Sep;22(9):609-26. doi: 10.1111/exd.12209
 48. McDonagh AJ, Tazi-Ahnini R. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27:405–409.
 49. Gilhar A, Paus R, Kalish RS. *J Clin Invest.* 2007;117:2019–2027.
 50. Yazdan P. *Semin Cutan Med Surg.* 2012;31:258–266.
 51. Rückert R, Hofmann U, van der Veen C, et al. *J Invest Dermatol.* 1998;111:25–30.
 52. Paus R, et al. *Yale J Biol Med.* 1993;66:541–554.
 53. James J A et al. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18:462–467.
 54. Pender MP. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:189096. Epub 2012 Jan 24.
 55. Skinner RB., Jr *J Invest Dermatol.* 1995;104:3S–4S.
 56. Tosti A. 107. *J Invest Dermatol.* 1996:443.
 57. Garcia-Hernández MJ, et al. *J Invest Dermatol.* 1998;110:185.
 58. McElwee KJ. *J Invest Dermatol.* 1998;110:986–987.
 59. Offidani A. *J Cutan Med Surg.* 2000;4:63–65.
 60. Rodriguez TA, Duvic M. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:137–139.
 61. d'Ovidio R, d'Ovidio F. 130. *Giornale Italiano di Dermatologia.* 1995:295.
 62. Koyama S. *Cytokine.* 2008;43:336–341.
 63. Ercolini AM, Miller SD. *The Clin Exp Immunol.* 2008;155:1–15.
 64. Rückert R, Hofmann U, van der Veen C, et al. *J Invest Dermatol.* 1998;111:25–30. [[PubMed](#)]
 65. Paus R, et al. *Yale J Biol Med.* 1993;66:541–554.
 66. James J A et al. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18:462–467.
 67. Pender MP. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:189096. Epub 2012 Jan 24.
 68. Skinner RB., Jr *J Invest Dermatol.* 1995;104:3S–4S.
 69. Tosti A. 107. *J Invest Dermatol.* 1996:443.
 70. Garcia-Hernández MJ, et al. *J Invest Dermatol.* 1998;110:185.
 71. McElwee KJ. *J Invest Dermatol.* 1998;111:797–803.
 72. McElwee KJ. *Br J Dermatol.* 1999;140:432–437.
 73. McElwee KJ. *Br J Dermatol.* 1996;135:211–217.
 74. Gilhar A. *Arch Dermatol.* 2002;138:916–922.

75. McElwee KJ. *J Invest Dermatol*. 2005;124:947–957.
76. Carroll JM. *J Invest Dermatol*. 2002;119:392–402.
77. Barahmani N. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:1192.
78. Sanli H. *Acta Derm Venereol*. 2004;84:86–87.
79. Kang H. *J Invest Dermatol*. 2010;130:2677–2680.
80. Zoller M. *J Invest Dermatol*. 2002;118:983–992.
81. McElwee KJ. *J Invest Dermatol*. 2002;119:1426–1433.
82. McElwee KJ. *Vet Pathol*. 2003;40:643–650.
83. McElwee KJ. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2003;8:182–187.
84. McElwee KJ, Hoffmann R. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27:410–417.
85. Paus R, et al. *Yale J Biol Med*. 1993;66:541–554. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
86. James J A et al. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18:462–467.
87. Pender MP. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:189096. Epub 2012 Jan 24.
88. Skinner RB., Jr *J Invest Dermatol*. 1995;104:3S–4S.
89. Tosti A. 107. *J Invest Dermatol*. 1996:443.
90. Garcia-Hernández MJ, et al. *J Invest Dermatol*. 1998;110:185.
91. McElwee KJ. *J Invest Dermatol*. 1998;110:986–987.
92. Offidani A. *J Cutan Med Surg*. 2000;4:63–65.
93. Rodriguez TA, Duvic M. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:137–139.
94. McElwee KJ. *Dermatology*. 2005;211:47–53
95. Sanli H. *Acta Derm Venereol*. 2004;84:86–87.
96. Phillips MA. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:S252–S255.
97. Stewart MI, Smoller BR. *J Cutan Pathol*. 1993;20:180–183.
98. Cho M. *South Med J*. 1995;88:489–491.
99. Baranda L. *Acta Derm Venereol*. 2005;85:277–278.
100. Kuhn TS. *Science*. 1962;136:760–764.
101. Theofilopoulos AN. *Immunol Today*. 1995;16:150–159.
102. Theofilopoulos AN. *Immunol Today*. 1995;16:90–98.
103. Goodnow CC. *Nature*. 2005;435:590–597.
104. Goodnow CC. *Cell*. 2007;130:25–35.
105. Paus R. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 1999;4:226–234.
106. Paus R. *Trends Immunol*. 2005;26:32–40.
107. Breitkopf T. *J Invest Dermatol*. 2013;133:1722–1730.
108. Kang H. *J Invest Dermatol*. 2010;130:2677–2680.
109. Zoller M. *J Invest Dermatol*. 2002;118:983–992.
110. McElwee KJ. *J Invest Dermatol*. 2002;119:1426–1433.
111. Gilhar A. *J Invest Dermatol*. 2005;124:288–289.
112. Schroder K. *J Leukoc Biol*. 2004;75:163–189.
113. Hu X, Ivashkiv LB. *Immunity*. 2009;31:539–550.
114. Boehm U. *Annu Rev Immunol*. 1997;15:749–795.
115. Sundberg JP. *J Exp Anim Sci*. 2007;43:265–270.
116. Botchkareva NV. *J Invest Dermatol*. 2006;126:258–264.

117. Weedon D, Strutton G. *Acta Derm Venereol.* 1981;61:335–339.
118. Lindner G. *Am J Pathol.* 1997;151:1601–1617.
119. Eichmuller S. *J Histochem Cytochem.* 1998;46:361–370.
120. Parakkal PF. *J Ultrastruct Res.* 1969;29:210–217.
121. Gilhar A. *J Invest Dermatol.* 2013;133:844–847
122. Nagai H. *Arch Dermatol Res.* 2006;298:131–134.
123. Tobin DJ. *Microsc Res Tech.* 1997;38:443–451.
124. Khoury EL, Price VH. *J Invest Dermatol.* 1995;104(Suppl):24S–25S.
125. Hann SK. *J Dermatol.* 1996;23:100–103.
126. Gilhar A. *J Invest Dermatol.* 2001;117:1357–1362.
127. DiPreta EA. *Cutan Med Surg.* 2000;4:156–160.
128. Becker JC. *J Invest Dermatol.* 1996;107:627–632.
129. Smyth JR, McNeil M. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 1999;4:211–215.
130. Wang E, McElwee KJ. *Dermatol Ther.* 2011;24:337–347.
131. Yousefi M. *Int J Dermatol.* 2006;45:314–315.
132. Radny P. *Dermatology.* 2004;209:249–250.
133. Nakamura M. *Am J Pathol.* 2008;172:650–658. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
134. Skurkovich S. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2005;10:283–284. [[PubMed](#)]
135. Chuong CM. *Exp Dermatol.* 2006;15:547–564. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
136. Alli R. *J Immunol.* 2012;188:477–486.
137. McElwee KJ. *Exp Dermatol.* 1999;8:371–379. [[PubMed](#)]
138. Skinner RB. *J Am Med Assoc.* 1995;273:1419–1420. [[PubMed](#)]
139. Skinner RB. *J Invest Dermatol.* 1995;104(Suppl):3s–4s. [[PubMed](#)]
140. Hernandez MJG. 110. *J Invest Dermatol.* 1998:185. [[PubMed](#)]
141. Tosti A. *J Invest Dermatol.* 1996;107:443. [[PubMed](#)]
142. Jackow C. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:418–425. [[PubMed](#)]
143. Offidani A. *J Cutan Med Surg.* 2000;4:63–65. [[PubMed](#)]
144. McElwee KJ. *J Invest Dermatol.* 1998;110:986–987. [[PubMed](#)]
145. Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia *Arch Dermatol.* 1991;127:688–691. [[PubMed](#)]
146. Podanyi B. *Orv Hetil.* 1998;139:2633–2637. [[PubMed](#)]
147. Paoletti V. *Panminerva Med.* 2002;44:349–352. [[PubMed](#)]
148. Conte A. *G Ital Dermatol Venereol.* 1990;125:85–89. [[PubMed](#)]
149. Italian Group of Epidemiological Studies in Dermatology *G Ital Dermatol Venereol.* 1990;125:563–567. [[PubMed](#)]
150. Jadali Z. *Eur J Dermatol.* 2006;16:94–95. [[PubMed](#)]
151. Wise R. *JAMA.* 1997;278:1176–1178. [[PubMed](#)]
152. Sundberg JP. *Vet Dermatol.* 2009;20:99–104. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
153. Proft T. *Clin Exp Immunol.* 2003;133:299–306. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
154. Gilhar A. *J Invest Dermatol.* 2001;117:1357–1362. [[PubMed](#)]
155. McElwee KJ. *J Invest Dermatol.* 1998;111:797–803. [[PubMed](#)]
156. Silva KA, Sundberg JP. *Comp Med.* in press.
157. McElwee KJ. *Exp Dermatol.* 2003;12:30–36. [[PubMed](#)]
158. Freyschmidt-Paul P. *J Invest Dermatol Sym Proc.* 2003;8:104–108. [[PubMed](#)]

159. Freyschmidt-Paul P. *J Invest Dermatol*. 2002;119:980–982. [[PubMed](#)]
160. Freyschmidt-Paul P. *Br J Dermatol*. 2006;155:515–521. [[PubMed](#)]
161. Nakamura M. *Am J Pathol*. 2008;172:650–658. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
162. McElwee KJ. *Exp Dermatol*. 2001;10:420–429. [[PubMed](#)]
163. McElwee KJ. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 1999;4:202–206. [[PubMed](#)]
164. Tobin DJ. *J Invest Dermatol*. 1997;109:329–333. [[PubMed](#)]
165. Tobin DJ. *Exp Dermatol*. 1998;7:289–297. [[PubMed](#)]
166. Tobin DJ. *Br J Dermatol*. 2003;149:938–950. [[PubMed](#)]
167. Tobin DJ, Olivry T. Spontaneous canine model of alopecia areata. In: Chan LS, editor. *Animal Models of Human Inflammatory Skin Diseases*. CRC Press; Boca Raton: 2004. pp. 469–481.
168. Tobin DJ. *J Invest Dermatol*. 1994;102:721–724. [[PubMed](#)]
169. Tobin DJ. *J Invest Dermatol*. 1995;104:13–14. [[PubMed](#)]
170. Tobin DJ. Alopecia areata is associated with antibodies to hair follicle-specific antigens located predominantly in the proliferative region of hair follicles. In: Vanneste D, Randall V, editors. *Hair Research for the Next Millennium*. Excerpta Medica Int Congress; Amsterdam: 1996. pp. 237–241.
171. Tobin DJ. *Arch Dermatol*. 1997;133:57–61. [[PubMed](#)]
172. Tobin DJ. *J Invest Dermatol*. 1997;108:654.
173. Carroll J. *J Invest Dermatol*. 2002;119:392–402. [[PubMed](#)]
174. Mohan C. *J Clin Invest*. 1998;101:1362–1372. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
175. Sobel ES. *J Immunol*. 1999;162:2415–2421. [[PubMed](#)]
176. Duvic M. *Arch Dermatol*. 1991;127:64–68. [[PubMed](#)]
177. Welsh EA. *Invest Dermatol*. 1994;103:758–763. [[PubMed](#)]
178. Duvic M. *J Invest Dermatol*. 1995;104(Suppl):5s–6s. [[PubMed](#)]
179. deAndrade M. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 1999;4:220–223. [[PubMed](#)]
180. deAndrade M. *J Invest Dermatol*. 2001;117:519.
181. Barahmani N. *J Invest Dermatol*. 2006;126:74–78. [[PubMed](#)]
182. Barahmani N. *J Invest Dermatol*. 2008;128:240–243. [[PubMed](#)]
183. Gilhar A. *J Invest Dermatol*. 2005;124:288–289. [[PubMed](#)]
184. Sundberg JP. *J Exp Anim Sci*. 2007;43:265–270.
185. Poltorak A. *Science*. 1998;282:2085–2088. [[PubMed](#)]
186. Qureshi ST. *J Exp Med*. 1999;189:615–625. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
187. Kakourou T. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21:356–359. [[PubMed](#)]
188. Wasserman D. *Int J Dermatol*. 2007;46:121–131. [[PubMed](#)]
189. Nanova K, et al. Alopecia areata in Israel. Basic science thesis in dermatology. 2007
190. Shellow WV. *Int J Dermatol*. 1992;31:186–189. [[PubMed](#)]
191. de Cid R. *Nat Genet*. 2009;41:211–215. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
192. Nair RP. *Nat Genet*. 2009;41:199–204. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
193. Zhang XJ. *Nat Genet*. 2009;41:205–210. [[PubMed](#)]
194. Tobin DJ. *Arch Dermatol*. 1997;133:57–61. [[PubMed](#)]
195. Gilhar A. *Br J Dermatol*. 1992;126:166–171. [[PubMed](#)]
196. Puavilai S. *Int J Dermatol*. 1994;33:632–633. [[PubMed](#)]
197. Pellicano R. *Dig Dis Sci*. 2004;49:395–398. [[PubMed](#)]
198. Colombe BW. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 1999;4:216–219. [[PubMed](#)]

199. Whiting DA. *Arch Dermatol*. 2003;139:1555–1559. [[PubMed](#)]
200. Tobin DJ. *Microsc Res Tech*. 1997;38:443–451. [[PubMed](#)]
201. Cetin ED. *Am J Dermatopathol*. 2009;31:53–60. [[PubMed](#)]
202. Ramos-Casals M. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:345–364. [[PubMed](#)]
203. Price VH. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:395–402. [[PubMed](#)]
204. Strober BE. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:1082–1084. [[PubMed](#)]
205. Wendling P. *Skin Allergy News*. 2008;39:2.
206. Chaves Y. *Dermatology*. 2008;217:380. [[PubMed](#)]
207. Ferran M. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:479–484. [[PubMed](#)]
208. Zschoche C. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013;11:450–453. [[PubMed](#)]
209. Posten W, Swan J. *Arch Dermatol*. 2005;141:759–760. [[PubMed](#)]
210. Tosti A. *Arch Dermatol*. 2006;142:1653–1654. [[PubMed](#)]
211. Paus R. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2003;8:188–194. [[PubMed](#)]
212. Madani S, Shapiro J. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:549–566. [[PubMed](#)]
213. Petukhova L. *Nature*. 2010;466:113–117. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
214. van der Steen P. *Acta Derm Venereol*. 1992;72:373–375. [[PubMed](#)]
215. Dudda-Subramanya R. *Eur J Dermatol*. 2007;17:367–374. [[PubMed](#)]
216. Duvic M. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2003;8:219–221. [[PubMed](#)]
217. Randall VA. *Lancet*. 2001;358:1922–1924. [[PubMed](#)]
218. Barankin B, Guenther L. *J Cutan Med Surg*. 2001;5:289–293. [[PubMed](#)]
219. Tobin DJ. *J Invest Dermatol*. 1990;94:803–807. [[PubMed](#)]
220. Gilhar A. *J Clin Invest*. 2007;117:2019–2027. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
221. Paus R. *Yale J Biol Med*. 1993;66:541–554. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
222. Christoph T. *Br J Dermatol*. 2000;142:862–873. [[PubMed](#)]
223. Ito T. *Am J Pathol*. 2004;164:623–634. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
224. Gilhar A. *J Clin Invest*. 1998;101:62–67. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
225. Tobin DJ. *J Invest Dermatol*. 1994;102:721–724. [[PubMed](#)]
226. Tobin DJ. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2003;8:176–181. [[PubMed](#)]
227. McElwee KJ. *Exp Dermatol*. 1999;8:371–379. [[PubMed](#)]
228. Tobin DJ, Bystryn J-C. Immunology of alopecia areata. In: Camacho FM, Randall VA, Price V, editors. *Hair and Hair Disorders: Research, Pathology and Management*. Martin Dunitz; London: 2000. pp. 187–201.
229. Tobin DJ, Bystryn JC. *Pigment Cell Res*. 1996;9:304–310. [[PubMed](#)]
230. Leung MC. *J Proteome Res*. 2010;9:5153–5163. [[PubMed](#)]
231. Wang E, McElwee KJ. *Dermatol Ther*. 2011;24:337–347. [[PubMed](#)]
232. Petukhova L. *Nature*. 2010;466:113–117. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
233. Tobin DJ. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2011;24:75–88. [[PubMed](#)]
234. Paus R. *Yale J Biol Med*. 1993;66:541–554. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
235. Houry EL. *J Invest Dermatol*. 1988;90:193–200. [[PubMed](#)]
236. McElwee KJ. *Br J Dermatol*. 1996;135:211–217. [[PubMed](#)]
237. Gilhar A. *J Clin Invest*. 1998;101:62–67. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
238. Gilhar A. *Arch Dermatol*. 2002;138:916–922. [[PubMed](#)]
239. Gilhar A. *J Invest Dermatol*. 2001;117:1357–1362. [[PubMed](#)]
240. Nagai H. *Arch Dermatol Res*. 2006;298:131–134. [[PubMed](#)]
241. Ito T. *J Invest Dermatol*. 2005;125:1139–1148. [[PubMed](#)]

242. Kinori M. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52:4447–4458. [[PubMed](#)]
243. Murphy K. Janeway's Immunobiology. 8th edn. Garland Science; London and New York: 2011.
244. Ito T. J Invest Dermatol. 2008;128:1196–1206. [[PubMed](#)]
245. Petukhova L. Nature. 2010;466:113–117. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
246. Gilhar A. J Invest Dermatol. 2013;133:844–847. [[PubMed](#)]
247. Furmanski AL. J Invest Dermatol. 2013;133:1221–1230. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
248. Bertolini M. Exp Dermatol. 2012;21:477–479. [[PubMed](#)]
249. Stelekati E. Immunity. 2009;31:665–676. [[PubMed](#)]
250. McElwee KJ. J Invest Dermatol. 2002;119:1426–1433. [[PubMed](#)]
251. Megiorni F, et al. Arch Dermatol Res. 2013 [Epub ahead of print]
252. Sundberg JP. J Invest Dermatol. 2011;131:2323–2324. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
253. John KK. J Invest Dermatol. 2011;131:1169–1172. [[PubMed](#)]
254. Zöller M, et al. J Autoimmun. 2004;23:241–256. [[PubMed](#)]
255. Paus R. Br J Dermatol. 1994;130:281–289. [[PubMed](#)]
256. Paus R. Dev Biol. 1994;163:230–240. [[PubMed](#)]
257. D'Ovidio R. G Ital Dermatol Venereol. 1988;123:569–570. [[PubMed](#)]
258. Kloepper JE. J Invest Dermatol. 2013;133:1666–1669. [[PubMed](#)]
259. Ito T. Am J Pathol. 2004;164:623–634. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
260. Freyschmidt-Paul P. Br J Dermatol. 2006;155:515–521. [[PubMed](#)]
261. Gilhar A. J Invest Dermatol. 2005;124:288–289. [[PubMed](#)]
262. Ghoreishi M. Br J Dermatol. 2010;163:57–62. [[PubMed](#)]
263. Skurkovich S. J Investig Dermatol Symp Proc. 2005;10:283–284. [[PubMed](#)]
264. Gilhar A. Clin Immunol. 2003;106:181–187. [[PubMed](#)]
265. Gilhar A. Clin Immunol Immunopathol. 1993;66:120–126. [[PubMed](#)]
266. Peters EM. Am J Pathol. 2007;171:1872–1886. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
267. Siebenhaar F. J Invest Dermatol. 2007;127:1489–1497. [[PubMed](#)]
268. Paus R, Arck P. J Invest Dermatol. 2009;129:1324–1326. [[PubMed](#)]
269. Kinori M. Exp Dermatol. 2012;21:223–226. [[PubMed](#)]
270. Ogawa H. Skin Res. 1994;36:60–68.
271. Ogawa H. Nishinohon J Dermatol. 1995;57:1206–1211.
272. Yoshizawa Y, Kawana S. Jpn J Dermatol. 2005;115:1473–1480.
273. Inui S. J Dermatol. 2007;34:852–854. [[PubMed](#)]
274. Ohyama M. J Dermatol Sci. 2010;58:154–157. [[PubMed](#)]
275. Toyoda M. Br J Dermatol. 2001;144:46–54. [[PubMed](#)]
276. Siebenhaar F. J Invest Dermatol. 2007;127:1489–1497. [[PubMed](#)]
277. Maurer M. Lab Invest. 1997;77:319–332. [[PubMed](#)]
278. Bae S. Prog Med. 2007;27:2123–2126.
279. Inui S. J Dermatol. 2009;36:323–327. [[PubMed](#)]