

毛囊及其相关细胞在纤维化中的作用

王 铎, 丁建科*

西安医学院研工部, 陕西 西安

收稿日期: 2024年1月23日; 录用日期: 2024年2月16日; 发布日期: 2024年2月26日

摘要

毛囊是皮肤中的一种器官, 其中包含着毛发的生长和发育所需的细胞和结构。在纤维化过程中, 毛囊及其相关细胞起着重要的作用。深入了解毛囊与皮肤成纤维细胞的发展可以使我们更接近于开发成纤维细胞定向治疗无疤痕愈合。最近的研究揭示了皮肤内毛囊及其干细胞的异质性和可塑性, 这对皮肤病和组织工程具有重要意义, 如毛囊内的上皮细胞等在纤维化过程中可能会发生增殖和分化, 形成纤维化的结构, 导致毛囊功能受损。但纤维化包括了一系列复杂的生物学反应和细胞因子的参与, 在受伤后机体会释放大量的细胞因子来促进伤口愈合, 其中包括促进纤维化和瘢痕形成的因子。纤维化和瘢痕形成是机体在受伤或炎症过程中修复组织的过程中涉及的重要生理过程。在正常情况下, 这两个过程是相互平衡的, 以确保受伤组织的适当修复和再生。总的来说, 毛囊及其相关细胞在纤维化过程中会参与纤维组织的形成和增生, 导致毛囊功能受损和皮肤症状的出现。因此, 在治疗纤维化相关疾病时, 可以考虑针对毛囊及其相关细胞的调节和干预。在许多纤维化疾病中过表达。它能显著促进成纤维细胞的增殖, 以及细胞外基质(ECM)的产生, 并且改善创面愈合质量。本文综述了毛囊及其干细胞在皮肤、肝、免疫系统疾病(硬皮病)、脊髓神经损伤后和心肌纤维化的表达变化和纤维化作用。

关键词

毛囊, 毛囊干细胞, 纤维化

The Role of Hair Follicles and Their Associated Cells in Fibrosis

Duo Wang, Jianke Ding*

Department of Research and Engineering, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Jan. 23rd, 2024; accepted: Feb. 16th, 2024; published: Feb. 26th, 2024

Abstract

Hair follicles are organs in the skin that contain the cells and structures needed for hair to grow

*通讯作者。

and develop. Hair follicles and their associated cells play an important role in the process of fibrosis. A deeper understanding of the development of hair follicles and skin fibroblasts could bring us closer to developing fibroblast targeted therapies for scar-free healing. Recent studies have revealed the heterogeneity and plasticity of the hair follicle and its stem cells in the skin, which has important implications for skin diseases and tissue engineering, such as the epithelial cells in the hair follicle may proliferate and differentiate during fibrosis, forming fibrotic structures, resulting in impaired hair follicle function. But fibrosis involves a complex set of biological responses and the involvement of cytokines. After injury, the body releases a large number of cytokines to promote wound healing, including factors that promote fibrosis and scarring. Fibrosis and scarring are important physiological processes involved in the body's process of repairing tissue during injury or inflammation. Under normal circumstances, these two processes are balanced against each other to ensure proper repair and regeneration of injured tissue. In general, hair follicles and their associated cells are involved in the formation and proliferation of fibrous tissue during fibrosis, leading to impaired hair follicle function and the appearance of skin symptoms. Therefore, when treating fibrosis-related diseases, regulation and interventions targeting hair follicles and their associated cells can be considered. It is over expressed in many fibrotic diseases. It can significantly promote the proliferation of fibroblasts and the production of ECM, and improve the quality of wound healing. The expression and fibrotic effect of hair follicles and their stem cells in skin, liver, epidemic diseases (scleroderma), spinal cord nerve injury and myocardial fibrosis were reviewed.

Keywords

Hair Follicle, Hair Follicle Stem Cells, Fibrosis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 毛囊单位及其相关细胞

毛囊(hair follicle)是皮肤重要而又复杂的附属器之一, 位于真皮和皮下组织中, 从内向外依次由毛干(hair shaft, HS)、内毛根鞘(inner root sheath, IRS)、外毛根鞘(outer root sheath, ORS)和结缔组织鞘(dermal root sheath, DRS)组成[1]。毛囊是存在于人体大部分表面的小器官。它们存在于真皮中, 与附着的皮脂腺和竖皮利肌一起形成一个称为毛囊皮脂腺单位的表皮结构。毛囊是可再生的最小人体器官, 其最著名的功能是产生毛发。毛囊由多种上皮细胞和间充质细胞类型组成, 在结构上分为最上部漏斗、峡部、以及包括隆凸区域和真皮乳头的下部毛囊。毛囊隆突区的毛囊细胞负责毛囊的不间断更新。首先, 它们分化成高度增殖的基质细胞, 基质细胞进一步分化成干细胞或内根鞘细胞。毛囊调节毛发生长遵循一个独特的生长周期, 包括毛囊的活跃生长期(毛发生长初期)、退行期(毛发生长中期)和休止期(毛发生长终期) [2]。

2. 毛囊干细胞与纤维化的关系

纤维化形成机制

毛囊单位及其干细胞在胚胎发育、代谢紊乱和肿瘤发生、创面愈合中发挥重要作用, 各种纤维化疾病的主要病理特征是组织和器官损伤后细胞外基质(ECM)的过度沉积, 由于瘢痕形成取代了组织实质,

最终导致器质性功能障碍。纤维增殖过程是一组有纺锤形(间充质成纤维细胞样)细胞过度增殖的疾病。它们的范围从增生性瘢痕到肿瘤,如侵袭性纤维瘤病。这些疾病的细胞与伤口愈合增殖阶段的成纤维细胞在细胞学上具有相似性,这表明它们代表了一种长时间的损伤反应。毛囊单位及其干细胞作为一种除参与周期性毛囊再生外,还是皮肤损伤后上皮组织再生的重要细胞来源,参与皮肤以及皮肤附属器的修复具有多向分化能力,可被诱导分化为多种组织相关细胞,创面周围的 HFSCs 能促进创面快速上皮化,分化为上皮细胞修复皮肤屏障。创面的周边和中心部分可能显示出非常不同的炎症/蛋白水解/伤口愈合信号环境,这可能有利于周围移植的 HFS 主要参与更紧迫的伤口修复任务,而不是参与不太重要的毛干形成常规任务[3] [4] [5] [6]。

3. 毛囊及相关干细胞在各种纤维化中的作用

3.1. 皮肤

皮肤伤口愈合包括三个阶段:炎症、增殖和重塑[7]。表皮损伤可以通过周围表皮细胞的延伸来修复,通常没有明显的疤痕形成。然而,当严重的损伤,如烧伤,损伤皮肤真皮层时,增殖的成纤维细胞分泌大量的细胞外基质,导致胶原合成和分解之间的不平衡,最终导致增生性瘢痕和瘢痕疙瘩形成[8]。细胞外基质各成分的变化导致增生性瘢痕的刚度和高度与周围正常皮肤有显著差异。瘢痕挛缩引起的审美影响和功能限制通常会给患者造成巨大的障碍,导致疼痛、瘙痒、抑郁等症状。一些研究人员已经研究发现创面经毛囊移植治疗愈合后,更耐摩擦、组织挛缩不明显,效果优于游离皮片移植[9]。Narushima 等使用人工真皮联合毛囊移植治疗头皮缺损患者,发现创面愈合后仅有少量瘢痕形成[10]。在盘状红斑狼疮(DLE)一种瘢痕疾病,患者(36例盘状病变和10例亚急性病变)的皮肤活检(头皮和身体病变)上。正常的头皮和身体活检标本作为对照。研究细胞毒性炎症细胞浸润程度(CD8+)与干细胞存在的相关性。毛囊干细胞中 CK15 的表达在 DLE 病变中存在差异;在轻度或中度炎症浸润(CD8+)包围时,毛囊膨出区 CK15 表达正常至中度,重度炎症时 CK15 表达弱或不表达。事实上, DLE 的炎症通常涉及到毛囊的膨出区域,研究发现在 CLE 中,瘢痕形成与毛囊隆起区域毛囊干细胞表达减少有关,可能会进一步加深我们对这些疾病瘢痕形成机制的理解[11]。Majid Alam 也发现通过移植毛囊到慢性难以愈合的创面部位可促进创面愈合,并且创面周围的愈合几乎无瘢痕产生愈合质量较高[6]。上海复旦大学杨振临床研究表明,慢性皮肤伤口可以用毛囊移植来治疗。研究试图比较在一个相对较大的患者队列中,在毛囊治疗和分层植皮治疗后的慢性伤口患者的临床结果。研究纳入了 40 例患者,对所有接受毛囊治疗的患者(a组),并对患者(B组)进行薄层皮肤移植进行回顾性分析。分析安全性、愈合时间、皮肤质量(受体部位)、瘢痕形成(供体部位)和术后总体结果。术后第 2、8、12 周分别用摄影法检查伤口部位。在两组患者中,观察到毛囊组的皮肤和疤痕质量明显高于分层皮肤移植组。毛囊治疗的总评分显著高于分层皮肤移植治疗。研究表明,毛囊比裂层皮肤移植可以获得更好的皮肤/疤痕质量和整体临床结果[12] [13]。英国伦敦帝国理工学院生物工程系的 Magdalena Plotczyk 最新研究发现在移植到人类疤痕中的毛囊后收集全层皮肤活检,比较移植前后纤维化组织的形态和转录特征。我们发现毛囊移植引起表皮厚度增加,表皮-真皮交界处交叉增加,真皮细胞密度增加,血管密度增加。I 型胶原纤维的重塑减少了总胶原分数,厚纤维的比例,以及它们的排列。与这些形态学改变一致的是,发现瘢痕细胞因子环境发生了变化,促纤维化因子 TGF β 1、IL13 和 IL-6 长期受到抑制。研究结果表明,新生毛囊可以减轻纤维化表型,为开发再生方法来修复成熟瘢痕提供了新的见解[14]。佩雷尔曼医学院(Perelman School of Medicine)的皮肤科医生乔治·科萨雷利斯(George Cotsarelis)和他的同事试图开发一个小鼠模型,以了解干细胞在毛囊中的作用。长期以来,人们一直认为,当一个成年人的毛囊消失时,它就永远消失了。但此研究小组注意到当他们在一只基因正常的老鼠背上

制造一个大伤口时, 伤口中间的毛发会重新长出来。更奇怪的是, 毛囊周围的皮肤似乎是正常的, 在毛囊下面形成了一层脂肪——这是疤痕组织通常不会出现的[15]。2017年, 由 Cotsarelis 领导的一个团队在小鼠身上显示, 新的毛囊分泌一种名为骨形态发生蛋白(bmp)的生长因子, 可以将成纤维细胞转化为脂肪细胞。人类成纤维细胞似乎也能从成纤维细胞跳跃到脂肪。当研究小组从疤痕疙瘩中提取这样的细胞, 并将它们暴露在 BMP 上, 或者将它们放置在分泌 BMP 的毛囊附近, 它们也会变成脂肪细胞[16]。

毛囊及其相关细胞与皮肤纤维化的通路

毛囊应被认为是治疗慢性皮肤伤口的有效手术技术, 但由于皮肤纤维化过程的复杂性, 国外研究也发现毛囊真皮干细胞中 β -连环蛋白的激活可诱导异位毛发生长(EF)和皮肤纤维化, 毛囊生长发育主要的皮肤信号可能是受 WNT/ β -连环蛋白信号的调控的。真皮和表皮的 WNT/ β -连环蛋白信号通路在胚胎毛囊起始过程中都起着至关重要的作用[17] [18]。在表皮基板形成之前, 消融特定的真皮成纤维细胞中的 WNT/ β -连环蛋白信号会导致基板和毛囊的缺失[18]。初级皮肤 WNT/ β -连环蛋白信号的下游效应是未知的, 它可能是分子的或机械的。对经 β -连环蛋白激活的纯化毛囊真皮鞘(DS)细胞进行基因表达分析, 研究发现 Bmp、Fgf 和 Notch 配体的表达显著增加, 而给予 Bmp、Fgf 或 Notch 信号抑制剂可减弱 EF 和皮肤纤维化的形成[19]。 β -连环蛋白水平如何调节伤口愈合的增殖阶段, 分析了 β -连环蛋白转基因小鼠受伤后 8、14 和 24 天的伤口大小和外观。创面面积的测量显示, 转基因小鼠创面是对照创面的两倍以上。组织学切片显示, 与对照组相比, 稳定的 β 过表达连环蛋白的小鼠伤口细胞高, 含有过量的胶原, 组织学外观让人联想到肥厚性伤口或疤痕疙瘩。在过表达 β -连环蛋白的小鼠伤口中, Ki-67 染色的细胞比例更高, 表明增殖率增加。此外国外有研究发现当培养的 DS 细胞被植入伤口部位时, DS 细胞可以进入伤口真皮层[20]。DS/DP(真皮乳头)细胞可以离开其生态位, 向伤口部位迁移并分化成成纤维细胞[21]。

上述研究结果均表明毛囊移植能促进创面的愈合减少创面愈后的疤痕形成, 但其中相关因子表达异常可导致皮肤纤维化和过度增生。

3.2. 肝

肝纤维化是各种慢性肝病(病毒性肝炎和药物或酒精性或代谢性肝病)的终末期。随着肝损害的增加, 肝实质不断被疤痕组织所取代。肝星状细胞是肝脏中促进肝纤维化的主要细胞类型。它们在生理状态下是静止的, 而损伤的肝细胞在病理条件下分化为高度增殖的肌成纤维细胞并合成大量的胶原和纤维连接蛋白[22] [23]。肝硬化(LC)累及全身多个系统, 患者常死于多器官衰竭。然而, 很少有药物对治疗 LC 有用。毛囊间充质干细胞(HF-MSCs)来源于毛囊的毛乳头和隆突区[24], 是中胚层的多能干细胞, 在再生医学中具有广阔的应用前景。毛囊数量丰富, 容易获取, 对机体损伤极小, 免疫原性低[25]。更重要的是, 它比骨髓间充质干细胞(BM-MSCs)具有更高的增殖能力[26]。此外, 作为 MSC 的一种, HF-MSCs 在体外具有分化和自我更新的特点。它们潜在地分化为肝细胞样细胞(HLCs) [27] [28], 表明 HF-MSCs 在肝病中具有广阔的前景。HF-MSCs 作为一种广泛应用于皮肤创伤修复和整形外科的种子细胞, 由于其增殖能力和多向分化能力, 在 LC 的治疗中显示出广阔的前景。国内学者刘琦研究发现采用四氯化碳(CCl₄)建立 C57BL/6J 小鼠 LC 模型, 通过尾静脉注射 HF-MSCs, 改善了 LC 的肝功能, 改善了 LC 的肝脏病理。可见 PKH67 标记的 HF-MSCs 在损伤肝组织中表达细胞角蛋白 18 (CK18)和白蛋白(ALB)。此外, 与 LC 组相比, HF-MSC 治疗组在体内外 α -SMA 表达均呈下降趋势, 提示 HF-MSC 治疗可抑制肝星状细胞(HSCs)的病理活化。此外, 转化生长因子 β (TGF- β 1)和 TGF- β 1 下游信号分子 P-Smad3 在体内外均升高, 而 HF-MSC 可逆转上述变化。因此得出结论 HF-MSCs 可能通过阻断 TGF- β /Smad 通路, 抑制 HSCs 的病理激活, 从而逆转 LC [29]。

3.3. 神经系统

毛囊内细胞群的多样性为再生医学的应用提供了令人兴奋的细胞来源。它们的低免疫原性、易获得和高效分化都支持探索它们的翻译潜力, 它们产生的材料作为生物相容性再生材料同样有趣。在毛囊等外胚层附属物中, 毛囊角蛋白是为毛发纤维提供强度和弹性的主要成分。与胶原蛋白和纤维连接蛋白相比, 角蛋白的研究还相对不足。然而, 角蛋白提供了独特的性质和好处, 在有巨噬细胞的情况下, 角蛋白可以促进单核巨噬细胞向抗炎的“M2 型”巨噬细胞分化, 而不是促炎的“M1 型”巨噬细胞[30]。这与胶原蛋白形成对比, 胶原蛋白促进单核细胞向 M2 和 M1 巨噬细胞分化。这种有偏分化可能被用作一种缓解脊髓损伤后反应性星形胶质细胞瘢痕的方法[31]。在脊髓损伤后, 星形胶质细胞产生硫酸软骨素蛋白多糖(CSPGs), 其作用是抑制进一步的细胞损伤。“M1 型”巨噬细胞释放的炎症细胞因子可导致反应性星形胶质细胞产生过多的 CSPG, 阻碍有效恢复。在一个体外的星形胶质细胞变性模型中, 生长在角蛋白膜上的单核细胞培养基抑制了星形胶质细胞变性的过程[30]。因此, 毛囊的角化蛋白可以通过靶向和增强 M2 巨噬细胞作用于星形胶质细胞来抑制脊髓损伤后星型胶质细胞瘢痕形成。

3.4. 心脏

心力衰竭是西方国家主要的死亡原因。它通常由急性冠状动脉事件引起, 如心肌梗死, 可导致数十亿心肌细胞死亡[33] [34]。急性心肌梗死后的心功能障碍是晚期心力衰竭的主要原因。传统的药物治疗依赖于快速再灌注和预防重复性的适应不良通路。郑大一附院 Deliang Shen 等人发现将人毛发来源的角蛋白制成水凝胶生物材料注射到建立的老鼠心梗模型心脏中, 不会加剧 MI 后心脏的炎症。与对照组相比, 角蛋白生物材料注射动物在 8 周后表现出心功能的保留并且减轻了心肌梗死(MI)后不良的心室重构, 取材染色发现梗死(瘢痕)壁更厚, 瘢痕大小也更小。这些影响是显著的[32]。组织蛋白印迹分析显示注射角蛋白的心脏中有益因子其中有骨形态发生蛋白 4 (BMP4)、转化生长因子- β (TGF- β)和神经生长因子(NGF)上调。从羊毛和人类毛发中提取的角蛋白生物材料已被证明具有活性的细胞结合基序, 如 LDV 和 EDS 结合残基, 能够支持细胞附着和运动[35] [36]。这些特性创造了一个良好的 3D 基质, 允许细胞浸润、附着、增殖和分化。这些生长因子和细胞因子残留在角蛋白支架中可能有利于心脏修复, 减轻心肌细胞的瘢痕形成。以往的研究强调这些因子在介导组织再生(包括心脏再生)中发挥关键作用, 但其在心脏再生方面的潜在用途还有待测试。

3.5. 其他

越来越多的证据表明, 某些癌症, 如白血病, 鳞状细胞癌, 是由带有基因突变的体细胞干细胞引起的[37] [38]。毛囊干细胞(HFSCs)经历周期性的静止和激活, 可能是皮肤鳞状细胞癌(SCC)的起源。PTEN 是一种肿瘤抑制基因, 在以皮肤乳头状瘤病和皮肤肢端角化症为特征的 Cowden 病等遗传性癌症综合征中经常发生突变。此外, 角质形成细胞特异性 PTEN 缺乏症(K5-PTEN-/mices)的小鼠表现出表皮增生和自发性肿瘤形成。Haiyan Chen 等研究者发现 PTEN 若突变在 HFSCs, 如 LGR5 + HFSCs 中对鳞状细胞癌(SCC)有促进作用。Lgr5+细胞中 Pten 缺失可诱导 Akt/ β -catenin 信号转导, 随后 SCCs 可由这些启动的 Lgr5+干细胞培养而成[39]。雄激素性脱发(AGA)是最常见的脱发疾病, kaitaoli 等人研究发现其机制可能隆突部位纤维化引起干细胞功能障碍, 抑制毛发生长, 最终导致 HF 小型化。发现与纤维化相关的基因在 AGA 影响的 HF 的隆突部位过表达, 导致 HF 小型化纤维化标志物 vimentin、fibronectin、Hsp47 和 S100A4 表达逐渐上调, 提示膨出剂的纤维化与 AGA 影响的 HF 小型化呈正相关。总之, 此研究提出了一个关于 AGA 发病机制的新见解[40]。

4. 总结

虽然部分实验证明毛囊单位及其干细胞对纤维化有一定的抑制作用目前, 毛囊真皮源性干细胞在创面愈合方面改善创面愈合质量, 减少瘢痕形成, 其作为种子细胞在组织工程皮肤构建也具有很大的前景。但在肝脏, 心肌其他部位的纤维化研究尚浅其具体机制仍然需要进一步研究。毛囊干细胞在瘢痕及纤维化的研究虽取得了一定进展, 但是大多数研究仍处于动物实验阶段, 转化为临床应用仍是一个难题有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] 柯欢. 神经肽 P 物质对小鼠毛囊周期影响的研究[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建医科大学, 2015.
- [2] Wynn, T.A. and Ramalingam, T.R. (2012) Mechanisms of Fibrosis: Therapeutic Translation for Fibrotic Disease. *Nature Medicine*, **18**, 1028-1040. <https://doi.org/10.1038/nm.2807>
- [3] Jahoda, C.A. and Reynolds, A.J. (2001) Hair Follicle Dermal Sheath Cells: Unsung Participants in Wound Healing. *The Lancet (London, England)*, **358**, 1445-1448. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06532-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06532-1)
- [4] Zhou, Z., Zhao, Q., Zhao, J., et al. (2021) Research Progress of Hair Follicle and Related Stem Cells in Scar-Free Wound Healing. *Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery*, **35**, 241-245.
- [5] Cheon, S.S., Cheah, A.Y., Turley, S., et al. (2002) Beta-Catenin Stabilization Dysregulates Mesenchymal Cell Proliferation, Motility, and Invasiveness and Causes Aggressive Fibromatosis and Hyperplastic Cutaneous Wounds. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **99**, 6973-6978. <https://doi.org/10.1073/pnas.102657399>
- [6] Alam, M., Cooley, J., Plotczyk, M., et al. (2019) Distinct Patterns of Hair Graft Survival after Transplantation into 2 Nonhealing Ulcers: Is Location Everything? *Dermatologic Surgery*, **45**, 557-565. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001748>
- [7] Goverman, J., He, W., Martello, G., et al. (2019) The Presence of Scarring and Associated Morbidity in the Burn Model System National Database. *Annals of Plastic Surgery*, **82**, S162-S168. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000001826>
- [8] Nguyen, A.T.M., Chamberlain, K. and Holland, A.J.A. (2021) Paediatric Chemical Burns: A Clinical Review. *European Journal of Pediatrics*, **180**, 1359-1369. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03905-z>
- [9] 刘家祺, 何安琪, 杨燕文, 等. 毛囊单位移植在皮肤创面修复中的应用[J]. 中国美容医学, 2018, 27(2): 15-18.
- [10] Narushima, M., Mihara, M., Yamamoto, Y., et al. (2011) Hair Transplantation for Reconstruction of Scalp Defects Using Artificial Dermis. *Dermatologic Surgery*, **37**, 1348-1350. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2011.02025.x>
- [11] Al-Refu, K., Edward, S., Ingham, E., et al. (2009) Expression of Hair Follicle Stem Cells Detected by Cytokeratin 15 Stain: Implications for Pathogenesis of the Scarring Process in Cutaneous Lupus Erythematosus. *British Journal of Dermatology*, **160**, 1188-1196. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09074.x>
- [12] Yang, Z., Liu, J., Zhu, N., et al. (2015) Comparison between Hair Follicles and Split-Thickness Skin Grafts in Cutaneous Wound Repair. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **8**, 15822-15827.
- [13] Budamakuntla, L., Loganathan, E., Sarvajnamurthy, S.A., et al. (2017) Follicular Unit Grafting in Chronic Nonhealing Leg Ulcers: A Clinical Study. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, **10**, 200-206. https://doi.org/10.4103/JCAS.JCAS_38_17
- [14] Plotczyk, M., Jiménez, F., Limbu, S., et al. (2023) Anagen Hair Follicles Transplanted into Mature Human Scars Remodel Fibrotic Tissue. *NPJ Regenerative Medicine*, **8**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1038/s41536-022-00270-3>
- [15] Ito, M., Yang, Z., Andl, T., et al. (2007) Wnt-Dependent De Novo Hair Follicle Regeneration in Adult Mouse Skin after Wounding. *Nature*, **447**, 316-320. <https://doi.org/10.1038/nature05766>
- [16] Plikus, M.V., Guerrero-Juarez, C.F., Ito, M., et al. (2017) Regeneration of Fat Cells from Myofibroblasts during Wound Healing. *Science (New York, NY)*, **355**, 748-752. <https://doi.org/10.1126/science.aai8792>
- [17] Tsai, S.Y., Sennett, R., Rezza, A., et al. (2014) Wnt/Beta-Catenin Signaling in Dermal Condensates Is Required for Hair Follicle Formation. *Dev Biol*, **385**(2), 179-88. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2013.11.023>
- [18] Chen, D., Jarrell, A., Guo, C., et al. (2012) Dermal Beta-Catenin Activity in Response to Epidermal Wnt Ligands Is Required for Fibroblast Proliferation and Hair Follicle Initiation. *Development*, **139**, 1522-1533. <https://doi.org/10.1242/dev.076463>
- [19] Tao, Y., Yang, Q., Wang, L., et al. (2019) Beta-Catenin Activation in Hair Follicle Dermal Stem Cells Induces Ectopic

- Hair Outgrowth and Skin Fibrosis. *Journal of Molecular Cell Biology*, **11**, 26-38. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjy032>
- [20] Gharzi, A., Reynolds, A.J. and Jahoda, C.A. (2003) Plasticity of Hair Follicle Dermal Cells in Wound Healing and Induction. *Experimental Dermatology*, **12**, 126-136. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0625.2003.00106.x>
- [21] Biernaskie, J., Paris, M., Morozova, O., et al. (2009) SKPs Derive from Hair Follicle Precursors and Exhibit Properties of Adult Dermal Stem Cells. *Cell Stem Cell*, **5**, 610-623. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2009.10.019>
- [22] Gines, P., Krag, A., Abraldes, J.G., et al. (2021) Liver Cirrhosis. *The Lancet (London, England)*, **398**, 1359-1376. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01374-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01374-X)
- [23] Liu, J., Hu, X., Chen, J., et al. (2017) Pericentral Hepatocytes Produce Insulin-Like Growth Factor-2 to Promote Liver Regeneration during Selected Injuries in Mice. *Hepatology (Baltimore, Md)*, **66**, 2002-2015. <https://doi.org/10.1002/hep.29340>
- [24] Cotsarelis, G. (2006) Epithelial Stem Cells: A Folliculocentric View. *Journal of Investigative Dermatology*, **126**, 1459-1468. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700376>
- [25] Li, P., Liu, F., Wu, C., et al. (2015) Feasibility of Human Hair Follicle-Derived Mesenchymal Stem Cells/CultiSpher((R))-G Constructs in Regenerative Medicine. *Cell and Tissue Research*, **362**, 69-86. <https://doi.org/10.1007/s00441-015-2182-z>
- [26] Bajpai, V.K., Mistriotis, P. and Andreadis, S.T. (2012) Clonal Multipotency and Effect of Long-Term *in Vitro* Expansion on Differentiation Potential of Human Hair Follicle Derived Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cell Research*, **8**, 74-84. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2011.07.003>
- [27] Xu, Z., He, X., Shi, X., et al. (2018) Analysis of Differentially Expressed Genes among Human Hair Follicle-Derived iPSCs, Induced Hepatocyte-Like Cells, and Primary Hepatocytes. *Stem Cell Research & Therapy*, **9**, Article No. 211. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0940-z>
- [28] Shi, X., Lv, S., He, X., et al. (2016) Differentiation of Hepatocytes from Induced Pluripotent Stem Cells Derived from Human Hair Follicle Mesenchymal Stem Cells. *Cell and Tissue Research*, **366**, 89-99. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2399-5>
- [29] Liu, Q., Lv, C., Jiang, Y., et al. (2022) From Hair to Liver: Emerging Application of Hair Follicle Mesenchymal Stem Cell Transplantation Reverses Liver Cirrhosis by Blocking the TGF-Beta/Smad Signaling Pathway to Inhibit Pathological HSC Activation. *PeerJ*, **10**, e12872. <https://doi.org/10.7717/peerj.12872>
- [30] Fearing, B.V. and Van Dyke, M.E. (2016) Activation of Astrocytes *in Vitro* by Macrophages Polarized with Keratin Biomaterial Treatment. *Open Journal of Regenerative Medicine*, **5**, 1-13. <https://doi.org/10.4236/ojrm.2016.51001>
- [31] Kiani, M.T., Higgins, C.A. and Almquist, B.D. (2018) The Hair Follicle: An Underutilized Source of Cells and Materials for Regenerative Medicine. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, **4**, 1193-1207. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.7b00072>
- [32] Shen, D., Wang, X., Zhang, L., et al. (2011) The Amelioration of Cardiac Dysfunction after Myocardial Infarction by the Injection of Keratin Biomaterials Derived from Human Hair. *Biomaterials*, **32**, 9290-9299. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.08.057>
- [33] Laflamme, M.A. and Murry, C.E. (2005) Regenerating the Heart. *Nature Biotechnology*, **23**, 845-856. <https://doi.org/10.1038/nbt1117>
- [34] Christman, K.L. and Lee, R.J. (2006) Biomaterials for the Treatment of Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, **48**, 907-913. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.06.005>
- [35] Tachibana, A., Furuta, Y., Takeshima, H., et al. (2002) Fabrication of Wool Keratin Sponge Scaffolds for Long-Term Cell Cultivation. *Journal of Biotechnology*, **93**, 165-170. [https://doi.org/10.1016/S0168-1656\(01\)00395-9](https://doi.org/10.1016/S0168-1656(01)00395-9)
- [36] Shavandi, A., Silva, T.H., Bekhit, A.A., et al. (2017) Keratin: Dissolution, Extraction and Biomedical Application. *Biomaterials Science*, **5**, 1699-1735. <https://doi.org/10.1039/C7BM00411G>
- [37] Reya, T., Morrison, S.J., Clarke, M.F., et al. (2001) Stem Cells, Cancer, and Cancer Stem Cells. *Nature*, **414**, 105-111. <https://doi.org/10.1038/35102167>
- [38] Bonnet, D. and Dick, J.E. (1997) Human Acute Myeloid Leukemia Is Organized as a Hierarchy That Originates from a Primitive Hematopoietic Cell. *Nature Medicine*, **3**, 730-737. <https://doi.org/10.1038/nm0797-730>
- [39] Chen, H., Wang, X., Chen, Y., et al. (2019) Pten Loss in Lgr5(+) Hair Follicle Stem Cells Promotes SCC Development. *Theranostics*, **9**, 8321-8331. <https://doi.org/10.7150/thno.35467>
- [40] Li, K., Liu, F., Sun, Y., et al. (2022) Association of Fibrosis in the Bulge Portion with Hair Follicle Miniaturization in Androgenetic Alopecia. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **86**, 213-215. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.01.078>