T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ

BİTİRME TEZİ

SAÇ DÖKÜLMESİNDE EPİGENETİK MODİFİKASYONLAR VE BİYOKİMYASAL MEKANİZMALAR

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

FARUK ÇAĞLAR
0701210140

DANIŞMAN
[DR. ÖĞR. ÜYESİ Gözde HASBAL ÇELİKOK]

[HAZİRAN, 2026]

İSTANBUL

ÖNSÖZ

Eczacılık Fakültesi'nde geçirdiğim eğitim hayatım boyunca edindiğim bilgi, deneyim ve değerli anılar, bu bitirme tezini yazma sürecine kadar uzanan önemli bir yolculuğun parçası olmuştur. Bu süreci başarıyla tamamlayabilmemde katkısı olan birçok değerli isme teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmam boyunca bilgi ve deneyimiyle bana yol gösteren, her zaman destekleyici yaklaşımı ve kıymetli yönlendirmeleriyle sürece büyük katkı sağlayan danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Gözde HASBAL ÇELİKOK'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Kendisiyle çalışmak benim için büyük bir şans olmuştur.

Bu süreçte yanımda olan, moral ve motivasyon kaynağım olan değerli arkadaşlarıma da teşekkür ederim. Zor zamanlarda gösterdikleri anlayış ve verdikleri destek benim için çok kıymetlidir.

Hayatım boyunca her koşulda yanımda olan, sevgileri, fedakârlıkları ve sonsuz destekleriyle bugünlere gelmemi sağlayan aileme en derin şükranlarımı sunuyorum. Onların varlığı ve inancı, benim en büyük gücüm olmuştur.

Bu çalışmanın meslek hayatımda sağlam bir temel oluşturmasını temenni eder, katkı sağlayan herkese tekrar teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ..... ii

İÇİNDEKİLER iii

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ iv

ÖZET v

ABSTRACT vi

1. GİRİŞ 1

2. GENEL KISIMLAR 3

2.1. Saç Folikülünün Biyokimyasal Yapısı 3

2.1.1. Dermal Papilla Ve Hücresel İletişim 4

2.1.2. Keratinizasyon Ve Yapısal Proteinler 5

2.1.3. Saç Folikülü Döngüsü Ve Biyokimyasal Düzenleme 7

2.1.4. Oksidatif Stres Ve Biyokimyasal Denge 9

2.2. Epigenetik Modifikasyonlar Ve Mekanizmalari 10

2.2.1. Dna Metilasyonu 11

2.2.2. Histon Modifikasyonlari 12

2.2.3. MikroRNA'lar (MiRNA'lar) 14

2.2.4. Epigenetik Mekanizmalarin Etkileşimi 15

2.3. Saç Dökülmesinde Epigenetik Düzenlemeler 18

2.3.1. Androgenetik Alopeside Epigenetik Değişimler 19

2.3.2. Wnt/β-Katenin Sinyal Yolu Ve Saç Folikülü Düzenlenmesi.....21

2.3.3. Tgf-β Sinyal Yolu Ve Saç Folikülü Regresyonu 24

2.3.4. Oksidatif Stres Ve Epigenetik Değişimler 26

2.3.5. Epigenetik Bozulmalar Ve Klinik Bulgular 29

2.4. Epigenetik Biyobelirteçler Ve Klinik Bulgular 30

2.4.1. Saç Dökülmesinde Epigenetik Biyobelirteçler 32

2.4.2 Tanısal Yaklaşımlar……34

2.4.3 Klinik Çalışmalar Ve Bulgular……36

2.5 Terapötik Yaklaşimlar Ve Gelecek Perspektifleri……38

2.5.1 Epigenetik Hedefli Tedavi Yaklaşımları……..39

2.5.2 MikroRNA Tabanli Tedavi Stratejileri……..40

2.5.3 Gelecek Araştırma Perspektifleri……42

5. TARTIŞMA VE SONUÇ 44

KAYNAKLAR 46

ÖZGEÇMİŞ 50

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AA:	Alopesi Areata
APC:	Adenomatöz Polipozis Koli
AGA:	Androgenetik Alopesi
ATP:	Adenozin Trifosfat
AR:	Androjen Reseptör
DHT:	Dihidrotestosteron
DKK-1:	Dickkopf-1
DNA:	Deoksiribonükleik Asit
DNMT:	DNA Metiltransferaz
FGF:	Fibroblast Büyüme Faktörü
Fz:	Frizzled
GSK-3β:	Glikojen Sentaz Kinaz-3β
HDAC :	Histon Deasetilaz
HAT:	Histon Asetiltransferaz
IGF-1:	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
LEF:	Lenfoid Güçlendirici Faktör
LRP5/6:	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Reseptör İlişkili Protein 5/6
miRNA:	MikroRNA
mRNA :	Mesajcı RNA
ncRNA:	Kodlamayan RNA
RNA:	Ribonükleik Asit
ROS:	Reaktif Oksijen Türleri
TCF:	T-Hücre Faktörü
TGF-β:	Transforme Edici Büyüme Faktörü-β

VEGF:	Endotel Büyüme Faktörü
Wnt:	Wingless/Integrated
Shh:	Sonic hedgehog

ÖZET

ÇAĞLAR, F. (2026). Saç dökülmesinde epigenetik modifikasyonlar ve biyokimyasal mekanizmalar. İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı. Bitirme Tezi. İstanbul.

Saç dökülmesi, farklı moleküler ve hücresel mekanizmaların rol oynadığı yaygın bir dermatolojik problemdir. Özellikle androgenetik alopesi ve alopesi areata gibi saç dökülmesi tipleri, bireylerin yaşam kalitesini etkileyen önemli klinik tablolar arasında yer almaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, saç folikülü biyolojisinin yalnızca genetik ve hormonal faktörlerle değil, aynı zamanda epigenetik mekanizmalar ile de düzenlendiğini göstermektedir. Bu tez çalışmasında saç folikülünün biyokimyasal yapısı, saç büyüme döngüsü ve saç dökülmesinin moleküler temelleri incelenmiştir. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve miRNA'ların saç folikülü üzerindeki etkileri değerlendirilmiş; özellikle Wnt/β-katenin sinyal yolunun saç folikülü gelişimi ve rejenerasyonundaki rolü ele alınmıştır. Bunun yanında saç dökülmesinde kullanılan klinik, laboratuvar ve moleküler tanı yöntemleri ile güncel terapötik yaklaşımlar değerlendirilmiştir. Epigenetik düzenlemelerin saç folikülü kök hücre aktivitesi, hücresel proliferasyon ve saç döngüsünün düzenlenmesinde önemli rol oynadığı görülmektedir. Ayrıca epigenetik biyobelirteçler ve miRNA tabanlı mekanizmaların, gelecekte hem tanısal hem de terapötik açıdan önemli potansiyel taşıdığı düşünülmektedir. Sonuç olarak saç dökülmesinin moleküler altyapısının daha iyi anlaşılması, hedefe yönelik ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Özellikle epigenetik temelli yaklaşımların ilerleyen yıllarda saç dökülmesinin tanı ve tedavisinde önemli bir yer edinmesi beklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Androgenetik alopesi, Epigenetik, Wnt/β-katenin sinyal yolu, MikroRNA tabanlı tedavi, Saç folikülü

ABSTRACT

ÇAĞLAR, F. (2026). Epigenetic Modifications and Biochemical Mechanisms in Hair Loss. Istanbul University, Faculty of Pharmacy, Department of Biochemistry. Final Thesis. Istanbul.

Hair loss is a common dermatological condition involving various molecular and cellular mechanisms. In particular, types of hair loss such as androgenetic alopecia and alopecia areata are among the important clinical conditions that negatively affect individuals' quality of life. Recent studies have demonstrated that hair follicle biology is regulated not only by genetic and hormonal factors but also by epigenetic mechanisms. In this thesis, the biochemical structure of the hair follicle, the hair growth cycle, and the molecular basis of hair loss were examined. The effects of DNA methylation, histone modifications, and microRNAs on the hair follicle were evaluated, with particular emphasis on the role of the Wnt/β-catenin signaling pathway in hair follicle development and regeneration. In addition, clinical, laboratory, and molecular diagnostic methods used in hair loss, as well as current therapeutic approaches, were reviewed. Epigenetic regulations appear to play an important role in hair follicle stem cell activity, cellular proliferation, and regulation of the hair cycle. Furthermore, epigenetic biomarkers and microRNA-based mechanisms are considered to have significant potential for both diagnostic and therapeutic applications in the future. In conclusion, a better understanding of the molecular basis of hair loss may contribute to the development of targeted and personalized treatment strategies. In particular, epigenetic-based approaches are expected to play an important role in the diagnosis and treatment of hair loss in the coming years.

Key Words: Androgenetic alopecia, epigenetics, Wnt/β-catenin signaling pathway, microRNA-based therapy, hair follicle.

1. GİRİŞ

Saç, evrimsel süreçte memeli organizmalarında termoregülasyonun sağlanması, mekanik hasarlara karşı koruma bariyeri oluşturulması ve sosyal/seksüel iletişim mekanizmaları açısından hayati biyolojik fonksiyonlara sahip epidermal bir yapıdır. İnsan morfolojisinde ise saçın estetik görünüm, kimlik ve özgüven üzerindeki belirgin psikososyal etkisi nedeniyle, saçın yapısında veya yoğunluğunda meydana gelen bozulmalar sadece kozmetik bir kaygı oluşturmakla kalmaz; bireylerin yaşam kalitesini derinden sarsan ve anksiyete, depresyon gibi psikolojik tablolara yol açan yaygın bir sağlık sorunu olarak kabul edilir (Trüeb, 2015). Biyokimyasal ve histolojik açıdan incelendiğinde saç folikülü; multidisipliner bir araştırma modeli sunan, yüksek proliferatif ve rejeneratif kapasiteye sahip, kendi kendine yetebilen dinamik bir mini-organdır. Bu mini-organ, insan yaşamı boyunca senkronize ve tekrarlayan döngüsel fazlardan geçer. Söz konusu kıl folikülü döngüsü; keratinositlerin aktif olarak bölündüğü ve saç milinin sentezlendiği anajen (büyüme) evresi, foliküler hücrelerin programlı hücre ölümüne (apoptoz) uğrayarak geri çekildiği katajen (regresyon) evresi ve folikülün metabolik olarak relatif bir sessizliğe gömüldüğü telojen (dinlenme) evrelerinden oluşmaktadır (Paus ve Cotsarelis, 1999). Saç folikülünün bu hassas homeostatik döngüsü; dermal papilla hücreleri ile epidermal kök hücre havuzu arasındaki sürekli moleküler sinyal alışverişleri, spesifik büyüme faktörleri, steroid hormonlar, pro/anti-enflamatuar sitokinler ve hücre içi sinyal transdüksiyon mekanizmaları tarafından milimetrik bir düzen içinde kontrol edilir (Stenn ve Paus, 2001). Geleneksel dermatolojik yaklaşımlarda, özellikle androjenetik alopesi (AGA) gibi sık karşılaşılan saç dökülmesi türlerinin patogenezinde genetik yatkınlık ve başta dihidrotestosteron (DHT) olmak üzere androjen reseptör duyarlılığı birincil odak noktası olarak kabul edilmiştir. Ancak güncel klinik veriler, sadece genetik polimorfizmlerin ve hormonal varyasyonların, saç dökülmesinin hastalar arasında gösterdiği geniş klinik heterojenliği, başlangıç yaşındaki farklılıkları ve tedaviye verilen yanıtsızlığı tek başına açıklamakta yetersiz kaldığını göstermektedir (Ellis ve diğ., 2002). Bu eksiklik, genetik dizilimde kalıcı bir mutasyon meydana gelmeksizin, gen ekspresyon profillerinin çevresel etmenlere duyarlı bir şekilde modüle edilmesini sağlayan epigenetik mekanizmalara olan ilgiyi zirveye taşımıştır. Epigenetik düzenlemeler, hücresel hafızanın ve kimliğin korunmasında, kromatindeki transkripsiyonel erişilebilirliğin ayarlanmasında ve dokuya özgü gen ekspresyon paternlerinin dinamik olarak sürdürülmesinde anahtar bir rol oynamaktadır (Jaenisch ve Bird, 2003).

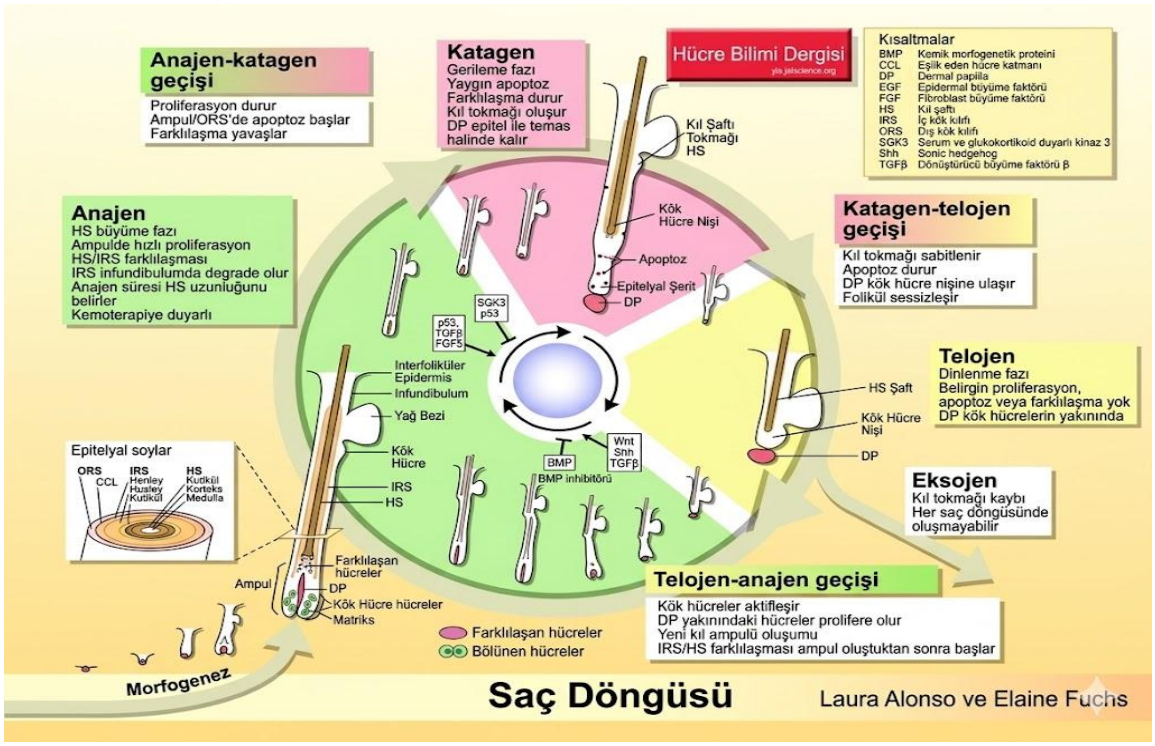
Son yıllarda moleküler biyoloji düzeyinde yapılan kapsamlı çalışmalar; saç folikülü bulge (şişkinlik) bölgesinde lokalize olan multipotent saç folikülü kök hücrelerinin (HFSC) aktivasyonu, proliferasyonu ve farklılaşma (diferansiyasyon) süreçlerinin tamamen epigenetik bir kontrol ağı altında yönetildiğini kanıtlamıştır. Genomik düzeydeki DNA metilasyon paternlerindeki sapmalar, nükleozom yapısını şekillendiren histon modifikasyonları (özellikle asetilasyon ve metilasyon dengesi) ve post-transkripsiyonel düzeyde post-mRNA kararlılığını denetleyen miRNA ekspresyonlarındaki düzensizlikler; saç folikülünün progresif olarak küçülmesine yani minyatürizasyona yol açmaktadır. Bu epigenetik kaynaklı disfonksiyonlar, anajen fazın erkenden sonlandırılarak folikülün hızla katajen-telojen geçişine zorlanması sürecini moleküler olarak tetikler (Botchkarev ve Fessing, 2018; Yang ve diğ., 2020). Ayrıca foliküler mikroçevrede biriken reaktif oksijen türlerinin (ROS) neden olduğu kronik oksidatif stres, mikro-enflamatuar süreçler ve sistemik/ lokal hormonal değişiklikler; DNA metiltransferazlar (DNMT'ler) ve histon deasetilazlar (HDAC'lar) gibi epigenetik modifikatör enzimlerin ekspresyonunu doğrudan bozarak hücresel yaşlanmayı ve saç dökülmesi kaskadını dramatik bir şekilde hızlandırmaktadır (Trüeb, 2015).

2. GENEL KISIMLAR

2.1 Saç Folikülünün Biyokimyasal Yapısı

Saç folikülü, epidermis ve dermisin karşılıklı etkileşimi sonucunda oluşan, yaşam boyunca tekrarlayan büyüme ve regresyon döngülerine sahip oldukça dinamik bir mini-organdır. Embriyonik gelişim sürecinde ektodermal ve mezodermal kökenli hücrelerin koordineli etkileşimi ile meydana gelmekte olup, bu hücresel iletişim erişkin dönemde de saç folikülü homeostazının sürdürülmesinde kritik rol oynamaktadır (Paus ve Cotsarelis, 1999). Saç folikülü anatomik olarak infundibulum, isthmus ve inferior segment olmak üzere üç ana bölümden oluşmaktadır. Bu bölümler içerisinde özellikle inferior segment, saç büyümesinden sorumlu biyolojik aktivitelerin yoğun olarak gerçekleştiği bölge olup, saç matriksi ve dermal papillayı içermektedir. Dermal papilla; büyüme faktörleri, sitokinler ve çeşitli sinyal moleküllerinin salgılanmasında görev alan aktif bir mezenkimal yapı olarak saç folikülünün biyokimyasal düzenlenmesinde merkezi öneme sahiptir. Özellikle hücresel proliferasyon, diferansiyasyon ve saç siklusunun düzenlenmesinde etkili olan moleküler sinyal yolaklarının koordinasyonunda önemli görev üstlenmektedir (Millar, 2002).

Saç folikülünde meydana gelen biyokimyasal süreçler; keratinizasyon, hücresel enerji metabolizması, oksidatif denge ve çeşitli sinyal iletim mekanizmaları aracılığıyla düzenlenmektedir. Bu biyokimyasal mekanizmaların koordineli şekilde sürdürülmesi saç folikülünün yapısal bütünlüğü ve büyüme döngüsünün devamlılığı açısından önem taşımaktadır. Özellikle oksidatif stres, inflamatuvar süreçler ve hücresel sinyal yolaklarında meydana gelen değişikliklerin saç dökülmesi patogenezinde etkili olduğu bildirilmektedir (Peters ve diğ., 2006; Trüeb, 2015). Saç folikülünün büyüme döngüsü ile anajen, katajen ve telojen fazlar arasındaki geçiş mekanizmaları Şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1: Saç folikülünün büyüme döngüsü ve saç siklus fazları (Müller-Röver ve diğ., 2001; Millar, 2002; Lavker ve diğ., 2003)

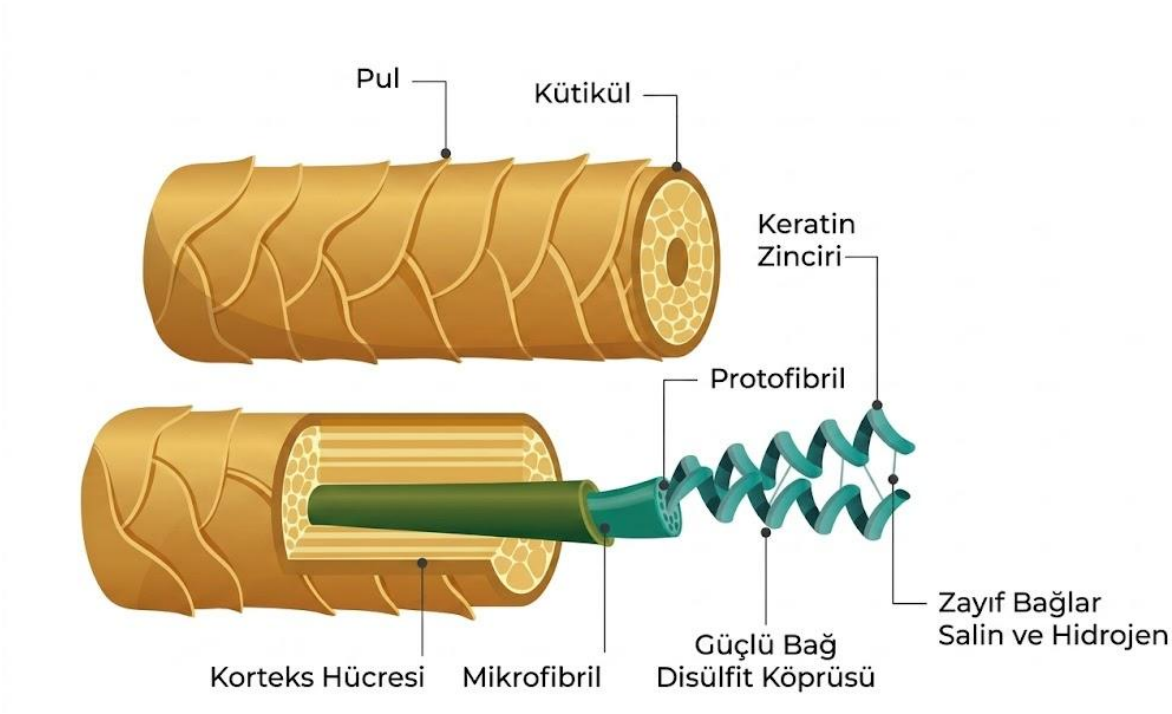
2.1.1 Dermal Papilla ve Hücresel İletişim

Dermal papilla hücreleri, saç matriksi keratinositlerinin proliferasyonu ve diferansiyasyonunu kontrol eden çok sayıda büyüme faktörü ve sitokin salgılar. Bu hücreler tarafından salınan insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve fibroblast büyüme faktörleri (FGF), anajen fazın sürdürülmesinde önemli rol oynar (Philpott ve diğ., 1994; Yano ve diğ., 2001). Dermal papilla ile saç matriksi arasındaki bu parakrin iletişim, saç folikülünün büyüme döngüsünün biyokimyasal temelini oluşturur. Dermal papillanın hacmi ve hücre sayısındaki azalma, saç folikülünün minyatürizasyonu ile ilişkilidir ve androjenetik alopeside belirgin olarak gözlenir (Messenger, 1993). Bununla birlikte dermal papilla hücreleri yalnızca büyüme faktörleri aracılığıyla değil, aynı zamanda hücre dışı matriks bileşenleri ve mekanik sinyaller yoluyla da saç folikülü mikroçevresini düzenlemektedir. Kollajen, proteoglikanlar ve laminin gibi ekstrasellüler matriks bileşenleri, dermal papilla ile epitel hücreleri arasındaki yapısal bütünlüğün korunmasına katkı sağlarken, bu yapıların organizasyonu hücresel sinyal iletim verimliliğini de doğrudan etkilemektedir (Hardy, 1992; Jahoda ve Reynolds, 2001).

Ayrıca dermal papillada meydana gelen sinyal değişikliklerinin yalnızca lokal etkilerle sınırlı kalmayıp saç folikülünün genel siklus dinamiklerini de belirlediği gösterilmiştir (Paus ve Cotsarelis, 1999). Bu nedenle dermal papilla, saç büyümesinin hem biyokimyasal hem de biyofiziksel düzenleyicisi olarak kabul edilmektedir ve folikülün yapısal yeniden programlanmasında merkezi bir rol üstlenmektedir (Stenn ve Paus, 2001).

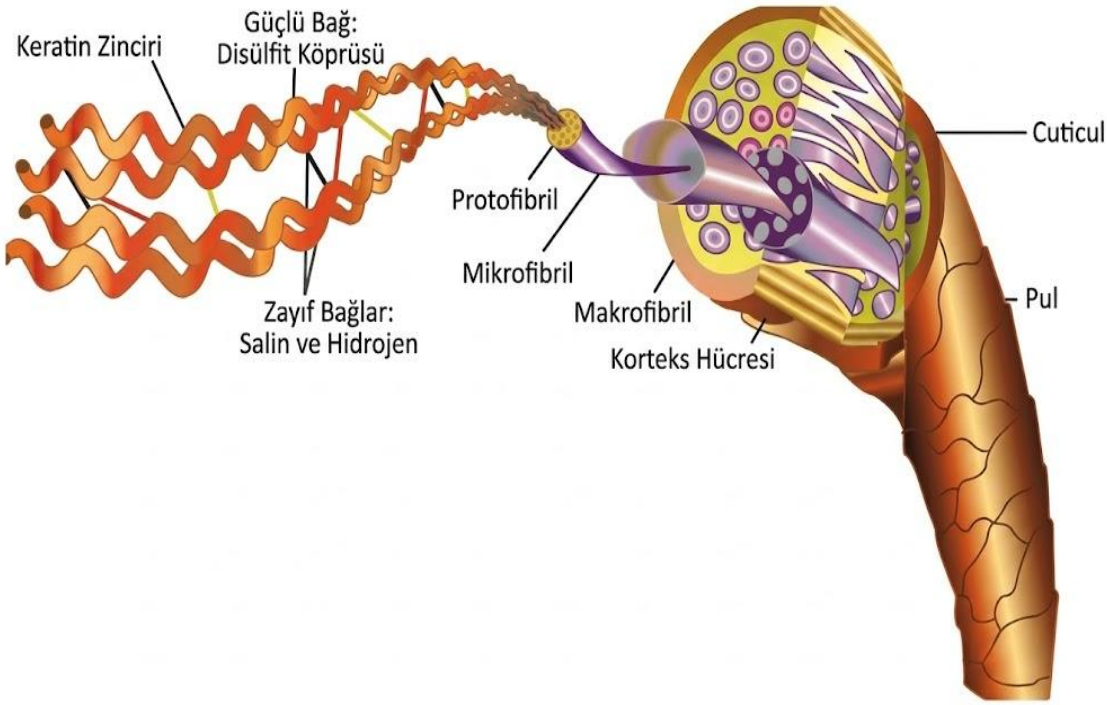
2.1.2 Keratinizasyon ve Yapısal Proteinler

Saç şaftının temel yapısal bileşeni, yüksek oranda sülfür içeren sert keratin proteinleridir. Tip I ve Tip II keratinler, saç korteksinde heterodimer yapılar oluşturarak saç lifinin mekanik dayanıklılığı, elastikiyeti ve bütünlüğünün sağlanmasında görev almaktadır. Keratinizasyon süreci, saç matriksinde başlayan ve keratinositlerin terminal diferansiyasyonu ile sonuçlanan oldukça düzenli ve kontrollü bir biyokimyasal olaylar zinciridir (Rogers, 2004). Saç şaftının keratin yapısı ile keratin fibrillerinin organizasyonu Şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2: Saç şaftının keratin yapısı ve keratin fibrillerinin organizasyonu (Powell ve Rogers, 1997; Rogers, 2004)

Keratin proteinlerine ek olarak keratin ilişkili proteinler (KAP'ler), disülfit bağları aracılığıyla keratin lifleri arasında çapraz bağlanmayı sağlayarak saç telinin fiziksel özelliklerinin belirlenmesinde kritik rol oynamaktadır. Bu çapraz bağlanma derecesi saçın kalınlığı, sertliği ve mekanik direnci üzerinde doğrudan etkilidir. Dolayısıyla keratinizasyon süreci yalnızca yapısal protein sentezi değil, aynı zamanda hücresel diferansiyasyonun sıkı şekilde düzenlendiği kompleks bir biyokimyasal program olarak değerlendirilmektedir (Powell ve Rogers, 1997; Rogers, 2004). Keratin ara filamentleri ve KAP proteinlerinin korteks hücresi içindeki bu mikrofibriller organizasyonu Şekil 2.3'te gösterilmiştir.

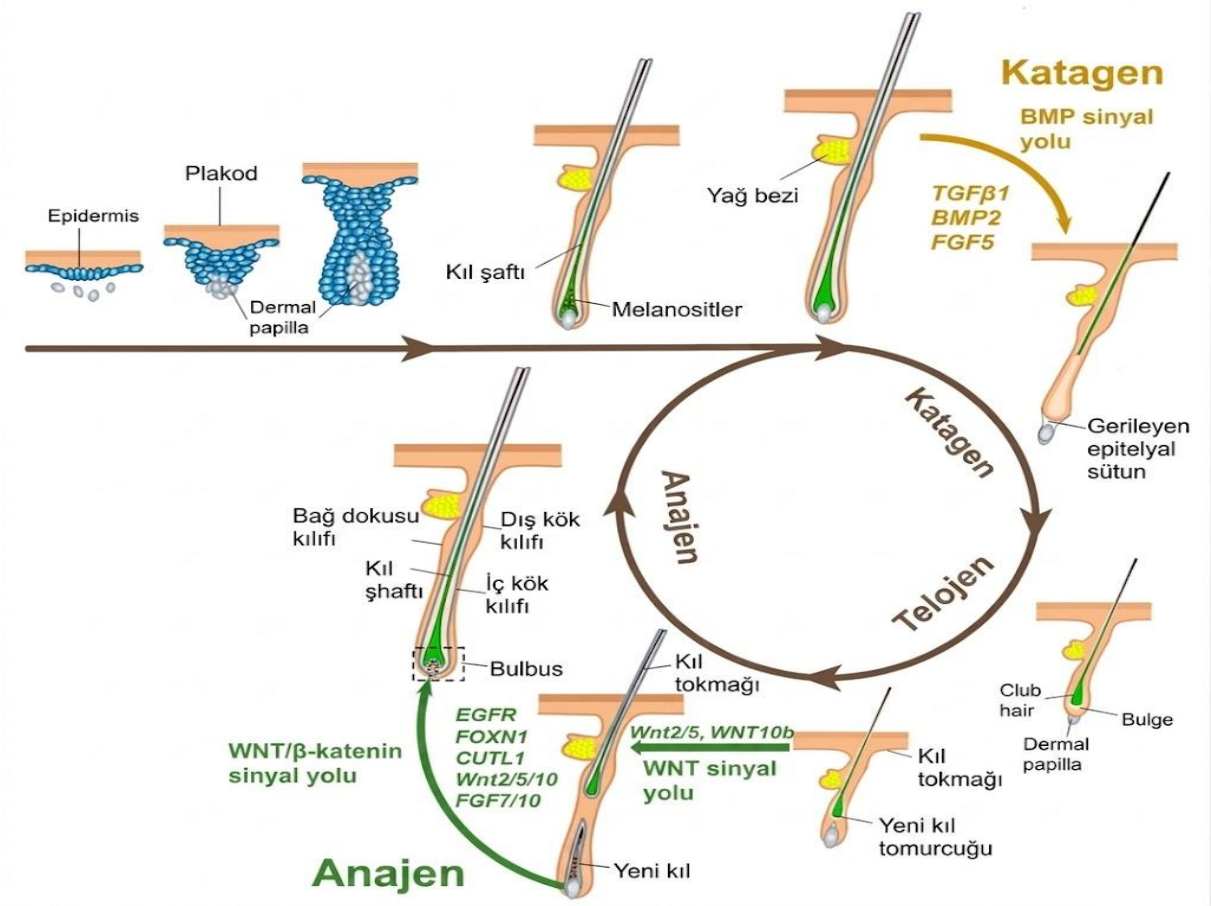


Şekil 2.3: Keratin ara filamentleri ve KAP proteinlerinin korteks hücresi içindeki mikrofibriller (Rogers, 2004; Langbein ve Schweizer, 2005)

Ayrıca keratin ve KAP genlerinin ekspresyonunun transkripsiyonel düzenlenmenin yanı sıra epigenetik mekanizmalar tarafından da kontrol edildiği gösterilmiştir. DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları gibi epigenetik süreçler, keratinosit diferansiyasyonunu ve saç şaftı oluşumunu etkileyerek saç yapısının biyokimyasal özelliklerinin şekillenmesinde rol oynamaktadır (Langbein ve Schweizer, 2005).

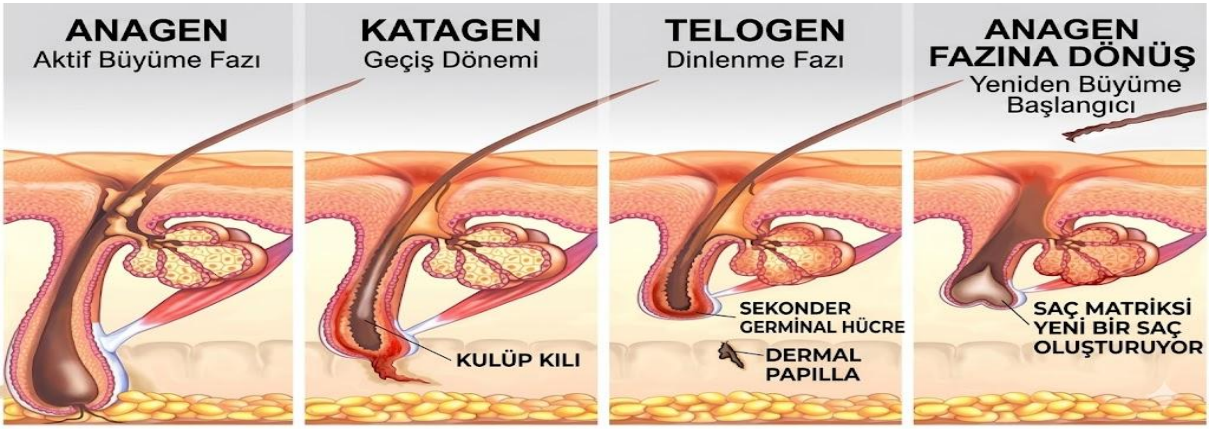
2.1.3 Saç Folikülü Döngüsü ve Biyokimyasal Düzenleme

Saç folikülü döngüsü; anajen, katajen ve telojen olmak üzere üç temel fazdan oluşan, yüksek derecede düzenlenmiş biyolojik bir süreçtir. Bu döngünün sürekliliği; hücresel proliferasyon, diferansiyasyon, apoptoz ve enerji metabolizması gibi çok sayıda biyokimyasal olayın koordineli şekilde düzenlenmesine bağlıdır. Anajen faz, saç folikülünün aktif büyüme evresini temsil etmekte olup bu dönemde hücresel proliferasyon, DNA replikasyonu ve protein sentezi en yüksek düzeydedir. Artmış metabolik aktivite nedeniyle keratinositlerde mitokondriyal enerji üretimi ve biyosentetik süreçler yoğun olarak gerçekleşmektedir. Bu süreçte Wnt/β-katenin sinyal yolu, saç folikülü aktivasyonunun ve anajen fazın başlatılmasının temel düzenleyicilerinden biri olarak görev yapmaktadır (Alonso ve Fuchs, 2006). Saç folikülünün anajen, katajen ve telojen fazları arasındaki bu morfolojik dönüşüm ile döngüsel evreleri Şekil 2.4'te gösterilmiştir.



Şekil 2.4: Saç folikülünün anajen, katajen ve telojen fazları arasındaki morfolojik dönüşüm ile döngüsel evreler (Botchkarev ve diğ., 2001; Alonso ve Fuchs, 2006)

Katajen faz, saç folikülünün regresyon evresi olup bu dönemde programlanmış hücre ölümü (apoptoz) baskın hale gelmektedir. Bu süreçte transforme edici büyüme faktörü-β (TGF-β) sinyal yolu ile Fas/Fas ligand aracılı apoptotik mekanizmalar aktif rol oynayarak folikülün gerilemesini sağlamaktadır (Botchkarev ve diğ., 2001). Buna bağlı olarak hücresel metabolik aktivite azalmakta, folikül yapısında küçülme meydana gelmekte ve anajen fazdan telojen faza geçiş gerçekleşmektedir. Telojen faz ise metabolik aktivitenin belirgin şekilde azaldığı ve saç folikülünün relatif bir dinlenme dönemine girdiği evredir. Bununla birlikte bu faz yalnızca pasif bir süreç olmayıp, bir sonraki anajen fazın başlatılması için gerekli biyokimyasal ve hücresel hazırlıkların gerçekleştiği dinamik bir dönem olarak kabul edilmektedir. Bu süreçte hücresel sinyal iletimi ve kök hücre aktivasyonu yeniden düzenlenmektedir. Saç folikülü döngüsünün düzenlenmesi yalnızca genetik programlara bağlı olmayıp, epigenetik mekanizmalar tarafından da kontrol edilmektedir. Özellikle saç matriksi ve folikül kök hücrelerinde meydana gelen kromatin yeniden düzenlenmesi, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları gibi epigenetik değişiklikler; anajen fazın başlatılma zamanlaması, hücresel proliferasyon kapasitesi ve saç folikülü siklusunun yeniden aktive edilmesinde belirleyici rol oynamaktadır (Lien ve diğ., 2011). Ayrıca epigenetik mekanizmaların oksidatif stres ve hücresel sinyal yolakları ile etkileşim içerisinde olduğu ve saç dökülmesinin patogenezine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Zhang ve diğ., 2020). Saç folikülü siklusunun moleküler evreleri ve fazlar arası morfolojik geçiş dinamiği Şekil 2.5'te gösterilmiştir.



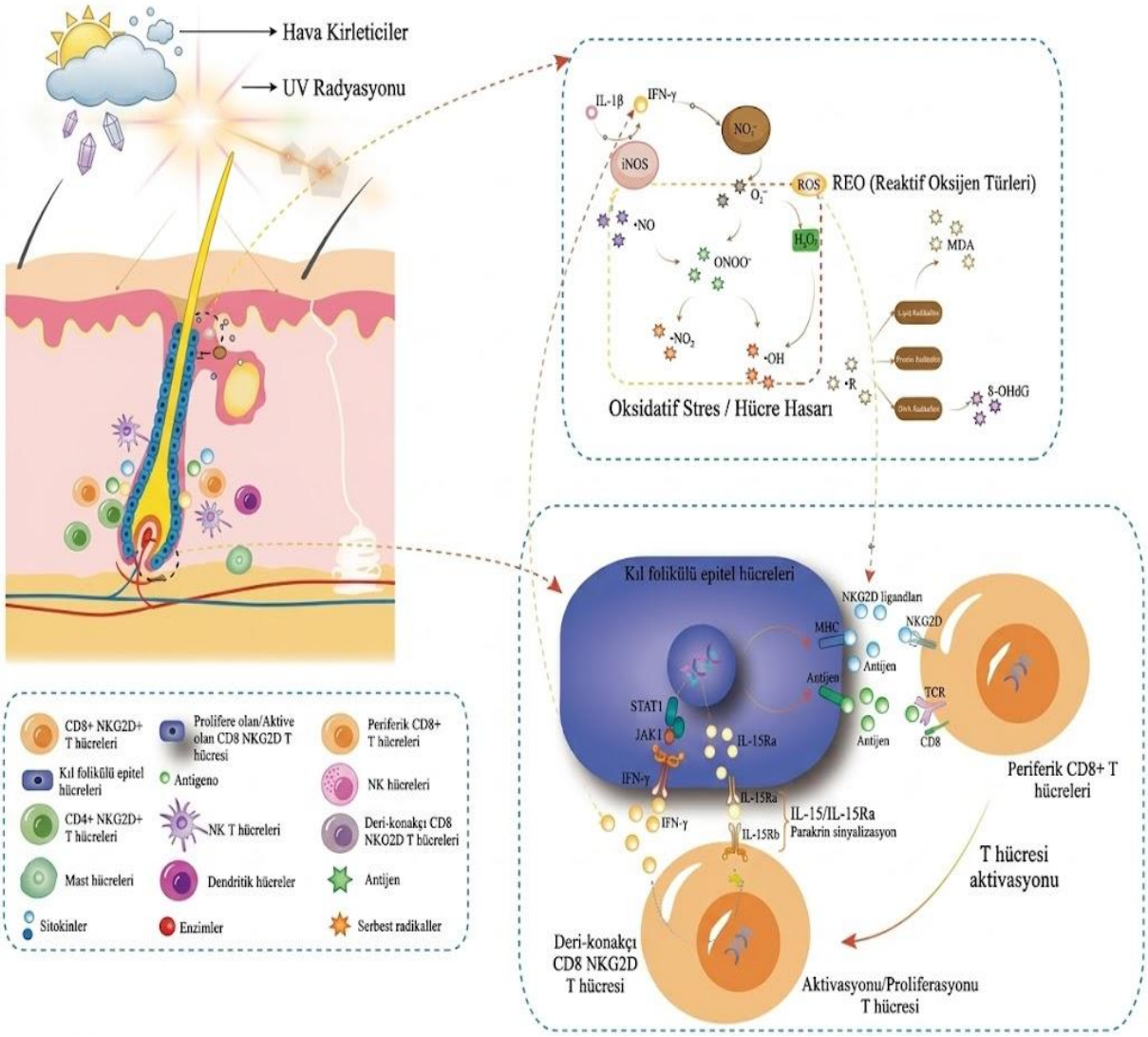
Şekil 2.5: Saç folikülü siklusunun moleküler evreleri ve fazlar arası geçiş (Paus ve Cotsarelis, 1999)

2.1.4 Oksidatif Stres ve Biyokimyasal Denge

Saç folikülü, yüksek metabolik aktiviteye sahip olması ve sürekli hücresel proliferasyon gerektirmesi nedeniyle oksidatif strese oldukça duyarlı bir yapıdır. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimi, hücresel proteinler, lipitler ve DNA üzerinde oksidatif hasara yol açarak keratinosit proliferasyonunu baskılamakta ve saç büyüme döngüsünü olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle saç folikülünde oksidatif stres ile antioksidan savunma sistemleri arasında dengeli bir biyokimyasal homeostazın korunması, folikülün normal fonksiyonunun sürdürülmesi açısından kritik öneme sahiptir (Trüeb, 2015).

Oksidatif stresin artışı yalnızca hücresel hasar ile sınırlı kalmayıp, aynı zamanda epigenetik düzenleyiciler üzerinde de etkili olmaktadır. Artan ROS düzeylerinin DNA metilasyon paternlerinde değişikliklere, histon modifikasyonlarında düzensizliklere ve kromatin yapısında yeniden düzenlenmelere yol açabileceği gösterilmiştir. Bu epigenetik değişiklikler, saç folikülü kök hücrelerinin proliferasyon ve diferansiyasyon kapasitesini etkileyerek folikülün yaşlanma sürecini hızlandırmakta ve saç dökülmesinin ilerlemesine katkıda bulunmaktadır (Prie ve diğ., 2016; Botchkarev ve Fessing, 2018).

Bu bağlamda oksidatif stres, yalnızca biyokimyasal düzeyde hücresel hasara neden olan bir süreç değil, aynı zamanda epigenetik mekanizmalar üzerinden saç folikülü homeostazını bozan ve saç dökülmesinin patogenezinde merkezi rol oynayan önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir (Trüeb, 2015; Botchkarev ve Fessing, 2018). Oksidatif stres kaynaklı reaktif oksijen türlerinin hücresel hasar mekanizmaları ve sinyal yolakları üzerindeki inhibitör etkileri Şekil 2.6'da gösterilmiştir.



Şekil 2.6: Oksidatif stres kaynaklı hücresel hasar mekanizmaları (Trüeb, 2015; Prie ve diğ., 2016)

2.2 Epigenetik Modifikasyonlar ve Mekanizmaları

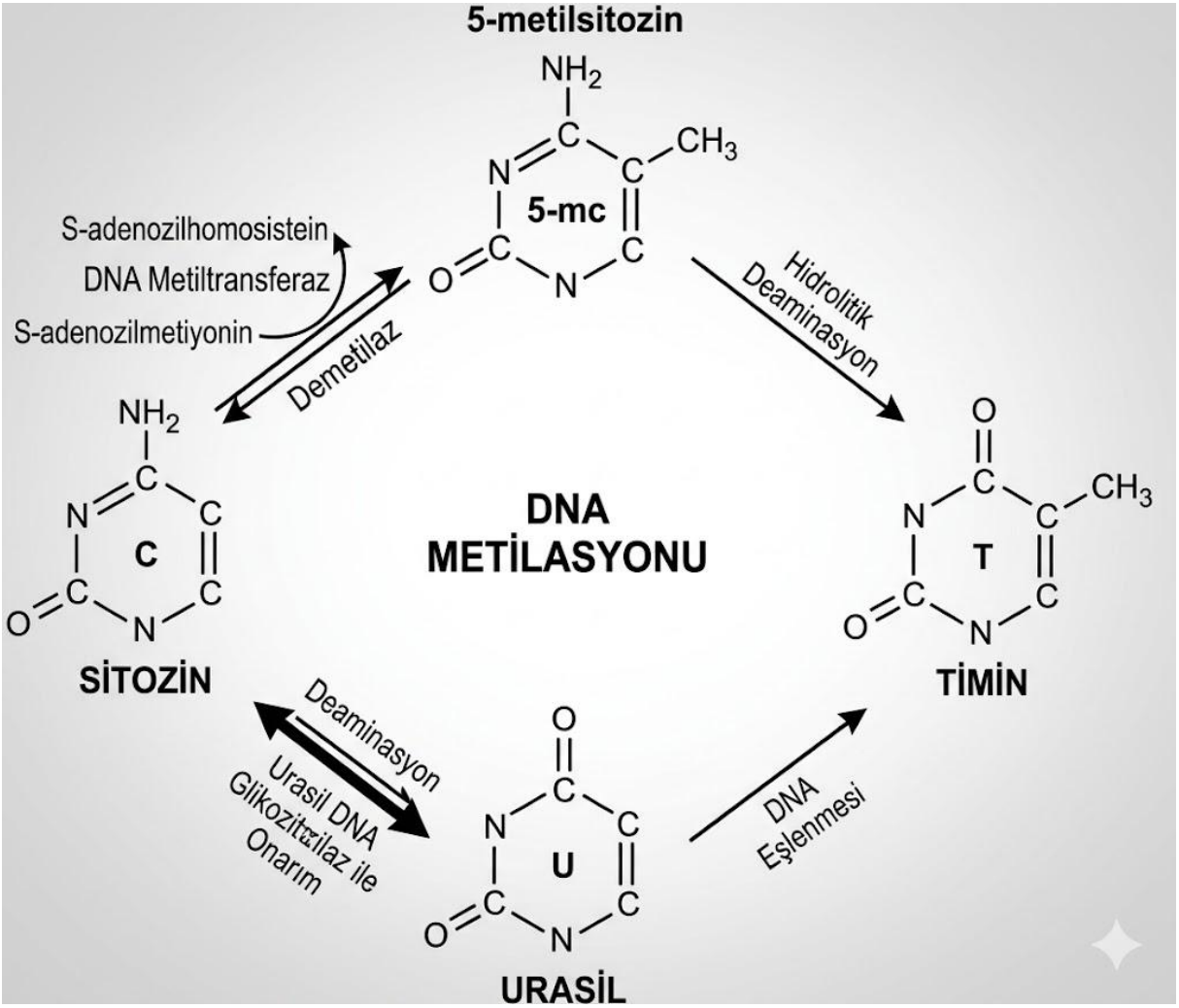
Epigenetik modifikasyonlar, DNA dizisinde herhangi bir değişiklik oluşturmaksızın gen ekspresyonunun düzenlenmesini sağlayan kalıtsal ancak geri dönüşümlü mekanizmalardır. Hücre kimliğinin korunması, dokuya özgü gen ekspresyon paternlerinin sürdürülmesi ve çevresel uyaranlara adaptasyon büyük ölçüde epigenetik düzenlemeler aracılığıyla sağlanmaktadır (Jaenisch ve Bird, 2003; Allis ve Jenuwein, 2016). Saç folikülü gibi sürekli yenilenme ve siklik büyüme gösteren dokularda ise bu mekanizmalar, hücresel

proliferasyon, diferansiyasyon ve kök hücre aktivitesinin hassas şekilde kontrol edilmesinde kritik rol oynamaktadır (Botchkarev ve Fessing, 2018).

Saç folikülünün dinamik yapısı dikkate alındığında, epigenetik düzenlemeler yalnızca hücresel kimliğin korunmasında değil, aynı zamanda saç büyüme döngüsünün farklı fazları arasında geçişlerin düzenlenmesinde de önemli bir kontrol noktası oluşturmaktadır. Bu nedenle epigenetik mekanizmaların saç biyolojisi üzerindeki etkilerinin anlaşılması, saç dökülmesinin moleküler patogenezinin aydınlatılmasında temel bir öneme sahiptir (Lien ve diğ., 2011; Botchkarev ve Fessing, 2018). Epigenetik düzenleme temel olarak üç ana mekanizma üzerinden gerçekleşmektedir: DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlamayan RNA'lar (özellikle miRNA'lar). Bu mekanizmalar, kromatin yapısını değiştirerek genlerin transkripsiyonel aktivitesini doğrudan veya dolaylı biçimde kontrol etmekte ve saç folikülü hücrelerinde gen ekspresyon programlarının yeniden şekillenmesini sağlamaktadır (Bird, 2007; Esteller, 2011). Bu kapsamda, söz konusu mekanizmaların ayrı ayrı incelenmesi saç folikül biyolojisindeki rollerinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamaktadır.

2.2.1 DNA Metilasyonu

DNA metilasyonu, genellikle sitozinin guanin ile ardışık olduğu CpG dinükleotidlerinde meydana gelen, sitozin bazının 5. karbonuna metil grubunun eklenmesiyle karakterize bir epigenetik modifikasyondur. Bu reaksiyon, DNA metiltransferaz (DNMT) enzimleri tarafından katalizlenmektedir. Promotör bölgelerdeki yoğun DNA metilasyonu genellikle gen susturulması ile ilişkilidir (Bird, 2002). CpG dinükleotidlerindeki metilasyon reaksiyonu ve DNMT enzimlerinin etki mekanizması Şekil 2.7'de gösterilmiştir. Saç folikülü biyolojisinde DNA metilasyonu, kök hücrelerin proliferatif kapasitesinin ve diferansiyasyon yöneliminin belirlenmesinde önemli kritik rol üstlenmektedir. Saç folikülü kök hücrelerinde hipometilasyon, proliferasyonla ilişkili genlerin ekspresyonunu artırırken; hipermetilasyon farklılaşma ile ilişkili genlerin baskılanmasına yol açabilmektedir (Rendl ve diğ., 2008). Androjenetik alopeside, saç folikülü minyatürizasyonu ile ilişkili genlerin promotör bölgelerinde metilasyon paternlerinde değişiklikler saptanmıştır. Özellikle androjen reseptörü (AR) sinyal yolunda görev alan genlerin epigenetik aktivasyonu, saç folikülünün androjenlere duyarlılığını artırarak patolojik süreci hızlandırabilmektedir (Kwon ve diğ., 2017).

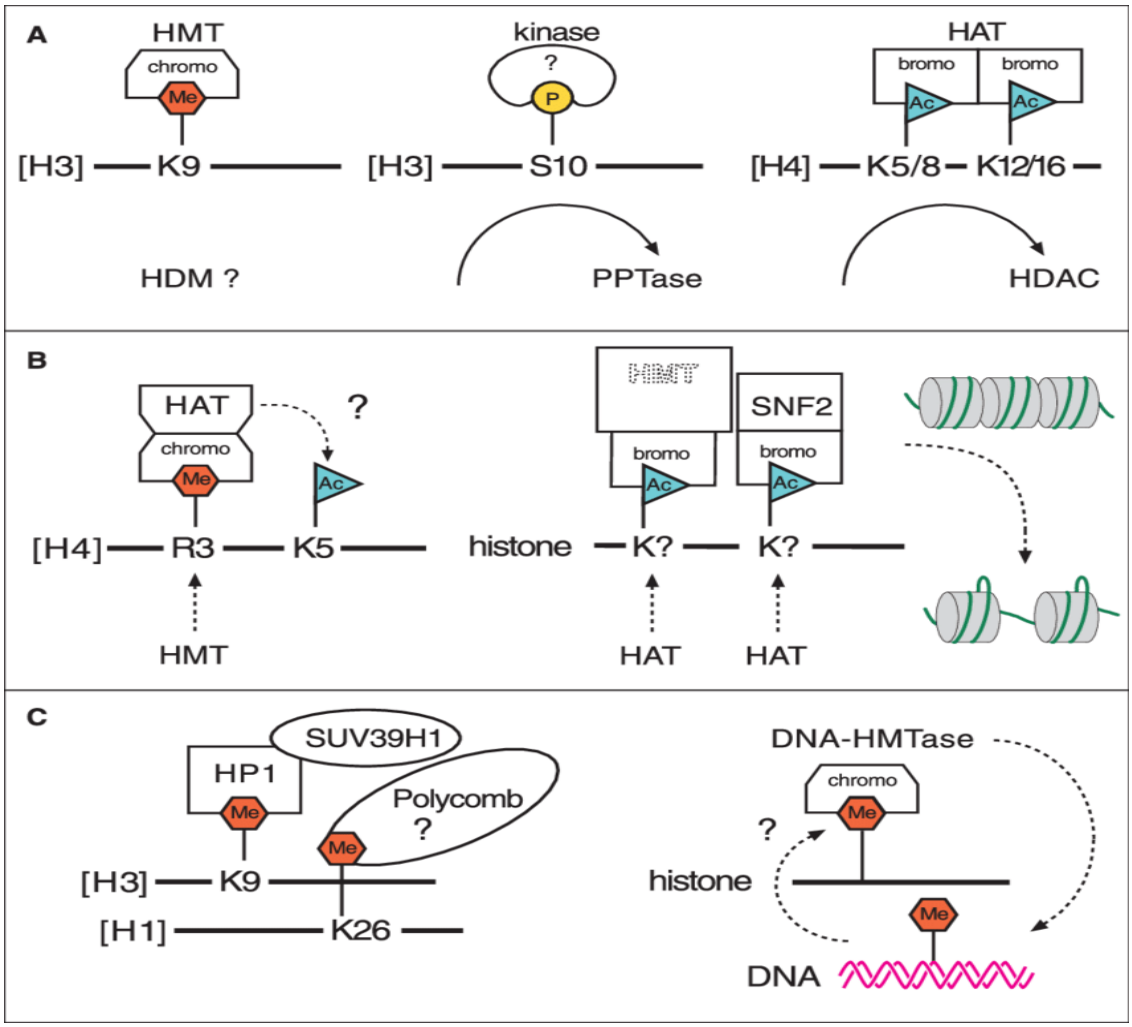


Şekil 2.7: CpG dinükleotidlerindeki metilasyon reaksiyonu ve DNMT enzimlerinin etki mekanizması (Bird, 2002)

2.2.2 Histon Modifikasyonları

Histon proteinleri, DNA'nın etrafına sarılarak nükleozomları oluşturur ve kromatin organizasyonunun temel bileşenleridir. Histon kuyruklarında meydana gelen asetilasyon, metilasyon, fosforilasyon ve ubiquitinasyon gibi post-translasyonel modifikasyonlar, kromatin yapısının transkripsiyonel olarak aktif açık (ökromatin) veya kapalı (heterokromatin) yapıda olmasını belirler (Kouzarides, 2007). Histon kuyruklarındaki spesifik kimyasal modifikasyonlar ve kromatin yapısının ökromatin/heterokromatin dönüşüm mekanizması Şekil 2.8'de gösterilmiştir. Histon asetilasyonu genellikle transkripsiyonel aktivasyon ile ilişkilidir ve HAT ile HDAC arasındaki denge tarafından kontrol edilir. Saç

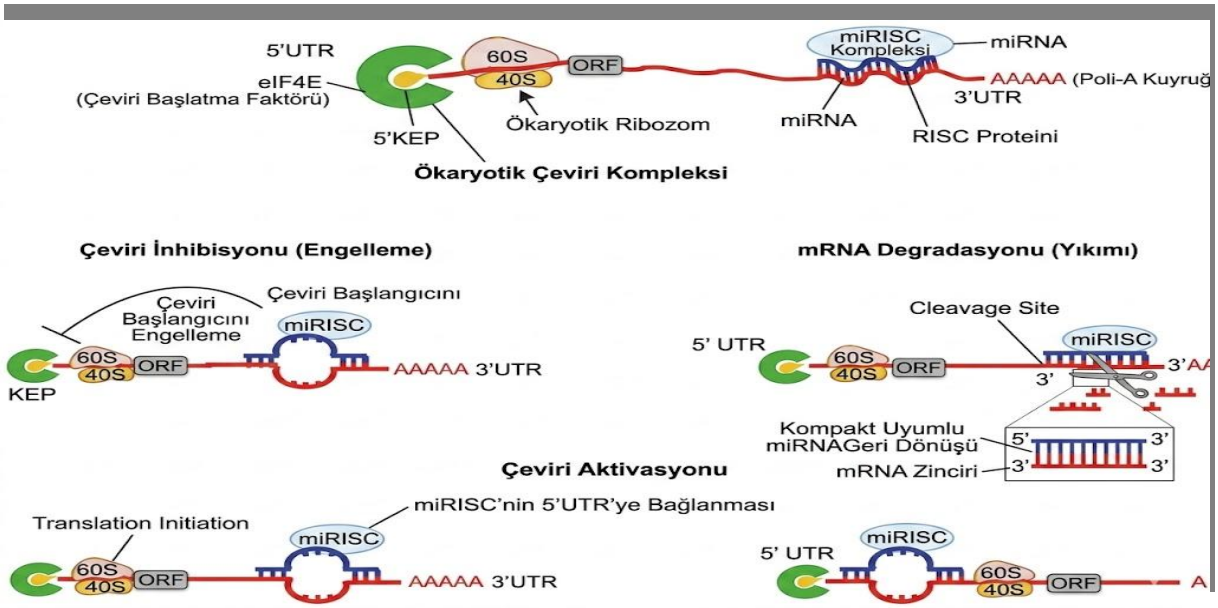
folikülü hücrelerinde HDAC aktivitesindeki artışın, anajen fazın baskılanması ve erken katajen geçişi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Botchkarev ve diğ., 2012). Histon metilasyonu ise hedeflenen amino asit ve metilasyon derecesine bağlı olarak hem aktivatör hem de baskılayıcı etki gösterebilir. Örneğin H3K4me3 aktif gen promotörleriyle ilişkilendirilirken, H3K27me3 gen susturulmasının epigenetik bir belirtecidir. Saç folikülü kök hücrelerinde H3K27me3 birikimi, farklılaşmanın baskılanması ve kök hücre havuzunun korunması ile ilişkilidir (Lien ve diğ., 2011).



Şekil 2.8: Histon kuyruklarındaki spesifik kimyasal modifikasyonlar ve kromatin yapısının ökromatin/heterokromatin dönüşüm mekanizması (Kouzarides, 2007)

2.2.3 MikroRNA’lar (miRNA’lar)

MiRNA’lar, yaklaşık 20–24 nükleotid uzunluğunda, kodlamayan küçük RNA molekülleridir ve hedef mRNA’ların translasyonunu baskılayarak veya yıkımını artırarak gen ekspresyonunu post-transkripsiyonel düzeyde düzenler. Epigenetik düzenleme mekanizmalarının önemli bir bileşeni olan miRNA’lar, özellikle hücresel farklılaşma, proliferasyon ve apoptoz gibi süreçlerin kontrolünde rol oynar (Bartel, 2004; Ha ve Kim, 2014). Saç folikülü gibi döngüsel büyüme gösteren dokularda ise miRNA’lar, folikül gelişimi ve saç siklusunun fazlar arası geçişlerinin düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir. MiRNA’ların çekirdekte başlayıp sitoplazmada tamamlanan biyogenezi ve hedef mRNA’lar üzerinden yürüttüğü gen susturma mekanizması Şekil 2.9'da gösterilmiştir. Saç folikülü kök hücrelerinde miRNA ekspresyon profilleri, anajen ve telojen fazlar arasında belirgin farklılıklar göstermektedir. miR-125b, kök hücrelerin farklılaşmasını baskılayarak proliferatif kapasitenin korunmasında rol oynarken; miR-21, hücre proliferasyonu ve anti-apoptotik sinyallerle ilişkilendirilmiş olup saç folikülü hücre canlılığının sürdürülmesinde etkili olmaktadır (Zhang ve diğ., 2011; Botchkareva, 2015). Androgenetik alopesi ve alopesi areata gibi saç dökülmesi hastalıklarında bazı miRNA’ların ekspresyon düzeylerinde anlamlı değişiklikler olduğu bildirilmiştir. Bu değişikliklerin, saç folikülü biyolojisinde kritik rol oynayan Wnt/β-katenin ve TGF-β gibi sinyal yolaklarının post-transkripsiyonel düzeyde düzenlenmesi yoluyla saç döngüsünü etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu durum, miRNA’ların saç dökülmesinin epigenetik patogenezinde hem düzenleyici hem de potansiyel biyobelirteç olarak önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Villarreal ve diğ., 2018; Li ve diğ., 2020).



Şekil 2.9: MiRNA'ların çekirdekte başlayıp sitoplazmada tamamlanan biyogenezi ve hedef mRNA'lar üzerinden yürüttüğü gen susturma mekanizması (Bartel, 2004)

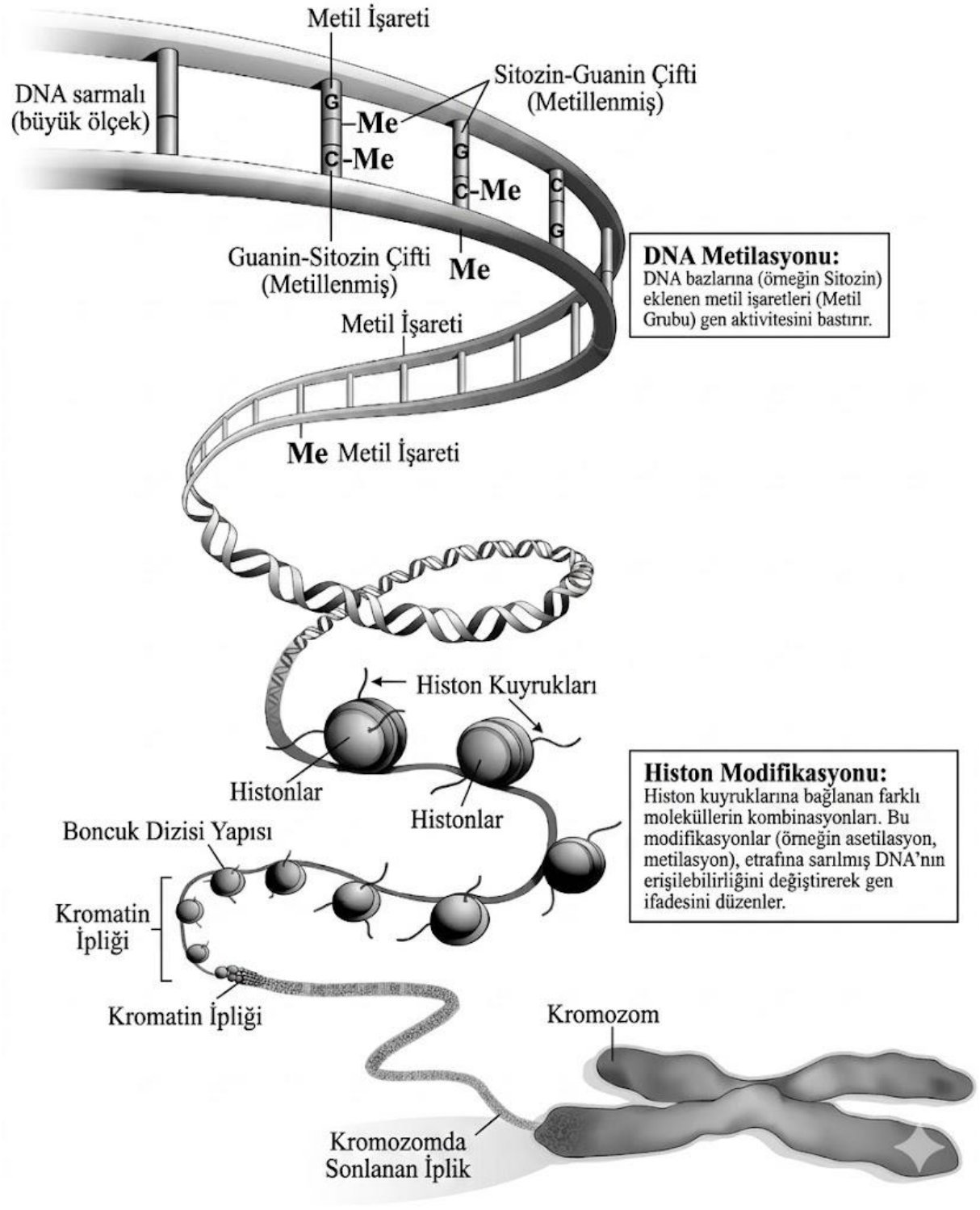
2.2.4 Epigenetik Mekanizmaların Etkileşimi

Epigenetik düzenleme mekanizmaları olan DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve miRNA'lar, hücresel fonksiyonların kontrolünde birbirinden bağımsız süreçler olarak değerlendirilmemekte; aksine gen ekspresyonunun hassas ve dinamik biçimde ayarlanabilmesi için birbirleriyle yakın etkileşim içerisinde çalışmaktadır. Bu çok katmanlı düzenleme sistemi, hücrelerin çevresel uyaranlara adaptasyonunu sağlarken aynı zamanda dokuya özgü gen ekspresyon paternlerinin korunmasına katkıda bulunmaktadır (Jaenisch ve Bird, 2003; Allis ve Jenuwein, 2016). DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları arasındaki etkileşim, kromatin yapısının düzenlenmesinde temel bir rol oynamaktadır. Metillenmiş DNA bölgeleri, metil-CpG bağlayıcı proteinler aracılığıyla HDAC kromatine bağlanmasını kolaylaştırmakta ve bu durum kromatinin daha kompakt bir yapı kazanmasına yol açmaktadır. Genel olarak değerlendirildiğinde transkripsiyonel aktivite baskılanmakta ve ilgili genlerin ekspresyonu azalabilmektedir (Kouzarides, 2007). Bu mekanizma, saç folikülü kök hücrelerinde proliferasyon ve farklılaşma dengesinin korunmasında önemli bir epigenetik kontrol noktası oluşturmaktadır.

MiRNA’lar ise epigenetik düzenleyici ağın önemli bir bileşeni olarak hem gen ekspresyonunu doğrudan hedef mRNA’lar üzerinden düzenlemekte hem de epigenetik enzimlerin ekspresyonunu dolaylı olarak kontrol edebilmektedir. Özellikle bazı miRNA’ların DNMT’ler ve HDAC’ler gibi epigenetik düzenleyici enzimlerin mRNA’larını hedef alarak bu proteinlerin düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Bu durum, ikincil epigenetik değişikliklerin ortaya çıkmasına yol açarak gen ekspresyon profillerinin geniş ölçekte yeniden şekillenmesine neden olmaktadır (Sato ve diğ., 2011; Esteller, 2011). Saç folikülü biyolojisinde bu çapraz epigenetik etkileşimler, saç döngüsünün farklı fazları arasında geçişlerin düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir. Anajen fazda proliferasyon ile ilişkili genlerin aktif hale gelmesi gerekirken, katajen fazda apoptoz ve regresyonla ilişkili genlerin ekspresyonu ön plana çıkmaktadır. Bu geçişlerin doğru zamanlamayla gerçekleşmesi, epigenetik mekanizmalar arasındaki koordineli etkileşim sayesinde mümkün olmaktadır (Lien ve diğ., 2011).

Saç dökülmesi ile ilişkili patolojik durumlarda ise bu epigenetik denge mekanizmalarının bozulduğu bildirilmektedir. Özellikle androgenetik alopeside DNA metilasyon paternlerinde meydana gelen değişiklikler ve histon modifikasyonlarındaki düzensizlikler, saç folikülünün minyatürizasyon sürecini hızlandırabilmektedir. Bununla birlikte bazı miRNA’ların anormal ekspresyonu, saç büyümesini düzenleyen temel sinyal yolaklarının baskılanmasına yol açabilmektedir (Botchkarev ve Fessing, 2018; Villarreal ve diğ., 2018). Saç folikülü hücrelerinde gen ekspresyonunu kontrol eden DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve miRNA mekanizmaları arasındaki bütüncül ve çok yönlü çapraz etkileşim (cross-talk) ağı Şekil 2.10'da gösterilmiştir.

Epigenetik mekanizmaların birbirleriyle olan bu bütüncül ve çok yönlü etkileşimi, saç folikülünün fizyolojik işlevlerinin sürdürülmesinde ve saç dökülmesinin patogenezinde merkezi bir rol oynamaktadır. Bu karmaşık düzenleyici ağın daha iyi anlaşılması, saç dökülmesine yönelik yeni tanı yöntemlerinin ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine önemli katkılar sağlayabilecek potansiyele sahiptir (Lien ve diğ., 2011; Botchkarev ve Fessing, 2018; Choi ve diğ., 2021).

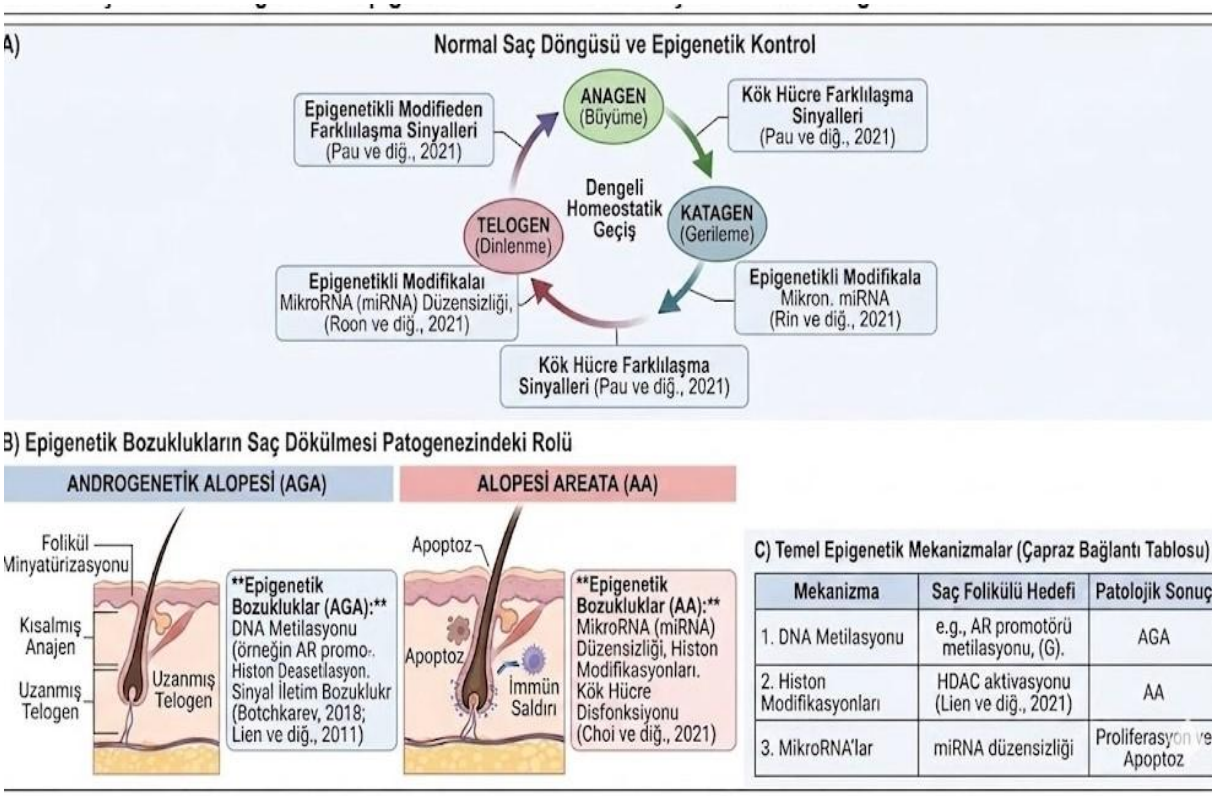


Şekil 2.10: Çapraz etkileşim (cross-talk) ağı (Kouzarides, 2007; Esteller, 2011)

2.3 Saç Dökülmesinde Epigenetik Düzenlemeler

Saç dökülmesi, özellikle androgenetik alopesi ve alopesi areata gibi yaygın patolojilerde, yalnızca genetik ve hormonal faktörlerle açıklanamayan multifaktöriyel bir süreçtir. Bir önceki bölümde açıklanan epigenetik mekanizmaların saç folikülü biyolojisi üzerindeki etkileri, saç dökülmesi patogenezinde daha belirgin hale gelmektedir. Yapılan çalışmalar, epigenetik düzenlemelerin saç folikülü homeostazı ve saç büyüme döngüsünün kontrolünde kritik rol oynadığını göstermektedir (Lien ve diğ., 2011; Botchkarev ve Fessing, 2018).

Epigenetik mekanizmaların homeostatik dengesinin bozulması; saç folikülünde büyüme fazının kısalmasına, dinlenme fazının uzamasına ve folikül minyatürizasyonuna yol açarak saç dökülmesinin başlaması ve ilerlemesi ile ilişkilendirilmektedir. Bu durum özellikle androgenetik alopesi gibi kronik saç dökülmesi tablolarında daha belirgin şekilde gözlenmektedir (Botchkarev ve Fessing, 2018; Choi ve diğ., 2021). Genetik yatkınlık ve çevresel sinyallerin (stres, inflamasyon, ROS) epigenetik mekanizmalar üzerinden saç folikülü minyatürizasyonu ve saç döngüsü üzerindeki patolojik yansımaları Şekil 2.11'de gösterilmiştir. Bu kapsamda DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve miRNA’lar gibi epigenetik düzenleyicilerin; hücresel proliferasyon, apoptoz, sinyal iletimi ve kök hücre aktivitesi üzerindeki etkilerinin saç dökülmesinin moleküler patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Jaenisch ve Bird, 2003; Kouzarides, 2007; Esteller, 2011).



Şekil 2.11: Saç folikülü minyatürizasyonu ve saç döngüsü üzerindeki patolojik yansımaları (Lien ve diğ., 2011; Botchkarev ve Fessing, 2018).

2.3.1 Androgenetik Alopeside Epigenetik Değişimler

Androgenetik alopesi, genetik yatkınlık ve androjen hormonlarının etkisiyle ortaya çıkan, hem erkeklerde hem de kadınlarda görülebilen en yaygın saç dökülmesi tipidir. Hastalığın temel patofizyolojisi; saç foliküllerinin progresif olarak minyatürizasyonu, anajen fazın kısalması ve terminal saçların zamanla ince vellus saçlara dönüşmesi ile karakterizedir. Bu süreçte özellikle testosteronun daha güçlü bir metaboliti olan DHT, androjen reseptörü aracılı sinyal yolunu aktive ederek saç folikülü biyolojisini aktif hale getirdiği bilinmektedir (Trüeb, 2002). Bununla birlikte yapılan moleküler çalışmalar, androgenetik alopesinin gelişiminde yalnızca genetik faktörlerin değil, aynı zamanda epigenetik mekanizmaların da önemli katkıları olduğunu ortaya koymuştur. Epigenetik düzenlemeler, saç folikülü hücrelerinde gen ekspresyonunun çevresel ve hormonal faktörlere yanıt olarak değişmesine olanak tanımakta ve böylece hastalığın ortaya çıkışında veya ilerlemesinde rol oynayabilmektedir (Botchkarev ve diğ., 2012; Botchkarev ve Fessing, 2018).

AGA patogenezinde epigenetik değişimlerin en çok araştırıldığı alanlardan biri DNA metilasyon paternlerindeki değişikliklerdir. DNA metilasyonu genellikle gen promotör bölgelerinde meydana gelmekte ve gen ekspresyonunun baskılanması ile

ilişkilendirilmektedir. Saç folikülü hücrelerinde belirli genlerin promotör bölgelerinde meydana gelen metilasyon değişiklikleri, saç büyümesi ve folikül gelişimi ile ilişkili sinyal yollarını etkileyebilmektedir. Yapılan çalışmalar, androgenetik alopesili bireylerde saç folikülü dokusunda bazı genlerin metilasyon düzeylerinde farklılıklar bulunduğunu göstermiştir. Özellikle androjen sinyal yolunda görev alan genlere ait epigenetik düzenlemelerin, saç folikülünün androjenlere duyarlılığını artırabileceği öne sürülmektedir (Kwon ve diğ., 2017).

Androgenetik alopeside epigenetik düzenleme ile ilişkili önemli yapılardan biri androjen reseptörüdür. Androjen reseptörü, DHT'nin hücresel etkilerini aracılık eden ve saç folikülü hücrelerinde büyüme ile farklılaşma süreçlerini etkileyen bir nükleer reseptördür. Saçlı derinin farklı bölgelerinde androjenlere karşı duyarlılık değişiklik göstermektedir ve bu durumun kısmen epigenetik mekanizmalarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Cobb ve diğ. (2011) tarafından yapılan çalışmada, androgenetik alopesili bireylerde androjen reseptörü ile ilişkili epigenetik düzenlemelerde farklılıklar saptanmıştır.

Epigenetik düzenlemede önemli rol oynayan bir diğer mekanizma ise miRNA aracılı gen regülasyonudur. MiRNA'lar yaklaşık 18-25 nükleotid uzunluğunda küçük RNA molekülleri olup hedef mRNA'ya bağlanarak translasyonun inhibisyonuna veya mRNA'nın parçalanmasına yol açmaktadır. Bu sayede hücresel proliferasyon, diferansiyasyon, apoptoz ve metabolik süreçlerin düzenlenmesinde rol oynamaktadırlar (Bartel, 2004).

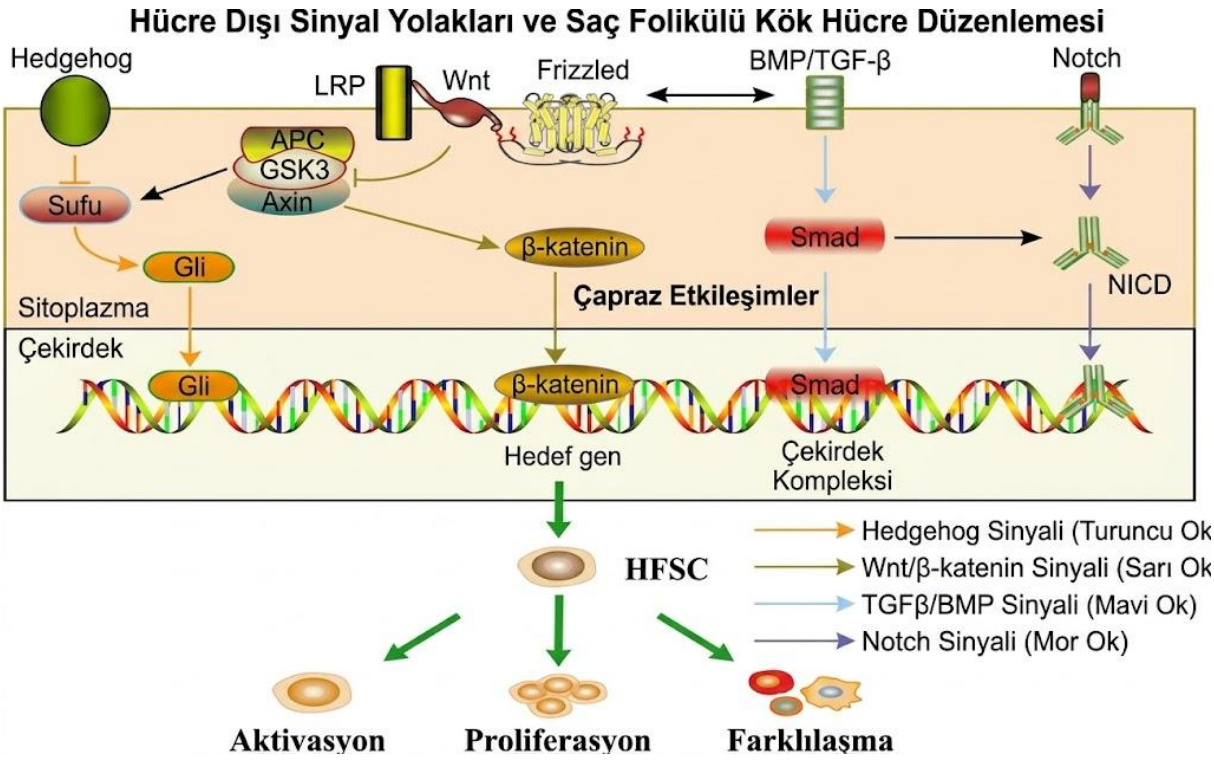
Androgenetik alopesili hastalarda yapılan ekspresyon analizleri, bazı miRNA'ların saç folikülü dokusunda anlamlı düzeyde değiştiğini ortaya koymuştur. Özellikle miR-22, miR-31 ve miR-125b gibi miRNA'ların saç folikülü kök hücrelerinin proliferasyon ve diferansiyasyon süreçlerinde önemli rol oynadığı bildirilmektedir (Yi ve diğ., 2008). Bu miRNA'ların saç folikülünün gelişiminde görev alan Wnt/β-katenin, Sonic hedgehog (Shh) ve BMP gibi sinyal yollarını modüle ederek saç büyümesini etkilediği düşünülmektedir. Özellikle saç büyüme döngüsünün düzenlenmesinde kritik rol oynayan Wnt/β-katenin sinyal yolunun epigenetik mekanizmalar tarafından kontrol edildiği ve androgenetik alopeside bu yolun baskılanabildiği bildirilmektedir (Botchkarev ve diğ., 2012).

Son yıllarda epigenetik düzenlemelerin yalnızca hastalığın patogenezinde değil, aynı zamanda yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde de önemli bir hedef olabileceği düşünülmektedir. Epigenetik modifikasyonların geri dönüşümlü olması, bu mekanizmaları hedefleyen terapötik yaklaşımların geliştirilmesini mümkün kılmaktadır. Özellikle miRNA

temelli tedaviler ve epigenetik düzenleyici enzimleri hedefleyen moleküller, androgenetik alopesi tedavisinde gelecekte potansiyel yaklaşımlar olarak değerlendirilmektedir (Lewis ve diğ., 2014; Botchkarev ve Fessing, 2018).

2.3.2 Wnt/β-katenin Sinyal Yolu ve Saç Folikülü Düzenlenmesi

Androgenetik alopeside epigenetik değişimlerin etkilediği temel biyolojik mekanizmalardan biri, saç folikülü gelişimi ve rejenerasyonunda görev alan Wnt/β-katenin sinyal yoludur. Wnt/β-katenin sinyal yolu; embriyonik gelişim, hücresel proliferasyon, farklılaşma ve doku rejenerasyonu gibi birçok biyolojik süreçte görev alan temel sinyal iletim mekanizmalarından biridir. Bu yol özellikle deri gelişimi ve folikül morfogenezinde kritik bir düzenleyici rol üstlenmektedir. Epidermal ve dermal hücreler arasındaki karşılıklı etkileşimler büyük ölçüde Wnt sinyal yolunun aktivasyonu ile kontrol edilmektedir. Bu nedenle Wnt/β-katenin sinyal yolu, folikül gelişimi ve büyüme döngüsünün düzenlenmesinde merkezi bir mekanizma olarak kabul edilmektedir (Clevers, 2006). Wnt sinyal yolu, hücre yüzeyinde bulunan Frizzled (Fz) reseptörleri ve LRP5/6 koreseptörleri aracılığıyla aktive edilmektedir. Wnt ligandlarının bu reseptörlere bağlanması sonucunda sitoplazmada bulunan β-katenin proteinini hedef alan yıkım kompleksi inhibe edilmektedir. Normal koşullarda β-katenin; adenomatöz polipozis koli (APC), aksin ve glikojen sentaz kinaz-3β (GSK-3β) içeren bir protein kompleksi tarafından fosforile edilerek proteozomal yıkıma yönlendirilmektedir. Ancak Wnt ligandlarının reseptörlere bağlanmasıyla bu kompleksin aktivitesi baskılanmakta ve β-katenin sitoplazmada birikmektedir. Biriken β-katenin daha sonra hücre çekirdeğine taşınarak TCF/LEF transkripsiyon faktörleri ile etkileşime girmekte ve hücre proliferasyonu ile ilişkili genlerin ekspresyonunu aktive etmektedir (Logan ve Nusse, 2004). Wnt sinyal yolunun yokluğunda gerçekleşen β-katenin yıkımı ile sinyal varlığında çekirdeğe taşınarak hedef gen ekspresyonunu başlatma mekanizmaları Şekil 2.12'de gösterilmiştir.



Şekil 2.12: Wnt sinyal yolunun yokluğunda gerçekleşen β-katenin yıkımı ile sinyal varlığında çekirdeğe taşınarak hedef gen ekspresyonunu başlatma mekanizmaları (Logan ve Nusse R., 2004).

Wnt/β-katenin sinyal yolunun özellikle embriyonik dönemde folikül morfogenezinin başlatılmasında önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Deneysel çalışmalar, bu yolun aktivasyonunun epidermal hücrelerde saç folikülü oluşumunu başlattığını ortaya koymuştur. Buna karşılık sinyal yolunun inhibisyonu durumunda folikül gelişiminin durduğu ve epidermal hücrelerin foliküler farklılaşma kapasitesinin azaldığı bildirilmektedir (Millar, 2002). Bu bulgular, Wnt sinyal yolunun saç folikülü gelişimi için gerekli ve temel bir düzenleyici olduğunu göstermektedir.

Saç büyüme döngüsünün düzenlenmesinde Wnt/β-katenin sinyal yolunun önemli rol oynadığı bilinmektedir. Özellikle anajen fazın başlatılmasında saç folikülü kök hücrelerinin aktivasyonu gerekmektedir. Bu süreçte Wnt sinyal yolunun aktivasyonu, kök hücre proliferasyonunu uyararak yeni saç oluşumunu başlatmaktadır. Buna karşın sinyal yolunun baskılanması, kök hücre aktivitesini azaltmakta ve saç büyümesinin yeniden başlamasını engelleyebilmektedir (Huelsken ve diğ., 2001).

Deneysel hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, β-katenin ekspresyonunun folikül rejenerasyonunda kritik rol oynadığını göstermiştir. Epidermal hücrelerde β-katenin aktivasyonunun artırılması yeni folikül oluşumunu uyarırken, β-katenin ekspresyonunun baskılanması ise folikül gelişiminin durmasına neden olmaktadır. Bu bulgular, β-kateninin saç folikülü kök hücre aktivasyonu, rejenerasyon ve foliküler farklılaşmanın düzenlenmesinde temel bir transkripsiyonel düzenleyici olduğunu göstermektedir (Huelsken ve diğ., 2001).

Androgenetik alopeside saç folikülü minyatürizasyonunun gelişiminde Wnt/β-katenin sinyal yolunun baskılanmasının önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle androjen hormonlarının saç folikülü hücrelerinde bu sinyal yolunu inhibe edebileceği öne sürülmüştür. Dihidrotestosteronun, dermal papilla hücrelerinde Wnt sinyal yolunun antagonisti olan Dickkopf-1 (DKK-1) proteinini artırdığı gösterilmiştir. DKK-1 proteini, Wnt ligandlarının reseptörlere bağlanmasını engelleyerek β-katenin aktivitesinin baskılanmasına yol açmaktadır (Kwack ve diğ., 2008).

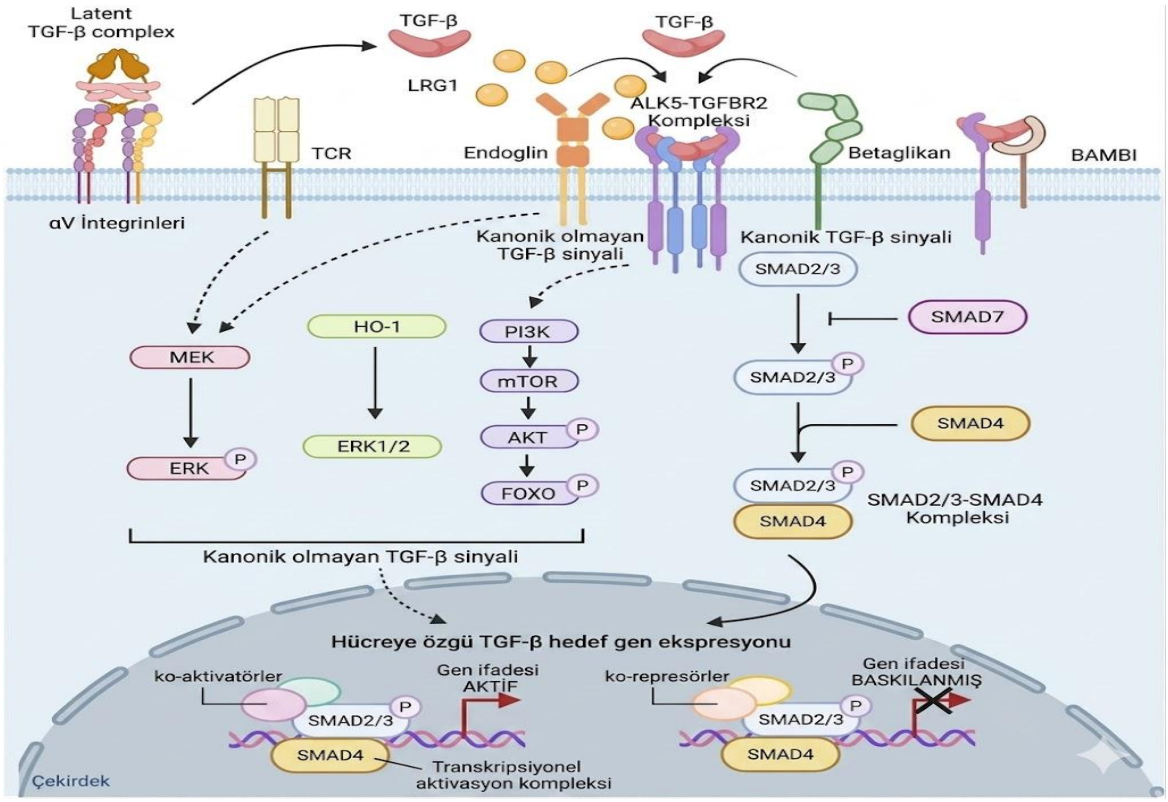
DKK-1 ekspresyonundaki artış, saç folikülü hücrelerinde proliferasyonun azalmasına ve apoptotik mekanizmaların aktive olmasına neden olabilmektedir. Bu durum, epitel hücrelerinde hücre ölümünü artırarak folikül minyatürizasyonuna katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle DKK-1 aracılı Wnt sinyal yolu inhibisyonunun androgenetik alopesinin patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Leirós ve diğ., 2012).

Yakın dönemde yapılan araştırmalar, Wnt/β-katenin sinyal yolunun epigenetik mekanizmalar tarafından da düzenlenebileceğini ortaya koymuştur. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve miRNA'lar; bu sinyal yolunda görev alan genlerin ekspresyonunu modüle ederek saç folikülü gelişimini etkileyebilmektedir. Özellikle bazı miRNA'ların β-katenin sinyal yolunda görev alan hedef genleri baskılayarak saç folikülü kök hücre fonksiyonlarını değiştirebildiği gösterilmiştir. Bu durum, epigenetik düzenlemelerin saç folikülü biyolojisindeki önemini ortaya koymaktadır (Botchkarev ve Fessing, 2018).

Wnt/β-katenin sinyal yolunun saç folikülü rejenerasyonundaki merkezi rolü, bu yolun androgenetik alopesi tedavisinde potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini düşündürmektedir. Wnt sinyal yolunu aktive eden moleküllerin saç folikülü kök hücrelerini uyararak saç büyümesini destekleyebileceği öne sürülmektedir. Bu nedenle Wnt/β-katenin sinyal yoluna yönelik yeni tedavi stratejileri, androgenetik alopesinin tedavisinde gelecekte önemli araştırma alanlarından biri olarak değerlendirilmektedir (Botchkarev ve Fessing, 2018; Choi ve diğ., 2021).

2.3.3 TGF-β Sinyal Yolu ve Saç Folikülü Regresyonu

Wnt/β-katenin sinyal yolu saç folikülü büyümesini ve anajen fazın devamlılığını desteklerken, TGF-β sinyal yolu özellikle katajen fazın başlatılması ve saç folikülü regresyonunun düzenlenmesinde görev almaktadır. TGF-β sinyal yolu; hücresel proliferasyon, diferansiyasyon, apoptoz ve doku homeostazı gibi birçok biyolojik sürecin düzenlenmesinde önemli rol oynayan çok fonksiyonlu bir sinyal iletim mekanizmasıdır. TGF-β süper ailesi; TGF-β, kemik morfogenetik proteinleri (BMP), aktivinler ve inhibinler gibi çeşitli sitokinleri içermektedir. Bu büyüme faktörleri hücresel mikroçevreyi düzenleyerek doku gelişimi ve yenilenmesinde kritik görevler üstlenmektedir (Massagué, 2012). Saç folikülü biyolojisinde TGF-β sinyal yolunun özellikle saç büyüme döngüsünün düzenlenmesi ve saç folikülü regresyonunun kontrolünde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Saç döngüsü sırasında saç folikülünde meydana gelen morfolojik ve moleküler değişiklikler çeşitli büyüme faktörleri ve sinyal yolları tarafından düzenlenmektedir. TGF-β sinyal yolu özellikle katajen fazın başlatılmasında etkili olmakta; bu faz sırasında hücresel proliferasyon azalırken folikül yapısında belirgin regresyon meydana gelmektedir. Bu süreçte TGF-β ailesine ait bazı üyelerin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (Foitzik ve diğ., 2000). TGF-β sinyal yolu, hücre yüzeyinde bulunan TGF-β tip I (ALK5) ve tip II (TGFBR2) reseptörleri aracılığıyla aktive edilmektedir. TGF-β ligandının reseptörlere bağlanması sonucunda reseptör kompleksinin aktivasyonu gerçekleşmekte ve hücre içinde SMAD proteinleri aracılığıyla kanonik sinyal iletimi sağlanmaktadır. Aktive olan SMAD2 ve SMAD3 proteinleri, SMAD4 ile kompleks oluşturarak çekirdeğe taşınmakta ve hedef genlerin transkripsiyonunu düzenlemektedir. Bu mekanizma aracılığıyla hücresel proliferasyon baskılanmakta ve apoptotik süreçler aktive edilmektedir (Massagué, 2012). Hücre membranında reseptör aktivasyonu ile başlayan kanonik SMAD2/3-SMAD4 sinyal iletimi ve gen ekspresyonunun baskılanma aşamaları ile alternatif kanonik olmayan (MEK/ERK ve PI3K/Akt/mTOR) sinyal akış modelleri Şekil 2.13'te gösterilmiştir.



Şekil 2.13: Sinyal akış modelleri (Massagué J.,2012)

Saç folikülü biyolojisinde TGF-β sinyal yolunun en önemli etkilerinden biri, saç folikülü epitel hücrelerinde apoptozun indüklenmesidir. Katajen fazın başlangıcında saç matriks hücrelerinde apoptotik mekanizmaların aktive olduğu ve bunun sonucunda saç folikülünün alt kısmının gerileyerek küçüldüğü bilinmektedir. Yapılan çalışmalar, özellikle TGF-β2'nin saç folikülü regresyonunun başlatılmasında önemli bir düzenleyici olduğunu göstermiştir. TGF-β2 ekspresyonundaki artışın saç matriks hücrelerinde proliferasyonu azalttığı ve apoptozu artırarak katajen fazın başlamasını tetiklediği bildirilmektedir (Foitzik ve diğ., 2000).

TGF-β sinyal yolu aynı zamanda saç folikülü kök hücrelerinin aktivitesinin düzenlenmesinde de rol oynamaktadır. Saç folikülünün bulge bölgesinde bulunan kök hücreler, saç döngüsünün farklı fazlarında aktive olarak yeni saç oluşumunu sağlamaktadır. TGF-β sinyalinin artması, kök hücre proliferasyonunu baskılayarak saç büyümesini sınırlandırabilmektedir (Botchkarev, 2003).

Androgenetik alopeside saç folikülü minyatürizasyonunun gelişiminde TGF-β sinyal yolunun da rol oynayabileceği düşünülmektedir. Androjen hormonlarının dermal papilla hücrelerinde bazı büyüme faktörlerinin ekspresyonunu artırdığı ve bunun saç folikülü

hücrelerinde apoptotik süreçleri tetikleyebileceği bildirilmiştir. Özellikle TGF-β ailesine ait bazı üyelerin androgenetik alopesili saç foliküllerinde artmış ekspresyon gösterdiği rapor edilmiştir. Bu durum, saç folikülü hücrelerinde proliferasyonun azalmasına ve foliküler regresyonun hızlanmasına katkıda bulunabilmektedir (Inui ve Itami, 2011).

Bunun yanı sıra TGF-β sinyal yolunun, saç folikülü biyolojisinde görev alan diğer sinyal yolları ile de etkileşim içinde olduğu bilinmektedir. Wnt/β-katenin ve Sonic Hedgehog gibi saç folikülü gelişiminde önemli rol oynayan sinyal yolları ile TGF-β sinyal yolu arasında karşılıklı düzenleyici ilişkiler bulunmaktadır. Bu sinyal yolları arasındaki dengenin bozulması, saç büyüme döngüsünün düzenlenmesini olumsuz etkileyebilmekte ve saç dökülmesi ile sonuçlanabilmektedir (Botchkarev, 2003).

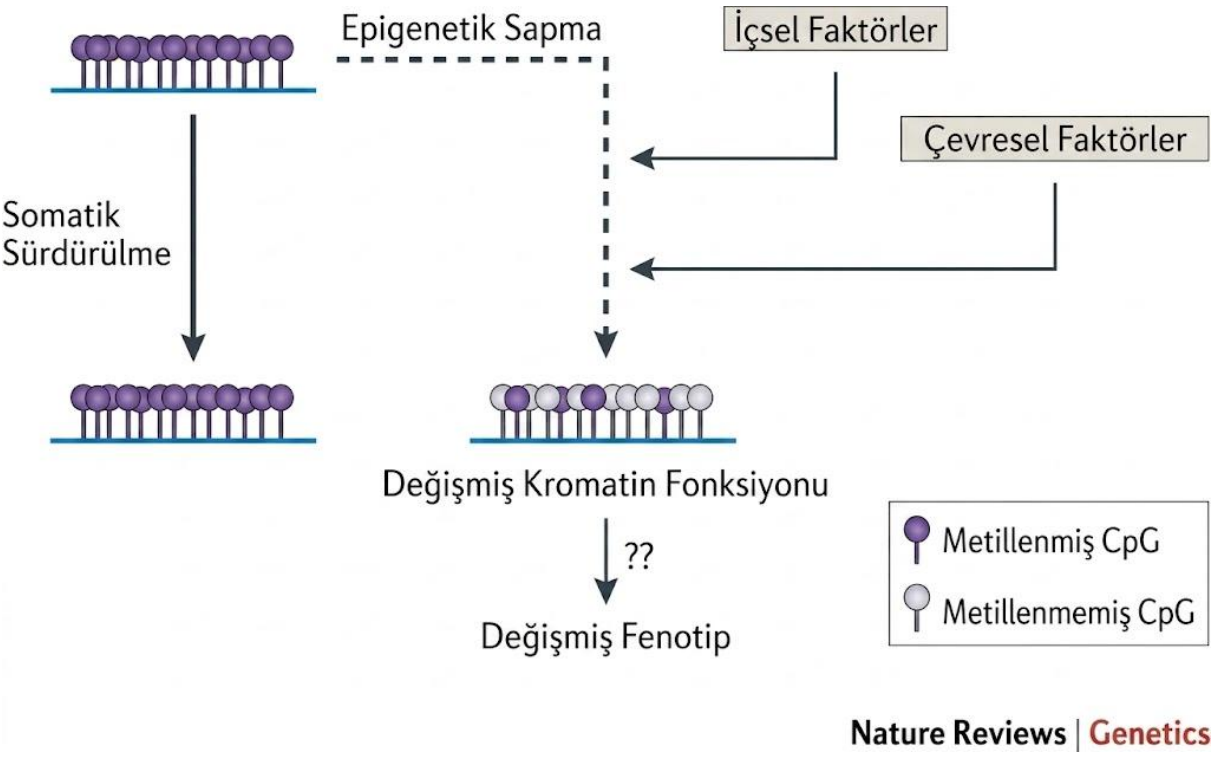
Son yıllarda yapılan çalışmalar, epigenetik mekanizmaların TGF-β sinyal yolunun düzenlenmesinde de rol oynayabileceğini göstermektedir. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve miRNA'lar; TGF-β sinyal yolunda görev alan bazı genlerin ekspresyonunu modüle ederek saç folikülü hücrelerinin proliferasyon ve apoptoz süreçlerini etkileyebilmektedir. Bu nedenle TGF-β sinyal yolunun epigenetik düzeyde düzenlenmesi, androgenetik alopesinin patogenezinin anlaşılmasında önemli bir araştırma alanı olarak değerlendirilmektedir (Botchkarev ve Fessing, 2018). TGF-β sinyal yolu, saç büyüme döngüsünün özellikle katajen fazının başlatılmasında ve saç folikülü regresyonunun düzenlenmesinde kritik rol oynamaktadır. Bu sinyal yolunun saç folikülü hücrelerinde proliferasyonu baskılayıcı ve apoptotik süreçleri artırıcı etkileri, saç folikülü minyatürizasyonuna katkıda bulunabilmektedir. Bu nedenle TGF-β sinyal yolunun saç folikülü biyolojisindeki rolünün daha ayrıntılı şekilde anlaşılması, saç dökülmesi mekanizmalarının aydınlatılmasına ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir (Botchkarev, 2003; Inui ve Itami, 2011; Massagué, 2012).

2.3.4 Oksidatif Stres ve Epigenetik Değişimler

Oksidatif stres, hücrelerde reaktif oksijen türlerinin üretimi ile antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkan bir durumdur. Reaktif oksijen türleri; süperoksit anyonu (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali (•OH) gibi oldukça reaktif moleküllerden oluşmaktadır. Bu moleküller normal hücresel metabolizma sırasında özellikle mitokondriyal solunum zinciri aracılığıyla oluşmakla birlikte; çevresel faktörler, inflamasyon, ultraviyole radyasyon ve kimyasal ajanlar gibi çeşitli dış etkenler de

ROS üretimini artırabilmektedir. Hücre içinde artan ROS düzeyleri; lipitler, proteinler ve DNA üzerinde oksidatif hasara neden olarak hücresel fonksiyonların bozulmasına yol açabilmektedir (Valko ve diğ., 2007).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, oksidatif stresin yalnızca hücresel hasara yol açmakla kalmayıp aynı zamanda epigenetik mekanizmaları da etkileyebildiğini göstermektedir. ROS molekülleri; DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve miRNA ekspresyonu gibi epigenetik düzenleyici süreçleri değiştirebilmekte ve bu durum gen ekspresyon paternlerinde önemli değişikliklere neden olabilmektedir. Bu nedenle oksidatif stresin epigenetik düzenleme üzerindeki etkileri, çeşitli hastalıkların patogenezinde önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir (Feil ve Fraga, 2012). Hücresel ortamda biriken reaktif oksijen türlerinin nükleer bölgeye geçerek DNA metiltransferazlar, histon modifiye edici enzimler ve kromatin yapısı üzerinde meydana getirdiği epigenetik modifikasyon mekanizmaları Şekil 2.14'te gösterilmiştir.



Şekil 2.14: Histon modifiye edici enzimler ve kromatin yapısı üzerinde meydana getirdiği epigenetik modifikasyon mekanizmaları (Feil ve Fraga, 2012)

Oksidatif stresin epigenetik mekanizmalar üzerindeki en önemli etkilerinden biri DNA metilasyon paternlerinde meydana gelen değişikliklerdir. DNA metilasyonu, sitozin bazının 5. karbonuna metil grubunun eklenmesiyle gerçekleşen bir epigenetik modifikasyon olup gen ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Artan ROS düzeyleri,DNMT enzimlerinin aktivitesini etkileyerek DNA metilasyon paternlerinde değişikliklere yol açabilmektedir. Bu durum bazı genlerin hipermetilasyon yoluyla baskılanmasına veya hipometilasyon yoluyla aşırı ekspresyonuna neden olabilmektedir (Feil ve Fraga, 2012). Oksidatif stres ayrıca histon modifikasyonları üzerinde de etkili olabilmektedir. Histon asetilasyonu ve metilasyonu gibi modifikasyonlar kromatin yapısını değiştirerek gen ekspresyonunun düzenlenmesini sağlamaktadır. ROS molekülleri, HAT ve HDAC gibi epigenetik düzenleyici enzimlerin aktivitesini etkileyerek kromatin yapısında değişikliklere yol açabilmektedir. Bu durum gen transkripsiyonunun artmasına veya baskılanmasına neden olabilmektedir (Chervona ve Costa, 2012).

Epigenetik düzenlemede görev alan bir diğer önemli mekanizma ise miRNA'lardır. Oksidatif stres koşullarında bazı miRNA'ların ekspresyon düzeylerinin değiştiği gösterilmiştir. Bu miRNA'lar; hücresel stres yanıtı, inflamasyon ve apoptotik süreçlerin düzenlenmesinde görev alan genleri hedef alabilmektedir. Bu nedenle oksidatif stresin miRNA ekspresyonunu modüle ederek hücresel fonksiyonları dolaylı olarak etkileyebileceği düşünülmektedir (Hou ve diğ., 2012).

Saç folikülü biyolojisi açısından değerlendirildiğinde, oksidatif stresin saç dökülmesi patogenezinde önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Saç folikülleri yüksek metabolik aktiviteye sahip yapılar olduğundan oksidatif hasara karşı oldukça duyarlıdır. Artan ROS üretimi; saç folikülü hücrelerinde DNA hasarı, mitokondriyal disfonksiyon ve apoptotik süreçlerin aktivasyonuna neden olabilmektedir. Bu durum saç folikülü kök hücrelerinin fonksiyonlarını olumsuz etkileyerek saç büyüme döngüsünün bozulmasına yol açabilmektedir (Trüeb, 2009).

Androgenetik alopeside yapılan çalışmalar, saçlı deride oksidatif stres belirteçlerinin arttığını göstermiştir. Özellikle lipid peroksidasyonu ürünleri ve oksidatif DNA hasarına ait biyobelirteçlerin androgenetik alopesili bireylerde daha yüksek düzeylerde bulunduğu rapor edilmiştir. Bu durum oksidatif stresin saç folikülü minyatürizasyonuna katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (Upton ve diğ., 2015).

Oksidatif stres aynı zamanda epigenetik mekanizmalar aracılığıyla saç folikülü hücrelerinde gen ekspresyonunu etkileyebilmektedir. ROS molekülleri, saç folikülü gelişimi ve saç büyüme döngüsünde rol oynayan bazı genlerin epigenetik düzenlenmesini değiştirebilmektedir. Bu durum saç folikülü kök hücrelerinin proliferasyon kapasitesinin azalmasına ve saç büyüme fazının kısalmasına neden olabilmektedir. Ayrıca oksidatif stresin Wnt/β-katenin ve TGF-β gibi saç folikülü biyolojisinde önemli rol oynayan sinyal yollarını epigenetik düzeyde etkileyebileceği de bildirilmektedir (Trüeb, 2009; Chervona ve Costa, 2012).

Oksidatif stresin epigenetik etkilerinin anlaşılması, saç dökülmesi tedavisinde yeni yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. Antioksidan özellik gösteren bileşiklerin ROS üretimini azaltarak epigenetik düzenleyici mekanizmaları stabilize edebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle oksidatif stres ve epigenetik değişimler arasındaki ilişkinin daha ayrıntılı şekilde incelenmesi, androgenetik alopesinin patogenezinin anlaşılmasına ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir (Trüeb, 2009; Feil ve Fraga, 2012).

2.3.5 Epigenetik Bozulmalar ve Klinik Bulgular

Patolojik saç dökülmesinde DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve miRNA (miRNA) ekspresyonunda meydana gelen düzensizliklerin rol oynadığı gösterilmiştir (Egger ve diğ., 2004; Allis ve Jenuwein, 2016). Bu epigenetik değişiklikler, moleküler düzeyde gen ekspresyonunu etkileyerek saç folikülü kök hücrelerinin fonksiyonlarını bozmaktadır. Genel olarak değerlendirildiğinde anajen fazın biyokimyasal sinyalleri zayıflamakta ve erken katajen faza geçiş tetiklenerek folikülün progresif minyatürizasyonuna yol açmaktadır (Botchkarev ve Fessing, 2018).

Bu süreç özellikle androgenetik alopeside daha belirgin epigenetik değişikliklerle kendini göstermektedir. Androjen reseptörü geninin epigenetik modülasyonu sonucu saç folikülünün dihidrotestosterona karşı duyarlılığı artmaktadır. Ayrıca saç büyümesini destekleyen Wnt/β-katenin sinyal yolunun epigenetik olarak baskılanması, foliküler minyatürizasyon sürecini hızlandıran temel mekanizmalardan biri olarak değerlendirilmektedir (Botchkarev ve Fessing, 2018; Choi ve diğ., 2021).

Epigenetik düzenlemenin bir diğer önemli boyutu, bu süreçte görev alan düzenleyici enzimlerin aktivitesindeki değişimlerdir. DNMT'ler ve HDAC'ler gibi enzimlerdeki aktivite farklılıkları, saç folikülü kök hücre nişinin stabilitesini bozmaktadır. Bu enzimatik

dengesizlik, kök hücrelerin foliküler rejenerasyon kapasitesini azaltarak saç döngüsünün yeni bir anajen faz başlatma yeteneğini sınırlamaktadır (Esteller, 2011; Lien ve diğ., 2011). Epigenetik mekanizmaların bu patolojik süreçlerdeki rolünün anlaşılması, yalnızca hastalık patogenezinin açıklanmasına değil, aynı zamanda hedefe yönelik yeni nesil tedavi stratejilerinin geliştirilmesine de olanak sağlamaktadır. Bu kapsamda DNA metilasyon inhibitörleri, histon deasetilaz inhibitörleri ve miRNA temelli terapötik yaklaşımlar, saç folikülünün yeniden aktivasyonunu hedefleyen güncel araştırma alanlarını oluşturmaktadır (Jaenisch ve Bird, 2003; Botchkarev ve Fessing, 2018).

2.4 Epigenetik Biyobelirteçler ve Klinik Bulgular

Epigenetik biyobelirteçler, gen ekspresyonunu DNA dizisinde herhangi bir değişiklik olmaksızın düzenleyen mekanizmaların ölçülebilir göstergeleri olarak tanımlanmaktadır. Bu biyobelirteçler; DNA metilasyon paternleri, histon modifikasyonları ve miRNA ekspresyon profilleri gibi çeşitli moleküler değişiklikleri içermektedir. Son yıllarda epigenetik biyobelirteçler, hastalıkların erken tanısı, prognozun belirlenmesi ve tedavi yanıtının izlenmesi açısından önemli araçlar olarak öne çıkmıştır (Feinberg, 2007; Allis ve Jenuwein, 2016). Saç dökülmesi gibi kompleks ve multifaktöriyel hastalıklarda epigenetik biyobelirteçlerin incelenmesi, hastalığın moleküler temellerinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamaktadır (Botchkarev ve Fessing, 2018).

Saç folikülü, yüksek proliferatif kapasitesi ve çevresel faktörlere duyarlılığı nedeniyle epigenetik değişikliklerin kolaylıkla gözlemlenebildiği bir doku olarak dikkat çekmektedir. Bu bağlamda saç folikülü hücrelerinde meydana gelen epigenetik değişiklikler, saç dökülmesinin erken evrelerinde dahi saptanabilmekte ve potansiyel biyobelirteçler olarak değerlendirilebilmektedir. Özellikle androjenetik alopesi ve alopesi areata gibi hastalıklarda epigenetik biyobelirteçlerin tanımlanması, klinik tanı süreçlerini destekleyici nitelik taşımaktadır (Paus ve diğ., 2014; Botchkarev ve Fessing, 2018). DNA metilasyonu, epigenetik biyobelirteçler arasında en yaygın olarak incelenen mekanizmalardan biridir. Saç dökülmesi ile ilişkili çalışmalarda, belirli genlerin promotör bölgelerinde meydana gelen metilasyon değişikliklerinin hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle androjen reseptörü geni ve saç folikülü gelişiminde rol oynayan bazı sinyal yolaklarına ait genlerde metilasyon paternlerindeki değişiklikler, saç folikülünün androjenlere duyarlılığını artırarak hastalığın progresyonuna katkıda bulunabilmektedir (Zhang ve diğ., 2013; Kwon ve diğ.,

2017). Bu tür metilasyon değişikliklerinin saptanması, hastalığın erken tanısında ve risk değerlendirmesinde kullanılabilecek önemli biyobelirteçler sunmaktadır.

Histon modifikasyonları da epigenetik biyobelirteçler arasında önemli bir yer tutmaktadır. Histon proteinlerinde meydana gelen asetilasyon ve metilasyon gibi değişiklikler, kromatin yapısını etkileyerek gen ekspresyonunun düzenlenmesini sağlamaktadır. Saç folikülü hücrelerinde histon modifikasyonlarına ait spesifik paternlerin belirlenmesi, saç döngüsünün hangi fazda olduğunu ve folikülün fonksiyonel durumunu ortaya koyabilmektedir. Özellikle H3K27me3 gibi baskılayıcı histon işaretlerinin artışı, saç folikülü kök hücrelerinin proliferatif kapasitesinin azalması ile ilişkilendirilmiştir (Ezhkova ve diğ., 2009; Lien ve diğ., 2011).

MiRNA'lar, epigenetik biyobelirteçler arasında klinik uygulama açısından en umut verici moleküllerden biri olarak kabul edilmektedir. miRNA'lar, stabil yapıları ve vücut sıvılarında kolaylıkla tespit edilebilmeleri nedeniyle non-invaziv biyobelirteçler olarak öne çıkmaktadır. Saç dökülmesi ile ilişkili çalışmalarda, belirli miRNA'ların ekspresyon düzeylerinde anlamlı değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Örneğin, miR-21, miR-125b ve miR-31 gibi miRNA'ların saç folikülü hücrelerinde proliferasyon, diferansiyasyon ve apoptoz süreçlerini düzenlediği bilinmektedir (Bartel, 2004; Zhang ve diğ., 2011). Epigenetik biyobelirteçlerin klinik kullanımı, yalnızca tanı ile sınırlı olmayıp aynı zamanda tedaviye yanıtın izlenmesi açısından da büyük önem taşımaktadır. Özellikle epigenetik temelli tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesiyle birlikte, bu biyobelirteçler tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilir hale gelmiştir. Örneğin, DNA metilasyon düzeylerinde veya miRNA ekspresyon profillerinde tedavi sonrası meydana gelen değişiklikler, uygulanan tedavinin etkinliği hakkında bilgi verebilmektedir. Bu durum, kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlamaktadır (Mitchell ve diğ., 2008; Kwon ve diğ., 2017). Saç dökülmesi hastalarında epigenetik biyobelirteçlerin değerlendirilmesi, aynı zamanda hastalığın klinik heterojenliğinin anlaşılmasına da yardımcı olmaktadır. Bununla birlikte, epigenetik biyobelirteçlerin klinik uygulamaya tam olarak entegre edilebilmesi için bazı sınırlamalar bulunmaktadır. Epigenetik değişikliklerin dokuya özgü olması, örnekleme sürecinde standardizasyon gereksinimini ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca çevresel faktörler, yaş, beslenme ve yaşam tarzı gibi değişkenler epigenetik profilleri etkileyebilmektedir. Bu nedenle epigenetik biyobelirteçlerin güvenilirliğinin artırılması için geniş ölçekli ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Feinberg, 2007; Allis ve Jenuwein, 2016).

Epigenetik biyobelirteçler saç dökülmesinin tanı, prognoz ve tedavi süreçlerinde önemli bir potansiyele sahiptir. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve miRNA ekspresyon profilleri, saç folikülü biyolojisinin moleküler düzeyde anlaşılmasına katkı sağlayan temel araçlar olarak öne çıkmaktadır. Bu biyobelirteçlerin klinik uygulamalara entegre edilmesi, saç dökülmesi hastalarının daha erken tanı almasını, hastalığın seyrinin daha doğru öngörülmesini ve bireye özgü tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesini mümkün kılabilir. Ancak bu alandaki bilgilerin klinik pratiğe aktarılabilmesi için daha kapsamlı ve multidisipliner araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Feinberg, 2007; Botchkarev ve Fessing, 2018).

2.4.1 Saç Dökülmesinde Epigenetik Biyobelirteçler

Saç dökülmesi, genetik yatkınlık, hormonal düzenleme, immün yanıt ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile gelişen kompleks bir biyolojik süreçtir. Bu süreçte epigenetik mekanizmalar, gen ekspresyonunun DNA dizisinde değişiklik olmaksızın düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Epigenetik biyobelirteçler; DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve miRNA ekspresyon profillerini içermekte olup, çeşitli hastalıkların moleküler temellerinin anlaşılmasında kullanılmaktadır (Feinberg, 2007; Portela ve Esteller, 2010). Saç folikülü, sürekli yenilenme kapasitesi ve farklılaşma süreçleri nedeniyle epigenetik düzenlemelere oldukça duyarlı bir yapıdır. Saç döngüsünün anajen, katajen ve telojen fazları gen ekspresyonundaki değişimlerle kontrol edilmekte olup, bu süreçlerin epigenetik mekanizmalar tarafından düzenlendiği gösterilmiştir. Saç folikülü kök hücrelerinin aktivasyonu ve diferansiyasyonu sırasında epigenetik modifikasyonların belirleyici rol oynadığı bildirilmektedir (Lien ve diğ., 2014; Botchkarev ve Fessing, 2018).

DNA metilasyonu, saç dökülmesi ile ilişkili en yaygın incelenen epigenetik mekanizmalardan biridir. CpG adacıklarında meydana gelen metilasyon değişiklikleri gen ekspresyonunu baskılayabilir veya aktive edebilir. Androjenetik alopeside, androjen reseptörü geninin promotör bölgesindeki hipometilasyonun gen ekspresyonunu artırdığı ve saç folikülünün androjenlere duyarlılığını yükselttiği gösterilmiştir (Kwon ve diğ., 2017). Bu durum, dihidrotestosteron aracılı sinyal yolları üzerinden folikül minyatürizasyonuna katkı sağlamaktadır. Buna ek olarak, Wnt/β-katenin sinyal yolunda yer alan genlerin metilasyon durumlarının saç folikülü gelişimi üzerinde önemli etkileri olduğu bildirilmiştir. Bu yolak, saç

büyümesi ve folikül yenilenmesinde kritik rol oynamakta olup, epigenetik baskılanması saç büyümesinin inhibisyonuna yol açabilmektedir (Zhang ve diğ., 2013).

Histon modifikasyonları, kromatin yapısını düzenleyerek gen ekspresyonunu kontrol eden bir diğer önemli epigenetik mekanizmadır. Histon asetilasyonu genellikle transkripsiyonel aktivasyon ile ilişkilendirilirken, histon metilasyonu bağlama bağlı olarak hem aktivasyon hem de baskılanma ile ilişkili olabilmektedir. Saç folikülü hücrelerinde bu modifikasyonların saç döngüsünün farklı fazlarında değişiklik gösterdiği bildirilmiştir (Lien ve diğ., 2011). Özellikle H3K27me3 gibi baskılayıcı histon işaretlerinin artışı, saç folikülü kök hücrelerinin proliferatif kapasitesinin azalması ile ilişkilendirilmiştir. Bu epigenetik işaretlerin Polycomb grup proteinleri tarafından düzenlenerek kök hücrelerin sessiz durumda kalmasını sağladığı gösterilmiştir (Ezhkova ve diğ., 2009).

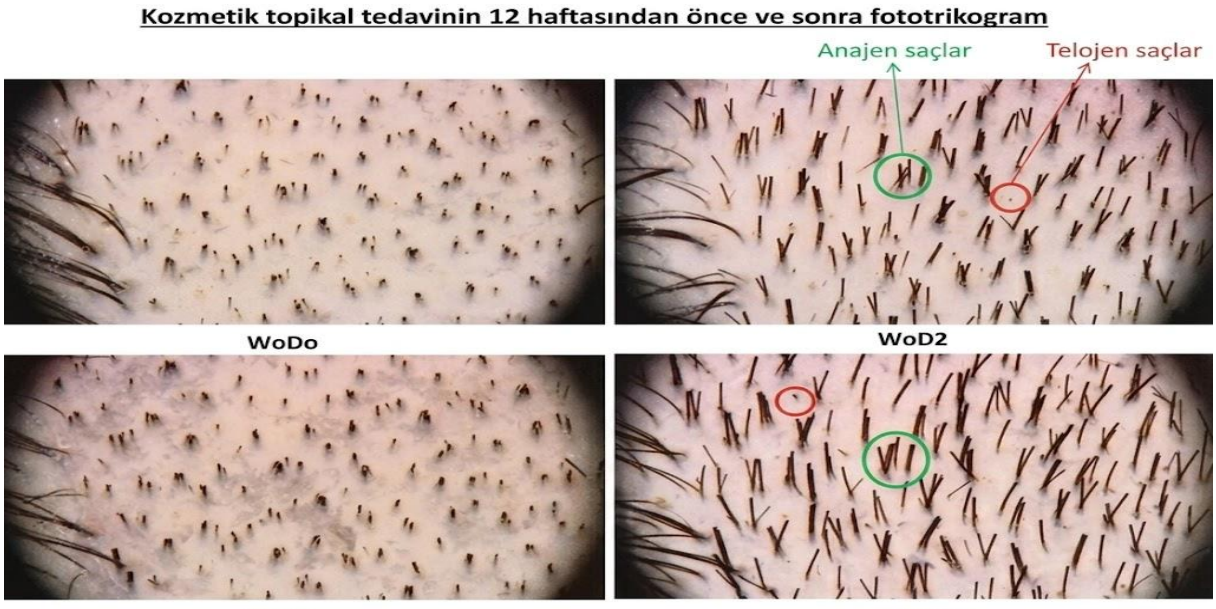
MiRNA'lar, gen ekspresyonunu post-transkripsiyonel düzeyde düzenleyen küçük RNA moleküleridir. Saç folikülü biyolojisinde miR-21, miR-31, miR-125b ve miR-214 gibi miRNA'ların proliferasyon, diferansiyasyon ve apoptoz süreçlerinde rol oynadığı gösterilmiştir (Zhang ve diğ., 2011).

Epigenetik biyobelirteçler aynı zamanda klinik uygulamalar açısından önemli bir potansiyel taşımaktadır. Dolaşımdaki miRNA'ların serum ve plazmada stabil şekilde bulunabilmesi, bu molekülleri non-invaziv tanı araçları haline getirmektedir (Mitchell ve diğ., 2008). Ayrıca saç dökülmesine bağlı epigenetik değişikliklerin periferal dokularda da saptanabilmesi, sistemik biyobelirteç kullanımını mümkün kılmaktadır (Pirastu ve diğ., 2020). Bu özellikler, hem tanı hem de hastalık takibi açısından önemli avantajlar sağlamaktadır. Epigenetik biyobelirteçlerin tedavi yanıtının değerlendirilmesinde de kullanılabileceği gösterilmiştir. DNA metilasyon paternleri ve miRNA ekspresyon düzeylerinde tedavi sonrası meydana gelen değişiklikler, uygulanan tedavinin etkinliği hakkında bilgi verebilmektedir (Zhang ve diğ., 2011; Kwon ve diğ.,2017). Bu durum, kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. Saç dökülmesinde epigenetik biyobelirteçler; DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve miRNA ekspresyon değişiklikleri üzerinden hastalığın moleküler mekanizmasının anlaşılmasında kritik rol oynamaktadır. Bu biyobelirteçler hem tanı hem prognoz hem de tedavi takibi açısından önemli klinik potansiyel taşımaktadır (Portela ve Esteller, 2010; Botchkarev ve Fessing, 2018).

2.4.2 Tanısal Yaklaşımlar

Saç dökülmesinin tanısında kullanılan yaklaşımlar; klinik değerlendirme, laboratuvar analizleri ve moleküler yöntemlerin birlikte ele alınmasını içermektedir. Klinik pratikte saç dökülmesinin tipinin belirlenmesi, altta yatan nedenlerin ortaya konulması ve uygun tedavi stratejisinin planlanması açısından tanısal süreç büyük önem taşımaktadır. Bu kapsamda hasta öyküsü, fizik muayene ve yardımcı testlerin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (Malkud, 2015). Klinik değerlendirme, saç dökülmesinin tanısında ilk ve en temel basamak olarak kabul edilmektedir. Saçlı derinin inspeksiyonu ile dökülmenin yaygınlığı, paterni ve inflamasyon bulguları değerlendirilmekte; böylece androgenetik alopesi, alopesi areata ve telojen effluvium gibi farklı klinik tablolar ayırt edilebilmektedir (Sinclair, 2015). Bu süreçte hastanın yaşı, cinsiyeti, hormonal durumu ve aile öyküsü de tanısal değerlendirmeye katkı sağlamaktadır. Saç çekme testi (pull test), saç dökülmesinin aktif olup olmadığını değerlendirmede kullanılan basit ve hızlı bir klinik yöntemdir. Bu testte belirli bölgelerden hafif çekme uygulanarak dökülen saç sayısı analiz edilmekte ve aktif saç dökülmesi durumlarında bu sayının arttığı bildirilmektedir (Malkud, 2015). Trikoskopi (dermoskopi), saç ve saçlı derinin non-invaziv olarak değerlendirilmesini sağlayan önemli bir tanı aracıdır. Bu yöntem ile saç şaftı kalınlığı, folikül yoğunluğu, miniaturizasyon bulguları ve perifoliküler değişiklikler ayrıntılı olarak incelenebilmektedir. Özellikle androgenetik alopesi ve alopesi areata tanısında karakteristik bulgular sağladığı bildirilmektedir (Inui, 2011).

Fototrikogram ve dijital görüntüleme teknikleri, saç yoğunluğu ve büyüme hızının kantitatif olarak değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Bu yöntemler saç döngüsünün fazlarının analizinde ve tedaviye yanıtın objektif olarak izlenmesinde kullanılmakta olup, özellikle klinik araştırmalarda standart ölçüm yöntemleri arasında yer almaktadır (Van Neste, 2006). Topikal bir kozmetik uygulamanın 12 haftalık tedavi periyodu öncesinde (Hafta 0) ve sonrasında (Hafta 12) toplam saç sayısı, anajen/telojen saç oranları ve saç kalınlığı değerlerinde meydana getirdiği kantitatif fototrikogram değişimleri Şekil 2.15'te gösterilmiştir.



Hafta	Toplam Saç Sayısı	Saç Yoğunluğu (1/cm2)	Anajen saçlar (%)	Telojen saçlar (%)	Saç Kalınlığı (µm)
Hafta 0	113	201	74.3%	25.7%	68.5
Hafta 12	123	218.8	85.5%	14.5%	72.3

Şekil 2.15: Kantitatif fototrikogram değişimleri (Caserini, Radicchi, Garcia, Blum ve Trüeb, 2014)

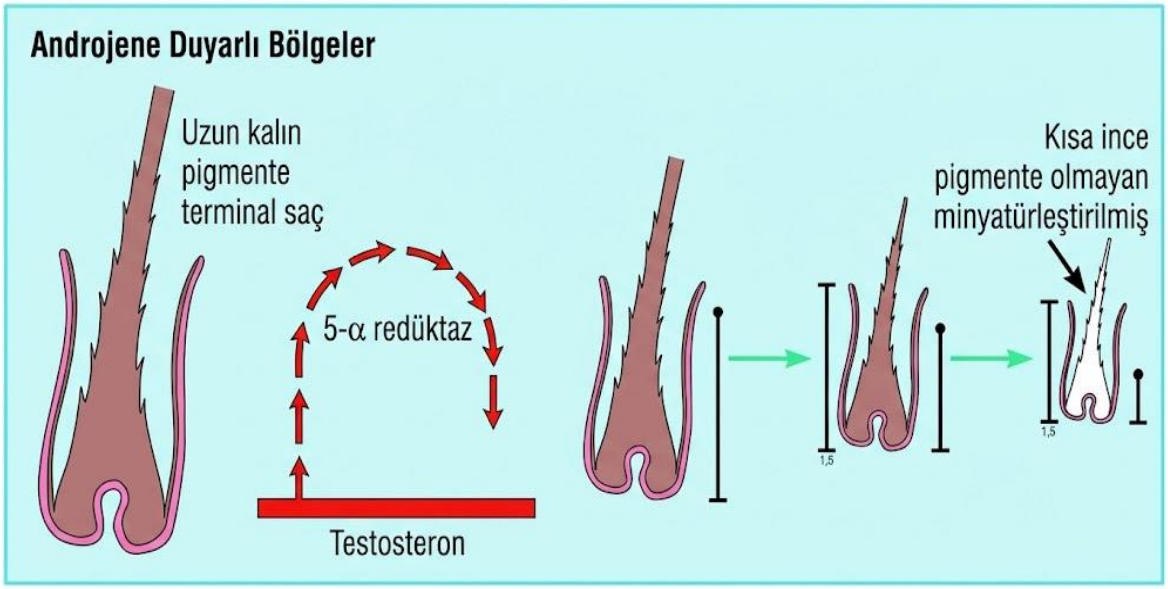
Laboratuvar testleri, saç dökülmesine neden olabilecek sistemik hastalıkların değerlendirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Demir eksikliği, tiroid hastalıkları ve hormonal dengesizliklerin saç dökülmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle serum ferritin, tiroid hormonları ve androjen düzeylerinin ölçümü tanısal yaklaşımın önemli bir parçasını oluşturmaktadır (Trost ve diğ., 2006). Histopatolojik inceleme, tanının netleştirilemediği veya sikatrisyel alopesiden şüphelenilen durumlarda kullanılan invaziv ancak değerli bir yöntemdir. Saçlı deriden alınan biyopsi örneklerinin mikroskobik değerlendirilmesi ile saç folikülü yapısı, inflamasyon varlığı ve fibrozis derecesi incelenebilmektedir (Headington, 1993). Son yıllarda moleküler ve epigenetik tanı yaklaşımları giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Özellikle epigenetik biyobelirteçlerin analizi, saç dökülmesinin moleküler düzeyde değerlendirilmesine ve hastalık mekanizmalarının daha ayrıntılı anlaşılmasına katkı sağlamaktadır (Botchkarev ve Fessing, 2018). Buna ek olarak dolaşımdaki biyobelirteçlerin analizi, non-invaziv tanı yöntemleri arasında önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle serum ve plazmada bulunan miRNA'ların stabil yapıları sayesinde biyobelirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Bu yaklaşımın erken

tanı ve hastalık takibinde umut verici bir yöntem olduğu bildirilmektedir (Mitchell ve diğ., 2008).

Genetik analizler ise özellikle androgenetik alopesi gibi kalıtsal bileşeni güçlü saç dökülmesi tiplerinde tanıya katkı sağlamaktadır. Androjen reseptörü geni başta olmak üzere çeşitli genlerdeki polimorfizmlerin hastalık riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu analizlerin bireysel risk değerlendirmesinde kullanılabileceği bildirilmektedir (Hillmer ve diğ., 2005). Mevcut veriler ışığında saç dökülmesinin tanısında klinik, laboratuvar ve moleküler yöntemlerin bütüncül şekilde kullanılması önerilmektedir. Tanısal teknolojilerdeki gelişmeler ile birlikte moleküler ve epigenetik verilerin klinik değerlendirmeye entegrasyonu, saç dökülmesinin daha erken ve daha hassas şekilde tanımlanmasına katkı sağlamaktadır (Malkud, 2015; Botchkarev ve Fessing, 2018).

2.4.3 Klinik Çalışmalar ve Bulgular

Saç dökülmesi ile ilişkili klinik çalışmalar, hastalığın patogenezinin anlaşılması, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ve yeni moleküler hedeflerin belirlenmesi açısından önemli veriler sunmaktadır. Özellikle androgenetik alopesi, alopesi areata ve telojen effluvium gibi yaygın saç dökülmesi tiplerinde klinik ve moleküler araştırmalar yoğunlaşmıştır (Trüeb, 2009). Androgenetik alopesi üzerine yapılan çalışmalarda, saç folikülünde gelişen progresif miniaturizasyonun androjen duyarlılığı ile ilişkili olduğu ve dihidrotestosteronun saç büyüme döngüsünü kısaltarak bu süreci hızlandırdığı gösterilmiştir (Sinclair, 2015). Ayrıca genetik yatkınlığın hastalığın gelişiminde belirleyici rol oynadığı bildirilmektedir. Androjene duyarlı bölgelerdeki foliküllerde testosteronun 5-alfa redüktaz enzimi aracılığıyla daha aktif bir form olan dihidrotestosterona dönüşmesi ve bu sürecin terminal saç şaftlarında neden olduğu progresif minyatürizasyon aşamaları Şekil 2.16'da gösterilmiştir.



Şekil 2.16: Saç şaftlarında neden olduğu progresif minyatürizasyon aşamaları (Sinclair, 2015)

Alopesi areatada ise otoimmün mekanizmaların ön planda olduğu gösterilmiştir. Saç folikülü çevresinde T lenfosit infiltrasyonu gelişmesi ve immün ayrıcalığın bozulması, saç kaybının temel mekanizmaları arasında değerlendirilmektedir (Gilhar ve diğ., 2012).

Telojen effluvium; stres, enfeksiyon, cerrahi girişimler veya hormonal değişiklikler sonrasında gelişebilen, saç foliküllerinin erken telojen fazına geçişi ile karakterize diffüz ve çoğunlukla geçici bir saç dökülmesi tipidir (Malkud, 2015). Farmakolojik çalışmalarda minoksidil ve finasteridin saç büyümesini artırdığı ve saç dökülmesini azalttığı gösterilmiştir. Bu etkinin; minoksidil için vasküler düzenleme ve büyüme faktörlerinin artırılması, finasterid için ise androjen metabolizmasının baskılanması ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Price, 2003). Gerçekleştirilen moleküler çalışmalar, DNA metilasyonu ve miRNA ekspresyon değişikliklerinin hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. Ayrıca dolaşımdaki miRNA'ların non-invaziv biyobelirteç olarak kullanılabileceği ve hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterebileceği bildirilmektedir (Mitchell ve diğ., 2008; Pirastu ve diğ., 2020).

Genetik çalışmalar ise özellikle androgenetik alopeside androjen reseptörü başta olmak üzere çeşitli gen varyasyonlarının hastalık riskini artırdığını göstermektedir. Bu

bulguların kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (Hillmer ve diğ., 2005).

Klinik çalışmalar, saç dökülmesinin çok faktörlü yapısını ortaya koymakta; klinik, moleküler ve genetik verilerin birlikte değerlendirilmesi daha doğru tanı ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır (Trüeb, 2009; Pirastu ve diğ., 2020).

2.5 Terapötik Yaklaşımlar ve Gelecek Perspektifleri

Saç dökülmesinin tedavisinde kullanılan yaklaşımlar, hastalığın etiyopatogenezine bağlı olarak farmakolojik, cerrahi ve destekleyici yöntemleri kapsamaktadır. Güncel tedavi stratejilerinde saç folikülü biyolojisi ve epigenetik mekanizmaların daha iyi anlaşılması, hedefe yönelik yaklaşımların önemini artırmıştır. Özellikle androjenetik alopesi ve alopesi areata gibi kronik tablolar uzun süreli tedavi gerektirmektedir (Sinclair, 2015). Farmakolojik tedavilerde minoksidil ve finasterid en yaygın kullanılan ajanlar arasında yer almaktadır. Minoksidilin anajen fazı uzatarak saç büyümesini desteklediği, finasteridin ise 5-alfa redüktaz inhibisyonu yoluyla dihidrotestosteron düzeylerini azaltarak foliküler miniaturizasyonu yavaşlattığı bildirilmektedir (Price, 2003).

Alopesi areata tedavisinde immünsupresif ve immünmodülatör yaklaşımlar kullanılmaktadır. Kortikosteroidler T hücre aracılı inflamasyonu baskılayarak saç yeniden çıkışını desteklerken, JAK-STAT sinyal yolunu hedefleyen ajanların da umut verici sonuçlar gösterdiği bildirilmektedir (Gilhar ve diğ., 2012). Son yıllarda epigenetik temelli tedavi yaklaşımları da dikkat çekmektedir. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve miRNA düzenlemelerini hedefleyen stratejilerin saç folikülü biyolojisini moleküler düzeyde modüle edebileceği düşünülmektedir (Ezhkova ve diğ., 2009).

MiRNA tabanlı tedaviler, saç dökülmesinde hedefe yönelik terapötik yaklaşımlar arasında değerlendirilmektedir. Bu stratejilerin saç folikülü proliferasyonu ve farklılaşmasının düzenlenmesine katkı sağlayabileceği bildirilmektedir (Zhang ve diğ., 2011).

Kök hücre ve rejeneratif tıp uygulamaları, saç dökülmesi tedavisinde umut vadeden araştırma alanları arasında yer almaktadır. Saç folikülü kök hücrelerinin çoğaltılması ve yeniden implantasyonuna yönelik çalışmaların, özellikle ileri androjenetik alopesi olgularında saç yeniden oluşumunu destekleyebileceği öne sürülmektedir (Botchkarev ve Fessing, 2018).

Platelet rich plasma (PRP) tedavisi, büyüme faktörlerinden zengin plazmanın saçlı deriye uygulanmasıyla foliküler aktiviteyi artırmayı hedeflemektedir. PRP içerisinde bulunan PDGF, VEGF ve IGF gibi büyüme faktörlerinin saç folikülü proliferasyonunu desteklediği bildirilmektedir (Alves ve Grimalt, 2018).

Gen tedavisi yaklaşımları, özellikle androjen reseptörü ve Wnt/β-katenin sinyal yollarını hedefleyerek saç folikülü rejenerasyonunu desteklemeyi amaçlamaktadır. Ancak bu çalışmaların büyük bölümü halen deneysel düzeydedir (Pirastu ve diğ., 2020). Epigenetik biyobelirteçlerin tedavi yanıtının izlenmesinde kullanılabileceği bildirilmektedir. Özellikle DNA metilasyon düzeyleri ve dolaşımdaki miRNA profillerindeki değişimlerin tedavi etkinliğinin değerlendirilmesine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (Mitchell ve diğ., 2008). Gelecekte saç dökülmesi tedavisinin kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımı doğrultusunda şekillenmesi beklenmektedir. Bireylerin genetik ve epigenetik profillerine göre planlanan tedavi stratejilerinin hem etkinliği artırabileceği hem de yan etki riskini azaltabileceği öngörülmektedir (Hillmer ve diğ., 2005). Saç dökülmesi tedavisi, klasik farmakolojik yaklaşımlardan epigenetik, kök hücre ve gen temelli ileri biyomedikal stratejilere doğru gelişim göstermektedir. Güncel çalışmalar, gelecekte daha hedefe yönelik ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının ön plana çıkacağını düşündürmektedir (Sinclair, 2015; Botchkarev ve Fessing, 2018).

2.5.1 Epigenetik Hedefli Tedavi Yaklaşımları

Epigenetik hedefli tedavi yaklaşımları, gen ekspresyonunu DNA dizisinde değişiklik oluşturmadan düzenleyen mekanizmaların farmakolojik ve biyolojik yollarla modülasyonunu kapsamaktadır. Bu stratejiler, saç dökülmesi gibi multifaktöriyel hastalıklarda hedefe yönelik ve kişiselleştirilmiş tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve miRNA düzenlemeleri bu alandaki temel epigenetik hedefler arasında yer almaktadır (Egger ve diğ., 2004).

DNA metilasyonunun düzenlenmesi, epigenetik tedavi yaklaşımlarının önemli bileşenlerinden biridir. DNMT inhibitörlerinin, baskılanmış gen ekspresyonunun yeniden aktive edilmesini sağlayabileceği bildirilmektedir. Bu mekanizmanın özellikle saç folikülü biyolojisinde Wnt/β-katenin sinyal yolunun düzenlenmesi açısından önem taşıdığı düşünülmektedir (Jones ve Baylin, 2007).

Histon modifikasyonlarını hedefleyen tedavi stratejileri de saç folikülü rejenerasyonu açısından dikkat çekmektedir. HDAC inhibitörlerinin kromatin yapısını düzenleyerek gen transkripsiyonunu artırdığı ve bu yolla foliküler kök hücre aktivitesini destekleyebileceği gösterilmiştir (Haberland ve diğ., 2009). MiRNA temelli yaklaşımlar da epigenetik tedavi stratejileri arasında yer almakta olup, saç folikülü proliferasyonu ve farklılaşmasında rol oynayan genlerin düzenlenmesine katkı sağlayabilmektedir. Özellikle miRNA ekspresyonunun modülasyonuna yönelik çalışmaların son zamanlarda önem kazandığı bildirilmektedir (Bartel, 2004).

Epigenetik düzenlemelerin saç folikülü kök hücreleri üzerindeki etkisi, rejeneratif tıp açısından önemli bir araştırma alanı oluşturmaktadır. Kök hücre epigenetik durumunun modülasyonu, saç folikülü yeniden oluşumunu ve saç döngüsünün yeniden başlatılmasını destekleyebilir (Shi ve He, 2014). Son yıllarda epigenetik ajanların topikal formları üzerine de çalışmalar yürütülmektedir. Lokal uygulamaların saçlı deri üzerinde doğrudan etki gösterebileceği ve sistemik yan etkileri azaltabileceği düşünülmektedir (Rius ve diğ., 2016). Epigenetik değişikliklerin geri dönüşümlü olması, bu tedavi yaklaşımının önemli avantajlarından biridir. Bununla birlikte mevcut çalışmaların büyük bölümü deneysel ve preklinik düzeyde olup, uzun dönem etkinlik ve güvenlilik verilerinin desteklenmesine ihtiyaç bulunmaktadır (Allis ve Jenuwein, 2016). Sonuç olarak epigenetik hedefli tedavi yaklaşımları, saç dökülmesinin moleküler düzeyde kontrolüne yönelik umut vadeden bir araştırma alanı oluşturmaktadır. Özellikle DNA metilasyonu ve histon modifikasyonlarını hedefleyen stratejilerin, gelecekte kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (Egger ve diğ., 2004; Baylin ve Jones, 2011).

2.5.2 MikroRNA Tabanlı Tedavi Stratejileri

MiRNA tabanlı tedavi stratejileri, gen ekspresyonunun post-transkripsiyonel düzeyde düzenlenmesini hedefleyen ve epigenetik tedavi yaklaşımları içerisinde önemli bir yer tutan yeni nesil terapötik yöntemlerdir. miRNA'lar, mRNA'ya bağlanarak translasyonu baskılamakta veya mRNA yıkımını artırarak gen ekspresyonunu kontrol etmektedir. Bu özellikleri nedeniyle saç folikülü biyolojisi ve saç döngüsünün düzenlenmesinde önemli moleküler düzenleyiciler olarak değerlendirilmektedir (Bartel, 2004). Saç folikülü gelişimi ve siklik büyüme döngüsü, çok sayıda sinyal yolu ve gen ekspresyon ağı tarafından düzenlenmektedir. miRNA'ların özellikle Wnt/β-katenin, TGF-β ve BMP sinyal yollarını modüle ederek saç folikülü proliferasyonu, farklılaşması ve apoptoz süreçlerinde rol oynadığı gösterilmiştir. Özellikle miR-31, miR-125b ve miR-21'in saç folikülü biyolojisinde

düzenleyici etkilere sahip olduğu bildirilmektedir (Zhang ve diğ., 2011). MiRNA tabanlı tedavi yaklaşımlarında temel stratejilerden biri, aşırı ekspresyon gösteren miRNA'ların inhibe edilmesidir. Bu amaçla antagomirler veya anti-miRNA oligonükleotidler kullanılmaktadır. Bu moleküller hedef miRNA'ya bağlanarak fonksiyonunu baskılamakta ve böylece ilgili gen ekspresyonunun yeniden düzenlenmesini sağlamaktadır (Krützfeldt ve diğ., 2005). Buna karşılık düşük ekspresyon gösteren miRNA'ların yerine konulması amacıyla miRNA mimetikleri kullanılmaktadır. Sentetik miRNA analogları aracılığıyla eksik miRNA fonksiyonunun yeniden kazandırılması hedeflenmektedir (Van Rooij ve Kauppinen, 2014).

Saç dökülmesi bağlamında miRNA tabanlı tedavilerin temel hedeflerinden biri, saç folikülü kök hücre havuzunun korunması ve anajen fazın desteklenmesidir. Örneğin miR-31'in saç döngüsünün düzenlenmesinde rol oynadığı; miR-125b'nin ise kök hücre farklılaşmasını baskılayarak foliküler aktivite üzerinde etkili olabileceği gösterilmiştir (Zhang ve diğ., 2011). MiRNA tabanlı tedavi stratejilerinin önemli avantajlarından biri, yüksek özgüllük ve çoklu gen hedefleme kapasitesine sahip olmalarıdır. Tek bir miRNA'nın birden fazla gen ekspresyonunu düzenleyebilmesi, multifaktöriyel hastalıklarda tedavi etkinliğini artırabilecek önemli bir özellik olarak değerlendirilmektedir (Bartel, 2004). Bununla birlikte miRNA temelli tedavilerin klinik uygulamaya geçişinde bazı sınırlılıklar bulunmaktadır. Hedef dokulara özgül taşıma, stabilite sorunları ve immün yanıt riski bu yaklaşımların temel kısıtlılıkları arasında yer almaktadır. Özellikle *in vivo* uygulamalarda miRNA degradasyonu ve düşük hücresel alım tedavi etkinliğini azaltabilmektedir (Krol ve diğ., 2010). Nanopartikül tabanlı taşıyıcı sistemler ve lipid bazlı vektörler, miRNA tedavilerinin etkinliğini artırmak amacıyla geliştirilen yöntemler arasında yer almaktadır. Bu sistemlerin, miRNA'nın hedef dokuya taşınmasını kolaylaştırarak biyoyararlanımı artırabileceği bildirilmektedir (Van Rooij ve Kauppinen, 2014). MiRNA tabanlı tedavi stratejileri, saç dökülmesinin epigenetik düzeyde kontrolüne yönelik yenilikçi bir yaklaşım sunmaktadır. Gen ekspresyonunun hassas şekilde düzenlenmesine olanak sağlayan bu yöntemlerin, gelecekte hedefe yönelik ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarında önemli bir yer edinmesi beklenmektedir (Bartel, 2004; Zhang ve diğ., 2011).

2.5.3 Gelecek Araştırma Perspektifleri

Saç dökülmesi ve epigenetik mekanizmalar arasındaki ilişkinin giderek daha iyi anlaşılması, gelecekte tanı ve tedavi yaklaşımlarında önemli değişiklikler olacağını göstermektedir. Güncel literatürde saç folikülü biyolojisinin yalnızca genetik değil, aynı zamanda epigenetik ve transkriptomik düzeyde dinamik olarak düzenlendiği ortaya konmuştur. Bu nedenle gelecekteki araştırmaların, çok katmanlı moleküler analizleri içeren sistem biyolojisi yaklaşımına yönelmesi beklenmektedir (Botchkarev ve Fessing, 2018).

Gelecek çalışmaların önemli bir odak noktası, saç dökülmesinde rol oynayan epigenetik biyobelirteçlerin daha erken ve non-invaziv yöntemlerle tespit edilmesidir. Özellikle dolaşımdaki miRNA profilleri, DNA metilasyon imzaları ve histon modifikasyonlarına ilişkin dolaylı biyobelirteçlerin geliştirilmesi, hastalığın preklinik evrede tanınmasına olanak sağlayabilir. Bu yaklaşımın, hastalığın erken tanılanması ve progresyonun izlenmesine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (Mitchell ve diğ., 2008).

Bunun yanında tek hücre düzeyinde (single-cell) omik teknolojiler, saç folikülü hücre popülasyonlarının daha ayrıntılı analiz edilmesine imkân tanımaktadır. Saç folikülü kök hücreleri ile çevresel niş hücreleri arasındaki epigenetik etkileşimlerin çözülmesi, saç döngüsünün düzenlenmesinde rol oynayan temel mekanizmaların anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Bu analizlerin, özellikle saç dökülmesi tiplerinin daha iyi sınıflandırılmasında önemli rol oynayacağı öngörülmektedir (Zhang ve diğ., 2011).

Gelecekte önemli bir araştırma alanı da kişiselleştirilmiş tıp uygulamaları olacaktır. Bireylerin genetik ve epigenetik profillerine göre sınıflandırılması, tedavi yanıtının önceden öngörülmesine olanak sağlayabilir. Özellikle androjenetik alopesi gibi kronik saç dökülmesi tiplerinde, hastaya özgü epigenetik imzaların belirlenmesi tedavi seçiminde belirleyici olabilir (Hillmer ve diğ., 2005).

Epigenetik düzenlemelerin geri dönüşümlü olması, hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Bu nedenle epigenetik yeniden programlama yaklaşımlarının gelecekte saç folikülü rejenerasyonu açısından önemli bir araştırma alanı oluşturabileceği düşünülmektedir (Egger ve diğ., 2004). Kök hücre biyolojisi ve rejeneratif tıp alanındaki gelişmeler de gelecekteki araştırmalar için önemli bir yön oluşturmaktadır. Saç folikülü kök hücrelerinin in vitro çoğaltılması, 3D biyoyazıcı teknolojileri ile saç folikülü organoidlerinin geliştirilmesi ve doku mühendisliği uygulamaları, saç yeniden oluşumu açısından umut vadeden alanlardır (Botchkarev ve Fessing, 2018).

Gelecek araştırmalarda önemli bir diğer alan, epigenetik tedavilerin uzun dönem güvenliliğinin değerlendirilmesidir. DNA metilasyon inhibitörleri, histon modülatörleri ve miRNA tabanlı tedavilerin sistemik etkilerinin tam olarak anlaşılması gerekmektedir. Özellikle off-target etkiler ve uzun süreli gen ekspresyon değişikliklerinin klinik sonuçları ayrıntılı olarak araştırılmalıdır (Allis ve Jenuwein, 2016). Genel olarak değerlendirildiğinde, saç dökülmesinde gelecek araştırma perspektifleri; epigenetik biyobelirteçlerin geliştirilmesi, kişiselleştirilmiş tıp uygulamaları, kök hücre teknolojileri ve yapay zekâ destekli analiz sistemleri etrafında şekillenmektedir. Bu multidisipliner yaklaşımın, saç dökülmesi tanı ve tedavisinde daha etkili ve hedefe yönelik stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlaması beklenmektedir (Egger ve diğ., 2004; Botchkarev ve Fessing, 2018).

3. TARTIŞMA VE SONUÇ

Saç dökülmesi, genetik, hormonal, immünolojik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu gelişen çok faktörlü bir süreçtir. Özellikle androgenetik alopesi ve alopesi areata gibi yaygın saç dökülmesi tiplerinde klasik mekanizmaların yanı sıra epigenetik düzenlemelerin de önemli rol oynadığı giderek daha fazla ortaya konmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, saç folikülü biyolojisinin yalnızca genetik faktörlerle açıklanamayacağını; DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve miRNA düzenlemeleri gibi epigenetik mekanizmaların da saç döngüsünün düzenlenmesinde belirleyici olduğunu göstermektedir (Botchkarev ve Fessing, 2018; Yang ve diğ., 2020). Saç folikülü, yüksek proliferatif kapasiteye sahip dinamik bir mini-organ olup yaşam boyunca sürekli yeniden yapılanma göstermektedir. Bu süreçte anajen, katajen ve telojen fazları arasındaki geçişlerin hassas moleküler mekanizmalar ile düzenlendiği bilinmektedir. Özellikle Wnt/β-katenin sinyal yolunun saç folikülü gelişimi, kök hücre aktivasyonu ve folikül rejenerasyonunda merkezi bir role sahip olduğu bildirilmektedir. Literatürde yer alan çalışmalar, bu sinyal yolunun baskılanmasının folikül minyatürizasyonu ve saç büyüme döngüsünün bozulması ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Millar, 2002; Choi, Kim ve Shin, 2021). Androgenetik alopesinin patogenezinde androjen hormonları ve genetik yatkınlığın önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bununla birlikte son yıllarda epigenetik değişimlerin de bu süreçte etkili olabileceği gösterilmiştir. Özellikle DHT, Wnt/β-katenin sinyal yolunun antagonisti olan DKK-1 ekspresyonunu artırarak saç folikülü proliferasyonunu baskılayabildiği bildirilmektedir. Bu durum, androgenetik alopeside epigenetik mekanizmaların yalnızca ikincil değil, doğrudan patogenetik süreçlere katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir (Kwack ve diğ., 2008; Botchkarev ve Fessing, 2018).

MiRNA'ların saç folikülü biyolojisindeki düzenleyici etkileri de dikkat çekmektedir. miR-31, miR-125b ve miR-21 gibi miRNA'ların hücresel proliferasyon, farklılaşma ve apoptoz mekanizmalarını etkileyerek saç döngüsünün düzenlenmesinde görev aldığı gösterilmiştir. Bu bulgular, miRNA'ların yalnızca biyobelirteç değil, aynı zamanda terapötik hedef olarak da değerlendirilebileceğini ortaya koymaktadır (Bartel, 2004; Zhang ve diğ., 2011).

Saç dökülmesinin tanısında kullanılan yöntemler incelendiğinde, klasik klinik değerlendirme ve laboratuvar analizlerinin halen temel yaklaşımı oluşturduğu görülmektedir. Bununla birlikte trikoskopi, fototrikogram ve moleküler analiz yöntemleri gibi ileri tanısal yaklaşımlar sayesinde saç folikülü biyolojisinin daha ayrıntılı değerlendirilmesi mümkün hale

gelmiştir. Özellikle dolaşımdaki miRNA'ların ve epigenetik biyobelirteçlerin non-invaziv tanı yöntemleri arasında potansiyel taşıdığı bildirilmektedir (Mitchell ve diğ., 2008; Malkud, 2015). Tedavi yaklaşımları açısından değerlendirildiğinde minoksidil ve finasterid gibi klasik farmakolojik ajanların halen yaygın şekilde kullanıldığı görülmektedir. Ancak bu tedavilerin her hastada yeterli yanıt oluşturmaması ve uzun süreli kullanım gerektirmesi, yeni tedavi stratejilerine olan ihtiyacı artırmaktadır. Bu bağlamda epigenetik hedefli tedaviler, kök hücre uygulamaları, PRP tedavisi ve gen temelli yaklaşımlar dikkat çekmektedir (Price, 2003; Sinclair, 2015). Epigenetik düzenlemelerin geri dönüşümlü olması, bu mekanizmaların terapötik açıdan önemli hedefler haline gelmesini sağlamaktadır. Histon deasetilaz inhibitörleri, DNA metilasyon düzenleyicileri ve miRNA tabanlı tedavi stratejileri üzerine yapılan çalışmalar, saç folikülü rejenerasyonunun moleküler düzeyde yeniden düzenlenebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte bu çalışmaların önemli bir kısmı halen deneysel düzeydedir ve klinik uygulamaya geçiş için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (Egger ve diğ., 2004; Baylin ve Jones, 2011). Kök hücre biyolojisi ve rejeneratif tıp alanındaki gelişmeler de saç dökülmesi tedavisinde yeni perspektifler sunmaktadır. Saç folikülü kök hücrelerinin çoğaltılması, organoid teknolojileri ve doku mühendisliği uygulamalarının gelecekte saç yeniden oluşumunu destekleyebileceği düşünülmektedir. Ayrıca yapay zekâ destekli biyoinformatik analizlerin epigenetik veri setlerinin değerlendirilmesinde önemli katkılar sağlayabileceği öngörülmektedir (Botchkarev ve Fessing, 2018). Genel olarak değerlendirildiğinde, saç dökülmesinin moleküler mekanizmalarının daha ayrıntılı anlaşılması ile birlikte tanı ve tedavi yaklaşımlarının giderek daha hedefe yönelik hale geldiği görülmektedir. Özellikle epigenetik mekanizmaların saç folikülü biyolojisindeki rolünün ortaya konması, gelecekte kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir (Hillmer ve diğ., 2005; Botchkarev ve Fessing, 2018).

KAYNAKLAR

ALLIS, C. D. ve JENUWEIN, T., 2016, The molecular hallmarks of epigenetic control, *Nature Reviews Genetics*, 17 (8), 487-500.

ALVES, R. ve GRIMALT, R., 2018, Platelet-rich plasma in combination with 5% minoxidil topical solution and 1 mg oral finasteride for the treatment of *androgenetic alopecia*, *Dermatologic Surgery*, 44 (1), 126-130.

BARTEL, D. P., 2004, MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and function, *Cell*, 116 (2), 281-297.

BAYLIN, S. B. ve JONES, P. A., 2011, A decade of exploring the cancer epigenome Biological and translational implications, *Nature Reviews Cancer*, 11 (10), 726-734.

BOTCHKAREV, V. A. ve FESSING, M. Y., 2018, Epigenetic regulation of hair follicle development and cycling, *Experimental Dermatology*, 27 (5), 468-474.

CASERINI, M., RADICCHI, A., GARCIA, M., BLUM, S. ve TRÜEB, R. M., 2014, Finasteride treatment of patterned hair loss in normoandrogenic postmenopausal women, *International Journal of Trichology*, 6 (3), 123-128.

CHOI, B. Y., 2021, Emerging therapeutic strategies for androgenetic alopecia, *International Journal of Molecular Sciences*, 22 (9), 1-18.

CLEVERS, H., 2006, Wnt/β-catenin signaling in development and disease, *Cell*, 127 (3), 469-480.

EGGER, G., LIANG, G., APARICIO, A. ve JONES, P. A., 2004, Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy, *Nature*, 429 (6990), 457-463.

ESTELLER, M., 2011, Non-coding RNAs in human disease, *Nature Reviews Genetics*, 12 (12), 861-874.

EZHKOVA, E., LIEN, W. H., STOKES, N., PASOLLI, H. A., SILVA, J. M. ve FUCHS, E., 2009, EZH1 and EZH2 co-govern histone H3K27 trimethylation and are essential for hair follicle homeostasis and wound repair, *Genes & Development*, 23 (7), 878-889.

FEINBERG, A. P., 2007, Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease, *Nature*, 447 (7143), 433-440.

GILHAR, A., ETZIONI, A. ve PAUS, R., 2012, *Alopecia areata*, *The New England Journal of Medicine*, 366 (16), 1515-1525.

HABERLAND, M., MONTGOMERY, R. L. ve OLSON, E. N., 2009, The many roles of histone deacetylases in development and physiology, *Nature Reviews Genetics*, 10 (1), 32-42.

HEADINGTON, J. T., 1993, Transverse microscopic anatomy of the human scalp, *Archives of Dermatology*, 129 (3), 347-350.

HILLMER, A. M., HANNEKEN, S., RITZMANN, S., BECKER, T., FREUDENBERG, J., BROCKSCHMIDT, F. F. ve diğ., 2005, Genetic variation in the human androgen receptor gene is the major determinant of common early-onset androgenetic alopecia, *American Journal of Human Genetics*, 77 (1), 140-148.

HUELSKEN, J., VOGEL, R., ERDMANN, B., COTSARELIS, G. ve BIRCHMEIER, W., 2001, *β-Catenin* controls hair follicle morphogenesis and stem cell differentiation in the skin, *Cell*, 105 (4), 533-545.

INUI, S., 2011, Trichoscopy for common hair loss diseases: Algorithmic method for diagnosis, *Journal of Dermatology*, 38 (1), 71-75.

INUI, S. ve ITAMI, S., 2011, Trichoscopy for common hair loss diseases, *Journal of Dermatology*, 38 (1), 71-75.

JAENISCH, R. ve BIRD, A., 2003, Epigenetic regulation of gene expression: How the genome integrates intrinsic and environmental signals, *Nature Genetics*, 33 (3), 245-254.

JONES, P. A. ve BAYLIN, S. B., 2007, The epigenomics of cancer, *Cell*, 128 (4), 683-692.

KOUZARIDES, T., 2007, Chromatin modifications and their function, *Cell*, 128 (4), 693–705.

KROL, J., LOEDIGE, I. ve FILIPOWICZ, W., 2010, The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay, *Nature Reviews Genetics*, 11 (9), 597-610.

KRÜTZFELDT, J., RAJEWSKY, N., BRAICH, R., RAJEEV, K. G., TUSCHL, T., MANOHARAN, M. ve STOFFEL, M., 2005, Silencing of microRNAs *in vivo* with 'antagomirs', *Nature*, 438 (7068), 685-689.

KWACK, M. H., SUNG, Y. K., CHUNG, E. J., IM, S. U., AHN, J. S., KIM, M. K. ve KIM, J. C., 2008, Dihydrotestosterone-inducible IL-6 inhibits elongation of human hair shafts by suppressing matrix cell proliferation and promotes regression of hair follicles, *Journal of Investigative Dermatology*, 128 (11), 2621-2629.

KWON, O. S., 2017, Epigenetic mechanisms in androgenetic alopecia, *Annals of Dermatology*, 29 (6), 647-654.

LEIRÓS, G. J., ATTORRESI, A. I. ve BALAÑÁ, M. E., 2012, Hair follicle stem cell differentiation is inhibited through cross-talk between Wnt/β-catenin and androgen signalling in dermal papillla cells from patients with androgenetic alopecia, *British Journal of Dermatology*, 166 (5), 1035-1042.

LIEN, W. H., GUO, X., POLAK, L., LAWTON, L. N., YOUNG, R. A., ZHENG, D. ve FUCHS, E., 2011, Genome-wide maps of histone modifications unwind *in vivo* chromatin states of the hair follicle lineage, *Cell Stem Cell*, 9 (3), 219-232.

LOGAN, C. Y. ve NUSSE, R., 2004, The Wnt signaling pathway in development and disease, *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 20, 781-810.

MALKUD, S., 2015, *Telogen effluvium*: A review, *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 9 (9), WE01–WE03.

MILLAR, S. E., 2002, Molecular mechanisms regulating hair follicle development, *Journal of Investigative Dermatology*, 118 (2), 216-225.

MITCHELL, P. S., PARKIN, R. K., KROH, E. M., FRITZ, B. R., WYMAN, S. K., POGOSOVA-AGADJANYAN, E. L. ve diğ., 2008, Circulating *microRNAs* as stable blood-based markers for cancer detection, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105 (30), 10513-10518.

PAUS, R., 2014, Biology of the hair follicle and its disorders, *New England Journal of Medicine*, 341 (7), 491-497.

PIRASTU, N., 2020, Genetic architecture of hair loss and therapeutic implications, *Nature Communications*, 11 (1), 1-12.

PRICE, V. H., 2003, Treatment of hair loss, *The New England Journal of Medicine*, 341 (13), 964-973.

RIUS, M., 2016, Topical epigenetic therapies and regenerative medicine approaches in dermatology, *Experimental Dermatology*, 25 (3), 180-186.

SHI, G. ve HE, G., 2014, Epigenetic regulation in stem cell maintenance and differentiation, Protein & Cell, 5 (9), 640-649.

SINCLAIR, R., 2015, Male androgenetic alopecia, Journal of Men's Health, 12 (2), 123-127.

TROST, L. B., BERGFELD, W. F. ve CALOGERAS, E., 2006, The diagnosis and treatment of iron deficiency and its potential relationship to hair loss, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 54 (5), 824-844.

TRÜEB, R. M., 2009, Molecular mechanisms of androgenetic alopecia, *Experimental Gerontology*, 37 (8-9), 981-990.

VAN NESTE, D., 2006, Phototrichogram analysis: Technical aspects and clinical applications, *Hair Research Journal*, 2 (1), 15-22.

VAN NESTE, D. ve RUSHTON, D. H., 2007, Hair problems in women, *Clinical and Experimental Dermatology*, 32 (1), 2-11.

VAN ROOIJ, E. ve KAUPPINEN, S., 2014, Development of microRNA therapeutics is coming of age, *EMBO Molecular Medicine*, 6 (7), 851-864.

ZHANG, Y., 2011, *MicroRNAs* in hair follicle development and cycling, *Cellular Signalling*, 23 (8), 1298-1304.

ZHANG, X., 2013, DNA methylation alterations in androgenetic alopecia, *Experimental Dermatology*, 22 (9), 593-595.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Faruk	**Soyadı**	Çağlar
Doğum Yeri	Diyarbakır	**Doğum Tarihi**	11.03.2001
Uyruğu	T.C	**TC. Kimlik No.**	
E-mail		**Tel.**	05417952944

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mez. Yılı**
Lise	Rekabet Kurumu Anadolu Lisesi	2019

Yabancı Dil

	Okuduğunu Anlama*	**Konuşma***	**Yazma***	**YDS puanı**	**(Diğer) Puan**

***Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin.

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**
Microsof Word	iyi

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Spor yapmak,müzik dinlemek