



Osman Köse

# Epidermal Kök Hücreler

## Epidermal Stem Cells

### Özet

Epidermis insan derisinin en dış katmanı olarak çok katlı bir epitelyum yanında, interfolliküler epidermis, kıl follikülü, sebase bez ve erkin bezleri barındırmaktadır. Deri ve eklerinde çok farklı orijinlerden kök hücreler bulunmaktadır. Bu kök hücreler pilosebase ünitenin farklı yerlerinde bulunurlar ve farklı genler ekspres ederler. Pilosebase unitte yer alan epidermal kök hücreler yalnızca epidermal devamlılığı sağlamakla kalmaz ayrıca doku yaralanması sonrası onarıma da katkı sağlar. Son yıllarda, keratinosit, fibroblast ve melanosit gibi epidermal hücrelerden insan uyarılmış pluripotent kök hücreleri üretilmiştir. Bu hücreler, transdiferensiyasyonla embriyonik kök hücrelere dönüşebilmektedir. İnsan uyarılmış pluripotent kök hücreleri hücre replasman tedavilerinde ve rejeneratif tıpta potensiyel kullanıma sahiptir. Bu hücreler temel araştırmalarda değerli bir metod olarak kullanılmalarnın yanında rejeneratif tıpta da hastaya özel tedaviler için uygun olabilecektir. Bu makalede, epidermal kök hücre derideki fonksiyonlarının anlaşılması amaçlanmıştır. Deri, yakın gelecekte epidermal kök hücrelerin rejeneratif tıpta kullanılacağı ana organ olabilecektir.

**Anahtar kelimeler:** Kök hücreler, uyarılmış pluripotent kök hücreler, rejeneratif tıp, keratinosit, saç folikülleri, interfolliküler kök hücre

**Çıkar Çatışması:** Yazar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

### Abstract

The epidermis is the outermost layer of the human skin and comprises a multilayered epithelium, the interfollicular epidermis, with associated hair follicles, sebaceous glands, and eccrine sweat glands. There are many origins of stem cells in the skin and skin appendages. These stem cells are localized in different part of the pilosebaceous units and also express many different genes. Epidermal stem cells in the pilosebaceous units not only ensure the maintenance of epidermal homeostasis and hair regeneration, but also contribute to repair of the epidermis after injury. In recent years, human induced pluripotent skin stem cells are produced from the epidermal cells such as keratinocytes, fibroblasts and melanocytes. These cells can be transdifferentiated to embryonic stem cells. Human induced pluripotent stem cells have potential applications in cell replacement therapy and regenerative medicine. These cells provide a means to create valuable tools for basic research and may also produce a source of patient-matched cells for regenerative therapies. In this review, we aimed an overview of epidermal stem cells for better understanding their functions in the skin. Skin will be main organ for using the epidermal cells for regenerative medicine in near future.

**Key words:** Stem cell, induced pluripotent stem cell, regenerative medicine, keratinocyte, hair follicles, interfollicular stem cell

**Conflicts of Interest:** The author reported no conflict of interest related to this article.

### Giriş

Kök hücreler giderek artan kullanım alanları ile bilim dünyasında daha geniş bir yer edinmeye devam etmektedirler. Deri, epidermal ve dermal kök hücre kaynakları ise bu alandaki en önemli organ kaynağıdır. Bununla beraber bilinenin aksine deri

vücudumuzun en büyük organı değildir. Yapılan araştırmalar yüzey alanı açısından akciğer ve ince bağırsakların daha geniş bir yüzey kapladıklarını göstermiştir ancak deri kök hücre araştırmalarında epidermal kök hücreler, kolay ulaşılabilme ve gösterdikleri transdiferensiyasyon özelliği ile diğer organ kök hücrelerinden ayrılmaktadırlar (1,2).

Özel ELOS Polikliniği,  
Ankara, Türkiye

### Yazışma Adresi/ Correspondence:

Osman Köse,  
Özel ELOS Polikliniği,  
Ankara, Türkiye  
Tel.: +90 312 430 00 34

E-posta: drokose@yahoo.com.tr  
Geliş Tarihi/Submitted: 13.02.2015  
Kabul Tarihi/Accepted: 17.02.2015

@Telif Hakkı 2015 Türk Dermatoloji  
Derneği Makale metnine www.  
turkdermatolojidergisi.com web  
sayfasından ulaşılabilir.

@Copyright 2015 by Turkish Society  
of Dermatology - Available on-line  
at www.turkdermatolojidergisi.com

Bu alandaki çalışmaların keratinosit kültürlerinin yapılarak başladığı 1987 yılından bu yana, epidermal kök hücrelerle ilgili araştırmalar göstermiştir ki kök hücrelerin, araştırmalarda ve tedavilerde kullanılmalarına kadar birçok alanda çok büyük değişim içindedirler. Bu makalede, bu değişimin anlatılması dışında güncel kullanımları ile dermatolojide kök hücreler ve gelecekteki muhtemel rolleri hakkında genel bilgiler verilecek ve konu 3 başlık altında incelenecektir.

## 1. Kök Hücreler Hakkında Genel Bilgiler

Kök hücreler sahip oldukları genetik ve epigenetik özellikleri ile birçok dokuya dönüşebilme yeteneği olan hücrelerdir. Bu hücrelerin en önemli özellikleri kendileri gibi kök hücrelere ve dokulara dönüşebilecek transit hücrelere dönüşme yetenekleridir (3-5). Köken aldıkları doku kaynağına bağlı olarak, kök hücreler birçok farklı kök hücre grubundan oluşmaktadır. Bunların başlıcaları; embriyonik kök hücre, fetal kök hücre, amniotik kök hücre, kordon kanı kökenli kök hücre, uyarılmış pluripotent kök hücre ve yetişkin kök hücredir. Burada, kök hücrelerin saptanabilen başlıca özellikleri; potens, plastisite, transdiferensiyasyon ve uyarılmış pluripotent kök hücre tanımlamaları yapılabilmektedir (4).

### Potens

Hücre diferensiyasyon kinetikleri; hücre tipi, fonksiyonları ve örnek doku veya hücre temelinde Tablo 1'de ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. Totipotent, pluripotent, multipotent ve unipotent hücreler organizmadaki fonksiyonları açısından gösterdikleri özelliklerle bütün bir yapı halindedirler. Buraya embriyonal kök hücrelerle aynı özelliğe sahip uyarılmış pluripotent kök hücre kavramı da eklenebilir. Embriyonal yaşam süresince kök hücre farklılaşma potansiyelleri birbirlerinden farklı özellikler göstermektedir (5).

### Plastisite

Genel anlamda, hücrelerin eski özelliğini yitirerek yeni bir hücreye dönüşüm göstermesine "plastisite" denilir (6). Embriyonik gelişim sırasında 3 ana kaynak olarak kabul edilen ektoderm, mezoderm ve endodermin tüm doku ve organ gelişimini sağladığını biliyoruz. Ancak bugün bu embriyonik kökenden oluşan organlarımızın oluşmasında rolü olan hücrelerin birbirlerine dönüşebilecek plastisite özelliği gösterdikleri bilinmektedir. Transdiferensiyasyon olarak isimlendirilen bu dönüşüm ile hücrelerin kendilerinden çok farklı hücre veya doku gruplarına dönüşebilme yeteneğinde oldukları bilinmektedir. Bu özellik ile plastisite yeteneğine sahip hücreler kendi organları dışında farklı hücre grubu/doku ve organ gelişimine olanak sağlamaktadır (7).

## Kök Hücre Lokalizasyonları

Kök hücreler kendileri için özel bir mikroçevre (niche) içinde bulunurlar. Epidermal kök hücreler için bu bulge (kese) adını verdiğimiz kıl follikülünde dermal papilla ile bazal tabaka arasında ortalarda bir alanda yer alan piloektör kasın yapıldığı, vasküler yapı ve sinir inervasyonu açısından son derece zengin ve iyi korunan bir bölgedir (5,6). Deri dışında diğer organlar örnek alındığında ise hematopoietik kök hücreler osteoblastlara yakın endosteal bir çevrede veya kemik iliğindeki yer alan hematopoietik hücreler ise vasküler yuvada sinusoidal damarlar civarında bulunurken, mezenşimal kök hücreler kapiller ve postkapiller bazal membranlarında bulunmaktadır. Ancak bugün için derideki fibroblast, adiposit veya oral mukozada fibroblast üreten kök hücrelerin lokalizasyonları tam belirlenebilmiş değildir (7).

## 2. Epidermal Kök Hücreler

Bugün epidermide, pilosebace ünit etrafında yer alan epidermal kök hücreler; sabit lokalizasyonlu, yüksek derecede proliferasyon gösterebilen holoklon hücrelerdir. Epidermide yer alan tüm keratinositlerin %4-8'ini kaplayan, yüksek çekirdek/sitoplazma oranına sahip, uzun dönem proliferatif kapasiteli olabilen bu hücreler bugün saptanabildiği kadarı ile yara iyileşmesindeki uyarı ile harekete geçme dışında oluştukları ilk andan itibaren hücre bütünlüğü ve yapısını hiç değiştirmeden yıllarca sabit bir şekilde durabilmektedirler (1). Epidermal kök hücrelerle ilgili ilk araştırmaların başladığı 15 yıl önce, bu hücrelerin interfolliküler alanda, sebace gland etrafında ve kıl kökü papillasında olduğu saptanmıştı (2). Bugün ise, özellikle dermal papilla ve dış kök kılıfında yerleşen hücrelerden geliştirilen uyarılmış pluripotent kök hücrelerden embriyonik kök hücre özelliklerini taşıyan keratinosit, melanosit ve fibroblast üretmek olasıdır (4,5).

### Epidermal Kök Hücre İzolasyonları

Kök hücrelerin, araştırmalarda veya tedavilerde kullanılmaları için bu grup hücrelerin uygun koşullarda izolasyonu gerekmektedir. Bu tür hücreler; kendi sahip oldukları hücre yüzey belirteçleri dışında sahip olmadıkları ile de diğer hücrelerden ayrılmaktadırlar (4). Bunun ilk örneği olan kıl follikülünden üretilen epidermal kök hücreler, CD45(-), buna karşın CD34(+), CD200(+) hücreler olup aynı zamanda düşük düzey CD71 ekspresyonu, yüksek  $\beta$  integrin ve  $\alpha$  integrin ekspresyonu göstererek diğer hücrelerden kolayca ayrılmaktadırlar (6,7). Epidermal kök hücrelerin yer aldıkları alanlara bağlı olarak eksprese ettikleri proteinler farklılıklar göstermektedir. Bir diğer kök hücre izolasyon yöntemi ise Fluorescent Activated Cell Sorting'dir (FACS). Burada kök hücreler sahip oldukları belirteçleri yardımıyla magnetik bir

**Tablo 1. Hücre diferensiyasyon kinetikleri**

| Hücre       | Fonksiyon   | Örnek doku/hücre                      |
|-------------|---|---------------------------------------|
| Totipotent  | Embriyon ve trofoblast üretimi  | Fertilize oosit                       |
| Pluripotent | Ektoderm, Endoderm, Mezoderm<br>Uyarılmış Pluripotent Kök Hücre         | Tüm organlar                          |
| Multipotent | Kendi doku hücrelerini üreten hücreler                                  | Epidermal, hematopoietik vb. hücreler |
| Unipotent   | Tek bir hücreye dönebilen hücreler<br>(Prolifere, diferansiye hücreler) | Transit Amplifying hücreler           |

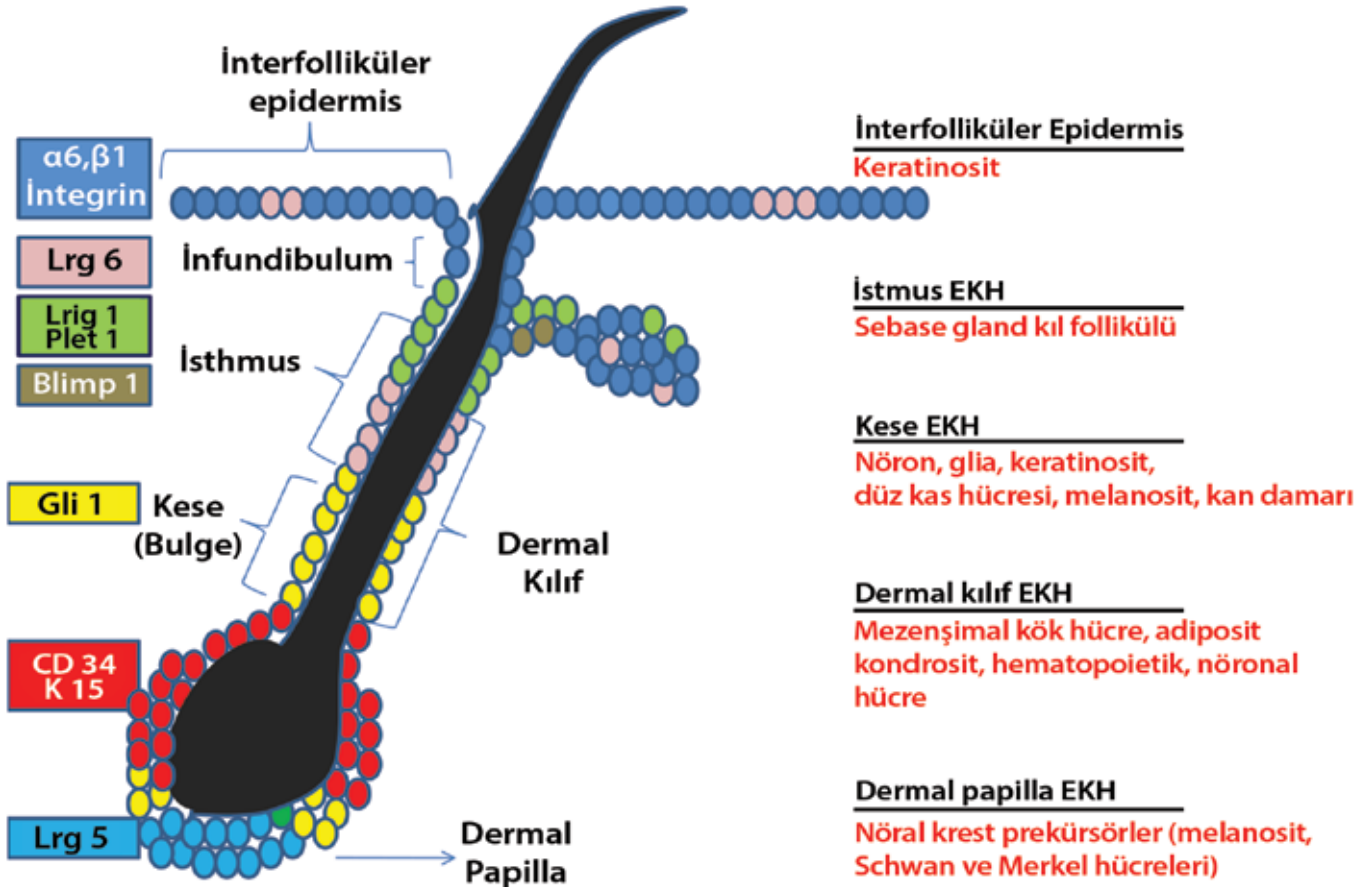
alandan geçirilerek diğer hücrelerden ayrılmakta ve hızlı, kolay ve daha ucuz olarak elde edilebilmektedir (5). Bu yöntemin en büyük dezavantajı ise spesifitesinin çok yüksek olmamasıdır. Buna karşın bu yöntemin biraz daha geliştirilmesi ile oldukça hızlı bir şekilde kök hücre kaynağı olabilecek hücrelere ulaşmak mümkün olacaktır.

### Epidermal Kök Hücre Lokalizasyonu

Epidermal kök hücreler ile ilgili ilk araştırmalarda bu hücrelerin kese ve interfolliküler alanda buldukları saptanmış ve kıl kökünün rejeneratif değişikliğinin kese bölgesi hücreleri ile oluştuğu bulunmuştu (1,2). Sonraki araştırmalar ise kıl kök dermal papillası ve kese bölgesine yakın alandaki dış kök kılıfının epidermal hücreler dışında nöron, hematopoietik hücre, kondrosit, adiposit, nöral krest hücre ve mezenkimal kök hücrelere dönüşebildiğini göstermiştir (3,4,7,8). Epidermal kök hücreler Şekil 1'de gösterildiği biçimde pilosebase ünit içerisinde en çok kıl follikülünün piloektör kasını yapıştığı bölgede (Bulge-kese), interfolliküler bölgede ve kıl kökü kılıfında yer almaktadır. Şekil 1'de pilosebase ünit içerisinde yer alan ve son yıllarda keşfedilen proteinler lokalizasyonlarına göre gösterilmiştir. Bu belirteçler, özellikle o bölgede lokalize olan kök hücreleri elde etmek amacıyla kullanılmaktadır (3,5). İnterfolliküler epidermiste Lrg6, isthmusda Lrg1 ve Plet1, kese bölgesinde Gli1, dermal papilla üst kısımda CD34 ve

Keratin 15 ve kıl kökü alt kısmında ise Lrg5 ekspresyonu belirgin derecede görülmektedir. Kıl follikülünün gelişim süreci içinde Wnt sinyal yolağı, fokal artışlarla pilosebase üniten ortaya çıkışını yönlendirmekte ve yetişkin kök hücre belirteçleri olan Sox9, Lrg6 ve Lrg1 ekspresyonları ile keratinizasyon gerçekleşmektedir (3,4).

Bugün elde edilen bilgiler çerçevesinde görülmektedir ki epidermal kök hücreler transdiferensiyasyon özellikleri ile vücuttaki birçok dokuya dönüşebilme yeteneğine sahiptirler. Pilosebase üniti içerisindeki yapılar yukarıdan aşağıya incelendiğinde interfolliküler epidermisten keratinositlerin geliştiği ve keratinizasyon sürecine katkıda buldukları uzun süredir bilinmektedir. Daha aşağıda yer alan isthmus bölgesindeki kök hücrelerden ise sebase gland ve kıl follikülü oluşabilmektedir (3,5). Kese (bulge) bölgesi kök hücreleri ise diğer bölgelerden oldukça farklı olarak ve en zengin hücre kaynağı bölgesi olarak gözükmektedir. Kese bölgesi kök hücreleri, sinir sistemi hücrelerine (nöron, glia) dönüşümü dışında keratinositlere, düz kas hücrelerine, melanosit ve hematopoietik hücrelere de dönüşebilmektedir. Pilosebase üniti içinde yer alan kıl follikülü dermal kılıfındaki kök hücreler ise mezenşimal kök hücre, adiposit, kondrosit, hematopoietik ve nöronal hücrelere dönüşüm gösterebilmektedir (3,7,8). Dermal papillada yer alan kök hücreler özellikle sinir sistemi öncü



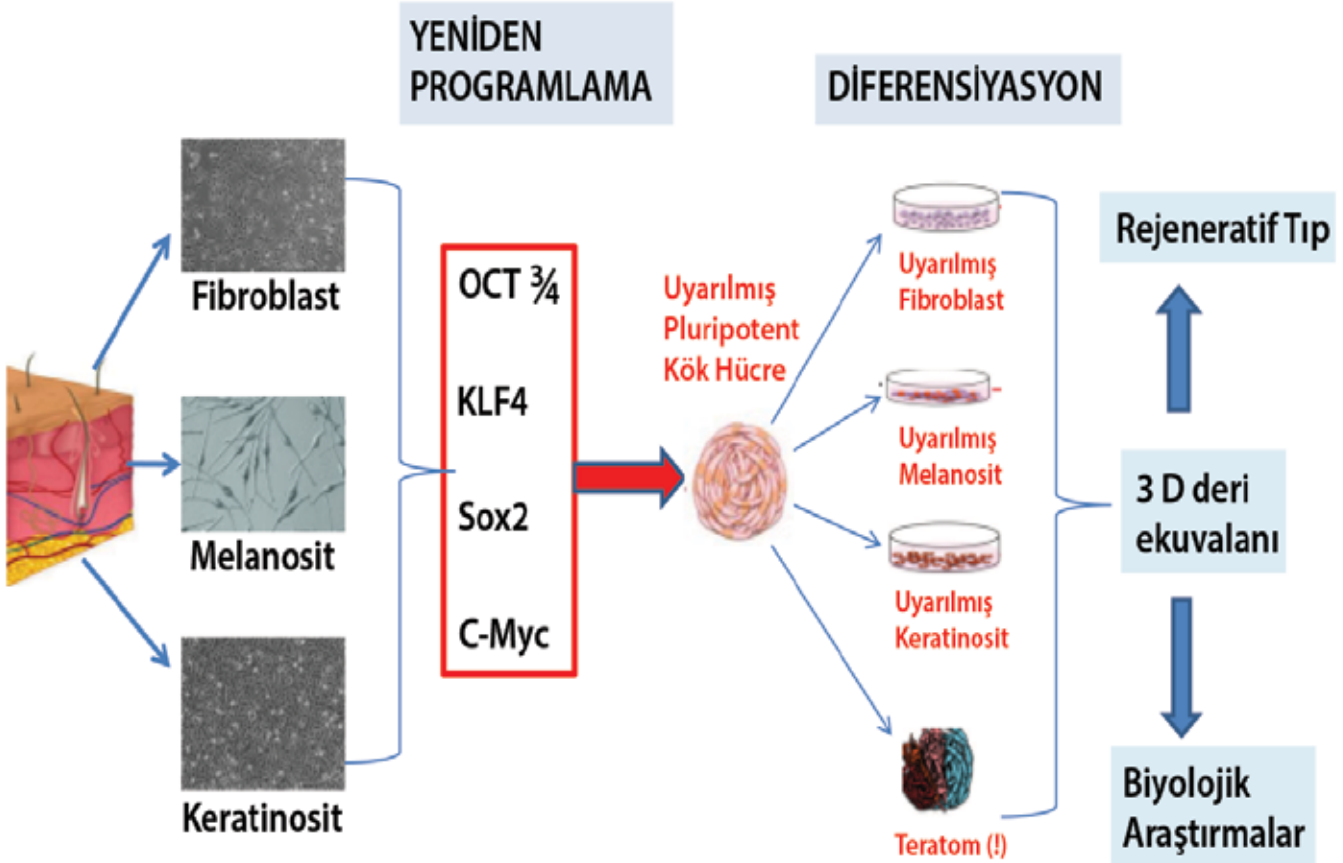
Şekil 1. Pilosebase ünitesindeki farklı lokalizasyonlardaki epidermal kök hücre gen ekspresyonları ve bu bölgelerden elde edilebilen hücre ve dokular

hücrelerine dönüşüm göstermeleri ile diğer bölgelerden ayrılmaktadırlar. Buradaki hücreler nöral krest prekürsörler hücrelere (Melanosit, Schwann ve Merkel hücreleri) farklılaşmaktadırlar. Yapılan çok sayıda hayvan deneyi sonucunda dermal papilladan elde edilen hücrelerle nöral krest kaynaklı hücreler çok geniş bir kullanım alanı bulmaktadırlar (9-14).

Bu grup içinde epidermal nöral krest hücreler en sık kullanılan hücre grubu olmuştur. Nöral krest hücreler, hayvan deneylerinde spinal zedelenmelerde duyuşal bağlantı ve dokunma hissinde yaptıkları ilerlemeler ile sinir zedelenmesini belirgin derecede azaltmaktadır (9,10). Sieber-Blum ve ark.'nın yaptığı bu çalışmada zedelenen spinal kord dokusunda, nöral krest hücre uygulamasından sonra verilen hücreler GABA erjik nöron ve myelinize oligodendrositlere dönüşmektedir (10). Bu hücre transferine tümör formasyonu gözlenmemektedir. Nöral krest hücrelerden, multipotent somatik kök hücre üretilmesi mümkün olmaktadır. Özellikle dermal papillanın kolay ulaşılır olması, aynı zamanda çok miktarda kök hücrenin kolayca üretilebilmesi bu tür hücre çalışmalarında en önemli avantajı oluşturmaktadır (11-14). Tüm bu araştırmalar ileriki zamanlarda uygun olan insan çalışmalarında da kullanılabilecek ve uzun süreli takipler sonucu rejeneratif tıp alanında devrim anlamında yeniliklere yol açabilecektir.

### 3. Uyarılmış Pluripotent Kök Hücre (Induced Pluripotent Stem Cells)

Uyarılmış pluripotent kök hücreler (UPKH) (Induced pluripotent stem cells) insan vücudundan elde edilen ve belirgin işlemlerle pluripotent embriyonik kök hücre niteliğine kavuşan birçok hastalığın tedavisinde kullanılabilecek tür hücrelerdir. UPKH'ler yapılan programlama ile önce embriyonik kök hücrelere ardından da vücuttaki tüm hücreler dönme yeteneği olan hücrelerdir (15-17). Örneğin bu hücreler, yeniden programlama yöntemi ile keratinositlere dönüşebilmekte ve birçok deri hastalığının tedavisinde kullanılma umudunu doğurmaktadır. Uyarılmış pluripotent kök hücreleri, bu hücrelerden elde edilen keratinositlerden epidermis, in vitro 3D deri ekuvalen kültürü veya in vivo olarak immün yetmezlikli deney hayvanlarına nakil için kullanılabilmektedir. Bu şekilde birçok deri hastalığının altında yatan keratinosit kaynaklı defektler saptanabilmektedir (18-22). Son zamanlarda ise hastalardan alınan ve hastalığa neden olan bu hücrelerdeki genetik defekt düzeltildikten sonra defekti düzeltilmiş hücreler hastaya verilebilmektedir. UPKH'ler genellikle fibroblastlardan elde edilirler. Şekil 2'de şematik olarak UPKH'lerin elde edilmesi, dönüştürülmesi ve pluripotent kök hücre elde edilmesi ayrıntılı olarak anlatılmaktadır. İlk aşamada 4 mm'lik biopsi ile alınan hücrelerden keratinosit, melanosit ve fibroblastlara, pluripotens özelliği sağlayan 4 gen (Oct3/4, SOX2, KLF4, ve c-Myc) verilmektedir. Yeniden



Şekil 2 . Deri orijinli uyarılmış pluripotent kök hücrelerin klinik kullanımları

programlanma faktörlerinin verilmesini takip ederek oluşan değişikliklerle hücre embriyonik kök hücre özelliği gösterebilen uyarılmış pluripotent kök hücreye dönüşmektedir. Yapılan bazı tanımlama testlerini takiben UPKH'ler endoderm, ektoderm veya mesoderm kaynaklı her hücreye dönüşebilme yeteneğine kavuşmaktadır. Buradaki UPKH'lerin retinoik asit ve BMP4 (Bone morphogenetic Protein-4) ile işlemleri sonucu keratinositlere dönüşüm gerçekleşmekte hücre kültürleri ile araştırmalar için keratinosit üretilebilmektedir. Bu hücrelerin belirgin hücre belirteçleri (Keratin-1, Loricrin) ile işlemi sonucunda in vitro stratiye epidermis elde edilebilmektedir. Bunlar dışında derinin diğer önemli hücreleri olan melanositler ve fibroblastlarda elde edilebilmektedir (23-25). Bu üç hücre grubunun bir araya getirilmesi ile normal insan derisi -3D (different) deri ekuvalanı elde etmek mümkündür. Bu hücreler rejeneratif tıp ve biyolojik araştırmalarda kullanılmaktadır (26-28).

UPKH'lerin, bilimsel araştırmalarda yaygın kullanılması ile özellikle genodermatozlarda uygun insan modelleri oluşturulacak, böylece hastalığın altında yatan patolojik mekanizmaların aydınlatılması dışında hastaların tedavisinde de bu hücreler kullanılabilir. Bu alandaki son örnek, Tolar ve ark.'nın yaptığı bir araştırmadır. Bu araştırmada, Resesif Distrofik Epidermolizis Bullozanın (RDEB) mozaik formu olan bir hastadan alınan keratinositlerin genetik defekti (COL7A1) düzeltilerek hastaya verilmiş, daha önce yetersiz olan Kollagen VII sentezinin yenilenen deri ile kaplı vücut bölgesinde normal deride gibi olduğu saptanmıştır (26). Osborn ve ark. ise RDEB'li hastaların fibroblastlarını izole edip buradaki genetik defekti (COL7A1) düzeltmişler ve bu hücreler UPKH'lere oradan da keratinositlere dönüşerek hastalara geri verilmiştir. Burada da yeni hücrelerinde normal biçimde ve miktarda kollajen salgıladığı ve verildiği bölgede normal deri fonksiyonları gözlenmiştir (27). Ancak, tedavilerdeki umut verici bu gelişmelere karşın, diferansiye olmayan UPKH'lerden teratom gelişme riski halen vardır. Bunu engellemek için pür hücre kaynağının elde edilmesi (keratinosit, fibroblast vb.) hücre transdiferansiyasyonu sırasında kullanılan yeniden programlama yöntemleri ile bunların UPKH'lerden arındırılması gerekmektedir (28).

## Sonuç

Kök hücre araştırmaları birçok koldan, birçok farklı alanda ve dünyanın en gelişmiş laboratuvarlarında süratle devam etmektedir. Dermatoloji alanında ise özellikle epidermal hücrelerden elde edilen uyarılmış pluripotent kök hücrelerin kullanımı ile hastalıkların temelini oluşturan genetik defektlerin saptanması dışında genodermatozlarda çok yeni ve radikal tedavi yöntemlerini oluşturmada umut verici gelişmeler gözlenebilecektir (29-31). Bu hastalıklarda uzun süreli takiplerle elde edilecek sonuçlar yeni tedavi alternatifleri açısından çok değerli olacaktır.

## Kaynaklar

- Köse O. Epidermal Kök Hücreler. *Dermatose* 2005;4:176-81.
- Köse O, Özdoğan S. Epidermal kök hücreler ve klinik kullanımları. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2010; 20:74-80.
- Schepeler T, Page ME, Jensen KB. Heterogeneity and plasticity of epidermal stem cells. *Development* 2014;141:2559-2567.
- Ghadially R. 25 years of epidermal stem cell research. *J Invest Dermatol* 2012;132:797-810.
- Nemeth K, Karpati S. Identifying the stem cell. *J Invest Dermatol* 2014;134:26.
- Cotsarelis G. Epithelial stem cells: a folliculocentric view. *J Invest Dermatol* 2006;126:1459-68.
- Fuchs E, Horsley. Ferreting out stem cells from their niches. *Nat Cell Biol* 2011;13:513-8.
- Petrova A, Ilic D, Mc Grath JA. Stem cell therapies for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2010;163:1149-56.
- Sieber-Blum M. Human epidermal neural crest stem cells as candidates for cell-based therapies, disease modeling, and drug discovery. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2014;102:221-6.
- Sieber-Blum M. Epidermal neural crest stem cells and their use in mouse models of spinal cord injury. *Brain Res Bull* 2010;83:189-93.
- McMahill BG, Borjesson DL, Sieber-Blum M, et al. Stem cells in canine spinal cord injury - promise for regenerative therapy in a large animal model of human disease. *Stem Cell Rev* 2014;11:180-93.
- Hu YF, Gourab K, Wells C, et al. Epidermal neural crest stem cell (EPI-NCSC)-mediated recovery of sensory function in a mouse model of spinal cord injury. *Stem Cell Rev* 2010;6:186-98.
- Sieber-Blum M. Epidermal stem cell dynamics. *Stem Cell Res Ther* 2011;2:29.
- Narytnyk A, Verdon B, Loughney A, et al. Differentiation of human epidermal neural crest stem cells (hEPI-NCSC) into virtually homogenous populations of dopaminergic neurons. *Stem Cell Rev* 2014;10:316-26.
- Ohta S, Imaizumi Y, Okada Y, et al. Generation of human melanocytes from induced pluripotent stem cells. *PLoS One* 2011;6:16182.
- Schambach A, Cantz T, Baum C, et al. Generation and genetic modification of induced pluripotent stem cells. *Expert Opin Biol Ther* 2010;10:1089-103.
- Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006;126:663-76.
- Itoh M, Umegaki-Arao N, Guo Z, et al. Generation of 3D skin equivalents fully reconstituted from human induced pluripotent stem cells (iPSCs). *PLoS One* 2013;8:77673.
- Thakoersing VS, Gooris GS, Mulder A, et al. Unraveling barrier properties of three different in-house human skin equivalents. *Tissue Eng Part C Methods* 2012;18:1-11.
- Götz C, Pfeiffer R, Tigges J, et al. Xenobiotic metabolism capacities of human skin in comparison with a 3D epidermis model and keratinocyte-based cell culture as in vitro alternatives for chemical testing: activating enzymes (Phase I). *Exp Dermatol* 2012;21:358-63.
- Petrova A, Celli A, Arno M et al. 3D in vitro model of a functional epidermal permeability barrier from hESC and iPSC. *J Invest Dermatol* 2014;134:71.
- Petrova A, Celli A, Jacquet L. 3D In vitro model of a functional epidermal permeability barrier from human embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports* 2014;2:675-89.
- Itoh M, Kiuru M, Cairo MS, et al. Generation of keratinocytes from normal and recessive dystrophic epidermolysis bullosa-induced pluripotent stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:8797-802.
- Koch PJ, Dinella J, Fete M, et al. Modeling AEC-new approaches to study rare genetic disorders. *Am J Med Genet A*. 2014;164:2443-54.
- Koster MI, Dinella J, Chen J. Integrating animal models and in vitro tissue models to elucidate the role of desmosomal proteins in diseases. *Cell Commun Adhes* 2014;21:55-63.
- Tolar J, McGrath JA, Xia L, et al. Patient-specific naturally gene-reverted induced pluripotent stem cells in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 2013;134:1246-54.
- Osborn MJ, Starker CG, McElroy AN, et al. TALEN-based gene correction for epidermolysis bullosa. *Mol Ther* 2013;21:1151-9.
- Veraitch O, Kobayashi T, Imaizumi Y, et al. Human induced pluripotent stem cell-derived ectodermal precursor cells contribute to hair follicle morphogenesis in vivo. *J Invest Dermatol* 2013;133:1479-88.
- Robinton DA, Daley GQ. The promise of induced pluripotent stem cells in research and therapy. *Nature* 2012;481:295-305.
- Dinella J, Koster MI, Koch PJ. Use of induced pluripotent stem cells in dermatological research. *J Invest Dermatol* 2014;134:23.
- Ohyama M, Okano H. Promise of human induced pluripotent stem cells in skin regeneration and investigation. *J Invest Dermatol* 2014;134:605-9.