

# The mechanism of repigmentation and the role of melanocyte stem cell hair follicles in vitiligo



CrossMark

IG A A Praharsini,\* Nyoman Suryawati

## ABSTRACT

Vitiligo is a pigment disorder characterized by progressive destruction of mature melanocytes in the epidermis due to an autoimmune response. Vitiligo therapy aims to restore the pigmentation of replacing the damaged melanocytes with new melanocytes derived from the melanocyte stem cell unit of hair follicles. Melanocytes of these hair follicles play an important role in the repigmentation of vitiligo lesions. Repigmentation patterns in vitiligo include perifollicular repigmentation, diffuse repigmentation, marginal repigmentation, combination, and medium spottled. The mechanism of repigmentation

through melanocytes originates from the edges of vitiligo lesions, bulge, outer hair and dermal root sheaths as well as persistent melanocyte epidermal precursors located in the middle of vitiligo lesions, which migrate centrifugally resulting in diffuse pigmentation. The proliferation and differentiation of melanocytes also depend on growth factors, genes, transcription factors and signaling pathways in the process of melanogenesis. Along with the development of molecular biology, the current studies focus on the melanocyte Stem Cell of hair follicles and continue to be developed as future vitiligo therapy.

**Keywords:** Melanocyte stem cell, Hair follicle unit, Repigmentation

**Cite This Article:** Praharsini, I.G.A.A., Suryawati, N. 2018. The mechanism of repigmentation and the role of melanocyte stem cell hair follicles in vitiligo. *Intisari Sains Medis* 9(1): 1-5. DOI: 10.1556/ism.v9i1.143

## Mekanisme repigmentasi dan peran *melanocyte stem cell* folikel rambut pada vitiligo

### ABSTRAK

Vitiligo merupakan kelainan pigmen yang karakteristik dengan adanya destruksi progresif melanosit matur di epidermis akibat respon autoimun. Terapi vitiligo bertujuan memulihkan pigmentasi yaitu mengganti melanosit yang rusak dengan melanosit yang baru yang berasal dari *melanocyte Stem Cell* unit folikel rambut. Melanosit folikel rambut ini berperan penting dalam repigmentasi lesi vitiligo. Pola repigmentasi pada vitiligo meliputi repigmentasi perifolikuler, repigmentasi difus, repigmentasi marginal, kombinasi, dan *medium spottled*. Mekanisme repigmentasi melalui melanosit

berasal dari tepi lesi vitiligo, *bulge*, selubung akar luar rambut dan dermal serta epidermal *precursors melanocyte* yang persisten terletak di tengah lesi vitiligo, yang bermigrasi secara sentrifugal sehingga menyebabkan pigmentasi difus. Proliferasi dan diferensiasi melanosit ini juga tergantung pada *growth factor*, gen, faktor transkripsi dan jalur *signaling* pada proses melanogenesis. Seiring dengan perkembangan biologi molekuler, penelitian-penelitian saat ini berfokus pada *Melanocyte Stem Cell* folikel rambut dan terus dikembangkan sebagai terapi vitiligo di masa depan.

**Kata kunci:** *stem cell melanocyte*, Unit folikel rambut, Repigmentasi

**Cite Pasal Ini:** Praharsini, I.G.A.A., Suryawati, N. 2018. Mekanisme repigmentasi dan peran *melanocyte stem cell* folikel rambut pada vitiligo. *Intisari Sains Medis* 9(1): 1-5. DOI: 10.1556/ism.v9i1.143

Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, RSUP Sanglah/Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar, Indonesia

\*Korespondensi: IG A A Praharsini, Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, RSUP Sanglah/Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar, Indonesia  
[igaapraharsini@yahoo.com](mailto:igaapraharsini@yahoo.com)

Diterima: 26-10-2017  
Disetujui: 01-01-2018  
Diterbitkan: 02-01-2018

### PENDAHULUAN

Repigmentasi pada vitiligo tergantung pada reservoir melanosit yang terdapat di: unit folikel rambut, tepi lesi vitiligo dan melanosit pada epidermis yang tidak mengalami kerusakan pada lesi vitiligo. Melanosit yang berasal dari perifolikuler dan tepi lesi vitiligo akan menyebar, sehingga terjadi repigmentasi difus. *Hair follicle stem cells* merupakan cadangan sel melanosit imatur yang akan

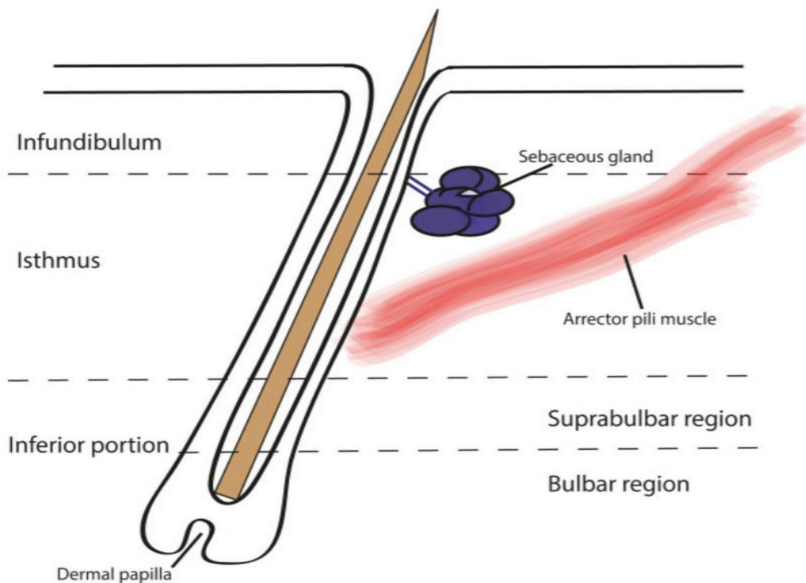
mengalami diferensiasi terminal sehingga terjadi repigmentasi. Diferensiasi melanosit imatur ini juga dipengaruhi oleh sitokin, radiasi sinar ultra violet dan molekul lain yang berperan dalam melanogenesis.<sup>1</sup> Di kulit terdapat beberapa sumber *stem cell* yaitu; *epidermal stem cell*, *hair follicle stem cells*, *stem cell* pada kelenjar sebacea dan kelenjar kerinag serta *dermal mesenchymal stem cell*.<sup>2,3</sup>

Vitiligo merupakan penyakit inflamasi, dimana terdapat kerusakan melanosit pada stratum basalis epidermis. Melanosit yang rusak ini akibat reaksi autoimun akan diganti oleh melanosit baru yang berasal dari stratum basalis dan folikel rambut.<sup>4</sup> Mekanisme induksi repigmentasi pada vitiligo meliputi repigmentasi perifolikuler, repigmentasi difus, repigmentasi marginal,<sup>5</sup> kombinasi dan *medium spotted*.<sup>6</sup> Bagaimana mekanisme repigmentasi pada vitiligo sampai saat ini tetap menjadi pertanyaan para ahli.<sup>1,6</sup> Pada artikel ini akan dibahas mekanisme repigmentasi dan peran *stem cell* melanosit pada folikel rambut.

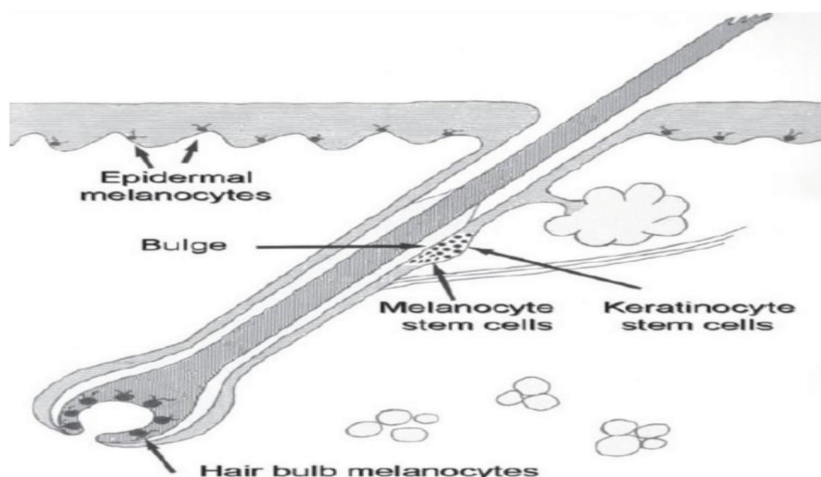
## PEMBAHASAN

### Struktur Anatomi dan Fungsi dari Unit Folikel Rambut

Bagian pangkal dari batang rambut yang tertanam di bawah permukaan kulit disebut dengan folikel



**Gambar 1** Struktur anatomi unit folikel rambut<sup>7</sup>



**Gambar 2** Multipotent stem cells pada bulge folikel rambut yang terletak di bawah kelenjar sebacea<sup>1</sup>

rambut yang merupakan organ mini yang mempunyai fungsi sebagai penghasil *protein fiber factor*, organ sensoris, proteksi, komunikasi psikososial dan fungsi ekskresi.<sup>1,7</sup> Folikel rambut juga berfungsi sebagai *multipotent stem cells* yang mempunyai kemampuan memperbaharui diri mengikuti fase dari siklus rambut yaitu anagen (fase pertumbuhan), katagen (fase peralihan) dan telogen (fase istirahat) selama kehidupan individu.<sup>7</sup>

Folikel rambut pada fase anagen dibagi menjadi 3 bagian yaitu: (1) infundibulum terletak diantara kelenjar sebacea sampai dengan orifisium folikel rambut, (2) istmus merupakan bagian distal dari infundibulum yaitu dari *bulge* sampai dengan kelenjar sebacea. *Adamson's fringe* kira-kira terletak di insersi dari otot *arrector pili*, (3) suprabulbar dan bulbus. Suprabulbar karakteristik dengan selubung akar dalam dikelilingi oleh selubung akar luar. Daerah *bulbus* terdiri dari *papilla dermal* mengandung melanosit, sel matriks, batang rambut, selubung akar dalam dan selubung akar luar.<sup>7</sup> Struktur anatomi rambut dapat dilihat pada **Gambar 1**

### Melanocyte Stem Cell Folikel Rambut

Folikel rambut merupakan sumber dari tiga *stem cells* yang penting untuk pertumbuhan rambut, yaitu *epithelial stem cells*, *melanocytes stem cells* (MelSCs) dan *hair follicle stem cells*. *Hair follicle stem cells* merupakan *multipotent stem cells* dari keratinosit dan melanosit yang terletak di bagian bawah *bulge* dan *area sub-bulge* pada masing-masing rambut (**Gambar 2**). *Melanocytes stem cells* dan *epithelial stem cells* sebagai cadangan melanosit untuk kulit dan rambut.<sup>2</sup>

Selama siklus rambut, MelSCs berdiferensiasi menjadi melanosit matur yang mengandung melanosom dan bergabung pada pertumbuhan batang rambut menghasilkan rambut yang berpigmen. Pada fase katagen tidak terjadi pembentukan pigmen, melanosit yang berdiferensiasi akan mengalami apoptosis dan beralih ke fase telogen. Pada fase telogen MelSCs tetap ada dan diam tanpa metranskripsi *pigmented related gene*. Pada fase anagen, *pigmented related gene* akan teraktivasi, menyebabkan proliferasi sel melanosit dan terbentuknya dendrit.<sup>8,9</sup> Siklus rambut ini akan terulang kembali akan menghasilkan melanosit yang berdiferensiasi berasal dari MelSCs. Faktor lain yang juga berperan selama proses diferensiasi melanosit adalah *microphthalmia associated transcription factor* (*MITF*) yang merupakan kunci utama mengontrol ekspresi gen pigmen seperti *Tyrosinase Related Protein-1* (*TRP-1*), *Dopachrome Tautomerase* (*DCT*) dan *Tirosinase* (*TYR*). Berbagai jalur *signaling* ekstraseluler terpusat pada gen *MITF* yang mengatur migrasi dan kelangsungan hidup dari melanoblas.<sup>10</sup>

### Peran *Melanocyte Stem Cell* Folikel Rambut pada Repigmentasi Vitiligo

Peran MelSc pada *bulge* folikel rambut dan reservoir melanosit di epidermis pada proses repigmentasi lesi vitiligo telah dibuktikan dalam berbagai penelitian baik tingkat molekuler dan seluler. Telah diidentifikasi *DOPA negative inactive melanocytes* pada selubung luar akar rambut dan di *bulge* folikel rambut, yang tidak berbeda dengan melanosit di sekitar keratinosit.<sup>6,11,12</sup> Dalam kondisi normal sel melanosit ini tidak menghasilkan melanin, tetapi dapat menjadi aktif bila distimulasi oleh radiasi ultra violet dan dermabrasi. Pada lesi vitiligo melanosit yang mengalami kerusakan adalah melanosit yang aktif (*DOPA-positive*) sedangkan melanosit yang tidak aktif pada folikel rambut, tidak mengalami kerusakan. Sel melanosit yang tidak aktif ini yang akan mengalami diferensiasi dan migrasi ke atas sepanjang permukaan akar rambut menuju epidermis dan selanjutnya menyebar secara radial sehingga terjadi repigmentasi.<sup>6,12</sup>

Karakteristik dari MelSc pada *bulge* dari folikel rambut pasien vitiligo terhindar dari proses kerusakan sel akibat proses autoimun adalah ditemukannya *anti-melanocyte autoimmunity* yang nampak tersebar di sekitar *bulge*, dibuktikan pada lesi vitiligo setelah terapi UVB akan terjadi repigmentasi folikuler menunjukkan MelSc kurang bersifat antigenik dibandingkan melanosit aktif.<sup>11</sup>

Setelah paparan terapi *Narrow Band Ultra Violet B* (NB-UVB) populasi melanosit di *bulge*, infundibulum dan epidermis interfolikuler bermigrasi dan mengekspresikan DCT dan C-KIT (marker dari perkembangan melanosit) dan TYR (marker dari diferensiasi melanosit). Bukti yang lain telah dilaporkan kasus vitiligo akral yaitu depigmentasi di palmar, setelah terapi Psoralen Ultra Violet A (PUVA) terjadi repigmentasi, dan ditemukannya melanosit TYR (+) pada epidermis. Hal ini menunjukkan bahwa melanosit imatur pada *bulge* dan epidermis sebagai sumber *stem cell* melanosit demikian juga melanosit imatur pada epidermal sebagai sumber repigmentasi pola non-folikuler.<sup>6</sup>

Melanosit yang tidak aktif dari folikel rambut mengalami diferensiasi menjadi matur selama proses repigmentasi pada vitiligo menjadi prinsip terapi *stem cell* pada vitiligo.<sup>12</sup> Diperlukan penelitian lebih lanjut peran MelSc ekstra-folikuler yang telah diidentifikasi pada kelenjar keringat dan melanosit yang berasal dari *multipotent dermal stem cells*, sebagai terapi *stem cell* pada vitiligo.<sup>6</sup>

### Mekanisme dan Pola Repigmentasi pada Vitiligo

Pola repigmentasi pada pasien vitiligo mempunyai gambaran klinis yang berbeda dan yang paling banyak adalah mempunyai pola perifolikuler.<sup>6,13</sup>

Terdapat berbagai pola repigmentasi pada vitiligo meliputi repigmentasi perifolikuler, repigmentasi difus, repigmentasi marginal, kombinasi, dan *medium spotted*.<sup>6,13,14</sup> Pola repigmentasi marginal berupa tepi hiperpigmentasi yang mengelilingi makula depigmentasi, dan bisa kombinasi dengan repigmentasi perifolikuler.<sup>13</sup> Pola ini menunjukkan aktivasi melanosit epidermal pada tepi lesi vitiligo. Proporsi pola repigmentasi folikuler dan difus hanya sedikit pada pasien vitiligo. Repigmentasi pola ini bersumber dari dermal dan epidermal *precursors melanocyte* yang persisten terletak di tengah lesi vitiligo. Pola repigmentasi kombinasi merupakan kombinasi pola repigmentasi lebih dari satu pola, atau pola repigmentasi yang tidak sesuai dengan salah satu pola repigmentasi di atas.<sup>6,13,14</sup> Saat ini diperkenalkan pola repigmentasi yang baru yaitu *medium spotted*, yang dilaporkan pada penelitian kohort *European pediatric population*, pola ini terletak pada area yang tidak berambut atau area dengan densitas rambut kurang (telapak tangan, telapak kaki, bibir, pergelangan tangan dan kaki), dengan gambaran klinis berupa makula coklat ireguler yang di bagian sentralnya tidak terdapat folikel rambut.<sup>6,13</sup>

Repigmentasi pada lesi vitiligo terjadi setelah pengobatan atau bisa juga terjadi secara spontan pada beberapa kasus. Sumber melanosit untuk repigmentasi berasal dari *bulge*, melanosit inaktif di selubung luar akar rambut, melanosit tidak berdentrit dan ekspresi TYR negatif yang terkonsentrasi sekitar ostium folikuler, *rete pegs*, tepi lesi vitiligo juga merupakan sumber melanosit untuk repigmentasi epidermis.<sup>1,13,14</sup> Reservoir melanosit yang lain juga didapatkan di infundibulum dan epidermis interfolikuler, dibuktikan adanya repigmentasi setelah terapi sinar ultraviolet pada lesi vitiligo.<sup>14,15</sup> Migrasi dan diferensiasi melanoblas juga dapat berasal dari kelanjat sebacea dan kelanjat keringat. *Dermal stem cell* dari kulit glabrosa juga merupakan sumber dari melanosit *extrafollicular dermal*. Penelitian yang lain melaporkan bahwa pada epidermis yang depigmentasi tetap mengandung melanosit.<sup>13,14</sup>

Mekanisme seluler dan molekuler pengerahan melanosit, aktivasi, maturasi dan proliferasi melanosit pada repigmentasi lesi vitiligo sampai saat ini masih tetap diteliti. Terdapat 2 mekanisme yang diusulkan untuk menginduksi aktivasi melanosit yang adekuat dan meningkatkan lingkungan yang berperan pada aktivasi melanosit, sehingga terjadi repigmentasi. Pertama, migrasi MelSc folikuler menuju epidermis akibat radiasi sinar matahari tergantung dengan adanya reseptor *melanocortin-1* pada melanosit yang berikatan dengan  $\mu$ -*melanocyte-stimulating hormone* (MSH) dengan afinitas tinggi. Repigmentasi pada lesi vitiligo juga

diinduksi oleh protein *Wnt7a* melalui aktivasi *b-catenin*, akan menyebabkan MelSCs berdiferensiasi menjadi melanoblas pada folikel rambut menginduksi proliferasi melanoblas dan melanogenesis.<sup>16</sup> Kedua, keratinosit juga berperan dalam pigmentasi epidermal melalui berbagai ekspresi *growth factor* seperti *stem cell factor (SCF)*, *basic fibroblast growth factor (bFGF)*, *endothelin*, *nerve growth factor* yang secara sinergis menginduksi repigmentasi pada vitiligo.<sup>17</sup> Fibroblas dermis juga berperan dalam pigmentasi kulit melalui sekresi *hepatocyte growth factor (HGF)* dan *SCF*.<sup>14</sup>

Stres oksidatif pada melanosit dan keratinosit lesi vitiligo menyebabkan *Wnt signaling* terganggu sehingga menghambat regenerasi melanosit. Pada telapak tangan dan kaki, secara fisiologis jalur *Wnt signaling* terhambat karena adanya sekresi DKK1 (Dickkopf) oleh fibroblas, hal ini menjelaskan mengapa repigmentasi sulit dicapai pada telapak tangan dan kaki.<sup>18</sup> Dengan demikian peran *Wnt signaling* sangat penting pada diferensiasi melanoblas, sehingga aktivasi di jalur ini merupakan salah satu strategi terapi pada vitiligo.<sup>14,16</sup>

Penelitian uji klinis di India dan Korea melaporkan tentang perkembangan pola repigmentasi selama terapi vitiligo, menunjukkan repigmentasi perifolikuler dan marginal mempunyai stabilitas tinggi setelah terapi. Kecepatan repigmentasi lebih cepat pada pola difus dibandingkan pola repigmentasi yang lain. Terapi vitiligo dengan NBUBV 311nm dan PUVA menginduksi pola repigmentasi perifolikuler, sedangkan kortikosteroid sistemik dan topikal menginduksi pola repigmentasi difus.<sup>15,16,18</sup>

### Mekanisme Repigmentasi Paska Tindakan Bedah pada Vitiligo

Ada beberapa teori mekanisme repigmentasi paska tindakan bedah yang diusulkan dalam penelitian, yaitu: (1) trauma dan proses penyembuhan akan mengaktifkan melanosit di stratum basalis untuk berproliferasi dan diferensiasi, hal ini merupakan proses fisiologis untuk homeostasis melanosit. *Growth factor* seperti HGF, bFGF dan *Keratinocyte Growth Factor (KGF)* juga berperan dalam aktivasi melanosit.<sup>14,19</sup> Pada sel keratinosit lesi vitiligo didapatkan adanya marker apoptosis dan penurunan produksi SCF. Kedua, proses repigmentasi paska tindakan akan menyebabkan perubahan pada *derma-epidermal junction (DEJ)* dan peningkatan *heparanase post-grafting*. *Heparanase* ini akan menyebabkan pengurangan konsentrasi *heparan sulfate* pada DEJ yang menginduksi perpindahan *promelanogenic heparin-binding growth factor* seperti HGF dan *fibroblast growth factor* dari dermis ke sel melanosit.<sup>20</sup> Ketiga, *matrix metalloproteinase* seperti MMP2 yang berperan dalam

proses penyembuhan luka, juga menyebabkan migrasi melanoblas. Keempat, penurunan fungsi dari *adhesion molecule E-cadherin* menyebabkan pelebaran *epidermal intercellular spaces* pada saat penyembuhan luka akan mempermudah migrasi melanosit.<sup>14,21</sup>

### SIMPULAN

Vitiligo karakteristik dengan hilangnya atau rusaknya melanosit fungsional melalui beberapa mekanisme yang diusulkan, namun respon autoimun yang paling berperan dalam rusaknya melanosit. Melanosit yang rusak akan diganti MelSc pada unit folikel rambut.

Repigmentasi pada vitiligo tergantung dari reservoir MelSc pada unit folikel rambut, bersama dengan *growth factor* dan sinar ultraviolet akan menginduksi proliferasi dan migrasi dari melanosit. Pengetahuan mengenai reservoir melanosit dan mekanisme repigmentasi sangat penting untuk dipahami sebagai dasar strategi baru dalam terapi vitiligo. Demikian juga dengan *keratinocyte stem cell* pada epidermis interfolikuler, *stem cell* pada kelenjar sebacea dan kelenjar keringat serta *dermal mesenchymal stem cell* dapat dikembangkan dan dilakukan penelitian lebih lanjut sebagai strategi baru dalam terapi vitiligo.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Falabella R. Vitiligo and the melanocyte reservoir. *Indian Journal of Dermatology*. 2009; 54(4): 313-18. doi: 10.4103/0019-5154.57604.
2. Vinay K, Dogra S. Stem cells in vitiligo: current position and prospects. *Pigment International*. 2014;1(1): 8-12. doi: 10.4103/2349-5847.135430.
3. Tadeu AM, Horsley V. Epithelial stem cells in adult skin. *Curr Top Dev Biol*. 2014;107: 109-31.
4. Sharquie KE, Noaimi AA. Follicular vitiligo: the present clinical status. *Our Dermatologi Online*. 2016;7 (2): 176-78. doi: 10.7241/ourd.20162.47.
5. Kanwar AJ, Parsad D. Understanding the mechanism of repigmentation in vitiligo. In: Gupta S, Olsson MJ, Kanwar AJ, Ortonne JP, editors. *Surgical management of vitiligo*. 1<sup>st</sup> ed. Backwell Published Ltd, Massachusetts. 2007.p :14-9.
6. Birlea SA, Costin GE, Roop DR, Norris DA. Trends in regenerative medicine: repigmentation in vitiligo through melanocyte stem cell mobilization. *Med Res rev*. 2017; 37(4): 907-35. doi: 10.1002/med.21426.
7. Ebadi A, Rad MM, Nazari S, Fesharaki RJ, Ghalamkarpor F, Younespour S. The additive effect of excimer laser on non-cultured melanocyte-keratinocyte transplantation for the treatment of vitiligo: a clinical trial in an Iranian population. *JEADV*. 2015 ;29: 745-51.
8. Zaidi KU, AA S, SAA, Thawani V. Pluripotent stem cell technology: A promising remedy for hypopigmentation disorders. *Journal of Stem Cell Research & Therapeutics*. 2017;2(5): 1-3. doi: 10.15406/jstr.2017.02.00080.
9. Welle MW, Wiene DJ. The hair follicle: a comparative review of canine hair follicle anatomy and physiology. *Toxicologic Pathology*. 2016; 44(4): 564-74.
10. Lee JH, Fisher DE. Melanocyte stem cells as potential therapeutics in skin disorders. *Expert Opin Bio Ther*. 2014; 14(11): 1569-79. doi: 10.1517/14712598.2014.935331.

11. Mull AN, Zolekar A, Wang YC. Understanding melanocyte stem cells for disease modeling and regenerative medicine applications. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16: 30458-30469. doi: [10.3390/ijms161226207](https://doi.org/10.3390/ijms161226207).
12. Kumar A, Mohanty S, Gupta S, SMP. Stem cell of the hair follicular tissue: application in cell based therapy for vitiligo. *Hair Ther Transplant.* 2015;5 (1): 1-5. doi: [10.4172/2167-0951.1000132](https://doi.org/10.4172/2167-0951.1000132).
13. Gan EY, Gahat T, Cario-Andre M, Seneschal J, Ezzedine K, Taieb A. Clinical repigmentation pattern in paediatric vitiligo. *Br J Dermatol.* 2016;175(3):555-60.
14. Gan EY, Eleftheriadou V, Esmat S, Hamzavi I, Passeron T, Bohm M, et al. Repigmentation in vitiligo: position paper of the vitiligo global issues consensus conference. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2017; 30: 26-40. doi: [10.1111/pcmr.12561](https://doi.org/10.1111/pcmr.12561).
15. Goldstein NB, Koster MI, Hoaglin LG, Spoelstra NS, Kechris KJ, Robinson SE. Narrow band ultraviolet B treatment for human vitiligo is associated with proliferation, migration and differentiation of melanocyte precursors. *J Invest Dermatol.* 2015 ;135: 2068-76.
16. Yamada T, Hasegawa T, Inoune Y, Date Y, Yamamoto N, Mitzutani H, et al. Wnt/b-catenin and Kit signaling sequentially regulate melanocyte stem cell differentiation in UVB-induced epidermal pigmentation. *J Invest. Dermatol.* 2013;133: 2753-62.
17. Picardo M, Ezzedine K, Harris JE, Parsad D. Vitiligo. *Natural Review.*2015 :1: 1-16. doi: [10.1038/nrdp.2015.11](https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.11).
18. Yamaguchi Y, Passeron T, Hoashi T, Watabe H, Rouzaud F, Yasumoto K, et al. Dickkopf (DKK1) regulates skin pigmentation and thickness by affecting Wnt/beta-catenin signaling in keratinocytes. *FASEB J.* 2008; 22(4) :1009-20.
19. Muller AK, Meyer M, Werner S. The roles of receptor tyrosinase kinase and their ligands in the wound repair process. *Semin Cell Dev Biol.* 2012; 23: 663-70.
20. Kovacs D, Abdel-Raoul H, Al-Khayyatation M, Abdel-Azeem,E, Hanna M.R, Cota C, Picardo M, Anbar TS. Vitiligo characterization of melanocytes in repigmentation skin after punch grafting. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015; 29: 581-86.
21. Gauthier Y, Anbar AM, Lepreux S, Cario-Andre M, Benzkri L. Possible mechanisms by which topical 5-flourouracil and dermabrasion could induce pigment spread in vitiligo skin: an experimental study. *ISRN Dermatol.*2013: 852497.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution