

Laktat dehidrogenaz aktivitesinin kıl folikülü kök hücresi üzerine etkisi

Effect of lactate dehydrogenase activity on hair follicle stem cell

Çağrıhan Ceyhan¹, Suzan Düzkar¹, Oğuzhan Kandemir¹, Mesut Özgün Özdal¹, Oytun Erbaş²

¹*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye*

²*İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

ÖZ

Kıl folikülü kök hücrelerinin (KFKH) aktivitesi birçok ekstrinsik ve intrinsik mekanizma tarafından regüle edilmektedir. Kıl folikülü kök hücrelerinin glikolitik metabolizmayı kullandığı ve epidermiste bulunan diğer hücrelere kıyasla anlamlı ölçüde daha fazla laktat ürettiği yapılan çalışmalar sonucunda gösterilmiştir. Ayrıca laktat dehidrogenaz enziminin delesyonu ile birlikte KFKH'nin aktivasyonu engellendiğinden, laktat üretiminin hücre için kritik bir öneme sahip olduğu görülmektedir. Tersine, mitokondrial pirüvat taşıyıcısı 1'in (Mpc1) genetik delesyonu yoluyla laktat üretiminin teşvik edilmesi, KFKH'lerinin saç döngüsü için aktivasyonunu hızlandırmıştır. Mitokondrial pirüvat taşıyıcısı 1 düzeylerini uyararak veya Mpc1 taşıyıcısının aktivasyonunu inhibe ederek saç döngüsü indüklenebilir. Tüm bu veriler KFKH'lerinin metabolik durumlarını koruyup onların uykuda kaldığını ve uygun proliferatif stimülasyona hızlıca yanıt verebildiklerini göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Saç döngüsü; kıl folikülü kök hücresi; laktat dehidrogenaz; laktat üretimi.

ABSTRACT

The activity of hair follicle stem cells (HFSCs) is regulated by many intrinsic and extrinsic mechanisms. Studies have shown that HFSCs use glycolytic metabolism and produce significantly more lactate than other cells in the epidermis. Furthermore, lactate generation appears to be critical for the activation of HFSCs as the deletion of lactate dehydrogenase prevents HFSCs' activation. On the contrary, genetically promoting lactate production through deletion of the mitochondrial pyruvate carrier 1 (Mpc1) accelerated the activation of HFSCs for the hair cycle. The hair cycle can be induced by stimulating Mpc1 levels or by inhibiting the activation of the Mpc1 carrier. All these data suggest that HFSCs maintain a metabolic state that allows them to remain dormant and yet their ability to quickly respond to appropriate proliferative stimuli.

Keywords: Hair cycle; hair follicle stem cells; lactate dehydrogenase; lactate production.

Saç terminal düzeyde farklanmış ve saç shaftını oluşturan ölü keratinositlerden (trikositler) oluşur. Saç shaftları derinin kompleks mini organı olarak kıl folikülü tarafından yapılır. Kıl folikülü kendisiyle ilişkili yapılar olan; sebese bez, apokrin bez ve erekteör pili kası ile "pilosebese birim"i yapar.

Ektoderm kökenli kıl folikülü kök hücreleri kıl folikülünün sebese bez ve apokrin bez de dahil bütün epitelyal bileşenlerini oluştururken; mezoderm kökenli hücreler dermal papilla ve kıl folikülünü çevreleyen bağ dokusu kılıfını yapar.

Buna karşılık; nöral krest kökenli melanosit öncüleri hücreler ise kıl folikülünün pigment birimini oluşturur.

Olgun (anajen) kıl folikülü, saç döngüsü sürecinde yenilenmeyen "kalıcı" üst kısım ve "düzenli olarak yenilenen" alt kısımdan oluşur. Üst kısım, infundibulum ve istmustan oluşurken, döngüye yenilenen alt kısım ise kıl shaftı ve kıl tomağında (bulb) oluşur. Üst kısımda yer alan infundibulum kıl kanalının deriye açıldığı bölümdür. İstmusta epitelyal ve melanosit kök hücrelerini barındıran bir

bölge olan çıkıntı bölgesi (bulge) yer alır. Çıkıntı bölgesi, kıl folikülünün yenilenmeyen kalıcı bölgesinin son bölümüdür. Yenilenen bölümde yer alan kıl tokmağında; matriks keratinositleri ve kıl folikülünün pigmentli birimi bulunur. Çıkıntı bölgesinden göç ederek kıl shaftını oluşturmak üzere aktive olan matriks keratinositleri hızla çoğalır (geçici çoğalan hücreler) ve sayıları saç tokmağının boyutunu ve kıl shaftının çapını belirler. Matriks hücreleri çoğalmalarını durdurduklarında ve farklanmaya başladıklarında, kıl shaftının hücre tabakalarını ve iç kök kılıfını oluştururlar. Dış kök kılıfı ise farklı öncü (progenitör) hücrelerden köken alır. Dermal papilla, sıkı paketlenmiş fibroblast hücrelerini içerir ve kıl tokmağı boyutunu, kıl shaftının çapını ve uzunluğunu ve anajen fazın süresini belirler.^[1]

ERİŞKİNDE KIL FOLİKÜLÜ DÖNGÜSÜ VE MOLEKÜLER KONTROLÜ

Kıl folikülü hayat boyu “gerileme ve yenilenme” döngüsü geçirir. Bu döngü anajen, katajen, telojen ve eksojen evrelerden oluşur.

Anajen evre; hızlı büyüme evresidir ve 2-6 yıl arasında sürer. Bu evrede; çıkıntı bölgesinde yer alan epitelyal kök hücreleri aşağıya doğru göç ederek önce geçici çoğalan hücreleri oluşturur, ardından matriks keratinositlerine dönüşerek kıl folikülü epitel tabakalarını oluşturur.

Katajen evre; apoptoz aracılı hücre ölümü görülen gerileme evresidir ve yaklaşık 2-3 hafta sürer. Bu evrede; kıl folikülünün 2/3 alt bölümü hızla geriler, matrikste, iç kök kılıfında ve dış kök kılıfında bulunan keratinositler apoptoz ile ölür, çıkıntı bölgesindeki kıl folikülü kök hücreleri hücre ölümünden kaçır. Kıl shaftında hücre ölümü gerçekleşmesi ile birlikte, kıl folikülü boyutu azalır, kısalır ve böylece dermal papilla kıl folikülünün kök hücrelerini içeren çıkıntı bölgesine yakınlaşır. Dermal papilla çıkıntı bölgesine ulaşamaz ise kıl folikülü döngüsü durur ve kıl folikülü kaybedilir.

Katajen evrenin tamamlanmasından sonra, kıl folikülü göreceli olarak sessizce tanımlanan ve saçlı deride yaklaşık üç ay süren telojen evresine girer. Bu evrede hücrelerin çoğalması ve biyokimyasal aktiviteleri diğer evrelere göre düşüktür. Bir önceki döngüden kalan eski kıl shaftı (club) folikülden atılır, bu atılma sürecinin henüz net olarak aydınlatılamamış moleküler mekanizmalarla kontrol edilen aktif bir süreç olduğu ve “eksojen”

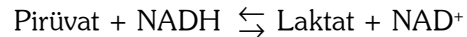
evre olarak adlandırıldığı günümüzde bilinmektedir. Her ne kadar kıl folikülü için dinlenme evresi olarak bilinen bir evre olsa da, telojen evrede gen aktivitesinde temel değişiklikler olur. Dolayısıyla, telojen evre çok da sessiz bir evre değildir ve muhtemelen kıl folikülü döngüsünün kontrolünde anahtar rolü oynar. Ayrıca ektrafoliküler sistem, izole kıl folikülü döngülerini düzenlemek için, otonom intrafoliküler sistem ile muhtemelen ilişki halindedir.

Telojen evrede; dermal papilla çıkıntı bölgesi ile çok yakın ilişkiye geçer ve dermal papilla hücreleri ve çıkıntı bölgesi kök hücrelerinin direkt ilişkileri ile kök hücrelerin aktivasyonu başlar ve yeni bir kıl folikülü döngüsü başlamış olur. Kök hücrelerin aktivasyonunu içeren molekül detaylar çok iyi bilinmemekle birlikte bazı aktivatör ve inhibitör sinyaller arasındaki konsantrasyon dengesinin buna karar verdiği düşünülmektedir.^[1]

Kıl döngüsünün ilerlemesini kontrol altında tutmak için anajen fazın süresini değiştirerek uzun ve kısa kıllarda uzama sağlanabilir veya telojen fazın süresi değiştirilerek yeni bir kılın büyümesi sağlanabilir. Çıkıntıdaki kök hücreler ve bir sinyal merkezi olarak görev yapan dermal papilla varlığını koruduğu sürece bunu kuramsal olarak başarmak kolay gözükmemektedir. Yeni yapılan çalışmalar göstermiştir ki, androjenik alopeside kıl folikülü kök hücreleri varlığını sürdürmekte fakat kıl germini etkinleştirmede yetersiz kalmaktadır (Şekil 1).^[2,3]

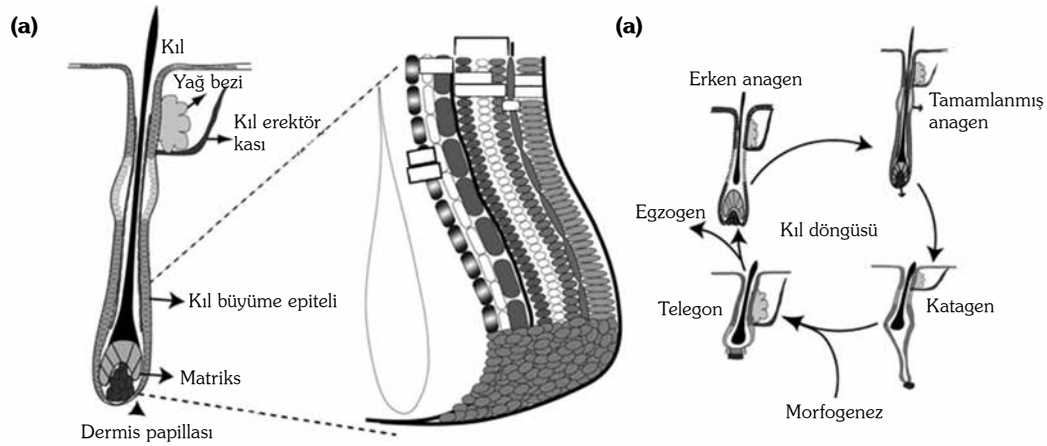
LAKTAT DEHİDROGENAZ

Laktat dehidrogenaz (LDH) memeli hayvanlarda ağırlıklı olarak laktat dehidrogenaz A (LDHA) ve laktat dehidrogenaz B (LDHB) genleri tarafından kodlanan iki alt üniteden oluşur. Glikolizin son basamağı olan şu reaksiyonu yürütür:



NADH/NAD⁺ oranı arttığında bu tepkime laktat yönüne doğru ilerler ve bu sayede elde edilen NAD⁺, sonraki glikoliz tepkimelerinde kullanılır. LDHA tepkimeyi pirüvati laktata dönüştürmeye eğilimli iken, LDHB ters yöne eğilimlidir.^[4]

LDHA ve LDHB genleri tarafından kodlanan M ve H alt üniteleri, farklı kombinasyonlarla bir araya gelerek LDH alt tiplerini oluştururlar. Bu alt tipler farklı dokularda yoğunlaşmıştır. Saç folikül kök hücrelerinde ise LDHA (LDH-5, M-LDH)



Şekil 1. Saç folikülünün yapısı ve saç döngüsü.^[19]

çoğunluktadır. LDHA geni c-Myc onkojeni ve HIF-1 (hypoxia-inducible factor-1) tarafından aktive edilir. Klinik uygulamada LDH doku hasarının bir belirtici olarak kullanılmaktadır, aynı zamanda LDH bazı kanserlerde prognostik belirteç olarak da kullanılabilir.^[5] LDHA enziminin tümör oluşumu ve progresyonunda da önemli rol oynadığı biliniyor. LDHA aktivitesindeki artış, Warburg etkisi olarak adlandırılan, kanser hücrelerinde artmış aerobik glikolizden sorumludur. Buna bağlı olarak LDHA'yı inhibe eden küçük moleküllerin kanser progresyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir.^[6]

LDHA genini inhibe eden moleküller yanında bu geni silmek için de yöntemler vardır. Yapılan fare çalışmalarında K15-CrePR alelini taşıyan farelerde mifepriston uygulanarak saç folikülü kök hücrelerinde LDHA gen delesyonu yapılmıştır.^[7]

MİTOKONDRIAL PİRÜVAT TAŞIYICISI (MPC)

Pirüvat, ökaryot hücrelerde ve insan metabolizmasında sayısız yönden kilit taşı olan bir moleküldür. Pirüvat, glikolizin son ürünüdür; hücresel sitoplazmadan ve ilave kaynaklardan elde edilir ve sonunda ana enerji kaynağı olarak mitokondriye gönderilip burada pirüvat dehidrogenaz enzimi (PDH) ile Asetil-KoA'ya dönüştürülür. Asetil-KoA trikarboksilik asit (TCA) döngüsündeki karbon akışına katkıda bulunur.

Sitoplazmada üretildikten sonra pirüvat moleküllerinin çoğu mitokondriyal matrikse taşınır. Mitokondriyal pirüvat taşıyıcısı, pirüvatı mitokondriyal

intermembranındaki boşluktan mitokondriyal matrikse taşır. Pirüvat ve diğer küçük moleküller sitoplazmadan mitokondri intermembran aralığına porinler aracılığı ile serbestçe difüze olabilirler. Ancak, mitokondri iç membranı yüklü moleküller için geçirgen olmadığından MPC ihtiyaç duyar.^[8] Mitokondriyal pirüvat taşıyıcısının üç tipi vardır (MPC1, MPC2, MPC3) ve bu proteinlerin oluşturduğu oligomeric yapının mitokondri iç membranından pirüvat geçişini sağladığı düşünülmektedir. Maya mantarı ve Drosophila türü sinekte yapılan deneylerde; MPC1 proteini eksik olan hücrelerde sadece karbonhidratla beslendiklerinde büyüme defektleri saptanmıştır.^[9]

Başka bir çalışmada farelerde MPC1 geni silindiğinde LDH aracılıklı laktat üretiminin arttığı görülmüştür.^[10] Flores ve ark.^[11] MPC1 gen delesyonu için K15-CrePR alelini taşıyan farelere mifepriston uygulamıştır.

LAKTAT DEHİDROGENAZ VE KIL FOLİKÜLÜ KÖK HÜCRESİ (KFKH)

Kıl folikülü kök hücrelerinde; interfoliküler epidermis hücrelerine veya diğer folikül hücrelerine kıyasla benzersiz gen ekspresyon işaretleri bulunur.^[12-15] Transkripsiyon faktörleri, KFKH homeostasisinde önemli bir rol oynar.^[16]

Önceden bahsettiğimiz gibi LDH, memelilerde çoğunlukla LDHA ve LDHB genleri tarafından kodlanır, homo- veya hetero-tetramerlerinin protein ürünleri, pirüvatın laktata NADH-bağımlı redüksiyonunu ve laktatın pirüvata NAD⁺-bağımlı oksidasyonunu katalizler.^[17]

Flores ve ark.^[11] yaptıkları çalışmada, immün boyamayla, sessiz KFKH (telogen)'lerinin hücre içinde LDHA'nın zengin olduğu gösterildi ve hem LDHA hem LDHB'yi tanıyan bir antikor ile yapılan immünohistokimya ile sadece LDHA'nın KFKH nişine lokalize olduğunu gösterilmiştir.

Kıl folikülü kök hücrelerin saç döngüsünün başlangıcı olan telogen-anajen geçişi ile korelasyon gösteren kısa süreli çoğalma dönemleri ile kesintisiz durma noktaları olan telogeninin ardışık seyrettiği bilinmektedir.^[18,19] Kıl folikülü kök hücrelerin çoğalması veya aktivasyonu saç döngüsünün ilerletilmesi için bir ön şart olarak bilinir.

Önceden değindiğimiz Flores ve ark.nın^[11] yaptığı yine aynı çalışmanın çok önemli kısımlarından bahsedecek olursak:

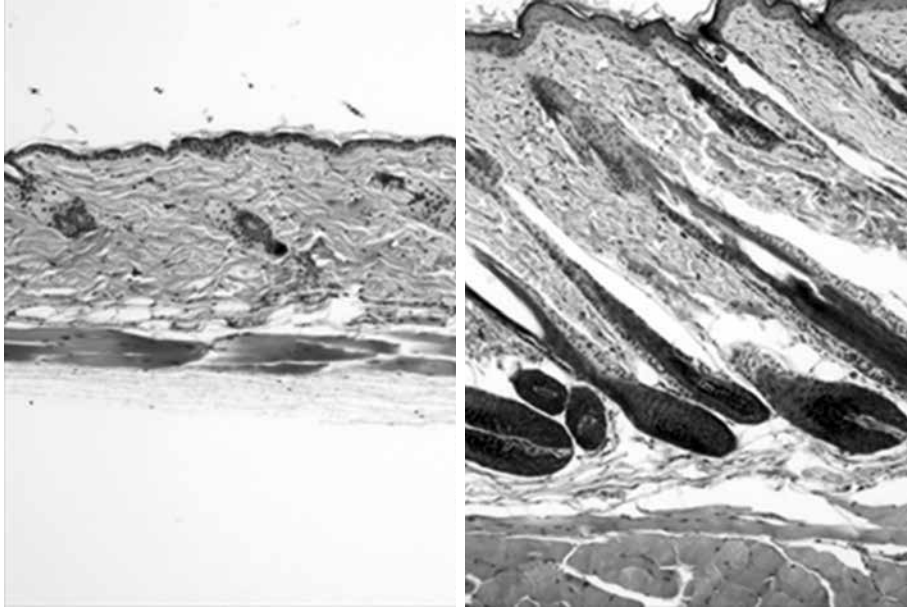
Yaptıkları immünohistokimya analizi ile aynı zamanda saç döngüsünün üç aşamasında da KFKH'lerde (Sox9⁺) LDHA ekspresyonunun zengin olduğunu göstermişlerdir. Ayrılmış (sorted cells) hücre lizatlarının immüno blotlanması, total epidermise göre bazal KFKH'ler (6hi/CD34⁺) ve suprabazal KFKH'lerin (6lo/CD34⁺) popülasyonlarında LDHA'nın güçlü bir etkisini olduğunu göstermişlerdi. LDHA ekspresyon paternlerinin, LDH enziminin aktivitesi ile korelasyonunun olup olmadığını belirlemek amacıyla, LDH aktivite kapasitesini *in situ* değerlendirecek kolorimetrik bazlı enzimatik bir test kullanmışlardır. Bu testi cilt örneklerine uygulayarak, LDHA'nın ekspresyon paternleri ile tutarlı olarak, LDH aktivite kapasitesinin KFKH'lerinde önemli ölçüde daha yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır. Üstelik LDH aktivitesi KFKH'lerde saç döngüsü boyunca yüksek çıkmıştır. Kontrol olarak enzimatik substrat (laktat) olmadan ya da asit ile işlem görmüş doku üzerinde deneyler yapıldığında aktivite göstermemiştir. Bu sonuçların daha da doğrulanması için epidermal popülasyonlardan ayrılmış hücrelerden, hücre lizatları oluşturulup, bunlar üzerinde benzer bir kolorimetrik bazlı enzimatik tahlil gerçekleştirilmiş ve bu da KFKH'lerde LDH aktivitesinin artmış olduğunu göstermiştir.

Kıl folikülü kök hücrelerin metabolizmasını daha iyi tanımlamak için farelerin derilerinden ayrılmış popülasyonların likit kromatografisi-kütle spektrometresi ile metabolomik analiz yaptıklarında; glukoz/fruktoz-6-fosfat, fruktoz-bifosfat, 3-fosfogliserat ve laktat da dahil olmak üzere birçok glikolitik metabolitin, farklı günlerde farklı fareler-

den izole edilen üç ayrı deney boyunca, total epidermise göre KFKH'lerde rutin olarak daha yüksek olduğunu görmüşlerdir. Tersine birçok TCA döngüsünü metaboliti, KFKH'de, epidermise göre anlamlı olarak farklı olmadığını tespit etmişlerdir. Topladıkları sonuçlar özet olarak, epidermisdeki tüm hücreler TCA döngüsünü yaygın olarak kullanmasına karşın, KFKH'lerde diğer hücrelerden ayrı olarak LDH ekspresyonu, LDH aktivitesi ve glikolitik metabolizmasının artmış olduğunu gözlemlemişlerdir. Ayrılmış KFKH'lerden elde edilen lizatlar üzerindeki *in vitro* LDH aktivite tayini yaptıklarında, telogen-anajen geçişiyle ilişkili olan, hafif bir LDH aktivasyon indüksiyonu olduğunu ortaya çıkarmışlardır. Ek olarak, ayrılmış KFKH'lerden elde edilen durağan-durum (steady-state) metabolitleri ölçümleri göstermiştir ki; KFKH'lerin telogen-anajen geçişlerine girmesiyle laktat artışı olur, daha sonra ise KFKH'lerin anajene girip sessizleşmesiyle laktat seviyesinin tekrardan azalışı söz konusudur.

Laktat dehidrogenaz aktivitesinin KFKH üzerinde fonksiyonel olarak sessiz kalıp kalmayacağını yoksa bir saç döngüsünün başında aktive olup olmayacağını belirlemek için, K15-CrePR alelini taşıyan farelerde mifepriston uygulanarak saç folikülü kök hücrelerinde LDHA gen delesyonu yapılmıştır. Kıl folikülü kök hücrelerinde LDHA'nın spesifik delesyonu, folikülün düzgün bir saç döngüsüne girmesini engellemiştir. Ayrıca bu genin delesyonu, altındaki hipodermisin genişlemesini engellemiştir. Bu veriler göstermiştir ki, LDH aktivitesi KFKH için sadece basit bir belirteç değil ayrıca KFKH'lerinin aktivitesi için de gereklidir.

Mitokondrial pirüvat taşıyıcı 2 ile birlikte bir heterodimer olan MPC1 geni, mitokondriye pirüvat girişi için gerekli olan iç mitokondriyal zar üzerinde bulunan MPC oluşturur.^[20] MPC1 delesyonunun, LDH aktivitesi artışına ve saç döngüsünün güçlü bir şekilde indüklenmesine neden olduğu gösterilmiştir.^[21] Öte yandan, folikül hücrelerine (infundibulum, sebase bez progenitörlerine) ve bazı interfoliküler hücrelere uygulanan MPC1 delesyonu sonucunda saç döngüsünün ve genel deri homeostazisinin etkilenmediği görülmüştür.^[22] Tüm bu çalışmalar, pirüvatın TCA döngüsüne girişinin bloke edilmesi yoluyla artmış laktat üretiminin, KFKH'lerin yetenekleri üzerinde güçlü bir etkiye sahip olduğunu, ancak saç folikülündeki diğer hücrelerin, yeni bir saç döngüsünü başlatmak için aktif hale gelmediğini ortaya koymaktadır.



Şekil 2. Herhangi bir uygulama yapılmamış fare cildi (sol) ve UK5099 uygulanmış (sağ) cilt preparatı. UK5099 uygulanmış olguda kıl folikülünde büyümenin indüklendiği görülüyor **(a)** (H-E x 4), **(b)** (H-E x 40).^[20]

UK-5099, mitokondriyal pirüvat taşıyıcının iyi bilinen bir farmakolojik inhibitörüdür ve çeşitli düzenlemeler sonucunda laktat üretimini teşvik ettiği bilinmektedir.^[23] Telogen durumundaki hayvanların UK-5099 ile topikal muamelesi sonucunda, saç döngüsünde anlamlı bir hızlanmanın yanı sıra interfoliküler epidermisin ufak çaplı hiperproliferasyonu (çoğalması) saptanmıştır. MPC1 delesyonuna benzer şekilde, UK-5099 kullanılarak, mitokondriyal pirüvat taşıyıcısının telogen esnasında farmakolojik blokajı KFKH'lerde ve interfolikül epidermiste LDH aktivitesini artırıp laktat üretim kapasitesini artırdığı görülmüştür. Özet olarak, UK-5099'un topikal uygulanması sonucunda, KFKH'lerdeki toplam laktat seviyesinin arttığı, pigmentasyona ve saç uzamasına neden olduğu, hücrelerin anabolik olmaya indüklendiği gösterilmiştir (Şekil 2).^[24]

Laktat üretimindeki değişikliklerin KFKH aktivasyonu üzerine etkisinden faydalanıp saç döngüsünü başlatmak için diğer küçük molekülleri tanımlamaya çalıştık. Laktat dehidrogenazın, KFKH aktivasyonunda ve saç döngüsünde önemli bir rol oynadığı gösterilen Myc tarafından transkripsiyonel olarak düzenlendiği bilinmektedir.^[25-27] Kıl folikülü kök hücrelerindeki RNA-sekansının bize gösterdiği üzere Myc indüksiyonu telogen-

anajen geçişinde söz konusudur. Kıl folikülü kök hücre çekirdeklerinde n-Myc ve c-Myc nükleer proteinlerinin, epidermal hücrelere kıyasla anlamlı olarak fazla olduğu immünohistokimyasal boyama yöntemleriyle gösterilmiştir. GP130'a bağlanarak Jak-Stat sinyal aktivasyonu ile Myc ekspresyonunu güçlü bir şekilde teşvik eden RCGD423 molekülünü kullanarak, fareler üzerinde 48 saat boyunca topikal uygulama yapılmış, hem c-Myc, hem de n-Myc düzeylerinde artış gözlenmiştir. Ek olarak, LDH aktivitesinde de anlamlı bir artış saptanmıştır.

Sonuç olarak, tüm bu veriler, LDH yoluyla laktat üretiminin KFKH aktivasyonu için önem taşıdığını ve KFKH'lerin, kısmen Myc aktivitesi yoluyla glikolitik metabolizma için yüksek bir kapasite sağlayabileceğini göstermektedir. Tüm bu sonuçların diğer dokulardaki erişkin kök hücreler için de geçerli olması mümkündür. Rutter laboratuvarı yetişkin bağırsak kök hücrelerinde MPC1 için bir rol tanımlamaktadır; KFKH'lerde sunulan verilerle uyumlu olarak, MPC1'in silinmesinin, bağırsak kök hücrelerinin organoid oluşturma kabiliyetinde artışa yol açtığı gösterilmiştir.^[28]

Kıl folikülü kök hücre aktivasyonunu teşvik etmek için küçük moleküllerin

kullanılabilmesinin, rejeneratif tıbbı faydalı olabileceği düşünülmektedir. Bu sadece saç büyümesi için değil, aynı zamanda yara iyileşmesi için de geçerlidir. Kıl folikülü kök hücreleri, genellikle interfoliküler epidermise katkıda bulunmazken, bir hasar durumunda KFKH'ler yara bölgesine doğru göç ederler ve rejenerasyona katkıda bulunurlar. Laktat dehidrogenaz enzim aktivitesinin MPC1 inhibisyonu (UK-5099) veya Myc aktivasyonu (RCGD423) ile aktivasyonunun yara iyileşmesini teşvik edip etmeyeceği gelecek araştırmaların konusu olacaktır.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Çelik Özenci Ç. The amazing miniorgan: Hair follicle. *TURKDERM* 2014;48:2-5.
2. Can A. Hair follicle stem cells and intrafollicular homeostasis. *TURKDERM* 2014;48:6-9.
3. Osorio KM, Lee SE, McDermitt DJ, Waghmare SK, Zhang YV, Woo HN, et al. Runx1 modulates developmental, but not injury-driven, hair follicle stem cell activation. *Development* 2008;135:1059-68.
4. Shi Y, Pinto BM. Human lactate dehydrogenase inhibitors: a molecular dynamics investigation. *PLoS One* 2014;9:e86365.
5. Augoff K, Hryniewicz-Jankowska A, Tabola R. Lactate dehydrogenase 5: an old friend and a new hope in the war on cancer. *Cancer Lett* 2015;358:1-7.
6. Le A, Cooper CR, Gouw AM, Dinavahi R, Maitra A, Deck LM, et al. Inhibition of lactate dehydrogenase A induces oxidative stress and inhibits tumor progression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:2037-42.
7. Morris RJ, Liu Y, Marles L, Yang Z, Trempus C, Li S, et al. Capturing and profiling adult hair follicle stem cells. *Nat Biotechnol* 2004;22:411-7.
8. Gray LR, Tompkins SC, Taylor EB. Regulation of pyruvate metabolism and human disease. *Cell Mol Life Sci* 2014;71:2577-604.
9. Bricker DK, Taylor EB, Schell JC, Orsak T, Boutron A, Chen YC, et al. A mitochondrial pyruvate carrier required for pyruvate uptake in yeast, *Drosophila*, and humans. *Science* 2012;337:96-100.
10. Schell JC, Olson KA, Jiang L, Hawkins AJ, Van Vranken JG, Xie J, et al. A role for the mitochondrial pyruvate carrier as a repressor of the Warburg effect and colon cancer cell growth. *Mol Cell* 2014;56:400-13.
11. Flores A, Schell J, Krall AS, Jelinek D, Miranda M, Grigorian M, et al. Lactate dehydrogenase activity drives hair follicle stem cell activation. *Nat Cell Biol* 2017;19:1017-26.
12. Blanpain C, Lowry WE, Geoghegan A, Polak L, Fuchs E. Self-renewal, multipotency, and the existence of two cell populations within an epithelial stem cell niche. *Cell* 2004;118:635-48.
13. Tumber T, Guasch G, Greco V, Blanpain C, Lowry WE, Rendl M, et al. Defining the epithelial stem cell niche in skin. *Science* 2004;303:359-63.
14. Morris RJ, Liu Y, Marles L, Yang Z, Trempus C, Li S, et al. Capturing and profiling adult hair follicle stem cells. *Nat Biotechnol* 2004;22:411-7.
15. Trempus CS, Morris RJ, Bortner CD, Cotsarelis G, Faircloth RS, Reece JM, et al. Enrichment for living murine keratinocytes from the hair follicle bulge with the cell surface marker CD34. *J Invest Dermatol* 2003;120:501-11.
16. Nguyen H, Rendl M, Fuchs E. Tcf3 governs stem cell features and represses cell fate determination in skin. *Cell* 2006;127:171-83.
17. Fromm HJ. The nature of pyruvate involved in the enzymic formation of L-lactate in the rabbit-muscle lactate dehydrogenase reaction. *Biochim Biophys Acta* 1965;99:540-2.
18. Fuchs E, Merrill BJ, Jamora C, DasGupta R. At the roots of a never-ending cycle. *Dev Cell* 2001;1:13-25.
19. Paus R, Müller-Röver S, Botchkarev VA. Chronobiology of the hair follicle: hunting the "hair cycle clock". *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999;4:338-45.
20. Bricker DK, Taylor EB, Schell JC, Orsak T, Boutron A, Chen YC, et al. A mitochondrial pyruvate carrier required for pyruvate uptake in yeast, *Drosophila*, and humans. *Science* 2012;337:96-100.
21. Schell JC, Olson KA, Jiang L, Hawkins AJ, Van Vranken JG, Xie J, et al. A role for the mitochondrial pyruvate carrier as a repressor of the Warburg effect and colon cancer cell growth. *Mol Cell* 2014;56:400-13.
22. Snippert HJ, Haegebarth A, Kasper M, Jaks V, van Es JH, Barker N, et al. Lgr6 marks stem cells in the hair follicle that generate all cell lineages of the skin. *Science* 2010;327:1385-9.
23. Patterson JN, Cousteils K, Lou JW, Manning Fox JE, MacDonald PE, Joseph JW. Mitochondrial metabolism of pyruvate is essential for regulating glucose-stimulated insulin secretion. *J Biol Chem* 2014;289:13335-46.
24. UCLA Broad Stem Cell Center and Nature Cell Biology
25. Wang N, Yang T, Li J, Lei M, Shi J, Qiu W, et al. The expression and role of c-Myc in mouse hair follicle morphogenesis and cycling. *Acta Histochem* 2012;114:199-206.
26. Bull JJ, Pelengaris S, Hendrix S, Chronnell CM, Khan M, Philpott MP. Ectopic expression of c-Myc in

- the skin affects the hair growth cycle and causes an enlargement of the sebaceous gland. *Br J Dermatol* 2005;152:1125-33.
27. Zanet J, Pibre S, Jacquet C, Ramirez A, de Alborán IM, Gandarillas A. Endogenous Myc controls mammalian epidermal cell size, hyperproliferation, endoreplication and stem cell amplification. *J Cell Sci* 2005;118:1693-704.
28. Schell JC, Wisidagama DR, Bensard C, Zhao H, Wei P, Tanner J, et al. Control of intestinal stem cell function and proliferation by mitochondrial pyruvate metabolism. *Nat Cell Biol* 2017;19:1027-36.