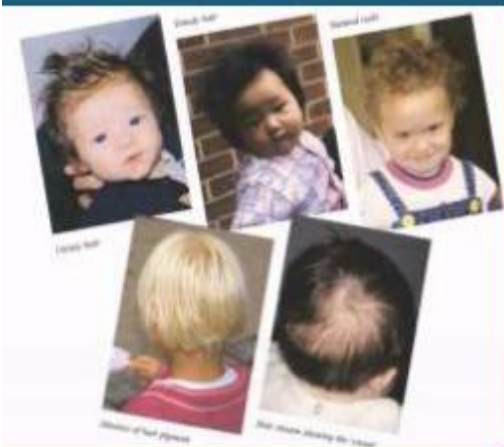


KULIAH 11

RAMBUT



Biotechnology in Personal Care

edited by

Raj Lad

*Genencor International, a Danisco Company
Palo Alto, California, U.S.A.*



Taylor & Francis
Taylor & Francis Group
New York London

Biotechnology in Hair Care (I): Overview	247
<i>Daniela Kessler-Becker</i>	
Introduction: Hair Function	247
Hair: Morphological Structure, Properties, and Physiology	248
Current Technologies Used in Hair Care: Cosmetic Strategies in Treatment of Scalp Hair	258
Challenges for Biotechnological Products and Future Perspectives	260
References	263

Biotechnology in Hair Care (II): Growth Modulation	267
<i>Tsutomu Soma, Kiichiro Yano, and Jiro Kishimoto</i>	
Overview	267
Mechanism of Hair Growth Cycle	268
Current Screening Methods and Products for Hair Growth Modulation	275
Application of Biotechnology for Hair Growth Modulating Compounds	278
Future Direction: How Does Biotechnology Contribute to Understanding the Mechanism, Identifying Targets, and Developing New Products for Hair Growth Promotion?	286
Conclusion	288
References	289

Biotechnology in Hair Care (III): Hair Coloring and Gray Hair	297
--	------------

<i>Desmond J. Tobin</i>	
Biology of Hair Pigmentation	297
Biology of Hair Graying (Canities)	305
Current Status of Hair-Color Technologies	311
Safety Considerations in Hair-Dye Technology	314
Cell Biological and Biotechnological Mechanisms to Identify Canities Targets	315
References	318

PENDAHULUAN

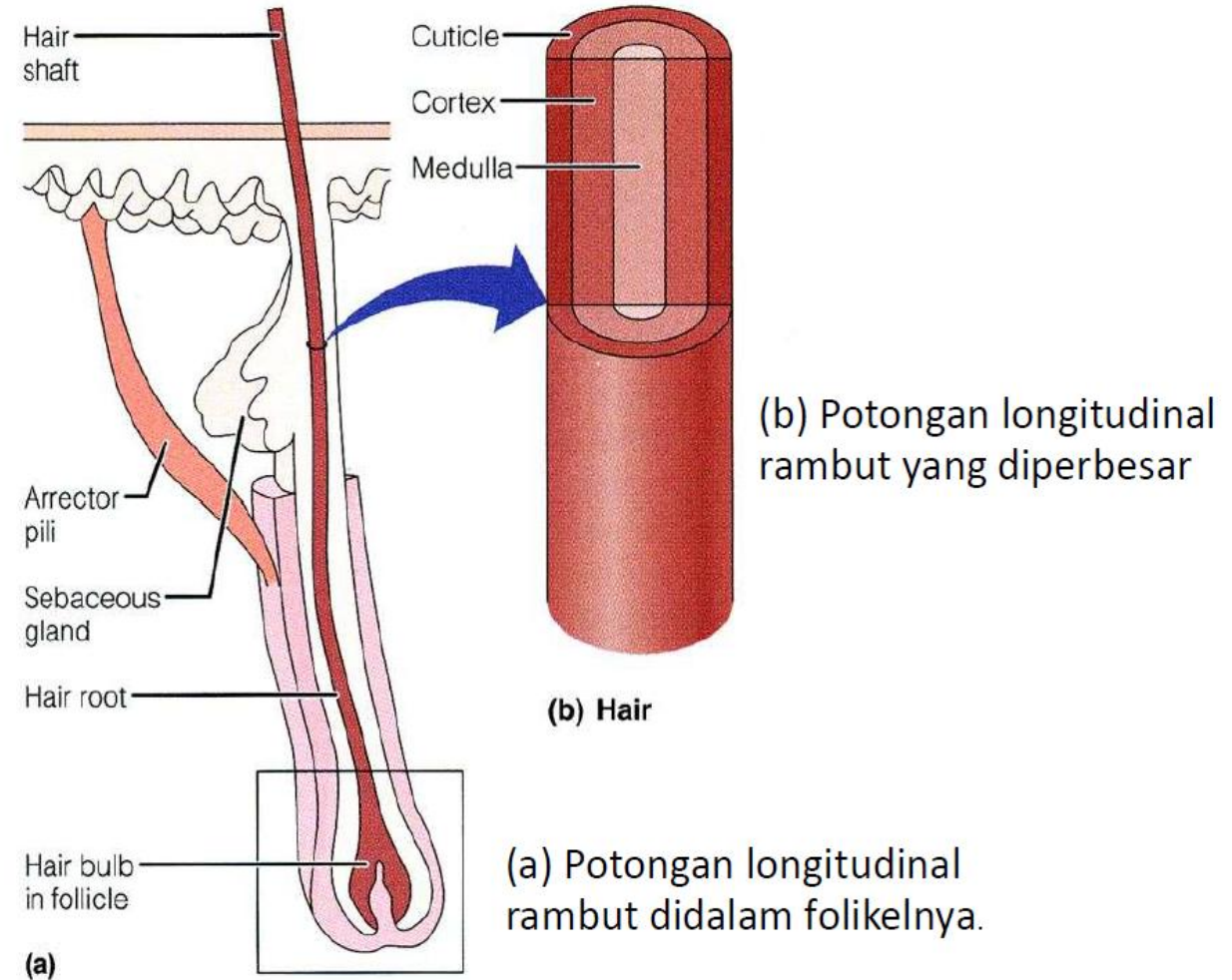
- Hampir seluruh permukaan (sekitar 90%) tubuh manusia ditutupi oleh rambut
- Jumlah total rambut pada permukaan tubuh orang dewasa sekitar **5.000.000** helai rambut, yang 100.000 hingga 110.000 helai menutupi kulit kepala dengan kepadatan 175–300 helai rambut/cm².
- Selama evolusi mamalia, rambut memiliki kepentingan biologis yang luar biasa dalam mengatur berbagai proses fisiologis.

Fungsi Rambut

- Primer: perlindungan (panas, UV, trauma), input sensorik, kamuflase. Rambut berfungsi sebagai **organ sensorik** karena berbagai folikel rambut terhubung dengan jaringan saraf kompleks yang memberikan informasi sensorik tentang lingkungan.
- Sekunder: komunikasi sosial, daya tarik, penataan gaya, identitas.
- Kerontokan rambut terkait dengan penuaan, stres, dan efek psikologis.

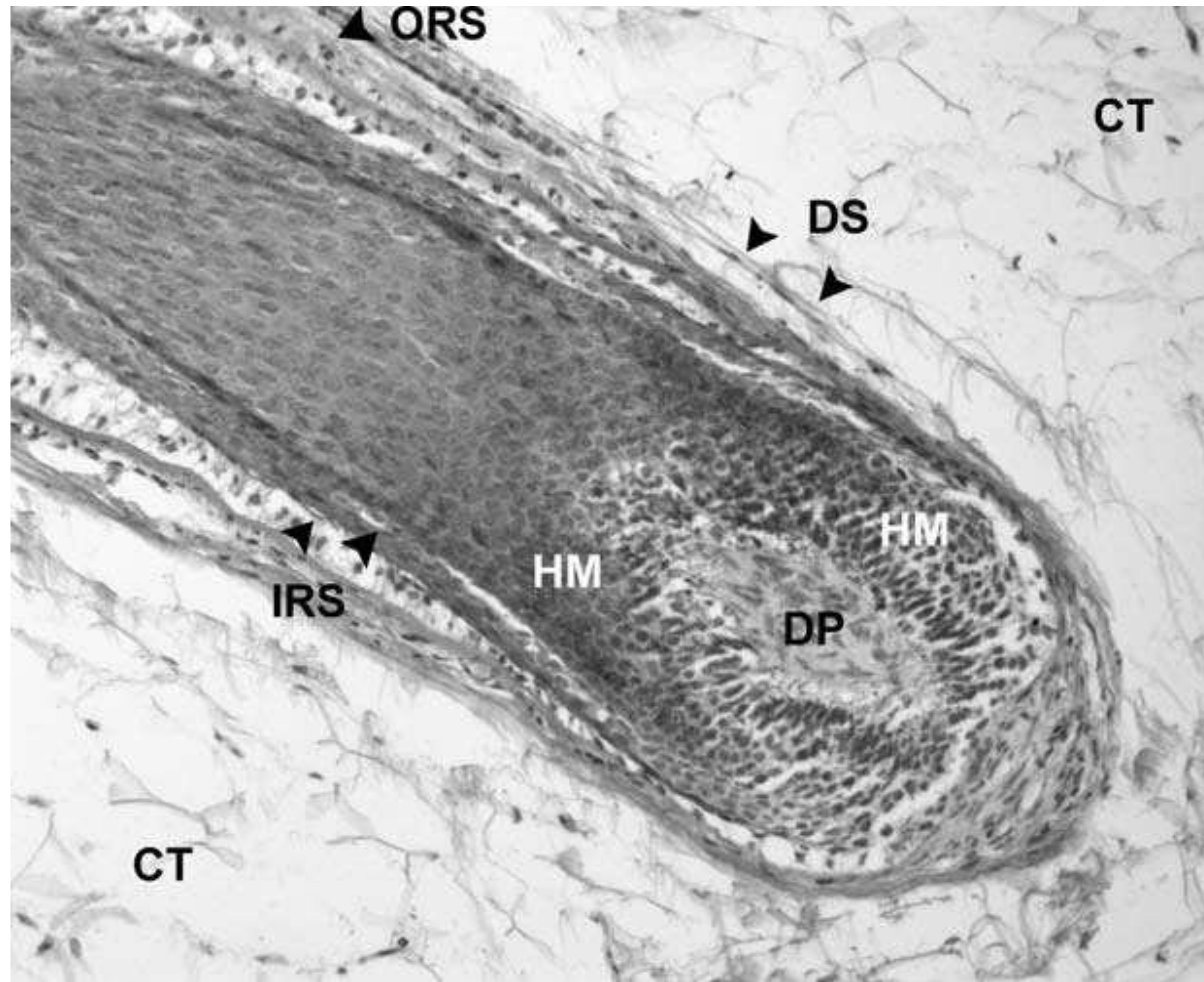
Struktur Rambut

- Batang Rambut (bagian yang tidak hidup): **kutikula, korteks, medula**; berkeratin, memberikan kekuatan dan sifat kosmetik.
- Akar Rambut (bagian yang hidup): folikel dengan papila dermal, kelenjar sebaceous, ujung saraf; tempat pertumbuhan, pigmentasi, dan siklus.
- Folikel rambut terdiri dari berbagai lapisan epitel dan jaringan ikat khusus, dikelilingi oleh struktur vaskular, otot non-lurik (musculus arrector pili), dan ujung saraf yang membentuk jaringan saraf
- Di folikel rambut terjadi aktivitas biologis, seperti pertumbuhan sel, diferensiasi, & proliferasi serta proses biokimia (pembentukan pigmen). Folikel rambut berhubungan dengan kelenjar sebacea.



JENIS RAMBUT :

- a. **Rambut lanugo** adalah serat rambut pertama yang dihasilkan oleh folikel rambut dalam embrio. Rambut ini lembut dan tipis, tanpa medula, dan panjangnya bervariasi. Rambut ini digantikan oleh rambut vellus.
- b. **Rambut vellus** digambarkan sebagai rambut pendek, halus, dan jarang berpigmen yang umumnya menutupi permukaan tubuh. Panjangnya tidak lebih dari 2 cm.
- c. **Rambut terminal** berasal dari folikel rambut yang lebih besar. Rambut ini kasar, tebal (30–120 mm), biasanya berpigmen, dan panjangnya bervariasi. Awalnya Folikel rambut menghasilkan rambut vellus sebelum beralih menghasilkan rambut terminal, sebaliknya peralihan dari struktur terminal ke struktur seperti vellus merupakan tanda khas pola kebotakan pria.
- Sensitivitas hormonal bervariasi menurut wilayah tubuh (misal janggut vs. kulit kepala).
- Banyak folikel rambut tidak menunjukkan respons terhadap hormon wanita atau pria (misal, alis, bulu mata, rambut tangan atau kaki), sebaliknya folikel di daerah lain sangat sensitif terhadap hormon pria & wanita (misal janggut, rambut kemaluan).

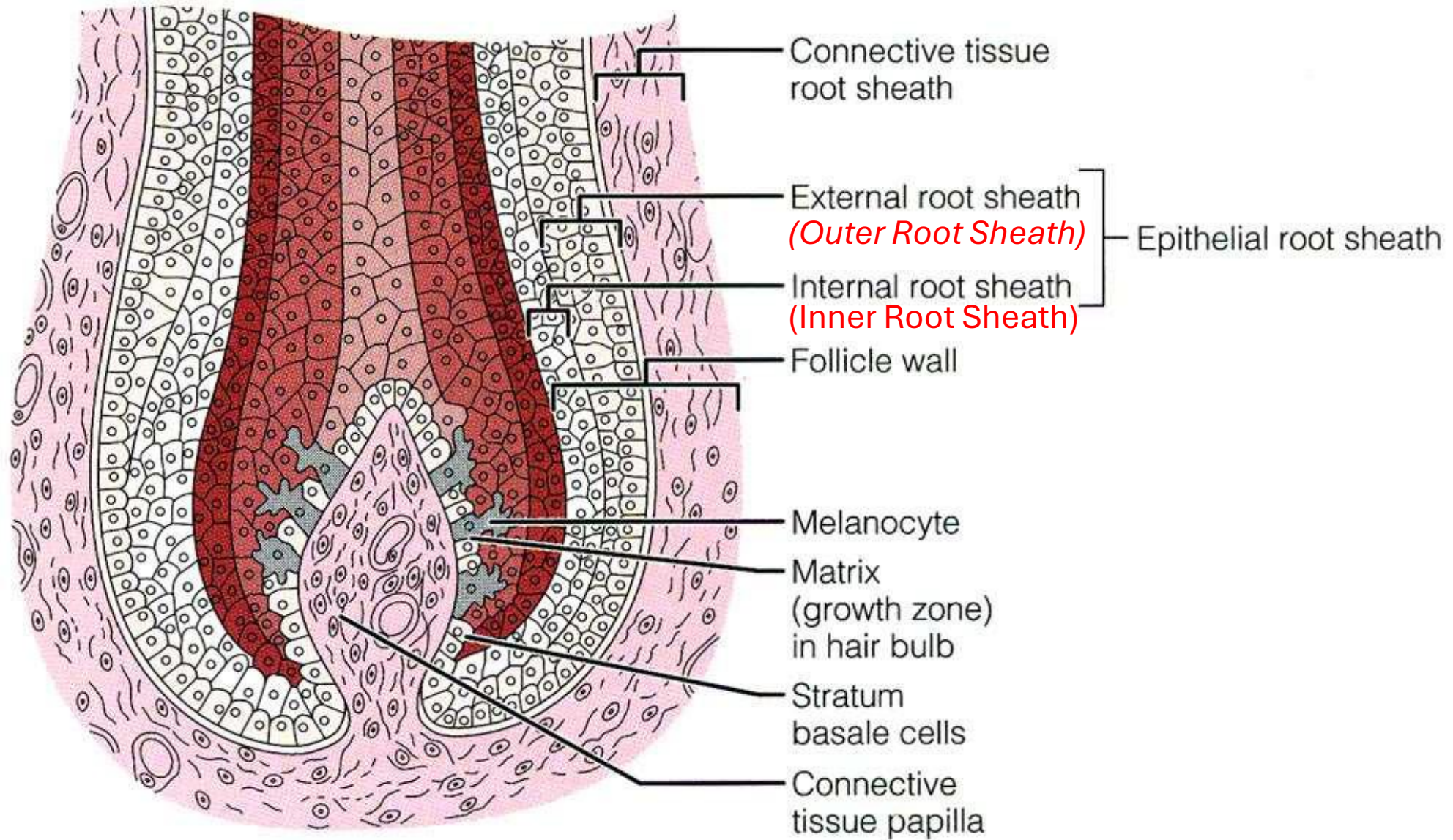


Gb 1 Potongan melintang vertikal **folikel rambut**. Pada tahap **anagen** menunjukkan DP besar yang tervaskularisasi dan terletak di bagian terendah folikel, HM, IRS, dan bagian ORS. Seluruh folikel tertutup oleh DS dan tertanam ke dalam CT dermis di sekitarnya.

Singkatan: DP, papila dermal; HM, matriks rambut; IRS, selubung akar bagian dalam; ORS, selubung akar bagian luar; DS, selubung dermal; CT, connective tissue/jaringan ikat

Morfologi Folikel Rambut

- Folikel rambut (Gbr. 1) turunan dari epidermis embrionik. Selama embriogenesis, interaksi epitel-mesenkim membentuk pasak epitel yang bermigrasi ke bawah (ke dermis). Lalu, pasak membentuk batang rambut dan struktur epitel folikel rambut. Pembentukan folikel rambut **hanya terjadi satu kali** seumur hidup, sehingga **jumlah folikel tetap** dan menghasilkan serat rambut yang terlihat.
- Folikel rambut tampak sebagai jaringan kompleks yang terdiri dari beberapa lapisan sel yang berbeda dalam susunan silinder dan konsentris. Komponen terluar adalah lapisan sel epidermis yang disebut "**selubung akar luar**" (**ORS**) membungkus seluruh struktur folikel dengan ketebalan bervariasi pada bagian atas hingga bagian bawah. Diikuti oleh "**selubung akar dalam**" (**IRS**). ORS dan IRS adalah lapisan sel hidup,, membungkus serat rambut yang tumbuh terdiri dari sel-sel sisik yang pipih dan saling tumpang tindih dari kutikula dan sel-sel berbentuk gelendong dari korteks.
- Kecuali ORS, semua sel epitel folikel rambut berasal dari bagian sel keratinosit folikel rambut germinatif yang berada di bagian bawah seperti umbi. Proliferasi & diferensiasi sel-sel khusus ini selama fase pertumbuhan siklus rambut menghasilkan pembentukan serat yang berkelanjutan.



Gb 2 Potongan longitudinal diperbesar dari folikel akar rambut yang disertai matrix, sel epitel yang aktif membelah yang menghasilkan rambut

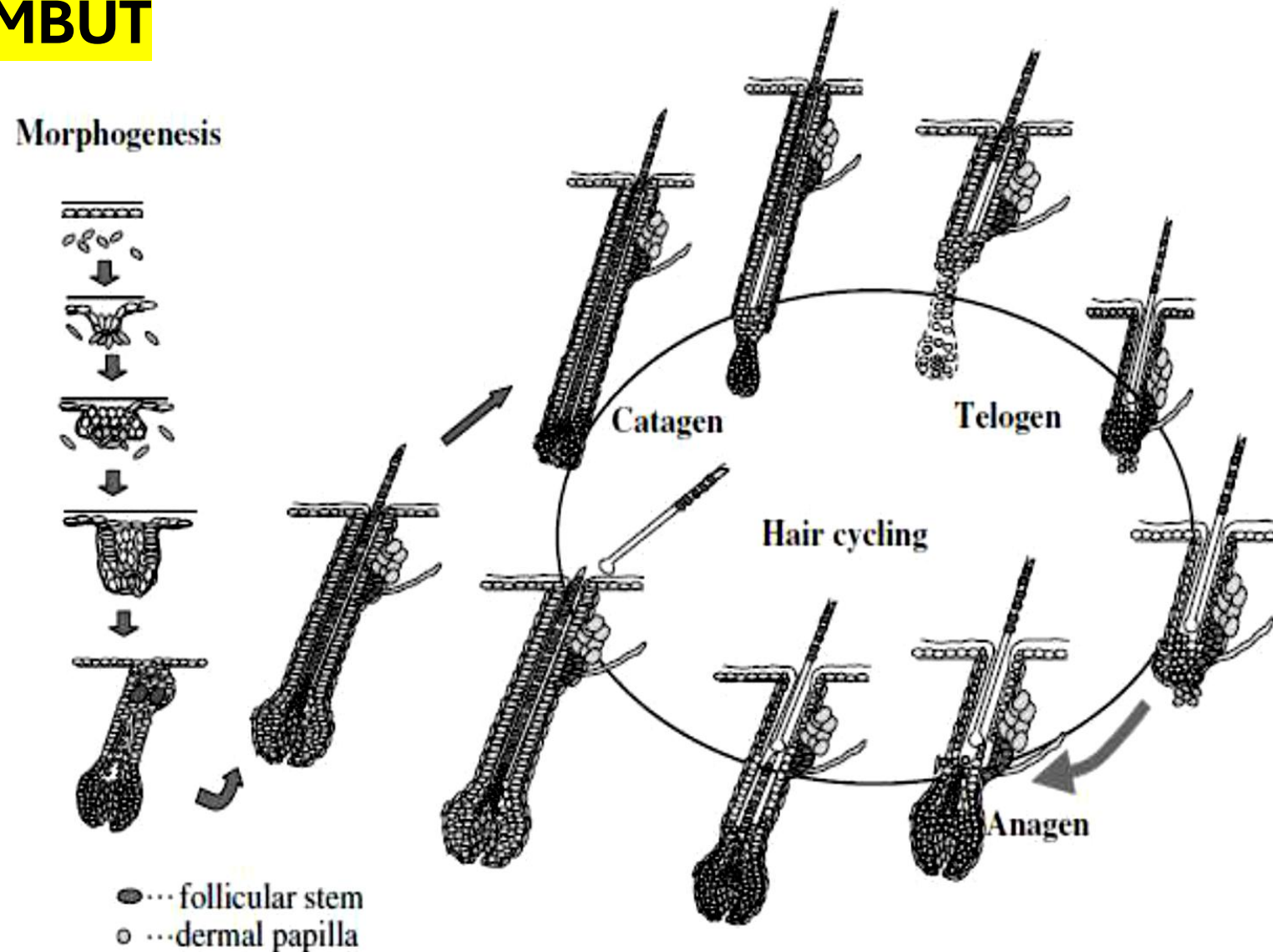
- **Papila dermal (DP)** terdapat di **bagian bawah folikel rambut**, tonjolan seperti jari yang berdekatan dengan jaringan ikat dermis (CT). Papila dermal mengandung sel-sel papila dermal yang terkondensasi, jenis sel khusus mirip fibroblas, dan protein matriks ekstraseluler, seperti laminin, kolagen IV, dan versikan. Papila dermal dipisahkan dari bagian sel epitel oleh membran dasar yang menonjol yang menutupi antarmuka antara sel-sel epidermis dan mesenkimal. Sifat uniknya menginduksi rambut, merupakan elemen kunci dalam regulasi siklus pertumbuhan rambut.
- Seluruh aparatus folikel tertanam ke dalam jaringan ikat kulit di sekitarnya: Berdekatan dengan lapisan terluar, yang disebut **lapisan kaca** dibentuk oleh fibril kolagen yang tersusun secara ortogonal, dan jaringan ikat di luarnya disebut "**selubung dermal**." Sepanjang sumbu longitudinalnya, tiga zona folikel rambut dengan aktivitas seluler dan biokimia yang berbeda yaitu:
 1. Bagian terendah dari folikel (**bulb rambut**) adalah zona dengan aktivitas biosintesis tertinggi. Sel-sel epitel di zona ini dicirikan oleh **rasio nukleus terhadap sitoplasma yang tinggi** & pembelahan

sel yang berulang. Laju proliferasi sel yang tinggi menyebabkan terbentuknya aliran konstan sel-sel rambut baru yang bermigrasi ke atas untuk menghasilkan serat rambut dan IRS. Kedekatan jaringan **mesenkim dan epitel** menyebabkan interaksi sel-sel dan sel-matriks yang berperan dalam **pemeliharaan, pertumbuhan, dan siklus folikel rambut**. Juga merupakan tempat pembentukan warna rambut: **Melanosit** menghasilkan pigmen **feomelanin** atau **eumelanin** yang ditransfer ke **keratinosit folikel rambut**.

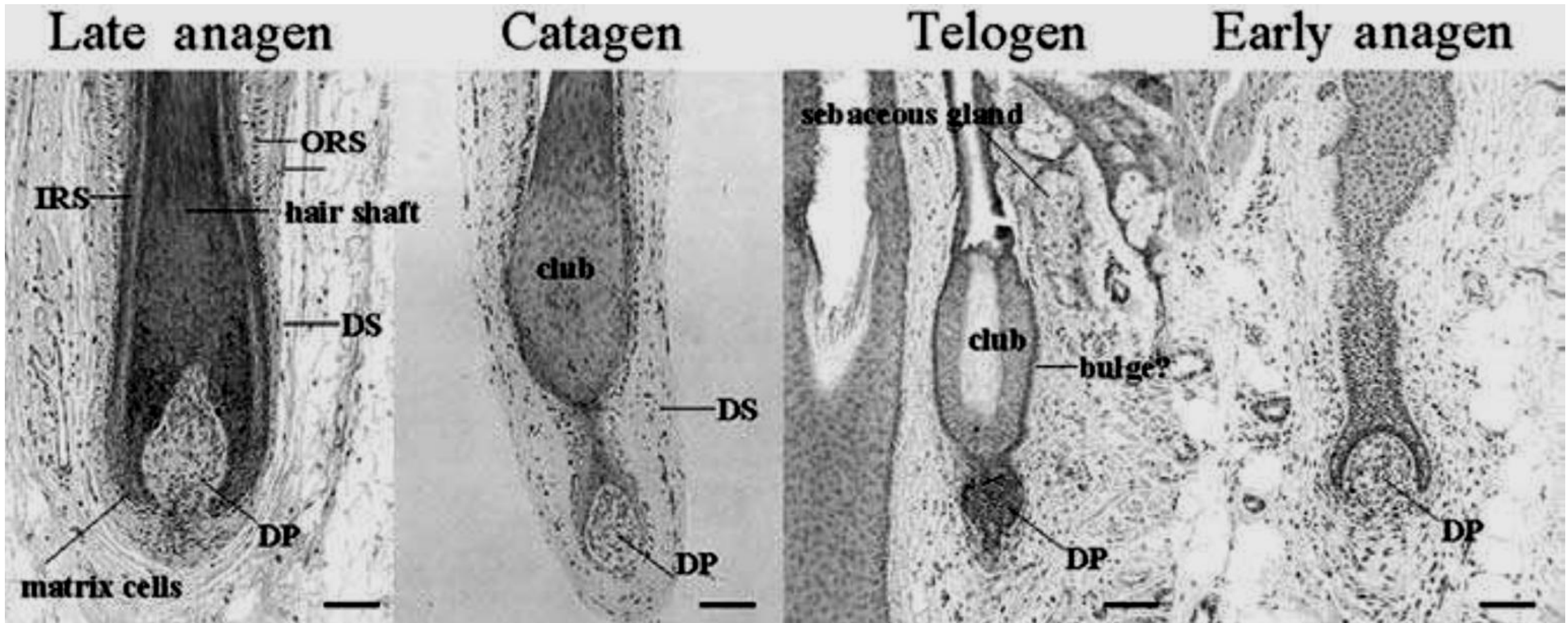
2. Folikel bagian tengah, terdapat zona. **keratinisasi** tempat terbentuknya serat rambut yang mengeras karena dehidrasi parsial dan **pembentukan ikatan disulfida** residu sistin.
3. Bagian paling distal dari folikel rambut terdiri dari zona rambut permanen, yang terdiri dari serat yang tampak, yang muncul dari permukaan kulit.

SIKLUS PERTUMBUHAN RAMBUT

- **Anagen:** pertumbuhan aktif (2–6 tahun untuk kulit kepala).
- **Catagen:** regresi (minggu).
- **Telogen:** istirahat (bulan).
- Eksogen: rontok, tahap ini terpisah dari siklus folikel rambut yang terjadi secara independent dari perkembangan bakal rambut baru
- Gangguan: alopecia (andro-genetik, areata) terkait dengan hormon dan faktor autoimun



Gb. 3 Hair morphogenesis and hair cycling



Gb 4 Morfologi siklus rambut manusia, skala: 50 μ m.

Singkatan: DP-dermal papilla; DS-dermal sheath; IRS- inner root sheath; ORS- outer root sheath

Table 2 Growth and Resting Phases of Human Hair in Different Regions of the Human Body

Region	Phase	Duration (months)
Scalp	Anagen	24–72
	Catagen	0.5
	Telogen	3–4
Eyebrows	Anagen	1–2
	Telogen	3
Beard	Anagen	10
	Telogen	2
Back of the hand	Anagen	2.5
	Telogen	1.75

METODE SKRINING DAN MODULASI PERTUMBUHAN RAMBUT TERKINI

1. In vivo pada Hewan/Manusia - Skrining Tradisional Modulator Pertumbuhan Rambut, biasanya digunakan Tikus, kelinci, monyet, dan bahkan manusia. Bagian tengah kulit punggung hewan dicukur, lalu dioleskan senyawa uji biasanya dilarutkan dalam alkohol atau larutan DMSO (dimetil sulfoksida) secara topikal. Strain tikus yang digunakan seperti C3H/He atau C57BL/6 yang memiliki warna kulit gelap yang jernih, mudah terlihat dari permukaan tanpa pembedahan. Kontrol (+) stimulator pertumbuhan rambut : **Siklosporin A** (imunosupresif) atau **minoksidil** (vasodilator). Pada kadar Siklosporin A yang tepat dapat menginduksi pertumbuhan rambut hampir 100%. Adanya perbedaan mekanisme kontrol hormonal, serta rangsangan inflamasi yang memicu pertumbuhan rambut patologis pada manusia normal berbeda, maka **alternatif in vitro** - senyawa yang **positif pada tikus** belum tentu positif pada manusia.
2. **Sistem Kultur Sel** : Budidaya sel-sel yang terdisosiasi yang berhubungan dengan folikel rambut pada cawan multiwell dan mengukur laju pertumbuhan, jumlah oksigen terlarut, atau biomarker tertentu, seperti keratin rambut, sebagai respons terhadap senyawa kandidat.

- Jenis sel yang dikultur secara khusus adalah sel ORS, sel DP, dan sel selubung dermal (DS), yang diyakini sebagai sel mesenkimal yang berasal dari DP. Sel DP primer atau yang ditranslokasi 2-3 kali jarang digunakan karena jumlah selnya sangat terbatas; biasanya digunakan sel kultur yang ditranslokasi 6 hingga 10 kali karena membentuk garis sel yang stabil

3. Metode Kultur Organ In Vitro

- Folikel anagen manusia yang dibedah dari spesimen kulit utuh, berhasil ditumbuhkan dalam media kultur selama periode tertentu. Dengan demikian, folikel yang terpotong di bawah dermis dan jaringan subkutan ditempatkan dalam media yang sesuai biasanya **bebas serum**, untuk menguji senyawa yang dipilih. Folikel manusia yang terisolasi ini biasanya tumbuh selama seminggu, sehingga selama periode ini, dapat menguji senyawa dengan mengukur panjang folikel yang mengembang, tetapi karena folikel tsb tidak memasuki siklus rambut berikutnya, induksi rambut anagen sulit dinilai dengan folikel tersebut.
- Sistem kultur organ tersebut berada diantara sistem utuh hewan/manusia dengan sistem kultur sel merupakan satu-satunya sistem pengujian menggunakan sel yang berasal dari manusia.

Produk Modulasi Pertumbuhan Rambut

a. Inhibitor 5 α R

- Finasterida, inhibitor 5 α R selektif tipe II yang aktif, awalnya digunakan secara oral untuk hiperplasia prostat jinak. Uji klinis menunjukkan peningkatan yang signifikan pada pertumbuhan rambut pada pria dengan MPB. Selain finasteride, 6-azasteroid dan 10-azasteroid dapat menghambat 5 α R tipe II.
- Episteroid dan 17 β -N,N-dietilkarbamoil-4-metil-4-aza-5-androstan-3-on (4MA) dapat menghambat kedua tipe 5 α R tipe I dan II.
- Aplikasi topikal 4MA merangsang pertumbuhan rambut di kulit kepala monyet ekor pendek botak. Sebaliknya, pengobatan topikal menggunakan 5 α R selektif tipe I, LY191704 tidak berpengaruh pada pertumbuhan rambut pada monyet botak. MK-386 (4,7 b-dimetil-4-aza-5 α -cholestan-3-on) menunjukkan penghambatan selektif 5 α R tipe I. Upaya klinis dan eksperimental ini menunjukkan bahwa **5 α R tipe II** memainkan peran penting dalam **perkembangan dan progresi MPB (*Male Pattern Baldness*)** sehingga efektif untuk pengobatan MPB.

- Banyak steroid dan analognya dapat bekerja sebagai penghambat kompetitif 5 α R, namun tidak dapat diaplikasikan dalam menghambat transformasi testosteron menjadi DHT.
- Dicari Senyawa yang dapat menghambat **pengikatan nikotinamida adenina dinukleotida fosfat (NADPH)** ke **5 α R** (atau disosiasi dari 5 α R). Beberapa asam lemak tak jenuh menghambat 5 α R organ panggul hamster secara nonkompetitif, menunjukkan peran **metabolisme asam lemak** dalam sel target androgen .

b. VASOMODULATOR

- Minoksidil adalah senyawa turunan piperidinopirimidin dan banyak digunakan untuk mencegah kerontokan rambut atau dalam beberapa kasus meningkatkan laju pertumbuhan rambut pada pria dan wanita. Merupakan obat pertama yang disetujui FDA untuk pengobatan kebotakan tipe pria.
- Minoksidil stabil, tetapi ketika dioleskan ke jaringan kulit kepala, enzim **sulfonil transferase** merubahnya menjadi **minoksidil sulfat** yang akan mengaktifkan **saluran kalium** dalam sel folikel target yang menyebabkan pertumbuhan rambut. Minoksidil melebarkan pembuluh darah di sekitar folikel rambut, meningkatkan pasokan oksigen dan nutrisi, yang menghasilkan peningkatan pertumbuhan rambut.
- Vasodilator lain **tidak menstimulasi pertumbuhan rambut**.

GENE REPORTER (gen pelapor) adalah sekuens DNA yang dimasukkan ke dalam sel atau organisme berfungsi sebagai indikator visual atau kimiawi (seperti cahaya atau perubahan warna) terhadap ekspresi gen tertentu, biasanya ditempatkan di bawah kendali **promotor** (elemen pengatur) dari gen yang ingin dipelajari.

- Jika promotor tersebut aktif (gen "menyala"), maka gen reporter akan ikut diekspresikan menjadi protein.
- Semakin kuat aktivitas promotor tersebut, semakin banyak protein reporter yang dihasilkan sehingga sinyal yang terdeteksi (seperti tingkat kecerahan cahaya) menjadi lebih kuat.

Fungsi dan Aplikasi Utama

1. Studi Ekspresi Gen: Mengetahui kapan dan di mana suatu gen aktif di dalam tubuh organisme.
2. Penemuan Obat: Memantau mekanisme senyawa obat memengaruhi jalur sinyal seluler tertentu.
3. Indikator Transformasi: memastikan proses modifikasi genetik sel target (cloning/transgenesis) berhasil
4. Biosensor: untuk mendeteksi keberadaan polutan atau zat kimia tertentu di lingkungan melalui respon sel.

PENGELOMPOKKAN GEN PELAPOR berdasarkan cara deteksi dan jenis sinyal yang dihasilkan. Pemilihan jenis gen pelapor sangat bergantung pada sistem sel (inang), sensitivitas yang dibutuhkan, serta tujuan eksperimen.

1. **Gen Pelapor Enzimatis (Kolorimetrik)** - Menyandi enzim yang mengubah substrat tak berwarna menjadi produk berwarna yang dapat dilihat atau diukur dengan spektrofotometer.
 - **Kloramfenikol Asetiltransferase (CAT)**: mentransfer gugus asetil (gugus CH_3CO) ke kloramfenikol sbg substrat, penggunaannya mulai berkurang karena sering memerlukan radioisotop untuk deteksi sensitif.
 - **Galaktosidase (lacZ)**: Mengubah substrat X-Gal menjadi warna biru. Sering digunakan untuk uji *blue-white screening* dan lokalisasi jaringan melalui pewarnaan histokimia.
 - **Glukuronidase (GUS)**: digunakan dalam transformasi tanaman karena jaringan tanaman alami hampir tidak memiliki aktivitas GUS intrinsik (rendah *background noise*).
2. **Gen Pelapor Fluoresensi** - Protein ini dapat langsung berpendar, saat terpapar cahaya dengan panjang gelombang tertentu tanpa memerlukan substrat tambahan.
 - **Green Fluorescent Protein (GFP)**: Berasal dari ubur-ubur *Aequorea victoria*. Populer, karena memungkinkan pengamatan sel hidup secara langsung (*live imaging*).
 - **Varian GFP (RFP, YFP, CFP)**: Mutasi dari GFP yang menghasilkan warna berbeda (merah, kuning, sian), memungkinkan pelacakan beberapa gen sekaligus dalam satu sel.
3. **Gen Pelapor Luminesensi (Bioluminesensi)** - cahaya dihasilkan dari reaksi kimia enzimatis dgn substrat ttt.
 - **Luciferase (LUC)**: Berasal dari kunang-kunang (*Firefly*) atau biota laut (*Renilla*). Memiliki sensitivitas sangat tinggi dan rentang linier yang luas; sbg *gold standard* untuk mengukur aktivitas promotor secara kuantitatif.

4. **Gen Pelapor Resistensi Antibiotik (Seleksi)** - untuk membedakan sel yang berhasil bertransformasi dari yang tidak.
- **Contoh:** *Neomycin phosphotransferase* (neo), *Hygromycin B phosphotransferase* (hyg), & *Ampicillin resistance* (ampR). Sel yang membawa gen ini akan tetap hidup di media yang mengandung antibiotik terkait.

JENIS	Contoh	Keunggulan utama	Kekurangan
Enzimatik	GUS/ lacZ	Visualisasi jaringan mudah	Seringkali bersifat destruktif
Fluoresensi	GFP	Live imaging tanpa substrat	Autofluoresensi se inang
Luminesensi	Luciferase	Sensitivitas sangat tinggi	Memerlukan substrat sel

Beberapa **senyawa pemodulasi pertumbuhan rambut:**

- **Minoxidil:** Senyawa sintetis, untuk melebarkan pembuluh darah & merangsang folikel rambut tumbuh.
- **Flavonoid:** Senyawa aktif yang sering ditemukan dalam daun katuk, bunga telang, dan seledri, berfungsi merangsang pertumbuhan rambut.
- **Eugenol:** Komponen utama dlm minyak cengkeh yang terbukti berkhasiat memacu pertumbuhan rambut.
- **Capsaicin:** Senyawa pada cabai gendot yang merangsang sirkulasi darah ke kulit kepala.
- **Kolagen & Asam Amino:** Komponen yang membantu memperkuat keratin rambut.
- **Alkaloid, Saponin, & Tanin:** metabolit sekunder dari daun pandan wangi & daun binahong menutrisi rambut.

APLIKASI BIOTEKNOLOGI SENYAWA PEMODULASI PERTUMBUHAN RAMBUT

1. Sistem Uji In Vitro Menggunakan Rekayasa Genetik *Cell lines* :

- Sistem pengujian reporter didasarkan pada pengukuran aktivitas transkripsional promotor dengan menghubungkan gen reporter yang mudah dideteksi ke urutan regulasi yang diinginkan. Uji fluorometri kuantitatif GFP dilakukan dengan protein GFP murni dengan iluminasi fluorometrik. GFP dapat dideteksi secara langsung tanpa gangguan sel. *Cell lines* Keratinosit yang ditransfeksi dengan plasmid reporter dapat dipakai untuk Skrining bioaktif.

2. Model Transgenik dan Penargetan Gen dalam study Mekanisme Pertumbuhan Rambut

- Biologi rambut dipelajari menggunakan teknik DNA rekombinan. Terdapat tiga jalur untuk ekspresi transgen pada mamalia: vektor retroviral, injeksi pronukleus, dan yang terbaru manipulasi sel induk embrionik. Di antara ketiganya, injeksi DNA asing ke dalam pronukleus sel telur yang telah dibuahi merupakan pendekatan yang paling populer. Dengan injeksi, gen dengan sekuens pengatur (promotor) terkait untuk terintegrasi ke dalam genom.

3. Ekspresi Protein Berlebihan di Folikel Rambut Melalui Pengiriman Transgenik

- Jumlah sisipan bervariasi dari satu salinan hingga 50 salinan. Penyisipan ganda yang berulang secara tandem ini berkontribusi pada amplifikasi ekspresi gen total. Oleh karena itu, salah satu alasan untuk menghasilkan jenis ekspresi transgenik ini adalah untuk mempelajari efek dosis gen sehingga amplifikasi ekspresi gen memudahkan untuk mendeteksi perubahan fenotipik bila dibandingkan dengan ekspresi gen salinan tunggal endogen.

4. Penggunaan Tikus Transgenik VEGF /TSP-1

- Untuk menyelidiki fungsi biologis angiogenesis spesifik kulit pada lapisan basal keratinosit dan keratinosit ORS pada folikel rambut menggunakan kaset promotor Keratin 14 (K14/VEGF, K14/TSP-1) didaftarkan untuk studi rambut.

5. Garis Transgenik Lainnya Berguna untuk Penelitian Pertumbuhan Rambut

- model transgenik ini menunjukkan aktivitas CAT spesifik siklus rambut, berguna untuk mengisolasi jenis sel epitel folikel rambut tertentu dan memantau proliferasi sel epitel rambut.

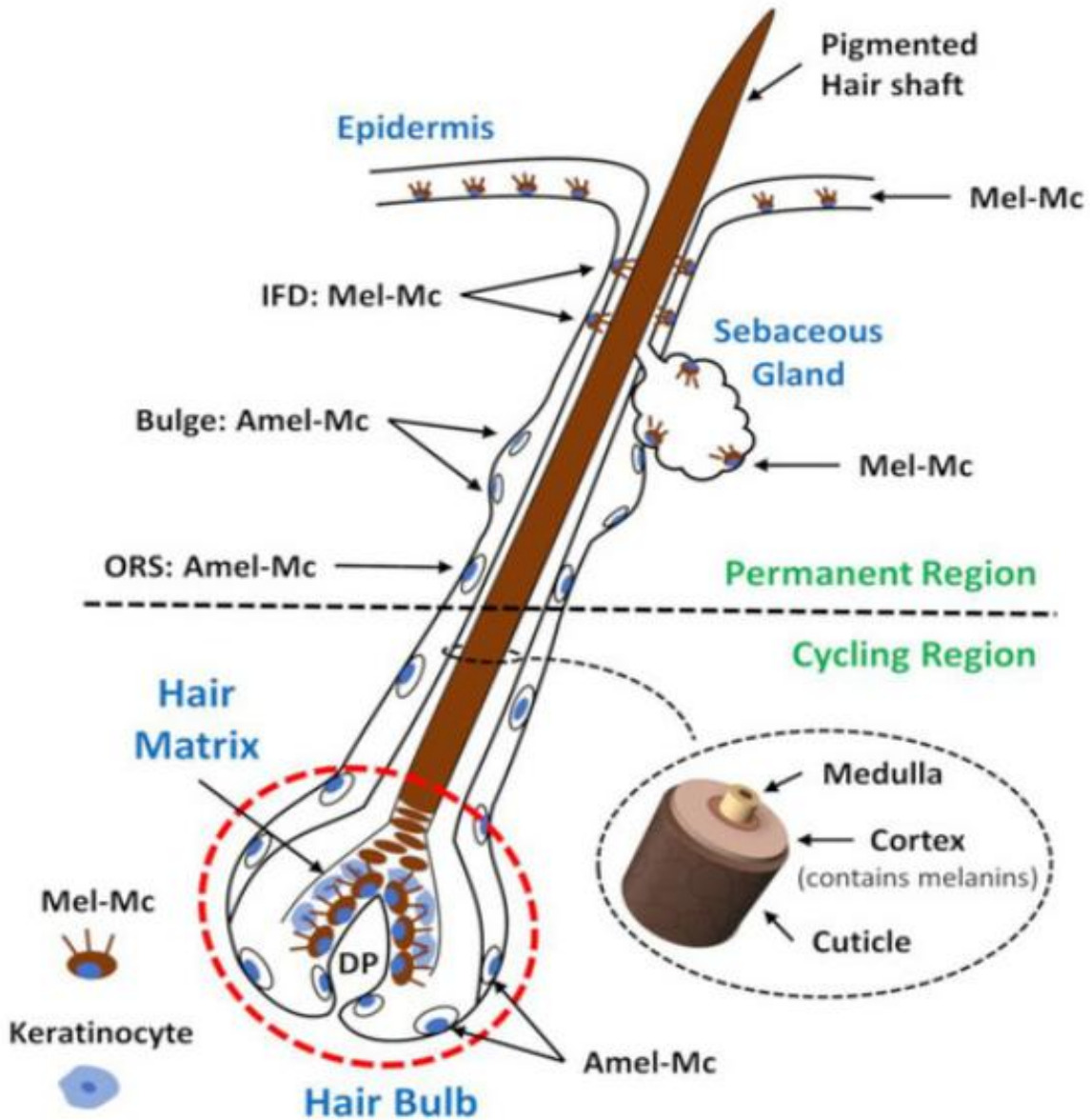
KESIMPULAN

- Pada 20 tahun terakhir, penelitian rambut berkembang secara signifikan pada tingkat molekuler.
- Pertumbuhan rambut tidak hanya memerlukan sinyal molekuler antara batang epitel folikel dan papila folikel, tetapi juga faktor angiogenik, kontrol siklus yang tepat termasuk manipulasi gaya apoptosis dalam fase katagen ke telogen. Lebih jauh, melanogenesis, faktor neurotropik, dan sistem endokrin juga berkontribusi besar pada modulasi pertumbuhan rambut.
- Beberapa pendekatan transgenik in vivo dan berbasis seluler in vitro telah dikembangkan untuk skrining senyawa modulasi pertumbuhan rambut.
- Kombinasi ini, menjelaskan mekanisme dasar pertumbuhan rambut dan siklus rambut, dan pembaruan metode skrining yang lebih efektif dan handal berdasarkan pengetahuan ilmu dasar, akan memudahkan pengembangan senyawa pengatur pertumbuhan rambut yang benar-benar efektif, atau sebagai alternatif prosedur yang lebih berorientasi klinis, seperti transplantasi sel.
- Bioteknologi dan teknologi DNA rekombinan merupakan alat penting untuk memajukan penelitian yang diharapkan mengarah pada kondisi kualitas hidup (QOL) yang lebih tinggi dalam waktu dekat.

10. Biotechnology in Hair Care (I): Overview	247
<i>Daniela Kessler-Becker</i>	
Introduction: Hair Function	247
Hair: Morphological Structure, Properties, and Physiology	248
Current Technologies Used in Hair Care: Cosmetic Strategies in Treatment of Scalp Hair	258
Challenges for Biotechnological Products and Future Perspectives	260
References	263
11. Biotechnology in Hair Care (II): Growth Modulation	267
<i>Tsutomu Soma, Kiichiro Yano, and Jiro Kishimoto</i>	
Overview	267
Mechanism of Hair Growth Cycle	268
Current Screening Methods and Products for Hair Growth Modulation	275
Application of Biotechnology for Hair Growth Modulating Compounds	278
Future Direction: How Does Biotechnology Contribute to Understanding the Mechanism, Identifying Targets, and Developing New Products for Hair Growth Promotion?	286
Conclusion	288
References	289
12. Biotechnology in Hair Care (III): Hair Coloring and Gray Hair	297
<i>Desmond J. Tobin</i>	
Biology of Hair Pigmentation	297
Biology of Hair Graying (Canities)	305
Current Status of Hair-Color Technologies	311
Safety Considerations in Hair-Dye Technology	314
Cell Biological and Biotechnological Mechanisms to Identify Canities Targets	315
References	318
13. Biotechnology in Oral Care	323
<i>Diane Cummins and William H. Bowen</i>	
Introduction	323
Prevalence of Dental Caries and the Periodontal Diseases	324
Etiology and Pathogenesis of Dental Caries and the Periodontal Diseases	324

Evolusi Warna Kulit dan Rambut

- **"jam biologis"** perubahan warna rambut menjadi beruban (*canities*) merupakan pertanda proses penuaan/aging
- Kemajuan genetika molekuler menjelaskan keragaman warna rambut kepala manusia, terutama di kalangan orang Eropa utara. Baik fenotipe pigmentasi kulit/rambut tampaknya terkait dengan tingkat variabilitas (polimorfisme) pada gen reseptor melanokortin-1 (MC1-R) serta gen lainnya.
- Reseptor MC-1R diaktifkan melalui pengikatan peptida α -MSH (*melanocyte stimulating hormon*), interaksi yang dihambat secara kompetitif oleh ASP. Sebagian besar individu di Eropa utara berambut merah merupakan homozigot atau heterozigot majemuk untuk beberapa mutasi MC1-R.
- Tekanan seleksi alam menghambat mutasi gen ini di daerah tropis yang panas, lembap, dan cerah, sehingga menghasilkan rambut dan kulit yang gelap. Ketika manusia bermigrasi ke daerah utara yang kurang cerah, kurang lembap, dan lebih dingin mungkin tekanan tsb menjadi tidak kritis dan mungkin hambatan terhadap mutasi gen akan hilang, sehingga menghasilkan munculnya mutasi yang relevan secara fungsional pada gen MC1-R.

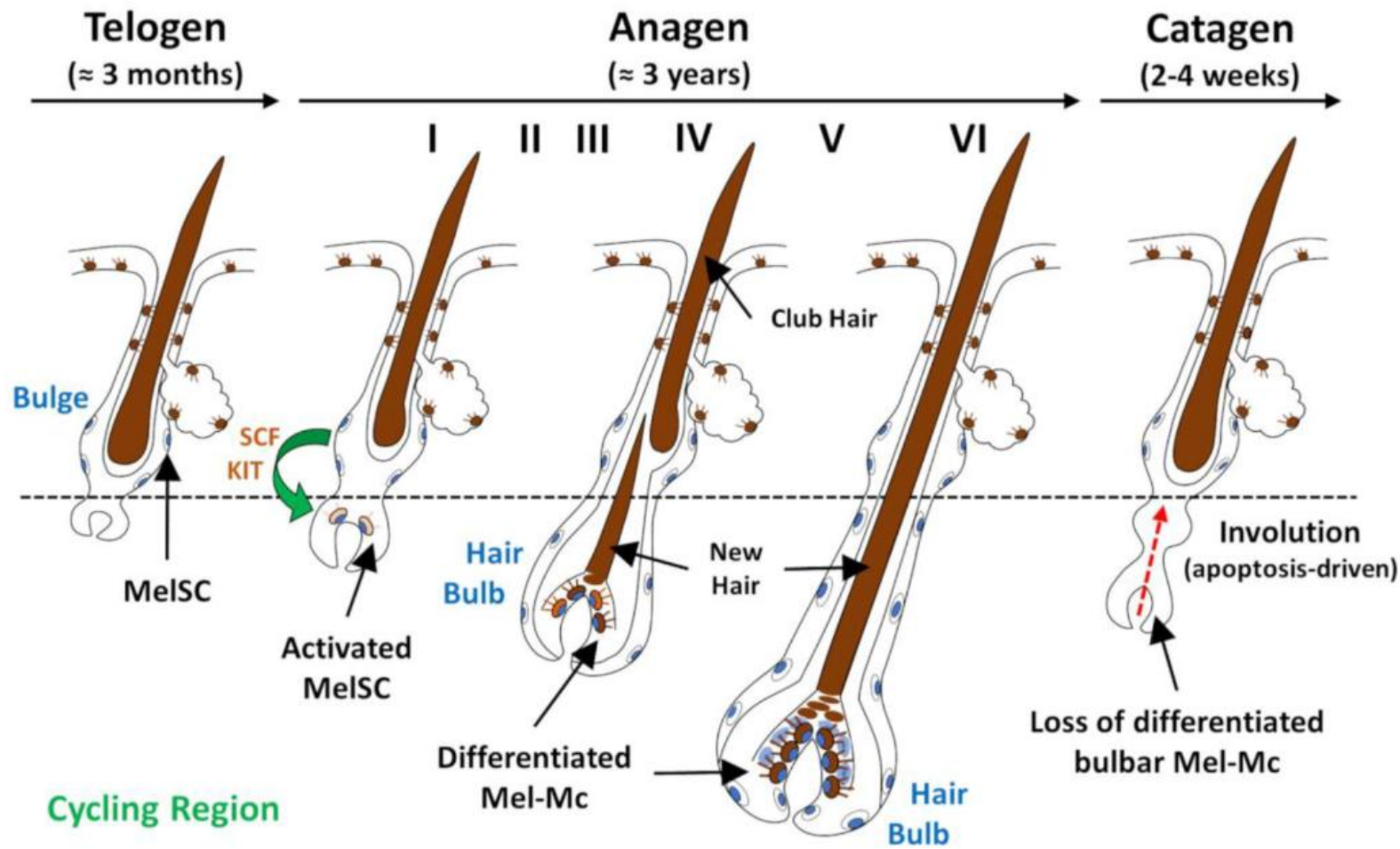


Gb1. **Distribusi melanosit** di berbagai daerah folikel rambut kulit kepala manusia pada fase anagen.

Folikel rambut terdiri dari daerah **permanen** dibagian atas dan daerah **siklik** dibagian bawah mengandung umbi rambut. Pada Setiap siklus akan bertransformasi memperbarui dirinya sendiri selama hidup.

- Melanosit yang sangat **melanogenik** terletak di atas dan di sekitar papila dermal, membentuk unit pigmentasi fungsional dengan keratinosit prakortikal di sekitarnya yang menerima butiran melanin dan menggabungkan nya ke dalam korteks serat yang sedang terbentuk.
- Melanosit **amelanotic** (kurang terdiferensiasi) terletak di daerah selubung akar luar dan tonjolan; berperan sebagai kumpulan sel induk melanosit yang direkrut pada setiap siklus rambut untuk regenerasi unit pigmentasi.

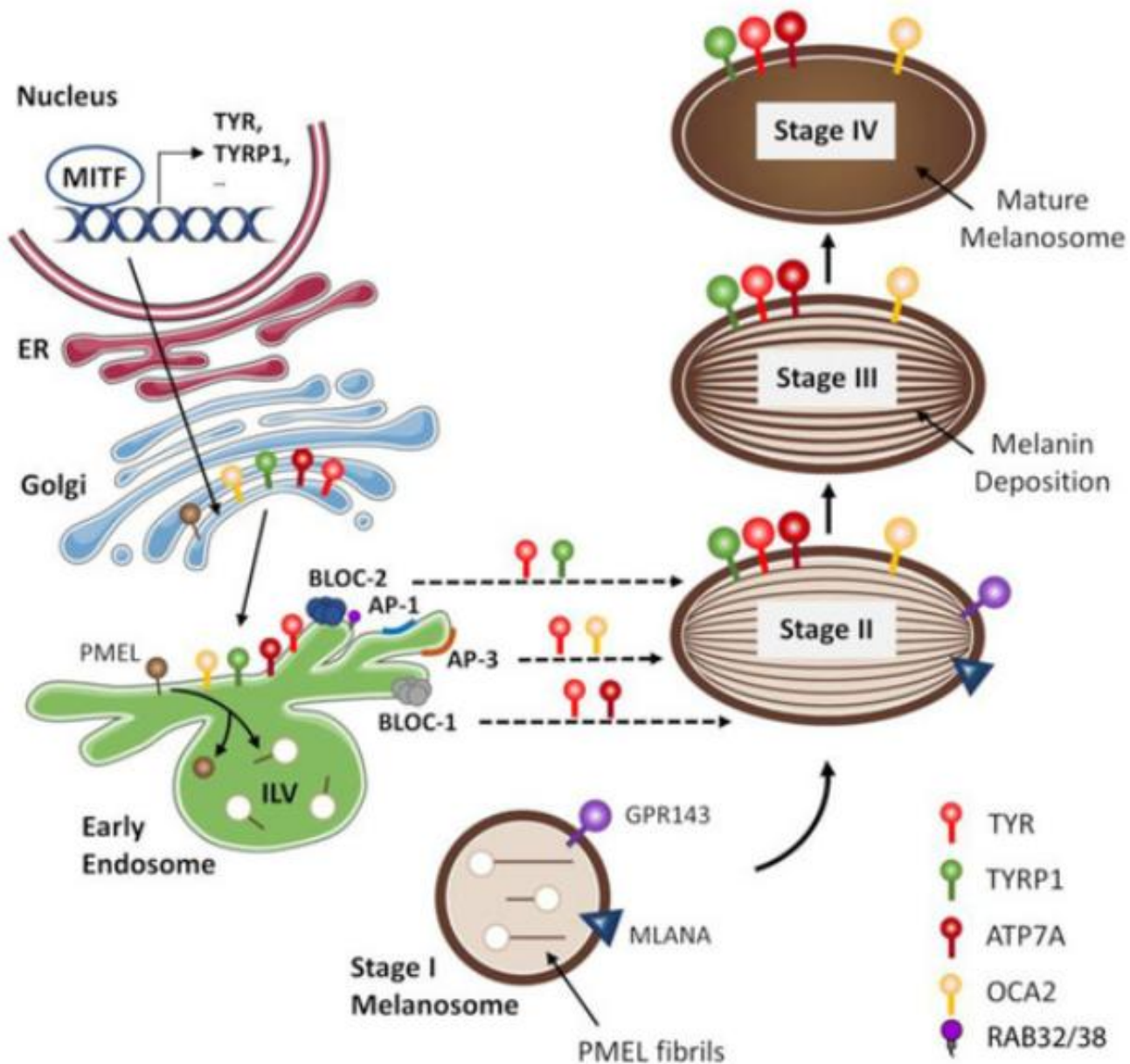
Amel-Mc: melanosit amelanotik; DP: papila dermal; IFD: infundibulum; Mel-Mc: melanosit melanogenik; ORS: selubung akar luar.



Gb 2. Perjalanan melanosit selama fase anagen, katagen, dan telogen dari siklus pertumbuhan rambut.

- Sintesis dan pigmentasi batang rambut terjadi selama anagen
- Anagen dibagi menjadi tahap **I hingga VI**, terjadi beberapa perubahan morfologis dan biokimia melanosit.
- Pada awal anagen, melanosit yang belum matang dirangsang, responsnya kenaikan volume, memasuki aktivitas mitosis, dan bermigrasi secara terkoordinasi, untuk mengisi kembali umbi folikel rambut yang baru terbentuk.

- Pada anagen II, melanosit berada dalam keadaan proliferasi, dan menjadi cukup signifikan pada anagen III yang berlanjut hingga anagen VI. Saat perkembangan anagen III ke VI, melanosit meningkatkan ukuran dan jumlah melanosomnya dan menjadi sangat dendritik. Pada anagen VI, ketika proliferasi berhenti, melanosit bulbar mengambil status yang sangat terdiferensiasi dan sepenuhnya menjadi fungsional dalam hal sintesis melanin.
- **Fase katagen** berlangsung melalui involusi ekstensif yang didorong oleh apoptosis pada daerah siklus folikel rambut, diikuti oleh telogen, fase ketenangan proliferasi relatif.
- **Telogen** ditandai oleh aktivitas biokimia yang rumit dan relevan secara fungsional, yang berfokus pada pemeliharaan beberapa populasi sel punca.
- Pelepasan aktif serat rambut tua (rambut keriting) adalah proses yang terjadi sebagai fase berbeda yang disebut **eksogen**.



Gambar 3. Representasi skematis biogenesis eumelanosom

Perkembangan & pematangan melanosom berlangsung melalui 4 tahap, yang dikelompokkan menjadi 2 tahap:

1. tidak berpigmen (tahap I dan II) dan
2. berpigmen (tahap III dan IV).

Melanosom dirakit di daerah perinuklear, dekat tumpukan Golgi, menerima protein enzimatik dan struktural yang dibutuhkan untuk melanogenesis.

- **Tahap I**, melanosom yang belum matang berbentuk bulat, berupa domain vakuolar dari endosom awal yang mengandung vesikel intraluminal yang terbentuk oleh penggulungan membran pembatas.
- **Tahap II**, pra-melanosom ditandai dengan matriks melanosom yang terbentuk sempurna, di mana fibril PMEL tersusun menjadi susunan lembaran paralel, mengubah melanosom Tahap I yang berbentuk bulat menjadi organel elips yang memanjang.

Pembentukan fibril PMEL memisahkan jalur melanosomal dari jalur endosomal, yang tampaknya melibatkan GPR143 dan MLANA.

- **Tahap III**, melanogenesis dimulai dengan sintesis pigmen secara teratur dan seragam pada matriks fibrilar, yang menyebabkan penggelapan dan penebalan fibril matriks.
- **Tahap IV**, melanosom jenuh dengan melanin terutama eumelanin, & struktur fibrilar internal sepenuhnya tertutupi oleh pigmen; melanosom matang siap untuk dipindahkan ke keratinosit di sekitarnya.
- Protein melanogenik dimuat ke dalam pembawa vesikular atau tubular untuk dikirim kemelanosom melalui proses yang melibatkan fusi membran pembatasnya. Penyortiran dan pengangkutan protein melanogenik melibatkan kompleks protein multisubunit, seperti AP-1 dan AP-3, serta BLOC-1 dan BLOC-2.
- AP-1/3: kompleks protein terkait adaptor 1/3; ATP7A: ATPase pengangkut tembaga alfa; BLOC-1/2: kompleks biogenesis organel lisosom 1/2; ER: retikulum endoplasma; GPR143: reseptor berpasangan protein G 143; ILV: vesikel intralumenal; MITF: faktor transkripsi terkait mikroftalmia; MLANA: protein melan- α ; OCA2: protein albinisme okulo-kutaneus 2; PMEL: protein premelanosom; TYR: tirosinase; TYRP1: protein terkait tirosinase 1.

Table 1: Comparative biology of melanogenically active epidermal and follicular melanocytes.

	EPIDERMAL MELANOCYTES	FOLLICULAR MELANOCYTES
Melanogenesis [11]	Continuous and augmentable	Cyclic and linked to hair growth
Ratio of melanocytes to keratinocytes in the cell unit [12]	1:36	1:5
Melanosome size [11]	0.25 x 1.0 μm^2	0.35 x 1.0 μm^2
Eumelanin degradation [11]	Extensive degradation in differentiating keratinocytes	Minimal degradation in cortical keratinocytes
Golgi and RER [11]	Less extensive	More Extensive
Dendrites [11]	Less dendritic	Highly dendritic
Antigen profile [11, 19]	Immunocompetent	Immune-privileged
Alopecia areata antigens	Negative	Positive
Vitiligo antigens	Positive	Negative
TYRP2 expression [13]	Abundant	Barely detectable

Perbedaan Melanosit Epidermal dan Folikel Rambut

Melanosit epidermal dan folikel rambut berasal dari sel *neural crest pluripoten* yang berkomitmen pada garis keturunan melanosit (disebut melanoblas).

Melalui jalur stereotip, keluar dari *neural crest* untuk masuk kekulit, melibatkan perjalanan panjang dan penuh peristiwa dari penutupan tabung neural dorsal hingga memasuki dermis.

Melanosit hadir di epidermis sekitar dua minggu sebelum perkembangan folikel rambut. Setelah melanosit mencapai epidermis manusia, beberapa di antaranya meninggalkan epidermis dan memasuki unit pilosebaceus yang sedang terbentuk, di mana mereka terdistribusi secara acak sebagai sel **Dopa(+)** dan **Dopa(-)**.

.....**Perbedaan Antara Melanosit Epidermal dan Folikel Rambut**

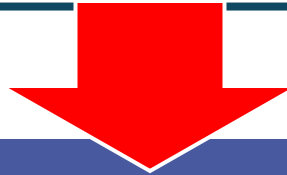
- Setelah pembentukan serat rambut dimulai, melanosit berkonsentrasi di dekat lamina basal di sekitar puncak papila folikel/dermal sebagai **sel amelanotik**, terutama di selubung akar luar (ORS). Penelitian pada tikus menunjukkan warna rambut pada tikus dipengaruhi oleh lebih dari 90 lokus, informasi yang bermanfaat diperoleh dari mutasi pada reseptor tirosin kinase c-kit dan ligan kognatnya, faktor sel induk (SCF), dan endotelin 3 dan reseptornya (Ednrb). Peristiwa serupa kemungkinan akan terulang selama rekonstruksi unit pigmentasi folikel rambut selama siklus normal dan mungkin terganggu selama proses beruban/**canities**.
- Melanosit folikel dan melanosit epidermis sama asalnya, namun saat di kompartemen masing2 berbeda. Melanosit melanogenik umbi rambut lebih besar, memiliki dendrit yang lebih panjang dan lebih luas, mengandung Golgi dan retikulum endoplasma kasar yang lebih berkembang, dan menghasilkan melanosom 2 - 4 kali lebih besar daripada melanosit epidermis. Melanin terdegradasi sepenuhnya di lapisan epidermis yang berdiferensiasi, butiran eumelanin yang ditransfer ke keratinosit kortikal rambut tetap tercerna minimal sehingga individu Kaukasia eumelanik mungkin memiliki rambut hitam legam tetapi kulit sangat cerah dan mata biru seperti yang terlihat pada orang Irlandia "hitam".
- Perbedaan yang paling mencolok antara kedua sub-populasi melanosit ini adalah aktivitas melanosit umbi rambut berada di bawah **kendali siklik dan terkait erat dengan siklus pertumbuhan** rambut. Sebaliknya, **melanogenesis epidermis** tampaknya berlangsung **terus-menerus**.

PIGMENTASI RAMBUT BERSIFAT SIKLIK

- Melanosit folikel rambut hanya menghasilkan pigmen selama fase anagen (tahap pertumbuhan aktif rambut). Saat folikel bertransisi ke fase katagen (regresi) dan telogen (istirahat), melanogenesis melambat atau berhenti sepenuhnya.
- Artinya pigmentasi rambut bersifat hidup-mati (tidak konstan) disinkronkan dg siklus pertumbuhan rambut,

PIGMENTASI EPIDERMAL BERSIFAT KONTINU

- Melanosit kulit di epidermis berfungsi terus menerus, menghasilkan melanin tanpa memperhatikan siklus pertumbuhan merupakan perlindungan berkelanjutan atas radiasi UV dan warna kulit yang stabil.
- Tidak seperti rambut, pigmentasi kulit tidak "mati" selama fase istirahat.



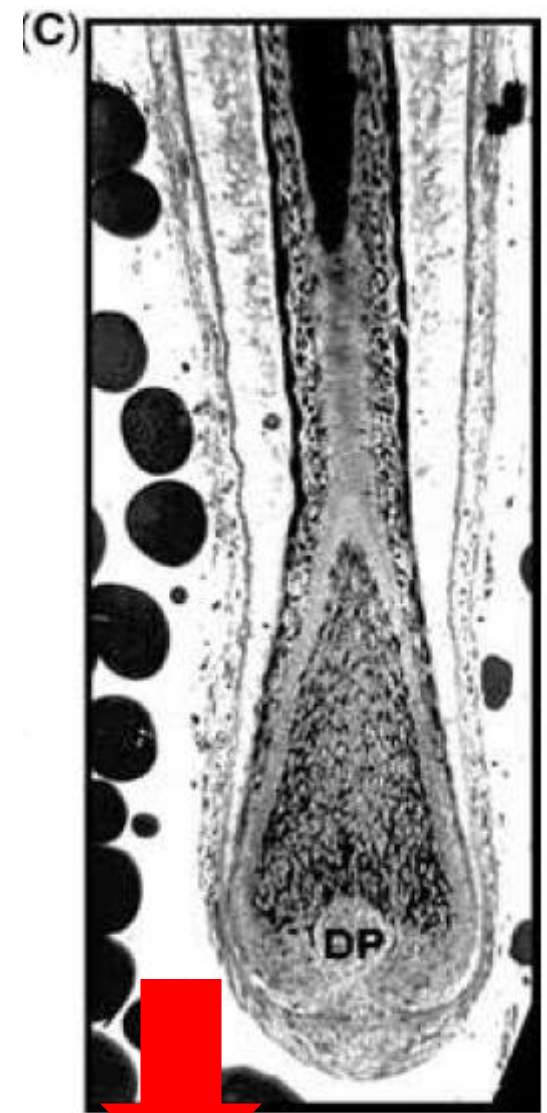
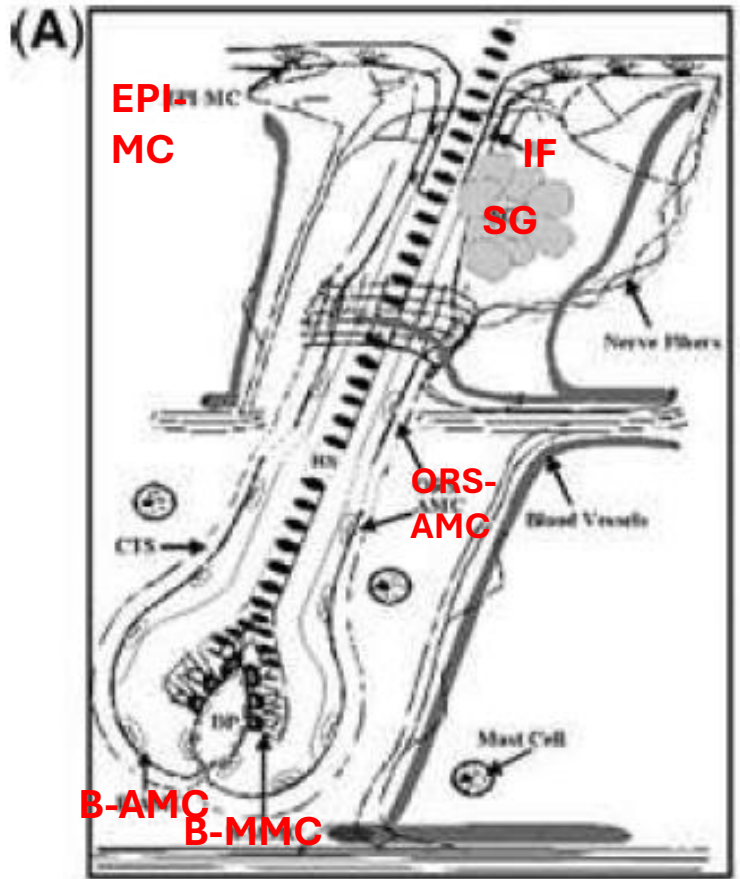
- Sifat siklik ini menjelaskan mengapa rambut berubah seiring bertambahnya usia: melanosit gagal untuk aktif kembali dengan benar dalam siklus baru.
- Target intervensi bioteknologi pada reservoir melanosit spesifik folikel untuk mengembalikan pigmentasi.
- Pigmentasi epidermal yang kontinu membuat kulit lebih tahan terhadap faktor eksternal, sementara rambut lebih rentan terhadap perubahan yang bergantung pada siklus

Gambar 4 Unit pigmentasi folikel rambut di kulit kepala manusia.

(A) Skema unit pigmentasi utuh normal pada folikel rambut kulit kepala manusia.

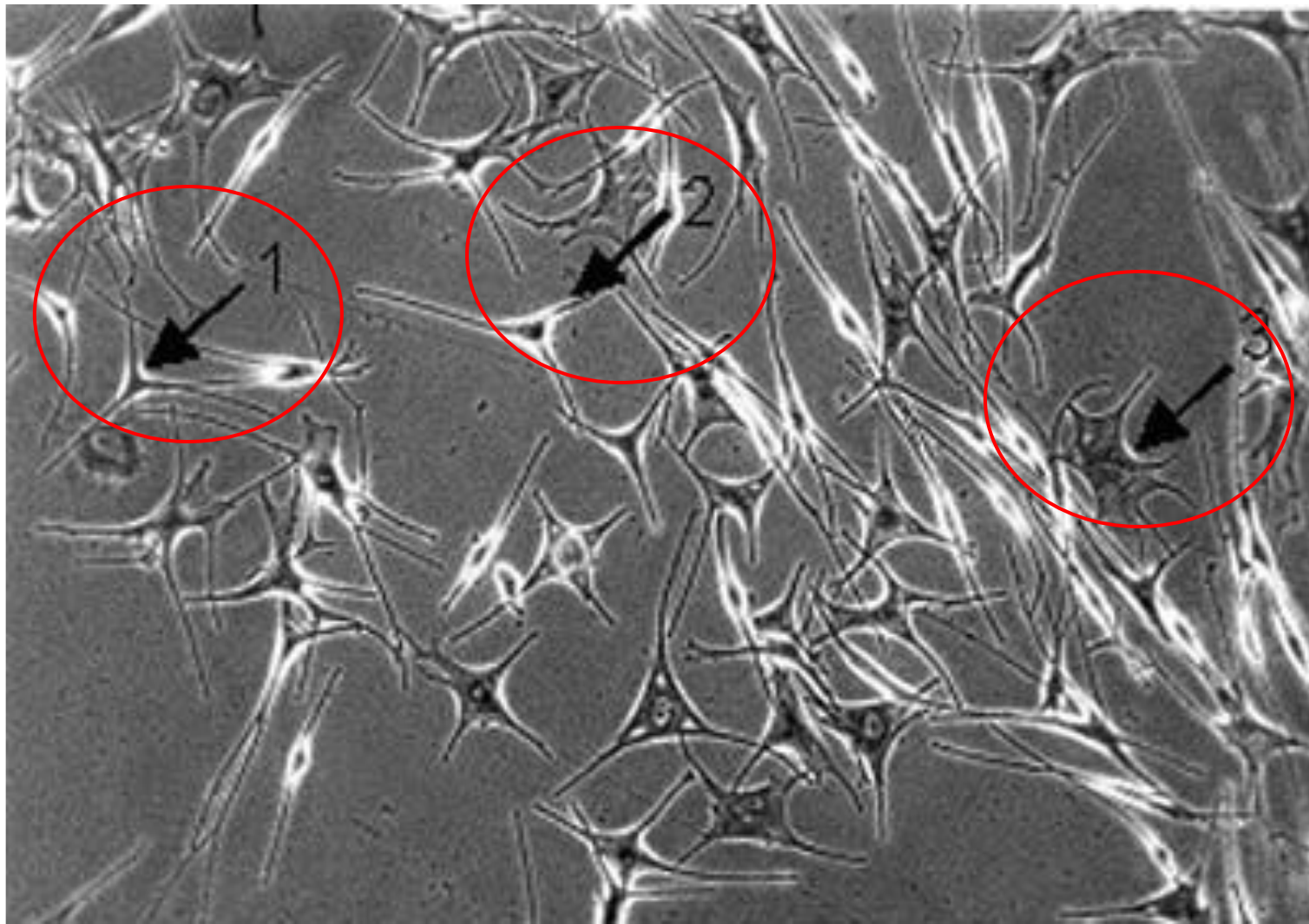
(B) Folikel rambut anagen utuh yang terisolasi dan berpigmen.

Perhatikan **Zona melanogenik** [MZ] yang sangat berpigmen di sekitar DP.



(C) Penampang resin longitudinal folikel rambut kulit kepala anagen manusia dari orang dewasa muda. Melanosit tampak tetap sangat berpigmen dan hanya mentransfer melanin ke keratinosit prekortikal.

Singkatan: EPI-MC, melanosit epidermis; IF, infundibulum; SG, Sebaceous Gland; ORS-AMC, melanosit amelanogenik selubung akar luar; DP, papila dermal; B-MMC, melanosit melanogenik bulbar; B-AMC, melanosit amelanotik bulbar; HS, batang rambut, MZ, zona melanogenik.



Gambar 5 **Kultur melanosit** yang berasal dari folikel rambut. Melanosit dapat diisolasi dan dikultur dari folikel rambut manusia. Sel-sel ini umumnya terdiri dari tiga tipe fenotip utama:

- Panah 1 - melanosit imatur yang berpigmen buruk,
- Panah 2 - melanosit yang berdiferensiasi sedang dan berpigmen, dan
- Panah 3 - melanosit yang berdiferensiasi dan berpigmen intens.

Distribusi Melanosit di Folikel Rambut Kulit Kepala Manusia

- Folikel rambut anagen VI yang sedang tumbuh merupakan titik awal yang berguna untuk deskripsi biologi sel dari unit pigmentasi rambut. Melanosit melanositik Dopa (+) hanya terdapat di dua lokasi: ORS infundibulum dan di umbi rambut di sekitar papila folikel atas. Melanosit amelanositik Dopa (-) terdistribusi di ORS tengah hingga bawah dan juga di umbi rambut perifer & paling proksimal (Gb 4 A–C).
- **Umbi rambut** merupakan tempat produksi pigmen untuk batang rambut dan mengandung melanosit yang sangat melanogenik dan subpopulasi kecil melanosit yang kurang terdiferensiasi (Gambar 5).
- Peran melanosit amelanositik dalam pigmentasi rambut tidak jelas, meskipun telah dispekulasikan bahwa sel-sel ini mewakili kumpulan melanosit "sementara" yang bermigrasi dari penyimpanan melanosit prekursor di ORS atas. Kumpulan sel ini mungkin merupakan target penting dalam upaya intervensi bioteknologi pada gangguan pigmentasi rambut.
- Melanosit yang aktif secara melanogenik terbatas pada matriks rambut bagian atas folikel rambut anagen, tepat di bawah keratinosit prekortikal.
- Lokasi ini terkait dengan fakta bahwa pada anagen melanin ditransfer ke **korteks batang rambut**, sedikit ke medula, amat jarang ke kutikula rambut.

Pengaturan Pigmentasi pada Folikel Rambut

- Proses melanogenesis dapat dibagi menjadi
 - i. pembentukan melanosom: organel unik secara morfologis & fungsional, tempat terjadinya melanogenesis;
 - ii. jalur biokimia yang mengubah fenilalanin/L-tirosin menjadi melanin.
- Kedua proses dikendalikan oleh genetik yang kompleks yang mengkode berbagai enzim, protein struktural, faktor transkripsi, reseptor, dan faktor pertumbuhan.
- Tidak ada bukti bahwa biogenesis melanosom pada melanosit folikel dan epidermis berbeda secara signifikan.

Struktur melanosom berkorelasi dengan jenis melanin yang dihasilkannya.

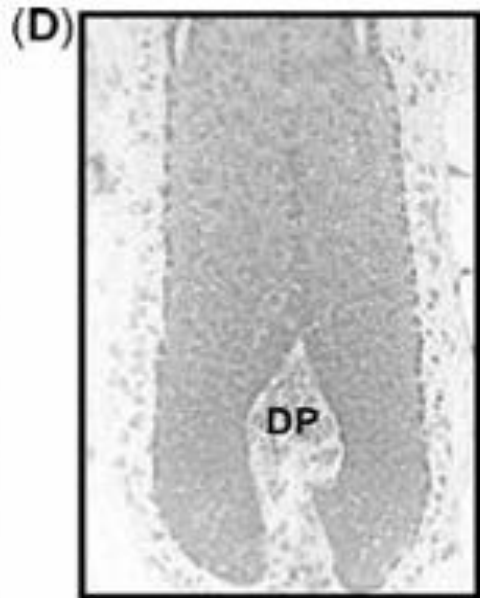
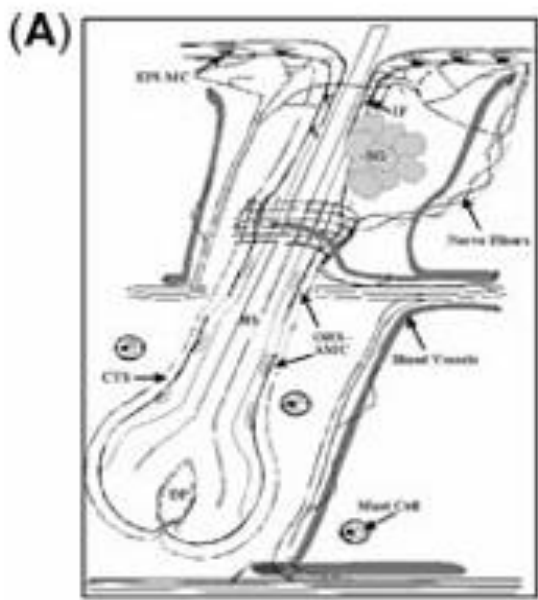
- Melanosit pada folikel rambut hitam mengandung jumlah eumelanosom terbesar dan paling padat elektron, masing-masing dengan matriks fibrilar. Melanosit umbi rambut coklat mengandung eumelanosom yang lebih sedikit tetapi serupa secara fenotipik. Umbi rambut pirang menghasilkan melanosom yang kurang bermelanin, seringkali hanya matriks melanosom yang terlihat.
- Feomelanosom rambut merah mengandung matriks vesikular tetapi dengan melanin yang diendapkan secara tidak teratur sebagai bercak. Manusia normal dapat memiliki melanosom eumelanogenik maupun feomelanogenik.

- Pembentukan dan pematangan eumelanosom menjadi subjek penelitian intensif, namun peristiwa yang terlibat dalam pembentukan feomelanosom yang menghasilkan melanin merah/kuning **belum jelas**.
- Aktivitas tirosinase muncul lebih awal pada melanosom. Warna konstitutif rambut/kulit seseorang disebabkan oleh aktivitas **tirosinase absolut**, bukan tingkat ekspresi protein. Regulasi tirosinase sangat penting, tidak hanya dikontrol oleh pasokan L-tirosin tetapi oleh stabilitas/aktivitas tirosinase serta protein terkait tirosinase.
- Baik L-fenilalanin maupun L-tirosin mengakses melanosit, awalnya melalui sistem antiporter ATP-ase asam amino netral Na^+/Ca^+ kemudian melalui difusi terfasilitasi. L-fenilalanin diubah menjadi L-tirosin melalui aktivitas fenilalanin dehidroksilase (PAH), dan aktivitas PAH berkorelasi positif dengan fototipe kulit.

Faktor-faktor yang Mempengaruhi Pigmentasi Rambut

- Faktor intrinsik yang mempengaruhi Pigmentasi serat rambut, meliputi perubahan pada siklus rambut, distribusi tubuh, perbedaan ras/jenis kelamin, respons hormon yang bervariasi, cacat genetik, & perubahan terkait usia.
- Biogenesis melanosom dan melanogenesis melibatkan banyak regulator dari melanogenesis folikel rambut, termasuk faktor pertumbuhan, sitokin, hormon, neuropeptida & neurotransmitter, eikosanoid, nukleotida siklik, nutrisi, mikroelemen, dan kation/anion. Faktor tsb dapat bekerja melalui mekanisme autokrin, parakrin, & endokrin

- meskipun literatur yang tersedia untuk melanosit epidermis, mungkin regulator yang serupa berperan dalam folikel, kecuali radiasi UV. **Regulator (+)** melanogenesis meliputi peptida pro-opiomelanokortin (POMC), α -MSH, ACTH dan β -endorfin, endotelin 1 dan 3, dan prostaglandin E. **Regulator (-)** meliputi melanin sendiri, IL-1 & IL-6, TNF- α , dan TGF- β .
- UVB tidak mempengaruhi unit melanin folikel secara langsung krn letaknya. Peptida turunan POMC terbukti sebagai melanogen yang paling ampuh. Pemberian i.m α -MSH pada *guine pig* meningkatkan proporsi rambut hitam terhadap rambut abu-abu. Injeksi α -MSH ke kulit manusia meningkatkan melanogenesis epidermis, khususnya pada kulit yang terpapar sinar matahari, tapi tidak ada efek yang terlihat pada folikel rambut, tidak terdeteksi ekspresi α -MSH yang signifikan pada melanosit umbi rambut berpigmen.
- Reseptor kognat α -MSH adalah MC1-R, regulator (+) penting pada pigmentasi rambut. Reseptor membran yang terhubung dengan protein G ini diaktifkan setelah pengikatan peptida ACTH, α -MSH, dan β -MSH turunan POMC. Rangkaian transduksi sinyal yang dihasilkan mengaktifkan adenilat siklase, yang mengarah pada produksi cAMP selanjutnya, yang mengakibatkan peningkatan proliferasi melanosit, melanogenesis, dan pembentukan dendrit.
- Regulator (-) penting dari pigmentasi rambut adalah ASP, yang secara kompetitif menghambat pengikatan α -MSH ke MC1-R, sehingga ASP tidak hanya mengalihkan sintesis melanin dari eumelanogenesis ke feomelanogenesis tetapi juga menghambat melanogenesis secara keseluruhan.



(A) Skema unit pigmentasi yang terkena *canities* pada tahap akhir di folikel rambut kulit kepala manusia. Perhatikan bahwa melanosit tampak tertahan di semua lokasi folikel rambut kecuali umbi yang paling proksimal. (B–D) Potongan krioseksi longitudinal folikel rambut anagen kulit kepala manusia yang terkena *canities* yang diimunostain untuk protein tirosinase (bukan aktivitas). Perhatikan retensi melanosit amelanotik di potongan krioseksi longitudinal luar folikel rambut anagen kulit kepala manusia yang terkena *canities* yang diimunostain untuk penanda (pra)melanosomal gp100.

(B) Tahap awal: Melanosit yang terletak di atas papila dermal tampak menunjukkan kelainan terlebih dahulu dan menjadi hipertrofik, kehilangan dendritnya dan terisi pigmen. Transfer anasom melanosit ke keratinosit prekortikal terhenti di lokasi ini tetapi berlanjut di bagian lateral umbi rambut.

(C) Tahap menengah: Sebagian besar melanosit yang aktif secara melanogenik memiliki produksi pigmen yang berkurang dan gangguan transfer melanosom yang lebih jelas.

(D) Tahap akhir: Tidak ada melanosit yang aktif secara melanogenik yang tersisa di umbi rambut ini. Perhatikan bahwa medula yang menonjol sekarang terlihat di folikel yang sepenuhnya putih ini, tetapi produk diferensiasi keratinosit ini tidak tampak di folikel yang berdekatan.

Singkatan: Epi-Mc, melanosit epidermis; IF, infundibulum; SG, kelenjar sebaceous; ORS-AMc, melanosit selubung akar luar; DP, papila dermal; HS, batang rambut

Gambar 6 Perkembangan *canities*.

Gangguan pada siklus pertumbuhan rambut berkaitan dengan berbagai jalur molekuler :

1. **DHT (Dihydrotestosterone)**

- Merupakan hormon androgen hasil konversi testosteron oleh enzim 5 α -reduktase.
- DHT dapat berikatan dengan reseptor androgen pada folikel rambut dan menyebabkan miniaturisasi folikel rambut.
- Kadar DHT yang tinggi berperan penting dalam terjadinya **alopecia androgenetik** (pola kebotakan pria maupun wanita).

2. **SCF/c-Kit (Stem Cell Factor/c-Kit Signaling Pathway)**

1. SCF adalah faktor pertumbuhan yang berikatan dengan reseptor c-Kit pada sel melanosit.
2. Jalur ini penting untuk:
 - a) Proliferasi (perbanyak) melanosit
 - b) Diferensiasi melanosit
 - c) Produksi melanin (pigmen rambut)
3. Gangguan pada jalur SCF/c-Kit dapat menyebabkan penurunan fungsi melanosit sehingga rambut kehilangan warna dan menjadi **uban (*hair graying*)**

3. Bcl-2 (B-cell Lymphoma 2)

- a) Merupakan protein antiapoptosis yang berfungsi mempertahankan kelangsungan hidup sel.
- b) Pada folikel rambut dan sel punca melanosit, Bcl-2 membantu mencegah kematian sel.
- c) Penurunan ekspresi Bcl-2 dapat menyebabkan:
 - Hilangnya sel punca melanosit → rambut beruban.
 - Gangguan regenerasi folikel rambut → kerontokan rambut.

Hubungan dengan Rambut Beruban

Rambut beruban terjadi ketika jumlah atau fungsi melanosit menurun, mekanisme yang terlibat meliputi:

- Stres oksidatif yang merusak melanosit.
- Penurunan aktivitas jalur **SCF/c-Kit**.
- Berkurangnya ekspresi **Bcl-2** sehingga sel melanosit lebih mudah mengalami apoptosis.
- Berkurangnya cadangan sel punca melanosit di folikel rambut.

Jalur Molekuler	Fungsi Utama	Gangguan yang Ditimbulkan
DHT	Mengatur aktivitas folikel rambut melalui androgen	Alopecia (kebotakan)
SCF/c-Kit	Memelihara dan mengaktifkan melanosit	Rambut beruban
Bcl-2	Mencegah apoptosis sel folikel dan melanosit	Rambut beruban dan kerontokan

MEKANISME BIOLOGI SEL & BIOTEKNOLOGI DALAM MENGIDENTIFIKASI TARGET KANITAS

1. Pewarna Polifenol - Keinginan untuk mengganti prekursor dan kopel yang digunakan dalam pewarna permanen dengan reagen yang lebih "alami" membuat fokus pada senyawa yang berasal dari tumbuhan, termasuk polifenol. Polifenol dapat ditemukan di banyak buah, misalnya, anggur, cokelat, dan sebagainya. Sebagian besar larut dalam air, dan molekul ini mengikat protein rambut, membentuk kompleks yang tidak larut sehingga memberikan ketahanan dan substantivitas. Contoh polifenol : tanin hidrolisat dan tanin terkondensasi.

- Tanin hidrolisat (cokelat hingga hitam) telah digunakan sejak zaman dahulu kala untuk penyamakan kulit. Efek serupa terjadi pada rambut manusia, mengingat kesamaan protein yang ditemukan pada kulit dan rambut.
- Tanin terkondensasi adalah polimer flavonoid dan termasuk **proantrosianidin** yang bertanggung jawab atas beragam warna pada bunga (misal merah, ungu, dsb).
- Manfaat Tanin hidrolisat dan terkondensasi, hanya dapat diperoleh jika pewarna ini dapat dengan mudah diekstrak dari sumber tanaman, jika pewarna yang cukup dapat ditambahkan ke rambut dan jika proses pewarnaan itu sendiri dapat dicapai pada suhu yang tidak akan merusak rambut atau kulit manusia. Belum sepenuhnya jelas seberapa tahan cahaya pewarna ini.

2. Pengiriman Melanin ke Folikel Rambut yang Sedang Tumbuh

- Pengiriman melanin secara selektif ke folikel rambut dengan tujuan untuk menambahkan warna pada batang rambut telah lama menjadi prospek yang menarik. Hoffman dkk. melaporkan metode untuk mengirimkan melanin yang dikapsulasi liposom dengan mengaplikasikan ke folikel rambut pada tikus dan juga dalam histokultur 3-D. Melanin masuk jauh ke dalam folikel rambut dan ke dalam batang rambut, meskipun tidak seragam.
- Mekanisme/jalur penyerapan melanin dalam sistem ini tidak jelas tetapi mungkin melibatkan fusi liposom yang mengandung melanin dengan keratinosit setelah masuk melalui lapisan kaya lipid dari ruang folikel. Agar batang rambut itu sendiri dapat menyerap pigmen, kemungkinan besar keratinosit matriks yang berdiferensiasi harus menyerap muatan liposom dan pada akhirnya sel target harus merupakan sel yang dapat berdiferensiasi menjadi keratinosit kortikal pembawa pigmen. Namun, mungkin juga ada beberapa "pelapisan" pasif batang rambut dengan melanin, melalui interaksi lipid pada permukaan serat rambut.
- Teknologi ini dapat diadaptasi, tidak hanya memberikan melanin, tetapi juga molekul lain yang relevan untuk memodulasi pigmentasi folikel rambut. Ini mungkin termasuk sintetis, biologis, atau bahkan gen untuk mengoreksi defisit atau mengekspresikan gen yang relevan secara berlebihan.

3. Terapi Gen untuk Pigmentasi Rambut

- Terdapat beberapa bukti bahwa terapi gen melalui folikel rambut suatu hari nanti dapat dimanfaatkan untuk memodifikasi pigmentasi rambut dan juga untuk mengoreksi defisit melanogenesis pada folikel rambut beruban.
- Alexeev dkk. mendemonstrasikan koreksi cacat genetik pada gen tirosinase melalui pengiriman gen tirosinase yang benar, yang dikonfigurasi sebagai oligonukleotida RNA–DNA, menggunakan liposom yang diaplikasikan secara topikal dan teknologi injeksi intradermal. Tiga bulan setelah aplikasi terakhir, Koreksi gen lokal masih ada. Jika gen yang dikoreksi hanya diberikan kepada sel progenitor (atau sel penguat sementara), tidak kepada sel punca yaitu melanosit/melanoblast, koreksi hanya akan bertahan selama satu siklus rambut dan karenanya tidak akan menyebar. Selain itu, tingkat efisiensi sistem tidak optimal, terutama untuk sistem pengiriman liposom.

4. Pendekatan Biologi Sel

- Peluang lain untuk intervensi bioteknologi dalam kehilangan pigmen yang terkait dengan uban mungkin memerlukan pemahaman yang lebih besar tentang penuaan melanosit dan juga peran melanosit yang dipertahankan dalam folikel rambut putih dan abu-abu, misalnya, sejumlah kecil melanosit amelanotik yang terletak di fase anagen ORS. Sel-sel ini, sebagian besar, tidak hanya dopa-negatif tetapi juga negatif untuk sebagian besar penanda spesifik melanosit).

- Meskipun peran pasti melanosit amelanotik ORS dalam biologi rambut dan kulit tidak diketahui, sel ini dapat dipakai untuk repigmentasi/repopulasi epidermis (misalnya, pada vitiligo, dermabradi). Kegagalan dalam pigmentasi folikel rambut putih senilis mencerminkan kurangnya lingkungan yang memungkinkan migrasi mereka ke zona melanogenik selama anagen awal. Hanya melanosit yang telah berhasil bermigrasi ke umbi rambut yang tampaknya rentan terhadap pengaruh lokal yang menginduksi pigmentasi
- Pemberian beberapa rangsangan ini secara in vitro dapat menghasilkan induksi melanogenesis pada sel amelanotik folikel rambut putih senilis. Temuan ini menunjukkan bahwa sel-sel ini mempertahankan mesin melanogenik yang utuh, meskipun tidak aktif, dan karenanya dapat diinduksi untuk menjadi aktif kembali dalam lingkungan mikro in vivo yang lebih permisif. Defisit seluler pada folikel rambut yang terkena canities bersifat multifaktorial. Utamanya mungkin rangsangan migrasi yang cacat, terutama slm tahap kritis siklus rambut ketika interaksi sel-sel dan sel-matriks sangat aktif.
- Faktor pertumbuhan fibroblas dasar, leukotriene C4, dan endothelin-1 adalah faktor kemotaktik yang ampuh, setidaknya dalam studi in vitro tipe bilik Boyden. Bersama dengan faktor migrasi melanosit ampuh lainnya, misalnya, faktor sel induk, molekul-molekul ini mengatur ekspresi integrin pada permukaan beberapa jenis sel, termasuk melanosit itu sendiri. Faktor pertumbuhan ini diproduksi di kulit oleh keratinosit (β FGF, endothelin-1) dan oleh fibroblas, termasuk fibroblas papila folikel (SCF, leukotriene-4).

SCF dan reseptornya c-kit telah secara langsung terlibat tidak hanya dalam migrasi (melalui kemokinesis) melanosit ke dalam folikel rambut tetapi juga kelangsungan hidup dan proliferasinya (93).

5. Repigmentasi Spontan pada Canities

- Repigmentasi rambut kulit kepala secara spontan dilaporkan setelah terapi radiasi untuk kanker atau setelah kejadian inflamasi, misalnya, eksim eritrodermik dan kandidiasis erosif pada kulit kepala. Pembalikan canities kemungkinan disebabkan oleh aktivasi melanosit selubung akar luar yang diinduksi radiasi/sitokin, sehingga melanosit dapat diinduksi untuk bermigrasi dan berdiferensiasi untuk secara alami merepigmentasi folikel rambut yang beruban.
- Skenario klinis lain yang memberikan wawasan tentang patomekanisme canities dan kemungkinan pemulihan pigmen adalah pembalikan spontan parsial canities yang tidak terlalu jarang terjadi selama tahap awal canities. Di sini, melanogenesis pada melanosit bulbar yang dinonaktifkan dapat dimulai kembali selama anagen VI dari siklus pertumbuhan rambut yang sama . Studi folikel rambut pada titik ini dalam canities dapat memberikan beberapa petunjuk untuk membantu kita mengidentifikasi perubahan halus pada dua subpopulasi melanosit folikel rambut.