

FRANZISKA L. ULMER
ANDREAS WINKEL
PHILIPP KOHORST
MEIKE STIESCH

Klinik für Zahnärztliche Prothetik und
Biomedizinische Werkstoffkunde
Zentrum Zahn-, Mund- und
Kieferheilkunde
Medizinische Hochschule Hannover

Korrespondenzadresse

Dr. Franziska Laura Ulmer
Klinik für Zahnärztliche Prothetik und
Biomedizinische Werkstoffkunde,
Hannover, Carl-Neuberg-Strasse 1,
30625 Hannover
Tel. 0511-5324806
Fax 0511-5324790
E-Mail:
ulmer.franziska@mh-hannover.de
Schweiz Monatsschr Zahnmed 120:
873–883 (2010)
Zur Veröffentlichung angenommen:
12. April 2010

Stammzellen – eine Perspektive der Zahnmedizin

Schlüsselwörter: Stammzellen, Zahnentwicklung, Regeneration, Literaturrecherche, Dentale Pulpa-Stammzellen

Zusammenfassung Auf dem verhältnismässig jungen Forschungsgebiet der Stammzellbiologie wurden vielversprechende Studien *in vitro* und *in vivo* am Tiermodell durchgeführt, die eine zukünftige zahnmedizinische Anwendung am Menschen realistisch erscheinen lassen.

Ziel dieser Arbeit war es, die Literatur zur Stammzellforschung in zahnmedizinisch relevanten Bereichen systematisch aufzuarbeiten. In der Zahnmedizin wird die Verwendung unterschiedlicher Stammzellen diskutiert. Ausichten auf eine zukünftige Anwendung am

Menschen scheinen insbesondere adulte dentale ektomesenchymale Stammzellen zu haben. Es konnten humane Stammzellen aus der dentalen Pulpa, exfoliierten Milchzähnen, dem parodontalen Ligament, dem Zahnfollikel und der Zahnpapille untersucht werden. Der Stammzellcharakterisierung und -isolierung dienen in der Regel verschiedene Stammzellmarker wie STRO-1. Humane adulte dentale Stammzellen haben das Potenzial, sich in alle Zahnbestandteile wie Dentin, Parodont, Zement und Pulpagewebe, jedoch nicht in Schmelz, differenzieren zu lassen.

Abkürzungen:

ABCs	engl. <i>apical bud cell</i>	PDLSCs	Stammzellen des parodontalen Ligaments
BMP	engl. <i>bone morphogenetic protein</i>	SCAPs	Stammzellen der dentalen apikalen Papille
DFSCs	dentale Follikelstammzellen	SHEDs	Stammzellen humaner exfoliiertes Milchzähne
DPSCs	dentale Pulpa-Stammzellen	TGF	engl. <i>transforming growth factor</i>
FDPMCs	engl. <i>follicle dermal papilla mesenchymal cells</i>		
FGF	engl. <i>fibroblast growth factor</i>		
MSCs	mesenchymale Stammzellen		

Einleitung

Der Zahnwechsel des Menschen erfolgt genetisch bedingt während seiner Kindheit. Werden die permanenten Zähne beschädigt oder gehen sie verloren, erfolgt keine körpereigene Regeneration. Der Ersatz von Zähnen ist bislang nur mit konventionellem Zahnersatz in Form von herausnehmbaren Prothesen, Brücken oder Implantaten, gegebenenfalls mit vorheriger Knochenaugmentation, möglich. Durch Fortschritte in

der Stammzellbiologie und dem *tissue engineering* scheint sich jedoch mittlerweile eine attraktive Option zu entwickeln, zerstörte oder verloren gegangene Zähne sowie einzelne Zahnstrukturen zu ersetzen. Diese zukunftsweisenden Behandlungsmöglichkeiten rücken die Anwendung von Stammzellen in den Fokus des Interesses zahnmedizinischer Forschung.

Als Stammzellen werden Zellen bezeichnet, aus denen durch Teilung jeweils wiederum eine Stammzelle und eine zur Differenzierung fähige Zelle entstehen. Neben dieser asymmetri-

schen Teilung können sich Stammzellen auch je nach Bedarf symmetrisch in weitere Stammzellen oder in differenzierte Zellen teilen.

Es werden embryonale von adulten Stammzellen unterschieden. Embryonale Stammzellen sind pluripotent, können sich also in alle Körperzellen differenzieren und sich theoretisch unendlich oft teilen (MORSZCEK ET AL. 2007). Sie können mithilfe der Immunchirurgie aus frühen Blastozystenstadien (d. h. ca. 4. Tag der Embryonalentwicklung) gewonnen werden. Die Trophoblasten der Blastozyste werden hierbei durch eine antikörperaktivierte Komplementreaktion zerstört. Der für die Stammzellforschung interessante Teil der Blastozyste, die Embryoblastenzellen, wird erhalten und kann aufgrund seiner stammzelltypischen Fähigkeit zur Selbsterneuerung vermehrt werden. Ihre Pluripotenz geht hierbei nicht verloren. Sie können gezielt durch Variationen von Wachstumsfaktoren differenziert werden (COWAN ET AL. 2004, TERSKIKH ET AL. 2006, MOORE & PERSAUD 2007). Ethisch ist die Nutzung humaner embryonaler Stammzellen sehr umstritten, weil zu ihrer Gewinnung die Zerstörung früher menschlicher Embryonen erforderlich ist.

Informationen über humane embryonale dentale Stammzellen in der Zahnmedizin liegen noch nicht vor. Es wurden bislang nur vereinzelte Untersuchungen an tierischen embryonalen Stammzellen durchgeführt (HONDA M. J. ET AL. 2008, KANG ET AL. 2008, ZHU ET AL. 2008, IKEDA ET AL. 2009).

Der Gewinnung von adulten Stammzellen können Gewebeproben unterschiedlicher Ausgangsgewebe dienen. Adulte Stammzellen können nur begrenzt oft proliferieren. Man unterscheidet adulte Stammzellen nach ihrem Entwicklungspotenzial. Es gibt uni- und bipotente Vorläuferzellen, die sich meist nur in matura Zellen ihres Ausgangsgewebes differenzieren lassen und multipotente adulte Stammzellen, die sich auch in Gewebe differenzieren können, die mit ihrem Ausgangsgewebe nicht identisch sind (MORSZCEK ET AL. 2007).

Adulte Stammzellen sind theoretisch in jedem Gewebe vorhanden. Besonders geeignete Organe für die Gewinnung adulter Stammzellen sind beispielsweise das Knochenmark (PITTINGER ET AL. 1999), die Nabelschnur und Nabelschnurblut (NOLL 2003). Um den Defekt durch die Gewebeentnahme möglichst gering zu halten und das Organ oder den Organismus nicht zu stark zu schwächen, sollte der prozentuale Stammzellanteil in der gewonnenen Gewebeprobe möglichst gross sein (D'AQUINO ET AL. 2008).

Wissenschaftler hoffen, mit der Stammzellmedizin die Heilung schwerer Krankheiten wie beispielsweise Parkinson, Querschnittslähmung, Leukämie oder Gehirntumore ermöglichen zu können.

Erste Erfolge lassen auch in der Zahnmedizin eine therapeutische Nutzung der Stammzellforschung z. B. bei der Regeneration einzelner Gewebarten wie Knochen (DE MENDONCA COSTA ET AL. 2008, GRAZIANO ET AL. 2008, SAUERBIER ET AL. 2009, ZHENG ET AL. 2009), parodontalen Gewebes (SHI ET AL. 2005, SILVERIO ET AL. 2008, XU L. ET AL. 2009a) oder zukünftig sogar ganzer Zähne (Sonoyama et al. 2006, Ikeda et al. 2009) möglich erscheinen.

Unkalkulierbare Zahndurchbruchzeiten, die Morphologie und Farbe des generierten Zahnes und die bis heute nicht mögliche Regeneration humanen Schmelzes stehen einer klinischen Anwendung heute noch im Wege.

Prinzipiell werden zwei Wege beschrieben, Zähne zu regenerieren. Zum einen das konventionelle *tissue engineering*, bei dem die Applikation von Zellen in einem Trägermaterial in vitro unter Einfluss eines Stimulus zur Geweberegeneration führt.

Zum anderen das weitaus innovativere Verfahren der Zahnregeneration mit dentalem Epithel und mesenchymalen Zellen in vivo nach direkter Implantation, eine Art *tissue engineering* im weiteren Sinne (Wang & Wang 2008), basierend auf dem Wissen um die allgemeine Embryogenese und die physiologische Zahnentwicklung im Kindesalter.

In der aktuellen Literatur liegt bisher noch keine systematische Literaturrecherche zum Thema «Einsatz der Stammzellbiologie in der Zahnentwicklung» vor.

Folgende Fragestellung liegt somit der aktuellen systematischen Literaturübersicht zu Grunde: Wie können in Zukunft natürliche Zähne für eine Anwendung am Menschen generiert werden? Welche Zellen mit Stammzellcharakter sind geeignet für eine Regeneration?

Ziel dieser systematischen Literaturübersicht ist es, einen Überblick über den aktuellen Forschungsstand der Stammzellbiologie im Bereich der Zahnmedizin zu geben und herauszustellen, welche noch in der Entwicklung befindlichen Methoden das Potential haben, in Zukunft am Menschen Anwendung zu finden. Basis zur Beantwortung dieser Fragestellung sind vorrangig In-vitro-Studien sowie In-vivo-Studien am Tiermodell.

Material und Methoden

Die Literaturbeschaffung erfolgte mittels einer systematischen Recherche der in der Datenbank PubMed gelisteten Titel zum Thema Stammzellen und dentale Zelltherapie. Weiteres Quellenmaterial erschloss sich durch Verweise in der so gefundenen Literatur nach dem Schneeballprinzip und wurde ergänzend hinzugezogen. Die in Tabelle I aufgelisteten Suchbegriffe waren Ausgangspunkt der Datenbankrecherche. Zunächst wurden die Artikel anhand der Überschriften, in einem zweiten Schritt anhand der Abstracts und letztendlich anhand ihres vollen Textes beurteilt. Ausgeschlossen wurden Artikel, die keine Informationen zu dentalen Stammzellen beinhalten, sowie Promotionsarbeiten, Fallberichte und Expertenmeinungen. Der Suchzeitraum erstreckte sich von 1999 bis 2009. Es wurden aktuelle Quellen in englischer und deutscher Sprache berücksichtigt.

Resultate

Von allen 1837 Treffern der Datenbankrecherche wurden anhand der Überschriften 1633 Artikel und anhand der Abstracts weitere 47 Artikel ausgeschlossen. Unterschiedliche Suchbegriffe konnten zu gleichen Publikationen führen. Mit den Ergebnissen der erweiterten Literatursuche nach dem Schneeballprinzip basiert diese systematische Literaturübersicht auf 126 Studien.

Unter Berücksichtigung der aufgeführten Literatur verdeutlicht die nachfolgende Abbildung (Abb. 1) die Grundzüge der Embryogenese und Zahnentwicklung. Ein systematisches Schema, das diese Gesamtzusammenhänge verdeutlicht, hat bisher in der Literatur nicht vorgelegen.

Im Folgenden sollen die Vorgänge der Embryogenese und Zahnentwicklung kurz zusammengefasst werden.

Milchzähne und bleibende Zähne entwickeln sich im menschlichen Embryo als Ergebnis sequenzieller und reziproker Interaktionen vom ektodermalen Epithel der Mundbucht und dem Mesenchym im Kopfbereich, das sich aus Neuralleistenzellen gebildet hat (PISPA & THESLEFF 2003, BLOCH-ZUPAN 2007). Epitheliale Zellen liefern den Zahnschmelz, während alle übrigen Strukturen aus mesenchymalen Zellen gebildet werden (MOORE & PERSAUD 2007, HACKING & KHADEMHOSEINI 2009). Induziert wird die Odontogenese etwa in der fünften

Embryonalwoche von dem oralen Epithel, wobei die Regulierung der Differenzierung dieser Zellen und auch die Steuerung der Zahnkronen- und Wurzelbildung durch das darunterliegende Mesenchym der Zahnpapille geschieht (SCHRÖDER 2000, BLUTEAU ET AL. 2008). Über 200 regulatorische Gene sind an der Odontogenese beteiligt. Die Zellkommunikation erfolgt über Signalmoleküle und Wachstumsfaktoren. Vor allem Wachstumsfaktoren aus den vier grossen Familien *fibroblast growth factor* (FGF), *Hedgehog*, *wingless* (WNT) und *transforming growth factor-β* (TGF-β), zu der auch die bone morphogenetic proteins (BMP) gehören, sind bei der Regulierung der Zahnentwicklung von Bedeutung (PISPA & THESLEFF 2003, BLOCH-ZUPAN 2007, KOCH 2007).

Ober- und Unterkieferzahnleisten aus Mundhöhlenektoderm bilden jeweils zehn Proliferationszentren, von denen aus sich die Zahnknospen in das darunterliegende Mesenchym durch das gleichzeitige Wachstum aller die Mundhöhle umgebenden Kieferabschnitte scheinbar verlagern (SCHRÖDER 2000, MOORE & PERSAUD 2007). Die Knospenstrukturen nehmen zunächst Kappenform und dann Glockenform an. Die äussere mit der Zahnleiste verbundene Zellschicht dieser als Schmelzorgane bezeichneten Strukturen ist das äussere Schmelzepithel, die innere, der Papille anliegende Schicht das innere Schmelzepithel, aus dessen Zellen sich Ameloblasten differenzieren. Die Mesenchymzellen, die von dem glockenförmigen Schmelzorgan teilweise umschlossen werden, bilden die spätere Zahnpapille. Die dem Schmelzepithel anliegenden Mesenchymzellen differenzieren sich zu Odontoblasten. Das innere und das äussere Schmelzepithel vereinigen sich im Glockenstadium zur zervikalen Schlinge, die nach Abschluss der Kronenbildung als epitheliale (Hertwigsche) Wurzelscheide in die Tiefe wächst und die Wurzelbildung steuert. Das die epitheliale Wurzelscheide umgebende Mesenchym verdichtet sich zum sog. Zahnsäckchen, aus dem Zement und Zahnhalteapparat entstehen (MOORE & PERSAUD 2007).

Etwa in der 10. Embryonalwoche beginnt beim Menschen die Entwicklung der Zähne (KOCH 2007).

Die Entwicklung der Weisheitszähne beginnt erst postnatal, ihr Schmelzorgan wird etwa bis zum 72. Lebensmonat ausgebildet (SCHRÖDER 2000). Das bedeutet, dass sich bis zu dieser Zeit dentales embryonales Gewebe undifferenziert im Kiefer befindet. Die Entwicklung der dritten Molaren ist die einzige Organogenese, die komplett nach der Geburt abläuft.

Die Basis für eine Regeneration von Zähnen oder einzelner Zahngewebe ist die Gewinnung geeigneter Stammzellen und einer geeigneten Umgebung, in der diese sich zu den Zielgeweben differenzieren können.

Die Kombination von Zellen, geeignete Biomaterialien und biochemische Faktoren sind beim *tissue engineering* zur Verbesserung oder zum Ersatz biologischer Funktionen von Bedeu-

tung. Isolierte Zellen können vor In-vivo-Transplantation mittels *tissue engineering* in vitro kultiviert werden.

Verschiedene Trägermaterialien wie Kollagenschwämme (ZHANG ET AL. 2006b, ZHANG ET AL. 2008a, GEBHARDT ET AL. 2009), HA/TCP- (Hydroxylapatit-Trikalzium-Phosphat-) (GRONTHOS ET AL. 2000, GRONTHOS ET AL. 2002, MIURA ET AL. 2003, SONOYAMA ET AL. 2006, ZHANG ET AL. 2008b), Calciumphosphat- (TAKEDA ET AL. 2008, GEBHARDT ET AL. 2009), Fibrin-Polymer-Keramik- (SCHANTZ ET AL. 2005), Alginate- (KUMABE ET AL. 2006) oder Polymer-Träger (DUAILIBI ET AL. 2004, GEBHARDT ET AL. 2009), PCL-Gelantinegerüste (YANG X. ET AL. 2009a) sowie der Einsatz von Wachstumsfaktoren wie *fibroblast growth factors* (BATOULI ET AL. 2003) und solche der transforming growth factor β-Familie, z. B. *bone morphogenic proteins* (GRONTHOS ET AL. 2002, IOHARA ET AL. 2004, DURAND ET AL. 2007, HE H. ET AL. 2008, YANG X. ET AL. 2008a, YANG X. ET AL. 2008b) werden untersucht, um eine Transplantation und Differenzierung zu ermöglichen und zu erleichtern.

In vivo sowie in vitro muss das Milieu die Kultivierung der Zellen mit geeigneten physiologischen Parametern erlauben.

Eine grosse Herausforderung stellt die Suche nach einer Quelle humaner mesenchymaler sowie epithelialer Stammzellen dar, die ein odontogenes Entwicklungspotenzial besitzen, um die Regeneration eines funktionstüchtigen Zahnes zu ermöglichen. Bereits bekannte humane dentale Stammzellen sind dentale Pulpa-Stammzellen (DPSCs), Stammzellen humaner exfolierter Milchzähne (SHEDs), Stammzellen des parodontalen Ligaments (PDLSCs), dentale Follikel-Stammzellen (DFSCs) und Stammzellen der dentalen apikalen Papille (SCAPs). Eine geeignete Umgebung bieten beispielsweise organische In-vitro-Kulturen, subkutane Transplantate oder Nierenkapseln am Tiermodell. Die noch nicht vollentwickelten Zahnvorläufer könnten dann in ihre physiologische anatomische Region transplantiert werden und sich dort weiterentwickeln.

Isolierte Zellen von tierischen Zahnkeimen konnten bereits in ausgewählten Biomaterialien kultiviert, differenziert und in Alveolen immunsupprimierter Tiere reimplantiert werden. Einen funktionstüchtigen Zahn mit all seinen Bestandteilen, insbesondere auch mit einer Schmelzkrone, zu regenerieren, ist am Tiermodell erstmals 2009 gelungen (IKEDA ET AL. 2009).

Ziel ist es, in Zukunft analog der Ansätze im Tiermodell humane autologe funktionstüchtige Zähne zu regenerieren.

Dentale epitheliale Stammzellen

Das embryonale orale Epithel induziert die Odontogenese (OHAZAMA ET AL. 2004). Aus epithelialen Stammzellen entstehen Ameloblasten, die den Zahnschmelz bilden (Abb. 1). Sie sind die einzigen Zellen ektodermalen Ursprungs, die bei der Zahnentwicklung eine Rolle spielen. Nach der Zahneruption gehen sie verloren, womit keine adulten humanen ektoderma-

Tab. I Suchbegriffe und Trefferzahlen der Datenbankrecherche

Suchbegriff 1	Suchbegriff 2	Anzahl gefunden	Anzahl ausgeschlossen (anhand Überschriften)	Anzahl ausgeschlossen (anhand Abstracts)
dental stem cell	in vitro	869	784	24
dental stem cell	in vivo	359	278	13
DPSC		42	23	5
SHED	stem cell	545	535	3
PDLSC		12	6	0
DFSC		4	4	0
SCAP	stem cell	6	3	2

Tab. II Inhaltliche Übersicht der relevanten Primärliteratur (PubMed)

Zellart(en)	Autor, Jahr	Titel	Studiendesign	Faktor(en)/Einfluss	Zielzellen
DPSC	ARTHUR et al. 2008	Adult Human Dental Pulp Stem Cells Differentiate Towards Functionally Active Neurons Under Appropriate Environmental Cues	In-vivo- und In-vitro-Studie	Neuronal induktive Konditionen	Neurone
	BATOULI et al. 2003	Comparison of Stem-cell-mediated Osteogenesis and Dentinogenesis	In-vivo-Studie	Transplantation (Maus)	Odontoblasten
	BRAUT et al. 2003	Analysis of the odontogenetic and osteogenetic potentials of dental pulp in vivo using a Col1a1-2.3-GFP transgene	In-vivo-Studie	Transplantation (Nierenkapsel)	Osteoblasten- und odontoblastenähnliche Zellen
	CHENG et al. 2008	Postnatal stem/progenitor cells derived from the dental pulp of adult chimpanzee	In-vitro-Studie	Entsprechende Zellkulturen	Osteogene, adipogene, chondrogene Differenzierung
	D'AQUINO et al. 2007	Human postnatal dental pulp cells co-differentiate into osteoblasts and endotheliocytes: a pivotal synergy leading to adult tissue formation	In-vivo- und In-vitro-Studie	Zellkultur und Transplantation	Osteoblasten, Endothelzellen
	DE MENDONCA COSTA et al. 2008	Reconstruction of large cranial defects in nonimmunosuppressed experimental design with human dental pulp stem cells	In-vivo-Studie	Applikation in Knochendefekt	Knochenregeneration
	EL-BACKLY et al. 2008	Regeneration of dentine/pulp-like tissue using a dental pulp stem cell/poly(lactic-co-glycolic) acid scaffold construct in New Zealand white rabbits	In-vivo-Studie	Subkutane Transplantation (Kaninchen)	Dentin- und pulpaartiges Gewebe
	GRAZIANO et al. 2008	Human CD34+ stem cells produce bone nodules in vivo	In-vivo-Studie	Absorbierbares Gerüst, Transplantation (Ratte)	Knochennodules
	GRONTHOS et al. 2002	Stem Cell Properties of Human Dental Pulp Stem Cells	In-vivo-Studie	Transplantation subkutan (Maus)	Ektopisches Dentin mit Pulpagewebe
	GRONTHOS et al. 2000	Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo	In-vivo- und In-vitro-Studie	Zellkultur und Transplantation	Osteoblastenvorläufer
	HE et al. 2009	Effects of Notch ligand Delta 1 on the proliferation of human dental pulp stem cells in vitro	In-vitro-Studie	Delta 1	Odontoblasten
	HE et al. 2008	Effects of FGF2 and TGFbeta(1) on the differentiation of human dental pulp stem cells in vitro	In-vitro-Studie	a) FGF2 b) FGF2+TGFbeta (1); TGFbeta (1)	Dentin- und Pulpagewebe, Adipozyten, neuronähnliche Zellen
	HUANG et al. 2006	Formation of odontoblast-like cells from cultured human dental pulp cells on dentin in vitro	In-vitro-Studie	Applikation auf Dentinoberfläche	Odontoblasten
	IOHARA et al. 2004	Dentin regeneration by dental pulp stem cell therapy with recombinant human bone morphogenetic protein 2	In-vivo- und In-vitro-Studie	BMP-2	Odontoblasten
	KERKIS et al. 2006	Isolation and characterization of a population of immature dental pulp stem cells expressing OCT-4 and other embryonic stem cell markers	In-vitro-Studie	Zellkultur	Glatte und Skelettmuskulatur, Neurone, Knorpel und Knochen
	KUMABE et al. 2006	Human dental pulp cell culture and cell transplantation with an alginate scaffold	In-vitro-Studie	Alginat-Gerüst (+ Beta-Glycerophosphat)	Odontoblastenähnliche Zellen, Calcifikation
	LAINO et al. 2006	In vitro bone production using stem cells derived from human dental pulp	In-vitro-Studie	Zellkultur	Osteoblasten
	LAINO et al. 2005	A new population of human adult dental pulp stem cells: a useful source of living autologous fibrous bone tissue (LAB)	In-vivo- und In-vitro-Studie	a) Kultur b) Transplantation (Maus)	a) Osteoblastenvorläuferzellen, Osteoblasten b) Lamellenknochen mit Osteozyten
	Liu et al. 2007	Multilineage potential of pulp stem cells from human young permanent teeth in vitro	In-vitro-Studie	Kulturmedium	Osteogene, adipogene und neurogene Differenzierung
	Lu et al. 2008	A study of osteogenic induction of dental pulp stem cells from deciduous teeth in vitro	In-vitro-Studie	Zellkultur	Osteoblasten
	MINA & BRAUT, 2004	New insight into progenitor/stem cells in dental pulp using Col1a1-GFP transgenes	In-vivo-Studie	Transplantation in renale Kapseln (Mausmodell)	Odontoblasten-, osteoblastenähnliche Zellen
	NAKASHIMA et al. 2004	Stimulation of reparative dentin formation by ex vivo gene therapy using dental pulp stem cells electroporated with growth/differentiation factor 11 (Gdf11)	In-vitro- und In-vivo-Studie	Gdf11	Odontoblasten
	NAKASHIMA et al. 2002	Induction of dental pulp stem cell differentiation into odontoblasts by electroporation-mediated gene delivery of growth/differentiation factor 11 (Gdf11)	In-vitro-Studie	Gdf11	Osteoblasten

Tab. II (Fortsetzung) Inhaltliche Übersicht der relevanten Primärliteratur (PubMed)

Zellart(en)	Autor, Jahr	Titel	Studiendesign	Faktor(en)/ Einfluss	Zielzellen
DPSC	OTAKI et al. 2007	Mesenchymal progenitor cells in adult human dental pulp and their ability to form bone when transplanted into immunocompromised mice	In-vivo-Studie	Subkutane Transplantation (Maus)	Knochen
	PAPACCIO et al. 2006	Long-term cryopreservation of dental pulp stem cells (SBP-DPSCs) and their differentiated osteoblasts: a cell source for tissue repair	In-vivo- und In-vitro-Studie	Zellkultur und Transplantation	Osteoblasten
	PIERDOMENICO et al. 2005	Multipotent Mesenchymal Stem Cells with Immunosuppressive Activity Can Be Easily Isolated from Dental Pulp	In-vitro-Studie	Zellkultur	Osteogene und adipogene Differenzierung
	PRESCOTT et al. 2008	In vivo generation of dental pulp-like tissue by using dental pulp stem cells, a collagen scaffold, and dentin matrix protein 1 after subcutaneous transplantation in mice	In-vivo-Studie	Simulierte furkale Perforation, Kollagen-gerüst, DMP1, Mausmodell (subkutane Implantation)	Zeichen von Geweberegeneration
	TAKEDA et al. 2008	Characterization of dental pulp stem cells of human tooth germs	In-vivo-Studie	Transplantation subkutan (Maus)	Odontoblasten, Osteoblasten
	YANG et al. 2009	The performance of dental pulp stem cells on nanofibrous PCL/gelatin/nHA scaffolds	In-vivo- und In-vitro-Studie	PCL/Gelatine/nHA-Gerüst	Hartgewebef Bildung, odontoblastenähnliche Zellen
	YANG et al. 2008b	Hard Tissue Formation of STRO-1-Selected Rat Dental Pulp Stem Cells In Vivo	In-vivo-Studie	Subkutane Transplantation (Maus)	Hartgewebeformatierung
	YANG et al. 2008a	Non-Viral Bone Morphogenetic Protein 2 Transfection of rat Dental Pulp Stem Cells Using Calcium Phosphate Nanoparticles as Carriers	In-vitro-Studie	BMP-2	Odontogene Differenzierung
	YANG et al. 2007	The odontogenic potential of STRO-1 sorted rat dental pulp stem cells in vitro	In-vitro-Studie	Zellkultur	Odontoblasten
	Yu et al. 2006	Differentiation of dental pulp stem cells into regular-shaped dentin-pulp complex induced by tooth germ cell conditioned medium	In-vivo- und In-vitro-Studie	TGC-CM	Odontoblasten, Dentin-Pulpa-Komplex (in vivo), Mineralisationskeime (in vitro)
	Yu et al. 2007	Odontogenetic capability: bone marrow stromal stem cells versus dental pulp stem cells	In-vivo- und In-vitro-Studie	ABC-Mikroumgebung, renale Kapsel der Ratte	DPSCs: höhere osteogene Potenz
	Yu et al. 2009	Dynamic hydrostatic pressure promotes differentiation of human dental pulp stem cells	In-vivo- und In-vitro-Studie	Subkutane Transplantation (Maus)	Odontogene Differenzierung
	ZHANG et al. 2008b	In vivo evaluation of human dental pulp stem cells differentiated towards multiple lineages	In-vitro-Studie	Subkutane Transplantation (Maus)	Odontoblasten, Myoblasten, Adipoblasten
	ZHANG et al. 2008a	Hard tissue formation in a porous HA/TCP ceramic scaffold loaded with stromal cells derived from dental pulp and bone marrow	In-vivo- und In-vitro-Studie	Osteogenes Medium in vitro, subkutane Transplantation (Maus) in vivo	Osteoblasten
	ZHANG et al. 2005	Differentiation ability of rat postnatal dental pulp cells in vitro	In-vitro-Studie	3D-Scaffold	Odontoblastenähnliche Zellen, Mineralisationskeime mit dentinähnlichen Komponenten
DPSC und ABC	SUMITA et al. 2009	The location and characteristics of two populations of dental pulp cells affect tooth development	In-vivo-Studie	Transplantation (Omentum immundefizienter Ratten)	Dentin und Zement bzw. Schmelz und Dentin
	Yu et al. 2008	Epithelial-mesenchymal Cell Ratios Can Determine the Crown Morphogenesis of Dental Pulp Stem Cells	In-vivo- und In-vitro-Studie	ABC und DPSC in vitro, In-vivo-Transplantation (Ratte)	Odontoblasten- und Ameloblasten-Abstammungslinie
DPSC and SHED	KOYAMA et al. 2009	Evaluation of pluripotency in human dental pulp cells	In-vitro-Studie	Zellkultur	Osteoblasten, Chondrozyten, Adipozyten
SHED	CORDEIRO et al. 2008	Dental pulp tissue engineering with stem cells from exfoliated deciduous teeth	In-vivo-Studie	Transplantation von Zahnschnitt (Maus)	Odontoblasten- und endothelähnliche Zellen
	MIURA et al. 2003	SHED: Stem cells from human exfoliated deciduous teeth	In-vivo-Studie	Zellkultur und Transplantation	Odontoblasten, Neurone, Adipozyten
	SEO et al. 2008	SHED repair critical-size calvarial defects in mice	In-vivo-Studie	Transplantation in Schädelkalottendefekt (Maus)	Knochenregeneration
	Xu et al. 2009	Isolation and identification of stem cells derived from human exfoliated deciduous teeth	In-vitro-Studie	Zellkultur	Adipogene und osteogene Differenzierung
	ZHENG et al. 2009	Stem cells from deciduous tooth repair mandibular defect in swine	In-vivo-Studie	Transplantation in Mandibuladefekt (Schwein)	Knochenregeneration

Tab. II (Fortsetzung) Inhaltliche Übersicht der relevanten Primärliteratur (PubMed)

Zellart(en)	Autor, Jahr	Titel	Studiendesign	Faktor(en)/Einfluss	Zielzellen
SHED and DFC	MORSZCEK et al. 2009b	Comparison of human dental follicle cells (DFCs) and stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED) after neural differentiation in vitro	In-vitro-Studie	Zellkultur	Neurale Differenzierung
PDLSC	CHANG et al. 2009	Isolation and identification of dog periodontal ligament stem cells	In-vitro-Studie	Zellkultur	Osteoblasten, Zementoblasten
	FUJII et al. 2008	Investigating a clonal human periodontal ligament progenitor/stem cell line in vitro and in vivo	In-vivo- und In-vitro-Studie	a) Kultur b) Transplantation (Maus)	a) Osteoblasten, Adipozyten b) zement-/knochenartige Strukturen
	GAY et al. 2007	Isolation and characterization of multipotent human periodontal ligament stem cells	In-vitro-Studie	Osteogene, chondrogene bzw. adipogene Konditionen	Osteoblasten, Chondrozyten, Adipozyten
	LIU et al. 2008	Periodontal ligament stem cell-mediated treatment for periodontitis in miniature swine	In-vivo-Studie	Transplantation (Minischwein)	Parodontales Gewebe
	MA et al. 2008	The biological effect of dentin noncollagenous proteins (DNCPs) on the human periodontal ligament stem cells (HPDLSCs) in vitro and in vivo	In-vitro- und In-vivo-Studie	DNCP	Zementogene Differenzierung
	SEO et al. 2004	Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament	In-vitro- und In-vivo-Studie	Zellkultur und Transplantation	PDL, Zementozyten, Adipozyten, Kollagenbildene Zellen
	SINGHATANADGIT et al. 2009	Isolation and characterisation of stem cell clones from adult human ligament	In-vitro-Studie	Zellkultur	Knochenbildung
	TRUBIANI et al. 2007	The performance of human periodontal ligament mesenchymal stem cells on xenogenic biomaterials	In-vitro-Studie	Zellkultur	Odontoblasten
	YANG et al. 2009	Tissue Engineering of Cementum/Periodontal-Ligament Complex Using a Novel Three-Dimensional Pellet Cultivation System for Human Periodontal Ligament Stem Cells	In-vivo-Studie	Transplantation (Maus)	Zement, parodontales Ligament
SCAP and PDLSC	SONOYAMA et al. 2006	Mesenchymal Stem Cell-Mediated Functional Tooth Regeneration in Swine	In-vivo-Studie	Minischwein-Modell	Wurzel-Parodontal-Komplex (zur Aufnahme einer Keramikkrone)
DFSC	KÉMOUN et al. 2007	Human dental follicle cells acquire cementoblast features under stimulation by BMP-2/-7 and enamel matrix derivatives (EMD) in vitro	In-vitro-Studie	BMP, EMD	Zementoblasten, parodontale Ligament-Zellen, Osteoblasten
	MORSZCEK et al. 2009a	Gene expression profiles of dental follicle cells before and after osteogenic differentiation in vitro	In-vitro-Studie	Zellkultur	Osteogene Differenzierung
	MORSZCEK et al. 2006	Gene expression of runx2, Osterix, c-fox, DLX-3, DLX-5, and MSX-2 in dental follicle cells during osteogenic differentiation in vitro	In-vitro-Studie	Dexamethasone und Insulin	Zementoblasten- oder osteoblastenähnliche Zellen
	MORSZCEK 2005	In vitro differentiation of human dental follicle cells with dexamethasone and insulin	In-vitro-Studie	Dexamethasone und Insulin	Zellen, die OCN, BMP-2 und Nestin exprimieren (osteoblasten- und zementoblastenähnlich)
	VÖLLNER et al. 2009	A two-step strategy for neuronal differentiation in vitro of human dental follicle cells	In-vitro-Studie	Zellkultur	Neuronale Differenzierung
	WU et al. 2008b	Dentin non-collagenous proteins (dNCPs) can stimulate dental follicle cells to differentiate into cementoblast lineages	In-vivo-Studie	dNCP	Zement
	YOKOI et al. 2007	Establishment of immortalized dental follicle cells for generating periodontal ligament in vivo	In-vivo-Studie	Transplantation (Maus)	PDL-Progenitorzellen
SCAP	IKEDA et al. 2006	Osteogenic differentiation of human dental papilla mesenchymal cells	In-vitro-Studie	Kultivierungen	Osteoblasten
	KIKUCHI et al. 2004	Odontoblasts induced from mesenchymal cells of murine dental papillae in three-dimensional cell culture	In-vitro-Studie	ECM	Odontoblasten
	PARK et al. 2009	In vitro osteogenic differentiation of cultured human dental papilla-derived cells	In-vitro-Studie	Zellkultur	Osteogene Differenzierung
	TEË et al. 2008	Changes in matrix extracellular phosphoglycoprotein expression before and during in vitro osteogenic differentiation of human dental papilla mesenchymal cells	In-vitro-Studie	Kultur in osteogenem Medium	Osteoblasten

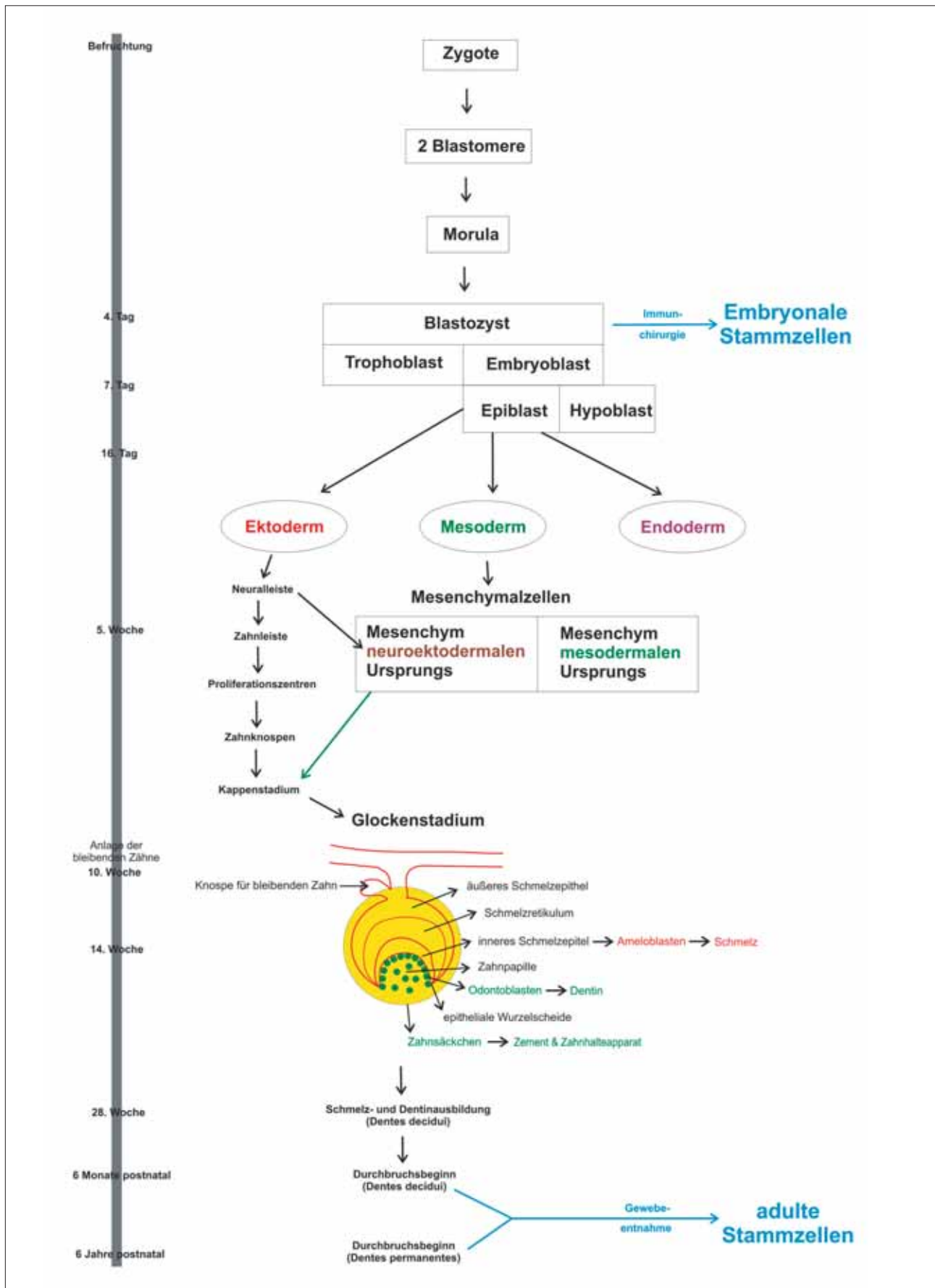


Abb.1 Embryogenese und Zahnentwicklung

len Stammzellen für Zelltherapien verfügbar bleiben. Folglich liegen über dentale adulte epitheliale Stammzellen beim Menschen noch keine Informationen vor.

In Tierversuchen konnten epitheliale Stammzellen aus dritten Molaren von neugeborenen oder jungen, sich in der Entwicklung befindlichen Tieren gewonnen werden. Die Zellen wurden enzymatisch aus Epithelien dissoziiert und mit mesenchymalen Stammzellen desselben Zahnes *in vitro* assoziiert, um Zähne zu regenerieren (YOUNG ET AL. 2002, HONDA M. J. ET AL. 2005, HONDA M. J. ET AL. 2007b).

Schneidezähne von Nagern wachsen im Gegensatz zu humanen Zähnen ein Leben lang nach. Eine Quelle epithelialer Stammzellen, der Apical Bud Cells (ABCs), im apikalen Epithel ist für eine kontinuierliche Schmelzproduktion verantwortlich (HARADA ET AL. 1999, HARADA ET AL. 2002, MOROTOMI ET AL. 2005, LIN ET AL. 2009). Die homeostatische Mikroumgebung in dieser Region bietet Stammzellen einen Raum, in dem sie sich entwickeln können. Am Modell der Ratte konnte gezeigt werden, dass ABCs mit DPSCs molarenähnliche Strukturen entwickeln, wobei bei einem Verhältnis der beiden Zellarten von 1:1 die natürlichste Kronenform resultierte (YU J. ET AL. 2006, YU J. ET AL. 2008).

Dentale mesenchymale Stammzellen

Mit Ausnahme der Ameloblastenvorläuferzellen sind alle an der Odontogenese beteiligten Stammzellen mesenchymalen Ursprungs (Abb. 1).

Bis zur dritten Entwicklungswoche stammt das Mesenchym der Mund- und Gesichtsregion fast ausschliesslich vom paraxialen Mesoderm ab. In der 4. Woche wandern Neuralleistenzellen des Ektoderms in die Schlundbögen ein, sodass der grössere Teil des Mesenchyms am Ende neuroektodermalen Ursprungs ist. Man spricht von einem ektomesenchymalen Ursprung dieser Zellen (MOORE & PERSAUD 2007).

Die verschiedenen mesenchymalen Stammzellpopulationen befinden sich meist in prevaskulären Nischen ihrer entsprechenden Gewebe. Mesenchymale Stammzellen können sich zu Nerven-, Muskel-, Gefäss-, Fett-, Knorpel- oder Knochenzellen differenzieren.

Das Differenzierungspotenzial der verschiedenen dentalen mesenchymalen Stammzellen wird im Folgenden dargestellt. Die Referenzen sind in Tabelle III aufgeführt.

Dentale Pulpa-Stammzellen

Aus der dentalen Pulpa können dentale Pulpa-Stammzellen (DPSCs, engl. *Dental Pulp Stem Cells*) isoliert werden. Je nach spezifischen Signalen ihrer Umgebung können DPSCs entweder neue Stammzellen regenerieren oder ein Differenzierungsprogramm durchlaufen. In der dentalen Pulpa befinden sich verschiedene Progenitorzellsubpopulationen, die sich in ihrer Fähigkeit der Selbsterneuerung, Proliferationsrate und ihrem Potenzial, sich zu differenzieren, unterscheiden (GRONTHOS ET AL. 2002, HONDA M. ET AL. 2007a, SUMITA ET AL. 2009). Dentale Pulpa kann aus dritten Molaren oder von pulpektomierten *in situ* belassenen Zähnen gewonnen werden (D'AQUINO ET AL. 2008). Auch nach zeitweiliger Lagerung in flüssigem Stickstoff verlieren die DPSCs nicht ihre Fähigkeit, sich multipotent zu differenzieren (PAPACCIO ET AL. 2006, ZHANG ET AL. 2006a, WOODS ET AL. 2009).

In vitro können sich DPSCs in Richtung Odontoblasten, Osteoblasten, Endothelozyten, glatte Muskelzellen, Adipozyten, Chondrozyten und Neurone differenzieren.

Die Entwicklungsfähigkeit von DPSCs *in vitro* ist begrenzt. *In vivo* können komplexere Gewebe entstehen. Beispielsweise

differenzieren DPSCs *in vitro* zu Osteoblastenvorläuferzellen und reifen zu Osteoblasten heran, die LAB-Gewebe (*living autologous fibrous bone-tissue*) produzieren (LAINO ET AL. 2005), während sich aus DPSCs *in vivo* kalzifiziertes Knochengewebe mit Haverskanälen und Osteozyten (LAINO ET AL. 2005, KUMABE ET AL. 2006, YANG X. ET AL. 2008a, YU V. ET AL. 2009), sowie Dentin-Pulpa-artige Gewebekomplexe bilden können (GRONTHOS ET AL. 2000, EL-BACKLY ET AL. 2008).

In vivo konnten am Tiermodell verschiedene Differenzierungsrichtungen, d.h. eine odontogene, myogene, adipogene und osteogene Differenzierung festgestellt werden. Ausserdem haben DPSCs Einfluss auf die Angiogenese (D'AQUINO ET AL. 2007).

Schon lange wird in der Zahnmedizin das lebenslange Regenerationspotenzial in Form von Tertiärdentin, das auf adulten Stammzellen in der humanen dentalen Pulpa basiert, therapeutisch bei direkten und indirekten Pulpaüberkappungen nach pulpanaher Kariesexkavation genutzt. Unter anderem durch Calciumhydroxid- oder Calciumphosphatapplikation können pulmale Vorläuferzellen zu Odontoblasten differenziert werden. In Zukunft könnten DPSCs auch bei der Therapie perforierter Furkationen Anwendung finden (PRESCOTT ET AL. 2008).

Stammzellen humaner exfolierter Milchzähne

Humane exfolierte Milchzähne stellen eine gut zugängliche Quelle adulter Stammzellen dar. Stammzellen humaner exfolierter Milchzähne (SHEDs, engl. *Stem cells from human exfoliated deciduous teeth*) können aus der koronalen Pulpa exfolierter Milchzähne isoliert werden. Es wird angenommen, dass sie neben ihrer Rolle beim Durchbruch der permanenten Zähne auch die Knochenbildung bei diesem Zahndurchbruch beeinflussen (MIURA ET AL. 2003).

In vitro konnten sie sich konditionsbedingt odontogen, osteogen, adipogen, chondrogen oder neuronal differenzieren.

In vivo haben diese multipotenten Stammzellen das Potenzial, sich zu Neuronen, Adipozyten, Odontoblasten und zu osteoinduktiven und endothelähnlichen Zellen zu differenzieren.

Stammzellen des parodontalen Ligaments

Das parodontale Ligament, das den Alveolarknochen mit dem Wurzelzement verbindet und den Zahn in seinem Alveolarfach aufhängt, enthält Stammzellen, sog. Stammzellen des parodontalen Ligaments (PDLSCs, engl. *Periodontal ligament stem cells*), die das Potenzial haben, parodontale Strukturen wie Zement und Ligament zu bilden. Es kann von den Wurzeln extrahierter Zähne gewonnen werden.

In vitro differenzieren PDLSCs zu Osteoblasten, Zementoblasten und Adipozyten.

In vivo konnten nach Transplantation in Mäuse Knochen-, Zement-, Knorpel- sowie PDL-artige Strukturen festgestellt werden. In einer Studie am Tiermodell (Schwein) wurden PDLSCs zur Therapie parodontaler Defekte angewandt (LIU Y. ET AL. 2008). In Kombination mit SCAPs retinierter dritter Molaren wurden PDLSCs auf einem Hydroxylapatit-Trikalzium-Träger in Alveolen junger Mini-Pigs transplantiert. Es bildete sich eine Wurzel und ein parodontaler Komplex, die in der Lage waren, einer Keramikkrone Halt zu geben, und so die Funktion eines natürlichen Zahnes zu erfüllen (SONOYAMA ET AL. 2006).

Dentale Follikel-Stammzellen

Der dentale Follikel umgibt den sich entwickelnden Zahn. Er spielt eine grosse Rolle bei der Entwicklung von Zement, parodontalem Ligament und Alveolarknochen. Dentale Follikel-

Tab. III Thematische Literaturübersicht

Stammzellen	Zielgewebe/Zielzellen	Literatur
DPSCs	Odontoblasten	BATOULI et al. 2003, BRAUT et al. 2003, IOHARA et al. 2004, MINA & BRAUT 2004, NAKASHIMA et al. 2004, ZHANG et al. 2005, HUANG et al. 2006, KUMABE et al. 2006, Yu J. et al. 2006, YANG X. et al. 2007, TAKEDA et al. 2008, YANG X. et al. 2008b, Yu J. et al. 2008, ZHANG et al. 2008a, ZHANG et al. 2008b, HE F. et al. 2009, YANG X. et al. 2009, Yu V. et al. 2009, NAKASHIMA et al. 2002, SUMITA et al. 2009
	Dentin & Pulpagewebe	GRONTHOS et al. 2002, Yu J. et al. 2006, EL-BACKLY et al. 2008, HE H. et al. 2008
	Osteoblasten	GRONTHOS et al. 2000, GRONTHOS et al. 2002, BRAUT et al. 2003, MINA & BRAUT 2004, LAINO et al. 2005, PIERDOMENICO et al. 2005, KERKIS et al. 2006, LAINO et al. 2006, PAPACCIO et al. 2006, Yu J. et al. 2006, d'AQUINO et al. 2007, Jo et al. 2007, Liu H. S. et al. 2007, OTAKI et al. 2007, Yu J. et al. 2007, CHENG et al. 2008, DE MENDONCA COSTA et al. 2008, GRAZIANO et al. 2008, Lu et al. 2008, TAKEDA et al. 2008, Yu J. et al. 2008, KOYAMA et al. 2009
	Chondrozyten	KERKIS et al. 2006, CHENG et al. 2008, KOYAMA et al. 2009
	Adipozyten	PIERDOMENICO et al. 2005, Jo et al. 2007, Liu H. S. et al. 2007, CHENG et al. 2008, HE H. et al. 2008, ZHANG et al. 2008a, KOYAMA et al. 2009
	Endothelozyten	d'AQUINO et al. 2007
	Neurone	GRONTHOS et al. 2002, KERKIS et al. 2006, d'AQUINO et al. 2007, Liu H. S. et al. 2007, ARTHUR et al. 2008, He H. et al. 2008
	Muskulatur	KERKIS et al. 2006, Zhang et al. 2008a
SHEDs	Odontoblasten	MIURA et al. 2003, CORDEIRO et al. 2008
	Osteoblasten	SEO et al. 2008, SINGHATANADGIT et al. 2009, Xu N. et al. 2009, ZHENG et al. 2009, KOYAMA et al. 2009
	Neurone	MIURA et al. 2003, MORSZCEK et al. 2009b
	Adipozyten	MIURA et al. 2003, Xu N. et al. 2009, KOYAMA et al. 2009
	Endothelozyten	CORDEIRO et al. 2008
PDLSCs	Odontoblasten	TRUBIANI et al. 2007
	Parodontales Gewebe	SEO et al. 2004, SONOYAMA et al. 2006, Liu Y. et al. 2008, YANG Z. et al. 2009
	Osteoblasten	GAY et al. 2007, FUJII et al. 2008, CHANG et al. 2009, SINGHATANADGIT et al. 2009
	Zementoblasten	SEO et al. 2004, MA et al. 2008, CHANG et al. 2009, YANG Z. et al. 2009
	Chondrozyten	GAY et al. 2007
	Adipozyten	SEO et al. 2004, GAY et al. 2007, FUJII et al. 2008
DFSCs	PDL-Progenitorzellen	YOKOI et al. 2007
	Osteoblasten	MORSZCEK et al. 2005, MORSZCEK 2006, MORSZCEK et al. 2009a
	Zementoblasten	MORSZCEK et al. 2005, MORSZCEK 2006, KEMOUN et al. 2007, Wu J. et al. 2008b
	Neuroblasten	VÖLLNER et al. 2009, MORSZCEK et al. 2009b
SCAPs	Odontoblasten	KIKUCHI et al. 2004, SONOYAMA et al. 2006
	Osteoblasten	IKEDA et al. 2006, TETE et al. 2008, PARK et al. 2009

Stammzellen (DFSCs, engl. *dental follicle stem cells*) können aus Follikeln impaktierter dritter Molaren isoliert werden (YALVAC ET AL. 2009).

In vitro kultivierte DFSCs zeigen Eigenschaften von Zementoblasten, Osteoblasten und können neuronal differenzieren.

In vivo konnte Gewebe ähnlich dem dentalen Zement und eine Differenzierung zu PDL-Vorläuferzellen festgestellt werden.

Stammzellen der dentalen apikalen Papille

Bei Stammzellen der dentalen apikalen Papille (SCAPs, engl. *Stem cells from the apical part of the papilla*) handelt es sich um Stammzellen aus der dentalen Papille, einem Vorläufergewebe der Zahnpulpa. Geeignete Quelle sind impaktierte dritte Molaren.

In vitro können sich SCAPs osteogen, odontogen und adipogen differenzieren.

Eine Differenzierung der SCAPs in vivo zu Odontoblasten und Osteoblasten konnte nachgewiesen werden.

Nicht dentale Stammzellen

Auch aus nicht dentalen adulten multipotenten Stammzellen kann Zahngewebe regeneriert werden (MODINO & SHARPE 2005, YEN & SHARPE 2008). Embryonales orales Epithel kann in Mesenchym, das nicht dentalen Ursprungs ist, eine odontogene Antwort stimulieren (OHAZAMA ET AL. 2004). Eine extraorale leicht zugängliche Quelle von Stammzellen wäre wünschenswert, um die Odontogenese minimalinvasiv ermöglichen zu können.

Das menschliche Knochenmark ist nicht nur Quelle adulter hämatopoetischer Stammzellen. Aus Knochenmark können auch multipotente mesenchymale Stammzellen (engl. *bone marrow derived mesenchymal stem cells*) gewonnen und kultiviert werden. Diese MSCs sind in der Lage, sich zu replizieren und konnten in Experimenten unter anderem zu Osteoblasten (BATOULI ET AL. 2003, PIERDOMENICO ET AL. 2005, SCHANTZ ET AL. 2005), Chondrozyten (PIERDOMENICO ET AL. 2005), Myoblasten, Adipozyten (PIERDOMENICO ET AL. 2005) und neuronähnlichen Zellen differenziert werden (PITTINGER ET AL. 1999, SONOYAMA ET AL. 2005).

Embryonales orales Epithel induziert in BMSCs die Expression odontogener Gene. In vivo kann die Entwicklung zahnähnlicher Strukturen mit Knochen festgestellt werden (OHAZAMA ET AL. 2004).

BMSCs finden bereits therapeutisch beim Menschen im Rahmen von Knochenaugmentation durch Sinuslifts Anwendung (SHAYESTEH ET AL. 2008, SAUERBIER ET AL. 2009). Sie werden minimalinvasiv aus dem Beckenkamm gewonnen und in einem Trägermaterial in die Kieferhöhle inseriert. So kann vor konventioneller Implantologie auf die operative Entnahme von autologem Knochen verzichtet werden.

Auch aus dem Knochenmark des Unterkiefers können Stammzellen isoliert werden, sog. MBMSCs (engl. *mandibular bone marrow stem cells*), die eine hohe osteogene Potenz besitzen (JO ET AL. 2007). Allerdings ist der Ertrag in dieser Lokalisation viel geringer als am Beckenkamm.

Aus Odontomen können mesenchymale Zellen isoliert werden, die sich zu dentalem Hartgewebe wie Dentin differenzieren (SONG ET AL. 2009).

Aus Nabelschnurblut (NOLL 2003), Knorpel (ARCHER 2007), der Cornea (DU 2007), Brustdrüsen (LABARGE 2007) und Fettgewebe (SCAFFORD 2007) können beispielsweise Stammzellen gewonnen werden. In der Humanmedizin werden multipotente neurale Stammzellen aus neurogenen Regionen wie dem Hippocampus und der subventrikulären Zone für mögliche neurologische Therapien erforscht (WINKLER 2003). Renale Stammzellen haben das Potenzial, in Zukunft eine Generierung funktioneller humaner Tubulusstrukturen zu ermöglichen (MINUTH 2003).

In der Zahnmedizin wurde der Haarfollikel als gut zugängliche Quelle mesenchymaler Stammzellen untersucht. FDPMCs (engl. *follicle dermal papilla mesenchymal cells*) von Mäusen konnten aus Tasthaaren isoliert und in vitro zu odontoblastenähnlichen Zellen differenziert werden (WU G. ET AL. 2008a). Stammzellen aus Fettgewebe (engl. *adipose-derived stem cells*) regenerieren in vivo nach Transplantation in Ratten parodontales Gewebe (TOBITA ET AL. 2008).

Dermale multipotente Zellen konnten in embryonalem Zahnkeim-Medium zu Odontoblasten differenziert werden (HUO ET AL. 2009).

Dentale Stammzellmarker

Stammzellmarker helfen, Stammzellen zu identifizieren, zu charakterisieren und zu isolieren. Zur Übersicht soll im Folgenden nur eine Auswahl genannt werden.

STRO-1, ein trypsinresistentes Zelloberflächen-Antigen, ist ein häufig verwendeter dentaler Stammzellmarker für alle dentalen MSC. Er wird unter anderem auch von mesenchymalen Zellen des Knochenmarks exprimiert (ZHANG ET AL. 2005, ZHANG ET AL. 2006A, GAY ET AL. 2007, MORSZCEK ET AL. 2007, YANG X. ET AL. 2007, XU J. ET AL. 2008, YANG X. ET AL. 2008a). STRO-1 ist einer der frühen Oberflächenmarker mesenchymaler Stammzellen. Seine Expression geht während der Kultivierung der Stammzellen allmählich zurück (SONOYAMA W. 2007).

Ein weiterer Stammzellmarker, Stro-4, bindet an *heat shock protein – 90 beta* von multipotenten MSC und eignet sich ebenso zur Stammzellidentifizierung (GRONTHOS ET AL. 2009).

Zur Charakterisierung von Stammzellen können auch Marker für differenzierte Zellen verwendet werden. So ist beispielsweise der Osteoblastenmarker Osteokalzin Stammzellmarker von DPSC (GRONTHOS ET AL. 2000).

Entwicklungsbiologisch jüngere DPSCs (engl. *immature dental pulp stem cells*) exprimieren neben den mesenchymalen

Stammzellmarkern auch Marker embryonaler Stammzellen wie Oct-4, Nanog, SSEA-3, SSEA-4, TRA-1-60 und TRA-1-81 (KERKIS ET AL. 2006).

Der neuronale Marker Nestin auf dentalen Stammzellen deutet darauf hin, dass dentale mesenchymale Stammzellen ihren Ursprung in Vorläuferzellen der Neuralleiste haben, die sich auch zu neuronalem Gewebe entwickeln können (MAO 2008).

Diskussion

Methode der Literaturrecherche

Wegen der angewandten Suchstrategie (Datenbank PubMed) und der weiteren Suche nach dem Schneeballprinzip kann davon ausgegangen werden, dass die systematische Literaturübersicht auf einer reliablen Literatursammlung basiert. Eine Recherche in weiteren Datenbanken (z.B. Excerpta Medica Data BASE) oder in weiteren Sprachen wurde aufgrund limitierter Ressourcen nicht vorgenommen. Aber es kann davon ausgegangen werden, dass die relevante Literatur auch mit der angewandten Suchstrategie abgedeckt ist.

Diskussion der Ergebnisse

Die Erforschung der zellulären und molekularen Vorgänge der Odontogenese und Zahnregeneration bildet die Grundlage für eine zukünftige Nutzung dieser Mechanismen zur kontrollierten Zahnentwicklung. Aus Stammzellen generierter natürlicher Zahnersatz oder die stammzellunterstützte körpereigene Regeneration von Gewebe sind Visionen, die die Stammzellforschung für die Zahnmedizin interessant machen.

Embryonale Stammzellen wurden in der Zahnmedizin bis heute kaum untersucht. Im Gegensatz zu ihnen sind adulte Stammzellen ethisch unbedenklich. Sie haben auch das Potenzial, sich zu Zahnstrukturen zu entwickeln.

Epitheliale Stammzellen wie *apical bud cells* (HARADA ET AL. 1999, HARADA ET AL. 2002, MOROTOMI ET AL. 2005, LIN ET AL. 2009) wurden bereits in vivo und in vitro untersucht. Diese epithelialen Stammzellen können bei adulten Nagetieren extrahiert werden (HARADA ET AL. 1999, HARADA ET AL. 2002, MOROTOMI ET AL. 2005, LIN ET AL. 2009). Ihre klinische Anwendung am Menschen ist jedoch problematisch, weil tierische Spenderzellen ein erhöhtes Abstossungsrisiko durch Immunreaktionen mit sich bringen.

Die Identifizierung einer Quelle humaner adulter ektodermaler Stammzellen zur Schmelzregeneration nach Zahneruption war bis heute nicht möglich. Zur Zahnregeneration in Tierversuchen epitheliale Stammzellen aus dritten Molaren neugeborener oder junger Tiere zu gewinnen, scheint eine vielversprechende Herangehensweise zu sein (YOUNG ET AL. 2002, HONDA M. J. ET AL. 2005, HONDA M. J. ET AL. 2007b, IKEDA ET AL. 2009). Analog müssten theoretisch bei Kindern dentale ektodermale Stammzellen aus den Zahnkeimen der dritten Molaren isoliert werden. In Röntgenaufnahmen sind die Weisheitszahnanlagen zu diesem Zeitpunkt noch nicht sichtbar, weil noch keine Mineralisation stattgefunden hat. Der Versuch, dennoch bei Kindern Stammzellen operativ zu gewinnen, wäre ethisch nicht vertretbar.

Bleibt auch in Zukunft die Frage nach einer Quelle adulter epithelialer Stammzellen zur Schmelzregeneration offen, bleibt als Alternative die Anwendung konventioneller Kronen, denen der aus Stammzellen generierte rudimentäre Zahn Halt geben kann.

Verschiedene adulte mesenchymale Stammzellen wie dentale Pulpa-Stammzellen, Stammzellen humaner exfolierter Milchzähne, Stammzellen des parodontalen Ligaments, den-

tale Follikel-Stammzellen und Stammzellen der dentalen apikalen Papille wurden bereits auf ihr Potenzial, Zahnbestandteile zu bilden, hin in vivo und in vitro untersucht. Die Literaturhinweise sind in Tabelle III aufgelistet.

Dentale mesenchymale Stammzellen können durch Stammzellen anderen Ursprungs ersetzt werden (OHAZAMA ET AL. 2004, MODINO & SHARPE 2005, YEN & SHARPE 2008). Eine Anwendung nicht dentaler Stammzellen wie bei der Knochenaugmentation (SHAYESTEH ET AL. 2008, SAUERBIER ET AL. 2009) scheint vielversprechend.

Für das *tissue engineering* mit den unterschiedlichen Stammzellen werden verschiedene Trägermaterialien für Differenzierungen und Transplantationen untersucht. Das Umfeld der Stammzelle, ihre Nische, kontrolliert ihr Verhalten und stellt damit die Basis dar für ihre potenzielle Manipulation. Besonders Polymer- und Kollagenträgermaterialien eignen sich für In-vitro-Kulturen von DPSCs und PDLSCs (GEBHARDT ET AL. 2009).

Die unterschiedlichen adulten dentalen Stammzellen können zur Regeneration verschiedener Zahngewebe genutzt werden. Zur Regeneration von Dentin oder Pulpagewebe kommen DPSCs, SHEDs und SCAPs in Frage. Der Zahnhalteapparat und Zement können aus PDLSCs oder DFSCs generiert werden.

Die verschiedenen Stammzellen zeigen unterschiedliche Potenzen bei der Geweberegeneration. Im Vergleich zu DPSCs zeigen SHEDs eine höhere Proliferationsrate (MIURA ET AL. 2003). Das Potenzial von SCAPs, Dentin zu regenerieren, ist grösser als das der DPSCs (SONOYAMA ET AL. 2006). Ausserdem erwiesen sich die mesenchymalen Stammzellen der dentalen Papille als potentere Osteoblastenvorläuferzellen als DPSCs (TETÈ ET AL. 2008). DFSCs können Osteogenese und Dentinformierungen induzieren, nicht aber, im Gegensatz zu DPSCs, einen Dentin-Pulpa-Komplex bilden (MIURA ET AL. 2003, BLUTEAU ET AL. 2008).

Auch innerhalb einer Stammzellenart gibt es Unterschiede. DPSCs aus Pulpahörnern differenzieren mit ABCs zu Dentin und Zement. DPSCs aus der apikalen Pulpa sind weniger reif als die aus den Pulpahörnern und differenzieren mit ABCs zu Dentin und Schmelz (HONDA M. ET AL. 2007a, SUMITA ET AL. 2009).

Die adulten Stammzellen haben unterschiedliche Quellen. Für die Gewinnung von SCAPs und DFSCs sind impaktierte 3. Molaren nötig. Für SHEDs stellen exfoliierte Milchzähne eine

gut zugängliche Quelle dar. Nur wenige Patienten, die einen Ersatz von Zähnen wünschen, haben noch retinierte Weisheitszähne. Noch weniger Patienten besitzen noch Milchzähne zur Isolierung der SHEDs. Die Entwicklung eines Therapiekonzepts zur Regeneration von Zähnen mit DPSCs und PDLSCs hingegen könnte bei jedem Patienten Anwendung finden. Allerdings scheinen gerade diese Zellen ein geringeres dentogenes Potenzial zu haben als die Stammzellen aus den Zähnen, deren Entwicklung noch nicht abgeschlossen ist. Werden beispielsweise humane DPSCs aus Zahnkeimen in einem früheren Entwicklungsstadium extrahiert, zeigen sie eine noch höhere Proliferationsrate bei der osteogenen und odontogenen Differenzierung (TAKEDA ET AL. 2008).

Zur Gewinnung der adulten Stammzellen sind Stammzellmarker von grossem Interesse. Sie sollen in Gewebe Stammzellen identifizieren, um sie dann isolieren zu können. Verschiedene Marker wurden bereits untersucht, wobei Stro-1 ein geeigneter Stammzellmarker für mesenchymale Stammzellen zu sein scheint (ZHANG ET AL. 2005, ZHANG ET AL. 2006a, GAY ET AL. 2007, MORSCZECK ET AL. 2007, YANG X. ET AL. 2007, XU J. ET AL. 2008, YANG X. ET AL. 2008a).

Im Tiermodell gab es schon viele Erfolge bei der kontrollierten Zahnentwicklung. Mit SCAPs und PDL-Stammzellen konnten Zahnwurzeln generiert werden, die nach konventioneller Überkronung funktionstüchtig waren (SONOYAMA ET AL. 2006). Ausserdem ist es möglich, aus murinen embryonalen epithelialen und mesenchymalen Stammzellen im Tiermodell funktionstüchtige und innervierte Zähne mit Dentin, Pulpa, Alveolarknochen, Blutgefässen, parodontalem Ligament und auch Schmelz zu entwickeln (IKEDA ET AL. 2009). In Zukunft könnte dieses Verfahren auch auf den Menschen übertragen werden.

Eine minimalinvasive Gewinnung geeigneter Stammzellen, ihre Proliferierung und Differenzierung in vitro, Kombination und differenzierte Weiterentwicklung zu einem Zahn in vivo am Menschen könnten in Zukunft möglich sein.

Für die Zahnmedizin sind die Stammzellbiologie und das *tissue engineering* von grossem Interesse. Verschiedene In-vivo- und In-vitro-Studien lassen auf eine zukünftige Anwendung am Menschen hoffen. Vor einer möglichen Züchtung ganzer Zähne als natürlichen autologen Zahnersatz besteht jedoch noch erheblicher Forschungsbedarf.

Literaturverzeichnis siehe englischen Text, Seite 870.