

C. Morsczeck¹, M. Gosau¹

Stammzellen in der oralen Regeneration

Stem cells for oral regeneration



C. Morsczeck

Stammzellen wurden bereits aus embryonalen und somatischen Geweben isoliert. Viele populärwissenschaftliche Veröffentlichungen haben große Erwartungen geweckt, dass bereits in näherer Zukunft regenerative Therapien möglich sind. Sie lassen aber den Leser über den wirklichen Stand der Forschung häufig im Unklaren. Um den aktuellen Stand der Forschung zusammenzufassen, konzentriert sich dieser Artikel auf wenige, wichtige Aspekte der Stammzellforschung für die orale Regeneration. Zunächst werden die verschiedenen Stammzelltypen allgemein vorgestellt, bevor anschließend auf mögliche Strategien für einen stammzellbasierten biologischen Zahnersatz und auf die Frage eingegangen wird, was man in Zukunft von dentalen Stammzellen in der Zahnmedizin erwarten kann. (Dtsch Zahnärztl Z 2013; 68: 348–352)

Schlüsselwörter: dentale Stammzellen; embryonale Stammzellen; induzierte pluripotente Stammzellen (iPS); Tissue Engineering; Parodontitis; Implantologie

Stem cells have been isolated from several tissue sources. In recent years, many popular scientific publications have given great hope that regenerative therapies are possible in the near future, but leave readers unclear about the actual state of the art. Some of the most important technical issues about stem cell research for oral regeneration are summarized in this short review. The article focuses on general qualities of different types of stem cells and moreover on different strategies for stem cell made biological dentures and on therapeutic potentials of dental stem cells for dentistry.

Keywords: dental stem cells; embryonic stem cells; induced pluripotent stem cells (iPS); tissue engineering; periodontitis, implantology

¹ Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Uniklinik Regensburg
Peer-reviewed article: eingereicht: 09.01.2013, revidierte Fassung akzeptiert: 12.03.2013
DOI 10.3238/dzz.2013.0348-0352

Was sind eigentlich Stammzellen?

Stammzellen können aus embryonalen und somatischen (adulten) Geweben isoliert werden [29]. Beide Stammzelltypen lassen sich durch 2 Eigenschaften von anderen Zellen unterscheiden, die hier kurz beschrieben werden sollen.

Stammzellen haben die Selbsterneuerung als erste wichtige Eigenschaft. Hierbei ist die Fähigkeit gemeint, auch nach zahlreichen Zellteilungen einen undifferenzierten Zustand beizubehalten, so dass Stammzellen potenziell unsterblich sind [25]. Sie können dies sowohl durch eine asymmetrische Zellteilung, wobei eine neue Stammzelle als auch eine bereits differenzierte Zelle entsteht (s.u.), als auch nach einer symmetrischen Teilung erreichen, wobei hier 2 neue identische Stammzellen entstehen [25]. Die Anzahl der Stammzellen nimmt nach einer symmetrischen Zellteilung zu. Auf der anderen Seite ist auch eine symmetrische Zellteilung möglich bei der nur 2 differenzierte Zellen entstehen, die keine Stammzellen mehr sind [20]. Hier nimmt die Anzahl der Stammzellen im Gewebe ab. Allerdings geht man davon aus, dass symmetrische Zellteilungen bei Stammzellen im adulten Gewebe eher selten sind und die Anzahl der Stammzellen konstant bleibt. Dagegen kann man in der Zellkultur embryonale Stammzellen vermehren, wobei hauptsächlich eine symmetrische Zellteilung stattfindet. Mit adulten Stammzellen ist dies in der Zellkultur nicht möglich, wodurch die Anzahl der Stammzellen auf die Zahl im somatischen Gewebe beschränkt bleibt. Dies bedeutet auch ein eingeschränkteres Potenzial für klinische Applikationen. Ein weiteres Problem der asymmetrischen Zellteilung von adulten Stammzellen in der Zellkultur ist, dass neben einer Stammzelle auch eine weitere Zelle entsteht, die keine Stammzelle mehr ist, sondern bei der schon eine Differenzierung induziert wurde. Diese Zellen besitzen nur ein eingeschränktes Differenzierungspotenzial und nach einigen Passagen ist die Anzahl von diesen Zellen gegenüber der Anzahl der undifferenzierten Stammzellen in der Zellkultur erhöht, wodurch diese für eine Therapie unbrauchbar wird. Man nimmt an, dass unterschiedliche Faktoren diesen Prozess steuern können, wobei Wach-

tumsfaktoren eine große Rolle spielen [23]. Eine optimale Methode für die Kultivierung von Stammzellen zu finden, ist ein großes Problem der Stammzellbiologie.

Die zweite wichtige Eigenschaft – das Differenzierungspotenzial – ist die eigentlich klinisch relevante Funktion von Stammzellen. Hier kann man zwischen den pluripotenten embryonalen Stammzellen (ES), die in alle Körperzellen differenzieren und multipotenten somatischen Stammzellen unterscheiden, die nur ein eingeschränktes Differenzierungspotenzial besitzen [29]. Stammzellen z.B. aus der dentalen Pulpa (s.u.) [7], sind multipotent, d.h. sie können in viele unterschiedliche Gewebzellen, z.B. Nervenzellen, differenziert werden [1], aber sie differenzieren am besten in Zellen ihres eigenen Ausgangsgewebes. Am Beispiel der dentalen Stammzellen aus der Pulpa in Odontoblasten und dentale Pulpazellen [7].

Die ES sind dagegen die „Alleskönner“ und sollten damit die geeigneten Zellen für die Klinik sein. Die Gewinnung der ES aus dafür hergestellten Embryonen ist allerdings ein sehr großes ethisches Problem, da hierfür die Tötung ungeborenen menschlichen Lebens in Kauf genommen wird. Ebenfalls ist auch die Differenzierung in funktionelle Körperzellen ein anspruchsvolles technisches Problem, [18]. Deshalb wird in den letzten Jahren eine ganz neue Klasse von Stammzellen für den klinischen Einsatz favorisiert: Die induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS) [32, 35]. Diese Zellen sind ES in vielen Eigenschaften ähnlich und scheinen das Problem der Gewinnung von pluripotenten Stammzellen endgültig gelöst zu haben [14, 37]. Ein maßgeblicher Erfinder der iPS, der japanische Stammzellforscher *Yamanaka*, hat dafür nicht unerwartet kürzlich den Nobelpreis erhalten (www.noble.org). Die iPS können aus allen Zelltypen gewonnen werden, so auch aus dentalen Zellen, z.B. SCAP [36]. Auch wenn es mittlerweile sehr viele Wege gibt iPS zu generieren, ist die effizienteste Art aktuell immer noch eine gentechnische Methode [33]. Hierbei wird jedoch das Erbgut der Zellen dauerhaft verändert, was man in Bezug auf ihre therapeutische Verwendung kritisch sehen muss. Es gibt aber auch Methoden, die für die Gewinnung der iPS die somatischen Zellen nur transient, d.h.

nur zu einer bestimmten zeitlichen Periode der Zellkultur, verändern. Allerdings ist die Effizienz dieser Methoden noch sehr gering [36, 37]. Ebenfalls scheint die Quelle für die iPS selber eine große Bedeutung für eine erfolgreiche Reprogrammierung zu haben. Hier sind insbesondere dentale Stammzellen eine exzellente Quelle [36]. Ein weiteres Problem ist, dass iPS und ES in vielen Eigenschaften ähnlich sind, aber sie sind nicht identisch [12]. Es scheint, dass die reprogrammierten Zellen noch einen Teil ihrer ursprünglichen Programmierung behalten haben. Hierdurch ist das Differenzierungspotenzial von iPS, die von unterschiedlichen somatischen Zelltypen generiert wurden, nicht immer identisch, d.h. z.B. eine Differenzierung von 2 iPS Linien aus verschiedenen Geweben in funktionelle Blutzellen kann u.U. nicht gleich vollständig sein [12, 13]. Diese Unterschiede im Differenzierungspotenzial haben jedoch eine große Bedeutung für eine therapeutische Verwendung von iPS; d.h., obwohl prinzipiell alle iPS pluripotent sind, werden sich nicht immer die gleichen therapeutischen Erfolge erzielen lassen. Was das für eine Verwendung in der Zahnmedizin bedeuten könnte, ist noch unklar. Hier sind noch weitere Untersuchungen in der Grundlagenforschung notwendig. Wir werden in den nächsten Jahren sehen, wie die Entwicklung weitergeht und inwieweit auch in der Zahnmedizin die iPS verwendet werden können. Es ist aber naheliegend, dass gerade diese Zellen eine große Bedeutung haben werden, da diese aus allen Patientenzellen gewonnen und in alle Körperzellen differenziert werden können.

Kann es in Zukunft einen biologischen Zahnersatz geben?

Die Züchtung eines biologischen Zahnersatzes ist ein langgehegter Wunsch vieler Zahnmediziner. Um einen Zahn zu züchten, muss man unter Laborbedingungen den gesamten Ablauf der Zahnentwicklung rekapitulieren. Hierfür sind Zahnkeimzellen notwendig, die man schon lange aus entwicklungsbiologisch frühen Formen des Zahnkeims, z.B. aus Mäusen, isolieren kann [10]. Bei den Zahnkeimzellen kam man 2 Arten von Zelltypen unterscheiden: 1. die dentalen Epithelzellen und 2. die Zellen des



Abbildung 1 Stand der Entwicklung von stammzellbasierten Therapien (Stand November 2012).

Figure 1 State of the art (November 2012).

(Abb. 1: C. Morszeck)

dentalen Mesoderms. Durch Interaktionen zwischen diesen beiden Zelltypen entstehen alle Zahnkeimgewebe der einzelnen Entwicklungsstadien, die einen funktionellen Zahn mit seinen verschiedenen Hartgeweben bilden [15, 31]. Man versteht die genauen Prozesse bislang nicht hinreichend, aber sicher ist, dass hier viele Wachstumsfaktoren z.B. BMPs (*bone morphogenetic proteins*) eine große Rolle spielen, die die Differenzierung der Zahnkeimzellen regulieren [31]. Ein exaktes Verständnis der Zahnentwicklung ist allerdings für die Züchtung auch nicht notwendig, da die Zahnkeimzellen alle wichtigen Informationen für die Keimbildung enthalten. Es war daher eher ein technisches Problem (s.u.), um z.B. durch Kultivierung der beiden dentalen Zelltypen einen Zahnkeim zu züchten.

Ein Pionier auf diesem Gebiet ist der japanische Entwicklungsbiologe *Takashi Tsuji*, der in einem Mausmodell an der Züchtung von Zähnen gearbeitet hat. Mittlerweile kann *Tsuji*'s Gruppe den entwicklungsbiologischen Prozess der Zahnentwicklung im Labor mit dentalen mesodermalen Zellen und dentalen Epithelzellen in einem speziellen Bioreaktor bis zur Bildung eines Zahnkeims mit allen in der Histologie erkennbaren Geweben nachvollziehen [28]. Er war ebenfalls in der Lage, diesen Zahnkeim anschließend in ein Tier, z.B. in eine Alveole eines extrahierten Zahns, zu transplantieren. Dieser Zahnkeim entwickelte sich zu einem vollständigen biologischen Zahn, der mit Nervenfasern und Blutgefäßen versorgt war [10]. Hiermit war der Beweis erbracht, dass man einen

biologischen Zahn mithilfe undifferenzierter Zellen züchten kann. Allerdings war die Funktionsfähigkeit des gezüchteten biologischen Zahns mit dem zuvor extrahierten Zahn des Wirtstiers nicht vergleichbar [10]. Eine Übertragbarkeit auf einen Menschen ist ebenfalls fraglich, weil z.B. die Züchtung eines Zahnkeims mit menschlichen Zellen z.B. mit iPS technisch bislang (noch) nicht möglich ist. Darüber hinaus überschreitet die Zeit für die biologische Reifung eines menschlichen Zahns die Zeit für die Bildung eines Mäusezahns und auch der Zahndurchbruch ist für den Patienten schmerzhaft. Um hier Abhilfe zu schaffen, könnte ein fertiger Zahn schon vorher in einem Tier gezüchtet werden, um diesen später einem Patienten einzusetzen. Hier kann z.B. durch eine eingebrachte Apparatur die Größe und Form des Zahns gesteuert werden, was eine bessere Qualität des Transplantats vor dem Einsatz in den Patienten ermöglicht. Prof. *Tsuji* hat ebenfalls hierfür bereits Versuche im Mausmodell erfolgreich durchgeführt, die einen weiteren Schritt in Richtung eines biologischen Zahnersatzes bedeuten [22]. Hierbei hat er in einem Bioreaktor einen Zahnkeim gezüchtet, der anschließend in die subrenale Kapsel einer Maus transplantiert wurde. In diesem Tier wuchs ein vollständiger biologischer Zahn heran, der anschließend erfolgreich in die Alveole eines Kiefers einer anderen Maus transplantiert werden konnte. Der Zahn war dem extrahierten Zahn deutlich ähnlicher als nach einer Transplantation eines gezüchteten Zahnkeims und die Zahngröße ließ sich ebenfalls gezielt

verändern. *Tsuji* ist der Ansicht, dass nicht eine Stammzelltransplantation zu einer erfolgreichen Therapie führen wird, sondern die Züchtung des Zahns muss zuvor in einem Tier erfolgen [22]. Der Zahnarzt braucht dann nur noch, wie bei einer klassischen Organtransplantation, den funktionellen Zahn in den Patienten „transplantieren“. Dass dies prinzipiell möglich ist, konnte von *Tsuji* mit dieser beschriebenen Studie gezeigt werden.

Was kann man von dentalen Stammzellen erwarten?

Humane dentale Stammzellen wurden in den letzten Jahren aus dem dentalen Mesoderm isoliert. Unter diesen Stammzellen befinden sich auch solche, die aus Zahnkeimgeweben impaktierter Weisheitszähne stammen. Bei diesen Geweben handelt es sich um den dentalen Follikel (dental follicle cells, DFCs) und um die dentale apikale Papille (stem cells from the human dental apical papilla, SCAP). Des Weiteren lassen sich Stammzellen aus der Zahnpulpa von Milchzähnen (stem cells from human exfoliated deciduous, SHED), permanenten Zähnen (dental pulp stem cells, DPSCs) und aus dem parodontalem Ligament (periodontal ligament stem cells, PDLSCs) isolieren [16]. Die Entdecker dentaler Stammzellen sind *Songtao Shi* und *Stanley Gronthos* [7]. Diese Stammzellbiologen haben mit einer einfachen Methode, die Jahrzehnte vorher schon der russische Osteologe *Alexander Friedenstein* für die Isolierung von stromalen osteogenen Knochenmarkzellen (bone marrow stromal cells, BMSCs) verwendet hat, Stammzellen aus dentalen Geweben isoliert [5]. Hierfür werden enzymatisch Zellen aus Geweben vereinzelte, und als plastikadhärente und koloniebildende Zellen werden die undifferenzierten Zellen angereichert. Dentale Stammzellen wurden erstmals aus der dentalen Pulpa (DPSCs) extrahierter Weisheitszähne isoliert [7].

Ein gutes Beispiel dafür, was man von dentalen Stammzellen für die Zahnmedizin in der Zukunft erwarten kann, sind SCAP [26]. *Songtao Shi* und Kollegen waren vor einigen Jahren in der Lage aus der dentalen apikalen Papille Stammzellen (SCAP) mit der oben beschriebenen Methode zu isolieren. Die dentale apika-

le Papille ist ein kissenartiges Gewebe, das sich bei impaktierten Weisheitszähnen apikal der unreifen Zahnwurzel befindet. Sie unterscheidet sich histologisch von der Zahnpulpa (-papille) und ist von dieser durch eine schmale, vielkernige Zone getrennt [16]. Als genuine Vorläuferzellen der Zahnpulpa bilden SCAP typische Strukturen des Dentin/Pulpa-Komplexes unter In-vivo-Bedingungen (subkutane Kultivierung der Zellen auf einem Trägermaterial in einer immunsupprimierten Maus) [26, 27]. Man weiß heute auch, dass die Zellen der apikalen Papille für die Entwicklung der Zahnwurzel essenziell sind, so verhindert z.B. eine Entfernung dieses Gewebes bei einem Zahn während der Zahnwurzelbildung die weitere Entwicklung der Zahnwurzel [26]. SCAP haben ein großes Potenzial für die regenerative Zahnmedizin, und sie unterscheiden sich auch von den Stammzellen der Zahnpulpa [2, 6]. Mit SCAP aus Schweinen konnte man einen künstlichen Zahnhalteapparat bilden, der stabil genug war, um eine künstliche Zahnkrone vergleichbar mit einem Implantat zu halten [27]. Die mechanische Stabilität der Zahnwurzel war zwar etwas geringer als die eines normalen Zahns, jedoch deutlich stabiler als eine nachgeformte Zahnwurzel, die ohne Zellen ausschließlich mit einem Knochenersatzmaterial gebildet wurde. Diese Studie [27] verdeutlicht, dass man eine Zahnwurzel mit SCAP regenerieren bzw. einen künstlichen Zahnhalteapparat bilden kann. Ein ähnliches Potenzial haben auch DFCs, die aus dem dentalen Follikel von extrahierten Weisheitszähnen isoliert werden können [9, 19]. Diese Zellen könnten sich auch für eine Regeneration nach einer bakteriell verursachten Degeneration des Parodonts (Parodontitis) eignen.

Parodontitis gehört zu den großen Volkskrankheiten. So ist es für jede Gesellschaft von größtem Interesse neue Therapien zu entwickeln, um diese

Krankheit zu behandeln. In den letzten Jahren gab es bereits erfolgreiche Tierversuche, dentale Stammzellen für Therapien der Parodontitis anzuwenden [24]. Hier kamen u.a. PDL Stammzellen zum Einsatz, mit denen in vitro membranöse Strukturen gebildet werden können [30]. Diese Bindegewebestruktur besitzt eine große Ähnlichkeit mit dem PDL und in Kombination mit einem klinisch erprobten Knochenersatzmaterial war man in der Lage, einen durch Parodontitis stark degenerierten Zahnhalteapparat fast vollständig zu regenerieren. In den Versuchen mit Hunden waren die stammzellbasierten Therapien den konventionellen Therapien weit überlegen, insbesondere wenn man die strukturelle Regeneration des Zahnhalteapparates, der eine komplexe Struktur aus Hartgewebe und Bindegewebe besitzt, vergleicht [30]. Auch eine bereits mit PDL Progenitorzellen an Patienten durchgeführte Pilotstudie taiwanesischer Zahnärzte zeigt, dass eine zelluläre Therapie erfolgreich bei Parodontitis über einen längeren Zeitraum angewendet werden kann [4]. Wir können deshalb von der eingeleiteten klinischen Studie der Militäruniversität in Xi'an (China) einiges erwarten. Ein Erfolg würde zukünftige Therapien revolutionieren.

Ebenso wie für die Regeneration der Parodontitis wird eine Verwendung von Stammzellen für neuartige Therapieoptionen in der Endodontie diskutiert. Auch hier gibt es interessante vorklinische Studien. So haben z.B. Tierversuche mit Hunden eine erfolgreiche Verwendung von DPSCs oder SHED nahegelegt [21]. Wir dürfen hier auch auf Arbeiten mit anderen Stammzellen (DFCs) verweisen, die sich mit dieser Thematik intensiv beschäftigt haben [8].

Auch der Aufbau von Kieferknochen war in den letzten Jahren im Visier der somatischen Stammzellbiologie [9]. Hier ist bereits kürzlich eine klinische Studie der Firma Aastrom mit einer Po-

pulation von nicht-dentalen Stammzellen durchgeführt worden, die eine durchaus signifikante Verbesserung der Einheilung von Implantaten in den Kieferknochen nahelegen [11]. Wir werden sehen, inwieweit sich eine Verwendung dieser Stammzellen für die Patienten in Zukunft bezahlt machen wird.

Wo stehen wir heute?

Wo stehen wir nun? Auch wenn viele Übersichtsartikel, u.a. [3, 9, 17, 34], sich in den letzten Jahren mit dieser Thematik beschäftigt haben, ist anzunehmen, dass nicht alle durchgeführten Studien publiziert sind. Abbildung 1 bildet aber den wahrscheinlichen aktuellen Stand der Forschung ab. Insgesamt sind einige Therapieoptionen bis zur klinischen Forschung fortgeschritten, jedoch wird es noch Jahre dauern, bevor eine zelluläre Therapie in die Praxis kommen wird. Die Stammzelltherapie ist eher der Silberstreif am Horizont als eine aktuelle Option für die zahnärztliche Praxis. Wir dürfen aber nicht vergessen, dass die dentale Stammzellbiologie für die zahnmedizinische Grundlagenforschung eine große Bedeutung besitzt und ein erster Durchbruch einer stammzellbasierten Therapie die Zahnmedizin grundlegend verändern wird. **DZZ**

Interessenskonflikt: Die Autoren erklären, dass kein Interessenskonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Korrespondenzadresse

PD Dr. rer. nat. Christian Morsczeck
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-
und Gesichtschirurgie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauss-Allee 11
D-93053 Regensburg
christian.morsczeck@ukr.de

Literatur

1. Arthur A, G Rychkov, S Shi: Adult human dental pulp stem cells differentiate toward functionally active neurons under appropriate environmental cues. *Stem Cells* 2008;26:1787-1795
2. Bakopoulou A, G Leyhausen, J Volk et al.: Comparative analysis of in vitro osteo/odontogenic differentiation potential of human dental pulp stem cells (DPSCs) and stem cells from the apical papilla (SCAP). *Arch Oral Biol* 2011;56:709-721
3. Estrela C, AHG de Alencar, GT Kitten et al.: Mesenchymal stem cells in the dental tissues: perspectives for tissue

- regeneration. *Braz Dent J* 2011;22: 91–98
4. Feng F, Akiyama K, Liu Y et al.: Utility of PDL progenitors for in vivo tissue regeneration: a report of 3 cases. *Oral Dis* 2010;16:20–28
 5. Friedenstein A; Kuralesova AI: Osteogenic precursor cells of bone marrow in radiation chimeras. *Transplantation* 1971;12:99–108
 6. Gosau M, W Götz, O Felthaus et al.: Comparison of the differentiation potential of neural crest derived progenitor cells from apical papilla (dNC-PCs) and stem cells from exfoliated deciduous teeth (SHED) into mineralizing cells. *Arch Oral Biol* 2013;58:699–706
 7. Gronthos S, Mankani M, Brahimi J et al.: Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:13625–13630
 8. Guo W, He Y, Zhang X et al.: The use of dentin matrix scaffold and dental follicle cells for dentin regeneration. *Biomaterials* 2009;30:6708–6723
 9. Honda MJ, Imaizumi M, Tsuchiya S et al.: Dental follicle stem cells and tissue engineering. *J Oral Sci* 2010;52: 541–552
 10. Ikeda E, Morita R, Nakao K et al.: Fully functional bioengineered tooth replacement as an organ replacement therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106:13475–13480
 11. Kaigler D, Pagni G, Park CH et al.: Stem cell therapy for craniofacial bone regeneration: a randomized, controlled, feasibility trial. *Cell Transplant*. 2012 in press
 12. Kim K, Zhao R, Doi A et al.: Donor cell type can influence the epigenome and differentiation potential of human induced pluripotent stem cells. *Nat Biotechnol* 2011;29:1117–1119
 13. Kim K, Doi A, Wen B et al.: Epigenetic memory in induced pluripotent stem cells. *Nature* 2010;467:285–290
 14. Lewitzky M, Yamanaka S: Reprogramming somatic cells towards pluripotency by defined factors. *Curr Opin Biotechnol* 2007;18:467–473
 15. Modino SA, Sharpe PT: Tissue engineering of teeth using adult stem cells. *Arch Oral Biol* 2005;50:255–258
 16. Morszeck C, Shi S, Huang G: Stem/progenitor cells of dental and gingival tissue origin; in *Stem cells in craniofacial development, regeneration and repair 2013*, chapter 15, p 313–331 electronic version (editors: Huang; Thesleff) (Wiley-Blackwell John Wiley & Sons, first edition)
 17. Morszeck C, B Frerich, O Driemel: Dental stem cell patents. *Recent Pat DNA Gene Seq* 2009;3:39–43
 18. Morszeck C, Reichert TE, Vollner F et al.: Stand der humanen dentalen Stammzellforschung. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2007;11:259–266
 19. Morszeck C, Gotz W, Schierholz J et al.: Isolation of precursor cells (PCs) from human dental follicle of wisdom teeth. *Matrix Biol* 2005;24:155–165
 20. Muschler GF, Midura RJ, Nakamoto C: Practical modeling concepts for connective tissue stem cell and progenitor compartment kinetics. *J Biomed Biotechnol* 2003;2003:170–193
 21. Nakashima M, Iohara K: Regeneration of dental pulp by stem cells. *Adv Dent Res* 2011;23:313–319
 22. Oshima M, Mizuno M, Imamura A et al.: Functional tooth regeneration using a bioengineered tooth unit as a mature organ replacement regenerative therapy. *PLoS ONE* 2011;6: e21531
 23. Satija NK, Gurudutta GU, Sharma S et al.: Mesenchymal stem cells: molecular targets for tissue engineering. *stem cells and development* 2007;16:7–24
 24. Seo B-M, Miura M, Gronthos S et al.: Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet* 2004;364:149–155
 25. Sherley JL: Asymmetric cell kinetics genes: the key to expansion of adult stem cells in culture. *ScientificWorldJournal* 2002;2:1906–1921
 26. Sonoyama W, Liu Y, Yamaza T et al.: Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: a pilot study. *J Endod* 2008;34:166–171
 27. Sonoyama W, Y Liu, D Fang et al.: Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine. *PLoS ONE* 2006;1:e79
 28. Takahashi C, Yoshida H, Komine A et al.: Newly established cell lines from mouse oral epithelium regenerate teeth when combined with dental mesenchyme. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2010;46:457–468
 29. Terskikh AV, Bryant PJ, Schwartz PH: Mammalian stem cells. *Pediatr Res* 2006;59:13R–20R
 30. Tsumanuma Y, Iwata T, Washio K et al.: Comparison of different tissue-derived stem cell sheets for periodontal regeneration in a canine 1-wall defect model. *Biomaterials* 2011;32:5819–5825
 31. Tucker A, Sharpe P: The cutting-edge of mammalian development; how the embryo makes teeth. *Nat Rev Genet* 2004;5:499–508
 32. Ulmer FL, A Winkel, P Kohorst et al.: Stem cells prospects in dentistry. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2010; 120:860–883
 33. Yamanaka S: Induced pluripotent stem cells: past, present, and future. *Cell Stem Cell* 2012;10:678–684
 34. Yamanaka S: Pluripotency and nuclear reprogramming. *PhilosTransRSocLond B BiolSci* 2008;363:2079–2087
 35. Yu J, MA Vodyanik, K Smuga-Otto et al.: Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 2007;318:1917–1920
 36. Zhou H, S Wu, JY Joo et al.: Generation of induced pluripotent stem cells using recombinant proteins. *Cell Stem Cell* 2009;4:381–384
 37. Zou XY, Yang HY, Yu Z et al.: Establishment of transgene-free induced pluripotent stem cells reprogrammed from human stem cells of apical papilla for neural differentiation. *Stem Cell Res Ther* 2012;3:43 test