



G. Lauer

Regenerative Medizin in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde „Hopes and Hypes“

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

Regeneration beginnt mit der Schöpfungsgeschichte. Adam wurde aus Erde und Eva aus Adams Rippe geformt. Im Mittelalter soll *Paracelsus* durch Alchemie den Homunkulus erschaffen haben und *Goethe* verknüpfte dieses Motiv in *Faust II* mit der Idee von erfolgreicher Naturwissenschaft. Im 18ten Jahrhundert ist die homologe Zahntransplantation bereits eine Form Regenerativer Zahnmedizin; *J. Hunter* legte hierfür in Tierversuchen die wissenschaftliche Basis. Aus heutiger Sicht stellen die Hauttransplantation und die Kultivierung von Zellen Meilensteine dar. Um 1900 dienten kleine Hautstückchen als Transplantate, aber auch als Explantate für die Anzucht von Epithelzellen. Weiterentwicklungen führten zur Kultivierung großer Hautgewebestücke, die erstmals 1981 in Boston bei Verbrennungspatienten transplantiert wurden.

Bereits 1954 hatte die erste Nierentransplantation bei einiigen Zwillingen durch *J. Murray* stattgefunden. Die homologe Organtransplantation wurde durch das immunologische Screening nach Entdeckung der Histokompatibilitätsantigene ermöglicht. 1967 führte *Christiaan Barnard* die erste Herztransplantation in Kapstadt durch. Die Transplantation von Knochenmarkstammzellen begann 1968 und legte einen Grundstein für die Regenerative Medizin.

Ende der 80er Jahre wurde Tissue Engineering (TE) definiert als Nutzung von Prinzipien und Methoden der Ingenieurs- und Lebenswissenschaften, um Struktur- und Funktionsbeziehungen in Geweben zu verstehen, um daraus biologisch funktionellen Gewebeersatz zu entwickeln. TE verwendet Biomaterialien, Wachstumsfaktoren und Zellen und je nach Zelltyp sind verschiedene Gewebe theoretisch herstellbar. Neben den ca. 200 unterschiedlichen Zellarten des menschlichen Organismus kommen weiterhin auch Vorläuferzellen und Stammzellen in Betracht. Als Stammzellen werden allgemein Körperzellen bezeichnet, die in der Lage sind Tochterzellen zu generieren, die entweder selbst Stammzeleigenschaften besitzen, oder je nach Art der Stammzelle und ihrer Beeinflussung das Potential haben, sich in jegliches Gewebe (embryonale Stammzellen, very small embryonic like stem cells, induced pluripotent stem cells) [4] oder in bestimmte festgelegte Gewebetypen (adulte Stammzellen) zu entwickeln.

Seit den 90er Jahren hat sich die Regenerative Medizin als Überbegriff für all diese Ansätze und Methoden etabliert. Sie zielt auf Heilung verschiedener Erkrankungen durch die Wiederherstellung funktionsgestörter Zellen, Gewebe und Organe ab sowohl durch biologischen Ersatz (Zelltherapie, TE) als auch durch Anregung körpereigener Regeneration. Zur Behandlung von Leukämien und Lymphomen wird die Stammzelltransplantation schon seit 40 Jahren erfolgreich eingesetzt. Regenerative Medizin umfasst auch die Gentherapie, die Reparatur defekter Erbinformationen. Das Klonen eines Säugetieres – weltbekannt ist das Klonschaf Dolly – war ein weiterer Meilenstein Regenerativer Medizin. Durch den Transfer des Zellkerns zu einem spezifischen Entwicklungsstadium in ein unbefruchtetes Ei ohne eigenen Zellkern ist es möglich, ein komplettes Lebewesen mit einer definierten Gen-Information zu schaffen.

Aufgrund all dieser Fortschritte hatten sich seit Mitte der 90er Jahre kleine Firmen, Spin-offs von Universitäten und Unternehmen, entwickelt, die Biotechnologie- und Tissue Engineering-Produkte herstellten und vertrieben. Die Euphorie führte soweit, dass zu Anfang dieses Jahrtausends der Beruf des „Tissue Engineers“ als einer der zehn heißesten Jobs für die nächsten 25 Jahre im Time Magazine prophezeit wurde. Rasch zeigte sich, dass die (übertriebenen) Erwartungen (Hype) an diese Gewebeprodukte nicht erfüllt werden konnten. Sie waren vom Preis her keine Alternative zu den bisherigen Verfahren, außerdem waren die Produkte/Verfahren zell- und molekularbiologisch unausgereift und nicht passend für den Markt. Heute weiß man auch, dass diese Firmen in der Anfangszeit nur Ausgaben generierten und erst seit zwei Jahren auch nennenswerte Einnahmen verbuchen [2]. Eine Ernüchterung machte sich breit und zwei wichtige Fragen stellen sich für die Regenerative Medizin:

Welchen Einfluss hat Regenerative Medizin und Tissue Engineering auf die Zahnheilkunde bereits jetzt und in Zukunft?

Welche oralen Gewebe lassen sich mittels regenerativen Ansätzen und Tissue Engineering wieder herstellen?

Die Antwort auf die erste Frage wird mit dem Fortschritt in der Forschung laufend neu formuliert; auf Dauer wird die Regenerative Medizin aber auch die Zahnmedizin revolutionieren.

In der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde gibt es verschiedene Bereiche, in denen Regenerative Medizin an oralen Geweben wie Parodont, Knochen, Knorpel, Mundschleimhaut und Zahn erforscht bzw. bereits angewendet wird.

Regenerative Verfahren werden in der Parodontologie z. B. als Guided Tissue Regeneration bereits seit Ende der 1980er Jahre durch spezielle chirurgische Techniken mit Membranen, Knochenersatzmaterialien und Wachstumsfaktoren verfolgt. Die Züchtung von parodontalen Fibroblasten ist möglich, aber nur Faktoren wie Amelogenin oder Faktormischungen wie Platelet Rich Plasma (PRP) sind im klinischen Fokus.

Das Beispiel PRP illustriert darüber hinaus gut übertriebene Erwartungen (Hype) an die Regenerative Medizin. In den 90er Jahren stand PRP für die Steigerung der Knochenneubildung und es wurde eine einfache Technik propagiert, dass jeder Zahnarzt selbst PRP herstellen kann. Systematische wissenschaftliche Aufarbeitung zeigte aber keine Evidenz, dass PRP die Knochenbildung z. B. beim Sinuslift steigert [3]. PRP enthält aber viele Wachstumsfaktoren, die u. a. Stammzellendifferenzierung und Zellinteraktion beeinflussen, dabei spielen für die Wirkung Faktor-Konzentrationen und Applikationszeitpunkte eine entscheidende Rolle. Deshalb ist Wissen aus Entwicklungs- und Zellbiologie notwendig, um das komplexe Zusammenspiel der Zellen untereinander zu verstehen, damit sich neues Gewebe bildet.

Neben dem Knorpel-TE für Gelenke ist das Knochen TE in der Wirksamkeit von verschiedenen Arbeitsgruppen beschrieben. Im Vergleich zur autogenen Spongiosa zeigt TE Knochen in Zysten und – bei Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten – in Kieferspaltens sogar eine bessere Verknöcherung mit spontanem Zahndurchbruch. Bei anderer Defektgeometrie, ohne knöcherne Wände, z. B. beim Sinuslift, spielt aber die Eigenschaft der Trägermatrix, insbesondere eine längere Standzeit offensichtlich eine wichtige Rolle, um Knochen zu generieren, der dentale Implantate trägt. Bei kleinen Knochendefekten, wo Vaskularisierung keine entscheidende Rolle spielt, funktioniert also dieses Prinzip der Regeneration.

Von der Transplantation kultivierter Keratinozyten beim Verbrennungspatienten dauerte es fast zehn Jahre bis zur Anwendung gezüchteter Mundschleimhaut in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. Ein TE-Produkt wurde durch Züchtung von Gingivakeratinozyten ohne Mäusefeederzellen in autogenem Serum und auf Kollagenmembran entwickelt. Es war aber nur von 2001 bis 2003 auf dem Markt. Mögliche Ursachen hierfür sind: 1) der Preis – ein Mukotom kostet soviel wie die Gewebetransplantate für einen Patient – 2) Es wird keine bessere Gewebequalität an der Empfängerstelle erreicht, verglichen mit der Übertragung von Gaumenschleimhaut, da die Bindegewebematrix fehlt. Für das Produkt fehlt die Innovationshöhe im Vergleich zur vorhandenen Technik, um langfristig konkurrenzfähig zu sein. Wesentliche zellbiologische und materialwissenschaftliche Entwicklungen sind hier noch notwendig, um z. B. eine entsprechende Matrix zu schaffen.

Bei der Zahnregeneration werden zwei Ansätze verfolgt: Ähnlich der embryologischen Zahnentwicklung wird die

Züchtung eines Zahnes durch Kombination potenter Vorläuferzellen *in vitro* oder *in vivo* komplett bewerkstelligt. Dieses Vorgehen der Regenerativen Medizin wird wissenschaftlich als einfaches Beispiel der Organogenese verstanden. Andererseits ist im Sinne des Tissue Engineering die Besiedelung eines zahnähnlichen Scaffold mit differenzierten Zellen möglich, die dann Schmelz und Dentin in das Scaffolds hinein ablagern.

Wo führt die Zukunft hin? Welche Hoffnung gibt es?

In einer Umfrage unter Experten der Regenerativen Medizin [1] wurden u. a. folgende Entwicklungsfelder identifiziert: Angiogenese, Stammzellen, Molekularbiologie, Zellgewinnung, Verständigung und Interaktion bezüglich der klinischen Umsetzung und verstärkte Funktionalität von Biomaterialien. Um diese Herausforderungen anzunehmen, ist die optimale Verzahnung zwischen Grundlagenwissenschaften (Entwicklungs-, Zell- und Molekularbiologie, Materialwissenschaften) und Klinik notwendig. Der im Oktober gegründete Transdisziplinäre Arbeitskreis Regenerative Medizin (TAKRegMed) soll wie auch die Forschungszentren für Regenerative Medizin die Kommunikation zwischen den verschiedenen Forschungsbereichen fördern und damit die Translationale Forschung, den Schlüssel zum Erfolg der Regenerativen Medizin. Darüber hinaus wird der TAKRegMed speziell den Austausch zwischen den Fachdisziplinen innerhalb der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde stärken. Nur so wird es gelingen, dass Regenerative Medizin kein Reklameversprechen wird, sondern sich hoffnungsvolle fundierte Therapieansätze entwickeln, die unseren Patienten zugute kommen. DZZ



Prof. Dr. Dr. Günter Lauer, Dresden
Vorsitzender des Transdisziplinären
Arbeitskreises Regenerative Medizin



Literatur:

1. Johnson PC, Mikos AG, Fisher JP, Jansen JA: Strategic directions in tissue engineering. *Tissue Eng.* 13, 2827–2837 (2007)
2. Lysaght MJ, Jaklencic A, Deweerd E: Great expectations: private sector activity in tissue engineering, regenerative medicine, and stem cell therapeutics. *Tissue Eng Part A.* 14, 305–315 (2008)
3. Plachokova AS, Nikolidakis D, Mulder J, Jansen JA, Creugers NH: Effect of platelet-rich plasma on bone regeneration in dentistry: a systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 19, 539–545 (2008)
4. Woltjen K, Michael IP, Mohseni P, Desai R, Mileikovsky M, Hämäläinen R, Cowling R, Wang W, Liu P, Gertsenstein M, Kaji K, Sung HK, Nagy A: PiggyBac transposition reprograms fibroblasts to induced pluripotent stem cells. *Nature.* Mar 1 [Epub ahead of print] (2009)