

ZÄHNE AUS DER PETRISCHALE

Zahnkronen, fehlende oder dritte Zähne könnten dereinst «nachwachsen» – mit Hilfe von Stammzelltransplantation und Gentherapie. Thimios Mitsiadis erforscht die biologischen Grundlagen der Zahnentwicklung. Von Ruth Jahn

Stammzellen können Erstaunliches bewirken, wenn sie in einen anderen Organismus transplantiert werden. Das hat Thimios Mitsiadis 2005 mit einem Experiment aufgezeigt, das weltweit zu reden gab: Der damals in Lyon forschende Zahnmediziner verpflanzte zusammen mit Kollegen Neuralleistenzellen von Mäusen in Hühnerembryonen. Neuralleistenzellen sind Stammzellen, aus denen sich bei Säugern, Vögeln und anderen sogenannten Chordatiern unter anderem Zähne, Knorpel und Nervenzellen entwickeln. Die Transplantation der Mäusezellen in die Hühnerembryonen führte dazu, dass die werdenden Küken Zähne entwickelten. Dabei hatten Vögel während der letzten 70 Millionen Jahre nie ein Gebiss.

DENTALER DORNRÖSCHENSCHLAF

Wie sich herausstellte, brachten die Mäusestammzellen die Hühnerzähne nicht selbst hervor. Die eigentlichen Urheber der überraschend gewachsenen Zähne waren Zellen der Hühnerembryonen selber: «Das Experiment hat uns gezeigt, dass die genetische Anlage für die Zahnentwicklung bei Vögeln nicht verloren gegangen ist», erklärt Thimios Mitsiadis. Die hinzugefügten Zellen scheinen einfach das entsprechende Programm aus einer Art Dornröschenschlaf geweckt zu haben. Mitsiadis möchte diese schlummernden Entwicklungsmöglichkeiten in der regenerativen Zahnmedizin nutzen: Ihm schwebt eine Art Tissue Engineering für Zähne vor.

Mitsiadis, seit 2006 Direktor des Instituts für Orale Biologie der Universität Zürich, beschäftigt sich seit seiner Doktorandenzeit in Lyon mit der Entwicklung von Zähnen: «Sie sind eines der besten Modelle, um die zellulären Vorgänge bei der Embryonalentwicklung zu studieren.» Selbst die Evolution wäre ohne

das Wissen über die Entwicklung der Tiergebisse nur sehr schwer zu beschreiben. «Trotzdem fristen die Zähne in der Forschung immer noch ein wenig ein Schattendasein. Anders als zum Beispiel das Herz oder das Gehirn sind sie eben nicht unbedingt lebensnotwendig.» Doch erbliche Krankheiten von Zähnen machen den Betroffenen sehr zu schaffen. Mitsiadis nennt als Beispiele das Rieger-Syndrom oder die Amelogenesis imperfecta, die mit verkümmerten Zähnen oder solchen ohne schützenden Zahnschmelz einhergehen.

Das Team von Mitsiadis studiert, wie das Zahnepithel und das Zahnmesenchym, aus denen alle Zellen des Zahns hervorgehen, beeinflusst werden können. Die so gewonnenen Erkenntnisse sollen dereinst in der regenerativen Zahnmedizin genutzt werden. Während der Embryonalentwicklung müssen das Zahnepithel und das darunterliegende Mesenchym innerhalb eines schmalen Zeitfensters interagieren, damit ein Zahnkeim entstehen kann. Dabei initiiert das Epithel die Zahnentwicklung. «Deshalb haben Entwicklungsbiologen meist nur mit dem Epithel als eigentlichem Motor der Zahnbildung gearbeitet», erklärt Mitsiadis. Mittlerweile konnte der Zürcher Zahnmediziner zeigen, dass mesenchymale Neuralleistenzellen eine zentrale Funktion bei der Entwicklung der Zähne haben. Auch die Neuralleistenzellen der Mäuse, die Mitsiadis in dem spektakulären Experiment den Hühnerembryos einpflanzte, sind mesenchymalen Ursprungs.

Die im Zahngewebe vorhandenen Stammzellen könnten als Vorläuferzellen für die Regenerierung von anderen Geweben dienen. Genauso könnten aber auch Zellen mit Stammzelleigenschaften, die aus erwachsenen Gewe-



«Im geeigneten Medium können auch im Labor Zähne



wachsen – das ist unser Ziel», sagt der Zahnarzt und Grundlagenforscher Thimios Mitsiadis.

ben wie Haut, Darm oder Knochenmark isoliert wurden, *in vitro* zu zahnschmelzproduzierenden oder dentinproduzierenden Zellen umgewandelt werden. Stammzellforscher wie Mitsiadis interessieren sich deshalb für Faktoren, die für die sogenannte Pluripotenz junger Stammzellen verantwortlich sind. Was führt dazu, dass Zellen ihre Bestimmung erkennen, sich differenzieren und daraufhin alle hierzu nicht benötigten Gene abschalten? Oder umgekehrt: Was sorgt dafür, dass sie eingeschaltet bleiben?

Die Ergebnisse seiner Forschung möchte Mitsiadis nutzen, um die Zahnbildung beim Menschen zu reaktivieren. «Im geeigneten Medium können auch im Labor Zähne wachsen – das ist unser Ziel», unterstreicht er. Ist also bald Schluss mit Plomben, Kronen oder Implantaten aus Amalgam, Porzellan oder Titanium? Das dürfte noch eine Weile dauern. Mitsiadis betreibt in erster Linie Grundlagenforschung. Dabei setzt sein Team verschiedenste Techniken ein: Die Forscher untersuchen wichtige Gene für die Zahnentwicklung mit funktionaler Genomik. Sie kombinieren verschiedene Gewebe miteinander und transplantieren embryonale oder adulte Stammzellen.

WENN HÜHNER ZÄHNE HÄTTEN

Mitsiadis sprüht vor Ideen für weitere Forschungsprojekte. Derzeit versucht sein Team, in Zellkulturen von sogenannten induzierten pluripotenten Stammzellen, Dentin und Zahnschmelz produzieren zu lassen. Die Forscher verwenden dazu Zellen aus dem Zahnfleisch-Epithel von Mäusen. «Wir fügen vier bis fünf Gene für Transkriptionsfaktoren hinzu. Damit werden die Zellen zurückprogrammiert und erhalten wieder plastische Eigenschaften», erklärt Mitsiadis. Wenn sich auf diese Weise Zähne in der Petrischale herstellen liessen, könnte der Zahnarzt ein weiteres Mal die französische Redewendung widerlegen, die für ein unmögliches Unterfangen steht: «Quand les poules auront des dents» – «Wenn Hühner Zähne hätten.»

KONTAKT Prof. Thimios Mitsiadis, thimios.mitsiadis@zmk.uzh.ch, Institut für Orale Biologie der Universität Zürich

FINANZIERUNG UZH, Schweizerischer Nationalfonds (SNF), Schweizerische Gesellschaft für Zahnmedizin (SSO), Hartmann-Müller Stiftung