

Derleme

Dental kök hücrelerin rejeneratif medikal tedavideki yeri

Özlem Özer Yücel,* Sibel Elif Gültekin

Oral Patoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ankara, Türkiye

ÖZET

Kök hücreler birçok farklı hücre tipine farklılaşabilme potansiyeline sahip, sınırsız bölünebilme ve yenilenebilme kapasitesi olan hücrelerdir. Kök hücre bazlı tedaviler ve doku mühendisliği, nörodejeneratif hastalıklar, kalp hastalıkları, diyabet, ve kanser dahil birçok hastalığın tedavi edilebilmesi için umut vaatmektedir. Oral bölgeden izole edilen dental kök hücrelerin kemik iliği stroma hücreleri gibi diğer kök hücre kaynaklarına göre daha az invaziv yöntemlerle elde edilebildikleri ve benzer farklılaşma yetenekleri olduğu gösterilmiştir. Bu derleme, kök hücrelerin biyolojik özelliklerini, farklı kök hücre tiplerini, farklılaşma potansiyellerini ve kök hücre kaynaklı rejeneratif medikal tedavi ve doku mühendisliğindeki güncel gelişmeleri özetlemektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: Kök hücre; doku mühendisliği; rejeneratif tıp

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN: Özer Yücel Ö, Gültekin SE. Dental kök hücrelerin rejeneratif medikal tedavideki yeri. *Acta Odontol Turc* 2015;32(2):98-105

YAYIN HAKKI: © 2015 Özer Yücel ve Gültekin. Bu eserin yayın hakkı [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) ile ruhsatlandırılmıştır. Sınırsız kullanım, dağıtım ve her türlü ortamda çoğaltım, yazarlar ve kaynağın belirtilmesi kaydıyla serbesttir.

[Abstract in English is at the end of the manuscript]

GİRİŞ

Kök hücre nedir?

Kök hücreler, yaşamın erken dönemlerinden itibaren birçok farklı hücre tipine farklılaşabilme potansiyeline sahip, sınırsız bölünebilme ve yenilenebilme kapasitesi olan hücrelerdir. Bir kök hücre bölündüğünde, her yeni hücre özelleşmiş fonksiyona sahip herhangi bir hücreye (kan, kas, beyin hücresi gibi) dönüşebilir ya da kök hücre olarak kalabilir. Kök hücreleri diğer hücrelerden ayıran iki önemli özelliği bulunmaktadır. Bunlardan bi-

rincisi, uzun süren inaktivasyon periyotlarından sonra bile bölünerek kendilerini yenileyebilme yeteneğine sahip, özelleşmemiş hücreler olmaları; diğeri ise belirli fizyolojik ve deneysel koşullar altında doku ya da organ spesifik hücrelere farklılaşabilme yetenekleridir.¹

Kök hücreler genellikle farklılaşma yeteneklerine göre, yani potansiyellerine göre totipotent, pluripotent ve multipotent olarak kategorize edilirler. Totipotent hücreler, embriyonik ve ekstra-embriyonik (trofoblast ve plasenta gibi) tüm hücre tiplerine farklılaşabilme yetisine sahiptir (örneğin embriyonik kök hücreler totipotent hücrelerdir). Totipotent hücreler, embriyonun ilk 3 gününde izole edilen kök hücrelerdir. Bu hücreler tüm organizmayı oluşturabilecek kapasitededir. Pluripotent hücreler ise amniyon, koryon ve plasantanın diğer komponentlerini oluşturan ekstra-embriyonik hücreler dışında, her üç embriyonik germ (ektoderm, endoderm, mezoderm) tabakasından bütün hücre tiplerine farklılaşabilen hücrelerdir.² Pluripotent hücreler 5-14 günlük embriyolardan elde edilebilir. Bu hücreler, immünsüpresif farelere enjekte edildiğinde teratom oluşturabilme özelliğine sahiptir.³ Multipotent hücreler, en az iki farklı hücre tipine özelleşebilen hücrelerdir. Genellikle bu hücreler aynı germ tabakasından hücrelere farklılaşır (örneğin: erişkin mezankimal hücreler ve erişkin kemik iliği hücreleri). Multipotent hücreler 14 gün ve daha büyük embriyolardan elde edilir. 14. günden sonra embriyonik hücreler, değişik hücre tiplerine farklılaşmaya başladıklarından pluripotent özelliklerine geri dönmeyezler.¹

İndüklenmiş pluripotent kök hücreler ise yetişkin somatik hücrelerin yeniden programlanarak pluripotent hale getirilmesi sonucu elde edilen hücrelerdir. İlk defa somatik fare hücrelerinden 2006 yılında elde edilmiş,⁴ 2007'de ise insandan elde edilen indüklenmiş pluripotent kök hücreler tanımlanmıştır.⁵ Bu hücrelerin programlanması için kullanılan yöntemler, nükleer transfer ya da pluripotent embriyonik kök hücrelerle direkt fuzyon yoluyla gerçekleştirilmektedir.⁶⁻⁸ Ancak bu yöntemlerin düşük etkinliği nedeniyle son yıllarda somatik hücrelerin, c-MYC, OCT-4, SOX2 ve Krüppel-like factor-4 (KLF4) gibi faktörlerle indüklenmesi pluripotent özellik kazandırmak için kullanılmaktadır.⁹ Pluripotent hale getirilen erişkin somatik hücrelerin embriyonik kök hücrelerle birçok ortak özelliği paylaştıkları bildirilmiştir.

Makale gönderiliş tarihi: 04 Şubat 2013; Yayına kabul tarihi: 20 Mayıs 2013
*İletişim: Özlem Özer Yücel, Oral Patoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, 06510, Emek, Ankara, Türkiye; e-posta: ozlemozertr@gmail.com

Bu hücreler her üç germ yaprağından farklı hücrelere diferansiye olabilen ve *in vivo* koşullarda teratom formasyonuna yol açabilen hücrelerdir.^{5,10} Progenitör hücreler ise benzer soydan birkaç hücreye farklılaşan hücrelerdir. Örn. hematopoetik lenfoid progenitörler, myeloid progenitörler. Bu hücreler oligopotent ya da monopotent olarak da adlandırılabilirler.

Kök hücre tipleri

Günümüze kadar bilim adamları ağırlıklı olarak iki tip kök hücre üzerinde çalışmıştır.

Embriyonik kök hücre: Araştırmacılar ilk defa yaklaşık 30 yıl önce fare embriyosundan embriyonik kök hücre elde etmiş;¹¹ 1998 yılında ise insan embriyosundan elde ettikleri kök hücreleri laboratuvar ortamında çoğaltmayı başarmışlardır.¹² Bu hücre 'insan embriyonik hücresi' olarak adlandırılmıştır. Embriyonik kök hücreler totipotent hücrelerdir. Blastosistin iç tabakasındaki hücrelerden köken alan embriyonik kök hücreler, uygun koşullar sağlandığında çok uzun süreler boyunca farklılaşmadan çoğalabilme ve uyarıldıklarında organizmadaki tüm hücre tiplerine özelleşebilme yeteneğine sahiptirler.¹²⁻¹⁴

Erişkin (somatik) kök hücre: Yaşayan organizmada bir doku ya da organda bulunan, birçok spesifik hücre tipine farklılaşabilen özelleşmemiş hücrelerdir. Bu hücrelerin primer rolleri buldukları dokuyu tamir ve idame ettirir. Erişkin kök hücrelerin beyin, kemik iliği, periferik kan, iskelet kası, diş, deri, kalp, karaciğer, over epiteli gibi birçok doku ve organda 'kök hücre nişi' adı verilen üç-boyutlu spesifik anatomik bölgelerde buldukları düşünülmektedir.¹⁵ Embriyonik kök hücreden farklı olarak bazı matür dokulardaki erişkin kök hücrelerin orijini hala araştırma konusudur. Tipik olarak her dokuda çok az sayıdadırlar. Bu nedenle terapötik amaçla kullanılmaları için laboratuvar ortamında çoğaltılmaları gerekmektedir.¹⁶

1950'lerde, kemik iliğinde 'kemik iliği stroma hücreleri' ya da 'mezenşimal kök hücre' adı verilen bir hücre popülasyonu izole edilmiştir. Bu hücreler kemik iliğindeki stromal hücrelerin küçük bir kısmını oluşturmakla birlikte kemik, kırıkta, yağ hücresi gibi hücrelere farklılaşabilirler.^{17,18} Mezenşimal kök hücreler, güçlü immünmodulatör özellikleri nedeniyle hücresel tedavide öne çıkan somatik kök hücre kaynağıdır. 1990'larda ise beyinde bulunan mezenşimal kök hücrelerin astrosit, oligodendrosit gibi nöronal olmayan hücrelere ve nöronlara farklılaşabildikleri gösterilmiştir.¹⁹ Son yıllarda yapılan çalışmalarda, pulpa, periodontal ligament, dental folikül, periost gibi dental dokular ve adipoz doku gibi birçok farklı organda da mezenşimal kök hücreler izole edilmiş ve bu hücrelerin farklılaşabilme yetenekleri kemik iliği mezenşimal kök hücreleriyle karşılaştırılmıştır.²⁰⁻²⁷

Erişkin kök hücre ve embriyonik kök hücrelerin, rejeneratif hücresel tedavide kullanılma potansiyelleri değerlendirildiğinde her ikisinin de avantaj ve dezavantajları olduğu gösterilmiştir. İki hücre grubu arasındaki temel farklılık, embriyonik kök hücrelerin pluripotent olması ve farklılaşmadan sınırsız çoğalabilme yetenekleridir. Erişkin kök hücreler yeniden programlanmadıkları sürece multipotenttir. Embriyonik kök hücreler *in vitro* koşullarda çok kolay proliferer olurken, erişkin hücrelerin matür dokularda sınırlı sayıda bulunmaları nedeniyle, izole edilmeleri ve hücresel tedavi için yeterli derecede çoğaltılmaları daha zordur. Diğer yandan erişkin kök hücreler, transplante edildikten sonra immün rejeksiyonun daha az olduğu düşünülmektedir. Böylece immünsüpresif ilaç kullanımı ve yan etkileri minimuma indirilebilir. Embriyonik kök hücrelerin en büyük dezavantajı ise elde edilmelerindeki etik problemlerdir.¹⁶

Kök hücrenin önemi ve rejeneratif medikal tedavilerde kullanılma potansiyeli

Kök hücreler eşsiz rejeneratif yetenekleri nedeniyle diabet, kalp hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar gibi çok çeşitli hastalıkların tedavisinde potansiyel oluşturmaktadır.²⁸⁻³⁰ Diğer yandan tek bir hücreden bir organizmaya giden gelişim sürecinin aydınlatılması, normal gelişim sürecinde kök hücrelerin rolünün belirlenmesi, konjenital defektlerin nedenlerinin ortaya konması açısından önem kazanmaktadır. Kök hücrelerin potansiyel uygulama alanları şu şekilde sıralanabilir: yeni ilaçların denenmesi/toksisite, hücresel tedavi ve insan gelişiminin incelenmesi.

Hücresel tedavi

Kök hücrelerin en önemli uygulama alanı, hücresel tedavi ya da rejeneratif tedavi için kullanılacak hücrelerin ya da dokuların oluşturulmasıdır. Hücresel ya da rejeneratif tedavi, hasarlı organ ve dokuların, sağlıklı hücreler kullanılarak yeniden restorasyonu ve fonksiyonunu sağlamayı hedefleyen tedavi şeklidir.³¹ Günümüzde bu amaçla genellikle organ transplantasyonu yapılmaktadır. Ancak bağışlanan organların sınırlı sayıda olması, bekleme süreci ve transplantasyona bağlı komplikasyonlar gibi olumsuzluklar bulunmaktadır. Spesifik hücrelere farklılaşabilen kök hücreler Alzheimer hastalığı, spinal kord yaralanmaları, felç, yanıklar, kalp hastalığı, diabet, osteoartrit, romatoid artrit, gibi birçok hastalığın yanı sıra özellikle oral bölgede tümör rezeksiyonu sonrası kaybedilen dokuların rejeneratif tedavisi için gerekli hücre ve dokuların yerine konabileceği devamlı bir kaynak sağlayabilir (Tablo 1).³² Örneğin sağlıklı kalp kası hücrelerinin, kronik kalp hastalığı olan hastalara transplante edilmesi mümkün olabilir. İlk kez 2001 yılında myokard enfarktüsü sonrası, otojen myofibroblast hücrelerinin hastaya başarılı bir şekilde

Tablo 1. Kök hücre tiplerinin farklılaşma kapasiteleri ve rejeneratif medikal tedavide kullanılabilme potansiyelleri

Kök hücre kaynaklı medikal rejeneratif tedavinin uygulanabileceği durumlar	Kök hücre tipi	Farklılaştığı hücre tipi	Kaynaklar
Lösemi	MKH	Hematopoetik progenitör hücre	Hansen ve ark. ⁵⁰ (1987) Bhatia ⁵¹ (2007)
Spinal kord yaralanmaları	EKH	Myelin kılıfı üreten oligodendrosit	Ben-Hur ³⁹ (2006) Shin ve ark. ⁴¹ (2006) Hunt ve ark. ⁸¹ (2008)
Stargadt's makuler distrofi	EKH	Fotoreseptör hücre	Idelson M. 2009 ⁸²
Parkinson hastalığı	EKH	Dopamin üreten hücre	Ben-Hur ve ark. ⁴⁰ (2004) Friling ve ark. ⁴³ (2009)
Diabet	EKH, MKH	İnsülin üreten beta hücre	Noguchi ³⁰ (2010)
MI sonrası myokard yenilenmesi	EKH, MKH, kardiak kök hücre	Kardiyomyosit Yeni kapiller	Pekkanen-Mattila ve ark. ²⁸ (2010) Xu ve ark. ²⁹ (2011)
Alzheimer, ALS	EKH	Kolinerjik ve motor nöron	Bissonnette ve ark. ⁴⁴ (2011) Lee ve ark. ⁴⁵ (2007)
Hepatik rejenerasyon	EKH, MKH	Hepatosit	Mohsin ve ark. ⁸³ (2011)
Anti-aging	MKH	Adiposit	Baddour ve ark. ³² (2012)
Kemik, kırık, tendon rejenerasyonu	MKH	Osteogenezis Adipogenezis Kondrogenezis	Giannoni ve ark. ⁸⁴ (2009)

MKH: Mezenşimal kök hücre, EKH: Embriyonik kök hücre, ALS: Amyotrofik lateral sklerozis

transplantasyonu; kök hücrelerinin hastaya başarılı bir şekilde transplantasyonu; kök hücrelerin iskemik kalp hastalıklarında bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmüştür.³³ Yapılan hayvan çalışmaları, kemik iliği stromal hücrelerinin zedelenmiş kalp dokularına transplante edildiğinde olumlu etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur.³⁴⁻³⁶

Embriyonik ya da erişkin kök hücrelerin kardiak rejenerasyon için kullanılması çok aktif bir araştırma alanıdır. Bu amaçla embriyonik kök hücreler, kemik iliği stroma hücreleri (mezenşimal kök hücre), endotelial progenitör hücreler, kardiak kök hücreler ve kas kök hücreleri kullanılmıştır.^{34,36,37} Çalışmaların çoğu hayvan modellerinde yürütülmesine rağmen sınırlı sayıda çalışmada, genellikle açık kalp ameliyatı yapılan hastalarda, sirkülasyona verilen ya da direkt olarak zedelenmiş kalp dokusuna enjekte edilen hücrelerin kardiak fonksiyonu iyileştirdiği ve yeni kapiller formasyonunu indüklediği gösterilmiştir.^{28,37} Nörodejeneratif bozukluklar, yaralanmalarla olabildiği gibi genetik hastalıklar ya da yaşa bağlı gelişen dejeneratif hastalıklardan oluşmaktadır. Başta Alzheimer, ALS, Parkinson, spinal kord yaralanmaları olmak üzere günümüzde fonksiyonel nöronların oluşturulmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir. Embriyonik kök hücrelerin nöroektodermal progenitörlere farklılaşabildiği gösterilmiştir.³⁸⁻⁴¹ Spinal kord yaralanmalarında *in vivo* olarak bu hücrelerin myelin kılıfları üreten oligodendrositlere farklılaştığı izlenirken,⁴² Par-

kinson hastalığında, dopamin üreten hücrelere farklılaşan embriyonik kök hücrelerin, hayvan modellerinde olumlu terapötik etkiler gösterdiği rapor edilmiştir.⁴³ Alzheimer hastalığında ise, spinal kord motor nöronlar ve bazal ön beyin kolinerjik nöronlar defektif olduğundan, bu hücrelerin farklılaştırılmasına yönelik *ex vivo* çalışmalar başarılı olsa da,⁴⁴⁻⁴⁵ birçok nörodejeneratif hastalıkta olduğu gibi, patolojik mekanizmada tam aydınlatılmamış noktalar bulunmaktadır.

Günümüzde, nörodejeneratif hastalıkların klinik tedavisinde FDA tarafından onaylanan hücresel tedavi, spinal kord yaralanması olan hastalarda gerçekleştirilmektedir.⁴⁶ Tip I ve II diabet tedavisinde zedelenmiş veya fonksiyonu azalmış beta hücre replasmanı için çalışmalar sürmektedir.⁴⁷⁻⁴⁹ Ancak kök hücreden beta hücresi farklılaştırmak, bütün endodermal hücre tiplerinde olduğu gibi zor ve etkinliği şüpheli bir işlemdir. Embriyonik kök hücrelerin birkaç basamaklı bir farklılaşma protokolü ile insülin üreten hücrelere farklılaşabildikleri bilinmektedir.³⁰ Kök hücreleri indükleyerek direkt beta hücresi farklılaştırabilen bir çalışma henüz bulunmamaktadır.

Günümüzde güvenilirliği kanıtlanmış olan tek hücresel tedavi kemik iliği transplantasyonudur. Kemik iliği kök hücreleri, lösemi tedavisi için 50 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır.^{31,50-51} Lösemi, primitif hematopoetik hücrelerin klonal ekspansiyonuyla karakterli malign bir

hematolojik bozukluktur. Allojenik kemik iliği transplan-tasyonu bu hastalar için en önemli tedavi seçeneğidir. Bu tedavi yöntemiyle, kontrolsüz çoğalan myeloid hücrelerin yerine sağlıklı endojen hematopoetik progenitor hücrelerin repopulasyonu hedeflenmektedir.^{51,52}

Hücresele tedaviler, kronik hastalıklar ve maligniteler dışında, yara iyileşmesi ve anti-aging alanlarında ciddi bir araştırma alanı oluşturmaktadır. Bu amaçla kemik iliği mezenkimal hücreler ve adipositler, multipotent hücre kaynağı olarak kullanılmaktadır.³²

Dental kaynaklı kök hücreler ve doku mühendisliği

Dental kaynaklı kök hücrelerin karakteristik özelliklerini anlamak için, odontogenezi düzenleyen ve indükleyen biyolojik mekanizmaların açıklanması gereklidir. Diş gelişimi embriyonik hayatta gerçekleşen biyolojik bir süreçtir. Bu gelişim süreci boyunca epitel ve mezenşim doku arasında kompleks bir etkileşim söz konusudur. Dişler oral ektoderm ve nöral-krest kaynaklı mezenşimden köken alırlar. Yaklaşık olarak embriyonik hayatın 5. haftasında başlayan odontogenez beş aşamada gerçekleşir.⁵³

1. *Kalınlaşma evresi*: Dişin oluşacağı bölgede oral epitelin kalınlaşması, ve tomurcuk etrafında nöral-krest kaynaklı ektomezenşim yoğunlaşmasını takiben dental lamina oluşur.

2. *Tomurcuk evresi*: Periferik bazal hücreler ve stellat retikulum hücreleri dental epitelten ayrılarak gelişen dişte kök hücre nişi sağlamak üzere iki doku tabakası oluştururlar.

3. *Kep evresi*: Dental papilin iç yüzeyinde iç mine epiteli oluşurken, dış mine epiteli yüzeyinde de dental folikül gelişir. Dental folikül; sement, periodontal ligament ve alveoler kemik oluşumunda rol alan hücreleri içerir.

4. *Çan evresi*: Epitel-mezenşim bileşkesinin iç yüzeyindeki hücreler ameloblastlara ve odontoblastlara farklılaşır. Bu hücreler mine ve dentin dokularının mineralize matriksini sentezlerken; dental papilladan pulpa gelişir.

5. *Sekretuar evre*: Diş erupsiyonunun gerçekleştiği son aşamadır.

Bütün dişler (süt dişleri, daimi dişler, gömülü 3. molar dişler) dental kök hücre içerir. Yamazaki ve ark.⁵⁴ gelişen dişte, nöral-krest kaynaklı dental mezenşim hücrelerinin varlığını göstermiştir. Bu hücrelerin odontoblastlara, kondrosit benzeri hücrelere ve osteoblast benzeri hücrelere de diferansiyel olabildikleri rapor edilmiştir.⁵⁴ Diş hekimliği alanında yapılan çalışmalar, dental kaynaklı multi ya da uni-potent kök hücre nişleri bulmaya odaklanmıştır.⁵⁵⁻⁵⁷ Günümüzde dental kaynaklı kök hücreler elde edildikleri dental dokuya göre aşağıdaki şekilde sıralanmaktadır: Daimi dişlerin pul-

pasından elde edilen kök hücreler (Dental Pulp Stem Cells-DPSCs), süt dişlerinden elde edilen kök hücreler (Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth-SHED), periodontal ligament (PDL) kaynaklı kök hücreler (Periodontal Ligament Stem Cells- PDLSCs), dental folikül kaynaklı kök hücreler (Dental Follicular PCs), apikal papilla kaynaklı kök hücreler (Stem Cell from Apical Papilla- SCAP), maksiller tüber bölgesinde periost kaynaklı kök hücreler (Oral Periosteum Stem Cells).

Doku mühendisliğinin temel prensibi, kök hücre süspansiyonlarının, uygun taşıyıcılar (kollajen, kalsiyum fosfat, glikolik asit, rezorbe olabilen polimerler gibi) kullanılarak immün süpresif konağa transplante edilmesi ve uygun vaskülarizasyon sağlanarak doku rejenerasyonu sağlanmasıdır.⁵⁸ Elde edilen dokunun çevre dokuyla bütünüyle entegre olmuş, tüm yapısal ve biyolojik fonksiyonları göstermesi gereklidir. Biyomateryallerin kullanımıyla gerçekleştirilmeye çalışılan kemik rejenerasyonu ve periodontal rejenerasyon, limitli biyofonksiyonel kapasiteye sahip ve tam anlamıyla bir rejenerasyondan çok tamir dokusunu da içeren yeni doku formasyonu şeklindedir.

Nakao ve ark.⁵⁹ 2007 yılında yaptıkları çalışmada, epitelyal ve mezenkimal kök hücreleri kollajen taşıyıcılar aracılığıyla yetişkin farelerin soketlerine implante etmiş; odontoblast, ameloblast, pulpa, kan damarları, periodontal ligament, kök ve alveoler kemik gibi bütün dental yapıların organize olarak oluştuğunu göstermişlerdir. Dental kaynaklı kök hücrelerin potansiyellerinin belirlenebilmesi için yürütülen çalışmaların büyük bir kısmında, in vitro koşullarda en az üç farklı dokuya diferansiyel olabilen (1.Osteo-odontojenik, 2. Adipojenik, 3. Nörojenik) multipotent mezenkimal kök hücreler izole edilmiş ve altın standart olarak kabul edilen kemik iliği stroma hücreleriyle karşılaştırılmıştır.^{20-23,26,27,60} Kemik iliği stroma hücreleri, fibroblast, osteoblast, adiposit progenitorleri ve %0.1 kök hücrelerden oluşan miks bir hücre popülasyonudur.⁶¹ Kemik iliği stroma kök hücrelerinin, *in vivo* koşullarda alveoler kemik, periodontal ligament ve sement formasyonuna yol açtığı, diğer taraftan ameloblast benzeri hücrelere de farklılaşabildiği gösterilmiştir.⁶²

Daimi dişlerin pulpasından elde edilen kök hücreler (Dental Pulp Stem Cells-DPSCs)

2000 yılında Gronthos ve ark.²⁰ tarafından tanımlanan yetişkin pulpa kaynaklı kök hücrelerin odontoblastlarla çevrili mineralize tübüler matriks ve kan damarlarıyla karakterize dentin-pulpa kompleksine farklılaşabildiği gösterilmiştir. Aynı araştırmacılar bu hücrelerin, *in vivo* koşullarda adipositlere ve nöral hücrelere farklılaşabildiklerini göstermiştir.⁶³ Bu hücrelerin 2 yıl sonra bile preodontoblastlara farklılaşabilme özelliklerini koruduk-

ları ve hücrel bütünlüğü sağlayan yüzey antijenlerini eksprese ettikleri izlenmiştir.^{64,65}

*Süt dişlerinden elde edilen kök hücreler
(Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous
Teeth-SHED)*

Süt dişi pulpasından izole edilen kök hücrelerin kemik iliği stroma hücrelerine göre, daha iyi proliferasyon gösterdikleri ve *in vitro* koşullarda daha kolay çoğaltılabildikleri gösterilmiştir.²¹ *Ex vivo* olarak STRO-1 ve CD146 gibi kök hücre yüzey belirteçlerinin (marker) pulpal kan damarları çevresinde lokalize olarak eksprese olması, bu hücrelerin perivasküler mikroçevreden köken alabileceklerini düşündürmüştür.²¹ Bunun yanı sıra, *in vitro* ve *ex vivo* koşullarda süt dişi kaynaklı kök hücrelerin HA/TCP iskelet üzerinde odontoblast benzeri hücrelere farklılaştıkları ve dentin reaktif antikor eksprese ettikleri gösterilmiştir.⁶⁶ Ek olarak bu hücrelerin nestin, III-tubulin, GAD, GFAP, ve NFM gibi nöral hücre belirteçlerini eksprese ettikleri ve adipositlere farklılaşabildikleri gösterilmiştir. Aynı çalışmada osteoblastik farklılaşma gösterilememesine rağmen, transplante edilen kök hücrelerin konağın osteojenik hücrelerini indükleyerek yeni kemik formasyonunu artırdığı ve konağın vasküler yapılarıyla anastomozlaşabilen kan damarlarına farklılaşabildiği izlenmiştir. 2009 yılında Nakamura ve ark.⁶⁷ kemik iliği stromal hücrelerini, daimi pulpa ve süt dişi pulpasından izole edilen kök hücrelerle karşılaştırdıkları çalışmalarında, süt dişi kaynaklı kök hücrelerin diğerlerine göre daha yüksek düzeyde FGF-2 ve TGF-beta eksprese ettiklerini ve proliferatif kapasitelerinin daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Bu özellikler doku mühendisliği ve rejeneratif tedavide süt dişi kaynaklı kök hücrelerin öne çıkmasına neden olmuştur. 2010 yılında yapılan bir çalışmada Parkinson hastalığının tedavisi için kullanılan süt dişi kaynaklı kök hücre uygulamasının ümit verici olduğu belirtilmiştir.⁶⁸

Dental folikül kaynaklı kök hücreler (Dental Follicular PC)

Dental folikül, diş germini çevreleyen mezenşimal bir dokudur. Diş gelişimi boyunca kök formasyonu, periodontal dokular (sement, periodontal ligament, alveoler kemik) dental folikül progenitörleri tarafından oluşturulur.⁶⁹ Dental folikül kaynaklı kök hücrelerin, Notch-1, STRO-1, CD133, OK14 ve nestin gibi spesifik kök hücre yüzey antijenlerini farklı düzeyde eksprese ettikleri ve osteoblast, sementoblast, adiposit, hepatosit ve nöronlara farklılaşabildikleri gösterilmiştir.⁷⁰⁻⁷² *In vitro* koşullarda dental folikül kaynaklı kök hücrelerin, EMD, BMP-2, ve BMP-7 ile stimüle edildiklerinde sementoblastlara farklılaşabildikleri belirtilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları sementogenezis açısından ümit vericidir.⁷⁰ Dental folikül hücrelerinin heterojenik yapısının rejeneratif tedavilerde önemli bir avantaj sağlayabileceği düşünülmektedir.^{69,71}

*Periodontal ligament kaynaklı kök hücreler
(Periodontal Ligament Stem Cells- PDLSCs)*

Periodontal ligament, dental folikül ve nöral krest hücrelerinden köken alan özelleşmiş bir bağ dokudur. PDL'den elde edilen mezenşimal kök hücrelerin, kemik iliği stroma ve pulpa kaynaklı kök hücrelere benzer şekilde multipotent hücreler olduğu bilinmektedir. Bu hücrelerin özellikle kemik rejenerasyonunda otojen kaynak olarak kullanılabilecekleri belirtilmektedir.⁷³ Gay ve ark.,⁷⁴ PDLs ve BMSCs'lerin osteojenik farklılaşma kapasitelerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, osteojenik kültür ortamında her iki hücre grubunda da alkalen fosfataz (ALP) ve bone sialoprotein (BSP) ekspresyonunu aynı oranda izlemiştir. Yine her iki hücre grubunda da yüzey antijen ekspresyonu, kondrojenik ve adipojenik diferansiyasyon kapasiteleri benzer bulunmuştur. Bu bulgulara paralel olarak, bir diğer çalışma, PDL kaynaklı kök hücrelerin ALP, Runx2, Tip-I kollajen, osteokalsin ve osteopontin ve yüzey antijen ekspresyonları açısından kemik iliği stromal hücrelerden farklı olmadığını göstermiştir.⁷⁵ Yapılan yeni bir araştırmada, periodontal defektlerdeki granülasyon dokusundan izole edilen mezenşimal kök hücrelerin, STRO-1, CD146 ve MUC18 gibi yüzey antijeni ekspresyonu, adipojenik ve osteojenik farklılaşma yetenekleri sağlıklı PDL kök hücrelerle benzer bulunmuştur.⁷⁶ Ayrıca, inflamasyonlu PDL kök hücrelerin migrasyon yeteneklerinin daha üstün olduğu izlenmiştir.

Periodontal ligament kaynaklı progenitör hücrelerin nöral krest orijinlerinden dolayı, adiposit ve nöral diferansiyasyon kazandıkları ortaya konmuş ve bunun sonucu olarak periodontal rejenerasyonun dışında hücrel tedavilerde alternatif bir kaynak olabilecekleri öngörülmektedir.⁷⁶

*Apikal papilla kaynaklı kök hücreler
(Stem Cell from Apical Papilla- SCAP)*

2006 yılında izole edilen apikal papil kaynaklı kök hücrelerin odontoblast benzeri hücrelere diferansiyasyon yeteneklerinin olduğu ve STRO-1, CD24, ve CD29 gibi birçok kök hücre yüzey antijenlerini eksprese ettikleri gösterilmiştir. Bu hücrelerin immünofenotipi, pulpa kaynaklı kök hücrelerle benzerlik göstermekle birlikte, adipojenik potansiyellerinin daha düşük olduğu izlenmiştir.^{77,78}

Maksiller tüber bölgesinde periost kaynaklı kök hücreler (oral periosteum stem cells)

Periost kaynaklı kök hücreler, ilk kez Zhu ve ark.⁷⁹ tarafından, kemik iliği ve alveoler kemik kaynaklı osteojenik kök hücrelerin özelliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmayla gündeme gelmiştir. 12 haftada en yüksek mineralizasyon kapasitesini periost kaynaklı kök hücreler göstermiştir. 2007 yılında bir diğer çalışmada periost

kaynaklı kök hücrelerin maksiller tüber bölgesinden izole edilerek çoğaltılabildiği gösterilmiştir.⁸⁰ Ancak bu olumlu sonuçlara rağmen, bu hücrelerle ilgili araştırmalar ilerleme göstermemiştir.

SONUÇ

Hücresele rejeneratif tedavilerin klinik olarak başarılı olabilmesi için dental kaynaklı kök hücrelerin diferensiyasyon, transplantasyon ve implantasyon özelliklerinin yönlendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle; doku oluşumu için yeterli miktarda hücre proliferasyonu, istenen hücre tipine farklılaşabilme, transplante edildikten sonra alıcıda kalabilme ve alıcının hayatı boyunca fonksiyon görebilmesi gibi koşulların sağlanması gerekmektedir.

Dental kök hücrelerin embriyonik kök hücre, kemik iliği stroma hücreleri gibi diğer kök hücre kaynaklarına göre daha az invaziv yöntemlerle ve daha kolay elde edilebilme avantajı ile birlikte farklılaşma yeteneklerinin yüksek olması, ileride kanser dahil birçok hastalığın hücresele tedavisinde önemli kaynak oluşturabileceği umidini vermektedir.

Çıkar çatışması: Yazarlar bu çalışmayla ilgili herhangi bir çıkar çatışmalarının bulunmadığını bildirmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. NIH Stem Cell Information Home Page. In Stem Cell Information [World Wide Web site]. Bethesda, MD: National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services, 2013 [cited Tuesday, May 14, 2013] Available at <http://stemcells.nih.gov/Pages/Default.aspx>
2. Regenerative medicine glossary. *Regen Med* 2009;4:S1-88.
3. Asano T, Sasaki K, Kitano Y, Terao K, Hanazono Y. In vivo tumor formation from primate embryonic stem cells. *Methods Mol Biol* 2006;329:459-67.
4. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006;126:663-76.
5. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, *et al.* Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 2007;318:1917-20.
6. Do JT, Schöler HR. Nuclei of embryonic stem cells reprogram somatic cells. *Stem Cells* 2004;22:941-9.
7. Pralong D, Trounson AO, Verma PJ. Cell fusion for reprogramming pluripotency: toward elimination of the pluripotent genome. *Stem Cell Rev* 2006;2:331-40.
8. Pralong D, Verma PJ. Techniques for nuclear transfer to mouse embryonic stem cells. *Methods Mol Biol* 2006;348:269-84.
9. Ho PJ, Yen ML, Lin JD, Chen LS, Hu HI, Yeh CK, *et al.* Endogenous KLF4 expression in human fetal endothelial cells allows for reprogramming to pluripotency with just OCT3/4 and SOX2--brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1905-7.
10. Takahashi K, Okita K, Nakagawa M, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from fibroblast cultures. *Nat Protoc* 2007;2:3081-9.

11. Kaufman MH, Robertson EJ, Handyside AH, Evans MJ. Establishment of pluripotent cell lines from haploid mouse embryos. *J Embryol Exp Morphol* 1983;73:249-61.
12. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, *et al.* Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998;282:1145-7.
13. Cowan CA, Klimanskaya I, McMahon J, Atienza J, Witmyer J, Zucker JP, *et al.* Derivation of embryonic stem-cell lines from human blastocysts. *N Engl J Med* 2004;350:1353-6.
14. Thomson JA, Marshall VS, Trojanowski JQ. Neural differentiation of rhesus embryonic stem cells. *APMIS* 1998;106:149-56.
15. Jones DL, Wagers AJ. No place like home: anatomy and function of the stem cell niche. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008;9:11-21.
16. Ho PJ, Yen ML, Yet SF, Yen BL. Current applications of human pluripotent stem cells: Possibilities and challenges. *Cell Transplant* 2012;21:801-14.
17. Colter DC, Sekiya I, Prockop DJ. Identification of a subpopulation of rapidly self-renewing and multipotential adult stem cells in colonies of human marrow stromal cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:7841-5.
18. Yamagiwa H, Endo N, Tokunaga K, Hayami T, Hatano H, Takahashi HE. In vivo bone-forming capacity of human bone marrow-derived stromal cells is stimulated by recombinant human bone morphogenetic protein-2. *J Bone Miner Metab* 2001;19:20-8.
19. Palmer TD, Ray J, Gage FH. FGF-2-responsive neuronal progenitors reside in proliferative and quiescent regions of the adult rodent brain. *Mol Cell Neurosci* 1995;6:474-86.
20. Gronthos S, Mankani M, Brahmi J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:13625-30.
21. Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG, *et al.* Shed: Stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:5807-12.
22. Seo BM, Miura M, Gronthos S, Bartold PM, Batouli S, Brahmi J, *et al.* Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet* 2004;364:149-55.
23. Coura GS, Garcez RC, de Aguiar CB, Alvarez-Silva M, Magini RS, Trentin AG. Human periodontal ligament: a niche of neural crest stem cells. *J Periodontol Res* 2008;43:531-6.
24. Morszczek C, Moehl C, Götz W, Heredia A, Schäffer TE, Eckstein N, *et al.* In vitro differentiation of human dental follicle cells with dexamethasone and insulin. *Cell Biol Int* 2005;29:567-75.
25. Arora A, Minogue PJ, Liu X, Addison PK, Russel-Eggitt I, Webster AR, *et al.* A novel connexin50 mutation associated with congenital nuclear pulverulent cataracts. *J Med Genet* 2008;45:155-60.
26. Liu Y, Zheng Y, Ding G, Fang D, Zhang C, Bartold PM, *et al.* Periodontal ligament stem cell-mediated treatment for periodontitis in miniature swine. *Stem Cells* 2008;26:1065-73.
27. Morszczek C, Götz W, Schierholz J, Zeilhofer F, Kühn U, Mohl C, *et al.* Isolation of precursor cells (PCs) from human dental follicle of wisdom teeth. *Matrix Biol* 2005;24:155-65.
28. Pekkanen-Mattila M, Chapman H, Kerckelä E, Suuronen R, Skottman H, Koivisto AP, *et al.* Human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes: demonstration of a portion of cardiac cells with fairly mature electrical phenotype. *Exp Biol Med (Maywood)* 2010;235:522-30.
29. Xu C, Police S, Hassanipour M, Li Y, Chen Y, Priest C, *et al.* Efficient generation and cryopreservation of cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells. *Regen Med* 2011;6:53-66.
30. Noguchi H. Production of pancreatic beta-cells from stem cells. *Curr Diabetes Rev* 2010;6:184-90.
31. Helmy KY, Patel SA, Silverio K, Pliner L, Rameshwar P. Stem cells and regenerative medicine: Accomplishments to date and future promise. *Ther Deliv* 2010;1:693-705.
32. Baddour JA, Sousounis K, Tsonis PA. Organ repair and regeneration: an overview. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2012;96:1-29.
33. Menasché P, Hagège AA, Scorsin M, Pouzet B, Desnos M, Duboc D, *et al.* Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet* 2001;357:279-80.

34. Bai H, Wang ZZ. Directing human embryonic stem cells to generate vascular progenitor cells. *Gene Ther* 2008;15:89-95.
35. Hill KL, Obrtlíkova P, Alvarez DF, King JA, Keirstead SA, Allred JR, *et al.* Human embryonic stem cell-derived vascular progenitor cells capable of endothelial and smooth muscle cell function. *Exp Hematol* 2010;38:246-57.
36. Levenberg S, Ferreira LS, Chen-Konak L, Kraehenbuehl TP, Langer R. Isolation, differentiation and characterization of vascular cells derived from human embryonic stem cells. *Nat Protoc* 2010;5:1115-26.
37. Xu XQ, Graichen R, Soo SY, Balakrishnan T, Rahmat SN, Sieh S, *et al.* Chemically defined medium supporting cardiomyocyte differentiation of human embryonic stem cells. *Differentiation* 2008;76:958-70.
38. Avigdor A, Goichberg P, Shvitiel S, Dar A, Peled A, Samira S, *et al.* Cd44 and hyaluronic acid cooperate with SDF-1 in the trafficking of human CD34+ stem/progenitor cells to bone marrow. *Blood* 2004;103:2981-9.
39. Ben-Hur T. Human embryonic stem cells for neuronal repair. *Isr Med Assoc J* 2006;8:122-6.
40. Ben-Hur T, Idelson M, Khaner H, Pera M, Reinhartz E, Itzik A, *et al.* Transplantation of human embryonic stem cell-derived neural progenitors improves behavioral deficit in parkinsonian rats. *Stem Cells* 2004;22:1246-55.
41. Shin S, Mitalipova M, Noggle S, Tibbitts D, Venable A, Rao R, *et al.* Long-term proliferation of human embryonic stem cell-derived neuroepithelial cells using defined adherent culture conditions. *Stem Cells* 2006;24:125-38.
42. Hu BY, Du ZW, Zhang SC. Differentiation of human oligodendrocytes from pluripotent stem cells. *Nat Protoc* 2009;4:1614-22.
43. Friling S, Andersson E, Thompson LH, Jönsson ME, Hebsgaard JB, Nanou E, *et al.* Efficient production of mesencephalic dopamine neurons by Lmx1a expression in embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:7613-8.
44. Bissonnette CJ, Lyass L, Bhattacharyya BJ, Belmadani A, Miller RJ, Kessler JA. The controlled generation of functional basal forebrain cholinergic neurons from human embryonic stem cells. *Stem Cells* 2011;29:802-11.
45. Lee H, Shamy GA, Elkabetz Y, Schofield CM, Harrision NL, Panagiotakos G, *et al.* Directed differentiation and transplantation of human embryonic stem cell-derived motoneurons. *Stem Cells* 2007;25:1931-9.
46. Strauss S. Geron trial resumes, but standards for stem cell trials remain elusive. *Nat Biotechnol* 2010;28:989-90.
47. Bonner-Weir S, Weir GC. New sources of pancreatic beta-cells. *Nat Biotechnol* 2005;23:857-61.
48. Sahu S, Tosh D, Hardikar AA. New sources of beta-cells for treating diabetes. *J Endocrinol* 2009;202:13-6.
49. Champeris Tsaniras S, Jones PM. Generating pancreatic beta-cells from embryonic stem cells by manipulating signaling pathways. *J Endocrinol* 2010;206:13-26.
50. Hansen JA, Beatty PG, Anasetti C, Martin PJ, Mickelson E, Thomas ED. Transplantation of hematopoietic stem cells (HSC). *Br Med Bull* 1987;43:203-16.
51. Bhatia M. Hematopoietic development from human embryonic stem cells. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:11-6.
52. Bhatia M. Hematopoiesis from human embryonic stem cells. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1106:219-22.
53. Tucker A, Sharpe P. The cutting-edge of mammalian development; how the embryo makes teeth. *Nat Rev Genet* 2004;5:499-508.
54. Yamazaki H, Tsuneto M, Yoshino M, Yamamura K, Hayashi S. Potential of dental mesenchymal cells in developing teeth. *Stem Cells* 2007;25:78-87.
55. Giordano G, La Monaca G, Annibali S, Cicconetti A, Ottolenghi L. Stem cells from oral niches: a review. *Ann Stomatol (Roma)* 2012;2:3-8.
56. Ulmer FL, Winkel A, Kohorst P, Stiesch M. Stem cells-prospects in dentistry. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2010;120:860-83.
57. Peng L, Ye L, Zhou XD. Mesenchymal stem cells and tooth engineering. *Int J Oral Sci* 2009;1:6-12.
58. Rosa V, Della Bona A, Cavalcanti BN, Nör JE. Tissue engineering: from research to dental clinics. *Dent Mater* 2012;28:341-8.
59. Nakao K, Morita R, Saji Y, Ishida K, Tomita Y, Ogawa M, *et al.* The development of a bioengineered organ germ method. *Nat Methods* 2007;4:227-30.
60. Kim BC, Bae H, Kwon IK, Lee EJ, Park JH, Khademhosseini A, *et al.* Osteoblastic/cementoblastic and neural differentiation of dental stem cells and their applications to tissue engineering and regenerative medicine. *Tissue Eng Part B Rev* 2012;18:235-44.
61. Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science* 1997;276:71-4.
62. Hu B, Nadiri A, Kuchler-Bopp S, Perrin-Schmitt F, Peters H, Lesot H. Tissue engineering of tooth crown, root, and periodontium. *Tissue Eng* 2006;12:2069-75.
63. Gronthos S, Brahimi J, Li W, Fisher LW, Cherman N, Boyde A, *et al.* Stem cell properties of human dental pulp stem cells. *J Dent Res* 2002;81:531-5.
64. Papaccio G, Graziano A, d'Aquino R, Graziano MF, Pirozzi G, Menditti D, *et al.* Long-term cryopreservation of dental pulp stem cells (SBP-DPSCs) and their differentiated osteoblasts: a cell source for tissue repair. *J Cell Physiol* 2006;208:319-25.
65. Otaki S, Ueshima S, Shiraiishi K, Sugiyama K, Hamada S, Yorimoto M, *et al.* Mesenchymal progenitor cells in adult human dental pulp and their ability to form bone when transplanted into immunocompromised mice. *Cell Biol Int* 2007;31:1191-7.
66. Cordeiro MM, Dong Z, Kaneko T, Zhang Z, Miyazawa M, Shi S, *et al.* Dental pulp tissue engineering with stem cells from exfoliated deciduous teeth. *J Endod* 2008;34:962-9.
67. Nakamura S, Yamada Y, Katagiri W, Sugito T, Ito K, Ueda M. Stem cell proliferation pathways comparison between human exfoliated deciduous teeth and dental pulp stem cells by gene expression profile from promising dental pulp. *J Endod* 2009;35:1536-42.
68. Wang J, Wang X, Sun Z, Wang X, Yang H, Shi S, *et al.* Stem cells from human-exfoliated deciduous teeth can differentiate into dopaminergic neuron-like cells. *Stem Cells Dev* 2010;19:1375-83.
69. Yokoi T, Saito M, Kiyono T, Iseki S, Kosaka K, Nishida E, *et al.* Establishment of immortalized dental follicle cells for generating periodontal ligament in vivo. *Cell Tissue Res* 2007;327:301-11.
70. Kemoun P, Laurencin-Dalioieux S, Rue J, Farges JC, Gennero I, Conte-Auriol F, *et al.* Human dental follicle cells acquire cementoblast features under stimulation by bmp-2/-7 and enamel matrix derivatives (EMD) in vitro. *Cell Tissue Res* 2007;329:283-94.
71. Yao S, Pan F, Prpic V, Wise GE. Differentiation of stem cells in the dental follicle. *J Dent Res* 2008;87:767-71.
72. Gültekin SE, Odenthal M, Dienes HP. MicroRNA expression in multipotent progenitor cells of dental follicle. Proceedings of the 88th General Session and Exhibition of IADR. 2010 July 14-17; Barcelona, Spain.
73. Trubiani O, Orsini G, Zini N, Di Iorio D, Piccirilli M, Piattelli A, *et al.* Regenerative potential of human periodontal ligament derived stem cells on three-dimensional biomaterials: a morphological report. *J Biomed Mater Res A* 2008;87:986-93.
74. Gay IC, Chen S, MacDougall M. Isolation and characterization of multipotent human periodontal ligament stem cells. *Orthod Craniofac Res* 2007;10:149-60.
75. Lindroos B, Mäenpää K, Ylikomi T, Oja H, Suuronen R, Miettinen S. Characterisation of human dental stem cells and buccal mucosa fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;368:329-35.
76. Park JC, Kim JM, Jung IH, Kim JC, Choi SH, Cho KS, *et al.* Isolation and characterization of human periodontal ligament (PDL) stem cells (PDLSCs) from the inflamed pdl tissue: In vitro and in vivo evaluations. *J Clin Periodontol* 2011;38:721-31.
77. Sonoyama W, Liu Y, Fang D, Yamaza T, Seo BM, Zhang C, *et al.* Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine. *PLoS One* 2006;1:e79.
78. Sonoyama W, Seo BM, Yamaza T, Shi S. Human hertwig's epithelial root sheath cells play crucial roles in cementum formation. *J Dent Res* 2007;86:594-9.

79. Zhu SJ, Choi BH, Huh JY, Jung JH, Kim BY, Lee SH. A comparative qualitative histological analysis of tissue-engineered bone using bone marrow mesenchymal stem cells, alveolar bone cells, and periosteal cells. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:164-9.

80. Cicconetti A, Sacchetti B, Bartoli A, Michienzi S, Corsi A, Funari A, *et al.* Human maxillary tuberosity and jaw periosteum as sources of osteoprogenitor cells for tissue engineering. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104:618.e1-12.

81. Hunt DP, Irvine KA, Webber DJ, Compston DA, Blakemore WF, Chandran S. Effects of direct transplantation of multipotent mesenchymal stromal/stem cells into the demyelinated spinal cord. *Cell Transplant* 2008;17:865-73.

82. Idelson M, Alper R, Obolensky A, Ben-Shushan E, Hemo I, Yachimovich-Cohen N, *et al.* Directed differentiation of human embryonic stem cells into functional retinal pigment epithelium cells. *Cell Stem Cell* 2009;5:396-408.

83. Mohsin S, Shams S, Ali Nasir G, Khan M, Javaid Awan S, Khan SN, *et al.* Enhanced hepatic differentiation of mesenchymal stem cells after pretreatment with injured liver tissue. *Differentiation* 2011;81:42-8.

84. Giannoni P, Muraglia A, Giordano C, Narcisi R, Cancedda R, Quarto R, *et al.* Osteogenic differentiation of human mesenchymal stromal cells on surface-modified titanium alloys for orthopedic and dental implants. *Int J Artif Organs* 2009;32:811-20.

Dental stem cells in regenerative medicine

ABSTRACT

Stem cells have remarkable potential to develop into many different cell types with unlimited dividing and self-renewal capacity. Stem cell-based therapies and tissue engineering are considered to be promising for treatment of many diseases including neurodegenerative diseases, heart diseases, diabetes, cancer, etc. Dental stem cells isolated from the oral niches are reported to have similar differentiation capabilities and less invasive isolation methods compared to other stem cells like bone-marrow stem cells. This review outlines the biological properties and different types of stem cells; differentiation potentials and the recent progress of stem cells used in regenerative medicine and tissue engineering.

KEYWORDS: Stem cell; tissue engineering; regenerative medicine