

Signalmekanismer i udvikling, regeneration samt reparationsdannelser af dentin

Mødereferat fra den internationale COST B8-konference, afholdt i Thessaloniki, Grækenland, den 10.-11. november 2000: »Signaling Mechanisms in Dentin Development, Regeneration and Repair: From Bench to Clinic«

Lars Bjørndal og Henrik Løvsschall

Det styrende Forskningsdirektorat under EU har i de sidste fem år haft et prioriteret forskningsområde kaldet »European Concerted Action on Odontogenesis (COST B8)«. Det væsentligste formål har været at øge viden om de cellulære og molekylære aspekter af normal og anomal tanddannelse mhp. at få denne forskning ud til gavn i det tilhørende kliniske arbejde. Fire forskellige arbejdsgrupper har afholdt møder et par gange årligt mhp. rapportering af forskning, dels fra de enkelte EU-lande, dels fra samarbejdsprojekter EU-landene imellem.

De to første grupper har indtil nu beskæftiget sig med »Udviklingslære« samt »Odontogen initiering og morfogenese«, og har sigtet på at udrede hvorfor og hvordan eksempelvis en molar ender med at blive en molar, præcis dér hvor det sker og ikke andre steder.

De to andre prioriterede forskningsområder har været »Cytodifferentiering i relation til udvikling og heling« samt »Ekstracellulær matriksmineralisering«. Igen kort skitseret er det ønsket om en øget indsigt i de mekanismer der fører til nydannelse af hårdtvæv, både ved tandudvikling, men også i relation til behandlinger, som direkte overkapning eller eksempelvis gradvis ekskavering, herunder den proces færdigt differentierede celler udøver i forbindelse med selve hårdtvævsdannelsen.

Fra laboratoriebænk til klinik

Det overordnede tema i novembermødet år 2000 var at sammenbringe basal og klinisk forskning inden for området og at fremkomme med status og udtrykke idéer om hvad der er nødvendigt i fremtidige forskningsprojekter, for at det kan ende i nye og realistiske strategier for behandling og genopbygning af tandstrukturer. I alt 67 forskere fra 20 forskellige nationaliteter var samlet, og 39 indlæg og forskningsrapporter blev givet.

Mesenkymalcellen kan huske!

Første dag var med særligt henblik på signalmekanismer i relation til udvikling af dentin. Men den blev også en kort opdatering i hvor langt vi er kommet i forståelsen af den odontogene morfogenese.

P. Sharpe fra Kings College, London, redegjorde for den genetiske »kick-start«, der fører til udviklingen af tandanlægget. Hvad er det styrende element? Med baggrund i studier hvor epitel og mesenkymalt væv er adskilt i de meget tidlige faser af tandudviklingen har man undersøgt den molekylære interaktion mellem epitel og mesenkym. Det har vist sig at epitelceller er de vigtige »iværksættere«, men allerede efter kort tid har mesenkymalcellen fået information nok til at den af sig selv kan videreudvikles til en odontoblast. Tidligere tiders forvirring på dette område er altså nøje relateret til hvornår man tidsmæssigt har undersøgt stamcellerne. Kort sagt er mesenkymale *precursor*-celler kodet til at kunne danne hårdtvævsdannende odontoblaste, og nok så interessant, de kan huske den kodning. Dette kan forklare hvorfor vi ser hårdtvævsdannelser af sekundære odontoblastlignende celler i den færdige tand uden nærkontakt med epitelceller.

Dentindannelse og molekylære mekanismer

Den specifikke udvikling af odontoblasten blev behandlet af bl.a. *H. Lesot*, Strassbourg, der omtalte de molekylære mekanismer som kontrollerer igangsættelsen af odontoblastens differentiering, herunder de signalmekanismer der er aktive under hele cellens fortsatte udvikling, og han berørte i den forbindelse en række vækst- og differentieringsfaktorer (TGF- β , BMP, IGF) der bliver dannet i tandkimet.

I. Thesleff, Viikki Biocenter i Helsingfors, redegjorde særligt for de såkaldte »enamel knots« eller emaljeknuder i tandanlægget. Det er først nu at man har fået en forståelse for at denne ansamling af celler har en stærkt forøget apoptoseakti-

vitet (programmeret celledød), som tilsyneladende spiller en central rolle i selve udformningen af tanden, herunder udsendelsen af molekulære signaler (Fig. 1).

M. Mac Dougall, Texas, beskrev en række odontoblastlignende cellelinjer som danner forskellige proteiner, bl.a. dentinsialofosfoprotein, som er specifikke (markører) for udvikling af dentin på de senere udviklingstrin.

T. Mitsiadis viste eksempler på ekstracellulære proteiner i dentin (fx nestin og notch), som tilsyneladende indgår i regulering af tidlig tandudvikling – proteinerne gendannes under skader på pulpa-dentin-organet.

Transdental stimulering af hårdtvævsdannelse

På andendagen koncentrerede programmet sig om ekstra hårdtvævsdannelse i den færdige tand i relation til en ydre påvirkning/skade.

H. Magloire, det Odontologiske Fakultet i Lyon, samt *A. Smith*, Birmingham Universitet, redegjorde for odontoblastens evne til at lave hårdtvæv. De havde undersøgt potentielle signalstoffer, dvs. vækst- og differentieringsfaktorer som kunne tænkes at være ansvarlige for den molekulære regulation i en øget tertiær dentindannelse. *Smith* eksemplificerede fremtidsperspektivet ved at man i relation til dentinhypermensibilitet, eller inden en potentiel pulpaeksposering ved ekskavering eller traume, måske kunne stimulere til en øget dentindannelse ved at applicere det rette signalstof i kaviteten. Det er formodentlig lettere sagt end gjort; i virkelighedens verden kan dentinens permeabilitet være væsentligt nedsat, ikke mindst som følge af den hypermineraliserede zone i relation til caries.

I den forbindelse redegjorde *L. Bjørndal*, Tandlægeskolen i København, tillige for den meget karakteristiske variation af

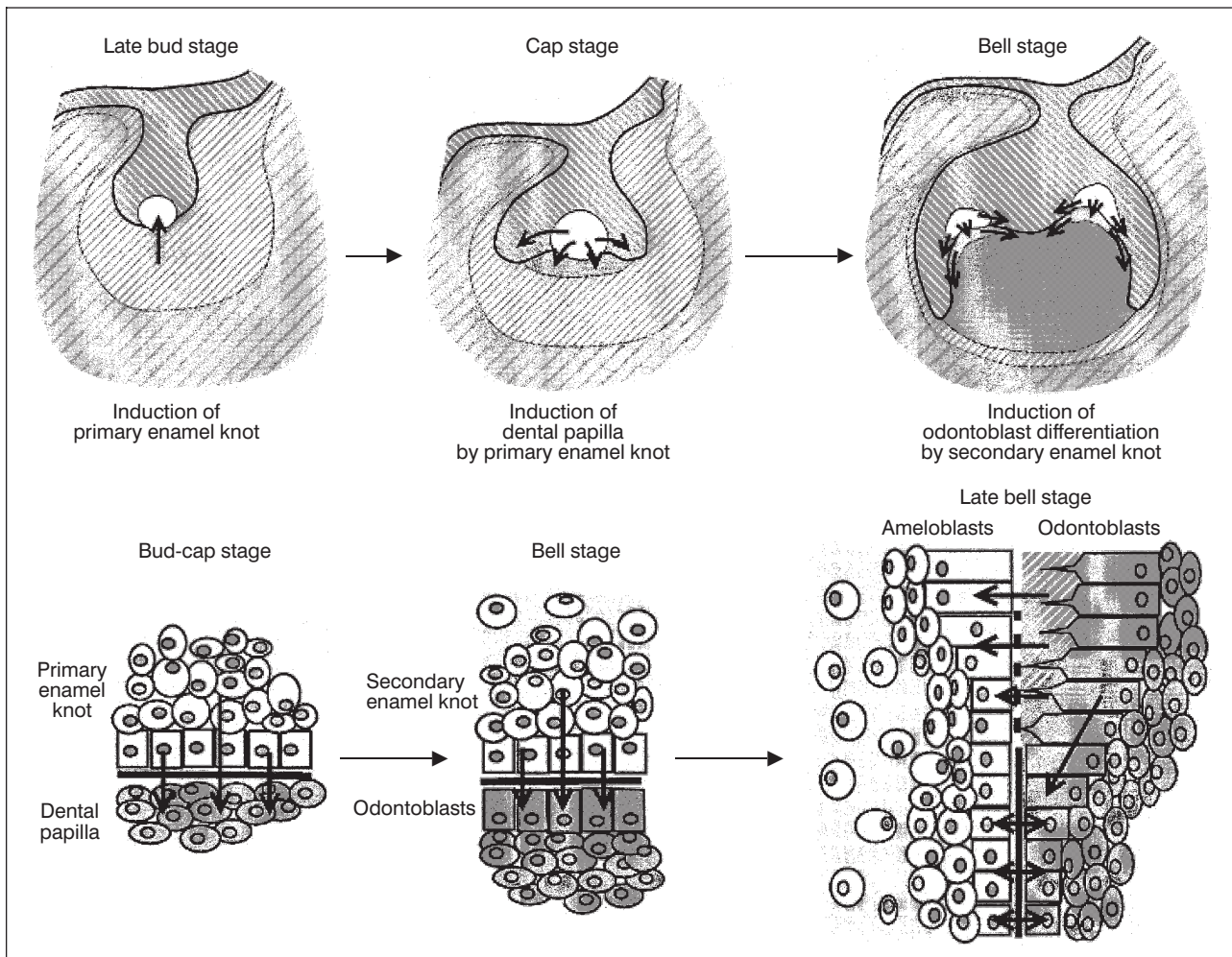


Fig. 1. Schematisk gengivelse af sammenhængen mellem udviklingen af emaljeknuder og uddifferentiering af hhv. ameloblaster og odontoblaster, herunder den tidligere formdannelse af tandkronen (med tilladelse fra Irma Thesleff).

den tertiære dentin, der ses i hhv. langsomt og hurtigt progredierende carieslæsioner. I de langsomt progredierende læsioner dannes der tertiær dentin, der ligner almindelig dentin, hvorimod der i den hurtigt progredierende aktive læsion ses enten fravær af tertiær dentin eller en hårdtvævsdannelse uden dentinkanaler og odontoblaste. Alt i alt forhold der kan påvirke dentinens permeabilitet, og derfor også effekten af et muligt »trans-dentin-hårdtvævsdannede« stof i relation til en cariesbehandling.

Pulpaoverkapning med biologisk approach

Sker der perforation til pulpa, er det i dag fortsat en udfordring at udføre en optimal behandling, der bibeholder langtidsvitalitet i pulpa uden apikal patologi.

G. *Bergenholtz*, Göteborgs Universitet, fremlagde studier der viste at det der oftest går galt med en pulpaoverkapning, er den tilstødende bakterielle infektion. Han udtrykte i denne sammenhæng bekymring, ikke for den intense forskning på området, men for hvor hurtigt man indtil nu har anbefalet anvendelse af især resinmaterialer som alternativ til calciumhydroxid, uden at der er foretaget ordentlige kliniske langtidsundersøgelser. Især når det bemærkes at plastmaterialerne ikke har den samme antibakterielle effekt som eksempelvis den calciumhydroxid besidder.

C. *Cox*, Alabama, diskuterede forskellige kliniske faktoreres betydning, såsom blødning og brug af natriumhypoklorit under forsøg på overkapning med adhæsiver, og han hævdede at en bedre blødningskontrol ville kunne forbedre de spinkle resultater. Nye behandlinger af vitalt pulpavæv efter biologiske principper er under afprøvning.

H. *Løvschall*, Tandlægeskolen i Århus, gennemgik et direkteksperimentelt studie hvor der blev overkappet med en gel med rekombinant *insulin-like growth factor type I* (rhIGF-I) eller fysiologisk sterilt saltvand. I studiet anvendtes IRM og teflonmembran. Studiet viste at rhIGF-I ikke påvirker helingsfaserne med infiltration af inflammationsceller og granulationsvæv, og der blev efterfølgende observeret komplette dentinbroer med tubulær dentin hyppigere og tættere på testsubstansen med rhIGF-I.

M. *Goldberg*, Montrouge, beskrev et tilsvarende pulpastudie hvor knoglesialoprotein var anvendt sammen med kollagen som overkapningsmateriale, og der blev også her fundet stimulering af komplette dentinbroer.

D. *Tziafas*, Thessaloniki, har tidligere udført pulpaforsøg med plantering af Millipore membraner med TGF- β og fundet at denne vækstfaktor stimulerer differentiering af odontoblaste. Flere biologiske molekyler kan potentielt stimulere både sårheling, reparative processer og vævsregeneration i pulpa-dentin-organet, samt hæmme særlige pro-

cesser som er uønskede. Men når det gælder ønsket om at forbedre pulpaoverkapningsmaterialer vha. biologiske signalstoffer, er der endnu et stykke vej.

Fra laboratoriebænk til klinik?

Alt i alt omhandlede COST B8-mødet både basal og klinisk forskning, hvilket er unikt, og der var enighed om at der rejser sig mange nye perspektiver for behandling af sygdomme i tandvævene efter biologiske principper.

G. *Bergenholtz* konstaterede at calciumhydroxid fortsat er det bedst dokumenterede overkapningsmateriale her ved døren til det nye årtusind. Fremtiden vil uden tvivl og med stigende hast byde på udfordringer af eksisterende behandlingsrutiner, men spørgsmålet er hvornår de når ud til klinikken og på hvilket grundlag. Forskningsrapporterne fra mødet publiceres i »Advances in Dental Research« til maj 2001.

Forfattere

Lars Bjørndal, lektor, tandlæge, ph.d.

Afdeling for Tandsygdomslære og Endodonti, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Henrik Løvschall, adjunkt, tandlæge, ph.d.

Afdeling for Tandsygdomslære, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aarhus Universitet