

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
(Prof. Dr. med. Dr. med. dent. H. Schliephake)
im Zentrum Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen

**Analyse der differentiellen Genexpression
von humanen Stro1-positiven Zellen aus pulpalem Zahnkeimgewebe und
Beckenkammspongiosa**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades
für Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Diana Constanze Oellerich
aus Hannover

Göttingen 2015

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. K. G. Wiese

2. Berichterstatter: Prof. Dr. T. Beißbarth

3. Berichterstatter: Prof. Dr. M. Oppermann

Tag der mündlichen Prüfung: 28.06.2016

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis.....	VII
1 Einleitung.....	1
2 Literaturübersicht	4
2.1 Zahnentwicklung und -aufbau.....	4
2.2 Knochenaufbau und Osteogenese.....	6
2.3 Stammzellen	8
2.3.1 Mesenchymale Stammzellen	9
2.3.2 Dentale Stammzellen.....	13
3 Material und Methoden	18
3.1 Probenentnahme, Zellen und Zellkulturen	19
3.2 Zellzählung und Zellsortierung	20
3.3 Isolierung der RNA.....	21
3.4 Herstellung der Microarrays.....	22
3.5 Microarray-Datenanalyse und Statistik.....	22
4 Ergebnisse	24
4.1 Ergebnisse der globalen Statistik.....	24
4.2 Differentialexpression hochsignifikanter Gene	27
4.3 Funktionelle Genanalyse	30
4.3.1 Funktionelle Genanalyse der Stro1 ^{+ZK}	30
4.3.2 Funktionelle Genanalyse der Stro1 ^{+BK}	33
4.3.3 Analyse molekularer Funktionen	34
4.3.4 Ingenuity Pathway-Analyse.....	43
4.4 Differentiell exprimierte Gene der Hartgewebbildung.....	44
5 Diskussion	47
5.1 Methode	47
5.2 Ergebnisse	50
5.2.1 Heraufregulierte Gene in Stro1 ^{+ZK} und Stro1 ^{+BK}	50
5.2.2 Überrepräsentierte Gene Ontology-Klassifizierungen	52
5.2.3 Expression von Homeobox-Genen.....	55
5.2.4 Ingenuity Pathway-Analyse.....	59
5.2.5 Differentiell exprimierte Gene der Hartgewebbildung	60
6 Zusammenfassung	69
Anhang	72
Literaturverzeichnis.....	108

Abkürzungsverzeichnis

ACTG2	<i>Actin, gamma 2, smooth muscle, enteric</i>
BARX1	<i>Barx Homeobox 1</i>
BK	Stro1-positive humane Knochenmarkstammzellen aus der Beckenkammregion
BMP-2/4/7	<i>Bone morphogenetic protein 2/4/7</i>
BMSCs	<i>Bone marrow stem cells</i>
BP	<i>Biological process</i>
CASC5	<i>Cancer susceptibility candidate 5</i>
Cbfa1	<i>Core-binding factor 1</i>
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CDH6	<i>Cadherin 6</i>
CFU-F	<i>Colony-forming unit-fibroblasts</i>
CHI3L1	<i>Chitinase-3-like protein 1</i>
CMKLR1	<i>Chemokine like receptor 1</i>
c-Myc	zelluläres Homolog des viralen Onkogens v-myc (Myelocytomatosis)
CXCL1	<i>Chemokine (C-X-C motif) ligand 1</i>
DAVID	Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery
DECR2	<i>Peroxisomal 2,4-dienoyl-CoA reductase</i>
DFPCs	<i>Dental follicle progenitor cells</i>
DLX1/2	<i>Distal-less Homeobox 1/2</i>
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium
DMP1	<i>Dentin matrix acidic phosphoprotein 1</i>
DPSCs	<i>Dental pulp stem cells</i>
DSPP	<i>Dentin sialophosphoprotein</i>
EMT	epithelial-mesenchymale Transition
FAT	Functional Annotation Tool
FDR	False Discovery Rate
FGF3	<i>INT-2 proto-oncogene protein</i>
FKS	fetales Kälberserum
GAD	<i>Glutamic acid decarboxylase</i>
GO	Gene Ontology
GREM1	<i>Gremlin 1</i>
HES1	<i>Hes family BHLH transcription factor 1</i>
hIDPSCs	<i>Human immature dental pulp stem cells</i>
HN1	<i>Hematological and neurological expressed 1</i>
Hox- Gen	Homeobox-Gen
IGFBP-2	<i>Insulin-like growth factor-binding protein 1</i>
ITGA2	<i>Integrin alpha 2</i>
ITGA6	<i>Integrin alpha 6</i>
IVT	In-vitro-Transkription
Klf-4	<i>Kruppel-like-factor 4</i>
KRT34	<i>Keratin 34</i>

logFC	log ₂ Fold Change
log ₂ (I)	logarithmierte Intensitätswerte
LEF1	<i>Lymphoid enhancer-binding factor 1</i>
LFNG	<i>LFNG O-fucosylpeptide 3-beta-N-acetylglucosaminyltransferase</i>
MACS	Magnetic-activated cell-sorting
MEPE	<i>Matrix extracellular phosphoglycoprotein</i>
MF	<i>Molecular function</i>
MIAME	Minimum Information About a Microarray Experiment
MMP 3/9	<i>Matrix metalloproteinase 3/9</i>
MSX1/2	<i>Msh homeobox 1/2</i>
MYO19	<i>Unconventional myosin-XIX</i>
NeuN	<i>Neuronal nuclear antigen</i>
NFM	<i>Neurofilament M</i>
NSE	<i>Neuro specific enolase</i>
Oct-4	<i>Octamer binding transcription factor 4</i>
ORC6L	<i>Origin recognition complex subunit 6</i>
PAX9	<i>Paired box gene 9</i>
PBS	Phosphate buffered saline
PCA	Principal Component Analysis
PDLSCs	<i>Periodontal ligament stem cells</i>
PITX2	<i>Paired-like homeodomain transcription factor 2</i>
PMP22	<i>Peripheral myelin protein 22</i>
PPP4C	<i>Serine/threonine-protein phosphatase 4 catalytic subunit</i>
PSMB3	<i>Proteasome subunit beta type-3</i>
RND3	<i>Rho family GTPase 3</i>
Runx2	<i>Runt-related transcription factor 2</i>
S100A4	<i>S100 calcium binding protein A4</i>
SCAPs	<i>Stem cells from apical papilla</i>
SDC1	<i>Syndecan 1</i>
SERPINE1	<i>Serpin Peptidase Inhibitor, Clade E (Nexin, Plasminogen Activator Inhibitor Type 1), Member 1</i>
SHEDs	<i>Stem cells from exfoliated deciduous teeth</i>
SMURF 1/2	<i>SMAD specific E3 ubiquitin protein ligase 1/2</i>
Sox-2	<i>SRY (sex determining region Y)-box 2</i>
SOPs	Standard operating procedures
Stro1 ⁺	Stromal cell surface marker 1 positive
Stro1 ^{+ZK}	Stro1-positive humane pulpale Zahnkeimstammzellen
Stro1 ^{+BK}	Stro1-positive humane Knochenmarkstammzellen aus der Beckenkammregion
STRING	Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins
TGF-β1	<i>Transforming growth factor beta 1</i>
TMEM170A	<i>Transmembrane protein 170A</i>
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
USP10	<i>Ubiquitin specific peptidase 10</i>
VKORC1	<i>Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1</i>
ZK	Stro1-positive humane pulpale Zahnkeimstammzellen

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Identifizierung und Charakterisierung mesenchymaler Stammzellen.	9
Abbildung 2:	Scatterplot der relativen Expressionswerte der Stro1 ⁺ -Stammzellen aus Zahnkeimen (ZK) und Beckenkamm (BK) nach der Normalisierung.	25
Abbildung 3:	Heatmap der 50 höchst signifikant unterschiedlich exprimierten Gene in Stro1 ^{+ZK} (ZK) und Stro1 ^{+BK} (BK).	29
Abbildung 4:	Darstellung möglicher Assoziationen von Proteinen des GO-Terms <i>odontogenesis</i> in den Stro1 ^{+ZK}	32
Abbildung 5:	Darstellung möglicher Assoziationen von Proteinen des GO-Terms <i>skeletal system development</i> in den Stro1 ^{+BK}	34
Abbildung 6:	Heatmap differentiell exprimierter Hox-Gene in Stro1 ^{+ZK} und Stro1 ^{+BK}	41
Abbildung 7:	Darstellung differentiell exprimierter Gene, die mit der Hartgewebeformung assoziiert sind.	46
Abbildung 8:	Colineare Expressionsmuster der Hox-Gene.	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anzahl n der auf die FDR bezogenen statistisch signifikant exprimierten Gene.	26
Tabelle 2: Darstellung der 10 höchst exprimierten Gene in den Stro1 ^{+ZK}	27
Tabelle 3: Darstellung der 10 höchst exprimierten Gene in den Stro1 ^{+BK}	27
Tabelle 4: Darstellung überrepräsentierter GO-Klassifizierungen für Stro1 ^{+ZK} bezüglich der GO-Kategorie <i>biological process</i>	31
Tabelle 5: Gene, die in den Stro1 ^{+ZK} im GO-Term <i>odontogenesis/odontogenesis of dentine-containing tooth</i> aufgelistet sind.	31
Tabelle 6: Darstellung überrepräsentierter GO-Klassifizierungen für Stro1 ^{+BK} bezüglich der GO-Kategorie <i>biological process</i>	33
Tabelle 7: Darstellung überrepräsentierter GO-Klassifizierungen für Stro1 ^{+ZK} bezüglich der GO-Kategorie <i>molecular function</i>	35
Tabelle 8: Darstellung überrepräsentierter GO-Klassifizierungen für Stro1 ^{+BK} bezüglich der GO-Kategorie <i>molecular function</i>	36
Tabelle 9: Darstellung der in <i>calcium ion binding</i> involvierten Gene für Stro1 ^{+ZK} und Stro1 ^{+BK}	37
Tabelle 10: Darstellung der in <i>transcription factor activity</i> involvierten Gene für Stro1 ^{+ZK} und Stro1 ^{+BK}	38
Tabelle 11: Darstellung der Expression wichtiger Hox-Gene.	39
Tabelle 12: Darstellung wichtiger Hox-Gene und ihrer Funktionen.	42
Tabelle 13: Auflistung von Ingenuity Canonical Pathways.	43
Tabelle 14: Übersicht der in Stro1 ^{+ZK} und Stro1 ^{+BK} exprimierten Gene, die für die Hartgewebefbildung zuständig sind.	44

1 Einleitung

Das menschliche Gebiss verfügt über zwei Zahngenerationen, die bereits vor der Geburt im Bereich der Kiefer angelegt sind. Nahezu zwei Jahrzehnte dauert es, bis der letzte bleibende Zahn durchgebrochen ist. Das Milchgebiss (*Dentes decidui*) weist maximal eine Zahnzahl von zwanzig, das bleibende Gebiss (*Dentes permanentes*) von zweiunddreißig auf. Zwischen dem 6. und 8. Lebensmonat beginnt der Durchbruch der Milchzähne. Ab dem 5. Lebensjahr wird der Zahnwechsel zur bleibenden Dentition mit dem Durchbruch des ersten Molaren eingeleitet. Die Heterodontie des menschlichen Gebisses zeigt sich im Vorhandensein verschiedener Zahngruppen, die sich in Form von Schneide- und Eckzähnen sowie Prämolaren und Molaren darstellen. Makroskopisch weist ein jeder Zahn eine Zahnkrone (*Corona dentis*), einen Zahnhals (*Collum dentis*), eine Zahnwurzel (*Radix dentis*) und eine Wurzelspitze (*Apex dentis*) auf (Schiebler und Korf 2007).

Menschliche Zähne bestehen aus drei unterschiedlichen Zahnhartsubstanzen, die sich in ihrer Zusammensetzung und Entstehung unterscheiden. Die Zahnentwicklung (Odontogenese) vollzieht sich ab dem 2. Entwicklungsmonat. Dabei entstehen aus dem ektodermalen Epithel der Mundhöhle der Schmelz und aus dem Mesenchym, das sich im Bereich des Kopfes aus Neuralleistenzellen gebildet hat, das Dentin, das Parodontium und die Zahnpulpa (Moore und Persaud 2007). Der Zahnschmelz bedeckt das Dentin im Bereich der Zahnkrone und unterliegt nach seiner Bildung durch die Ameloblasten keinem zellulären Reparaturmechanismus. Eine posteruptive Schmelzbildung ist somit unmöglich. Im ausgereiften Zustand stellt der Zahnschmelz die härteste Substanz des menschlichen Körpers dar. Das Dentin, gebildet von den Odontoblasten, umgibt die Pulpa und bildet mit dieser eine funktionelle Einheit. Es ist weniger stark mineralisiert. Die Odontoblasten behalten während der gesamten Lebensdauer eines Zahns die Fähigkeit, Dentin in Form von Sekundär- und Tertiärdentin zu bilden. Im Bereich der Wurzel wird das Dentin von Wurzelzement umgeben. Dieser ist am wenigsten von den drei Zahnhartsubstanzen mineralisiert und kann zeitlebens gebildet und aufgelagert werden. Die Pulpa wird von Blutgefäßen und Nervenfasern durchzogen und gewährleistet die Ernährung des Zahns (Hellwig et al. 2007).

Das Vorhandensein von undifferenzierten Mesenchymzellen im pulpalen Gewebe, die stammzellartigen Charakter aufweisen, hat das wissenschaftliche Interesse geweckt. Stammzellen besitzen die Eigenschaft, sich in unterschiedliche Zelltypen oder Gewebe

ausdifferenzieren zu können (Cai et al. 2004). Embryonale Stammzellen können sich in jegliches Gewebe entwickeln. Bei adulten Stammzellen hingegen handelt es sich um undifferenzierte Zellen, die in bereits spezialisierten Geweben und Organen von Erwachsenen vorkommen (Helmy et al. 2010). In menschlichen Zähnen wurden bereits fünf verschiedene Typen adulter Stammzellen nachgewiesen und beschrieben (Estrela et al. 2011). Dabei handelt es sich um die *dental pulp stem cells* (DPSCs) (Gronthos et al. 2000), die *stem cells from exfoliated deciduous teeth* (SHEDs) (Miura et al. 2003, Seo et al. 2008), die *periodontal ligament stem cells* (PDLSCs) (Seo et al. 2004), die *stem cells from apical papilla* (SCAPs) (Sonoyama et al. 2008) und die *dental follicle progenitor cells* (DFPCs) (Morsczeck et al. 2005). Dieser Einteilung liegen allerdings nur morphologische Aspekte der zellulären Herkunftsgewebe zugrunde. Eine Einteilung z. B. nach den CD-Unterscheidungsgruppen (*cluster of differentiation*) von Oberflächenepitopen ist damit nicht verbunden, so dass die jeweils vorliegende Stammzellgruppe im Sinne einer möglichen Zellsortierung ungenau charakterisiert ist.

In der Vergangenheit wurden hauptsächlich Knochenmarkstammzellen (BMSCs) hinsichtlich der Knochenregeneration untersucht. Knochenmarkstammzellen sind multipotente, keinen hämatopoetischen Charakter aufweisende Zellen, die leicht kultivierbar sind und einen osteogenen Phänotyp aufweisen (Bruder et al. 1998a, Caplan 2005). Parodontale Gewebsregeneration und Knochenbildung kann durch eine Transplantation dieser Zellen hervorgerufen werden (Kawaguchi et al. 2004, Lee et al. 2001). Durch die Entdeckung der adulten dentalen Stammzellen richtet sich der Fokus nun vielmehr auf diese, um die Erforschung der Regeneration dentaler Gewebe voranzubringen.

Weitreichende und vielversprechende Perspektiven bezüglich der Untersuchung der differentiellen Genexpression wurden durch die Entwicklung der DNA-Microarrays eröffnet. Diese ermöglichen Hybridisierungstests in viel größerem Maßstab als bisher, da sie ein großes Potenzial zur Miniaturisierung und Automatisierung besitzen (Schna et al. 1998).

Bisher wurden hauptsächlich dentale Stammzellen aus Zähnen mit abgeschlossenem Wurzelwachstum oder exfoliierten Milchzähnen untersucht (Gronthos et al. 2000, Kim et al. 2011, Miura et al. 2003). In der vorliegenden Arbeit soll das Augenmerk auf die noch weniger intensiv untersuchten pulpalen Zahnkeimstammzellen gelegt werden. Der Zahnkeim, der noch vollständig im Kieferknochen eingebettet ist, bezeichnet das Entwicklungsstadium eines Zahns, bei dem bereits die Zahnkrone vorhanden, die Zahnwurzel aber noch nicht ausgebildet ist. Als besonders interessanter Zelltyp haben sich adulte mesenchymale

Stammzellen humanen Ursprungs erwiesen, die anhand des Oberflächenmarkers Stro1 identifiziert werden konnten (Lin et al. 2011). Die in dieser Arbeit untersuchten pulpalen Zahnkeimstammzellen können den von Gronthos et al. 2000 beschriebenen *dental pulp stem cells* zugeordnet werden. Sie unterscheiden sich von diesen allerdings durch das nicht abgeschlossene Wurzelwachstum. Des Weiteren wurden in der vorliegenden Arbeit nur pulpal Zahnkeimstammzellen untersucht, die Stro1-positiv (Stro1⁺) waren.

Zielsetzung der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist es daher, die Genexpression von Stro1⁺ pulpalen mesenchymalen Zahnkeimstammzellen und Stro1⁺ mesenchymalen Knochenmarkstammzellen zu untersuchen, um diese Zellen bezüglich ihrer Genexpression näher zu charakterisieren. Dazu soll das Genexpressionsprofil beider Zelltypen miteinander verglichen und mögliche Unterschiede dargestellt werden.

Die dieser Untersuchung zugrunde liegende **Arbeitshypothese** kann wie folgt formuliert werden: Beide Zelltypen sind aufgrund der unterschiedlichen Gewebeherkunft zu verschiedenen Zeiten am Bau oder dem Remodeling von unterschiedlicher Hartsubstanz beteiligt. Sie müssten sich daher trotz gleichem Stammzellmarkertypus in ihrer Genexpression voneinander unterscheiden. Besondere Aufmerksamkeit soll daher bei der Untersuchung den Homeobox-Genen (Hox-Genen) gewidmet werden, die allgemein als Transkriptionsfaktoren entscheidenden Einfluss auf die Anordnung von Körperregionen oder Organen haben und daher als „Bauplan-Gene“ gelten. Erkenntnisse ihrer differentiellen Genexpression wären daher eine wichtige Information für das *tissue engineering* der dritten Zahngeneration.

2 Literaturübersicht

2.1 Zahnentwicklung und -aufbau

Der Mensch verfügt während seiner Entwicklung über zwei Zahngenerationen. Die erste Zahngeneration, die *Dentes decidui*, besteht aus 20 Milchzähnen, die zweite, die *Dentes permanentes*, aus 32 bleibenden Zähnen. Postnatal zwischen dem 6. und 8. Lebensmonat kommt es zum Durchbruch der ersten Milchzähne. Der Durchbruch der bleibenden Zähne beginnt etwa im 5. Lebensjahr. Jeder Zahn setzt sich aus Schmelz, Dentin und Zement sowie der davon umschlossenen Zahnpulpa zusammen.

Der Zahnschmelz als zellfreies und kristallines Gewebe bedeckt das koronale Dentin im Bereich der Zahnkrone und besteht zu über 97 % aus anorganischer Substanz, die hauptsächlich in Form von Hydroxylapatit vorliegt. Im Bereich des Zahnhalses, der von Saumeithel bedeckt ist, geht der Zahnschmelz in den Wurzelzement über, der das Dentin im Bereich der Zahnwurzel umgibt. Der Wurzelzement besteht größtenteils aus Zementozyten, Kollagenfasern und verkalkter Grundsubstanz. Das Dentin setzt sich aus etwa 70 % anorganischen Bestandteilen, ebenfalls hauptsächlich Hydroxylapatit, 20 % organischer Matrix und 10 % Wasser zusammen. Innerhalb des Dentins finden sich die charakteristischen Dentinkanälchen, die Odontoblastenfortsätze und freie Nervenendigungen enthalten. Die Zelleiber der Odontoblasten liegen pallisadenförmig an der Pulpa-Dentin-Grenze innerhalb der Zahnpulpa. Die Zahnpulpa, im Zahninneren lokalisiert, ist ein nerven-, gefäß- und zellreiches Gewebe, das unter anderem Fibrozyten, freie Bindegewebszellen und undifferenzierte Mesenchymzellen aufweist. Der Zahnhalteapparat setzt sich aus Zement, Periodontium und Alveolarknochen zusammen. Ein wichtiger Bestandteil des Periodontiums sind Kollagenfasern, die sogenannten Sharpey-Fasern. Diese dienen der Aufhängung der Zähne in den Alveolen des Alveolarknochens (Schiebler und Korf 2007).

Die Entwicklung der Zähne, an der das ektodermale Epithel der Mundbucht sowie das Mesektoderm des Kopfes beteiligt sind, beginnt ab dem 2. Entwicklungsmonat des Embryos. Aus dem ektodermalen Epithel geht der Zahnschmelz hervor. Dentin und Zement entspringen dem Mesektoderm.

Zunächst kommt es aus dem mehrschichtig unverhornten Plattenepithel der Mundbucht zur Ausbildung von bogenförmigen primären Zahnleisten, die im Bereich des späteren Ober- und Unterkiefers lokalisiert sind. An der labialen Fläche jeder Leiste kommt es anschlie-

ßend zu epithelialen Verdichtungen, die als Zahnknospen bezeichnet werden und die Anlagen der Schmelzorgane darstellen. Die Zahnknospen wachsen im Randbereich schneller, wodurch sie zunächst eine Kappen- und später eine Glockenform aufweisen. Im Inneren befindet sich die Zahnpapille, die aus verdichtetem Mesenchym besteht und sich später zur Zahnpulpa entwickelt. In der Mitte des 4. Entwicklungsmonats geht die Verbindung zur Zahnleiste verloren. Um das Schmelzorgan herum kommt es zur Verdichtung von Mesenchym, wodurch sich das Zahnsäckchen bildet. Nach und nach bildet sich die Zahnleiste zurück. Der untere Rand bleibt jedoch als Ersatzleiste erhalten und ist später für die Bildung der Dentis permanentes zuständig (Schiebler und Korf 2007, Moore und Persaud 2007).

Das Schmelzorgan weist im Inneren proteinreiche Interzellularflüssigkeit auf. Dadurch ergibt sich eine Gliederung in äußeres Schmelzepithel, das an das Zahnsäckchen angrenzt, Schmelzpulpa, in der die Zellen durch Ansammlung von Interzellularflüssigkeit sternförmig sind und inneres Schmelzepithel, welches der Zahnpapille zugewandt ist (Schiebler und Korf 2007). Zwischen dem inneren Schmelzepithel und der Zahnpapille entsteht eine relativ dicke Basalmembran, die Membrana praeformativa. Weitere Induktionsvorgänge sorgen dafür, dass sich die ektodermalen Zellen des inneren Schmelzepithels in Präameloblasten und die mesenchymalen Zellen, die der Membrana praeformativa auf der Seite der Zahnpapille anliegen, zu Odontoblasten umwandeln. Die Odontoblasten sezernieren die Dentinmatrix. Aus den Präameloblasten werden etwas verzögert Ameloblasten, die für die Sekretion von Schmelzmatrix zuständig sind.

Für die Schmelzbildung sind die Ameloblasten verantwortlich. Sie sezernieren neben der organischen Schmelzmatrix auch Kalzium und Phosphat. Die Ameloblasten besitzen die sogenannten Tomes-Fortsätze, die in die Tiefe gerichtet sind und an deren Oberfläche Schmelzprismen abgegeben werden. Die spätere Kaufläche ist der Ort, an dem die Schmelzbildung beginnt. Von dort schreitet sie langsam bis zum zukünftigen Zahnhals vor. Das Schmelzorgan selbst wächst aber weiter und bildet eine Epithelscheide, die bis in den Bereich der späteren Zahnwurzel nach unten reicht (Schiebler und Korf 2007). Das Schmelzorgan wird in der weiteren Entwicklung nahezu vollständig zurückgebildet. Nur im Zahnhalsbereich bleibt ein kleiner Rest als Saume epithel erhalten.

Am Ende des 4. Entwicklungsmonats induzieren Odontoblasten der Zahnpapille die Dentinbildung. Zunächst kommt es am apikalen Pol der Odontoblasten, der dem inneren Schmelzepithel zugewandt ist, zur Sekretion von Dentinmatrix. Dentin entsteht durch die spätere Mineralisation von Prädentin. In der weiteren Entwicklung kommt es zur

Ausbildung von Odontoblastenfortsätzen innerhalb des Dentins, wobei die Zelleiber außerhalb des Dentins verbleiben. Das dem Schmelz anliegende Dentin wird als Manteldentin bezeichnet. Dort kommen vermehrt Kollagenbündel, die Korff-Fasern, vor. Der Großteil des Dentins wird als zirkumpulpäres Dentin bezeichnet. Zeitlebens sind Odontoblasten in der Lage, unverkalktes Prädentin zu bilden.

Die Strukturen des Zahnhalteapparats gehen aus den nach apikal wachsenden Epithelzellen in Interaktion mit dem umliegenden Mesenchym hervor. Die Entwicklung des Zahnhalteapparats ist erst mit abgeschlossenem Zahndurchbruch beendet. Der Zement wird in der der Zahnanlage zugewandten Schicht des Zahnsäckchens durch desmale Ossifikation von den Zementozyten gebildet. Die Zementozyten liegen innerhalb des Zements. Der Alveolarknochen geht aus der äußeren Schicht des Zahnsäckchens hervor. Dies geschieht ebenfalls durch desmale Ossifikation. Das Periodontium, hauptsächlich bestehend aus Kollagenfasern, entspringt dem intermediären Teil des Zahnsäckchens (Schiebler und Korf 2007).

2.2 Knochenaufbau und Osteogenese

Das Knochengewebe besteht aus Knochenzellen und extrazellulärer Knochenmatrix und wird im Rahmen der Osteogenese gebildet. Die Bestandteile der extrazellulären Knochenmatrix lassen sich in organische und darin eingebettete anorganische Substanzen unterteilen. Zu den organischen Substanzen zählen vor allem Kollagen Typ I, gebildet von Osteoblasten und Fibroblasten, aber auch Osteopontin, Osteonectin, Osteocalcin, Sialoprotein, Phosphoproteine, Albumin, Glykoproteine, Proteoglykane und weitere nichtkollagene Proteine. Die anorganischen Substanzen setzen sich vor allem aus Hydroxylapatit, Magnesium, Kalium, Karbonat, Chlor und Eisen zusammen (Boskey 2013, Young 2003). Osteoblasten bilden den Knochen, indem sie die organische Matrix des Knochens synthetisieren und mineralisieren. Sie entstehen durch Differenzierung aus pluripotenten mesenchymalen Stammzellen (Bruder et al. 1994). Die Osteoblasten durchlaufen während der Knochenbildung einen Differenzierungsprozess, der anhand bestimmter Markergene festgestellt werden kann (Bruder et al. 1998b, Stein et al. 1990). Die Knochenbildung läuft in drei Phasen ab. Zunächst kommt es zur aktiven Proliferation der Osteoblasten und zur vermehrten Synthese von Kollagen Typ I. Darauf folgt die extrazelluläre Matrixreifung und Sezernierung von alkalischer Phosphatase und Osteopontin. Abschließend findet die Mineralisierung der Matrix statt (Collin et al. 1992). In dieser finalen Phase der Knochenbildung produzieren die Osteoblasten vermehrt Osteocalcin (Owen et al. 1990). Der Transkriptionsfaktor *Core-*

binding factor 1 (Cbfa1) reguliert die Expression des Gens codierend für Osteocalcin. Dieser Transkriptionsfaktor ist essentiell für die Osteoblastendifferenzierung (Rodan und Harada 1997).

Die Osteoblasten differenzieren sich über verschiedene Vorläuferzellen (Aubin et al. 1995). Aus mesenchymalen Stammzellen können Osteoprogenitorzellen hervorgehen, die sich über Präosteoblasten, Osteoblasten zu Osteozyten oder *bone lining cells* entwickeln können. Osteoprogenitorzellen und Präosteoblasten weisen eine hohe Proliferationsrate auf. Die anschließend aus den Präosteoblasten differenzierten Osteoblasten sind für die Synthese der organischen Knochenmatrix zuständig. Einige Osteoblasten werden zu Osteozyten, indem sie während der Mineralisierung der Knochenmatrix eingemauert werden. Sie verlieren damit ihre Teilungsfähigkeit. Es ist auch möglich, dass sich die Osteoblasten zu *bone lining cells* weiterentwickeln. Diese scheinen am Remodeling des Knochens beteiligt zu sein (Everts et al. 2002). Nach abgeschlossener Osteogenese ist das Schicksal der meisten Osteoblasten die Apoptose (Manolagas 2000).

2.3 Stammzellen

Stammzellen besitzen unabdingbare Aufgaben im menschlichen Organismus. Der Definition nach ist eine Stammzelle eine undifferenzierte Zelle, die sich selbst erneuern und differenzierte Tochterzellen hervorbringen kann (Burns und Zon 2002, Lin und Schagat 1997, Morrison et al. 1997). Die Eigenschaften und Funktionen embryonaler und adulter Stammzellen unterscheiden sich. Während in der embryonalen Entwicklung eines Lebewesens die Ontogenese im Vordergrund steht, liegt der Schwerpunkt im adulten Lebewesen vor allem auf der Homöostase und Reparatur bereits vorhandener Gewebe. Embryonale Stammzellen, die gewöhnlich im embryonalen Entwicklungsstadium der Blastozyste entnommen werden, besitzen die Fähigkeit unbegrenzt zu wachsen und dabei ihre Pluripotenz zu erhalten. Sie können in alle Zellen der drei Keimblätter differenzieren (Evans und Kaufman 1981, Martin 1981). Die drei Keimblätter des Embryos Mesoderm, Ektoderm und Endoderm sind der Ursprung jeder somatischen Zelle. Im Laufe der weiteren Entwicklung unterliegen die Zellen einer genetisch bedingten keimblattspezifischen Differenzierungs- und Proliferationsphase, die zur Folge hat, dass die Zellen ihre Pluripotenz verlieren. Es bestehen weitreichende ethische Problematiken sowohl in der Entnahme embryonaler Stammzellen als auch in der Transplantation solcher Zellen. Daher ist die Nutzung dieser Art Stammzellen für Forschungszwecke stark limitiert. Eine mögliche Alternative stellt die Generierung pluripotenter Zellen aus nicht-pluripotenten somatischen Zellen dar. Dabei handelt es sich um induzierte pluripotente Stammzellen. Bestimmte Gene, codierend für Transkriptionsfaktoren, werden dabei zur Expression angeregt und bedingen die Entwicklung pluripotenter stammzellähnlicher Eigenschaften. Diese Gene *c-Myc*, *Klf-4*, *Oct-4* und *Sox-2* werden als Yamanaka-Faktoren bezeichnet (Takahashi und Yamanaka 2006). Die Entdeckung der induzierten pluripotenten Stammzellen tragen zur Erforschung neuer Therapiemöglichkeiten im Bereich der regenerativen Medizin bei.

Adulte Stammzellen kommen in bereits spezialisierten Geweben und Organen von Erwachsenen vor (Helmy et al. 2010). Dabei sind sie nicht nur zur Regeneration und Differenzierung von Zellen dieses Gewebes fähig, sondern können auch bestimmte Zelltypen anderer Gewebe bilden. Knochenmarkstammzellen zeigen beispielsweise eine Differenzierbarkeit in Zellen des hämatopoetischen Systems, Muskel-, Gehirn-, Fett- und Endothelzellen (Blau et al. 2001, Cook und Gever 2013, Lagasse et al. 2001, Pittenger et al. 1999, Prockop 1997, Weissman et al. 2001).

2.3.1 Mesenchymale Stammzellen

Mesenchymale Stammzellen haben vielfältige Aufgabe im adulten menschlichen Körper. Als multipotente Vorläuferzellen besitzen sie die Fähigkeit zur Differenzierung in unterschiedliche mesenchymale Phänotypen (Cai et al. 2004). Des Weiteren können sie sich selbst erneuern und besitzen immunmodulierende Funktionen (Bonfield et al. 2010, Chamberlain et al. 2007). Mesenchymale Stammzellen können heute aus verschiedenen Geweben wie Knochenmark, Muskeln, Knorpel, Synovium, Thymus, Fruchtwasser, Plazenta, Nabelschnurblut, Periost, Zahnpulpa und Fettgewebe gewonnen werden (In 't Anker et al. 2003, Jin et al. 2013, Kuhn und Tuan 2010, Nakahara et al. 1991, O'Donoghue et al. 2003, Zuk et al. 2002).

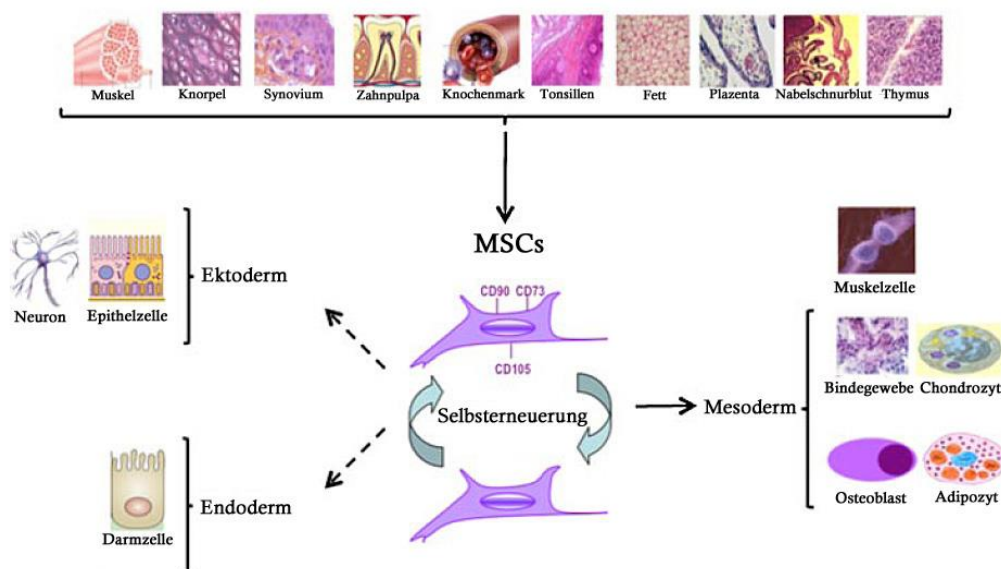


Abbildung 1: Identifizierung und Charakterisierung mesenchymaler Stammzellen. Die Abbildung ist nach Kuhn und Tuan 2010, S.269 modifiziert. Mesenchymale Stammzellen können aus unterschiedlichen Geweben isoliert werden. Die am häufigsten vorkommenden Oberflächenmarker sind CD-73, CD-90 und CD-105. Neben der Fähigkeit sich selbst zu erneuern, können sie in unterschiedliche Zelltypen differenzieren.

Das Vorhandensein nicht-hämatopoetischer Stammzellen im Knochenmark wurde bereits vor über 130 Jahren von dem deutschen Pathologen Cohnheim vermutet. Seine Versuche zeigten, dass das Knochenmark eine mögliche Quelle für Fibroblasten darstellte, die Kollagenfasern im Rahmen der physiologischen Wundheilung abschieden (Prockop 1997). Vor der Entdeckung mesenchymaler Stammzellen wurden bereits osteogene Vorgänge nach Knochenmarkstransplantationen beobachtet und beschrieben (Friedenstein et al.

1966). Wenige Jahre später wurden die mesenchymalen Stammzellen näher untersucht. Dabei stellte man fest, dass koloniebildende fibroblastoide Einheiten (CFU-F) in Knochenmarkzellkulturen nachweisbar waren (Friedenstein et al. 1976). Transplantationsversuche, die *in vivo* durchgeführt wurden, ließen die Annahme zu, dass diese Zellen eine Differenzierungsfähigkeit in unterschiedliche Zelltypen wie Knochen, Knorpel, Fettgewebe oder auch fasriges Bindegewebe besitzen (Friedenstein et al. 1974, Owen und Friedenstein 1988).

Der Phänotyp mesenchymaler Stammzellen kann sich durch Kultivierung der Zellen ändern und somit auch die Reaktion auf bestimmte Oberflächenmarker. In der Regel reagieren sie auf Marker wie CD-105 und CD-73 positiv und auf Marker wie CD-34, CD-45 und CD-14 negativ (Chamberlain et al. 2007). Ein weiterer Marker, der eine Identifizierung mesenchymaler Stammzellen zulässt, ist Stro1. Dieser wird als einer der am besten erforschte mesenchymale Stammzellmarker beschrieben (Kolf et al. 2007). Die erste Beschreibung dieses Markers geht auf das Jahr 1991 zurück (Simmons und Torok-Storb 1991). In zahlreichen Studien wurde Stro1 zur Identifizierung und Isolierung mesenchymaler Stammzellen aus verschiedensten Geweben verwendet (Lin et al. 2011). *In vivo* ist die Identifizierung mesenchymaler Stammzellen mittels Stro1 eingeschränkt, da eine gleichzeitige Expression in Endothelzellen vorkommen kann (Lin et al. 2011, Ning et al. 2011). Die International Society for Cellular Therapy hat folgende Kriterien zur Definition mesenchymaler Stammzellen verfasst: Zellen, die als mesenchymale Stammzellen bezeichnet werden, müssen unter standardisierten Zellkulturbedingungen eine Plastikadhärenz und eine fibroblastoide Morphologie aufweisen. Die Expression der Oberflächenmarker CD-105, CD-73 und CD-90 muss nachweisbar sein. Sie dürfen CD-45, CD-34, CD-14 oder CD-11b, CD-79alpha oder CD-19 und HLA-DR nicht exprimieren. Des Weiteren muss eine Differenzierbarkeit in Osteoblasten, Chondroblasten und Adipozyten *in vitro* möglich sein. Diese Eigenschaft wird als *trilineage differentiation* bezeichnet (Dominici et al. 2006). Diese Kriterien werden weitgehend akzeptiert. Dennoch scheint die *In-vivo*-Identifizierung mesenchymaler Stammzellen anhand von diesen Kriterien limitiert zu sein (Lin et al. 2013).

Auch die Stammzellnische der mesenchymalen Stammzellen ist bisher noch nicht umfassend erforscht worden. Es wird vermutet, dass mesenchymale Stammzellen in einer perivaskulären Nische lokalisiert sind und im engen Kontakt zu Blutgefäßen stehen (Crisan et al. 2008, da Silva Meirelles et al. 2006, Shi und Gronthos 2003).

Die osteogene Differenzierbarkeit mesenchymaler Stammzellen ist im Hinblick auf rege-

nerative Behandlungsverfahren, die eine Knochenneubildung bedingen, interessant. Beispielsweise wird vermutet, dass ein Mechanismus der zu osteoporotischen Veränderungen führt, auf der Fehlfunktion mesenchymaler Stammzellen zu Osteoblasten zu differenzieren beruht (Xu et al. 2010). Die osteogene Differenzierung kann durch Dexamethason, Natrium L-Ascorbat und β -Glycerolphosphat oder auch durch microRNAs induziert werden (Eslaminejad et al. 2013, Schoolmeesters et al. 2009). Eine epigenetische Regulation spielt ebenfalls eine wichtige Rolle in der Differenzierung mesenchymaler Stammzellen im Rahmen der osteogenen Differenzierung, ebenso wie die Regulation der Transkription durch den *Runt-related transcription factor 2* (*Runx2*) (Eslaminejad et al. 2013).

Die chondrogene Differenzierbarkeit mesenchymaler Stammzellen ermöglicht die Anwendung dieser Zellen bei der Reparatur von Knorpel (Portron et al. 2013). Insulin, Transferin, Natriumselenit, Natrium-L-Ascorbat, Dexamethason und TGF- β 1 können die chondrogene Differenzierung induzieren (Merceron et al. 2012). Während der chondrogenen Differenzierung konnten epigenetische Veränderungen und die erhöhte Expression mehrerer chondrogenen Signaturgene festgestellt werden (Herlofsen et al. 2013). Mesenchymale Stammzellen können auch in Adipozyten differenzieren. Die Adipogenese wird in der Regel durch 3-Isobutyl-1-Methylxanthin, Dexamethason, Indomethacin und Insulin induziert (Muller et al. 2013). Eine mögliche Anwendung der Kenntnisse über die adipogene Differenzierung ist die Behandlung von Adipositas (Rastegar et al. 2010). Die adipogene Differenzierungsfähigkeit von mesenchymalen Stammzellen nimmt *in vitro* in Langzeit-Zellkulturen ab (Wagner et al. 2008).

Mesenchymale Zellen können auch zu nicht-mesodermalen Zelllinien differenzieren. Beispielsweise ist eine Differenzierung in Zellen möglich, die den Schwannzellen ähneln, die in die Entwicklung, Myelinisierung und Regeneration des peripheren Nervensystems eingebunden sind (di Summa et al. 2013, Faroni et al. 2013). Es wurde auch eine mögliche Differenzierung mesenchymaler Stammzellen in Myoblasten (Caplan und Correa 2011) und in endodermale Zelltypen, wie beispielsweise Hepatozyten, beschrieben (Banas et al. 2007, Sato et al. 2005, Sgodda et al. 2007). Welche zellulären Faktoren und Mechanismen im Detail eine Rolle bei der Transdifferenzierung mesenchymaler Stammzellen spielen, ist noch ungeklärt.

Mesenchymale Stammzellen zeigen vielfältige Anwendungsmöglichkeiten, die sich nicht nur wie zuerst beschrieben auf die Wundheilung beziehen. Beschrieben wurde der Einsatz mesenchymaler Stammzellen bei der Behandlung von Patienten mit Osteogenesis imperfecta, bei der die regelgerechte Bildung von Kollagen Typ I gestört ist. Die Transplantation

mesenchymaler Stammzellen verbesserte sowohl im Mausmodell als auch beim Menschen das Krankheitsbild (Horwitz et al. 1999, Li et al. 2010, Pereira et al. 1998, Undale et al. 2009). Ebenso wurden Therapien mittels mesenchymaler Stammzellen zur Regeneration von Herzmuskelgewebe nach Herzinfarkt entwickelt (Cai et al. 2014, Gaebel et al. 2011, Grinnemo et al. 2004). Dabei konnte allerdings die *In-Vivo*-Differenzierung zu Kardiomyozyten nicht nachgewiesen werden. Es wird angenommen, dass die mesenchymalen Stammzellen durch Sezernierung von parakinen Faktoren eine Gewebsregeneration herbeiführen (Hung et al. 2007, Kinnaird et al. 2004). Durch die Eigenschaft der Immunmodulation können mesenchymale Stammzellen auch zur Therapie der Graft-versus-Host-Disease, die als Komplikation nach der Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen mit lebensbedrohlichem Ausmaß auftreten kann, eingesetzt werden (Le Blanc et al. 2008). Ein mögliches Anwendungsgebiet stellt neben der Gewebsregeneration und Immunmodulation auch der Einsatz dieser Zellen bei der Behandlung von Diabetes mellitus dar (Dominguez-Bendala et al. 2012, Panetta et al. 2009, Rastegar et al. 2010).

2.3.2 Dentale Stammzellen

Menschliche Zähne bieten eine Ressource an adulten Stammzellen. Bisher wurden fünf verschiedenartige Stammzelltypen, die aus menschlichen Zähnen gewonnen wurden, nachgewiesen (Estrela et al. 2011). Diese wurden als *dental pulp stem cells* (DPSCs) (Gronthos et al. 2000), *stem cells from exfoliated deciduous teeth* (SHEDs) (Miura et al. 2003, Seo et al. 2008), *periodontal ligament stem cells* (PDLSCs) (Seo et al. 2004), *stem cells from apical papilla* (SCAPs) (Sonoyama et al. 2008) und *dental follicle progenitor cells* (DFPCs) (Morsczeck et al. 2005) beschrieben.

Aus extrahierten humanen Weisheitszähnen konnten dentale Pulpa-Stammzellen (DPSCs) gewonnen und ihre Eigenschaften näher charakterisiert werden (Gronthos et al. 2000). Die DPSCs weisen eine Plastikadhärenz auf und sind klonogen. Damit ähneln sie den humanen adulten mesenchymalen Knochenmarkstammzellen (BMSCs) (Bianco und Gheron Robey 2000). DPSCs und BMSCs weisen bei über 4.000 bekannten menschlichen Genen Ähnlichkeiten in der Genexpression auf (Shi et al. 2001). Beide Zelltypen zeigen vergleichbare Expressionsmuster der Stammzellmarker CD-44, CD-106, CD-146, 3G5 und Stro1 (Shi et al. 2005). Die Charakterisierung des Immunphänotyps der DPSCs ergab weiterhin, dass diese ebenso wie die BMSCs keine Reaktionen mit hämatopoetischen Markern wie CD-45, CD-34 und CD-14 zeigen. Die Expression osteogener Marker wie alkalischer Phosphatase, Kollagen Typ I, Osteonectin, Osteopontin und Osteocalcin ist in beiden Zelllinien ähnlich. Allerdings konnte in weiteren Versuchen in Zellkulturen von DPSCs weder Knochenmatrixprotein noch Knochensialoprotein nachgewiesen werden. Geringe Spiegel dieser Proteine waren hingegen in den Zellkulturen von BMSCs nachweisbar. Beide Zellkulturen zeigten ähnliche Expressionsmuster bezüglich endothelialer Marker sowie Marker der glatten Muskulatur. Viele Marker wurden nicht einheitlich in der gesamten Zellkultur der DPSCs exprimiert, sondern nur in Teilen dieser. Wie bereits für die BMSCs beschrieben, scheinen auch die DPSCs eine heterogene Zellpopulation zu beschreiben (Gronthos et al. 2002, Gronthos et al. 2000). Obwohl DPSCs und BMSCs *in vitro* ähnliche immunhistochemische Eigenschaften aufweisen, gibt es Unterschiede bezüglich der Sezernierung von kalzifiziertem Gewebe. DPSCs produzieren vereinzelte, aber dicht kalzifizierte Knötchen. BMSCs hingegen generieren wesentlich schneller und mehr an kalzifizierten Ablagerungen. Des Weiteren besitzen DPSCs die Fähigkeit eine Dentin und Pulpa ähnliche Struktur zu bilden (Gronthos et al. 2002, Gronthos et al. 2000). Das Vorkommen koloniebildender Einheiten, die aus pulpaalem Gewebe generiert wurden, sowie die Proliferationsrate der

Zellen ist in den DPSCs deutlich höher als in den BMSCs (Gronthos et al. 2000). DPSCs können in verschiedene Zelltypen differenzieren. Dazu zählen Zellen der glatten Muskulatur, Adipozyten, Nervenzellen, Endothelzellen und Osteoblasten (d'Aquino et al. 2007, Gronthos et al. 2002, Iohara et al. 2006, Kim et al. 2012, Lei et al. 2014). Sowohl Stro1⁺ DPSCs als auch Stro1⁺ BMSCs zeigen Phänotypen, die mit perivaskulären Zellen in Verbindung gebracht werden können (Shi und Gronthos 2003). In den meisten vorhergegangenen Studien wurden DPSCs aus Zähnen mit abgeschlossenem Wurzelwachstum gewonnen. Bei einer Untersuchung von DPSCs, die aus Zahnkeimen isoliert wurden, zeigte sich eine erhöhte Proliferationsrate dieses Stammzelltypus (Takeda et al. 2008). DPSCs aus Zahnkeimen scheinen ähnliche Charakteristiken wie DPSCs aus Zähnen mit abgeschlossenem Wurzelwachstum aufzuweisen. Beide Stammzelltypen wiesen nach Induktion gleichermaßen ein osteogenetisches und odontogenetisches Differenzierungspotenzial auf. Sie exprimierten osteogene Marker wie die alkalische Phosphatase, produzierten kalzifizierte Matrix und bildeten Dentin-Pulpa-Komplexe. Dennoch verloren beide Zelltypen nach über 30 Passagen ihre Differenzierbarkeit (Takeda et al. 2008). Für DPSCs gibt es vielfältige Anwendungsmöglichkeiten in der regenerativen Medizin. Dabei steht nicht nur die Erforschung der Regeneration von dentalen Geweben und Strukturen im Vordergrund, sondern auch von anderen Geweben außerhalb des Zahnes. DPSCs stellen eine leicht zugängliche Ressource an Stammzellen dar.

Eine weitere Stammzellpopulation konnte aus humanen exfoliierten Milchzähnen isoliert werden. Diese werden als *stem cells from human exfoliated deciduous teeth* (SHEDs) bezeichnet (Miura et al. 2003, Seo et al. 2008). SHEDs sind nach *In-Vivo*-Transplantation in immunsupprimierte Mäuse in der Lage Knochen- und Dentinbildung zu induzieren sowie neurale Marker zu exprimieren. Sie weisen eine höhere Proliferationsrate als die DPSCs auf, können aber im Gegensatz zu diesen keinen Dentin-Pulpa-Komplex bilden. Eine Differenzierung der SHEDs in neurale Zellen und Adipozyten ist möglich. Die mesenchymalen Stammzellmarker Stro1 und CD-146 werden gleichermaßen wie bei den DPSCs exprimiert (Batouli et al. 2003, Miura et al. 2003). SHEDs können in Odontoblasten ähnliche Zellen differenzieren, wobei sie die drei Marker *Dentin sialophosphoprotein* (DSPP), *Dentin matrix acidic phosphoprotein 1* (DMP1) und *Matrix extracellular phosphoglycoprotein* (MEPE) exprimieren, die mit der Differenzierung von Odontoblasten in Verbindung gebracht werden können. Es wurde gezeigt, dass die Blockade des *Bone morphogenetic protein 2 signaling* (BMP-2) die Differenzierung der SHEDs in Odontoblasten inhibierte (Casagrande et al. 2010). In einer weiteren Studie konnte ebenfalls eine Differenzierung in

Odontoblasten nachgewiesen werden, die sogar tubuläres Dentin sezernierten. Eine Differenzierung der SHEDs in endotheliale Zellen ist auch möglich (Sakai et al. 2010). Weitere Stammzellen, die aus der Pulpa von Milchzähnen isoliert werden konnten, wurden als *human immature dental pulp stem cells* (hIDPSCs) bezeichnet. Diese Stammzellpopulation weist embryologische Stammzelloberflächenmarker wie beispielsweise *Oct-4* auf (Kerkis et al. 2006). *In vivo* konnte nachgewiesen werden, dass hIDPSCs geschädigte korneale Gewebe regenerieren konnten (Gomes et al. 2010). In Zellkulturen wurde die Differenzierung in glatte Muskulatur, Skelettmuskulatur, Nervenzellen, Knorpel und Knochen nachgewiesen. Intraperitoneale Injektion dieser Zellen in BALB/c nude Mäuse zeigte eine Anreicherung der IDPSCs in verschiedenen Organen (Kerkis et al. 2006). Die Fähigkeit dieser Zellpopulation pulpale Gewebe zu generieren ist bisher unerforscht. Diese vielversprechenden Ergebnisse stellen SHEDs ebenfalls als leicht zugängliche, effiziente Quelle zur Gewinnung postnataler Stammzellen dar.

Bei den *periodontal ligament stem cells* (PDLSCs) handelt es sich um Stammzellen, die aus dem Zahnhalteapparat gewonnen werden können (McCulloch 1985). PDLSCs exprimieren die mesenchymalen Stammzellmarker *Stro1* und *CD-146* (Gronthos et al. 2000, Seo et al. 2004, Shi und Gronthos 2003). Immunhistochemisch und mittels Western Blots konnte nachgewiesen werden, dass zementoblastische und osteoblastische Marker in PDLSCs exprimiert werden (Seo et al. 2004). In immunsupprimierten Mäusen führt die Transplantation von PDLSCs zur Bildung von dem Zahnhalteapparat ähnelnden Strukturen wie Zement und Kollagenfasern. In Zellkultur konnte die Differenzierung von PDLSCs zu zementoblastenähnlichen Zellen, Adipozyten und kollagenbildenden Zellen nachgewiesen werden. PDLSCs sind klonogen und weisen eine höhere Proliferationsrate als die DPSCs auf (Seo et al. 2004). Im Rahmen einer Kryopräservierung der PDLSCs war es möglich, ihren stammzellartigen Charakter zu erhalten. Sie waren weiterhin in der Lage den mesenchymalen Stammzellmarker *Stro1* zu exprimieren, ihre Fähigkeit zur multipotenten Differenzierung und zur Regeneration von zahnhalteapparatähnlichen Strukturen zu erhalten sowie ihren diploiden Karyotyp zu bewahren. Folglich kann menschliches Gewebe, in dem PDLSCs vorkommen, für eine spätere Stammzellisolation und Gewebsregeneration konserviert werden (Seo et al. 2005).

Aus dem Gewebe der apikalen Papille im Bereich des Apex sich entwickelnder bleibender Zähne konnte eine weitere Stammzellpopulation isoliert werden, die *stem cells from apical papilla* (SCAPs) (Sonoyama et al. 2006, Sonoyama et al. 2008). *In vitro* konnte ein odontogenetisches und osteogenetisches Differenzierungspotenzial der SCAPs nachgewiesen

werden. Nach entsprechender Induktion war es möglich die Differenzierung der SCAPs zu Adipozyten und neuronalen Zellen herbeizuführen. Diverse neurale Marker wie *Glutamic acid decarboxylase* (GAD), *Neuronal nuclear antigen* (NeuN), *Neurofilament M* (NFM) und *Neuron specific enolase* (NSE) konnten nachgewiesen werden (Sonoyama et al. 2006, Sonoyama et al. 2008). Nach Transplantation von SCAPs in immunsupprimierte Mäuse konnte die *In-vivo*-Bildung eines Dentin-Pulpa-Komplexes bei Verwendung von Hydroxyapatit/Tricalciumphosphat als Trägermaterial beobachtet werden. In Versuchen mit Mischweinen konnte gezeigt werden, dass nach chirurgischer Entfernung der apikalen Papille in einer frühen Entwicklungsphase der Zähne die Wurzelentwicklung trotz intaktem pulpalem Gewebe stoppte. Bei Zähnen mit erhaltener apikaler Papille blieb eine physiologische Entwicklung und ein normales Wachstum erhalten. Es wird vermutet, dass die SCAPs eine wichtige Rolle in der Entwicklung und dem Wachstum der Zahnwurzeln spielen. SCAPs scheinen der Ursprung primärer Odontoblasten zu sein, die vor allem für die Bildung von Wurzel dentin zuständig sind. DPSCs hingegen werden eher mit Odontoblasten in Verbindung gebracht, die reparatives Dentin bilden (Huang et al. 2008).

Aus Zahnfollikeln können weitere dentale Stammzellen, die *dental follicle precursor cells* (DFPCs), gewonnen werden (Kemoun et al. 2007, Morsczeck et al. 2005). Der Zahnfollikel ist ein ektomesenchymales Gewebe, das den Zahnkeim umschließt und Zellen beinhaltet, die später die Strukturen des Zahnhalteapparates bilden. DFPCs wurden aus Zahnfollikeln von impaktierten Weisheitszähnen isoliert. Ebenso wie andere bereits beschriebene dentale Stammzellen weisen die DFPCs Eigenschaften wie Klonogenität und Plastikadhärenz auf (Morsczeck et al. 2005). DFPCs besitzen eine fibroblastoide Morphologie und exprimieren die Marker Nestin, Notch-1, Kollagen Typ I, Bone Sialoprotein, Osteocalcin und Fibroblast Growth Factor Receptor 1-IIIc (Morsczeck et al. 2005). *In vitro* konnte ein osteogenes Differenzierungspotenzial dieser Zellen nachgewiesen werden. Bei *In-vitro*-Versuchen wurden nach Stimulation mit Enamel matrix derivatives oder BMP-2 und BMP-7 für Zementoblasten typische Marker wie Cementum Attachment Protein und Cementum Protein-23 entdeckt (Kemoun et al. 2007). Die Expression von Oberflächenmarkern wie Stro1 und BMP Rezeptoren konnte *in vivo* festgestellt werden. Eine Differenzierung von DFPCs zu osteogenen Zellen konnte sowohl unter *in vitro* als auch unter *in vivo* Bedingungen nachgewiesen werden. Nach Transplantation in immunsupprimierte Mäuse waren diese Zellen nicht mehr in der Lage Zement oder Knochen zu bilden. Die Autoren äußerten die Vermutung, dass dies mit der bereits geringen Zellzahl in den Zellkulturen zusammenhängen könnte (Morsczeck et al. 2005, Morsczeck et al. 2008). Durch

verschiedene Differenzierungsassays konnte eine Differenzierung der DFPCs zu Adipozyten und Chondrozyten herbeigeführt werden (Kemoun et al. 2007).

Auch dentale Stammzellen können anhand von Stammzellmarkern identifiziert werden. Dabei handelt es sich um Oberflächenmarker, die in der Regel nur von undifferenzierten Zellen exprimiert werden. Der perivaskuläre Marker CD-146 wird von BMSCs, DPSCs, SHEDs und PDLSCs exprimiert und ermöglicht eine Selektion dieser Stammzellen (Miura et al. 2003, Seo et al. 2004, Shi und Gronthos 2003). Weitere hämatopoetische Stammzellmarker wie CD-14, CD-45 und CD-34 sind in den meisten bisher beschriebenen dentalen Stammzellpopulationen nicht nachweisbar (Shi et al. 2005). Lediglich eine Stammzellpopulation wurde beschrieben, die CD-34 und CD-133 exprimiert (d'Aquino et al. 2007). Diverse dentale Stammzellen können mittels des mesenchymalen Markers Stro1 nachgewiesen werden. Dieser wird auch von Knochenmarksstammzellen exprimiert. Sowohl DPSCs, SHEDs, DFPCs als auch PDLSCs können durch Stro1 identifiziert und isoliert werden (d'Aquino et al. 2007, Gronthos et al. 2000, Kemoun et al. 2007, Miura et al. 2003, Seo et al. 2004, Shi und Gronthos 2003).

3 Material und Methoden

Die für die Versuchsreihen benötigten pulpalen Zahnkeimstammzellen und Knochenmarkstammzellen aus der Beckenkammregion wurden von der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitäts-Medizin Göttingen (UMG) zur Verfügung gestellt. Die pulpalen Zahnkeimstammzellen wurden aus Zahnkeimen isoliert, die in Form retinierter oder überzähliger Zähne vorlagen und aus kieferorthopädischen Gründen bei Kindern entfernt werden mussten. Meist werden diese nach der Extraktion verworfen. Die Knochenmarkstammzellen stammten aus dem Beckenkammknochen von Patienten, die aus medizinischen Gründen eine Beckenkammtransplantation in defekte Bereiche des Gesichtsskelettes erhielten. Die Überreste des entnommenen Beckenkammknochens, die nicht zur Transplantation herangezogen wurden und in der Regel verworfen werden, wurden zur Stammzellgewinnung genutzt.

In allen Fällen wurde eine schriftliche Einverständniserklärung der Patienten bzw. deren Eltern zur Verwendung des entnommenen biologischen Materials in Form von Zahnkeimen und Beckenkammknochen für Forschungszwecke eingeholt und liegt vor. Die Ethikkommission der UMG genehmigte die Studie (positives Ethikvotum 15/10/01 und 31/4/11).

Die Probenentnahme, das Züchten der Zellkulturen, Zellzählung und Zellsortierung mittels Magnet-Beads und die Isolierung der RNA wurden von Mitarbeitern des Zelllabors der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie durchgeführt. Die Methodik hierfür gleicht der in der Dissertation von Gümmer (2011) beschriebenen und wird hier in den Kapiteln 3.1 bis einschließlich 3.3 nur zusammengefasst dargestellt. Die verwendeten Materialien gleichen ebenfalls denen, die in der Dissertation von Gümmer (2011) aufgeführt sind. Die Herstellung der Microarrays übernahm das Transkriptomanalyselabor der UMG. Die Vorgehensweise diesbezüglich wird in Kapitel 3.4 erläutert. Die Microarray-Datenanalyse und Statistik ist in Kapitel 3.5 beschrieben. Die Daten der Microarray-Ergebnisse wurden mir zur Auswertung und Interpretation von der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie zur Verfügung gestellt.

3.1 Probenentnahme, Zellen und Zellkulturen

Die Herstellung der verwendeten Lösungen und die verschiedenen Arbeitsschritte mit den Zellkulturen wurden unter sterilen Bedingungen durchgeführt (Sterilbank Biohazard Cleanair En12469, JA Woerden). Eine bakterielle und fungizide Kontamination wurde vor jedem Mediumwechsel durch eine mikroskopische Analyse ausgeschlossen (Mikroskop Carl Zeiss Vision GmbH, Hallbergmoos). Die Zellen wurden im Brutschrank (Sanyo Electric Biomedical CO., Japan) kultiviert. Die Bedingungen im Brutschrank wurden kontrolliert einheitlich bei einer Temperatur von 37 °C, einem Kohlenstoffdioxidanteil von 5 % und einer Luftfeuchtigkeit von 95 % gehalten.

Das Weichgewebe der Pulpa wurde aus den Zahnkeimen isoliert und in kleine Fragmente zerteilt. In einer Petrischale (58 cm², Sarstedt AG & CO, Nümbrecht) mit 15 ml Nährmedium (DMEM, 10 % FKS, 1 % Penicillin-Streptomycin) erfolgte die Kultivierung der Zellen. Ebenso wurden kleine Fragmente des Beckenkammknochenpräparats zur Herstellung einer Zellkultur behandelt. Es folgte eine mikroskopische Beobachtung des Proliferationsverhaltens der Zellen. Nach Bildung eines nahezu konfluenten Zellrasens wurden die Gewebsfragmente in weitere Petrischalen umgesetzt. Die verbleibende Primärkultur wurde zur weiteren Proliferation trypsiniert, passagiert und gezählt. Darauf erfolgte eine gleichmäßige Aufteilung auf Zellkulturflaschen (75 cm², Greiner Bio-One GmbH, Solingen). Jeweils nach zwei bis drei Tagen wurde das Nährmedium ausgetauscht.

Wurde ein fast konfluentes Wachstum erreicht, erfolgte das Passagieren der Zellen. Unter Vakuum fand eine Absaugung des Mediums statt. Darauf folgte eine Waschung der Zellen mit 37 °C vorgewärmten PBS. Anschließend wurden 2 ml Trypsin zugefügt, ebenfalls auf 37 °C temperiert und eine Inkubation im Brutschrank für fünf Minuten durchgeführt. Zellen, die dennoch am Boden der Zellkulturflasche adhärent waren, wurden durch leichtes Klopfen und Bewegen der Flasche gelöst. Mit Zugabe von 8 ml DMEM wurde eine Inaktivierung des Trypsins erreicht.

Die Zellzahl konnte durch das Zellzählgerät CASY (Schärfe System/ Innovatis, Reutlingen) erfasst werden. Die Zellsuspension wurde fünf Minuten bei 250 x g zentrifugiert und der Überstand verworfen. Das Zellpellet wurde, nachdem die Zellzahl ermittelt worden war, in einer der Zellzahl entsprechenden Menge Wachstumsmedium aufgenommen. Die Aufteilung in die Zellkulturflaschen (75 cm²) erfolgte mit einer maximalen Zellzahl von 700.000 Zellen. Im Brutschrank fand unter standardisierten Bedingungen eine weitere Kultivierung der passagierten Zellen statt, nachdem eine mikroskopische Kontrolle durchgeführt worden war. Das Ablösen einer adhären Kultur durch Trypsinierung und die Kul-

tivierung der Zellen in geringeren Konzentrationen bezeichnet hierbei eine Passage. Dabei ist zu erwähnen, dass das Passagieren immer vor Erreichen der Konfluenz erfolgte. Dadurch sollte eine vorzeitige Differenzierung der Zellen vermieden werden.

3.2 Zellzählung und Zellsortierung

Die Zellzählung wurde mittels des Zellzählgeräts CASY (Schärfe System/ Innovatis, Reutlingen) durchgeführt, nachdem die Zellen passagiert worden waren. Zur Messung wurde eine Probe der zuvor gut durchmischten Zellsuspension entnommen. Im Verhältnis 1:100 mit isotoner Pufferlösung (CASYton) erfolgte eine Verdünnung. Das Zellzählgerät registriert Widerstandsänderungen, die durch Interaktion der Zellen mit einer im Gerät befindlichen Messkapillare hervorgerufen werden. Es resultieren elektrische Impulse, die mit der Zellzahl korrelieren. Durch die Kombination des Widerstandsmessprinzips mit dem Verfahren der Pulsflächenanalyse kann neben der Bestimmung der Zellzahl auch eine Darstellung der Größenverteilung der Zellen erfolgen. Die jeweilige Pulsfläche ist dabei proportional zum Zellvolumen. Dies ermöglicht die Differenzierung diverser Zellpopulationen. Des Weiteren kann festgestellt werden, ob vitale oder avitale Zellen vorliegen.

Die Zellsortierung wurde durch Magnetic-activated cell-sorting (MACS) vorgenommen. Aus den kultivierten Zahnkeim- und Beckenkammzellen konnte anhand des spezifischen magnetgekoppelten Antikörper Stro1 eine Stro1⁺ Zahnkeim- und Knochenmarkstammzellpopulation isoliert werden. Die Antikörper gehen dabei eine spezifische Bindung mit entsprechenden Oberflächenstrukturen der Zellen ein. Dadurch ergibt sich über die Antikörper eine Bindung mit den magnetischen Micro-beads. Beim Durchfluss der Mischpopulation durch ein Magnetfeld können bestimmte Zellpopulationen selektiert werden.

Zur Vorbereitung auf die Selektion mittels MACS wurden die Zahnkeim- und Beckenkammzellen mit 2 ml PBS gewaschen. Eine Zellzahlbestimmung fand nach dem Trypsinieren im CASY statt. Anschließend wurde die Zellsuspension mit 250 x g zentrifugiert, der Überstand abgesaugt und die verbliebenen Zellen einer Waschung mit 2 ml PBS unterzogen. Die Zellen wurden erneut zentrifugiert und der Überstand verworfen. Es erfolgte die Zugabe der Stro1-Antikörper und entsprechende Inkubation. Durch die Markierungsvorgänge entstanden neue Zellpellets, die in MACS-Puffer aufgenommen wurden und abhängig von der Zellzahl so aufgeteilt wurden, dass maximal 2,5 Millionen Zellen in 500 µl MACS-Puffer gelöst wurden. Es folgte eine Spülung der vorbereiteten Magnetsäule (MS-Columns, Miltenyi Biotec GmbH, Bergisch Gladbach) der Mini MACS-Separation Unit

(Miltenyi Biotec GmbH, Bergisch Gladbach) mit 500 μ l MACS-Puffer. Darauf wurde die in den 500 μ l MACS-Puffer vorbereitete Zellprobe in die Säule pipettiert. Die Säule wurde anschließend dreimal einer Waschung mit jeweils 500 μ l MACS-Puffer unterzogen. Aufgrund magnetischer Interaktionen blieben markierte (positive) Zellen der Säule anhaftend, während nicht markierte (negative) Zellen durchflossen und in einem Zentrifugenröhrchen gesammelt werden konnten. Die positiven Zellen wurden gesondert gesammelt, indem die Säule aus dem Magnetfeld entfernt wurde und mit 1 ml MACS-Puffer gespült wurde. Die positiven und negativen Zellen wurden mithilfe des CASY gezählt. Die isolierten Stro1⁺-Zellen und ihr Erbgut wurden für die Microarray-Analyse herangezogen.

3.3 Isolierung der RNA

Aus den isolierten Stro1⁺-Zellen aus Zahnpulpa und Beckenkamm wurde mithilfe des QIAGEN RNeasy Kits (Qiagen GmbH, Hilden) die Isolierung der RNA vorgenommen. Dabei wurde das Protokoll des Herstellers für die Versuchsreihen eingehalten. Die Zellen wurden als erstes einer Lyse unterzogen. Dazu wurde ein mit 1 % β -Mercaptoethanol versetzter Lyse-Puffer verwendet (Buffer RLT). Das Lysat wurde nach Auftragen auf eine QIAshredder-Säule zwei Minuten bei maximaler Drehzahl (16400 rpm) homogenisiert. Es folgte die Zugabe von 70 % Ethanol, wodurch die RNA selektiv an die RNeasy-Membran gebunden wurde. Nach Überführung in RNeasy-Zentrifugationsröhrchen wurde das Gemisch zentrifugiert. Das RNase-Free Dnase Set (QIAGEN GmbH, Hilden) wurde zum DNase-Verdau eingesetzt, so dass Verunreinigungen der RNA durch DNA vermieden wurden. Im letzten Schritt der Isolierung der RNA wurde diese mit RNase-freiem Wasser eluiert. Photometrisch wurde die Konzentration und Reinheit der Eluate bei 260 nm für Nukleinsäuren und bei 280 nm für Proteine bestimmt, wobei der Quotient der optischen Dichte bei beiden zwischen 1,8 und 2 liegen sollte.

3.4 Herstellung der Microarrays

Die Herstellung der Microarrays erfolgte anhand des „Low RNA Input Linear Amplification Kit Plus, One Color“ (Agilent Technologies, Inc. 2007; Cat N°: 5188-5339) und des „Agilent One Color RNA Spike-In Kit“ (Agilent Technologies, Inc. 2007; Cat. N°:5188-5282) Protokolls. Um eine globale Analyse der Genexpression menschlichen Erbguts durchführen zu können, wurden Human 4 x 44 K Design Arrays (Agilent Technologies G4112F) verwendet. 600 ng RNA dienten als Startmaterial zur Herstellung von cDNA. Die Synthese der cDNA und *In-vitro*-Transkription (IVT) wurde nach Herstellerempfehlungen durchgeführt. Quantität und Effizienz der amplifizierten markierten cRNA wurden mittels NanoDrop ND-1000 UV-VIS Spectrophotometer (Version 3.2.1.) festgestellt. Die Hybridisierung wurde für 17 Stunden bei 10 rpm und 65 °C im Hybridisierungsöfen (Agilent) durchgeführt. Die Waschung und das Färben der Arrays wurden nach Herstellerempfehlungen vorgenommen. Im Agilent DNA Microarray Scanner (G2505B) wurden Cy3-Intensitäten durch one-color scanning bei einer 5 Micron Auflösung bestimmt. Die gescannten Bilddateien wurden visuell auf Artefakte inspiziert und anschließend analysiert.

3.5 Microarray-Datenanalyse und Statistik

Die Datenanalyse von Microarrays zielt darauf, die Genexpression in den untersuchten Proben zu ermitteln und damit die Funktionsweise bestimmter Zelltypen näher zu charakterisieren. Die Microarray Datenanalyse setzte sich aus folgenden Schritten zusammen:

- 1) Between-Array Normalisierung
- 2) Global Clustering und Principal Component Analysis (PCA)
- 3) Anpassung der Daten an ein lineares Modell
- 4) Detektion differentiell exprimierter Gene
- 5) Over-Representation Analyse differentiell exprimierter Gene

Die Erstellung der Roh- und Basisdaten (Schritte 1 und 2) sowie Teile von Schritt 3 wurden vom TranskriptomanalySELabor der UMG durchgeführt.

Dazu wurden die gemessenen Fluoreszenzintensitätswerte der Microarrays zunächst in \log_2 -Werte transformiert. Um gewährleisten zu können, dass die Intensitäten zwischen den Microarrays vergleichbar sind, wurde eine Quantilnormalisierung der Daten vorgenommen. Die Normalisierung dient dazu Unterschiede der gemessenen Intensitäten, die durch technische Faktoren bedingt sind, zu eliminieren. Die Daten wurden somit auf eine gemeinsame Skalierung gebracht. Es wurde eine hierarchische Clusteranalyse durchgeführt,

der eine agglomerative Berechnung zugrunde liegt. Als Fusionierungsalgorithmus wurde die Average-Linkage Methode gewählt. Distanzen wurden als 1-Pearson's Korrelationskoeffizient gemessen. Die Clusteranalyse dient dazu, bestimmte Muster in der Genexpression aufzuspüren. Die Daten werden dabei in Teilmengen portioniert, die sich durch gemeinsame Eigenschaften auszeichnen. Es können hierbei aber keine Aussagen zu Signifikanzen der Ergebnisse erhoben werden. Die PCA (Hauptkomponentenanalyse) wurde mittels Princomp-Funktion in der R Software durchgeführt. Dabei handelt es sich um eine explorative Technik, die mithilfe von Dimensionsreduktion Muster in den Datensätzen erkennen kann, ohne dass die Charakteristiken des Datensatzes verloren gehen, die den größten Anteil an dessen Varianz haben. Dadurch wird eine Redundanz in den Daten entfernt. Transkripte oder Proben, die ähnliche Muster aufweisen, können so herausgefiltert werden. Um die Mittelwerte der drei Messwerte für jedes Gen erfassen sowie die differentielle Genexpression bewerten zu können, wurde ein einfaches lineares Modell an die Daten angepasst und die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen für jedes Gen berechnet. Um Gene mit signifikanten Unterschieden in ihrer Expression zwischen den Gruppen ausfindig zu machen, wurde eine empirische Bayes-Methode zur Verringerung des Standardfehlers auf die Daten angewandt. P-Werte wurden durch einen moderated t-Test ermittelt und anhand der Benjamini-Hochberg Methode für multiples Testen korrigiert. Die Anpassung des p-Werts garantiert durch Kontrolle der False Discovery Rate (FDR) eine geringere Anzahl an falsch positiven Ergebnissen. Für jedes Gen wurde die Null-Hypothese widerlegt, dass keine differentielle Expression vorliegt, wenn die FDR kleiner als 0,05 ist. Um übermäßig repräsentierte Funktionen zu detektieren, wie sie von Gene Ontology dargestellt werden, wurde das zusätzliche R Paket topGo genutzt. Durch den nichtparametrischen Wilcoxon-Test wurden die zu vergleichenden Genlisten mithilfe der Ränge auf statistische Signifikanzen untersucht. Dabei wurden Bonferroni-korrigierte p-Wert $<0,05$ als signifikant unterschiedlich betrachtet.

Mithilfe einer Annotationsplattform wie DAVID können die ermittelten Genlisten auf Zusammenhänge bei biologischen Funktionen und Stoffwechselwegen geprüft werden. Durch die STRING-Datenbank können Interaktionen von Proteinen, die von den ermittelten Genen codiert werden, in einem Netzwerk angezeigt werden.

4 Ergebnisse

Durch magnetic-activated cell-sorting (MACS) konnten zwischen 8,4 % und 11,1 % Stro1⁺-Zellen aus den Mischkulturen humaner Zahnkeimstammzellen (Stro1^{+ZK}) und Knochenmarkstammzellen aus Beckenkammspongiosa (Stro1^{+BK}) isoliert werden. Die anschließend durchgeführte und nachfolgend beschriebene Microarray-Analyse gibt aussagekräftige Hinweise zur Genexpression beider Zelltypen und ermöglicht eine nähere Charakterisierung der bisher wenig erforschten Stro1⁺ pulpalen mesenchymalen Zahnkeimstammzellen.

Um Unterschiede in der differentiellen Genexpression der Stro1^{+ZK} und der Stro1^{+BK} zu detektieren, werden zwei verschiedene Analysewege besprochen. Zunächst werden die vom Transkriptomanalyselabor der UMG aufbereiteten Daten der Microarrays mithilfe statistischer und grafischer Methoden ausgewertet. Dazu wurden die Intensitätswerte aller Genexpressionen eingangs global dargestellt und anschließend nach verschiedenen Kriterien gefiltert (Kapitel 4.1-4.4).

Anhand sehr streng gewählter *cut-offs* des p- bzw. FDR-Wertes sowie des logFC-Wertes ($FDR \leq 0,001$ % und $|\log FC| > 2$) wurden in Kapitel 4.2 hochsignifikant unterschiedlich exprimierte Gene durch statistisches Filtern identifiziert. Um eine nähere Charakterisierung und Beschreibung der Funktionsweise beider Stammzelltypen zu ermöglichen, erfolgt in Kapitel 4.3 eine Analyse über funktionale Annotationen und eine Pathway-Analyse mithilfe der Software-Programme „DAVID“ und „Ingenuity“. In Kapitel 4.4 werden gezielt Stoffwechselwege und die dabei involvierten Gene analysiert, die nach heutigen Erkenntnissen mit der Existenz und Entwicklung von Knochen- und Zahngewebe in Verbindung stehen.

4.1 Ergebnisse der globalen Statistik

Insgesamt wurden 28.889 Gene in der Probe Zahnkeimstammzellen (ZK) und der Probe Beckenkammstammzellen (BK) untersucht. Pro Probe wurden drei Messreihen durchgeführt, um Fehlergebnisse auszuschließen. In den 28.889 Genen sind auch solche Gene enthalten, die mit „NA“ bezeichnet wurden und deren Identität noch nicht beschrieben wurde. Es verbleiben 22.454 Gene, die namentlich bekannt sind. In Abbildung 2 ist die Rohdatenanalyse nach Normalisierung der Messwerte dargestellt. Als globale Übersicht sind hier die

Korrelationen der logarithmierten Intensitätswerte ($\log_2(I)$), die Häufigkeitsverteilungen und die Medianwerte der Intensitätswerte aller Genexpressionen aus den Stro1^{+ZK} und Stro1^{+BK} aufgeführt. Der Medianwert des $\log_2(I)$ beträgt bei den Stro1^{+ZK} 9,093 und bei den Stro1^{+BK} 9,097. Im Gegensatz zur herkömmlichen Statistik liegen die interessanten Werte der paarig aufgetragenen Werte der Genexpression außerhalb des 99 %-Konfidenzintervalls (Abbildung 2, obere Grafik).

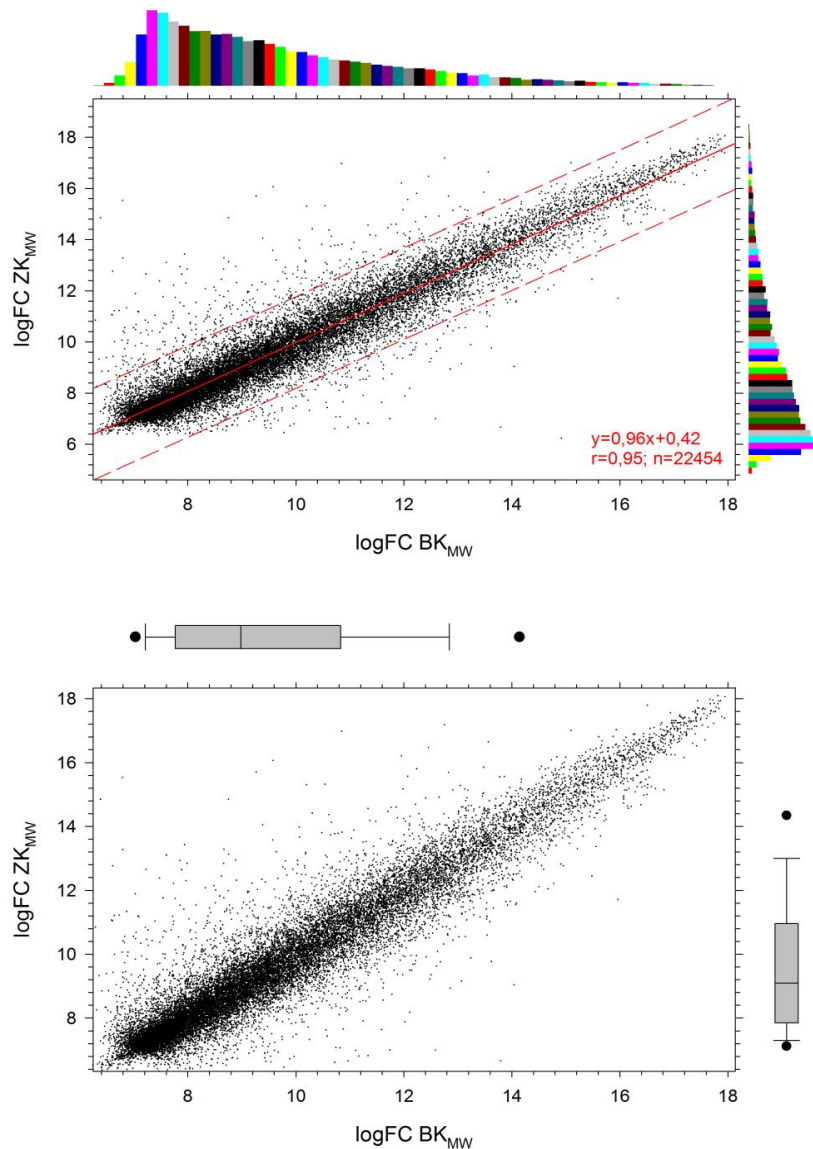


Abbildung 2: Scatterplot der relativen Expressionswerte der Stro1^+ -Stammzellen aus Zahnkeimen (ZK) und Beckenkamm (BK) nach der Normalisierung. Dargestellt ist die Korrelation der aus den Triplets errechneten Mittelwerte ($n=3$) der logarithmierten Intensitätswerte ($\log_2(I)$) der relativen Genexpressionen (Genanzahl $n=22.454$). Die obere Grafik zeigt die korrelierten Werte der 22.454 Gene mit ihrer Regression und dem 99 %-Konfidenzintervall sowie mit den Histogrammen ihrer Häufigkeitsverteilungen. Die Expressionswerte der ZK-Zellen unterhalb des Konfidenzintervalls sind gegenüber den BK-Zellen herunterreguliert, die oberhalb gelegenen heraufreguliert. Das untere Schaubild stellt die Korrelation mit den Medianwerten und den 10, 25, 75 und 90 %-Perzentilen dar. Die Medianwerte betragen für die Stro1^{+ZK} 9,093 (25 und 75 %-Perzentilen=7,865 und 10,945) sowie für die Stro1^{+BK} 9,097 (25 und 75 %-Perzentilen=7,847 und 10,955) und unterscheiden sich signifikant ($p<0,001$; Wilcoxon-Test der Ränge).

Die Anzahl der differentiell exprimierten Gene der insgesamt 28.889 untersuchten Gene bei Berücksichtigung der FDR sind in Tabelle 1 dargestellt. Werden die noch unbekanntes Gene aus dem Datenblatt eliminiert, so verbleiben 22.454 Gene. Signifikante Unterschiede bestehen bereits bei einer $FDR \leq 5\%$ bei 4071 Genen. Eine detaillierte Analyse derart vieler Gene ist äußerst komplex, so dass aus Gründen der Übersicht zunächst nur sehr hochsignifikant exprimierte Gene ausgewählt wurden.

Tabelle 1: Anzahl n der auf die FDR bezogenen statistisch signifikant exprimierten Gene.

FDR-WERT	ZK-BK (n=28.889)	ZK-BK (n=22.454)
FDR \leq 10 %	4841	4029
FDR \leq 5 %	4071	3423
FDR \leq 1 %	2730	2293
FDR \leq 0,1 %	1497	1300
FDR \leq 0,01 %	860	758
FDR \leq 0,001 %	466	414
FDR \leq 0,0001 %	263	235

Sogar bei einer $FDR \leq 1\%$, einem konservativem Schwellenwert, verbleiben 2730 Gene mit signifikant unterschiedlicher Expression, so dass zur weiteren Untersuchung die Anzahl der Gene der Übersichtlichkeit halber strenger gefiltert werden muss.

4.2 Differentialexpression hochsignifikanter Gene

Um aus der umfangreichen Datenmenge die hochsignifikanten Gene der Differentialexpression herauszufiltern, wurden zwei weitere statistische Filterdurchläufe absolviert. Zunächst wurden alle Gene, die eine $FDR \leq 0,001$ % aufwiesen, identifiziert. Dabei handelte es sich um 414 Gene (siehe auch Tabelle 1). Nach Durchlauf der 2. Filterung mit einem $|\log FC| > 2$ konnten aus dem verbliebenen Datenpool 109 höher exprimierte Gene bei den $Stro1^{+ZK}$ und 191 bei den $Stro1^{+BK}$ identifiziert werden. Hierbei wurden nur Gene berücksichtigt, die namentlich bekannt sind.

In den folgenden Tabellen sind für $Stro1^{+ZK}$ und $Stro1^{+BK}$ jeweils die 10 Gene aufgeführt, die sich höchst signifikant von der jeweils anderen Zellpopulation unterscheiden und heraufreguliert sind.

Tabelle 2: Darstellung der 10 höchst exprimierten Gene in den $Stro1^{+ZK}$.

Symbol	Genbeschreibung	logFC ZK-BK	AveExpr ZK-BK	p-Wert	FDR
XIST	X (inactive)-specific transcript (non-protein coding)	7,136	9,429	7,94 E-013	4,37 E-009
COX6A1	cytochrome c oxidase subunit VIa polypeptide 1	5,593	10,317	2,78 E-014	3,00 E-010
ACTG2	actin, gamma 2, smooth muscle, enteric	5,008	10,848	1,71 E-016	1,07 E-011
GALNT14	UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 14 (GalNAc-T14)	4,742	9,847	1,11 E-015	3,48 E-011
FBXL16	F-box and leucine-rich repeat protein 16	4,516	9,830	4,26 E-014	4,04 E-010
APCDD1	adenomatosis polyposis coli down-regulated 1	4,357	9,614	2,04 E-014	2,56 E-010
FAM162B	family with sequence similarity 162, member B	4,313	8,453	2,02 E-013	1,50 E-009
S100A4	S100 calcium binding protein A4	4,265	12,735	7,93 E-013	4,37 E-009
ASB5	ankyrin repeat and SOCS box-containing 5	4,141	9,516	6,09 E-012	2,03 E-008
BARX1	BARX homeobox 1	4,126	8,397	1,81 E-012	8,00 E-009

Tabelle 3: Darstellung der 10 höchst exprimierten Gene in den $Stro1^{+BK}$.

Symbol	Genbeschreibung	logFC ZK-BK	AveExpr ZK-BK	p-Wert	FDR
RPS4Y2	ribosomal protein S4, Y-linked 2	-8,725	10,449	7,48 E-020	2,35 E-014
RPS4Y1	ribosomal protein S4, Y-linked 1	-8,465	9,517	5,53 E-016	2,38 E-011
IGFBP2	insulin-like growth factor binding protein 2, 36kDa	-6,481	14,411	1,09 E-018	1,71 E-013
CHI3L1	chitinase 3-like 1 (cartilage glycoprotein-39)	-6,471	8,916	8,51 E-016	2,96 E-011
ACAN	aggrecan	-6,430	11,701	9,57 E-015	1,36 E-010
HOXC9	homeobox C9	-6,148	10,385	1,05 E-016	1,07 E-011
CYP1B1	Cytochrome P450, family 1, subfamily B, polypeptide 1	-6,121	12,195	1,96 E-013	1,49 E-009

FAM101A	family with sequence similarity 101, member A	-6,094	9,621	3,84 E-014	4,02 E-010
MEST	mesoderm specific transcript homolog (mouse)	-5,493	8,974	2,07 E-015	4,64 E-011
CMKLR1	chemokine-like receptor 1	-5,422	9,084	4,15 E-014	4,04 E-010

Die 50 Gene mit dem niedrigsten FDR-Wert ($2,35 \text{ E-}14 \leq \text{FDR} \leq 2,27 \text{ E-}9$) wurden in der nachfolgenden Heatmap visualisiert. Die Farbgebung steht dabei im Zusammenhang mit den normalisierten Expressionswerten der Gene. Sie variiert von grün, schwacher Expression, bis zu rot, starker Expression. Es zeigt sich, dass die meisten Gene mit höchst signifikanten Unterschieden in ihrer Expression jeweils in einer der beiden Stammzellpopulationen stark heraufreguliert sind und es Überschneidungen zu den im vorigen Kapitel beschriebenen 10 höchst exprimierten Genen gibt.



Abbildung 3: Heatmap der 50 höchst signifikant unterschiedlich exprimierten Gene in Stro1^{+ZK} (ZK) und Stro1^{+BK} (BK). Der *cut-off* des \log_{FC} wurde dabei mit $|\log_{FC}| > 2$ gewählt. Selektiert wurden die Gene entsprechend der 50 niedrigsten FDR-Werte. Die zugehörigen normalisierten Expressionswerte sind als rot-grün-Heatmap visualisiert. Jede horizontale Bande entspricht einem Gen, jede vertikale Säule einem Proben-durchlauf (ZK $n=3$, BK $n=3$).

4.3 Funktionelle Genanalyse

Mithilfe des Softwareprogramms „DAVID Bioinformatic Resources 6.7“ (Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery) wurde eine Analyse von 406 Genen durchgeführt, die nach den Kriterien einer $FDR \leq 1\%$ und eines $|\log FC| > 2$ gefiltert wurden. Über das Functional Annotation Tool (FAT) wurde für die beiden Stammzellpopulationen $Stro1^{+ZK}$ und $Stro1^{+BK}$ eine Liste von überrepräsentierten Gene Ontology (GO)-Klassifizierungen bezüglich biologischer Prozesse (BP) erstellt. Die Gene wurden in ihrer Differentialexpression nach den Kriterien $FDR \leq 1\%$ und eines $|\log FC| > 2$ gefiltert. Da sich beide Filtermerkmale gegenseitig bedingen, ergibt sich ungefähr die gleiche Anzahl von Genen als wäre nur das Kriterium $FDR \leq 0,001\%$ gewählt worden (404 gegen 414 Gene; siehe auch Tabelle 1). Es treten allerdings neben den zusätzlichen Genen noch 10 weitere Gene auf, die sich aufgrund der beiden dann unterschiedlichen Filterkriterien unterscheiden.

4.3.1 Funktionelle Genanalyse der $Stro1^{+ZK}$

Bei den $Stro1^{+ZK}$ fanden sich 155 Genen, die der GO-Analyse unterzogen wurden. Davon war ein Gen namens SLC8A1 unbekannt und nicht weiter analysierbar. In Tabelle 4 sind die 10 statistisch am wahrscheinlichsten GO-Klassifizierungen für $Stro1^{+ZK}$ aufgelistet. In den $Stro1^{+ZK}$ sind unter den ersten 10 gelisteten GO-Termini vor allem solche überrepräsentiert, die zelluläre Regulationsmechanismen beschreiben. Danach exprimieren die $Stro1^{+ZK}$ eine hohe Anzahl von Genen, die mit hoher Signifikanz dem Zell-zu-Zell-Signaling, der Proliferationsregulation, der Unterdrückung der Apoptose und der Organisation des Zytoskeletts dienen.

Tabelle 4: Darstellung überrepräsentierter GO-Klassifizierungen für Stro1^{+ZK} bezüglich der GO-Kategorie *biological process*. Die *cut-offs* wurden mit einer FDR ≤ 1 % und einem $|\logFC| > 2$ (n=154) gewählt. 55 Gene konnten keinem GO-Term zugeordnet werden.

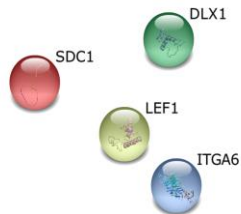
Term	Count	%	p-Value	Benjamini
cell-cell signaling	17	12,1	4,6 E-5	6,9 E-2
negative regulation of apoptosis	11	7,8	8,7 E-4	4,9 E-1
negative regulation of programmed cell death	11	7,8	9,6 E-4	3,9 E-1
negative regulation of cell death	11	7,8	9,8 E-4	3,1 E-1
regulation of cell proliferation	17	12,1	9,9 E-4	2,6 E-1
gland development	7	5,0	1,0 E-3	2,3 E-1
cytoskeleton organization	12	8,5	1,2 E-3	2,3 E-1
regulation of nervous system development	8	5,7	1,3 E-3	2,1 E-1
anti-apoptosis	8	5,7	1,9 E-3	2,7 E-1
mammary gland development	5	3,5	2,0 E-3	2,7 E-1

Ferner finden sich bei den Stro1^{+ZK} im weiteren Verlauf der Liste der GO-Term *odontogenesis/odontogenesis of dentine-containing tooth* auf (Siehe Anhang). Die darin involvierten Gene sind in der folgenden Tabelle aufgelistet.

Tabelle 5: Gene, die in den Stro1^{+ZK} im GO-Term *odontogenesis/odontogenesis of dentine-containing tooth* aufgelistet sind.

Odontogenesis/Odontogenesis of dentine-containing tooth Gene Report	logFC ZK-BK	FDR
distal-less homeobox 1	2,455	3,84 E-08
integrin alpha 6	2,477	4,29 E-06
lymphoid enhancer-binding factor 1	2,333	2,47 E-05
syndecan 1	2,076	3,29 E-04

a)



b)

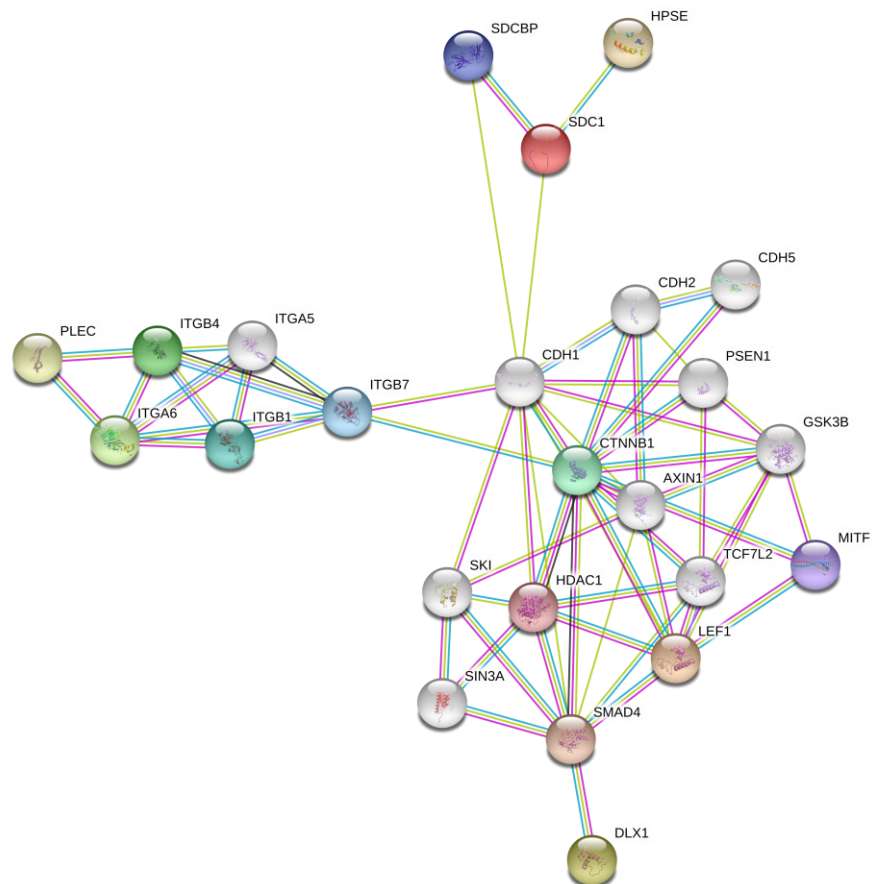


Abbildung 4: Darstellung möglicher Assoziationen von Proteinen des GO-Terms *odontogenesis* in den $\text{Stro1}^{\text{+ZK}}$. Die Abbildungen wurden mithilfe der STRING-Datenbank erstellt. In Abbildung a) sind lediglich die vier Proteine erfasst, die durch die Gene codiert werden, die in der Messung als hochsignifikant unterschiedlich exprimiert angesehen wurden. Zwischen diesen allein sind bisher keine Interaktionen bekannt. In Abbildung b) sind mögliche Interaktionspartner dargestellt. Die Proteine DLX1, LEF1 und ITGA6 zeigen über weitere Proteine Vernetzungen.

4.3.2 Funktionelle Genanalyse der Stro1^{+BK}

Für die Stro1^{+BK} wurden 251 Gene mittels DAVID auf funktionelle Annotationen hin untersucht. Davon war ebenfalls ein Gen unbekannt, welches die Genbezeichnung LOC400043 besitzt. In Tabelle 6 sind die 10 statistisch am wahrscheinlichsten GO-Klassifizierungen für Stro1^{+BK} aufgelistet.

Tabelle 6: Darstellung überrepräsentierter GO-Klassifizierungen für Stro1^{+BK} bezüglich der GO-Kategorie *biological process*. Die *cut-offs* wurden mit einer $FDR \leq 1\%$ und einem $|\log FC| > 2$ (n=250) gewählt. 89 Gene konnten keinem GO-Term zugeordnet werden.

Term	Count	%	p-Value	Benjamini
skeletal system development	23	10,1	2,0 E-10	3,0 E-7
anterior/posterior pattern formation	15	6,6	4,3 E-9	3,2 E-6
embryonic skeletal system development	11	4,8	6,2 E-8	3,1 E-5
extracellular matrix organization	12	5,3	1,2 E-7	4,3 E-5
extracellular structure organization	14	6,1	2,3 E-7	6,9 E-5
skeletal system morphogenesis	12	5,3	2,5 E-7	6,2 E-5
regionalization	15	6,6	3,3 E-7	7,0 E-5
pattern specification process	17	7,5	4,7 E-7	8,8 E-5
embryonic skeletal system morphogenesis	9	3,9	7,3 E-7	1,2 E-4
cell adhesion	27	11,8	1,5 E-6	2,3 E-4

Auffällig ist, dass bei den Stro1^{+BK} vor allem GO-Termini hochsignifikant überrepräsentiert sind, die mit dem Skelett und seiner Entwicklung in Verbindung stehen sowie GO-Termini, die die Organisation der extrazellulären Matrix sowie die Zell-Adhäsion betreffen. Der GO-Term *skeletal system development*, der bei den Stro1^{+BK} als erstes gelistet ist, wird hauptsächlich durch Hox-Gene repräsentiert. Mithilfe der STRING Datenbank (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins) sind nachfolgend mögliche Interaktionen und Kaskaden der Proteine dargestellt, die mit den entsprechenden Genen assoziiert sind.

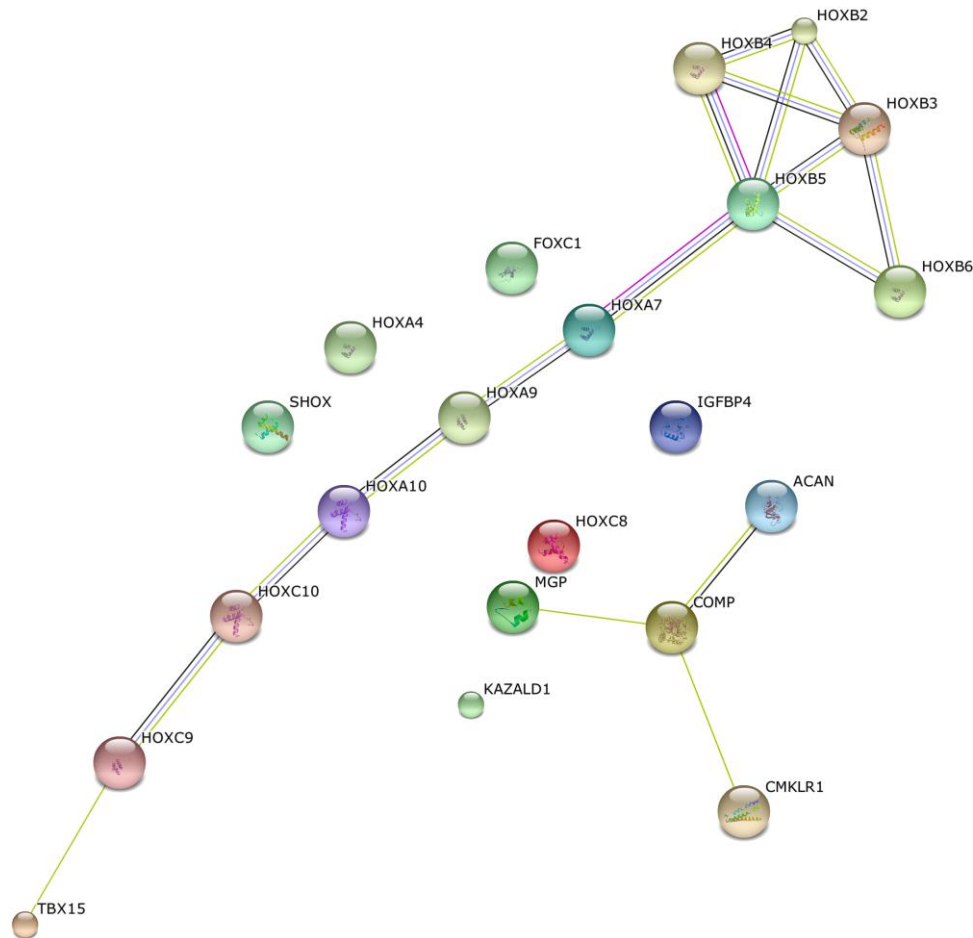


Abbildung 5: Darstellung möglicher Assoziationen von Proteinen des GO-Terms *skeletal system development* in den Stro1^{+BK}. Die Abbildung wurde mithilfe der STRING-Datenbank erstellt.

4.3.3 Analyse molekularer Funktionen

Des Weiteren wurde eine Liste überrepräsentierter GO-Klassifizierungen bezüglich molekularer Funktionen (MF) für beide Zellpopulationen erstellt. In den Tabellen 7 und 8 sind die überrepräsentierten GO-Klassifizierungen bezüglich molekularer Funktionen aufgeführt. Farblich hervorgehoben sind GO-Klassifizierungen, die sowohl bei den Stro1^{+ZK} als auch bei den Stro1^{+BK} gelistet sind. Danach sind bei beiden Zelltypen Gene heraufreguliert, die die Transkriptions- und Wachstumsfaktoraktivitäten beeinflussen. Das gleiche gilt für Gene, die die Kalziumionen-Bindung regulieren.

Tabelle 7: Darstellung überrepräsentierter GO-Klassifizierungen für Stro1^{+ZK} bezüglich der GO-Kategorie *molecular function*. Die *cut-offs* wurden mit einer $FDR \leq 1\%$ und einem $|\log FC| > 2$ (n=154) gewählt. 93 Gene konnten keinem GO-Term zugeordnet werden.

Term	Count	%	p-Value	Benjamini
growth factor activity	8	5,7	2,0 E-4	5,6 E-2
protein kinase regulator activity	5	3,5	3,1 E-3	3,7 E-1
kinase regulator activity	5	3,5	5,1 E-3	3,9 E-1
protein kinase activator activity	3	2,1	7,8 E-3	4,3 E-1
kinase activator activity	3	2,1	1,5 E-2	5,8 E-1
tau protein binding	2	1,4	3,7 E-2	8,4 E-1
sequence-specific DNA binding	10	7,1	3,7 E-2	7,9 E-1
enzyme activator activity	7	5,0	3,9 E-2	7,7 E-1
enzyme inhibitor activity	6	4,3	5,2 E-2	8,2 E-1
protein tyrosine kinase activator activity	2	1,4	5,8 E-2	8,2 E-1
transcription factor activity	13	9,2	5,9 E-2	8,0 E-1
laminin binding	2	1,4	7,9 E-2	8,6 E-1
calcium ion binding	12	8,5	8,1 E-2	8,5 E-1
cytoskeletal protein binding	8	5,7	8,3 E-2	8,3 E-1
endopeptidase inhibitor activity	4	2,8	9,5 E-2	8,5 E-1

Tabelle 8: Darstellung überrepräsentierter GO-Klassifizierungen für Stro1^{+BK} bezüglich der GO-Kategorie *molecular function*. Die *cut-offs* wurden mit einer FDR≤1 % und einem $|\logFC|>2$ (n=250) gewählt. 138 Gene konnten keinem GO-Term zugeordnet werden.

Term	Count	%	p-Value	Benjamini
extracellular matrix structural constituent	11	4,8	1,3 E-7	4,4 E-5
structural molecule activity	24	10,5	5,2 E-6	8,9 E-4
pattern binding	11	4,8	2,7 E-5	3,0 E-3
polysaccharide binding	11	4,8	2,7 E-5	3,0 E-3
glycosaminoglycan binding	10	4,4	7,3 E-5	6,3 E-3
sequence-specific DNA binding	20	8,8	2,6 E-4	1,7 E-2
carbohydrate binding	14	6,1	5,9 E-4	3,3 E-2
collagen binding	5	2,2	1,1 E-3	5,1 E-2
transcription factor activity	25	11,0	1,3 E-3	5,5 E-2
heparin binding	6	2,6	1,0 E-2	3,2 E-1
transcription regulator activity	30	13,2	1,5 E-2	4,1 E-1
hyaluronan synthase activity	2	0,9	3,8 E-2	7,0 E-1
insulin-like growth factor binding	3	1,3	4,0 E-2	6,9 E-1
growth factor binding	5	2,2	4,5 E-2	7,0 E-1
lipopolysaccharide receptor activity	2	0,9	6,2 E-2	7,9 E-1
opioid peptide activity	2	0,9	6,2 E-2	7,9 E-1
calcium ion binding	18	7,9	7,6 E-2	8,3 E-1
glycoprotein binding	3	1,3	8,0 E-2	8,3 E-1
intramolecular oxidoreductase activity	3	1,3	8,4 E-2	8,3 E-1
structural constituent of muscle	3	1,3	9,9 E-2	8,6 E-1

4.3.3.1 GO-Term Calcium Ion Binding

Die an der GO-Klassifizierung *calcium ion binding* beteiligten Gene sind in Tabelle 9 gelistet. Es erfolgte eine Gegenüberstellung der beteiligten Gene für beide Zellpopulationen. Auffällig ist, dass in den Stro1^{+ZK} und Stro1^{+BK} unterschiedliche UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine, Cadherine und Integrine beteiligt sind.

Tabelle 9: Darstellung der in *calcium ion binding* involvierten Gene für Stro1^{+ZK} und Stro1^{+BK}.

Gene in Stro1 ^{+ZK}	Gene in Stro1 ^{+BK}
S100 calcium binding protein A4	EGF-containing fibulin-like extracellular matrix protein 1
UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 14 (GalNAc-T14)	UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 13 (GalNAc-T13); UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 1 (GalNAc-T1)
UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 6 (GalNAc-T6)	cadherin 13, H-cadherin (heart)
cadherin 6, type 2, K-cadherin (fetal kidney)	cartilage oligomeric matrix protein
collagen and calcium binding EGF domains 1	cell growth regulator with EF-hand domain 1
collagen, type X, alpha 1	filaggrin
fibrillin 2	integrin, alpha 11
integrin, alpha 2 (CD49B, alpha 2 subunit of VLA-2 receptor)	integrin, alpha 7
integrin, alpha 6	matrix Gla protein
matrix metalloproteinase 3 (stromelysin 1, progelatinase)	multiple EGF-like-domains 6
phospholipase C, beta 4	neurexin 3
synuclein, alpha (non A4 component of amyloid precursor)	signal peptide, CUB domain, EGF-like 3
	signal transducer and activator of transcription 4
	sparc/osteonectin, cwcv and kazal-like domains proteoglycan (testican) 1
	sulfatase 2
	thrombospondin 2
	transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 2
	von Willebrand factor C and EGF domains

4.3.3.2 Transcription Factor Activity

Die an der GO-Klassifizierung *transcription factor activity* beteiligten Gene sind in Tabelle 10 für beide Zellpopulationen gegenüber gestellt. In den Stro1^{+BK} sind auffallend viele Hox-Gene beteiligt.

Tabelle 10: Darstellung der in *transcription factor activity* involvierten Gene für Stro1^{+ZK} und Stro1^{+BK}.

Gene in Stro1 ^{+ZK}	Gene in Stro1 ^{+BK}
BARX homeobox 1	CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP), delta
SIX homeobox 1	GATA binding protein 6
T-box 3	Kruppel-like factor 9
distal-less homeobox 1	T-box 15
forkhead box F1	early B-cell factor 1
forkhead box F2	empty spiracles homeobox 2
lymphoid enhancer-binding factor 1	forkhead box C1
mohawk homeobox	homeobox A10
msh homeobox 1	homeobox A4
neurogenic differentiation 2	homeobox A7
nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 3	homeobox A9
transcription factor AP-2 gamma (activating enhancer binding protein 2 gamma)	homeobox B2
twist homolog 2 (Drosophila)	homeobox B3
	homeobox B4
	homeobox B5
	homeobox B6
	homeobox C10
	homeobox C8
	homeobox C9
	iroquois homeobox 3
	iroquois homeobox 5
	neuronal PAS domain protein 1
	paired-like homeodomain 2
	short stature homeobox
	signal transducer and activator of transcription 4

4.3.3.3 Expressionsmuster von Homeobox-Genen

Nachfolgend sollen die Expressionsmuster von Hox-Genen näher beleuchtet werden. Es folgt eine Auflistung von Genen, die der Hox-Familie zugeordnet werden und deren Expressionsintensitäten im Rahmen des vorliegenden Experiments bestimmt wurden. Es zeigt sich dabei, dass ein Großteil der Hox-Gene hochsignifikant unterschiedlich exprimiert wird und die Expression dieser Gene hauptsächlich in den Beckenkammstammzellen heraufreguliert ist ($FDR \leq 1\%$ und $|\log FC| > 0,5$). In der folgenden Tabelle 11 sind die entsprechenden Hox-Gene mit ihrem logFC-Wert und FDR aufgelistet und aufsteigend nach der FDR sortiert ($1.074 \text{ E-}11 \leq FDR \leq 9.779 \text{ E-}03$).

Tabelle 11: Darstellung der Expression wichtiger Hox-Gene. Bei einem Großteil der Gene liegt eine hochsignifikant unterschiedliche Expression in den $Sto1^{+ZK}$ und $Sto1^{+BK}$ ($FDR \leq 1\%$ und $|\log FC| > 1$) vor.

Symbol	Genbeschreibung	logFC ZK-BK	FDR
HOXC9	homeobox C9	-6,148	1,07 E-11
HOXA7	homeobox A7	-4,554	2,20 E-08
HOXB3	homeobox B3	-4,492	1,63 E-09
HOXC8	homeobox C8	-4,472	2,84 E-08
HOXB6	homeobox B6	-4,462	1,19 E-10
HOXA9	homeobox A9	-4,437	2,24 E-09
HOXB2	homeobox B2	-4,374	2,18 E-07
HOXC8	homeobox C8	-3,354	2,93 E-06
HOXA4	homeobox A4	-2,897	1,25 E-07
HOXA10	homeobox A10	-2,810	2,22 E-08
PITX2	paired-like homeodomain 2	-2,807	1,95 E-08
HOXB4	homeobox B4	-2,411	1,11 E-05
HOXB5	homeobox B5	-2,327	5,14 E-05
HOXC10	homeobox C10	-2,320	2,13 E-06
HOXC10	homeobox C10	-2,310	2,73 E-03
HOXB7	homeobox B7	-1,867	1,10 E-06
HOXA10	homeobox A10	-1,670	1,93 E-04
HOXA11AS	HOXA11 antisense RNA (non-protein coding)	-1,633	1,79 E-05
HOXA10	homeobox A10	-1,571	5,69 E-04
HOXD8	homeobox D8	-1,373	8,54 E-04
HOXD3	homeobox D3	-1,355	4,54 E-04

HOXB2	homeobox B2	-1,195	4,12 E-03
PAX9	paired box 9	1,181	1,91 E-02
LEF1	lymphoid enhancer-binding factor 1	2,333	2,47 E-05
MSX1	msh homeobox 1	2,596	2,15 E-06
PAX9	paired box 9	2,732	1,99 E-05
MSX1	msh homeobox 1	3,931	8,03 E-09
BARX1	BARX homeobox 1	4,126	8,00 E-09

In der folgenden Heatmap sind die Expressionen der Hox-Gene der $Stro1^{+ZK}$ und $Stro1^{+BK}$ dargestellt. Die Farbgebung variiert von grün, schwacher Expression, bis rot, starker Expression. Es zeigt sich deutlich eine Mehrheit an Überexpression der Hox-Gene in den $Stro1^{+BK}$. Das Hox-Gen HOXB7 mit der Agilent ID A_23_P49810, um Verwechslungen mit dem gleichnamigen signifikant differentiell exprimierten Gen auszuschließen, zeigt keinen Unterschied in der Expression (FDR=1).

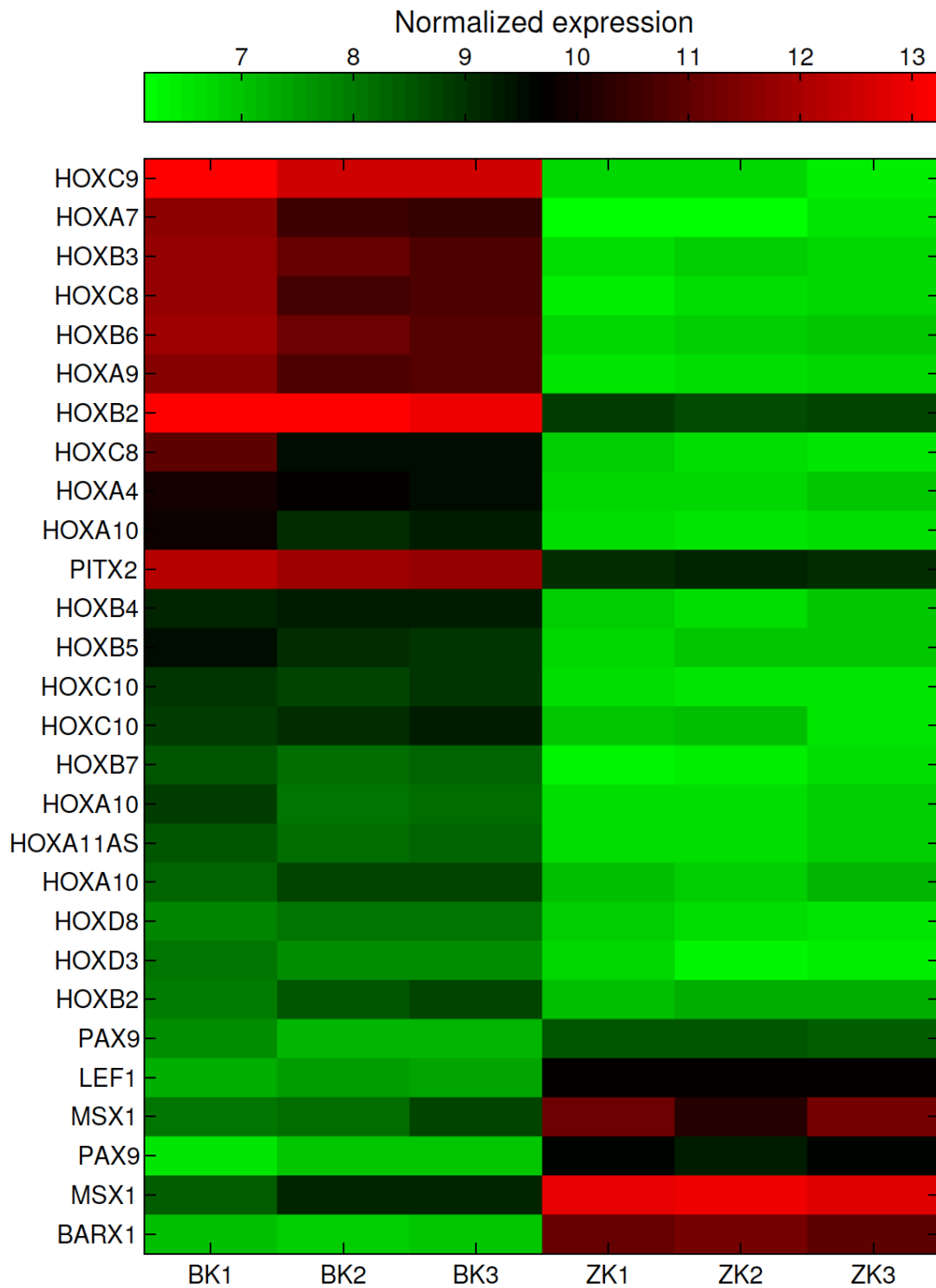


Abbildung 6: Heatmap differenziell exprimierter Hox-Gene in $Stro1^{+ZK}$ und $Stro1^{+BK}$. Die überwiegende Mehrheit der Hox-Gene ist im Vergleich zu den $Stro1^{+ZK}$ in den $Stro1^{+BK}$ höher exprimiert. Mittelwert aller Expressionen ist 7,526. Jede horizontale Bande entspricht einem Gen, jede vertikale Säule dem Mittelwert der Probendurchläufe (ZK n=3, BK n=3).

In Tabelle 12 sind die wichtigsten Hox-Gene, die an der Morphogenese von Körperstrukturen beteiligt sind, aufgelistet. Die Gene, die in unserer Messung erfasst wurden, wurden farblich markiert. Die der Tabelle zugrunde liegenden Messdaten sind im Anhang aufgeführt.

Tabelle 12: Darstellung wichtiger Hox-Gene und ihrer Funktionen. Die Tabelle zeigt die wichtigsten Hox-Gene und ihre Beteiligung an der Morphogenese von Körperstrukturen als funktionelle Gengruppierung (Atkinson et al. 2008, Chung et al. 2009, Pavlopoulos und Akam 2007, Rawat et al. 2008, Scholl et al. 2007). Die *cut-offs* wurden mit $FDR \leq 5\%$ und $|\log FC| > 0,5$ gewählt. Die rot markierten Gene sind in den $Stro1^{+BK}$ höher exprimiert, die grün markierten Gene in den $Stro1^{+ZK}$. Blau markierte Gene zeigen keine signifikanten Unterschiede in der Expression. Gene, die doppelt aufgeführt sind, besitzen unterschiedliche Agilent-IDs. Schwarz markierte Gene werden mit der Morphogenese bestimmter Körperstrukturen in Verbindung gebracht, sind aber in unserer Messung nicht erfasst worden.

Morphogenese	Gen
Anatomischen Strukturen	EN1, HOXC10, HOXC13, HOXD3, LBX1, PITX1, POU5F1 (=Oct4), SIX2, SIX4.
Körpersegmenten	HHEX, HOXB1, HOXD8, LMX1B, PITX2
Organentwicklung	CDX1, CDX2, LHX1, MSX1, PAX9, PAX3, PDHX, PITX2, PITX3, PROX1, SIX6
Skelettentwicklung	ALX4, DLX3, DLX5, DLX6, EN1, HOXD13, MSX1, MSX2, PITX1, SHOX, SHOX, SHOX2
Zellentwicklung und Zelldifferenzierung	BARX1, CUX1, CUX1, DLX1, DLX4, DRGX, EMX1, EN2, HOXA1, HOXA7, HOXA9, HOXB2, HOXB3, HOXB4, HOXB7, HOXB7, HOXB8, HOXB9, HOXC12, HOXC6, HOXC8, HOXC9, HOXD1, HOXD11, HOXD12, HOXD4, HOXD9, ISL2, LBX2, LMX1A, MEIS1, MEIS1, MEOX1, NKX3-1, OTX1, TLX1, VAX1, VSX1
Gehirn	ALX1, DLX2, DMBX1, HESX1, OTX2, SIX3
Nervensystem	ARX, DLX5, DLX6, LBX1, LHX1, OTP, PAX3, PHOX2B, PROP1, SHOX2
Herz	ISL1, SHOX2
Muskel	MKX, SIX1
Endoderm	HOXC11
Ektoderm	PROX1, VAX2

4.3.4 Ingenuity Pathway-Analyse

Mithilfe des Programms Ingenuity wurde eine Pathway-Analyse durchgeführt. 459 Gene, die eine $FDR \leq 1\%$ und einen $|\log FC| > 2$ aufwiesen, wurden in die Analyse miteinbezogen. Insgesamt wurden 92 *pathways* identifiziert. Davon sollen 6 ausgewählte *pathways*, dargestellt in Tabelle 13, und die darin involvierten Gene näher betrachtet werden. Diese sind zu den Bereichen „Extrazelluläre Matrix und ihre Rezeptoren“ (*Inhibition of matrix metalloproteases*), „Zell-Matrix Interaktionen“ (*Integrin signaling*), „Zell-Zell Kommunikation“ vor allem auch bei der Zelldifferenzierung (*Notch signaling*), „Immunsystem“ (*IL-17 Signaling*) und „Wachstumsfaktoren“ (*BMP signaling pathway*, *TGF- β signaling*) zuzuordnen.

Tabelle 13: Auflistung von Ingenuity Canonical Pathways. Aus 92 Pathways, die das Programm Ingenuity vorschlug, sollen im Folgenden 6 näher betrachtet werden. Die Gene, die analysiert wurden, wiesen eine $FDR \leq 1\%$ und einen $|\log FC| > 2$ auf ($n=459$). Die rot markierten Gene bei den $Stro1^{+BK}$ höher exprimiert, die grün markierten Gene bei den $Stro1^{+ZK}$.

Ingenuity Canonical Pathways	$-\log(p\text{-value})$	Downregulated	Upregulated	Molecules
Inhibition of matrix metalloproteases	2,21 E+00	2/38 (5%)	2/38 (5%)	THBS2, ADAM12, SDC1, MMP3,
Integrin signaling	1,06 E+00	3/195 (2%)	4/195 (2%)	ITGA11, ITGA7, ITGB2, RND3, ITGA2, ITGA6, ACTG2
Notch signaling	7,93 E-01	2/37 (5%)	0/37 (0%)	HES1, LFNG,
IL-17 Signaling	1,29 E+00	2/72 (3%)	2/72 (3%)	CCL2, IL6, CXCL1, MMP3
BMP signaling pathway	7,60 E-01	2/74 (3%)	1/74 (1%)	HOXC9, PITX2, GREM1
TGF- β Signaling	6,22 E-01	2/87 (2%)	1/87 (1%)	HOXC9, PITX2, SERPINE1

4.4 Differentiell exprimierte Gene der Hartgewebbildung

In diesem Kapitel erfolgt die gezielte Analyse von Stoffwechselwegen, die mit der Existenz und Entwicklung von Knochen- und Zahngewebe assoziiert sind. Die Sortierung der Gene zu diesen Stoffwechselwegen erfolgte nach den Vorgaben des MA-Herstellers Agilent. Die *cut-offs* der Parameter für signifikant unterschiedliche Expression der untersuchten Gene wurden mit einer $FDR \leq 5\%$ und einem $|\log FC| > 0,5$ festgelegt.

Dreizehn Gene weisen in ihrer Expression hochsignifikante Unterschiede zwischen den $Stro1^{+ZK}$ und $Stro1^{+BK}$ auf. Davon zeigen neun Gene in den $Stro1^{+ZK}$ eine höhere Expression und vier Gene in den $Stro1^{+BK}$. In Tabelle 14 sind die Stoffwechselwege und die damit assoziierten Gene aufgelistet.

Tabelle 14: Übersicht der in $Stro1^{+ZK}$ und $Stro1^{+BK}$ exprimierten Gene, die für die Hartgewebbildung zuständig sind. Die *cut-offs* wurden mit $FDR \leq 5\%$ und $|\log FC| > 0,5$ gewählt. Die rot markierten Gene sind in den $Stro1^{+BK}$, die grün markierten Gene in den $Stro1^{+ZK}$ höher exprimiert. Die schwarz markierten Gene weisen keine signifikanten Unterschiede in der Expression auf.

Bone mineralization:	USP10, CASC5, AP3S2, PRM1, AVEN, ATMIN, UNKL, ZSCAN29, THEM127, FAM174B, VPS39, CHP
Calciumion binding and homeostasis:	USP10, CASC5, DECR2, THEM127, C16orf35, VPS39, RBM35B, UNKL, CMIP, ZNF598, AP3S2, AVEN, PRM1, HSBP1, FAM174B, ZSCAN29, ATMIN, CHP
Cartilage condensation:	CASC5, AVEN, ZSCAN29, VPS39, CHP, FAM174B, AP3S2
Cell proliferation:	ORC6L, PPP4C, USP10, VKORC1, CASC5, DECR2, THEM170A, TCEB2, ZCCHC14, CHP, MTHFSD, ZSCAN29, THEM127, EXOSC6, UNKL, AP3S2, PRM1, NIP30, MYST1, AVEN, CMIP, FAM174B, RBM35B, ZNF598, HMOX2, TXNL4B, ATMIN, HSBP1, IL34, ORC6L, C16orf35, NTN3, ROGDI, VPS39
Collagens:	ORC6L, PPP4C, USP10, CASC5, DECR2, TCEB2, AP3S2, CMIP, ATMIN, UNKL, FAM174B, CHP, HSBP1, RBM35B, THEM127, AVEN, ORC6L, C16orf35, VPS39, ZNF598, PRM1, IL34, ZSCAN29
Growth factors and receptors:	ORC6L, SMURF2, PMP22, PPP4C, USP10, MYO19, VKORC1, PSMB3, CASC5, HN1, DECR2, THEM170A, MAPK7, ZBTB4, TCEB2, DNAH3, ZCCHC14, EXOSC6, ARL13B, ROGDI, PRM1, ZSCAN29, MYST1, UNKL, SERPINF1, ZNF598, VPS39, C16orf35, FAM174B, ORC6L, NIP30, NTN3, UBTF, PNMT, HSBP1, STAT5B, HELZ, SMG6, SLC25A39, CHP, IL34, MTHFSD, RBM35B, TXNL4B, KRT38, ATMIN, STAT3, SUZ12, NOTUM, AP3S2, PNPLA2, TBCD, EXOC7, GIT1, SPNS3, AVEN, CMIP, LPO, HMOX2, CCDC56, THEM127
Molecules regulating signaling of the TGF- β superfamily:	ORC6L, PPP4C, USP10, CASC5, DECR2, TCEB2, CMIP, IL34, UNKL, ZNF598, HSBP1, NTN3, ORC6L, C16orf35, ATMIN, VPS39, AP3S2, FAM174B, AVEN, ZSCAN29, RBM35B, THEM127, CHP, PRM1

Ossification:	ORC6L, USP10, CASC5, DECR2, ZNF598, HSBP1, RBM35B, CMIP, VPS39, CHP, ZSCAN29, THEM127, PRM1, AP3S2, FAM174B, ORC6L, ATMIN, AVEN, UNKL, C16orf35
Other genes involved in skeletal development:	ORC6L, PPP4C, USP10, VKORC1, PSMB3, CASC5, DECR2, TMEM170A, TCEB2, DNAH3, ZCCHC14, AVEN, C16orf35, CHP, VPS39, ATMIN, UNKL, NTN3, EXOSC6, ZNF598, TMEM127, RBM35B, HSBP1, PRM1, ROGDI, IL34, MYST1, MTHFSD, NIP30, AP3S2, CMIP, ZSCAN29, HMOX2, EXOC7, FAM174B, TXNL4B, ORC6L
Phosphate transport:	ORC6L, PPP4C, USP10, CASC5, DECR2, TCEB2, AP3S2, CMIP, ATMIN, UNKL, FAM174B, CHP, HSBP1, RBM35B, TMEM127, AVEN, ORC6L, C16orf35, VPS39, ZNF598, PRM1, IL34, ZSCAN29
Regulation of the cell cycle:	ORC6L, PPP4C, USP10, CASC5, DECR2, TCEB2, ZCCHC14, ATMIN, ZNF598, AVEN, UNKL, FAM174B, TMEM127, PRM1, CHP, MTHFSD, ZSCAN29, TXNL4B, AP3S2, EXOSC6, IL34, C16orf35, CMIP, NIP30, RBM35B, HSBP1, ORC6L, NTN3, VPS39
Structural constituents of tooth enamel:	ZSCAN29, VPS39, AVEN, FAM174B, AP3S2, CHP
TGF- β activin responsive:	ORC6L, PPP4C, USP10, VKORC1, PSMB3, CASC5, DECR2, TMEM170A, TCEB2, DNAH3, ZCCHC14, TXNL4B, AP3S2, NIP30, HSBP1, TMEM127, LPO, IL34, VPS39, HMOX2, EXOC7, FAM174B, ORC6L, NTN3, MYST1, AVEN, PRM1, EXOSC6, CMIP, ATMIN, ZNF598, UNKL, RBM35B, MTHFSD, C16orf35, ZSCAN29, ROGDI, CHP
TGF- β BMP:	USP10, CASC5, RBM35B, UNKL, TMEM127, CMIP, ZSCAN29, ATMIN, PRM1, HSBP1, FAM174B, CHP, VPS39, AVEN, AP3S2
Transcription factors and regulators:	ORC6L, USP10, CASC5, DECR2, FAM174B, ORC6L, CHP, C16orf35, HSBP1, RBM35B, AVEN, ZNF598, CMIP, PRM1, AP3S2, ATMIN, VPS39, ZSCAN29, TMEM127, UNKL
WNT-receptor signaling pathway:	ORC6L, KRT34, SMURF2, PMP22, PPP4C, USP10, MYO19, VKORC1, PSMB3, CASC5, HN1, DECR2, TMEM170A, MAPK7, ZBTB4, TCEB2, DNAH3, ZCCHC14, HMOX2, ZNF598, SERPINF1, LGALS9C, TMC6, RBM35B, IL34, ARL13B, CCDC56, EXOC7, GIT1, NTN3, HELZ, NOTUM, ORC6L, UBTF, PNPLA2, STAT5B, NIP30, C16orf35, TMEM127, PNMT, AP3S2, FAM174B, VPS39, KRT38, ROGDI, ZSCAN29, AVEN, HSBP1, SMG6, SLC25A39, UNKL, LPO, PRM1, ATMIN, MYST1, CHP, TXNL4B, CMIP, SPNS3, SUZ12, EXOSC6, STAT3, MTHFSD, TBCD

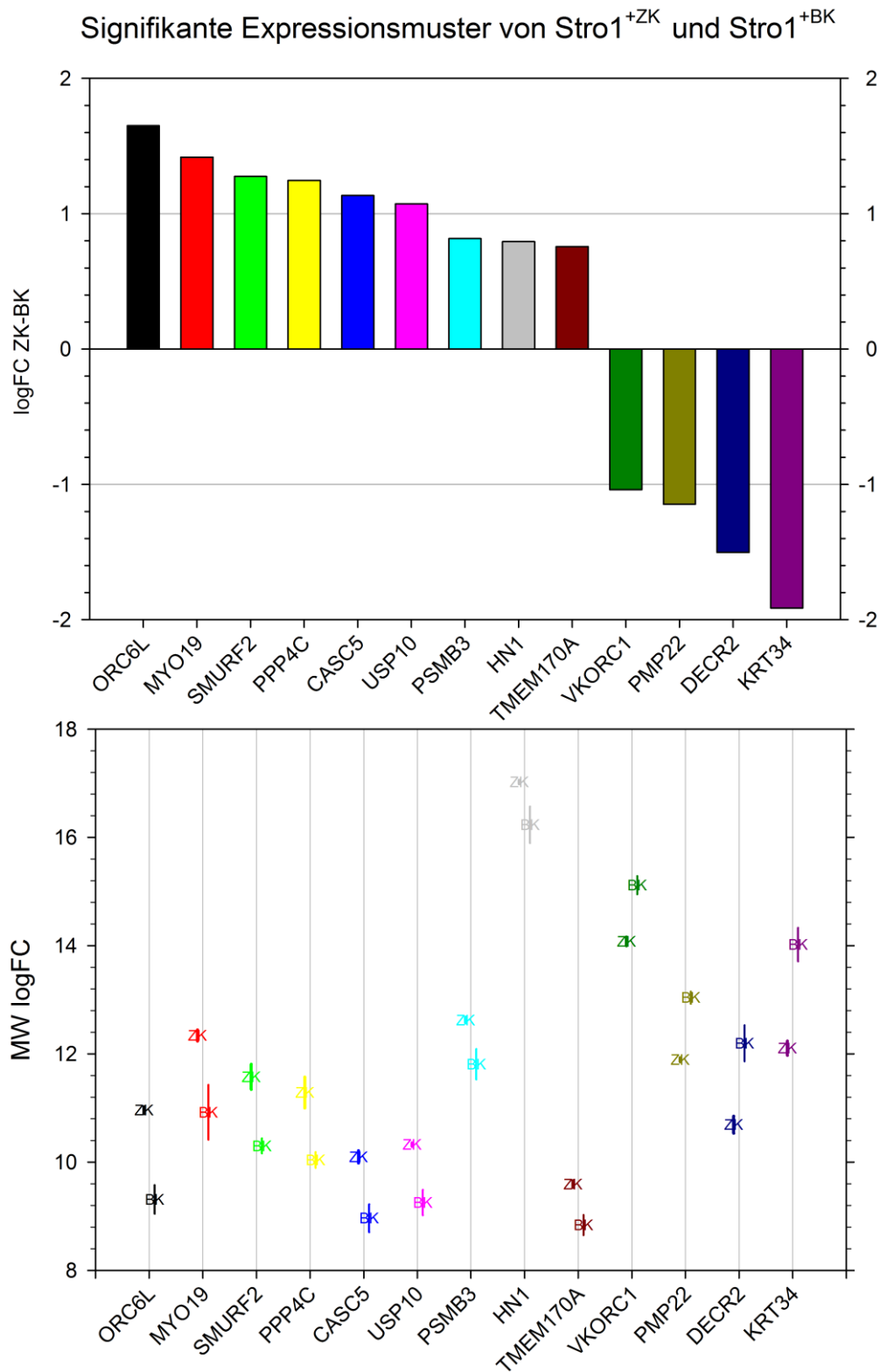


Abbildung 7: Darstellung differentiell exprimierter Gene, die mit der Hartgewebbildung assoziiert sind. Dreizehn Gene unterscheiden sich hochsignifikant in ihrer Expression in den Stro1^{+ZK} und Stro1^{+BK} ($0,0001 \leq \text{FDR} \leq 0,04$). Die absolute Höhe der Genexpression ist als logFC dargestellt. Die Gene mit positiven logFC-Werten sind in den Stro1^{+ZK} gegenüber den Stro1^{+BK} heraufreguliert, während die negativen Werte eine Herunterregulierung der Stro1^{+ZK} gegenüber den Stro1^{+BK} bzw. eine Heraufregulierung der Stro1^{+BK} anzeigen. In der unteren Abbildung sind die jeweiligen Mittelwerte mit den Standardabweichungen der gemessenen Intensitäten der Genexpressionen der drei Messreihen für Stro1^{+ZK} und Stro1^{+BK} aufgeführt.

5 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Ergebnisse zur differentiellen Genexpression in Stro1^{+ZK} und Stro1^{+BK} im Hinblick auf ihre biologische Relevanz hin darzustellen und zu interpretieren. Dabei zeigte sich, dass es nach der Akquirierung der normalisierten Microarray-Daten kein standardisiertes Protokoll zur Auswertung und Interpretation der erhaltenen Datenflut gibt. Die Vorgehensweise hängt somit weitestgehend vom Untersucher und seiner „Intuition“ ab. Eine herausragende Bedeutung kommt dabei moderner Statistiksoftware zu, die es ermöglicht, die enormen Datenmengen aufzubereiten und nach vorgegebenen Kriterien zu filtern.

5.1 Methode

Das Transkriptom bezeichnet das gesamte Repertoire aller transkribierten Gene und stellt die Verknüpfung zwischen der Information, die in der DNA codiert ist und der Ausprägung dieser Information im Phänotyp dar (Malone und Oliver 2011). Die Größe des Transkriptoms ist beträchtlich. Im menschlichen Körper wird die Anzahl von Zellen auf 10^{14} geschätzt. Jede Zelle weist etwa 300.000 RNA-Moleküle auf (Velculescu et al. 1999). Die Entwicklung von Microarrays ermöglicht durch die Quantifizierung der mRNA-Expression eine weitläufigere Erfassung des Transkriptoms, als es bisher möglich war (Schena et al. 1995).

Eine Quantifizierung der mRNA-Expression kann mithilfe eines Microarrays für zahlreiche Gene gleichzeitig durchgeführt werden. Das Funktionsprinzip der Microarrays beruht auf einer Hybridisierung der zu untersuchenden fluoreszenz-markierten RNA oder DNA an bekannte DNA-Sequenzen, die sich auf der Chip-Oberfläche befinden. Mithilfe spezieller Softwarepakete ist es möglich, die Daten zu ordnen und übersichtlicher zu gestalten, so dass statistisch signifikant regulierte Gene identifiziert werden können. Anschließend können diese extrahierten Daten mithilfe weiterer bioinformatischer Programme und Annotationsplattformen interpretiert werden.

Ziel der Datenanalyse war es, differentiell exprimierte Gene zwischen den Stro1^{+ZK} und Stro1^{+BK} ausfindig zu machen. Der absolute Expressionswert eines Gens allein ist dabei wenig aussagekräftig. Bei der statistischen Auswertung der Fluoreszenz-Intensitäten der Microarrays wird das Vielfache des 2er-Logarithmus (\log_2) zugrunde gelegt.

Eine gute visuelle Repräsentation dieses *fold-changes* ($\log_{2}\text{FC} = \log_{2}\text{ Fold Change}$) wird somit gewährleistet (Quackenbush 2002), dabei bedeutet:

$$\log_{2}(1/4) = -2, \log_{2}(1/2) = -1, \log_{2}(1) = 0, \log_{2}(2) = 1, \log_{2}(4) = 2$$

Dies ist notwendig und hilfreich, da verschiedene Gene sehr weitläufige Unterschiede in ihrer Expression aufweisen. Der *fold-change* ermöglicht eine quantitative Beurteilung der differentiellen Genexpression zwischen den beiden Zellpopulationen. Die False Discovery Rate (FDR) wird als Prozentsatz der falsch signifikant bezeichneten Gene im Vergleich zu den signifikant berechneten Genen definiert (Tusher et al. 2001). Yoav Benjamini und Yoosi Hochberg beschrieben dieses statistische Verfahren 1995 (Benjamini et al. 2001, Benjamini und Hochberg 1995). Die FDR stellt dabei ähnlich der Bonferroni-Korrektur einen korrigierten p-Wert nach multipler Testung dar und ist bei der statistischen Auswertung von Genarrays ein gängiges Verfahren. Es ist möglich, den *cut-off* des p-Werts und des $\log_{2}\text{FC}$ -Werts zu variieren. Dies hat Einfluss auf die Anzahl der Gene, die unter den gewählten Bedingungen als signifikant unterschiedlich exprimiert angesehen werden. Je größer der angepasste p-Wert und um so kleiner das Minimum des $\log_{2}\text{FC}$ -Werts gewählt werden, desto mehr Gene werden gelistet. Allerdings müssen die entsprechenden Ergebnisse als weniger aussagekräftig und reproduzierbar angesehen werden. Die üblichen Schwellenwerte für die *cut-offs* sollten nicht unterschritten werden. Werden übliche *cut-offs* für den $p\text{-Wert} \leq 0,02$ und für $|\log_{2}\text{FC}| > 2$ angewandt, werden nur Gene betrachtet, die sich stark unterscheiden. Allerdings hat ein solches Vorgehen nicht nur Vorteile. Auch Gene, die geringfügigere Unterschiede aufweisen, können theoretisch eine hohe biologische Relevanz aufweisen. Die Interpretation einer Microarray-Analyse kann somit mehr als eine Antwort liefern und setzt teilweise ein intuitives Vorgehen der Forscher voraus (Dalman et al. 2012).

Es kommt vor, dass ein Gen trotz signifikanten p-Werts einen verhältnismäßig kleinen $\log_{2}\text{FC}$ -Wert aufweist oder andersherum trotz hohen $\log_{2}\text{FC}$ -Werts einen nicht-signifikanten p-Wert. Konfidenzintervalle für den $\log_{2}\text{FC}$ wären wünschenswert. Die Anpassung der Konfidenzintervalle würde auch die Beurteilung der Ergebnisse im Hinblick auf die biologische Relevanz vereinfachen (Jung et al. 2011).

Um bestmögliche und reproduzierbare Ergebnisse zu erzielen, ist es notwendig, dass das experimentelle Prozedere mittels Microarrays sowie die Auswertung der Ergebnisse zukünftig weiter optimiert und standardisiert werden. Ein Vorschlag dazu ist die Verfassung der Leitlinie Minimum Information About a Microarray Experiment (MIAME), die beschreibt, welche Informationen bei der Veröffentlichung eines Microarray-Experiments

mindestens vorliegen sollten (Brazma et al. 2001). Diese beinhaltet sechs wesentliche Punkte, die das Design des Experiments und der verwendeten Arrays, die zu untersuchende Probe, das Hybridisierungsverfahren, die Messungen sowie die Normalisierungskontrolle betreffen. In der vorliegenden Arbeit sind diese Forderungen im Wesentlichen erfüllt und sollten nachvollziehbar sein. Die Herstellung der Microarrays wurde vom Transkriptom-analyselabor der UMG mittels etablierten und erprobten „Standard Operating Procedures“ (SOPs) durchgeführt.

Die DNA für die Microarray-Analyse wurde aus $Stro1^+$ -Zellen und deren Tochterzellen aus Zellkulturen von Knochen- und pulpalem Zahnkeimgewebe gewonnen. Dementsprechend handelt es sich in beiden Fällen um eine monozelluläre Kultur und nicht um eine Mischkultur. Die Ergebnisse beziehen sich entsprechend auf die Genexpressionen der speziellen $Stro1^+$ -Stammzellen und deren Tochterzellen.

Um eine Aussage treffen zu können, wie verlässlich der generierte Microarray-Datensatz ist, hätten die ermittelten Expressionsdifferenzen für ausgewählte Gene mittels einer unabhängigen anderen Methodik, wie beispielsweise Northern Blot oder RT-PCR, bestätigt werden können. Da von jeder Probe drei Messungen vorgenommen wurden, deren Standardabweichung sehr gering war, wurde auf eine zusätzliche Validierung der Ergebnisse mit anderen Mitteln verzichtet.

Interessant wären weiterführende proteinbiochemische Experimente. Das Proteom bezeichnet alle Proteine, die zu einem bestimmten Zeitpunkt und unter definierten Bedingungen vorliegen. Dabei handelt es sich um ein dynamisches System, das von Auf- und Abbau gekennzeichnet ist. Diverse Regulationsmechanismen sind darin involviert. Ob und inwiefern eine eindeutige Korrelation zwischen den nachgewiesenen exprimierten Genen und den tatsächlich vorliegenden Genprodukten, den Proteinen, vorliegt, könnte mittels weiterführender Untersuchungen der Proben, beispielsweise durch eine massenspektrometrische Analyse, erforscht werden. Auch besteht die Möglichkeit, dass posttranslationale Modifikationen der Proteine eine wichtige Rolle spielen. Ein Profiling des Proteoms dentaler mesenchymaler Stammzellen ist ebenfalls notwendig, um ein zukünftiges stammzellbasiertes *tissue engineering* zu ermöglichen (Mrozik et al. 2010).

5.2 Ergebnisse

Die Zahnpulpa rückte durch die Entdeckung der *dental pulp stem cells* (DPSCs) in den wissenschaftlichen Fokus (Gronthos et al. 2002, Gronthos et al. 2000). Durch ihre stammzellähnlichen Eigenschaften wie Klonogenität, hohe Proliferationsrate, Selbsterneuerungsvermögen und Differenzierungspotenzial stellen sie eine vielversprechende Quelle mesenchymaler Stammzellen dar, die auch Anwendung in der Gewebsregeneration finden könnten (Bianco und Gehron Robey 2000, Shi et al. 2001). In der vorliegenden Untersuchung sollte versucht werden, die $\text{Stro1}^{+\text{ZK}}$ mithilfe von Genanalysen näher zu charakterisieren, um einen Einsatz dieses Zelltypus in der regenerativen Medizin gezielter zu ermöglichen.

Die biologische Interpretation der Ergebnisse einer Microarray-Datenanalyse stellt oftmals eine Herausforderung dar. Bei näherer Betrachtung der differentiell exprimierten Gene ist es wenig sinnvoll, sich auf einzelne Gene zu fokussieren. Durch die Einordnung differentiell exprimierter Gene in Stoffwechsel- und Signalwege können die Effekte der Genexpression auf zelluläre Funktionen zwar verdeutlicht werden, die Ergebnisse sollten aber in ihrer Gesamtheit in Zusammenhang mit der Funktionsweise des zellulären Netzwerks gesehen und interpretiert werden.

5.2.1 Heraufregulierte Gene in $\text{Stro1}^{+\text{ZK}}$ und $\text{Stro1}^{+\text{BK}}$

Der erste Schritt, sich der biologischen Interpretation der erhobenen Daten anzunähern, war es, in beiden Zellpopulationen eine Sortierung nach höchst signifikant differentiell und der Intensität nach höchst exprimierten Genen vorzunehmen. Dadurch sollte ein erster Überblick gewonnen werden.

Die Zusammenfassung der nach Intensität höchst exprimierten Gene hat vor allem deskriptiven Charakter. Im Rahmen weiterer Experimente könnten diese Ergebnisse gegebenenfalls von Bedeutung sein und validiert werden. Anhand der einzelnen Gene, die in den Tabellen 2 und 3 aufgeführt sind, biologische Zusammenhänge zu erkennen, ist schwierig. Exemplarisch sollen hier einige Gene diskutiert werden, die wichtige Funktionen im Knochen oder Zahn erfüllen.

In den $\text{Stro1}^{+\text{ZK}}$ ist das Gen *Barx1 Homeobox 1 (BARX1)* hoch exprimiert. In Versuchen mit Mäusen konnte gezeigt werden, dass *BARX1* maßgeblich an der Form- und Strukturgebung von Zähnen beteiligt ist. *BARX1* kommt dabei nur während der Entwicklung im Mesenchym von Molaren vor (Tucker et al. 1998). Eine verminderte *BARX1* Expression geht mit einer Inhibition der Entwicklung von Molaren einher (Mitsiadis et al. 2003). Ein

Knock-down der *BARX1* Expression im mesenchymalen Gewebe von Molaren führt zu einer Stagnation der Zahnentwicklung im Knospenstadium (Song et al. 2006). *BARX1* könnte als Marker für mesenchymale Zellen menschlicher Molaren dienen. In einer Microarray-Analyse mesenchymalen Gewebes embryonaler Molaren-Zahnkeime wurde ebenfalls eine erhöhte *BARX1* Expression festgestellt (Huang et al. 2014).

Das Gen *S100 calcium binding protein A4 (S100A4)* ist ebenfalls in den *Stro1^{+ZK}* hoch exprimiert. Dieses Gen codiert Kalzium-bindende Proteine, die in Prozessen des Zellzyklus, der Zelldifferenzierung und Zellstoffwechsel eingebunden sind (Schafer und Heizmann 1996). In einer weiteren Studie wurde das von *S100A4* codierte Protein als fibroblasten-spezifisch beschrieben. Eine hohe Genexpression von *S100A4* konnte in periodontalem, mesenchymalem Gewebe während der Zahnentwicklung nachgewiesen werden (Strutz et al. 1995). Auch in pulpaalem Gewebe konnte *S100A4* bereits nachgewiesen werden. Vor allem wurde eine erhöhte Expression in einem fortgeschrittenem Entwicklungsstadium registriert. *S100A4* scheint in der Entwicklung des pulpalen Gewebes eine wichtige Rolle zu spielen (Duarte et al. 1998).

In den *Stro1^{+BK}* konnte im Vergleich zu den *Stro1^{+ZK}* eine hohe Expression des Gens *Insulin-like growth factor-binding protein 1 (IGFBP-2)* nachgewiesen werden. Das Protein IGFBP-2 stimuliert die Differenzierung von Osteoblasten. Dieser Effekt wird über eine Interaktion von RPTP β mit der Heparin-Bindungsdomäne 1 erzielt. Die Stimulation der Differenzierung von Osteoblasten durch *IGFBP-2* reguliert die Anreicherung einer gewöhnlichen Knochenmasse in Mäusen (Xi et al. 2014). Bei Analysen der Genexpression von sich differenzierenden Osteoblasten zeigte *IGFBP-2* eine besonders hohe Expression (Kawase et al. 2009). In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass *IGFBP-2* ein wichtiger Regulator der Osteoklastogenese ist. Sowohl die Heparin- als auch die IGF-Bindungsdomäne sind für die Bildung funktionsfähiger und vollständig differenzierter Osteoklasten notwendig (DeMambro et al. 2012). *IGFBP-2^{-/-}* Mäuse zeigten eine geringere Knochenmasse, reduzierten Knochenumsatz und erhöhte Knochenbrüchigkeit. Auch die Anzahl von Osteoblasten und Osteoklasten war bei diesen Mäusen vermindert. Physiologische Konzentrationen von IGFBP-2 scheinen für die Ausbildung von Knochen unabdingbar (DeMambro et al. 2008).

Die Expression des Gens *Chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1)* war in den *Stro1^{+BK}* vergleichsweise erhöht. Dieses Gen codiert die Chitinase CHI3L1. Chitinasen können von aktivierten Makrophagen sezerniert werden und spielen bei chronisch, entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis oder Osteoporose eine wichtige Rolle. Die biologi-

sche Funktionsweise der Chitinasen bezüglich der Knochenresorption ist bisher unzureichend geklärt. Es konnte gezeigt werden, dass die Expression von *CHI3L1* während der Differenzierung von Osteoklasten signifikant erhöht ist. Eine Stilllegung des Gens führte zu einer signifikanten Abnahme der Knochenresorption. *CHI3L1* scheint auch an der Funktion von Osteoklasten beteiligt zu sein und ist im Verdau von Knochenmatrix durch *Matrix metalloproteinase 9 (MMP9)* involviert (Di Rosa et al. 2014a, Di Rosa et al. 2014b).

Ein weiteres Gen, das in *Stro1^{+BK}* eine erhöhte Expression aufweist, ist *Chemokine like receptor 1 (CMKLR1)*. Knochenmarkstammzellen sind multipotent. Aus diesen können auch Adipozyten reifen, die nicht direkt mit dem Remodeling des Knochens in Verbindung stehen, aber über die Sezernierung bioaktiver Signalmoleküle dieses beeinflussen können. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass Chemerin und der Chemokine-like Receptor 1 auf die Differenzierung von Osteoblasten und Adipozyten wirken. Ein Knock-down von Chemerin oder *CMKLR1* führte zum Abbruch der Differenzierung von Adipozyten, ihrer klonalen Expansion und basalen Proliferation. Dafür war die Expression osteoblastischer Marker vermehrt erkennbar. Es wird angenommen, dass Chemerin und *CMKLR1* an einem Signalweg beteiligt sind, der eine modulierende Funktion auf die Knochenmasse besitzt (Muruganandan et al. 2010).

In Abbildung 3 sind die Gene mit den niedrigsten FDR-Werten in einer Heatmap dargestellt. Innerhalb beider Stammzellpopulationen zeigen sich für jedes Gen in den drei Messreihen normalisierte Expressionswerte, die nur geringfügig voneinander abweichen. Gene, die höchst signifikante Unterschiede in ihrer Expression aufweisen, sind jeweils in einer Stammzellpopulation stark heraufreguliert.

5.2.2 Überrepräsentierte Gene Ontology-Klassifizierungen

Im folgenden Schritt der Dateninterpretation wurden jeweils für beide Zellpopulationen Genlisten erstellt, die Gene beinhalten, die sich in ihrer Expression höchst signifikant unterscheiden und eine hohe Expression per se aufweisen. Um mögliche biologische Zusammenhänge zu erkennen, wurde das Programm DAVID herangezogen. Anhand der zu untersuchenden Genlisten assoziiert DAVID funktionelle Zusammenhänge und identifiziert überrepräsentierte Terme typischer Stoffwechselwege oder Funktionseinheiten. Dabei werden die Häufigkeiten der Annotationen mit einer Hintergrundmenge, in diesem Falle dem menschlichen Genom, verglichen (Huang et al. 2009). Dadurch können mögliche biologische Zusammenhänge erkannt und interpretiert werden. Grundlage dafür liefert das Gene Ontology (GO) Projekt (Ashburner et al. 2000). Gene und Genprodukte werden da-

bei mit einem einheitlichen Vokabular versehen und Kategorien zugeordnet. Die Ontologie umfasst drei molekularbiologische Hauptbereiche:

- Molekulare Funktion: Diese GO-Kategorie beinhaltet Aktivitäten, die sich auf molekularer Ebene abspielen.
- Biologischer Prozess: Hier wird eine Reihe von Ereignissen beschrieben, die durch eine oder mehrere molekulare Funktionen herbeigeführt werden.
- Zelluläre Komponenten: Die untersuchten Gene und ihre Genprodukte werden intra- und extrazellulären Strukturen zugeteilt.

Bei näherer Betrachtung der biologischen Prozesse (BP) fällt auf, dass in den Stro1^{+ZK} vor allem GO-Termini überrepräsentiert sind, die zelluläre Regulationsmechanismen beschreiben (Siehe Tabelle 4). Die biologischen Prozesse sind dabei größtenteils basalen Zellfunktionen zuzuordnen, wie dem Zell-zu-Zell-Signaling, der Proliferationsregulation, der Unterdrückung der Apoptose und der Organisation des Zytoskeletts. Der GO-Term *odontogenesis/odontogenesis of dentine-containing tooth* ist mit etwas geringerer Signifikanz als die zuvor genannten GO-Termini vertreten (Siehe Tabelle 5). Dies bestätigt zum einen die Güte der Messung, da es sich um die Probe der Zahnkeimstammzellen handelt. Zum anderen lässt diese Tatsache die Vermutung zu, dass in den Stro1^{+ZK} vor allem basale Zellfunktionen zunächst von größerer Relevanz sind. Diese Zellen scheinen anfangs weniger stark spezialisiert zu sein und könnten möglicherweise ein breiteres Stammzellpotenzial besitzen. In weiteren Studien mit Zahnkeimstammzellen pulpalen Ursprungs wurde nachgewiesen, dass diese eine höhere Proliferationsrate und mitotische Aktivität als Knochenmarkstammzellen besitzen (Alge et al. 2010, Tamaki et al. 2013).

Dem GO-Term *odontogenesis/odontogenesis of dentine-containing tooth* sind anhand der vorliegenden Messungen an Stro1^{+ZK} vier Gene zugeordnet worden. Dabei handelt es sich um *Distal-less Homeobox 1 (DLX1)*, *Syndecan 1 (SDC1)*, *Lymphoid enhancer-binding factor 1 (LEF1)* und *Integrin alpha 6 (ITGA6)*. *DLX1* und *LEF1* spielen eine wichtige Rolle in der Zahnentwicklung. Mutationen in diesen Genen können zu hypoplastischen Veränderungen der Zähne oder Oligodontien führen (De Coster et al. 2009, van Genderen et al. 1994). *LEF1* ist am Wnt-Signalweg beteiligt und konnte sowohl in mesenchymalem Gewebe von Zahnkeimen als auch im angrenzenden epithelialen Gewebe nachgewiesen werden (Sasaki et al. 2005). *BMP4* ist dabei für die Expression von *LEF1* im Mesenchym verantwortlich (Kratowchwil et al. 1996). *SDC1* wird vorwiegend in den Teilen von Zahnkeimen exprimiert, die eine hohe Proliferationsrate aufweisen. Abhängig vom Entwicklungsstadium des Zahnkeims variiert die Funktionsweise des entsprechenden Proteins. In frühen

Entwicklungsstadien stehen Zellkondensation und Wachstumskontrolle im Vordergrund. In späteren Stadien partizipiert das Protein an der Schmelz- und Dentinbildung (Muto et al. 2007, Vainio et al. 1991, Vainio und Thesleff 1992). Integrine sind Oberflächenrezeptoren für Komponenten der extrazellulären Matrix. Es konnte nachgewiesen werden, dass *ITGA6* im Rahmen der Zahnentwicklung exprimiert wird (Salmivirta et al. 1996). Integrine, die eine $\alpha 6$ -Untereinheit aufweisen, agieren meist als Rezeptoren für Laminine (Sonnenberg et al. 1990). Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass Interaktionen von Zellen und extrazellulärer Matrix für die Zahnentwicklung von Bedeutung sind (Lesot und Brook 2009).

Die Analyse der GO-Termini bezüglich biologischer Prozesse ergab in den $\text{Stro1}^{+\text{BK}}$ eine hochsignifikante Überrepräsentation von Termini, die mit der Entwicklung und Morphogenese des Skeletts in Verbindung stehen (Siehe Tabelle 6). Die Organisation der extrazellulären Matrix und Zell-Adhäsion sind ebenfalls von hoher Relevanz.

Der GO-Term *skeletal system development* beinhaltet eine Vielzahl von Hox-Genen. In einer Studie, in der Hox-Signaturen mesenchymaler Stammzellen verschiedenen Ursprungs unter anderem aus dem Knochenmark und der Zahnpulpa untersucht wurden, wurde nachgewiesen, dass in den Knochenmarkstammzellen weitaus mehr Hox-Gene mit hoher Intensität exprimiert werden (Picchi et al. 2013).

Unter der GO-Kategorie molekulare Funktionen sind sowohl in den $\text{Stro1}^{+\text{ZK}}$ als auch in den $\text{Stro1}^{+\text{BK}}$ die GO-Termini *calcium ion binding*, *growth factor activity* und *transcription factor activity* gelistet (Siehe Tabelle 7 und 8). Am *calcium ion binding* sind in den Zellpopulationen unter anderem unterschiedliche Integrine und Cadherine beteiligt (Siehe Tabelle 9). In den $\text{Stro1}^{+\text{ZK}}$ handelt es sich dabei um *Cadherin 6 (CDH6)* und die *Integrine $\alpha 2$* und *$\alpha 6 (ITGA2, ITGA6)$* sowie die *Matrix-Metalloprotease 3 (MMP3)*. Auch das Gen *SI00A4* ist gelistet, welches bereits im Kapitel 5.2.1 unter den höchst exprimierten Genen in den $\text{Stro1}^{+\text{ZK}}$ in seiner Funktion erläutert wurde. *ITGA6* wurde bereits in seiner Funktion unter dem GO-Term *odontogenesis* diskutiert. In einer Studie wurde nachgewiesen, dass *ITGA2* an der Differenzierung von induzierten pluripotenten Stammzellen zu Odontoblasten ähnlichen Zellen beteiligt ist. Dabei konnte auch gezeigt werden, dass Antikörper und siRNAs gegen *ITGA2* die Expression von Dentin-Sialophosphoprotein und Dentin-Matrixprotein-1 herabsetzten. Zusätzlich waren die Aktivität von alkalischer Phosphatase und die Kalzifizierung vermindert (Ozeki et al. 2013).

Cadherine sind in der Zellmembran befindliche Glykoproteine, die eine homophile Zelladhäsion vermitteln und eine wichtige Rolle in der Zelldifferenzierung und Morphogenese spielen. Die Zahnentwicklung ist ein hochentwickelter Prozess, der von Interaktionen des

epitheliale und mesenchymale Gewebe geprägt wird (Thesleff 2003). Cadherine besitzen wichtige Funktionen bei der epithelial-mesenchymalen Transition (EMT). Dabei werden Epithelzellen zu Zellen mit mesenchymalen Eigenschaften. Die EMT wird durch eine Abnahme der epithelialen Zelladhäsion gekennzeichnet. Häufig kommt es dabei zu einer Veränderung der Expressionsmuster unterschiedlicher Cadherine. Neuralleistenzellen, die sich während der Entwicklung in einer EMT befinden, zeigen eine verminderte Expression von N-Cadherin und erhöhte Expression von *CDH6*. Es konnte gezeigt werden, dass *CDH6* die Zellmotilität während der EMT beeinflusst (Clay und Halloran 2014). Da auch Zellen, die der Neuralleiste entspringen, an der Entwicklung von Zähnen beteiligt sind, könnte *CDH6* in der Zahnentwicklung möglicherweise eine ähnliche Rolle spielen. Ein Polymorphismus von *MMP3* wurde bereits im Zusammenhang mit Lippen- und Lippenkiefergaumenspalten beschrieben (Letra et al. 2007). Genetische Veränderungen von *MMPs* könnten auch dentale Fehlbildungen bedingen, da sie wichtige Aufgaben in der Embryonalentwicklung übernehmen (Kuchler et al. 2011). In einem Fallbericht konnte nachgewiesen werden, dass bei einem Kind mit diversen Nichtanlagen von Prämolaren und Molaren ein Polymorphismus von *MMP3* und *BMP* vorlag (Coelho Neto et al. 2014). *MMP3* scheint für die Zahnentwicklung, vor allem im Molarenbereich, unabdingbar zu sein. Der GO-Term *transcription factor activity* weist bei den *Stro1^{+ZK}* und den *Stro1^{+BK}* einige unterschiedliche Hox-Gene auf (Siehe Tabelle 10). In einer Studie wurde nachgewiesen, dass humane mesenchymale Stammzellen, die aus verschiedenen Körperregionen gewonnen wurden, trotz eines ähnlichen Immunphänotyps durch spezifische Hox-Codierungen charakterisiert werden (Picchi et al. 2013). Darauf soll im nächsten Kapitel 5.2.3 näher eingegangen werden.

5.2.3 Expression von Homeobox-Genen

Bei der Auswertung überrepräsentierter GO-Klassifizierungen dieser Studie fällt auf, dass in unterschiedlichen Kategorien eine Vielzahl an Hox-Genen gelistet ist, die in den pulpalen Zahnkeimstammzellen und Knochenmarkstammzellen signifikant unterschiedlich exprimiert sind. Den Ergebnissen nach zu urteilen scheinen für die Entwicklung von Zahn und Knochen verschiedene Hox-Gene von Bedeutung zu sein. Hox-Gene erfüllen sehr wahrscheinlich in beiden Zelltypen unabdingbare Funktionen (Siehe Tabelle 11 und 12).

Die Genfamilie der Hox-Gene wurde ursprünglich bei dem Modellorganismus *Drosophila melanogaster* entdeckt. Dort konnte gezeigt werden, dass Mutationen innerhalb dieser Gene zu einer partiellen oder auch kompletten Umwandlung von Organstrukturen oder Kör-

persegmenten führen können (Purves et al. 2006).

Im menschlichen Genom gibt es etwa 235 funktionelle Hox-Gene. Sie sind auf jedem menschlichen Chromosom zu finden und liegen meist in Clustern vor, die mit den Buchstaben A bis D benannt werden. Eine weitere Unterteilung erfolgt anhand von Zahlen. Beispielsweise spielen *HOXC10*, *HOXC13* und *HOXD3* bei der Morphogenese anatomischer Strukturen eine wichtige Rolle. *HOXB1* und *HOXB8* hingegen sind an der Morphogenese von Körpersegmenten beteiligt. Hox-Gene besitzen regulative Funktionen. Sie codieren Transkriptionsfaktoren, die wichtige Aufgaben in der Morphogenese besitzen und eine Kaskade funktionell zusammenhängender Gene in ihrer Expression beeinflussen. Die Transkriptionsfaktoren können auch direkt auf bestimmte Effektorgene wirken, die die Entwicklung und Ausbildung von Geweben, Strukturen oder Organen steuern. Sie können daher auch als „Bauplan-Gene“ angesehen werden. Bei zahlreichen Säugetieren entspricht die Abfolge der Hox-Gene auf den Chromosomen der Abfolge ihrer Expression entlang der kranio-kaudalen Körperachse. Dies wird als Colinearität bezeichnet (Carroll 1995, Mark et al. 1997). Innerhalb des Embryonalgewebes ergibt sich eine Segmentierung. Die dort befindlichen Zellen erhalten somit eine Lageinformation über ihre Position im Embryo. Je nach Lage kommt es zur Teilung, Differenzierung, Migration oder Apoptose der Zellen. Mithilfe der Hox-Gene erhält der Organismus einen Bauplan für die verschiedenen Körperregionen (Pearson et al. 2005).

Hox-Gene weisen sogenannte Homöoboxen auf, die charakteristische Basensequenzen beinhalten und Homöodomänen codieren. Dabei handelt es sich um Proteindomänen, die mit der DNA interagieren. Die Funktion und DNA-Spezifität der Hox-Proteine ist auch von Interaktionen mit anderen DNA-bindenden Proteinen, die als Co-Faktoren wirken, abhängig. Dazu zählen auch Homöodomänen, die zur Three-amino-acid-loop-extension class (Tale) gehören (Moens und Selleri 2006). Tale-Proteine beeinflussen die Expression der Hox-Gene sowohl auf transkriptionaler als auch translationaler Ebene (Villaescusa et al. 2009). Bei nahezu allen Tierarten lässt sich eine sehr ähnliche Basensequenz der Homöoboxen erkennen. Es wird vermutet, dass diese in der Evolutionsgeschichte konserviert wurde (Gehring und Hiromi 1986, McGinnis und Krumlauf 1992). Mutationen in diesen Bereichen haben in der Regel letale Folgen.

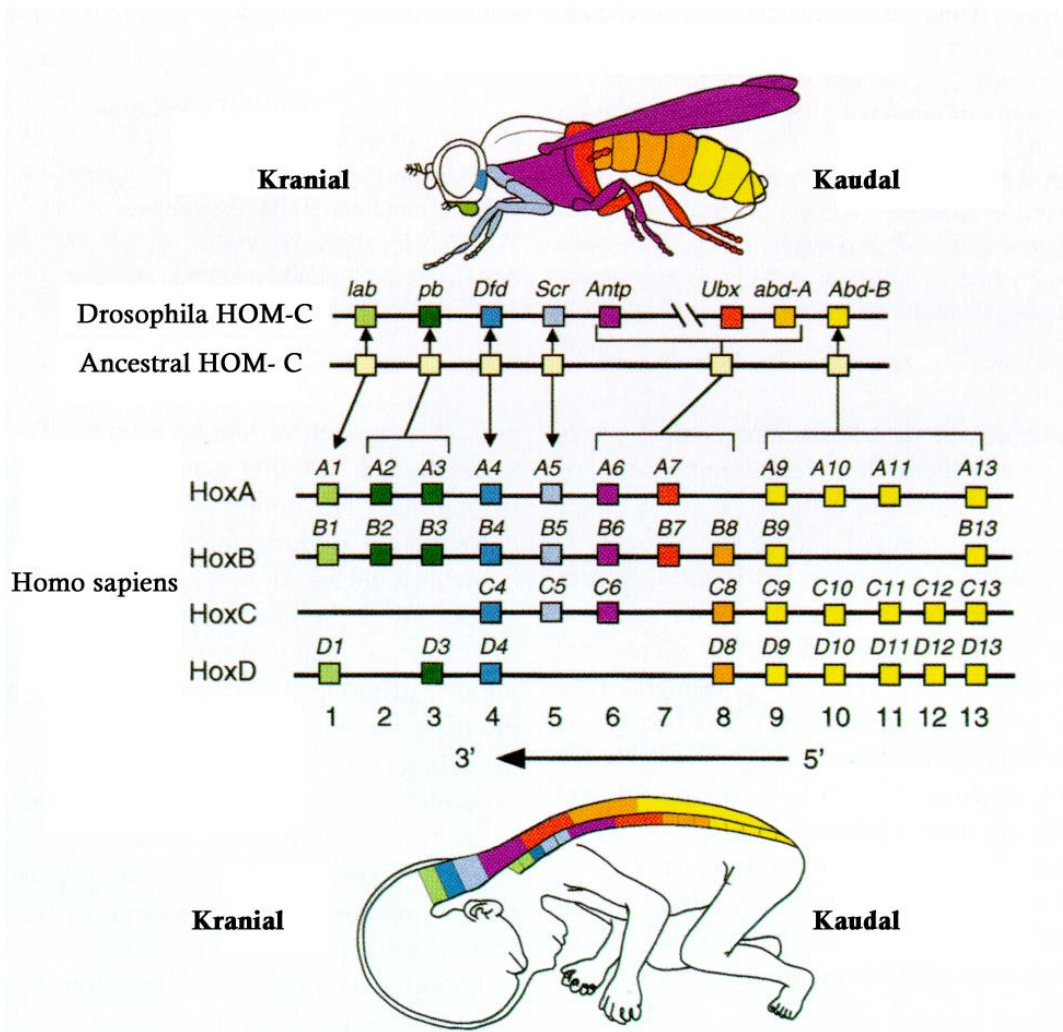


Abbildung 8: Colineare Expressionsmuster der Hox-Gene. Schematisch dargestellt sind die homöotischen Gencluster bei *Drosophila* und *Homo sapiens* modifiziert nach Mark et al. 1997. Der hypothetische „Ahnen-Cluster“ zeigt einen möglichen phylogenetischen Zusammenhang zwischen den Lebewesen.

Stammzellpopulationen verschiedenen Ursprungs zeigen trotz ähnlichen Immunphänotyps individuelle Hox- und Tale- Signaturen ebenso wie ein unterschiedliches Wachstums- und Differenzierungsvermögen. Die Expression spezifischer Hox-Gene und das Stammzellpotenzial von Zellen scheint zusammenzuhängen (Picchi et al. 2013). Das Hox-Profil variiert dabei in der Anzahl und Art der Gene, die unterschiedlich exprimiert werden (Chang et al. 2002).

Hox-Gene können auch in adulten Zellen verschiedener Gewebe wie Blut, Muskel, Fett oder Knochen exprimiert werden (Dutta et al. 2010, Magli et al. 1997, Morgan 2006, Takahashi et al. 2004, Yamamoto et al. 2003). Sie scheinen eine entscheidende Rolle in der Differenzierung adulter Zellen zu spielen (Morgan 2006, Wang et al. 2009).

Den Ergebnissen der vorliegenden Messung ist zu entnehmen, dass die Mehrheit der Hox-Gene in den $\text{Stro1}^{+\text{BK}}$ im Vergleich zu den $\text{Stro1}^{+\text{ZK}}$ heraufreguliert ist. Dies liegt nahe,

wenn man bedenkt, dass die Hox-Gene den Bauplan des Körpers codieren (Wellik 2009). Dennoch scheinen einige Hox-Gene in den Stro1^{+ZK} unabdingbare Funktionen zu erfüllen. Es ist bekannt, dass Mutationen in den Genen *Msh homeobox 1 (MSX1)* und *Paired box gene 9 (PAX9)* mit der Aplasie von Zähnen einhergehen können. Viele dieser Mutationen sind in der *paired box domain* von *PAX9* und der *homeodomain* von *MSX1* lokalisiert. Die Mutationen variieren dabei von „missense“-Mutationen, bei denen nur eine Aminosäure verändert ist bis hin zu „nonsense“-Mutationen, bei denen die veränderte DNA-Sequenz einen Stopp für die Translation erzeugt. Dies führt zu verkürzten Proteinen (Jumlongras et al. 2001, Liang et al. 2012, Stockton et al. 2000, van den Boogaard et al. 2000, Vastardis et al. 1996).

Es konnte nachgewiesen werden, dass Mutationen in *MSX1* zur verringerten Expression weiterer Gene, wie *BMP4*, *FGF3*, *LEF1*, *DLX2* und *SDC1*, führt (Bei und Maas 1998, Chen et al. 1996, Zhang et al. 1999). Die fehlerhafte Funktion des *PAX9*-Gens bewirkt eine geringere Expression von *BMP4*, *MSX1* und *LEF1* (Peters et al. 1998). Die Gene *MSX1* und *PAX9* sind in den Stro1^{+ZK} heraufreguliert und unterscheiden sich signifikant in ihrer Expression von der in den Stro1^{+BK}.

Auch weitere Transkriptions- und Wachstumsfaktoren beeinflussen die Zahnentwicklung maßgeblich. Dazu zählen unter anderem auch *MSX2*, *DLX1* und *DLX2*, die sich in der vorliegenden Versuchsreihe zwischen den beiden Zellpopulationen signifikant unterscheiden und ebenfalls in den Stro1^{+ZK} heraufreguliert sind. Mutationen dieser Gene können Fehlbildungen der Zähne, wie Hypoplasien oder Oligodontien, führen (De Coster et al. 2009).

Interessant ist, dass *Paired-like homeodomain transcription factor 2 (PITX2)*, ein Marker für den Beginn der Zahnentwicklung, in den Stro1^{+BK} heraufreguliert ist. In Versuchen mit *PITX2*-defizienten Mäusen konnte gezeigt werden, dass die Zahnentwicklung im Knospstadium stagniert. *PITX2* spielt auch eine Rolle in der skelettalen Entwicklung, vor allem der Extremitäten (Hjalt et al. 2000, Holmberg et al. 2008). Dies lässt die Vermutung zu, dass *PITX2* vorwiegend in frühen Stadien der Zahnentwicklung von Bedeutung ist.

In den Stro1^{+ZK} sind im Vergleich zu den Stro1^{+BK} in der vorliegenden Messung deutlich weniger Hox-Gene heraufreguliert, die signifikante Unterschiede in ihrer Expression aufweisen. Dies bestätigt frühere Ergebnisse und steht im Einklang mit der Tatsache, dass DPSCs neuroektodermalen Ursprungs sind (Couly et al. 2002, D'Anto et al. 2006). Es ist bekannt, dass Neuralleistenzellen Hox-negativ sind (Couly et al. 2002). Die spezifischen Hox-Signaturen, die mesenchymale Stammzellen unterschiedlicher Herkunft exprimieren,

reflektieren ihren embryologischen Ursprung und weisen ihnen eine positionelle Identität zu. Sie spielen daher eine wichtige Rolle in der Entwicklung spezifischer Strukturen. Die Hox-Signaturen scheinen in die Regulation adulter mesenchymaler Stammzellen eingebunden zu sein (Lappin et al. 2006, Picchi et al. 2013, Wang et al. 2009), was hier bestätigt werden kann.

5.2.4 Ingenuity Pathway-Analyse

Ein weiteres Programm, das häufig zur Dateninterpretation herangezogen wird, ist „Ingenuity“. Im folgenden Abschnitt soll die durchgeführte Pathway-Analyse diskutiert werden (Siehe Tabelle 13). Ziel ist dabei herauszufinden, ob Gemeinsamkeiten mit der Analyse durch DAVID vorliegen oder auch neue zusätzliche Erkenntnisse in der Funktionsweise des Zelltyps $\text{Stro1}^{+\text{ZK}}$ gewonnen werden können.

Dem Pathway *inhibition of matrix metalloproteases* sind den $\text{Stro1}^{+\text{ZK}}$ die Gene *SDC1* und *MMP3* zugeordnet. *SDC1* wurde bereits in Kapitel 5.2.2 unter dem GO-Term *odontogenesis*, das Gen *MMP3* im gleichen Kapitel unter dem GO-Term *calcium ion binding* beschrieben.

Bezüglich des *integrin signaling* zeigen die Gene *ITGA2* und *ITGA6*, die unter dem GO-Term *calcium ion binding* in ihrer Funktion erläutert wurden, sowie die Gene *Rho family GTPase 3 (RND3)* und *Actin, gamma 2, smooth muscle, enteric (ACTG2)* eine erhöhte Expression in den $\text{Stro1}^{+\text{ZK}}$. Für die zuletzt genannten Gene wurden bisher keine Zusammenhänge mit dentalen Geweben und ihrer Entwicklung beschrieben.

In den $\text{Stro1}^{+\text{BK}}$ sind beim *notch signaling* die Gene *Hes family BHLH transcription factor 1 (HES1)* und *LFNG O-fucosylpeptide 3-beta-N-acetylglucosaminyltransferase (LFNG)* heraufreguliert. In den $\text{Stro1}^{+\text{ZK}}$ sind keine Gene, die sich in ihrer Expression signifikant von der in den $\text{Stro1}^{+\text{BK}}$ unterscheiden, heraufreguliert, die am *notch signaling* beteiligt sind. In einer Studie konnte nachgewiesen werden, dass *notch signaling*, angeregt durch eine erhöhte Expression des Notch Ligands Jagged-1, die Differenzierung von Odontoblasten in DPSCs inhibieren konnte. Den gleichen Effekt erzielte eine verstärkte Expression der Notch 1 intracellular domain (Zhang et al. 2008). Eine andere Studie kommt zu dem Ergebnis, dass eine erhöhte Expression des Notch Ligands Delta 1 zu einer stärkeren proliferativen Aktivität von DPSCs führt und einen Einfluss auf die Differenzierung der Zellen ausübt (He et al. 2009). Die Differenzierung von Odontoblasten und Osteoblasten, die Kalzifizierung der Zahnhartgewebe, die Formgebung der Zähne und Entwicklung der Zahnwurzeln wird durch das *notch signaling* reguliert (Cai et al. 2011). Entsprechend

scheint das *notch signaling* eine wichtige Rolle in der Zahn- und Knochenentwicklung zu spielen.

Das *IL-17 signaling* betreffend sind in den $\text{Stro1}^{+\text{ZK}}$ die Gene *Chemokine (C-X-C motif) ligand 1 (CXCL1)* und *MMP3*, welches bereits unter dem pathway *inhibition of matrix metalloproteases* gelistet war, höher exprimiert. *CXCL1* konnte auch in Odontoblasten nachgewiesen werden, die zu einer Immunreaktion durch eine kariöse Läsion oder Stimulierung durch andere Pathogene angeregt wurden (Farges et al. 2009).

Bezüglich des *BMP signaling pathways* ist in den $\text{Stro1}^{+\text{ZK}}$ das Gen *Gremlin 1 (GREM1)* höher exprimiert. *GREM1* wirkt als Antagonist auf *BMP2*, *4* und *7* (Gazzerro et al. 2005). In einer Studie mit transgenen Mäusen, die eine verstärkte Expression von *GREM1* aufwiesen, zeigte sich eine histologische Veränderung der Zähne. Die Zähne hatten vergrößerte Pulpenkammern und dünnere Schichten von Dentin und Schmelz. *In-vitro*-Versuche lassen die Vermutung zu, dass *GREM1* eine *BMP-4* vermittelte Induktion von *DSPP* verhindert (Nagatomo et al. 2008). Geregelte Interaktionen zwischen Agonisten und Antagonisten des *BMP signalings* sind für die konforme Entwicklung von Zähnen wichtig.

Das Gen *Serpin Peptidase Inhibitor, Clade E (Nexin, Plasminogen Activator Inhibitor Type 1), Member 1 (SERPINE1)*, das dem Pathway *TGF- β signaling* zugeordnet ist, zeigt in den $\text{Stro1}^{+\text{ZK}}$ eine höhere Expression. Das *TGF- β Signaling* ist in verschiedenen Stadien der Zahnentwicklung von Bedeutung (Jernvall und Thesleff 2000).

5.2.5 Differentiell exprimierte Gene der Hartgewebekonstruktion

Im Folgenden soll die gezielte Analyse von Stoffwechselwegen diskutiert werden, die mit der Existenz und Entwicklung von Knochen- und Zahngewebe in Verbindung steht (Siehe Tabelle 14). Dabei weisen dreizehn Gene, die mit der Hartgewebekonstruktion assoziiert sind, in ihrer Expression hochsignifikante Unterschiede zwischen den $\text{Stro1}^{+\text{ZK}}$ und den $\text{Stro1}^{+\text{BK}}$ auf. Von diesen dreizehn sich signifikant unterscheidenden Genen sind in den $\text{Stro1}^{+\text{ZK}}$ im Vergleich zu den $\text{Stro1}^{+\text{BK}}$ vor allem Gene mit einer höheren Intensität exprimiert, die in Vorgängen des Zellzyklus eingebunden sind, wie *Origin recognition complex subunit 6 (ORC6L)*, *SMAD specific E3 ubiquitin protein ligase 2 (SMURF2)*, *Serine/threonine-protein phosphatase 4 catalytic subunit (PPP4C)*, *Cancer susceptibility candidate 5 (CASC5)* und *Ubiquitin specific peptidase 10 (USP10)*. Weitere Gene, die in den $\text{Stro1}^{+\text{ZK}}$ mit höherer Expression nachweisbar sind, sind *Unconventional myosin-XIX (MYO19)*, eingebunden in den Energiestoffwechsel der Zelle durch Unterstützung der Beweglichkeit der Mitochondrien und *Proteasome subunit beta type-3 (PSMB3)*, das am Proteinabbau betei-

ligt ist. Die Gene *Hematological and neurological expressed 1 (HNI)* und *Transmembrane protein 170A (TMEM170A)* zeigen ebenfalls eine höhere Expression in den Stro1^{+ZK}. Ihre Funktion ist bisher noch nicht ausreichend erforscht und beschrieben. In den Stro1^{+BK} weisen vier der dreizehn sich signifikant unterscheidenden Gene eine vergleichsweise höhere Intensität der Expression auf. Dabei handelt es sich um *Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1)*, welches eine wichtige Rolle im Vitamin K-Stoffwechsel und der Knochenmineralisation spielt, *Peripheral myelin protein 22 (PMP22)*, das an der Wachstumsregulation und Myelinisierung des peripheren Nervensystems beteiligt ist sowie *Peroxisomal 2,4-dienoyl-CoA reductase (DECR2)*, das wichtige Aufgaben in β -Oxidation übernimmt. *Keratin 34 (KRT34)*, das vor allem in Haarfollikeln exprimiert wird, ist ebenfalls in den Stro1^{+BK} höher exprimiert. Zusammenfassend ist zu sagen, dass in den Stro1^{+ZK} viele Gene höher exprimiert sind, die in den Zellzyklus oder Energiestoffwechsel eingebunden sind. Dies lässt die Vermutung zu, dass die Stro1^{+ZK} eine höhere Proliferationsrate und mitotische Aktivität aufweisen könnten, als dies bei den Stro1^{+BK} der Fall ist.

Origin recognition complex subunit 6 (ORC6L)

Die Expression des Gens *Origin recognition complex subunit 6 (ORC6L)* zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen Stro1^{+ZK} und Stro1^{+BK}. In den Stro1^{+ZK} liegt eine höhere Expression vor. Das Gen *ORC6L*, beim Homo sapiens lokalisiert auf Chromosom 16, codiert ein Protein, das in diverse zelluläre Aktivitäten eingebunden ist, wie DNA-Replikation, Transkriptionskontrolle, Heterochromatinorganisation und Centromer-Telomerfunktionen. *ORC6L* ist Bestandteil des Origin-Erkennungskomplex, der in einer ATP abhängigen Reaktion an den Replikationsursprung bindet und notwendig für die Initiierung der DNA-Replikation im gesamten Genom ist (Bell und Stillman 1992). Der Origin-Erkennungskomplex besteht aus sechs Untereinheiten, die von den Genen *ORC1*, *ORC2*, *ORC3*, *ORC4*, *ORC5* und *ORC6* kodiert werden (Chan und Zhang 2012, Chesnokov 2007, Dutta und Bell 1997). Die spezifischen DNA-Sequenzen, die Replikationsursprünge markieren, wurden noch nicht identifiziert. Der Origin-Erkennungskomplex, gebunden an den Replikationsursprung, bildet die Basis zur Ausbildung des *pre-replication complex*, der für den Beginn der DNA-Replikation notwendig und somit ein wichtiger Bestandteil des Zellzyklus ist (Kelly und Brown 2000). Der *pre-replication complex* besteht aus Cell division control protein 6 homolog (Cdc6), Cell division cycle protein CDT1 (Tah11) und DNA replication licensing factor Mcm2-Mcm7 (Rowley et al. 1995, Speck et al. 2005). *ORC6L* ist notwendig, um den *pre-replication complex* zu erhalten, nachdem er vollständig ausgebildet ist. Gen-silencing mit *interfering RNA* zeigt, dass das

Gen *ORC6L* eine wesentliche Bedeutung bei der Koordination der Replikation und Segregation der Chromosomen während der Zytokinesis hat (Semple et al. 2006).

Unconventional myosin-XIX (MYO 19)

Die Expression des Gens *Unconventional myosin-XIX (MYO 19)* zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen Stro1^{+ZK} und Stro1^{+BK} . In den Stro1^{+ZK} liegt eine höhere Expression vor. *MYO 19* wirkt auf die Beweglichkeit von Mitochondrien, den „Kraftwerken der Zellen“. Myosin gehört zu den Motorproteinen, die eine ATPase-Aktivität aufweisen. Es ist an intrazellulären Transportvorgängen verschiedener zellulärer Bestandteile, wie z.B. Zellorganellen oder Vesikeln, beteiligt, die entlang der Aktinfilamente ablaufen (Quintero et al. 2009).

SMAD specific E3 ubiquitin protein ligase 2 (SMURF2)

Die Expression des Gens *SMAD-spezifische E3 Ubiquitin-Ligase 2 (SMURF2)* zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen Stro1^{+ZK} und Stro1^{+BK} . In den Stro1^{+ZK} liegt eine höhere Expression vor. SMAD-Proteine sind an der intrazellulären Signalübertragung von extrazellulären Signalen wie TGF- β und BMPs, die über Rezeptoren die Zelle erreichen, beteiligt und leiten diese zum Zellkern weiter. SMAD-Proteine akkumulieren normalerweise im Zytoplasma, können aber auch in den Zellkern gelangen, wenn sie phosphoryliert werden. Der TGF- β /SMAD-Signalweg spielt vor allem in der embryologischen Entwicklung, aber auch noch später im adulten Organismus eine wichtige Rolle. Diesem Signalweg ist eine hauptsächlich antiproliferative Wirkung zuzuschreiben. Des Weiteren wird die Differenzierung der Zelle gefördert.

Das Gen *SMURF2* codiert eine E3 Ubiquitin-Ligase, die auf die Signalwege von Vertretern der TGF- β - und der BMP-Familie wirkt. Ligasen katalysieren die Verknüpfung zweier Moleküle durch eine kovalente Bindung. *SMURF2* gehört ebenso wie *SMURF1* zu den HECT-domänenhaltigen Ubiquitin E3-Ligasen. Diese spielen in diversen zellulären Prozessen eine wichtige Rolle, wie etwa der Regulierung der Zell-Polarität während der embryologischen Entwicklung bis hin zur Differenzierung der Zellen bei der Osteogenese im erwachsenen Knochen. Es wird vermutet, dass *SMURF2* eine tumorsuppressive Wirkung besitzt (Zhao und Shi 2012).

SMURF1 spielt eine wichtige Rolle in der Hemmung von Osteoblasten. Knochen wird zeitlebens durch die koordinierte Wirkung von Osteoklasten und Osteoblasten gebildet und umgebaut (Karsenty und Wagner 2002). Für die Knochenresorption sind aus hämatopoetischen Zellen gereifte Osteoklasten verantwortlich. Der Aufbau und die Anordnung des mineralisierten Knochens werden von den Osteoblasten übernommen. Diese sind mesen-

chymalen Ursprungs. Nach vollendeter Differenzierung der Osteoblasten beginnen diese unter anderem alkalische Phosphatase, Typ-I-Kollagen, Osteocalcin und Bone Sialoprotein zu bilden. Anschließend werden diese Substanzen zur extrazellulären Matrix des Knochens sezerniert. Liegt ein Mangel an SMURF1 vor, resultiert daraus eine erhöhte Aktivität der Osteoblasten, die sensitiver auf knochenmorphogenetische Proteine (BMPs) reagieren (Yamashita et al. 2005). In der embryologischen Entwicklung sind zwei Osteoblast-spezifische Transkriptionsfaktoren für die Knochenbildung unabdingbar. Dabei handelt es sich um *Runx2* und *Osterix*. An der Ausbildung des osteoblastischen Phänotyps und der knochenbildenden Funktion sind aber auch weitere Transkriptionsfaktoren beteiligt wie z.B. *JunB* und *Fra-1* der *AP-1* Familie (Eferl et al. 2004, Kenner et al. 2004) sowie *ATF4* der *CREB/ATF*-Familie (Yang et al. 2004). Gemeinsam mit weiteren Transkriptionsfaktoren aktivieren sie die Expression von extrazellulärer Matrix des Knochens. Auch parakrine Wachstumsfaktoren der TGF- β und BMP-Familie sind an der Differenzierung der Osteoblasten und Modulation ihrer Funktion beteiligt (Balemans und Van Hul 2002, Wu et al. 2003, Zhao et al. 2002). TGF- β wirkt antagonistisch zu BMP und inhibiert die Expression von *Runx2* und Osteocalcin (Alliston et al. 2001). Die Osteoblastendifferenzierung kann durch TGF- β blockiert werden (Maeda et al. 2004). Unter bestimmten Gegebenheiten findet man eine Interaktion von *SMADs* mit *Runx2*, wodurch die Expression von Extrazellulärmatrix des Knochens moduliert wird (Ito und Miyazono 2003). TGF- β und BMPs können neben diesem Signalweg auch mitogenaktivierte Proteinkinasen (MAPKs) aktivieren wie z. B. ZNK und p38 MAPK (Bakin et al. 2002, Engel et al. 1999, Itoh et al. 2003, Yu et al. 2002).

SMURF1 und *SMURF2* besitzen die Fähigkeit, direkt mit *SMAD1* und *SMAD5* des BMP-Signalwegs zu interagieren und ihre Hemmung zu vermitteln (Kavsak et al. 2000, Lin et al. 2000, Zhang et al. 2001, Zhu et al. 1999).

Serine/threonine-protein phosphatase 4 catalytic subunit (PPP4C)

Die Expression des Gens *Serine/threonine-protein phosphatase 4 catalytic subunit* (*PPP4C*) zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen *Stro1*^{+ZK} und *Stro1*^{+BK}. In den *Stro1*^{+ZK} liegt eine höhere Expression vor. *PPP4C* ist in diverse zelluläre Prozesse eingebunden. Dazu gehören unter anderem die Organisation der Mikrotubuli am Zentrosom, die Reifung von spleißosomalen small nuclear Ribonucleoprotein particles (snRNPs), apoptotische Vorgänge sowie Reparaturmechanismen der DNA (Carnegie et al. 2003, Martin-Granados et al. 2008, Mourtada-Maarabouni et al. 2003, Toyooka et al. 2008).

PPP4C ist am Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) signaling beteiligt (Zhou et al. 2002).

TNF- α wirkt als vielseitiges Zytokin des Immunsystems und wird sowohl bei lokalen als auch systemischen Entzündungen ausgeschüttet (Vilcek und Lee 1991). Durch TNF- α kann eine Zelle zur Proliferation, Differenzierung oder zur Apoptose angeregt werden. *PPP4C* ist eine Signalkomponente der c-Jun N-terminal kinases (JNK) Signalkaskade (Zhou et al. 2002). Der JNK Signalweg wirkt ebenfalls auf die Zelldifferenzierung, Proliferation und apoptotische Vorgänge.

Eine weitere Funktion von *PPP4C* ist die Regulation der Acetylierung von Histonen, wodurch die Genexpression beeinflusst werden kann (Chowdhury et al. 2008, Zhang et al. 2005). *PPP4C* ist auch am DNA damage checkpoint signaling beteiligt (Lee et al. 2010, Nakada et al. 2008).

Koordination der Zellmigration ist ein weiterer Bereich in den *PPP4C* eingebunden ist (Martin-Granados et al. 2008). Zellmigrationen spielen in der Embryonalentwicklung und dem Wachstum eine Rolle. Sie sind aber auch für regenerative Prozesse und Abläufe des Immunsystems essenziell.

Cancer susceptibility candidate 5 (CASC5)

Die Expression des Gens *Cancer susceptibility candidate 5 (CASC5)* zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen *Stro1*^{+ZK} und *Stro1*^{+BK}. In den *Stro1*^{+ZK} liegt eine höhere Expression vor. Das vom Gen *CASC5* codierte Protein ist Teil des Kinetochors. Dabei handelt es sich um eine Struktur aus Proteinen und DNA-Abschnitten, die dem Zentromer, dem Bereich der primären Konstriktion eines Metaphasenchromosoms, angelagert ist. Die Funktion des Kinetochors ist bei Teilungsvorgängen des Zellkerns unabdingbar und dient dem Ansatz für Fasern des Spindelapparats. Anschließend unterstützt der Komplex die Lösung der Schwesterchromatiden voneinander, die dann während der frühen Anaphase der Mitose und auch bei der zweiten meiotischen Teilung über Mikrotubuli zu den entgegengesetzten Polen des Spindelapparates gezogen werden. Beide Tochterzellen erhalten durch die exakte Aufteilung der Chromatiden die gleiche Erbinformation (Foley und Kapoor 2013).

CASC5 trägt zur Aktivierung des mitotischen Checkpoints, einem Mechanismus, der die Vorgänge der Mitose mit Anlagerung des Kinetochors an den Spindelapparat koordiniert, bei. *CASC5* sorgt für die Verbindung von BUB1 und BUB1B zum Kinetochor (Kiyomitsu et al. 2007). BUB1 ist eine Serin-/Threoninkinase, die für die Signalübertragung am mitotischen Checkpoint als auch für die regelrechte Ausrichtung der Chromosomen verantwortlich ist. Kommt es zu fehlerhafter Chromosomenverteilung initiiert es den Zelltod der betroffenen Zelle. BUB1 spielt eine Schlüsselrolle in der Anordnung von Proteinen des mito-

tischen Checkpoints am Kinetochor. BUB1B, ebenfalls eine Serin-/Threoninkinase, und BUB1 zeigen eine inhibitorische Funktion auf Anaphase-promoting complex/cyclosome (APC/C) durch Inaktivierung von Cdc20, Co-Faktor von APC/C, was zu einer Verzögerung des Beginns der Anaphase und damit Sicherstellung der exakten Chromosomentrennung führt (Hwang et al. 1998, Tang et al. 2001). APC/C ist einer der maßgeblichen Regulatoren der Zellteilung (Peters 2006).

Das Kinetochor-Netzwerk beinhaltet Kinetochor null 1 (Kn1), den aus vier Untereinheiten bestehende Missegregation 12 Komplex (Mis12), und den aus vier Untereinheiten bestehende Nuclear division cycle 80 Komplex (Ndc80). CASC5 ist ein Teil des Mis12 Komplexes, der notwendig für die Struktur des Kinetochors und Chromosomentrennung während der Mitose ist (Obuse et al. 2004). In Zusammenarbeit mit Centromere protein K (CENPK) verlagert es den Ndc80 Komplex zum äußeren Kinetochor (Cheeseman et al. 2008). Vermutlich unterdrückt CASC5 weiteres Zellwachstum und beschleunigt die Zellreifung.

Ubiquitin specific peptidase 10 (USP10)

Die Expression des Gens *Ubiquitin spezific peptidase 10 (USP10)* zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen Stro1^{+ZK} und Stro1^{+BK}. In den Stro1^{+ZK} liegt eine höhere Expression vor. Das Ubiquitin-System reguliert zahlreiche zelluläre Funktionen und spielt eine wichtige Rolle bei posttranslationalen Modifikationen. Ubiquitin ist ein kleines, hoch konserviertes Protein, das über eine Kaskade enzymatischer Reaktionen an Proteine bindet. Durch Ubiquitin markierte Substrate werden in der Regel durch das 26S Proteasom zersetzt oder in ihren Interaktionen, Lokalisationen oder Aktivitäten verändert. Peptidasen in Form von deubiquitinierenden Enzymen können den Verbund zwischen Substrat und Ubiquitin lösen und so die Hydrolyse von Peptidbindungen katalysieren (Ernst et al. 2013).

Das Protein USP10 spielt in der Regulation von p53 eine wichtige Rolle. P53 agiert als Tumorsupressorprotein und hemmt die Proliferation geschädigter Zellen. Es wirkt als sequenz-spezifischer Transkriptionsfaktor, der eine Expression von Genen induziert, die an einer Reihe von zellulären Funktionen, wie Zellwachstumsstillstand, Apoptose, DNA-Reparatur und Zellseneszenz beteiligt sind. Bei vielen Krebserkrankungen ist der Wirkungsweg von p53 jedoch verändert, wodurch die tumorsuppressive Funktion verloren geht (Yuan et al. 2010). Unter normalen zellulären Gegebenheiten liegt p53 nur geringfügig in den Zellen vor und wird kontinuierlich gehemmt. Diese Hemmung wird von dem Protein Mdm2, einer E3 Ubiquitin Ligase, veranlasst, indem p53 im Zellkern ubiquitiniert wird. Das markierte p53 wird dadurch aus dem Zellkern exportiert und dem Proteasom zugäng-

lich gemacht.

Durch zellulären Stress, wie Schädigung der DNA, oxidativen Stress, Bestrahlung oder Hypoxie wird p53 durch multiple Mechanismen, zu denen unter anderem die Phosphorylierung, Acetylierung und Deubiquitinierung zählen, in der Zelle stabilisiert. Dafür ist die Herpesvirus-assoziierte Ubiquitin spezifische Protease HAUSP verantwortlich, die sowohl mit p53 als auch mit Mdm2 interagiert.

Eine weitere Ubiquitin-spezifische Protease ist USP10, die im Zytoplasma lokalisiert ist. Sie deubiquitiniert und stabilisiert p53 direkt. Dadurch reichert sich p53 an und wird in den Zellkern importiert. USP10 arbeitet kooperativ mit anderen Proteinen zusammen, die die Menge an p53 in normal wachsenden Zellen gering halten und bei zellulärem Stress hingegen hoch. Die Deubiquitinierung findet unter normalen zellulären Bedingungen im Zytoplasma statt. Bei zellulärem Stress findet eine Translokation einer Fraktion von USP10 in den Zellkern statt, wodurch eine Deubiquitinierung von p53 durch USP10 im Zellkern stattfindet. Die Translokation und Stabilisierung von USP10 wird durch eine ATM-vermittelte Phosphorylierung an Thr42 und Ser 337 in Gang gesetzt (Yuan et al. 2010). Hierdurch ergibt sich ein zusätzlicher Regulierungsmechanismus zur Aktivierung von p53 (Reece und Figg 2010).

Die Ubiquitin-spezifischen Proteasen werden mit Krebserkrankungen und anderen Erkrankungen wie z. B. neurodegenerativer, hämatologischer oder infektiöser Art in Verbindung gebracht. Daher bieten sie gezielte therapeutische Angriffspunkte (Ernst et al. 2013). Ebenso wie p53, das in über 50% der Krebserkrankungen mutiert ist (Yuan et al. 2010).

Proteasome subunit beta type-3 (PSMB3)

Die Expression des Gens *Proteasome subunit beta type-3 (PSMB3)* zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen Stro1^{+ZK} und Stro1^{+BK}. In den Stro1^{+ZK} liegt eine höhere Expression vor. *PSMB3* besitzt eine ATP-abhängige proteolytische Aktivität. Es handelt sich um einen multikatalytischen Proteinasekomplex, der Proteine abbaut, die zuvor markiert wurden. Der Proteinabbau ist für eine regelrechte Zellfunktion unabdingbar. Das Proteasom ist auch an der Proteinqualitätskontrolle beteiligt. Proteine, die fehlerhaft aufgebaut sind, werden unmittelbar wieder abgebaut (Benanti 2012, Glickman und Ciechanover 2002).

Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1)

Die Expression des Gens *Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1)* zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen Stro1^{+ZK} und Stro1^{+BK}. In den Stro1^{+BK} liegt eine höhere Expression vor. *VKORC1* ist in den Vitamin K Stoffwechsel eingebunden. *VKORC1* reduziert inaktiviertes Vitamin K-2,3-Epoxid zu aktiviertem, biologisch wirksa-

men Vitamin K (Li et al. 2004, Rishavy et al. 2011, Rost et al. 2004).

Vitamin K spielt eine wichtige Rolle in der Blutgerinnung, im Knochenstoffwechsel und in der Zellwachstumsregulation. Bezüglich der Blutgerinnung sorgt Vitamin K für die Aktivierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X (Haque et al. 2014). Im Knochenstoffwechsel agiert Vitamin K als Kofaktor der γ -Glutamylcarboxylase. Diese carboxyliert in verschiedenen Proteinen, unter anderem auch in Osteocalcin, posttranslational Glutaminsäurereste zu γ -Carboxyglutaminsäureresten. Osteocalcin ist nur in carboxylierter Form aktiv an der Knochenmineralisation beteiligt. Des Weiteren übt Vitamin K eine inhibitorische Funktion auf die Osteoklastenaktivität aus (Weber 2001). Durch die Wirkung von Vitamin K auf Vitamin K abhängige Liganden, die an verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinasen binden, greift es in die Zellwachstumsregulation ein (van der Meer et al. 2014).

Peripheral myelin protein 22 (PMP22)

Die Expression des Gens *Peripheral myelin protein 22 (PMP22)* zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen Stro1^{+ZK} und Stro1^{+BK}. In den Stro1^{+BK} liegt eine höhere Expression vor. *PMP22* könnte an der Wachstumsregulation und Myelinisierung des peripheren Nervensystems beteiligt sein. Mutationen dieses Gens können zu neuropathischen Erkrankungen führen. Eine Punktmutation in *PMP22* wird mit Morbus Charcot-Marie-Tooth in Verbindung gebracht. Dabei handelt es sich um eine neuromuskuläre Erkrankung (Roa et al. 1993). Die hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Druckläsionen (Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies/HNPP) geht ebenfalls mit einer Punktmutation in *PMP22* einher (Sahenk et al. 1998). Auch bei der chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyradikuloneuropathie wird eine Beteiligung von *PMP22* diskutiert (Korn-Lubetzki et al. 2002).

Peroxisomal 2,4-dienoyl-CoA Reduktase (DECR2)

Die Expression des Gens *Peroxisomal 2,4-dienoyl-CoA reductase (DECR2)* zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen Stro1^{+ZK} und Stro1^{+BK}. In den Stro1^{+BK} liegt eine höhere Expression vor. DECR2 ist als Hilfsenzym in die β -Oxidation eingebunden und somit Teil des Abbaumechanismus von Fettsäuren. DECR2 ist am Abbau von ungesättigten Enoyl-CoA Estern beteiligt (De Nys et al. 2001). Der Abbau ungesättigter Fettsäuren im Rahmen der β -Oxidation unterscheidet sich von dem gesättigter Fettsäuren. Bis zum Auftreten der ersten Doppelbindung der ungesättigten Fettsäuren läuft die β -Oxidation unverändert ab. In ungesättigten Fettsäuren liegt eine cis-Konfiguration der Doppelbindung vor, die in eine trans-Konfiguration umgewandelt werden muss, so dass die β -Oxidation weiterlaufen kann. Zunächst wirkt eine Δ^3, Δ^2 -Enoyl-CoA Isomerase, die 3,5 Dienoyl-CoA in 2,4

Dienoyl-CoA umwandelt. Anschließend wird das entstandene Reaktionsprodukt in einer NADP-abhängigen Reaktion mithilfe von DECR2 zu Δ^3 -cis-Enoyl-CoA reduziert und anschließend zu Δ^3 -trans-Enoyl-CoA isomerisiert. Die Δ^3 , Δ^2 -Enoyl-CoA-Isomerase katalysiert die folgende Reaktion zu Δ^2 -trans-Enoyl-CoA. Das Reaktionsprodukt wird wieder in die β -Oxidation eingeschleust, die bis zur nächsten Doppelbindung weiterläuft (Hua et al. 2012). Die von DECR2 katalysierte Reaktion ist der limitierende Faktor in der β -Oxidation von mehrfach ungesättigten Fettsäuren (Wanders und Waterham 2006).

Keratin 34 (KRT 34)

Die Expression des Gens *Keratin 34* (*KRT 34*) zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen $Stro1^{+ZK}$ und $Stro1^{+BK}$. In den $Stro1^{+BK}$ liegt eine höhere Expression vor.

KRT34 wird vor allem in Haarfollikeln exprimiert (Rogers et al. 1998).

6 Zusammenfassung

Die Entdeckung adulter dentaler Stammzellen eröffnete ein neues Forschungsfeld im Hinblick auf die Regeneration dentaler Gewebe. Die erstmalige Beschreibung dentaler Stammzellen (*dental pulp stem cells*) geht auf Gronthos et al. im Jahr 2000 zurück. Bisher liegen vergleichsweise wenige Studien vor, die das Genexpressionsprofil dentaler Stammzellen im Vergleich zu den Knochenmarkstammzellen analysieren. Diese Untersuchungen wurden vorwiegend an entsprechenden Mischkulturen vorgenommen. Im Gegensatz dazu war es daher das **Ziel der vorliegenden Arbeit**, das Genexpressionsprofil einer bestimmten charakteristischen Stammzellart, nämlich der Stro1-positiven pulpalen mesenchymalen Zahnkeimstammzellen (Stro1^{+ZK}) im Vergleich zu Stro1-positiven mesenchymalen Knochenmarkstammzellen (Stro1^{+BK}), zu untersuchen.

Die Genexpression beider Zelltypen wurde anhand von Microarrays nach folgender **Methodik** ermittelt: Die Intensitätsdaten der Gene wurden als Tripletbestimmungen erhoben. Nach Normalisierung der Daten wurden die Mittelwerte der Genintensitäten errechnet. Von diesen Rohdaten wurden anschließend der \log_2 FC-Wert und die FDR errechnet, durch die 28.889 Gene nach signifikant differentiell exprimierten Genen gefiltert wurden. Noch unbekannte Gene wurde dabei nicht berücksichtigt, so dass insgesamt 22.454 Gene in die Auswertung gingen. Die Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich ihrer biologischen Relevanz wurde mithilfe der Software-Programme „DAVID“ und „Ingenuity“ vorgenommen. Des Weiteren wurden gezielt Stoffwechselwege näher betrachtet, die in der Knochen- und Zahnentwicklung von Bedeutung sind. Anhand von Vorgaben des Microarray-Herstellers Agilent erfolgte die Zuordnung der Gene zu diesen Stoffwechselwegen.

Als wesentliche **Ergebnisse** wurden für den logFC Intensitätswerte zwischen 6,254 und 18,332 ermittelt. Die Medianwerte betragen für die Stro1^{+ZK} 9,093 und waren für die Stro1^{+BK} mit 9,097 signifikant höher. Bei einem konservativ festgesetztem Schwellenwert einer $FDR \leq 1\%$ wiesen 2730 Gene hochsignifikante Unterschiede in der Genexpression auf. Daher wurden durch zusätzliche Filterung mittels des logFC nur höchst signifikant differentiell exprimierte Gene berücksichtigt. In den Stro1^{+ZK} lässt sich bei der Betrachtung biologischer Prozesse eine Überrepräsentierung von GO-Termini feststellen, die mit basalen Zellfunktionen wie beispielsweise Proliferationsregulation, dem Zell-zu-Zell-Signaling und der Organisation des Zytoskeletts assoziiert sind. Unter dem GO-Term *odontogenesis*

sind die Gene *DLX1*, *SDC1*, *LEF1* und *ITGA6* zu finden, die in der vorliegenden Messung im Vergleich zu den $\text{Stro1}^{+\text{BK}}$ signifikant differentiell exprimiert und heraufreguliert sind. *DLX1* und *LEF1* spielen eine wichtige Rolle in der Zahnentwicklung. Mutationen innerhalb dieser Gene können zu hypoplastischen Veränderungen führen. Die $\text{Stro1}^{+\text{BK}}$ weisen vermehrt Gene auf, die mit der Organisation der extrazellulären Knochenmatrix und Zell-Adhäsion assoziiert sind. Des Weiteren ist eine Vielzahl von Genen signifikant überrepräsentiert, die mit der Struktur- und Formgebung des Skeletts in Verbindung steht. Trotz identischem Stammzellmarkertypus (*Stro1*) weisen die untersuchten mesenchymalen Stammzelltypen stark unterschiedliche Hox-Signaturen auf. Dabei zeigt sich sowohl eine Variation in Anzahl und Art der Gene als auch im Expressionsmuster. $\text{Stro1}^{+\text{BK}}$ exprimieren signifikant höher Hox-Gene der Cluster A bis D (HOXA-D), die Segment- und Positionsinformationen codieren. Während in den $\text{Stro1}^{+\text{ZK}}$ die hochregulierten Hox-Gene *BARX1*, *MSX1*, *MSX2*, *DLX1*, *DLX2*, *PAX9* und *LEF1* eine tragende Rolle in der Zahnentwicklung spielen. Es ist bereits bekannt, dass Mutationen dieser Gene zu Fehlbildungen von Zähnen wie Aplasien oder Hypoplasien führen können. Unter der GO-Klassifizierung *molecular function* fiel bei Betrachtung des GO-Terms *calcium ion binding* auf, dass in beiden Zellpopulationen unterschiedliche Integrine und Cadherine heraufreguliert sind. Für die $\text{Stro1}^{+\text{ZK}}$ scheinen die Integrine *ITGA2* und *ITGA6* sowie das Cadherin *CDH6* von Bedeutung zu sein. Zusätzlich ist die Matrix-Metalloprotease *MMP3* sowie das Gen für das Kalzium-bindende Protein *S100A4* stark heraufreguliert. Ein Polymorphismus von *MMP3* wurde im Zusammenhang mit Lippen- und Lippenkieferspalten beschrieben. Es wird vermutet, dass *MMP3* eine tragende Rolle in der Zahnentwicklung spielt. Bezüglich des *BMP signaling pathways* scheint das Gen *GREM1* in den $\text{Stro1}^{+\text{ZK}}$ von Bedeutung zu sein. Das Gen *SERPINE1*, ebenfalls in den $\text{Stro1}^{+\text{ZK}}$ heraufreguliert, ist am *TGF- β signaling* beteiligt. *GREM1* und *SERPINE1* zeigen im Vergleich zu den $\text{Stro1}^{+\text{BK}}$ eine signifikant differentielle Expression. Bei der gezielten Analyse von Stoffwechselwegen, die mit der Hartgewebeformung assoziiert sind, zeigen dreizehn Gene signifikante Unterschiede in ihrer Genexpression. In den $\text{Stro1}^{+\text{ZK}}$ zeigen davon neun Gene eine höhere Intensität der Genexpression als in den $\text{Stro1}^{+\text{BK}}$. Dabei handelt es sich um die Gene *ORC6L*, *SMURF2*, *PPP4C*, *CASC5* und *USP10*, die in Vorgänge des Zellzyklus eingebunden sind. Die Gene *MYO19* und *PSMB3* sind ebenfalls in den $\text{Stro1}^{+\text{ZK}}$ heraufreguliert und besitzen eine Funktion im Energiestoffwechsel der Zelle. Zwei weitere in den $\text{Stro1}^{+\text{ZK}}$ heraufregulierte Gene sind *HNI* und *TMEM170A*, deren Funktion noch nicht abschließend geklärt ist. In den $\text{Stro1}^{+\text{BK}}$ sind vier Gene im Vergleich zu den $\text{Stro1}^{+\text{ZK}}$ hochsignifikant heraufreguliert. Da-

bei handelt es sich um *VKORC1*, eingebunden in den Vitamin K-Stoffwechsel und die Knochenmineralisation, *PMP22*, beteiligt an der Wachstumsregulation und Myelinisierung des peripheren Nervensystems, *DECR2*, partizipierend an der β -Oxidation und *KRT34*, welches vor allem in Haarfollikeln exprimiert wird.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass insbesondere bei den Hox- Genen signifikante Unterschiede zwischen den $Stro1^{+ZK}$ und $Stro1^{+BK}$ bestehen. Weiterführende Experimente, die gezielt einzelne Gene, die in den $Stro1^{+ZK}$ von Bedeutung sein können, in ihrer Funktionsweise und Einbindung in das zelluläre Netzwerk untersuchen wie auch die Erforschung der $Stro1^{+ZK}$ auf proteinbiochemischer Ebene, wären wünschenswert.

Anhang

Tabelle 15: Darstellung höchst exprimierter Gene in den Stro1^{+ZK} im Vergleich zu den Stro1^{+BK} bei FDR≤1 % und |logFC|>2. Die Gene sind nach logFC absteigend sortiert.

AgilentID	Symbol	Name	GeneID	logFC ZK-BK	FDR
A_24_P500584	XIST	X (inactive)-specific transcript (non-protein coding)	7503	7.1357	4.37E-09
A_24_P664891	COX6A1	cytochrome c oxidase subunit VIa polypeptide 1	1337	5.5930	3.00E-10
A_23_P39955	ACTG2	actin, gamma 2, smooth muscle, enteric	72	5.0083	1.07E-11
A_23_P67847	GALNT14	UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 14 (GalNAc-T14)	79623	4.7422	3.48E-11
A_23_P406385	FBXL16	F-box and leucine-rich repeat protein 16	146330	4.5165	4.04E-10
A_23_P337262	APCDD1	adenomatosis polyposis coli down-regulated 1	147495	4.3571	2.56E-10
A_23_P145054	FAM162B	family with sequence similarity 162, member B	221303	4.3129	1.50E-09
A_23_P94800	S100A4	S100 calcium binding protein A4	6275	4.2651	4.37E-09
A_23_P144326	ASB5	ankyrin repeat and SOCS box-containing 5	140458	4.1408	2.03E-08
A_23_P32279	BARX1	BARX homeobox 1	56033	4.1262	8.00E-09
A_24_P640045	NA	NA	NA	4.1146	4.84E-09
A_24_P326491	MKX	mohawk homeobox	283078	4.1111	1.11E-07
A_23_P161698	MMP3	matrix metalloproteinase 3 (stromelysin 1, progelatinase)	4314	3.9550	1.36E-10
A_23_P214144	COL10A1	collagen, type X, alpha 1	1300	3.9331	6.38E-09
A_23_P110430	MSX1	msh homeobox 1	4487	3.9312	8.03E-09
A_23_P154566	TOX2	TOX high mobility group box family member 2	84969	3.9195	2.24E-11
A_23_P79482	CHN1	chimerin (chimaerin) 1	1123	3.8634	1.75E-09
A_24_P935203	NA	NA	NA	3.7578	1.47E-08
A_23_P75002	MKX	mohawk homeobox	283078	3.7522	8.74E-07
A_23_P118254	FOXF1	forkhead box F1	2294	3.6713	7.54E-11
A_24_P827037	LRRC15	leucine rich repeat containing 15	131578	3.3617	8.64E-09
A_23_P251421	CDCA7	cell division cycle associated 7	83879	3.3430	1.40E-07
A_23_P65307	SLITRK6	SLIT and NTRK-like family, member 6	84189	3.3226	5.95E-07
A_32_P171043	NA	NA	NA	3.2794	7.89E-08
A_23_P110957	FOXF2	forkhead box F2	2295	3.2660	5.19E-07
A_23_P362719	LSM14B	LSM14B, SCD6 homolog B (S. cerevisiae)	149986	3.2259	4.06E-08
A_24_P882959	LOC284344	hypothetical protein LOC284344	284344	3.1775	6.99E-09

A_32_P29118	SEMA3D	sema domain, immunoglobulin domain (Ig), short basic domain, secreted, (semaphorin) 3D	223117	3.1738	5.98E-09
A_23_P212800	FGF5	fibroblast growth factor 5	2250	3.1580	8.11E-09
A_23_P256470	NPY	neuropeptide Y	4852	3.1528	9.06E-06
A_23_P108170	PSG6	pregnancy specific beta-1-glycoprotein 6	5675	3.0628	1.83E-07
A_23_P127948	ADM	adrenomedullin	133	3.0422	5.34E-08
A_23_P103672	NES	nestin	10763	3.0419	5.60E-08
A_23_P214026	FBN2	fibrillin 2	2201	2.9826	2.30E-06
A_23_P132619	OXTR	oxytocin receptor	5021	2.9513	7.18E-05
A_23_P10121	SFRP1	secreted frizzled-related protein 1	6422	2.9355	7.89E-08
A_23_P207999	PMAIP1	phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1	5366	2.9298	2.65E-09
A_24_P234196	RRM2	ribonucleotide reductase M2 polypeptide	6241	2.9204	3.12E-06
A_23_P140290	RTN1	reticulon 1	6252	2.9169	2.77E-07
A_23_P252132	PTPRD	protein tyrosine phosphatase, receptor type, D	5789	2.8081	1.85E-06
A_32_P208350	TDRD9	tudor domain containing 9	122402	2.7703	2.16E-08
A_23_P4536	EPB41L3	erythrocyte membrane protein band 4.1-like 3	23136	2.7514	5.59E-09
A_32_P70818	PAX9	paired box 9	5083	2.7319	1.99E-05
A_23_P416581	GNAZ	guanine nucleotide binding protein (G protein), alpha z polypeptide	2781	2.7179	5.16E-08
A_23_P10127	SFRP1	secreted frizzled-related protein 1	6422	2.7048	2.53E-05
A_24_P392110	PSG8	pregnancy specific beta-1-glycoprotein 8	440533	2.7024	1.24E-06
A_23_P205713	STXBP6	syntaxin binding protein 6 (amisyn)	29091	2.7012	1.67E-08
A_23_P55544	CCBE1	collagen and calcium binding EGF domains 1	147372	2.6962	1.72E-05
A_24_P401855	FGF5	fibroblast growth factor 5	2250	2.6831	1.10E-04
A_24_P117620	CAMK2N1	calcium/calmodulin-dependent protein kinase II inhibitor 1	55450	2.6770	1.90E-08
A_23_P121545	GPM6A	glycoprotein M6A	2823	2.6750	8.30E-07
A_24_P264832	NEFM	neurofilament, medium polypeptide	4741	2.6485	4.77E-07
A_24_P761727	NA	NA	NA	2.6478	5.19E-06
A_32_P183367	NA	NA	NA	2.6321	2.41E-07
A_23_P374082	ADAM19	ADAM metalloproteinase domain 19 (meltrin beta)	8728	2.6290	3.94E-07
A_23_P118834	TOP2A	topoisomerase (DNA) II alpha 170kDa	7153	2.6277	3.01E-05
A_32_P134764	NA	NA	NA	2.6254	2.78E-05
A_23_P136493	NRG1	neuregulin 1	3084	2.6179	1.76E-06
A_23_P29939	SNCA	synuclein, alpha (non A4 component of amyloid precursor)	6622	2.6139	7.61E-09
A_24_P147849	NA	NA	NA	2.6126	1.27E-07
A_24_P345837	MSX1	msh homeobox 1	4487	2.5959	2.15E-06
A_32_P62997	PBK	PDZ binding kinase	55872	2.5931	8.71E-05

A_32_P34444	FHOD3	formin homology 2 domain containing 3	80206	2.5772	1.32E-07
A_24_P299318	FAM101B	family with sequence similarity 101, member B	359845	2.5668	5.27E-07
A_32_P25295	NEU-ROD2	neurogenic differentiation 2	4761	2.5564	1.62E-07
A_23_P315815	NRG1	neuregulin 1	3084	2.5441	1.62E-09
A_32_P86118	PM20D2	peptidase M20 domain containing 2	135293	2.5434	8.02E-07
A_24_P703642	NA	NA	NA	2.5384	6.22E-07
A_23_P404494	IL7R	interleukin 7 receptor	3575	2.5319	1.43E-05
A_23_P157914	MAMDC2	MAM domain containing 2	256691	2.5303	6.69E-07
A_24_P366526	SYNGR2	synaptogyrin 2	9144	2.5263	2.98E-07
A_23_P124892	KISS1	KiSS-1 metastasis-suppressor	3814	2.5253	2.45E-07
A_23_P30315	TRIM7	tripartite motif-containing 7	81786	2.5213	2.82E-07
A_23_P81392	WWC1	WW and C2 domain containing 1	23286	2.5195	3.57E-08
A_23_P144071	COL7A1	collagen, type VII, alpha 1	1294	2.5178	5.78E-06
A_23_P31739	STMN4	stathmin-like 4	81551	2.5167	8.50E-08
A_23_P141802	SER-PINB7	serpin peptidase inhibitor, clade B (ovalbumin), member 7	8710	2.5150	6.54E-07
A_23_P28898	PLCB4	phospholipase C, beta 4	5332	2.5107	4.56E-06
A_23_P384044	CNIH3	cornichon homolog 3 (Drosophila)	149111	2.5044	3.53E-06
A_24_P158089	SERPIN1	serpin peptidase inhibitor, clade E (nexin, plasminogen activator inhibitor type 1), member 1	5054	2.4935	3.72E-05
A_23_P92441	MAD2L1	MAD2 mitotic arrest deficient-like 1 (yeast)	4085	2.4932	2.23E-06
A_23_P432947	GREM1	gremlin 1, cysteine knot superfamily, homolog (Xenopus laevis)	26585	2.4881	2.71E-04
A_23_P149975	FAM107B	family with sequence similarity 107, member B	83641	2.4815	1.34E-06
A_23_P210176	ITGA6	integrin, alpha 6	3655	2.4769	4.29E-06
A_32_P142818	DLX1	distal-less homeobox 1	1745	2.4551	3.84E-08
A_23_P147106	C9orf167	chromosome 9 open reading frame 167	54863	2.4435	3.14E-08
A_23_P219161	OLFM1	olfactomedin 1	10439	2.4253	1.12E-06
A_23_P356684	ANLN	anillin, actin binding protein	54443	2.4250	1.18E-05
A_24_P193295	RAB15	RAB15, member RAS oncogene family	376267	2.4234	2.06E-07
A_32_P377880	NA	NA	NA	2.4230	2.95E-06
A_23_P85250	CD24	CD24 molecule	10013394 1	2.4229	1.31E-05
A_23_P50096	TYMS	thymidylate synthetase	7298	2.3983	2.69E-04
A_32_P8666	LOC644063	similar to kappa-B motif-binding phosphoprotein	644063	2.3916	2.01E-05
A_23_P383819	TBX3	T-box 3	6926	2.3865	4.37E-08
A_23_P120472	TFAP2C	transcription factor AP-2 gamma (activating enhancer binding protein 2 gamma)	7022	2.3838	3.26E-08

A_23_P76914	SIX1	SIX homeobox 1	6495	2.3715	4.30E-06
A_24_P32151	FAM101B	family with sequence similarity 101, member B	359845	2.3713	5.51E-08
A_24_P10214	STXBP6	syntaxin binding protein 6 (amisyn)	29091	2.3706	4.44E-08
A_23_P303087	PTN	pleiotrophin	5764	2.3621	6.07E-06
A_23_P339098	SLC35F2	solute carrier family 35, member F2	54733	2.3525	3.14E-08
A_32_P117185	NA	NA	NA	2.3462	4.76E-07
A_24_P20630	LEF1	lymphoid enhancer-binding factor 1	51176	2.3335	2.47E-05
A_23_P257649	RBP1	retinol binding protein 1, cellular	5947	2.3315	2.98E-07
A_24_P870620	PTN	pleiotrophin	5764	2.3297	1.05E-05
A_23_P23221	GADD45 A	growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha	1647	2.3234	2.13E-05
A_23_P372834	AQP1	aquaporin 1 (Colton blood group)	358	2.3158	3.25E-05
A_23_P164650	APOE	apolipoprotein E	348	2.3133	2.49E-07
A_32_P182135	NA	NA	NA	2.2981	1.23E-04
A_23_P19987	IGF2BP3	insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 3	10643	2.2825	3.72E-05
A_23_P213562	F2R	coagulation factor II (thrombin) receptor	2149	2.2821	2.91E-06
A_23_P144843	ESM1	endothelial cell-specific molecule 1	11082	2.2774	1.70E-06
A_23_P147109	C9orf167	chromosome 9 open reading frame 167	54863	2.2768	1.57E-05
A_24_P160773	NA	NA	NA	2.2687	2.64E-05
A_23_P47704	UCP2	uncoupling protein 2 (mitochondrial, proton carrier)	7351	2.2590	3.23E-04
A_24_P475115	NA	NA	NA	2.2589	6.74E-03
A_23_P258088	PACSN1	protein kinase C and casein kinase substrate in neurons 1	29993	2.2580	8.87E-06
A_23_P89509	SPAG5	sperm associated antigen 5	10615	2.2551	1.44E-04
A_23_P14083	AMIGO2	adhesion molecule with Ig-like domain 2	347902	2.2478	7.00E-06
A_23_P39309	PSG9	pregnancy specific beta-1-glycoprotein 9	5678	2.2450	2.82E-07
A_23_P140858	A2BP1	ataxin 2-binding protein 1	54715	2.2418	6.90E-08
A_23_P214011	CDH6	cadherin 6, type 2, K-cadherin (fetal kidney)	1004	2.2353	7.39E-03
A_23_P150693	FJX1	four jointed box 1 (Drosophila)	24147	2.2262	5.57E-04
A_24_P389517	HNRNPK	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K	3190	2.2224	3.97E-07
A_23_P56347	PSG3	pregnancy specific beta-1-glycoprotein 3	5671	2.2214	1.30E-05
A_23_P135239	TLE1	transducin-like enhancer of split 1 (E(sp1) homolog, Drosophila)	7088	2.2169	5.59E-09
A_32_P208076	ITGA2	integrin, alpha 2 (CD49B, alpha 2 subunit of VLA-2 receptor)	3673	2.2154	8.09E-06
A_32_P148476	LOC3898 42	similar to RanBP1	389842	2.2032	4.40E-06
A_24_P287941	PSMC3IP	PSMC3 interacting protein	29893	2.1991	1.30E-05

A_23_P361085	SNHG5	small nucleolar RNA host gene 5 (non-protein coding)	387066	2.1990	1.25E-02
A_23_P142849	RND3	Rho family GTPase 3	390	2.1955	4.98E-08
A_23_P53884	MAB21L1	mab-21-like 1 (C. elegans)	4081	2.1892	3.93E-05
A_32_P225759	NA	NA	NA	2.1870	6.23E-05
A_23_P217319	FGF13	fibroblast growth factor 13	2258	2.1862	3.14E-05
A_23_P252449	HNRN-PA0	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A0	10949	2.1805	1.44E-05
A_23_P21324	TWIST2	twist homolog 2 (Drosophila)	117581	2.1759	2.01E-04
A_24_P260101	MME	membrane metallo-endopeptidase	4311	2.1748	2.26E-06
A_23_P58321	CCNA2	cyclin A2	890	2.1716	5.30E-07
A_23_P166087	RASSF2	Ras association (RalGDS/AF-6) domain family member 2	9770	2.1637	2.15E-06
A_24_P392109	CENPN	centromere protein N	55839	2.1604	3.72E-05
A_24_P101146	NA	NA	NA	2.1584	1.85E-03
A_23_P401106	PDE2A	phosphodiesterase 2A, cGMP-stimulated	5138	2.1525	8.13E-08
A_23_P42718	NFE2L3	nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 3	9603	2.1520	7.70E-06
A_24_P261259	PFKFB3	6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 3	5209	2.1265	1.12E-06
A_23_P5103	PSG4	pregnancy specific beta-1-glycoprotein 4	5672	2.1246	8.98E-03
A_24_P225616	RRM2	ribonucleotide reductase M2 polypeptide	6241	2.1233	1.19E-06
A_23_P206707	MT1G	metallothionein 1G	4495	2.1173	1.50E-04
A_24_P365349	NA	NA	NA	2.1158	1.97E-05
A_23_P11800	CAMK2N1	calcium/calmodulin-dependent protein kinase II inhibitor 1	55450	2.1133	1.59E-06
A_23_P7144	CXCL1	chemokine (C-X-C motif) ligand 1 (melanoma growth stimulating activity, alpha)	2919	2.1093	6.63E-08
A_23_P160460	UAP1	UDP-N-actetylglucosamine pyrophosphorylase 1	6675	2.1058	1.07E-05
A_23_P408996	MBOAT1	membrane bound O-acyltransferase domain containing 1	154141	2.1028	1.57E-05
A_32_P96719	SHCBP1	SHC SH2-domain binding protein 1	79801	2.1026	4.59E-06
A_32_P206698	CKS1B	CDC28 protein kinase regulatory subunit 1B	1163	2.1009	5.87E-04
A_23_P401547	PVRL3	poliovirus receptor-related 3	25945	2.0975	1.06E-04
A_23_P44724	CSRP2	cysteine and glycine-rich protein 2	1466	2.0898	1.26E-05
A_23_P92730	HSPB3	heat shock 27kDa protein 3	8988	2.0835	2.36E-04
A_23_P401774	ELMOD1	ELMO/CED-12 domain containing 1	55531	2.0783	3.53E-06
A_23_P45365	COL4A5	collagen, type IV, alpha 5	1287	2.0780	5.73E-06
A_23_P16944	SDC1	syndecan 1	6382	2.0763	3.29E-04
A_23_P146274	STMN2	stathmin-like 2	11075	2.0731	3.43E-07
A_23_P67169	IL11	interleukin 11	3589	2.0705	5.48E-06

A_24_P918317	DKK3	dickkopf homolog 3 (Xenopus laevis)	27122	2.0624	3.70E-04
A_24_P910471	NA	NA	NA	2.0517	2.06E-07
A_23_P258136	MXRA5	matrix-remodelling associated 5	25878	2.0509	4.47E-05
A_24_P673209	NA	NA	NA	2.0465	5.11E-06
A_23_P210756	SNAP25	synaptosomal-associated protein, 25kDa	6616	2.0455	1.70E-06
A_23_P63660	C10orf58	chromosome 10 open reading frame 58	84293	2.0432	1.14E-06
A_23_P127891	BDNF	brain-derived neurotrophic factor	627	2.0411	2.91E-04
A_23_P204133	GALNT6	UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 6 (GalNAc-T6)	11226	2.0362	4.83E-05
A_32_P108277	SLC8A1	solute carrier family 8 (sodium/calcium exchanger), member 1	6546	2.0306	1.24E-04
A_24_P257099	HJURP	Holliday junction recognition protein	55355	2.0246	4.73E-07
A_23_P47148	NOX4	NADPH oxidase 4	50507	2.0105	5.89E-07
A_23_P113762	NA	NA	NA	2.0103	3.51E-06
A_24_P343869	PTGES3	prostaglandin E synthase 3 (cytosolic)	10728	2.0039	2.72E-05
A_23_P26457	HBA2	hemoglobin, alpha 2	3040	2.0029	3.00E-06

Tabelle 16: Darstellung höchst exprimierter Gene in den Stro1^{+BK} im Vergleich zu den Stro1^{+ZK} bei FDR \leq 1 % und $|\logFC| > 2$. Die Gene sind nach logFC aufsteigend sortiert.

AgilentID	Symbol	Name	GeneID	logFC ZK-BK	FDR
A_23_P324384	RPS4Y2	ribosomal protein S4, Y-linked 2	140032	-8.7254	2.35E-14
A_23_P259314	RPS4Y1	ribosomal protein S4, Y-linked 1	6192	-8.4651	2.38E-11
A_23_P119943	IGFBP2	insulin-like growth factor binding protein 2, 36kDa	3485	-6.4806	1.71E-13
A_23_P137665	CHI3L1	chitinase 3-like 1 (cartilage glycoprotein-39)	1116	-6.4715	2.96E-11
A_23_P307310	ACAN	aggrecan	176	-6.4296	1.36E-10
A_23_P25150	HOXC9	homeobox C9	3225	-6.1484	1.07E-11
A_23_P209625	CYP1B1	cytochrome P450, family 1, subfamily B, polypeptide 1	1545	-6.1211	1.49E-09
A_32_P200697	FAM101A	family with sequence similarity 101, member A	144347	-6.0943	4.02E-10
A_23_P156970	MEST	mesoderm specific transcript homolog (mouse)	4232	-5.4930	4.64E-11
A_23_P218928	C4orf18	chromosome 4 open reading frame 18	51313	-5.4836	4.25E-11
A_24_P766716	CMKLR1	chemokine-like receptor 1	1240	-5.4220	4.04E-10
A_32_P74409	NA	NA	NA	-5.2514	1.07E-11
A_23_P501007	EFEMP1	EGF-containing fibulin-like extracellular matrix protein 1	2202	-5.0991	1.80E-08
A_23_P202269	ANK3	ankyrin 3, node of Ranvier (ankyrin G)	288	-5.0805	4.23E-11
A_23_P301530	ANK3	ankyrin 3, node of Ranvier (ankyrin G)	288	-4.9034	4.57E-09

A_23_P217797	DDX3Y	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 3, Y-linked	8653	-4.8566	2.05E-10
A_23_P392575	KCNE4	potassium voltage-gated channel, Isk-related family, member 4	23704	-4.8506	4.38E-08
A_23_P324754	KIAA1199	KIAA1199	57214	-4.7744	3.97E-07
A_23_P69497	CLEC3B	C-type lectin domain family 3, member B	7123	-4.7588	1.06E-09
A_23_P3312	ISLR	immunoglobulin superfamily containing leucine-rich repeat	3671	-4.6566	2.38E-11
A_23_P200737	RGS4	regulator of G-protein signaling 4	5999	-4.6146	8.36E-11
A_24_P892472	EMX2OS	EMX2 opposite strand (non-protein coding)	196047	-4.5698	7.54E-11
A_23_P70968	HOXA7	homeobox A7	3204	-4.5540	2.20E-08
A_24_P399220	HOXB3	homeobox B3	3213	-4.4917	1.63E-09
A_23_P27400	HAS1	hyaluronan synthase 1	3036	-4.4723	5.63E-09
A_24_P124558	HOXC8	homeobox C8	3224	-4.4718	2.84E-08
A_32_P218707	NA	NA	NA	-4.4666	3.42E-08
A_23_P66682	HOXB6	homeobox B6	3216	-4.4624	1.19E-10
A_23_P500998	HOXA9	homeobox A9	3205	-4.4367	2.24E-09
A_32_P161855	KIAA1199	KIAA1199	57214	-4.4253	2.88E-10
A_24_P478940	NA	NA	NA	-4.3862	5.27E-06
A_23_P107283	HOXB2	homeobox B2	3212	-4.3741	2.18E-07
A_32_P197561	EBF1	early B-cell factor 1	1879	-4.3290	3.26E-08
A_23_P66798	KRT19	keratin 19	3880	-4.2479	9.88E-11
A_24_P80204	MALL	mal, T-cell differentiation protein-like	7851	-4.2186	6.23E-08
A_32_P387648	FLG	filaggrin	2312	-4.1756	9.13E-10
A_23_P75283	RBP4	retinol binding protein 4, plasma	5950	-4.1150	8.68E-08
A_23_P206022	ITGA11	integrin, alpha 11	22801	-4.1066	1.63E-09
A_23_P13382	LSP1	lymphocyte-specific protein 1	4046	-4.0776	1.12E-08
A_23_P103703	HSPB7	heat shock 27kDa protein family, member 7 (cardiovascular)	27129	-4.0537	5.60E-09
A_23_P110686	STC2	stanniocalcin 2	8614	-4.0088	4.92E-08
A_23_P204630	NTN4	netrin 4	59277	-4.0008	4.37E-08
A_24_P34199	FLG	filaggrin	2312	-3.9676	5.83E-10
A_23_P306105	GALNT1	UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 1 (GalNAc-T1)	2589	-3.9119	7.95E-10
A_24_P101282	NA	NA	NA	-3.8965	2.46E-08
A_24_P827096	NA	NA	NA	-3.8580	2.84E-08
A_23_P89431	CCL2	chemokine (C-C motif) ligand 2	6347	-3.8174	7.76E-09
A_24_P238386	NA	NA	NA	-3.7800	3.98E-09
A_23_P205959	ALDH1A3	aldehyde dehydrogenase 1 family, member A3	220	-3.7514	8.45E-10

A_23_P99063	LUM	lumican	4060	-3.7496	8.03E-09
A_24_P158946	FGD4	FYVE, RhoGEF and PH domain containing 4	121512	-3.7211	2.36E-07
A_23_P153185	NA	NA	NA	-3.6983	1.03E-08
A_23_P40574	CRYBB2	crystallin, beta B2	1415	-3.6743	8.01E-11
A_23_P406025	PRUNE2	prune homolog 2 (Drosophila)	158471	-3.6488	4.43E-11
A_23_P44264	EMX2	empty spiracles homeobox 2	2018	-3.6403	2.05E-10
A_32_P140489	GDF6	growth differentiation factor 6	392255	-3.6336	4.37E-09
A_23_P144911	EGFLAM	EGF-like, fibronectin type III and laminin G domains	133584	-3.6271	2.27E-09
A_24_P128442	TBX15	T-box 15	6913	-3.6108	1.58E-08
A_23_P152235	IRX3	iroquois homeobox 3	79191	-3.5890	1.62E-08
A_23_P153745	IFI30	interferon, gamma-inducible protein 30	10437	-3.5605	2.58E-10
A_23_P11071	PORCN	porcupine homolog (Drosophila)	64840	-3.5605	3.57E-08
A_24_P48723	PTGIS	prostaglandin I2 (prostacyclin) synthase	5740	-3.5577	1.41E-07
A_24_P652609	RP11-138L21.1	similar to cell recognition molecule CASPR3	389722	-3.5322	6.23E-10
A_23_P121064	PTX3	pentraxin-related gene, rapidly induced by IL-1 beta	5806	-3.4901	1.66E-08
A_24_P288890	FAM101A	family with sequence similarity 101, member A	144347	-3.4886	2.88E-10
A_24_P264943	COMP	cartilage oligomeric matrix protein	1311	-3.4861	1.50E-08
A_24_P192727	NA	NA	NA	-3.4837	7.21E-08
A_23_P398854	DOK7	docking protein 7	285489	-3.4743	7.00E-09
A_23_P99515	C13orf33	chromosome 13 open reading frame 33	84935	-3.4615	2.93E-07
A_23_P62021	THBS2	thrombospondin 2	7058	-3.4588	2.46E-08
A_32_P169406	LOC400043	hypothetical LOC400043	400043	-3.4496	3.98E-09
A_32_P117354	LIMCH1	LIM and calponin homology domains 1	22998	-3.4095	2.80E-08
A_32_P177725	NA	NA	NA	-3.4040	3.84E-08
A_23_P62583	MEGF6	multiple EGF-like-domains 6	1953	-3.3801	4.06E-08
A_32_P4018	NA	NA	NA	-3.3724	5.18E-08
A_23_P398476	HOXC8	homeobox C8	3224	-3.3543	2.93E-06
A_24_P931443	GPR68	G protein-coupled receptor 68	8111	-3.3188	1.95E-09
A_23_P60166	DEPDC6	DEP domain containing 6	64798	-3.2931	1.15E-07
A_23_P73848	CYorf14	chromosome Y open reading frame 14	55410	-3.2745	1.77E-06
A_24_P389916	LRRC32	leucine rich repeat containing 32	2615	-3.2292	4.63E-08
A_23_P53126	LMO2	LIM domain only 2 (rhombotin-like 1)	4005	-3.2221	9.58E-10
A_23_P12363	ROR1	receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1	4919	-3.2211	8.57E-07
A_23_P390504	FOXC1	forkhead box C1	2296	-3.2176	2.24E-09
A_23_P86461	NA	NA	NA	-3.2148	7.66E-07
A_23_P304450	GATA6	GATA binding protein 6	2627	-3.2130	4.76E-07

A_24_P926960	MEGF6	multiple EGF-like-domains 6	1953	-3.1908	2.29E-08
A_24_P270728	NUPR1	nuclear protein 1	26471	-3.1822	5.22E-06
A_24_P125871	RIPK4	receptor-interacting serine-threonine kinase 4	54101	-3.1680	7.34E-05
A_23_P167159	SCRG1	scrapie responsive protein 1	11341	-3.1627	8.00E-09
A_23_P165778	MLPH	melanophilin	79083	-3.1093	8.82E-09
A_23_P156708	TNXB	tenascin XB	7148	-3.0982	1.57E-09
A_23_P138541	AKR1C3	aldo-keto reductase family 1, member C3 (3-alpha hydroxysteroid dehydrogenase, type II)	8644	-3.0952	1.58E-05
A_23_P61688	SLC12A7	solute carrier family 12 (potassium/chloride transporters), member 7	10723	-3.0920	1.48E-08
A_23_P116414	PLA2G16	phospholipase A2, group XVI	11145	-3.0825	1.70E-06
A_23_P127584	NNMT	nicotinamide N-methyltransferase	4837	-3.0785	5.99E-06
A_23_P90436	COMP	cartilage oligomeric matrix protein	1311	-3.0762	4.40E-06
A_23_P34345	VCAM1	vascular cell adhesion molecule 1	7412	-3.0753	1.44E-07
A_24_P329795	C10orf10	chromosome 10 open reading frame 10	11067	-3.0637	6.69E-07
A_23_P204286	MGP	matrix Gla protein	4256	-3.0604	5.82E-08
A_24_P90097	ADD3	adducin 3 (gamma)	120	-3.0477	1.38E-04
A_23_P159775	GABRE	gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, epsilon	2564	-3.0388	1.10E-05
A_24_P50228	C11orf87	chromosome 11 open reading frame 87	399947	-3.0259	1.95E-08
A_23_P399292	NA	NA	NA	-3.0006	4.77E-07
A_32_P108254	FAM20A	family with sequence similarity 20, member A	54757	-2.9990	5.57E-07
A_23_P256158	ADRA2C	adrenergic, alpha-2C-, receptor	152	-2.9965	2.24E-07
A_24_P382187	IGFBP4	insulin-like growth factor binding protein 4	3487	-2.9961	8.55E-05
A_24_P691826	NA	NA	NA	-2.9941	9.06E-06
A_23_P381261	ADCY4	adenylate cyclase 4	196883	-2.9938	2.47E-08
A_23_P311143	TPD52L1	tumor protein D52-like 1	7164	-2.9697	1.32E-07
A_23_P94230	LY96	lymphocyte antigen 96	23643	-2.9637	3.65E-08
A_24_P274111	CHI3L1	chitinase 3-like 1 (cartilage glycoprotein-39)	1116	-2.9614	3.11E-06
A_23_P399001	CXXC5	CXXC finger 5	51523	-2.9600	5.24E-08
A_23_P416395	STC2	stanniocalcin 2	8614	-2.9595	4.24E-06
A_23_P253982	HOXA4	homeobox A4	3201	-2.8967	1.25E-07
A_24_P254789	COL14A1	collagen, type XIV, alpha 1	7373	-2.8937	3.38E-06
A_23_P57709	PCOLCE2	procollagen C-endopeptidase enhancer 2	26577	-2.8911	1.85E-05
A_23_P433855	RGS4	regulator of G-protein signaling 4	5999	-2.8877	5.24E-08
A_24_P176079	WASF3	WAS protein family, member 3	10810	-2.8733	2.30E-05
A_23_P335920	RPS6KA2	ribosomal protein S6 kinase, 90kDa, polypeptide 2	6196	-2.8644	8.58E-08
A_24_P149124	C5orf13	chromosome 5 open reading frame 13	9315	-2.8587	1.99E-07
A_24_P406754	LOXL4	lysyl oxidase-like 4	84171	-2.8566	1.34E-07

A_23_P41854	CARD6	caspase recruitment domain family, member 6	84674	-2.8259	2.29E-07
A_32_P201261	C11orf87	chromosome 11 open reading frame 87	399947	-2.8256	9.52E-08
A_23_P87700	MFAP5	microfibrillar associated protein 5	8076	-2.8244	4.75E-07
A_23_P365685	LIMS3	LIM and senescent cell antigen-like domains 3	96626	-2.8145	1.32E-08
A_23_P114883	FMOD	fibromodulin	2331	-2.8144	1.27E-06
A_24_P77904	HOXA10	homeobox A10	3206	-2.8103	2.22E-08
A_23_P170233	CSTA	cystatin A (stefin A)	1475	-2.8094	5.18E-07
A_23_P14612	FGF7	fibroblast growth factor 7 (keratinocyte growth factor)	2252	-2.8085	5.73E-06
A_23_P167367	PITX2	paired-like homeodomain 2	5308	-2.8068	1.95E-08
A_23_P16523	GDF15	growth differentiation factor 15	9518	-2.8058	6.24E-08
A_24_P788227	FLJ39632	hypothetical LOC642477	642477	-2.7931	4.04E-10
A_23_P421423	TNFAIP2	tumor necrosis factor, alpha-induced protein 2	7127	-2.7668	1.05E-06
A_23_P17998	HES1	hairy and enhancer of split 1, (Drosophila)	3280	-2.7610	3.35E-07
A_23_P201808	PPAP2B	phosphatidic acid phosphatase type 2B	8613	-2.7566	8.00E-09
A_23_P86653	SRGN	serglycin	5552	-2.7355	8.75E-06
A_23_P415401	KLF9	Kruppel-like factor 9	687	-2.7302	8.84E-07
A_24_P163009	LOC151009	hypothetical LOC151009	151009	-2.7099	8.13E-08
A_23_P202435	ADD3	adducin 3 (gamma)	120	-2.7056	2.06E-05
A_23_P403445	CGREF1	cell growth regulator with EF-hand domain 1	10669	-2.7030	3.58E-08
A_32_P93584	NA	NA	NA	-2.7018	2.72E-07
A_23_P112634	C4orf34	chromosome 4 open reading frame 34	201895	-2.6968	7.20E-08
A_23_P218225	QPRT	quinolinate phosphoribosyltransferase	23475	-2.6941	9.29E-06
A_23_P50146	SIGLEC15	sialic acid binding Ig-like lectin 15	284266	-2.6838	3.53E-06
A_32_P11262	NA	NA	NA	-2.6774	4.64E-08
A_23_P211468	NA	NA	NA	-2.6728	4.04E-04
A_32_P231617	TM4SF1	transmembrane 4 L six family member 1	4071	-2.6699	8.02E-07
A_23_P423331	NTNG2	netrin G2	84628	-2.6563	2.20E-08
A_24_P828496	NA	NA	NA	-2.6490	9.52E-08
A_32_P151544	KRT18	keratin 18	3875	-2.6401	4.98E-07
A_24_P286114	SLC1A3	solute carrier family 1 (glial high affinity glutamate transporter), member 3	6507	-2.6384	3.80E-05
A_23_P141624	KRTAP1-1	keratin associated protein 1-1	81851	-2.6347	3.58E-07
A_23_P90626	CYTIP	cytohesin 1 interacting protein	9595	-2.6248	4.13E-06
A_32_P24832	OLFML3	olfactomedin-like 3	56944	-2.6014	5.15E-04
A_23_P435407	GPC4	glypican 4	2239	-2.6009	6.73E-08
A_23_P389897	NGFR	nerve growth factor receptor (TNFR superfamily, member 16)	4804	-2.5987	1.53E-08
A_24_P943894	SCUBE3	signal peptide, CUB domain, EGF-like 3	222663	-2.5987	6.34E-06

A_23_P71037	IL6	interleukin 6 (interferon, beta 2)	3569	-2.5973	4.50E-06
A_23_P202327	ADAM12	ADAM metallopeptidase domain 12	8038	-2.5952	2.39E-05
A_24_P610945	NA	NA	NA	-2.5945	2.89E-04
A_24_P605612	THBS2	thrombospondin 2	7058	-2.5936	6.29E-08
A_23_P7325	BST1	bone marrow stromal cell antigen 1	683	-2.5872	1.78E-07
A_23_P211207	ADARB1	adenosine deaminase, RNA-specific, B1 (RED1 homolog rat)	104	-2.5825	2.54E-06
A_23_P108842	DUSP2	dual specificity phosphatase 2	1844	-2.5570	1.90E-08
A_32_P78816	PSPH	phosphoserine phosphatase	5723	-2.5440	1.12E-05
A_23_P114740	CFH	complement factor H	3075	-2.5310	5.73E-06
A_32_P66881	TLR4	toll-like receptor 4	7099	-2.5298	6.72E-07
A_23_P133656	LAMA4	laminin, alpha 4	3910	-2.5024	5.91E-07
A_24_P275073	ADAMTS14	ADAM metallopeptidase with thrombospondin type 1 motif, 14	140766	-2.4970	2.63E-06
A_24_P48057	IRX5	iroquois homeobox 5	10265	-2.4942	3.98E-07
A_32_P205110	FOXC1	forkhead box C1	2296	-2.4858	7.32E-07
A_23_P216361	COL14A1	collagen, type XIV, alpha 1	7373	-2.4838	3.29E-05
A_23_P64873	DCN	decorin	1634	-2.4797	1.14E-05
A_24_P930062	CXXC5	CXXC finger 5	51523	-2.4757	2.44E-07
A_23_P122650	NA	NA	NA	-2.4734	1.88E-06
A_23_P3221	SQRDL	sulfide quinone reductase-like (yeast)	58472	-2.4692	2.09E-03
A_32_P7516	NA	NA	NA	-2.4640	1.94E-05
A_23_P28434	VAMP8	vesicle-associated membrane protein 8 (endobrevin)	8673	-2.4624	6.84E-08
A_23_P128084	ITGA7	integrin, alpha 7	3679	-2.4544	1.80E-07
A_24_P139152	NA	NA	NA	-2.4484	9.32E-03
A_23_P9779	IRX5	iroquois homeobox 5	10265	-2.4483	1.76E-06
A_24_P348861	TTY15	testis-specific transcript, Y-linked 15	64595	-2.4358	1.02E-05
A_23_P7882	SLC22A23	solute carrier family 22, member 23	63027	-2.4313	1.74E-07
A_23_P75362	NA	NA	NA	-2.4298	2.72E-05
A_23_P215459	ELN	elastin	2006	-2.4295	2.88E-05
A_23_P106405	NDN	neccin homolog (mouse)	4692	-2.4266	2.35E-06
A_23_P349966	TMEM130	transmembrane protein 130	222865	-2.4153	2.71E-07
A_24_P416370	HOXB4	homeobox B4	3214	-2.4106	1.11E-05
A_23_P72157	MFSD7	major facilitator superfamily domain containing 7	84179	-2.3964	6.28E-07
A_24_P298224	NAP5	Nck-associated protein 5	344148	-2.3949	3.83E-06
A_23_P344719	SYNJ2	synaptojanin 2	8871	-2.3906	3.80E-03
A_23_P372234	CA12	carbonic anhydrase XII	771	-2.3887	1.04E-03
A_23_P310956	COL6A2	collagen, type VI, alpha 2	1292	-2.3760	3.78E-06

A_23_P259207	THNSL2	threonine synthase-like 2 (<i>S. cerevisiae</i>)	55258	-2.3700	3.38E-08
A_23_P146554	PTGDS	prostaglandin D2 synthase 21kDa (brain)	5730	-2.3688	6.22E-07
A_23_P48717	NPC2	Niemann-Pick disease, type C2	10577	-2.3659	4.24E-06
A_24_P237511	EIF1AY	eukaryotic translation initiation factor 1A, Y-linked	9086	-2.3600	1.56E-06
A_23_P211233	COL6A2	collagen, type VI, alpha 2	1292	-2.3582	1.64E-05
A_24_P892612	LOC10012816 4	hypothetical LOC100128164	1001281 64	-2.3537	2.04E-05
A_23_P399255	RNF182	ring finger protein 182	221687	-2.3486	6.40E-06
A_24_P12573	CCL26	chemokine (C-C motif) ligand 26	10344	-2.3423	5.19E-06
A_23_P156445	DDX43	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 43	55510	-2.3377	1.92E-04
A_23_P363316	HOXB5	homeobox B5	3215	-2.3271	5.14E-05
A_24_P218805	HOXC10	homeobox C10	3226	-2.3200	2.13E-06
A_24_P109661	NA	NA	NA	-2.3125	4.73E-07
A_23_P36546	HOXC10	homeobox C10	3226	-2.3097	2.73E-03
A_23_P55616	NA	NA	NA	-2.3082	1.01E-06
A_32_P85999	CDH13	cadherin 13, H-cadherin (heart)	1012	-2.3018	6.01E-06
A_24_P403417	PTGES	prostaglandin E synthase	9536	-2.2977	3.09E-05
A_23_P393034	HAS3	hyaluronan synthase 3	3038	-2.2959	1.36E-05
A_23_P8452	LFNG	LFNG O-fucosylpeptide 3-beta-N-acetylglucosaminyltransferase	3955	-2.2958	5.30E-07
A_23_P216167	PSD3	pleckstrin and Sec7 domain containing 3	23362	-2.2892	3.12E-06
A_23_P368028	TP53I11	tumor protein p53 inducible protein 11	9537	-2.2765	4.73E-07
A_23_P421011	KAZALD1	Kazal-type serine peptidase inhibitor domain 1	81621	-2.2701	5.87E-07
A_32_P37867	KIAA1644	KIAA1644	85352	-2.2666	4.13E-06
A_32_P59308	NA	NA	NA	-2.2604	5.12E-06
A_24_P354689	SPOCK1	sparc/osteonectin, cwcv and kazal-like domains proteoglycan (testican) 1	6695	-2.2587	6.49E-06
A_23_P414273	MST150	MSTP150	85027	-2.2576	6.45E-07
A_23_P68031	STAT4	signal transducer and activator of transcription 4	6775	-2.2494	4.77E-07
A_32_P49728	NA	NA	NA	-2.2451	3.09E-05
A_23_P207911	TRPV2	transient receptor potential cation channel, sub-family V, member 2	51393	-2.2423	3.51E-06
A_24_P643776	NA	NA	NA	-2.2333	2.58E-06
A_24_P128001	ZNF395	zinc finger protein 395	55893	-2.2330	6.17E-04
A_23_P121795	SORBS2	sorbin and SH3 domain containing 2	8470	-2.2309	4.80E-05
A_32_P101031	LYPD1	LY6/PLAUR domain containing 1	116372	-2.2305	3.96E-02
A_23_P422144	FAM43A	family with sequence similarity 43, member A	131583	-2.2305	1.11E-06
A_23_P69030	COL8A1	collagen, type VIII, alpha 1	1295	-2.2286	7.92E-04

A_24_P563966	NA	NA	NA	-2.2282	1.38E-04
A_23_P7582	TCF7	transcription factor 7 (T-cell specific, HMG-box)	6932	-2.2240	4.15E-08
A_23_P200203	ECHDC2	enoyl Coenzyme A hydratase domain containing 2	55268	-2.2185	2.29E-04
A_23_P152655	ICAM2	intercellular adhesion molecule 2	3384	-2.2169	3.84E-08
A_23_P6771	LMCD1	LIM and cysteine-rich domains 1	29995	-2.2168	7.66E-07
A_24_P912136	NA	NA	NA	-2.2163	4.77E-07
A_23_P105461	CMKLR1	chemokine-like receptor 1	1240	-2.2078	1.79E-04
A_23_P148737	MYBPH	myosin binding protein H	4608	-2.2071	1.93E-05
A_24_P48204	SECTM1	secreted and transmembrane 1	6398	-2.2060	6.46E-05
A_23_P17095	TFPI	tissue factor pathway inhibitor (lipoprotein-associated coagulation inhibitor)	7035	-2.1957	5.89E-03
A_23_P219197	RGS3	regulator of G-protein signaling 3	5998	-2.1954	3.27E-06
A_23_P83328	ENG	endoglin	2022	-2.1942	2.31E-03
A_23_P329573	ITGB2	integrin, beta 2 (complement component 3 receptor 3 and 4 subunit)	3689	-2.1921	2.45E-07
A_23_P217698	SHOX	short stature homeobox	6473	-2.1853	3.77E-05
A_23_P137035	PIR	pirin (iron-binding nuclear protein)	8544	-2.1773	8.62E-06
A_32_P1166	NA	NA	NA	-2.1659	1.57E-06
A_23_P150281	TP53I11	tumor protein p53 inducible protein 11	9537	-2.1609	1.62E-07
A_23_P64743	STK38L	serine/threonine kinase 38 like	23012	-2.1586	1.57E-05
A_23_P391396	EBF3	early B-cell factor 3	253738	-2.1550	2.80E-05
A_23_P304489	FAM19A5	family with sequence similarity 19 (chemokine (C-C motif)-like), member A5	25817	-2.1509	4.91E-08
A_23_P112798	CRIP2	cysteine-rich protein 2	1397	-2.1345	1.79E-06
A_24_P206776	CRYAB	crystallin, alpha B	1410	-2.1316	4.50E-05
A_23_P88626	ANPEP	alanyl (membrane) aminopeptidase	290	-2.1220	2.35E-05
A_23_P211762	NA	NA	NA	-2.1216	1.94E-02
A_23_P417918	PENK	proenkephalin	5179	-2.1184	5.18E-03
A_23_P27734	NPAS1	neuronal PAS domain protein 1	4861	-2.1132	2.59E-07
A_23_P52336	UNC5B	unc-5 homolog B (C. elegans)	219699	-2.1073	5.26E-03
A_23_P31810	CEBPD	CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP), delta	1052	-2.1012	2.01E-05
A_23_P19142	KCNMB1	potassium large conductance calcium-activated channel, subfamily M, beta member 1	3779	-2.0977	1.13E-04
A_23_P154605	SULF2	sulfatase 2	55959	-2.0901	1.63E-05
A_24_P799048	NA	NA	NA	-2.0898	1.98E-05
A_23_P52986	VWCE	von Willebrand factor C and EGF domains	220001	-2.0883	1.39E-05
A_23_P108427	NA	NA	NA	-2.0844	2.16E-05
A_32_P220463	NA	NA	NA	-2.0760	3.39E-05
A_23_P1602	CDC42EP2	CDC42 effector protein (Rho GTPase binding) 2	10435	-2.0748	4.78E-07

A_23_P374315	C13orf31	chromosome 13 open reading frame 31	144811	-2.0745	4.53E-04
A_23_P56197	CRLF1	cytokine receptor-like factor 1	9244	-2.0727	1.01E-03
A_23_P23155	AJAP1	adherens junctions associated protein 1	55966	-2.0673	5.91E-07
A_23_P3911	PLXDC1	plexin domain containing 1	57125	-2.0672	3.29E-04
A_23_P15876	ALPK2	alpha-kinase 2	115701	-2.0638	6.07E-06
A_23_P339818	ARRDC4	arrestin domain containing 4	91947	-2.0613	1.39E-04
A_24_P746314	NA	NA	NA	-2.0607	1.97E-05
A_23_P35414	PPP1R3C	protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 3C	5507	-2.0595	2.24E-05
A_23_P111981	LYNX1	Ly6/neurotoxin 1	66004	-2.0550	1.56E-06
A_23_P201837	MR1	major histocompatibility complex, class I-related	3140	-2.0497	1.92E-06
A_24_P938293	HES1	hairy and enhancer of split 1, (Drosophila)	3280	-2.0483	7.19E-04
A_23_P252145	C1GALT1	core 1 synthase, glycoprotein-N-acetylgalactosamine 3-beta-galactosyltransferase, 1	56913	-2.0478	5.60E-05
A_23_P255104	LHFPL2	lipoma HMGIC fusion partner-like 2	10184	-2.0468	2.68E-08
A_23_P119353	RASIP1	Ras interacting protein 1	54922	-2.0468	3.51E-03
A_23_P76731	RAGE	renal tumor antigen	5891	-2.0377	1.98E-07
A_32_P42574	C1orf198	chromosome 1 open reading frame 198	84886	-2.0294	1.81E-05
A_24_P49260	SPTLC3	serine palmitoyltransferase, long chain base subunit 3	55304	-2.0280	5.60E-06
A_23_P251841	NRXN3	neurexin 3	9369	-2.0266	2.35E-05
A_23_P154875	BACE2	beta-site APP-cleaving enzyme 2	25825	-2.0259	1.04E-05
A_23_P121441	NLGN4Y	neuroligin 4, Y-linked	22829	-2.0208	4.39E-05
A_23_P208991	PALM	paralemmin	5064	-2.0163	5.87E-07
A_23_P38167	GPRC5C	G protein-coupled receptor, family C, group 5, member C	55890	-2.0125	2.04E-07
A_24_P218151	CPA4	carboxypeptidase A4	51200	-2.0116	3.37E-06
A_23_P26945	NAGLU	N-acetylglucosaminidase, alpha-	4669	-2.0070	1.54E-06
A_24_P330518	CA12	carbonic anhydrase XII	771	-2.0061	3.47E-02
A_23_P309619	LOC10013100 4	hypothetical protein LOC100131004	1001310 04	-2.0005	2.97E-07

Tabelle 17: Die 50 höchst signifikant unterschiedlich exprimierten Gene in Stro1^{+ZK} und Stro1^{+BK}. Dargestellt sind die Gene entsprechend den 50 niedrigsten FDR- Werten und eines $|\logFC| > 2$.

AgilentID	Symbol	Name	GeneID	logFC ZK-BK	FDR
A_23_P324384	RPS4Y2	ribosomal protein S4, Y-linked 2	140032	-8.7254	2.35E-14
A_23_P259314	RPS4Y1	ribosomal protein S4, Y-linked 1	6192	-8.4651	2.38E-11
A_23_P119943	IGFBP2	insulin-like growth factor binding protein 2, 36kDa	3485	-6.4806	1.71E-13
A_23_P137665	CHI3L1	chitinase 3-like 1 (cartilage glycoprotein-39)	1116	-6.4715	2.96E-11
A_23_P307310	ACAN	aggrecan	176	-6.4296	1.36E-10
A_23_P25150	HOXC9	homeobox C9	3225	-6.1484	1.07E-11
A_23_P209625	CYP1B1	cytochrome P450, family 1, subfamily B, polypeptide 1	1545	-6.1211	1.49E-09
A_32_P200697	FAM101A	family with sequence similarity 101, member A	144347	-6.0943	4.02E-10
A_23_P156970	MEST	mesoderm specific transcript homolog (mouse)	4232	-5.4930	4.64E-11
A_23_P218928	C4orf18	chromosome 4 open reading frame 18	51313	-5.4836	4.25E-11
A_24_P766716	CMKLR1	chemokine-like receptor 1	1240	-5.4220	4.04E-10
A_23_P202269	ANK3	ankyrin 3, node of Ranvier (ankyrin G)	288	-5.0805	4.23E-11
A_23_P217797	DDX3Y	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 3, Y-linked	8653	-4.8566	2.05E-10
A_23_P69497	CLEC3B	C-type lectin domain family 3, member B	7123	-4.7588	1.06E-09
A_23_P3312	ISLR	immunoglobulin superfamily containing leucine-rich repeat	3671	-4.6566	2.38E-11
A_23_P200737	RGS4	regulator of G-protein signaling 4	5999	-4.6146	8.36E-11
A_24_P892472	EMX2OS	EMX2 opposite strand (non-protein coding)	196047	-4.5698	7.54E-11
A_24_P399220	HOXB3	homeobox B3	3213	-4.4917	1.63E-09
A_23_P66682	HOXB6	homeobox B6	3216	-4.4624	1.19E-10
A_23_P500998	HOXA9	homeobox A9	3205	-4.4367	2.24E-09
A_32_P161855	KIAA119 9	KIAA1199	57214	-4.4253	2.88E-10
A_23_P66798	KRT19	keratin 19	3880	-4.2479	9.88E-11
A_32_P387648	FLG	filaggrin	2312	-4.1756	9.13E-10
A_23_P206022	ITGA11	integrin, alpha 11	22801	-4.1066	1.63E-09
A_24_P34199	FLG	filaggrin	2312	-3.9676	5.83E-10
A_23_P306105	GALNT1	UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 1 (GalNAc-T1)	2589	-3.9119	7.95E-10
A_23_P205959	ALDH1A 3	aldehyde dehydrogenase 1 family, member A3	220	-3.7514	8.45E-10
A_23_P40574	CRYBB2	crystallin, beta B2	1415	-3.6743	8.01E-11

A_23_P406025	PRUNE2	prune homolog 2 (Drosophila)	158471	-3.6488	4.43E-11
A_23_P44264	EMX2	empty spiracles homeobox 2	2018	-3.6403	2.05E-10
A_23_P153745	IFI30	interferon, gamma-inducible protein 30	10437	-3.5605	2.58E-10
A_24_P652609	RP11-138L21.1	similar to cell recognition molecule CASPR3	389722	-3.5322	6.23E-10
A_24_P288890	FAM101A	family with sequence similarity 101, member A	144347	-3.4886	2.88E-10
A_24_P931443	GPR68	G protein-coupled receptor 68	8111	-3.3188	1.95E-09
A_23_P53126	LMO2	LIM domain only 2 (rhombotin-like 1)	4005	-3.2221	9.58E-10
A_23_P390504	FOXC1	forkhead box C1	2296	-3.2176	2.24E-09
A_23_P156708	TNXB	tenascin XB	7148	-3.0982	1.57E-09
A_24_P788227	FLJ39632	hypothetical LOC642477	642477	-2.7931	4.04E-10
A_23_P315815	NRG1	neuregulin 1	3084	2.5441	1.62E-09
A_23_P118254	FOXF1	forkhead box F1	2294	3.6713	7.54E-11
A_23_P79482	CHN1	chimerin (chimaerin) 1	1123	3.8634	1.75E-09
A_23_P154566	TOX2	TOX high mobility group box family member 2	84969	3.9195	2.24E-11
A_23_P161698	MMP3	matrix metalloproteinase 3 (stromelysin 1, progelatinase)	4314	3.9550	1.36E-10
A_23_P145054	FAM162B	family with sequence similarity 162, member B	221303	4.3129	1.50E-09
A_23_P337262	APCDD1	adenomatosis polyposis coli down-regulated 1	147495	4.3571	2.56E-10
A_23_P406385	FBXL16	F-box and leucine-rich repeat protein 16	146330	4.5165	4.04E-10
A_23_P67847	GALNT14	UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 14 (GalNAc-T14)	79623	4.7422	3.48E-11
A_23_P39955	ACTG2	actin, gamma 2, smooth muscle, enteric	72	5.0083	1.07E-11
A_24_P664891	COX6A1	cytochrome c oxidase subunit VIa polypeptide 1	1337	5.5930	3.00E-10

Tabelle 18: Die wichtigsten Hox-Gene, die an der Morphogenese von Körperstrukturen beteiligt sind und in den $Stro1^{+ZK}$ und $Stro1^{+BK}$ exprimiert sind. Die Gene sind absteigend nach logFC sortiert. Signifikante Unterschiede bestehen bei einer $FDR \leq 5\%$ und $|\logFC| > 0,5$.

AgilentID	Symbol	Name	GeneID	logFC ZK-BK	FDR
A_23_P25150	HOXC9	homeobox C9	3225	-6.1484	1.07E-11
A_23_P70968	HOXA7	homeobox A7	3204	-4.5540	2.20E-08
A_24_P399220	HOXB3	homeobox B3	3213	-4.4917	1.63E-09
A_24_P124558	HOXC8	homeobox C8	3224	-4.4718	2.84E-08
A_23_P500998	HOXA9	homeobox A9	3205	-4.4367	2.24E-09
A_23_P107283	HOXB2	homeobox B2	3212	-4.3741	2.18E-07
A_23_P398476	HOXC8	homeobox C8	3224	-3.3543	2.93E-06

A_23_P167367	PITX2	paired-like homeodomain 2	5308	-2.8068	1.95E-08
A_24_P416370	HOXB4	homeobox B4	3214	-2.4106	1.11E-05
A_23_P36546	HOXC10	homeobox C10	3226	-2.3097	2.73E-03
A_23_P217698	SHOX	short stature homeobox	6473	-2.1853	3.77E-05
A_23_P55281	HOXB7	homeobox B7	3217	-1.8674	1.10E-06
A_24_P319736	MEIS1	Meis homeobox 1	4211	-1.7987	7.47E-06
A_23_P210164	HOXD8	homeobox D8	3234	-1.3734	8.54E-04
A_23_P323180	HOXD3	homeobox D3	3232	-1.3546	4.54E-04
A_23_P78061	LHX1	LIM homeobox 1	3975	-1.3467	5.60E-03
A_23_P28120	SIX2	SIX homeobox 2	10736	-1.2063	7.19E-05
A_24_P33077	HOXB2	homeobox B2	3212	-1.1953	4.12E-03
A_23_P56404	EN1	engrailed homeobox 1	2019	-0.9334	2.21E-03
A_23_P316511	HOXB3	homeobox B3	3213	-0.9196	9.78E-03
A_23_P253375	CUX1	cut-like homeobox 1	1523	-0.8383	1.53E-02
A_23_P2344	HOXC6	homeobox C6	3223	-0.7828	9.56E-01
A_24_P296587	DLX3	distal-less homeobox 3	1747	-0.7639	1.00E+00
A_23_P76654	CDX2	caudal type homeobox 2	1045	-0.5858	4.02E-01
A_23_P22761	SHOX	short stature homeobox	6473	-0.5167	1.00E+00
A_23_P124384	SHOX2	short stature homeobox 2	6474	-0.4966	8.50E-01
A_23_P79458	LBX2	ladybird homeobox 2	85474	-0.4658	1.00E+00
A_23_P131428	VAX2	ventral anterior homeobox 2	25806	-0.4461	2.82E-01
A_23_P429383	HOXD9	homeobox D9	3235	-0.4351	4.19E-01
A_32_P98914	MEIS1	Meis homeobox 1	4211	-0.4093	4.58E-01
A_23_P134433	EN2	engrailed homeobox 2	2020	-0.3534	1.00E+00
A_23_P59138	POU5F1	POU class 5 homeobox 1	5460	-0.2800	1.00E+00
A_23_P49810	HOXB7	homeobox B7	3217	-0.2753	1.00E+00
A_23_P308552	DLX3	distal-less homeobox 3	1747	-0.2595	1.00E+00
A_23_P340271	LMX1A	LIM homeobox transcription factor 1, alpha	4009	-0.1812	1.00E+00
A_23_P27013	HOXB9	homeobox B9	3219	-0.1776	1.00E+00
A_23_P121106	HESX1	HESX homeobox 1	8820	-0.1609	1.00E+00
A_24_P227065	PITX3	paired-like homeodomain 3	5309	-0.1585	1.00E+00
A_23_P58642	PITX1	paired-like homeodomain 1	5307	-0.1560	1.00E+00
A_23_P58788	CDX1	caudal type homeobox 1	1044	-0.1502	1.00E+00
A_24_P300021	SHOX2	short stature homeobox 2	6474	-0.1196	1.00E+00
A_23_P306223	ARX	aristaless related homeobox	170302	-0.0988	1.00E+00
A_23_P83798	ALX1	ALX homeobox 1	8092	-0.0598	1.00E+00
A_23_P86493	LBX1	ladybird homeobox 1	10660	-0.0342	1.00E+00

A_23_P161792	ALX4	ALX homeobox 4	60529	0.0066	1.00E+00
A_23_P157545	NKX3-1	NK3 homeobox 1	4824	0.0563	1.00E+00
A_24_P383640	POU5F1P3	POU class 5 homeobox 1 pseudogene 3	642559	0.0602	1.00E+00
A_32_P204205	SIX4	SIX homeobox 4	51804	0.0649	1.00E+00
A_23_P326885	SIX4	SIX homeobox 4	51804	0.1633	1.00E+00
A_32_P132563	POU5F1	POU class 5 homeobox 1	5460	0.2568	1.00E+00
A_23_P135848	PROP1	PROP paired-like homeobox 1	5626	0.3546	1.00E+00
A_24_P220454	CUX1	cut-like homeobox 1	1523	0.4397	1.00E+00
A_24_P144601	POU5F1	POU class 5 homeobox 1	5460	0.4596	1.00E+00
A_23_P36266	PDHX	pyruvate dehydrogenase complex, component X	8050	0.7585	3.65E-02
A_23_P403466	DLX1	distal-less homeobox 1	1745	0.8123	3.25E-02
A_23_P318262	DLX5	distal-less homeobox 5	1749	0.8141	4.49E-01
A_24_P132006	MSX2	msh homeobox 2	4488	1.0143	4.54E-03
A_23_P28595	DLX2	distal-less homeobox 2	1746	1.1143	6.63E-04
A_32_P169179	MSX2P1	msh homeobox 2 pseudogene 1	55545	1.1823	1.57E-02
A_24_P45980	DLX2	distal-less homeobox 2	1746	1.3844	1.47E-05
A_23_P47034	HHEX	hematopoietically expressed homeobox	3087	1.3910	4.27E-04
A_23_P28598	DLX2	distal-less homeobox 2	1746	1.4414	2.11E-05
A_23_P76914	SIX1	SIX homeobox 1	6495	2.3715	4.30E-06
A_32_P142818	DLX1	distal-less homeobox 1	1745	2.4551	3.84E-08
A_24_P345837	MSX1	msh homeobox 1	4487	2.5959	2.15E-06
A_23_P75002	MKX	mohawk homeobox	283078	3.7522	8.74E-07
A_23_P110430	MSX1	msh homeobox 1	4487	3.9312	8.03E-09
A_24_P326491	MKX	mohawk homeobox	283078	4.1111	1.11E-07
A_23_P32279	BARX1	BARX homeobox 1	56033	4.1262	8.00E-09

Tabelle 19: Darstellung der Gene, die an der *inhibition of matrix metalloproteases* beteiligt sind und sich in Stro1^{+ZK} und Stro1^{+BK} in ihrer Genexpression signifikant unterscheiden. Die Gene sind aufsteigend nach logFC sortiert.

AgilentID	Symbol	Name	GeneID	logFC ZK-BK	FDR
A_23_P62021	THBS2	thrombospondin 2	7058	-3.4588	2.46E-08
A_23_P202327	ADAM12	ADAM metallopeptidase domain 12	8038	-2.5952	2.39E-05
A_24_P605612	THBS2	thrombospondin 2	7058	-2.5936	6.29E-08
A_23_P16944	SDC1	syndecan 1	6382	2.0763	3.29E-04
A_23_P161698	MMP3	matrix metallopeptidase 3 (stromelysin 1, progelatinase)	4314	3.9550	1.36E-10

Tabelle 20: Darstellung der Gene, die am *integrin signaling* beteiligt sind und sich in Stro1^{+ZK} und Stro1^{+BK} in ihrer Genexpression signifikant unterscheiden. Die Gene sind aufsteigend nach logFC sortiert.

AgilentID	Symbol	Name	GeneID	logFC ZK-BK	FDR
A_23_P206022	ITGA11	integrin, alpha 11	22801	-4.1066	1.63E-09
A_23_P128084	ITGA7	integrin, alpha 7	3679	-2.4544	1.80E-07
A_23_P329573	ITGB2	integrin, beta 2 (complement component 3 receptor 3 and 4 subunit)	3689	-2.1921	2.45E-07
A_23_P142849	RND3	Rho family GTPase 3	390	2.1955	4.98E-08
A_32_P208076	ITGA2	integrin, alpha 2 (CD49B, alpha 2 subunit of VLA-2 receptor)	3673	2.2154	8.09E-06
A_23_P210176	ITGA6	integrin, alpha 6	3655	2.4769	4.29E-06
A_23_P39955	ACTG2	actin, gamma 2, smooth muscle, enteric	72	5.0083	1.07E-11

Tabelle 21: Darstellung der Gene, die am *notch signaling* beteiligt sind und sich in Stro1^{+ZK} und Stro1^{+BK} in ihrer Genexpression signifikant unterscheiden. Die Gene sind aufsteigend nach logFC sortiert.

AgilentID	Symbol	Name	GeneID	logFC ZK-BK	FDR
A_23_P17998	HES1	hairy and enhancer of split 1, (Drosophila)	3280	-2.7610	3.35E-07
A_23_P8452	LFNG	LFNG O-fucosylpeptide 3-beta-N-acetylglucosaminyltransferase	3955	-2.2958	5.30E-07
A_24_P938293	HES1	hairy and enhancer of split 1, (Drosophila)	3280	-2.0483	7.19E-04

Tabelle 22: Darstellung der Gene, die am *IL-17 signaling* beteiligt sind und sich in Stro1^{+ZK} und Stro1^{+BK} in ihrer Genexpression signifikant unterscheiden. Die Gene sind aufsteigend nach logFC sortiert.

AgilentID	Symbol	Name	GeneID	logFC ZK-BK	FDR
A_23_P89431	CCL2	chemokine (C-C motif) ligand 2	6347	-3.8174	7.76E-09
A_23_P71037	IL6	interleukin 6 (interferon, beta 2)	3569	-2.5973	4.50E-06
A_23_P7144	CXCL1	chemokine (C-X-C motif) ligand 1 (melanoma growth stimulating activity, alpha)	2919	2.1093	6.63E-08
A_23_P161698	MMP3	matrix metalloproteinase 3 (stromelysin 1, progelatinase)	4314	3.9550	1.36E-10

Tabelle 23: Darstellung der Gene, die am *BMP signaling pathway* beteiligt sind und sich in Stro1^{+ZK} und Stro1^{+BK} in ihrer Genexpression signifikant unterscheiden. Die Gene sind aufsteigend nach logFC sortiert.

AgilentID	Symbol	Name	GeneID	logFC ZK-BK	FDR
A_23_P25150	HOXC9	homeobox C9	3225	-6.1484	1.07E-11
A_23_P167367	PITX2	paired-like homeodomain 2	5308	-2.8068	1.95E-08
A_23_P432947	GREM1	gremlin 1, cysteine knot superfamily, homolog (Xenopus laevis)	26585	2.4881	2.71E-04

Tabelle 24: Darstellung der Gene, die am *TGF-β signaling* beteiligt sind und sich in Stro1^{+ZK} und Stro1^{+BK} in ihrer Genexpression signifikant unterscheiden. Die Gene sind aufsteigend nach logFC sortiert.

AgilentID	Symbol	Name	GeneID	logFC ZK-BK	FDR
A_23_P25150	HOXC9	homeobox C9	3225	-6.1484	1.07E-11
A_23_P167367	PITX2	paired-like homeodomain 2	5308	-2.8068	1.95E-08
A_24_P158089	SERPINE1	serpin peptidase inhibitor, clade E (nexin, plasminogen activator inhibitor type 1), member 1	5054	2.4935	3.72E-05

Tabelle 25: Übersicht der exprimierten Gene in Stro1^{+ZK} und Stro1^{+BK}, die dem Term *bone mineralization* zuzuordnen sind.

AgilentID	Symbol	Name	GeneID	logFC ZK-BK	FDR
A_23_P100196	USP10	ubiquitin specific peptidase 10	9100	1.0721	1.77E-03
A_23_P100127	CASC5	cancer susceptibility candidate 5	57082	1.1342	1.47E-02
A_23_P100011	AP3S2	adaptor-related protein complex 3, sigma 2 subunit	10239	0.3104	1.00E+00
A_23_P100189	PRM1	protamine 1	5619	0.1142	1.00E+00
A_23_P100074	AVEN	apoptosis, caspase activation inhibitor	57099	-0.0154	1.00E+00
A_23_P100133	ATMIN	ATM interactor	23300	-0.3005	1.00E+00
A_23_P100141	UNKL	unkempt homolog (Drosophila)-like	64718	-0.1705	1.00E+00
A_23_P100092	ZSCAN29	zinc finger and SCAN domain containing 29	146050	0.2651	1.00E+00
A_23_P100156	TMEM127	transmembrane protein 127	55654	0.1968	1.00E+00
A_23_P100001	FAM174B	family with sequence similarity 174, member B	400451	0.0294	1.00E+00
A_23_P100103	VPS39	vacuolar protein sorting 39 homolog (S. cerevisiae)	23339	-0.0724	1.00E+00
A_23_P100111	CHP	calcium binding protein P22	11261	0.1661	1.00E+00

Tabelle 26: Übersicht der exprimierten Gene in $Stro1^{+ZK}$ und $Stro1^{+BK}$, die dem Term *calcium ion binding and homeostasis* zuzuordnen sind.

AgilentID	Symbol	Name	GeneID	logFC ZK-BK	FDR
A_23_P100196	USP10	ubiquitin specific peptidase 10	9100	1.0721	1.77E-03
A_23_P100127	CASC5	cancer susceptibility candidate 5	57082	1.1342	1.47E-02
A_23_P100315	DECR2	2,4-dienoyl CoA reductase 2, peroxisomal	26063	-1.5032	2.98E-02
A_23_P100156	TMEM127	transmembrane protein 127	55654	0.1968	1.00E+00
A_23_P100326	C16orf35	chromosome 16 open reading frame 35	8131	0.4080	1.00E+00
A_23_P100103	VPS39	vacuolar protein sorting 39 homolog (S. cerevisiae)	23339	-0.0724	1.00E+00
A_23_P100220	RBM35B	RNA binding motif protein 35B	80004	-0.0908	1.00E+00
A_23_P100141	UNKL	unkempt homolog (Drosophila)-like	64718	-0.1705	1.00E+00
A_23_P100263	CMIP	c-Maf-inducing protein	80790	-0.4657	1.00E+00
A_23_P100292	ZNF598	zinc finger protein 598	90850	0.3781	1.00E+00
A_23_P100011	AP3S2	adaptor-related protein complex 3, sigma 2 subunit	10239	0.3104	1.00E+00
A_23_P100074	AVEN	apoptosis, caspase activation inhibitor	57099	-0.0154	1.00E+00
A_23_P100189	PRM1	protamine 1	5619	0.1142	1.00E+00
A_23_P100203	HSBP1	heat shock factor binding protein 1	3281	0.2794	1.00E+00
A_23_P100001	FAM174B	family with sequence similarity 174, member B	400451	0.0294	1.00E+00
A_23_P100092	ZSCAN29	zinc finger and SCAN domain containing 29	146050	0.2651	1.00E+00
A_23_P100133	ATMIN	ATM interactor	23300	-0.3005	1.00E+00
A_23_P100111	CHP	calcium binding protein P22	11261	0.1661	1.00E+00

Tabelle 27: Übersicht der exprimierten Gene in $Stro1^{+ZK}$ und $Stro1^{+BK}$, die dem Term *cartilage condensation* zuzuordnen sind.

AgilentID	Symbol	Name	GeneID	logFC ZK-BK	FDR
A_23_P100127	CASC5	cancer susceptibility candidate 5	57082	1.1342	1.47E-02
A_23_P100074	AVEN	apoptosis, caspase activation inhibitor	57099	-0.0154	1.00E+00
A_23_P100092	ZSCAN29	zinc finger and SCAN domain containing 29	146050	0.2651	1.00E+00
A_23_P100103	VPS39	vacuolar protein sorting 39 homolog (S. cerevisiae)	23339	-0.0724	1.00E+00
A_23_P100111	CHP	calcium binding protein P22	11261	0.1661	1.00E+00
A_23_P100001	FAM174B	family with sequence similarity 174, member B	400451	0.0294	1.00E+00
A_23_P100011	AP3S2	adaptor-related protein complex 3, sigma 2 subunit	10239	0.3104	1.00E+00

Tabelle 28: Übersicht der exprimierten Gene in Stro1^{+ZK} und Stro1^{+BK}, die dem Term *cell proliferation* zuzuordnen sind.

AgilentID	Symbol	Name	GeneID	logFC ZK-BK	FDR
A_23_P100344	ORC6L	origin recognition complex, subunit 6 like (yeast)	23594	1.6502	7.56E-05
A_23_P100355	PPP4C	protein phosphatase 4 (formerly X), catalytic subunit	5531	1.2464	1.53E-03
A_23_P100196	USP10	ubiquitin specific peptidase 10	9100	1.0721	1.77E-03
A_23_P100486	VKORC1	vitamin K epoxide reductase complex, subunit 1	79001	-1.0385	5.02E-03
A_23_P100127	CASC5	cancer susceptibility candidate 5	57082	1.1342	1.47E-02
A_23_P100315	DECR2	2,4-dienoyl CoA reductase 2, peroxisomal	26063	-1.5032	2.98E-02
A_23_P100517	TMEM17 0A	transmembrane protein 170A	124491	0.7575	4.10E-02
A_23_P100392	TCEB2	transcription elongation factor B (SIII), polypeptide 2 (18kDa, elongin B)	6923	0.5897	3.79E-01
A_23_P100420	ZCCHC14	zinc finger, CCHC domain containing 14	23174	0.4066	6.32E-01
A_23_P100111	CHP	calcium binding protein P22	11261	0.1661	1.00E+00
A_23_P100455	MTHFSD	methenyltetrahydrofolate synthetase domain containing	64779	-0.2887	1.00E+00
A_23_P100092	ZSCAN29	zinc finger and SCAN domain containing 29	146050	0.2651	1.00E+00
A_23_P100156	TMEM12 7	transmembrane protein 127	55654	0.1968	1.00E+00
A_23_P100413	EXOSC6	exosome component 6	118460	0.0864	1.00E+00
A_23_P100141	UNKL	unkempt homolog (Drosophila)-like	64718	-0.1705	1.00E+00
A_23_P100011	AP3S2	adaptor-related protein complex 3, sigma 2 subunit	10239	0.3104	1.00E+00
A_23_P100189	PRM1	protamine 1	5619	0.1142	1.00E+00
A_23_P100441	NIP30	NEFA-interacting nuclear protein NIP30	80011	-0.3137	1.00E+00
A_23_P100478	MYST1	MYST histone acetyltransferase 1	84148	0.1537	1.00E+00
A_23_P100074	AVEN	apoptosis, caspase activation inhibitor	57099	-0.0154	1.00E+00
A_23_P100263	CMIP	c-Maf-inducing protein	80790	-0.4657	1.00E+00
A_23_P100001	FAM174B	family with sequence similarity 174, member B	400451	0.0294	1.00E+00
A_23_P100220	RBM35B	RNA binding motif protein 35B	80004	-0.0908	1.00E+00
A_23_P100292	ZNF598	zinc finger protein 598	90850	0.3781	1.00E+00
A_23_P100501	HMOX2	heme oxygenase (decycling) 2	3163	-0.1899	1.00E+00
A_23_P100469	TXNL4B	thioredoxin-like 4B	54957	0.2692	1.00E+00
A_23_P100133	ATMIN	ATM interactor	23300	-0.3005	1.00E+00
A_23_P100203	HSBP1	heat shock factor binding protein 1	3281	0.2794	1.00E+00
A_23_P100386	IL34	interleukin 34	146433	0.0829	1.00E+00
A_23_P100341	ORC6L	origin recognition complex, subunit 6 like (yeast)	23594	0.2026	1.00E+00
A_23_P100326	C16orf35	chromosome 16 open reading frame 35	8131	0.4080	1.00E+00
A_23_P100408	NTN3	netrin 3	4917	-0.0364	1.00E+00

A_23_P100499	ROGDI	rogdi homolog (Drosophila)	79641	-0.2679	1.00E+00
A_23_P100103	VPS39	vacuolar protein sorting 39 homolog (S. cerevisiae)	23339	-0.0724	1.00E+00

Tabelle 29: Übersicht der exprimierten Gene in Stro1^{+ZK} und Stro1^{+BK}, die dem Term *collagens* zuzuordnen sind.

AgilentID	Symbol	Name	GeneID	logFC ZK-BK	FDR
A_23_P100344	ORC6L	origin recognition complex, subunit 6 like (yeast)	23594	1.6502	7.56E-05
A_23_P100355	PPP4C	protein phosphatase 4 (formerly X), catalytic subunit	5531	1.2464	1.53E-03
A_23_P100196	USP10	ubiquitin specific peptidase 10	9100	1.0721	1.77E-03
A_23_P100127	CASC5	cancer susceptibility candidate 5	57082	1.1342	1.47E-02
A_23_P100315	DECR2	2,4-dienoyl CoA reductase 2, peroxisomal	26063	-1.5032	2.98E-02
A_23_P100392	TCEB2	transcription elongation factor B (SIII), polypeptide 2 (18kDa, elongin B)	6923	0.5897	3.79E-01
A_23_P100011	AP3S2	adaptor-related protein complex 3, sigma 2 subunit	10239	0.3104	1.00E+00
A_23_P100263	CMIP	c-Maf-inducing protein	80790	-0.4657	1.00E+00
A_23_P100133	ATMIN	ATM interactor	23300	-0.3005	1.00E+00
A_23_P100141	UNKL	unkempt homolog (Drosophila)-like	64718	-0.1705	1.00E+00
A_23_P100001	FAM174B	family with sequence similarity 174, member B	400451	0.0294	1.00E+00
A_23_P100111	CHP	calcium binding protein P22	11261	0.1661	1.00E+00
A_23_P100203	HSBP1	heat shock factor binding protein 1	3281	0.2794	1.00E+00
A_23_P100220	RBM35B	RNA binding motif protein 35B	80004	-0.0908	1.00E+00
A_23_P100156	TMEM127	transmembrane protein 127	55654	0.1968	1.00E+00
A_23_P100074	AVEN	apoptosis, caspase activation inhibitor	57099	-0.0154	1.00E+00
A_23_P100341	ORC6L	origin recognition complex, subunit 6 like (yeast)	23594	0.2026	1.00E+00
A_23_P100326	C16orf35	chromosome 16 open reading frame 35	8131	0.4080	1.00E+00
A_23_P100103	VPS39	vacuolar protein sorting 39 homolog (S. cerevisiae)	23339	-0.0724	1.00E+00
A_23_P100292	ZNF598	zinc finger protein 598	90850	0.3781	1.00E+00
A_23_P100189	PRM1	protamine 1	5619	0.1142	1.00E+00
A_23_P100386	IL34	interleukin 34	146433	0.0829	1.00E+00
A_23_P100092	ZSCAN29	zinc finger and SCAN domain containing 29	146050	0.2651	1.00E+00

Tabelle 30: Übersicht der exprimierten Gene in Stro1^{+ZK} und Stro1^{+BK}, die dem Term *growth-factors and receptors* zuzuordnen sind.

AgilentID	Symbol	Name	GeneID	logFC ZK-BK	FDR
A_23_P100344	ORC6L	origin recognition complex, subunit 6 like (yeast)	23594	1.6502	7.56E-05
A_23_P100754	SMURF2	SMAD specific E3 ubiquitin protein ligase 2	64750	1.2763	3.76E-04
A_23_P100711	PMP22	peripheral myelin protein 22	5376	-1.1458	5.87E-04
A_23_P100355	PPP4C	protein phosphatase 4 (formerly X), catalytic subunit	5531	1.2464	1.53E-03
A_23_P100196	USP10	ubiquitin specific peptidase 10	9100	1.0721	1.77E-03
A_23_P100868	MYO19	myosin XIX	80179	1.4185	4.59E-03
A_23_P100486	VKORC1	vitamin K epoxide reductase complex, subunit 1	79001	-1.0385	5.02E-03
A_23_P100576	PSMB3	proteasome (prosome, macropain) subunit, beta type, 3	5691	0.8162	1.07E-02
A_23_P100127	CASC5	cancer susceptibility candidate 5	57082	1.1342	1.47E-02
A_23_P100632	HN1	hematological and neurological expressed 1	51155	0.7932	1.58E-02
A_23_P100315	DECR2	2,4-dienoyl CoA reductase 2, peroxisomal	26063	-1.5032	2.98E-02
A_23_P100517	TMEM170A	transmembrane protein 170A	124491	0.7575	4.10E-02
A_23_P100704	MAPK7	mitogen-activated protein kinase 7	5598	-0.4508	2.92E-01
A_23_P100654	ZBTB4	zinc finger and BTB domain containing 4	57659	-0.6914	3.24E-01
A_23_P100392	TCEB2	transcription elongation factor B (SIII), polypeptide 2 (18kDa, elongin B)	6923	0.5897	3.79E-01
A_23_P100522	DNAH3	dynein, axonemal, heavy chain 3	55567	-0.9416	5.69E-01
A_23_P100420	ZCCHC14	zinc finger, CCHC domain containing 14	23174	0.4066	6.32E-01
A_23_P100413	EXOSC6	exosome component 6	118460	0.0864	1.00E+00
A_23_P10060	NA	NA	NA	-0.1679	1.00E+00
A_23_P10081	ARL13B	ADP-ribosylation factor-like 13B	200894	-0.0049	1.00E+00
A_23_P100499	ROGDI	rogdi homolog (Drosophila)	79641	-0.2679	1.00E+00
A_23_P100189	PRM1	protamine 1	5619	0.1142	1.00E+00
A_23_P100092	ZSCAN29	zinc finger and SCAN domain containing 29	146050	0.2651	1.00E+00
A_23_P100478	MYST1	MYST histone acetyltransferase 1	84148	0.1537	1.00E+00
A_23_P100141	UNKL	unkempt homolog (Drosophila)-like	64718	-0.1705	1.00E+00
A_23_P100660	SERPINF1	serpin peptidase inhibitor, clade F (alpha-2 antiplasmin, pigment epithelium derived factor), member 1	5176	-0.4134	1.00E+00
A_23_P100292	ZNF598	zinc finger protein 598	90850	0.3781	1.00E+00
A_23_P100103	VPS39	vacuolar protein sorting 39 homolog (S. cerevisiae)	23339	-0.0724	1.00E+00
A_23_P100326	C16orf35	chromosome 16 open reading frame 35	8131	0.4080	1.00E+00
A_23_P100001	FAM174B	family with sequence similarity 174, member B	400451	0.0294	1.00E+00

A_23_P100341	ORC6L	origin recognition complex, subunit 6 like (yeast)	23594	0.2026	1.00E+00
A_23_P100441	NIP30	NEFA-interacting nuclear protein NIP30	80011	-0.3137	1.00E+00
A_23_P100408	NTN3	netrin 3	4917	-0.0364	1.00E+00
A_23_P100779	UBTF	upstream binding transcription factor, RNA polymerase I	7343	0.4249	1.00E+00
A_23_P100642	PNMT	phenylethanolamine N-methyltransferase	5409	0.5206	1.00E+00
A_23_P100203	HSBP1	heat shock factor binding protein 1	3281	0.2794	1.00E+00
A_23_P100788	STAT5B	signal transducer and activator of transcription 5B	6777	0.0803	1.00E+00
A_23_P100693	HELZ	helicase with zinc finger	9931	0.2375	1.00E+00
A_23_P100676	SMG6	Smg-6 homolog, nonsense mediated mRNA decay factor (C. elegans)	23293	-0.1498	1.00E+00
A_23_P100764	SLC25A39	solute carrier family 25, member 39	51629	-0.4878	1.00E+00
A_23_P100111	CHP	calcium binding protein P22	11261	0.1661	1.00E+00
A_23_P100386	IL34	interleukin 34	146433	0.0829	1.00E+00
A_23_P100455	MTHFSD	methenyltetrahydrofolate synthetase domain containing	64779	-0.2887	1.00E+00
A_23_P100220	RBM35B	RNA binding motif protein 35B	80004	-0.0908	1.00E+00
A_23_P100469	TXNL4B	thioredoxin-like 4B	54957	0.2692	1.00E+00
A_23_P100990	KRT38	keratin 38	8687	-0.2098	1.00E+00
A_23_P100133	ATMIN	ATM interactor	23300	-0.3005	1.00E+00
A_23_P100795	STAT3	signal transducer and activator of transcription 3 (acute-phase response factor)	6774	-0.0428	1.00E+00
A_23_P100883	SUZ12	suppressor of zeste 12 homolog (Drosophila)	23512	0.0410	1.00E+00
A_23_P101007	NOTUM	notum pectinacetyltransferase homolog (Drosophila)	147111	-0.0560	1.00E+00
A_23_P100011	AP3S2	adaptor-related protein complex 3, sigma 2 subunit	10239	0.3104	1.00E+00
A_23_P10077	PNPLA2	patatin-like phospholipase domain containing 2	57104	-0.3421	1.00E+00
A_23_P100602	TBCD	tubulin folding cofactor D	6904	-0.1330	1.00E+00
A_23_P100556	EXOC7	exocyst complex component 7	23265	-0.2765	1.00E+00
A_23_P100912	GIT1	G protein-coupled receptor kinase interacting ArfGAP 1	28964	-0.1473	1.00E+00
A_23_P100963	SPNS3	spinster homolog 3 (Drosophila)	201305	0.2361	1.00E+00
A_23_P100074	AVEN	apoptosis, caspase activation inhibitor	57099	-0.0154	1.00E+00
A_23_P100263	CMIP	c-Maf-inducing protein	80790	-0.4657	1.00E+00
A_23_P100583	LPO	lactoperoxidase	4025	-0.0477	1.00E+00
A_23_P100501	HMOX2	heme oxygenase (decycling) 2	3163	-0.1899	1.00E+00
A_23_P100802	CCDC56	coiled-coil domain containing 56	28958	-0.4165	1.00E+00
A_23_P100156	TMEM127	transmembrane protein 127	55654	0.1968	1.00E+00

Tabelle 31: Übersicht der exprimierten Gene in $Sto1^{+ZK}$ und $Sto1^{+BK}$, die dem Term *molecules regulating signaling of the TGF- β superfamily* zuzuordnen sind.

AgilentID	Symbol	Name	GeneID	logFC ZK-BK	FDR
A_23_P100344	ORC6L	origin recognition complex, subunit 6 like (yeast)	23594	1.6502	7.56E-05
A_23_P100355	PPP4C	protein phosphatase 4 (formerly X), catalytic subunit	5531	1.2464	1.53E-03
A_23_P100196	USP10	ubiquitin specific peptidase 10	9100	1.0721	1.77E-03
A_23_P100127	CASC5	cancer susceptibility candidate 5	57082	1.1342	1.47E-02
A_23_P100315	DECR2	2,4-dienoyl CoA reductase 2, peroxisomal	26063	-1.5032	2.98E-02
A_23_P100392	TCEB2	transcription elongation factor B (SIII), polypeptide 2 (18kDa, elongin B)	6923	0.5897	3.79E-01
A_23_P100263	CMIP	c-Maf-inducing protein	80790	-0.4657	1.00E+00
A_23_P100386	IL34	interleukin 34	146433	0.0829	1.00E+00
A_23_P100141	UNKL	unkempt homolog (Drosophila)-like	64718	-0.1705	1.00E+00
A_23_P100292	ZNF598	zinc finger protein 598	90850	0.3781	1.00E+00
A_23_P100203	HSBP1	heat shock factor binding protein 1	3281	0.2794	1.00E+00
A_23_P100408	NTN3	netrin 3	4917	-0.0364	1.00E+00
A_23_P100341	ORC6L	origin recognition complex, subunit 6 like (yeast)	23594	0.2026	1.00E+00
A_23_P100326	C16orf35	chromosome 16 open reading frame 35	8131	0.4080	1.00E+00
A_23_P100133	ATMIN	ATM interactor	23300	-0.3005	1.00E+00
A_23_P100103	VPS39	vacuolar protein sorting 39 homolog (S. cerevisiae)	23339	-0.0724	1.00E+00
A_23_P100011	AP3S2	adaptor-related protein complex 3, sigma 2 subunit	10239	0.3104	1.00E+00
A_23_P100001	FAM174B	family with sequence similarity 174, member B	400451	0.0294	1.00E+00
A_23_P100074	AVEN	apoptosis, caspase activation inhibitor	57099	-0.0154	1.00E+00
A_23_P100092	ZSCAN29	zinc finger and SCAN domain containing 29	146050	0.2651	1.00E+00
A_23_P100220	RBM35B	RNA binding motif protein 35B	80004	-0.0908	1.00E+00
A_23_P100156	TMEM127	transmembrane protein 127	55654	0.1968	1.00E+00
A_23_P100111	CHP	calcium binding protein P22	11261	0.1661	1.00E+00
A_23_P100189	PRM1	protamine 1	5619	0.1142	1.00E+00

Tabelle 32: Übersicht der exprimierten Gene in Stro1^{+ZK} und Stro1^{+BK}, die dem Term *ossification* zuzuordnen sind.

AgilentID	Symbol	Name	GeneID	logFC ZK-BK	FDR
A_23_P100344	ORC6L	origin recognition complex, subunit 6 like (yeast)	23594	1.6502	7.56E-05
A_23_P100196	USP10	ubiquitin specific peptidase 10	9100	1.0721	1.77E-03
A_23_P100127	CASC5	cancer susceptibility candidate 5	57082	1.1342	1.47E-02
A_23_P100315	DECR2	2,4-dienoyl CoA reductase 2, peroxisomal	26063	-1.5032	2.98E-02
A_23_P100292	ZNF598	zinc finger protein 598	90850	0.3781	1.00E+00
A_23_P100203	HSBP1	heat shock factor binding protein 1	3281	0.2794	1.00E+00
A_23_P100220	RBM35B	RNA binding motif protein 35B	80004	-0.0908	1.00E+00
A_23_P100263	CMIP	c-Maf-inducing protein	80790	-0.4657	1.00E+00
A_23_P100103	VPS39	vacuolar protein sorting 39 homolog (S. cerevisiae)	23339	-0.0724	1.00E+00
A_23_P100111	CHP	calcium binding protein P22	11261	0.1661	1.00E+00
A_23_P100092	ZSCAN29	zinc finger and SCAN domain containing 29	146050	0.2651	1.00E+00
A_23_P100156	TMEM127	transmembrane protein 127	55654	0.1968	1.00E+00
A_23_P100189	PRM1	protamine 1	5619	0.1142	1.00E+00
A_23_P100011	AP3S2	adaptor-related protein complex 3, sigma 2 subunit	10239	0.3104	1.00E+00
A_23_P100001	FAM174B	family with sequence similarity 174, member B	400451	0.0294	1.00E+00
A_23_P100341	ORC6L	origin recognition complex, subunit 6 like (yeast)	23594	0.2026	1.00E+00
A_23_P100133	ATMIN	ATM interactor	23300	-0.3005	1.00E+00
A_23_P100074	AVEN	apoptosis, caspase activation inhibitor	57099	-0.0154	1.00E+00
A_23_P100141	UNKL	unkempt homolog (Drosophila)-like	64718	-0.1705	1.00E+00
A_23_P100326	C16orf35	chromosome 16 open reading frame 35	8131	0.4080	1.00E+00

Tabelle 33: Übersicht der exprimierten Gene in Stro1^{+ZK} und Stro1^{+BK}, die dem Term *other genes involved in skeletal development* sind.

AgilentID	Symbol	Name	GeneID	logFC ZK-BK	FDR
A_23_P100344	ORC6L	origin recognition complex, subunit 6 like (yeast)	23594	1.6502	7.56E-05
A_23_P100355	PPP4C	protein phosphatase 4 (formerly X), catalytic subunit	5531	1.2464	1.53E-03
A_23_P100196	USP10	ubiquitin specific peptidase 10	9100	1.0721	1.77E-03
A_23_P100486	VKORC1	vitamin K epoxide reductase complex, subunit 1	79001	-1.0385	5.02E-03
A_23_P100576	PSMB3	proteasome (prosome, macropain) subunit, beta type, 3	5691	0.8162	1.07E-02
A_23_P100127	CASC5	cancer susceptibility candidate 5	57082	1.1342	1.47E-02
A_23_P100315	DECR2	2,4-dienoyl CoA reductase 2, peroxisomal	26063	-1.5032	2.98E-02
A_23_P100517	TMEM17 0A	transmembrane protein 170A	124491	0.7575	4.10E-02
A_23_P100392	TCEB2	transcription elongation factor B (SIII), polypeptide 2 (18kDa, elongin B)	6923	0.5897	3.79E-01
A_23_P100522	DNAH3	dynein, axonemal, heavy chain 3	55567	-0.9416	5.69E-01
A_23_P100420	ZCCHC14	zinc finger, CCHC domain containing 14	23174	0.4066	6.32E-01
A_23_P100074	AVEN	apoptosis, caspase activation inhibitor	57099	-0.0154	1.00E+00
A_23_P100326	C16orf35	chromosome 16 open reading frame 35	8131	0.4080	1.00E+00
A_23_P100111	CHP	calcium binding protein P22	11261	0.1661	1.00E+00
A_23_P100103	VPS39	vacuolar protein sorting 39 homolog (S. cerevisiae)	23339	-0.0724	1.00E+00
A_23_P100133	ATMIN	ATM interactor	23300	-0.3005	1.00E+00
A_23_P100141	UNKL	unkempt homolog (Drosophila)-like	64718	-0.1705	1.00E+00
A_23_P100408	NTN3	netrin 3	4917	-0.0364	1.00E+00
A_23_P100413	EXOSC6	exosome component 6	118460	0.0864	1.00E+00
A_23_P100292	ZNF598	zinc finger protein 598	90850	0.3781	1.00E+00
A_23_P100156	TMEM12 7	transmembrane protein 127	55654	0.1968	1.00E+00
A_23_P100220	RBM35B	RNA binding motif protein 35B	80004	-0.0908	1.00E+00
A_23_P100203	HSBP1	heat shock factor binding protein 1	3281	0.2794	1.00E+00
A_23_P100189	PRM1	protamine 1	5619	0.1142	1.00E+00
A_23_P100499	ROGDI	rogdi homolog (Drosophila)	79641	-0.2679	1.00E+00
A_23_P100386	IL34	interleukin 34	146433	0.0829	1.00E+00
A_23_P100478	MYST1	MYST histone acetyltransferase 1	84148	0.1537	1.00E+00
A_23_P100455	MTHFS	methenyltetrahydrofolate synthetase domain containing	64779	-0.2887	1.00E+00
A_23_P100441	NIP30	NEFA-interacting nuclear protein NIP30	80011	-0.3137	1.00E+00

A_23_P100011	AP3S2	adaptor-related protein complex 3, sigma 2 subunit	10239	0.3104	1.00E+00
A_23_P100263	CMIP	c-Maf-inducing protein	80790	-0.4657	1.00E+00
A_23_P100092	ZSCAN29	zinc finger and SCAN domain containing 29	146050	0.2651	1.00E+00
A_23_P100501	HMOX2	heme oxygenase (decycling) 2	3163	-0.1899	1.00E+00
A_23_P100556	EXOC7	exocyst complex component 7	23265	-0.2765	1.00E+00
A_23_P100001	FAM174B	family with sequence similarity 174, member B	400451	0.0294	1.00E+00
A_23_P100469	TXNL4B	thioredoxin-like 4B	54957	0.2692	1.00E+00
A_23_P100341	ORC6L	origin recognition complex, subunit 6 like (yeast)	23594	0.2026	1.00E+00

Tabelle 34: Übersicht der exprimierten Gene in $Sto1^{+ZK}$ und $Sto1^{+BK}$, die dem Term *phosphate transport* zuzuordnen sind.

AgilentID	Symbol	Name	GeneID	logFC ZK-BK	FDR
A_23_P100344	ORC6L	origin recognition complex, subunit 6 like (yeast)	23594	1.6502	7.56E-05
A_23_P100355	PPP4C	protein phosphatase 4 (formerly X), catalytic subunit	5531	1.2464	1.53E-03
A_23_P100196	USP10	ubiquitin specific peptidase 10	9100	1.0721	1.77E-03
A_23_P100127	CASC5	cancer susceptibility candidate 5	57082	1.1342	1.47E-02
A_23_P100315	DECR2	2,4-dienoyl CoA reductase 2, peroxisomal	26063	-1.5032	2.98E-02
A_23_P100392	TCEB2	transcription elongation factor B (SIII), polypeptide 2 (18kDa, elongin B)	6923	0.5897	3.79E-01
A_23_P100011	AP3S2	adaptor-related protein complex 3, sigma 2 subunit	10239	0.3104	1.00E+00
A_23_P100263	CMIP	c-Maf-inducing protein	80790	-0.4657	1.00E+00
A_23_P100133	ATMIN	ATM interactor	23300	-0.3005	1.00E+00
A_23_P100141	UNKL	unkempt homolog (Drosophila)-like	64718	-0.1705	1.00E+00
A_23_P100001	FAM174B	family with sequence similarity 174, member B	400451	0.0294	1.00E+00
A_23_P100111	CHP	calcium binding protein P22	11261	0.1661	1.00E+00
A_23_P100203	HSBP1	heat shock factor binding protein 1	3281	0.2794	1.00E+00
A_23_P100220	RBM35B	RNA binding motif protein 35B	80004	-0.0908	1.00E+00
A_23_P100156	TMEM127	transmembrane protein 127	55654	0.1968	1.00E+00
A_23_P100074	AVEN	apoptosis, caspase activation inhibitor	57099	-0.0154	1.00E+00
A_23_P100341	ORC6L	origin recognition complex, subunit 6 like (yeast)	23594	0.2026	1.00E+00
A_23_P100326	C16orf35	chromosome 16 open reading frame 35	8131	0.4080	1.00E+00

A_23_P100103	VPS39	vacuolar protein sorting 39 homolog (S. cerevisiae)	23339	-0.0724	1.00E+00
A_23_P100292	ZNF598	zinc finger protein 598	90850	0.3781	1.00E+00
A_23_P100189	PRM1	protamine 1	5619	0.1142	1.00E+00
A_23_P100386	IL34	interleukin 34	146433	0.0829	1.00E+00
A_23_P100092	ZSCAN29	zinc finger and SCAN domain containing 29	146050	0.2651	1.00E+00

Tabelle 35: Übersicht der exprimierten Gene in Stro1^{+ZK} und Stro1^{+BK}, die dem Term *regulation of the cell cycle* zuzuordnen sind.

AgilentID	Symbol	Name	GeneID	logFC ZK-BK	FDR
A_23_P100344	ORC6L	origin recognition complex, subunit 6 like (yeast)	23594	1.6502	7.56E-05
A_23_P100355	PPP4C	protein phosphatase 4 (formerly X), catalytic subunit	5531	1.2464	1.53E-03
A_23_P100196	USP10	ubiquitin specific peptidase 10	9100	1.0721	1.77E-03
A_23_P100127	CASC5	cancer susceptibility candidate 5	57082	1.1342	1.47E-02
A_23_P100315	DECR2	2,4-dienoyl CoA reductase 2, peroxisomal	26063	-1.5032	2.98E-02
A_23_P100392	TCEB2	transcription elongation factor B (SIII), polypeptide 2 (18kDa, elongin B)	6923	0.5897	3.79E-01
A_23_P100420	ZCCHC14	zinc finger, CCHC domain containing 14	23174	0.4066	6.32E-01
A_23_P100133	ATMIN	ATM interactor	23300	-0.3005	1.00E+00
A_23_P100292	ZNF598	zinc finger protein 598	90850	0.3781	1.00E+00
A_23_P100074	AVEN	apoptosis, caspase activation inhibitor	57099	-0.0154	1.00E+00
A_23_P100141	UNKL	unkempt homolog (Drosophila)-like	64718	-0.1705	1.00E+00
A_23_P100001	FAM174B	family with sequence similarity 174, member B	400451	0.0294	1.00E+00
A_23_P100156	TMEM127	transmembrane protein 127	55654	0.1968	1.00E+00
A_23_P100189	PRM1	protamine 1	5619	0.1142	1.00E+00
A_23_P100111	CHP	calcium binding protein P22	11261	0.1661	1.00E+00
A_23_P100455	MTHFSD	methenyltetrahydrofolate synthetase domain containing	64779	-0.2887	1.00E+00
A_23_P100092	ZSCAN29	zinc finger and SCAN domain containing 29	146050	0.2651	1.00E+00
A_23_P100469	TXNL4B	thioredoxin-like 4B	54957	0.2692	1.00E+00
A_23_P100011	AP3S2	adaptor-related protein complex 3, sigma 2 subunit	10239	0.3104	1.00E+00
A_23_P100413	EXOSC6	exosome component 6	118460	0.0864	1.00E+00
A_23_P100386	IL34	interleukin 34	146433	0.0829	1.00E+00
A_23_P100326	C16orf35	chromosome 16 open reading frame 35	8131	0.4080	1.00E+00

A_23_P100263	CMIP	c-Maf-inducing protein	80790	-0.4657	1.00E+00
A_23_P100441	NIP30	NEFA-interacting nuclear protein NIP30	80011	-0.3137	1.00E+00
A_23_P100220	RBM35B	RNA binding motif protein 35B	80004	-0.0908	1.00E+00
A_23_P100203	HSBP1	heat shock factor binding protein 1	3281	0.2794	1.00E+00
A_23_P100341	ORC6L	origin recognition complex, subunit 6 like (yeast)	23594	0.2026	1.00E+00
A_23_P100408	NTN3	netrin 3	4917	-0.0364	1.00E+00
A_23_P100103	VPS39	vacuolar protein sorting 39 homolog (S. cerevisiae)	23339	-0.0724	1.00E+00

Tabelle 36: Übersicht der exprimierten Gene in $Stro1^{+ZK}$ und $Stro1^{+BK}$, die dem Term *structural constituents of tooth enamel* zuzuordnen sind.

AgilentID	Symbol	Name	GeneID	logFC ZK-BK	FDR
A_23_P100092	ZSCAN29	zinc finger and SCAN domain containing 29	146050	0.2651	1.00E+00
A_23_P100103	VPS39	vacuolar protein sorting 39 homolog (S. cerevisiae)	23339	-0.0724	1.00E+00
A_23_P100074	AVEN	apoptosis, caspase activation inhibitor	57099	-0.0154	1.00E+00
A_23_P100001	FAM174B	family with sequence similarity 174, member B	400451	0.0294	1.00E+00
A_23_P100011	AP3S2	adaptor-related protein complex 3, sigma 2 subunit	10239	0.3104	1.00E+00
A_23_P100111	CHP	calcium binding protein P22	11261	0.1661	1.00E+00

Tabelle 37: Übersicht der exprimierten Gene in $Stro1^{+ZK}$ und $Stro1^{+BK}$, die dem Term *TGF- β activin responsive* zuzuordnen sind.

AgilentID	Symbol	Name	GeneID	logFC ZK-BK	FDR
A_23_P100344	ORC6L	origin recognition complex, subunit 6 like (yeast)	23594	1.6502	7.56E-05
A_23_P100355	PPP4C	protein phosphatase 4 (formerly X), catalytic subunit	5531	1.2464	1.53E-03
A_23_P100196	USP10	ubiquitin specific peptidase 10	9100	1.0721	1.77E-03
A_23_P100486	VKORC1	vitamin K epoxide reductase complex, subunit 1	79001	-1.0385	5.02E-03
A_23_P100576	PSMB3	proteasome (prosome, macropain) subunit, beta type, 3	5691	0.8162	1.07E-02
A_23_P100127	CASC5	cancer susceptibility candidate 5	57082	1.1342	1.47E-02
A_23_P100315	DECR2	2,4-dienoyl CoA reductase 2, peroxisomal	26063	-1.5032	2.98E-02
A_23_P100517	TMEM170A	transmembrane protein 170A	124491	0.7575	4.10E-02

A_23_P100392	TCEB2	transcription elongation factor B (SIII), polypeptide 2 (18kDa, elongin B)	6923	0.5897	3.79E-01
A_23_P100522	DNAH3	dynein, axonemal, heavy chain 3	55567	-0.9416	5.69E-01
A_23_P100420	ZCCHC14	zinc finger, CCHC domain containing 14	23174	0.4066	6.32E-01
A_23_P100469	TXNL4B	thioredoxin-like 4B	54957	0.2692	1.00E+00
A_23_P100011	AP3S2	adaptor-related protein complex 3, sigma 2 subunit	10239	0.3104	1.00E+00
A_23_P100441	NIP30	NEFA-interacting nuclear protein NIP30	80011	-0.3137	1.00E+00
A_23_P100203	HSBP1	heat shock factor binding protein 1	3281	0.2794	1.00E+00
A_23_P100156	TMEM127	transmembrane protein 127	55654	0.1968	1.00E+00
A_23_P100583	LPO	lactoperoxidase	4025	-0.0477	1.00E+00
A_23_P100386	IL34	interleukin 34	146433	0.0829	1.00E+00
A_23_P100103	VPS39	vacuolar protein sorting 39 homolog (S. cerevisiae)	23339	-0.0724	1.00E+00
A_23_P100501	HMOX2	heme oxygenase (decycling) 2	3163	-0.1899	1.00E+00
A_23_P100556	EXOC7	exocyst complex component 7	23265	-0.2765	1.00E+00
A_23_P100001	FAM174B	family with sequence similarity 174, member B	400451	0.0294	1.00E+00
A_23_P100341	ORC6L	origin recognition complex, subunit 6 like (yeast)	23594	0.2026	1.00E+00
A_23_P100408	NTN3	netrin 3	4917	-0.0364	1.00E+00
A_23_P100478	MYST1	MYST histone acetyltransferase 1	84148	0.1537	1.00E+00
A_23_P100074	AVEN	apoptosis, caspase activation inhibitor	57099	-0.0154	1.00E+00
A_23_P100189	PRM1	protamine 1	5619	0.1142	1.00E+00
A_23_P100413	EXOSC6	exosome component 6	118460	0.0864	1.00E+00
A_23_P100263	CMIP	c-Maf-inducing protein	80790	-0.4657	1.00E+00
A_23_P100133	ATMIN	ATM interactor	23300	-0.3005	1.00E+00
A_23_P100292	ZNF598	zinc finger protein 598	90850	0.3781	1.00E+00
A_23_P100141	UNKL	unkempt homolog (Drosophila)-like	64718	-0.1705	1.00E+00
A_23_P100220	RBM35B	RNA binding motif protein 35B	80004	-0.0908	1.00E+00
A_23_P100455	MTHFSD	methenyltetrahydrofolate synthetase domain containing	64779	-0.2887	1.00E+00
A_23_P100326	C16orf35	chromosome 16 open reading frame 35	8131	0.4080	1.00E+00
A_23_P100092	ZSCAN29	zinc finger and SCAN domain containing 29	146050	0.2651	1.00E+00
A_23_P100499	ROGDI	rogdi homolog (Drosophila)	79641	-0.2679	1.00E+00
A_23_P100111	CHP	calcium binding protein P22	11261	0.1661	1.00E+00

Tabelle 38: Übersicht der exprimierten Gene in Stro1^{+ZK} und Stro1^{+BK}, die dem Term *TGF-β BMP* zuzuordnen sind.

AgilentID	Symbol	Name	GeneID	logFC ZK-BK	FDR
A_23_P100196	USP10	ubiquitin specific peptidase 10	9100	1.0721	1.77E-03
A_23_P100127	CASC5	cancer susceptibility candidate 5	57082	1.1342	1.47E-02
A_23_P100220	RBM35B	RNA binding motif protein 35B	80004	-0.0908	1.00E+00
A_23_P100141	UNKL	unkempt homolog (Drosophila)-like	64718	-0.1705	1.00E+00
A_23_P100156	TMEM127	transmembrane protein 127	55654	0.1968	1.00E+00
A_23_P100263	CMIP	c-Maf-inducing protein	80790	-0.4657	1.00E+00
A_23_P100092	ZSCAN29	zinc finger and SCAN domain containing 29	146050	0.2651	1.00E+00
A_23_P100133	ATMIN	ATM interactor	23300	-0.3005	1.00E+00
A_23_P100189	PRM1	protamine 1	5619	0.1142	1.00E+00
A_23_P100203	HSBP1	heat shock factor binding protein 1	3281	0.2794	1.00E+00
A_23_P100001	FAM174B	family with sequence similarity 174, member B	400451	0.0294	1.00E+00
A_23_P100111	CHP	calcium binding protein P22	11261	0.1661	1.00E+00
A_23_P100103	VPS39	vacuolar protein sorting 39 homolog (S. cerevisiae)	23339	-0.0724	1.00E+00
A_23_P100074	AVEN	apoptosis, caspase activation inhibitor	57099	-0.0154	1.00E+00
A_23_P100011	AP3S2	adaptor-related protein complex 3, sigma 2 subunit	10239	0.3104	1.00E+00

Tabelle 39: Übersicht der exprimierten Gene in Stro1^{+ZK} und Stro1^{+BK}, die dem Term *transcription factors and regulators* zuzuordnen sind.

AgilentID	Symbol	Name	GeneID	logFC ZK-BK	FDR
A_23_P100344	ORC6L	origin recognition complex, subunit 6 like (yeast)	23594	1.6502	7.56E-05
A_23_P100196	USP10	ubiquitin specific peptidase 10	9100	1.0721	1.77E-03
A_23_P100127	CASC5	cancer susceptibility candidate 5	57082	1.1342	1.47E-02
A_23_P100315	DECR2	2,4-dienoyl CoA reductase 2, peroxisomal	26063	-1.5032	2.98E-02
A_23_P100001	FAM174B	family with sequence similarity 174, member B	400451	0.0294	1.00E+00
A_23_P100341	ORC6L	origin recognition complex, subunit 6 like (yeast)	23594	0.2026	1.00E+00
A_23_P100111	CHP	calcium binding protein P22	11261	0.1661	1.00E+00
A_23_P100326	C16orf35	chromosome 16 open reading frame 35	8131	0.4080	1.00E+00
A_23_P100203	HSBP1	heat shock factor binding protein 1	3281	0.2794	1.00E+00
A_23_P100220	RBM35B	RNA binding motif protein 35B	80004	-0.0908	1.00E+00
A_23_P100074	AVEN	apoptosis, caspase activation inhibitor	57099	-0.0154	1.00E+00
A_23_P100292	ZNF598	zinc finger protein 598	90850	0.3781	1.00E+00
A_23_P100263	CMIP	c-Maf-inducing protein	80790	-0.4657	1.00E+00

A_23_P100189	PRM1	protamine 1	5619	0.1142	1.00E+00
A_23_P100011	AP3S2	adaptor-related protein complex 3, sigma 2 subunit	10239	0.3104	1.00E+00
A_23_P100133	ATMIN	ATM interactor	23300	-0.3005	1.00E+00
A_23_P100103	VPS39	vacuolar protein sorting 39 homolog (S. cerevisiae)	23339	-0.0724	1.00E+00
A_23_P100092	ZSCAN29	zinc finger and SCAN domain containing 29	146050	0.2651	1.00E+00
A_23_P100156	TMEM127	transmembrane protein 127	55654	0.1968	1.00E+00
A_23_P100141	UNKL	unkempt homolog (Drosophila)-like	64718	-0.1705	1.00E+00

Tabelle 40: Übersicht der exprimierten Gene in $Stro1^{+ZK}$ und $Stro1^{+BK}$, die dem Term *WNT receptor signaling pathway* zuzuordnen sind.

AgilentID	Symbol	Name	GeneID	logFC ZK-BK	FDR
A_23_P100344	ORC6L	origin recognition complex, subunit 6 like (yeast)	23594	1.6502	7.56E-05
A_23_P101054	KRT34	keratin 34	3885	-1.9136	1.19E-04
A_23_P100754	SMURF2	SMAD specific E3 ubiquitin protein ligase 2	64750	1.2763	3.76E-04
A_23_P100711	PMP22	peripheral myelin protein 22	5376	-1.1458	5.87E-04
A_23_P100355	PPP4C	protein phosphatase 4 (formerly X), catalytic subunit	5531	1.2464	1.53E-03
A_23_P100196	USP10	ubiquitin specific peptidase 10	9100	1.0721	1.77E-03
A_23_P100868	MYO19	myosin XIX	80179	1.4185	4.59E-03
A_23_P100486	VKORC1	vitamin K epoxide reductase complex, subunit 1	79001	-1.0385	5.02E-03
A_23_P100576	PSMB3	proteasome (prosome, macropain) subunit, beta type, 3	5691	0.8162	1.07E-02
A_23_P100127	CASC5	cancer susceptibility candidate 5	57082	1.1342	1.47E-02
A_23_P100632	HN1	hematological and neurological expressed 1	51155	0.7932	1.58E-02
A_23_P100315	DECR2	2,4-dienoyl CoA reductase 2, peroxisomal	26063	-1.5032	2.98E-02
A_23_P100517	TMEM170A	transmembrane protein 170A	124491	0.7575	4.10E-02
A_23_P100704	MAPK7	mitogen-activated protein kinase 7	5598	-0.4508	2.92E-01
A_23_P100654	ZBTB4	zinc finger and BTB domain containing 4	57659	-0.6914	3.24E-01
A_23_P100392	TCEB2	transcription elongation factor B (SIII), polypeptide 2 (18kDa, elongin B)	6923	0.5897	3.79E-01
A_23_P100522	DNAH3	dynein, axonemal, heavy chain 3	55567	-0.9416	5.69E-01
A_23_P100420	ZCCHC14	zinc finger, CCHC domain containing 14	23174	0.4066	6.32E-01
A_23_P100501	HMOX2	heme oxygenase (decycling) 2	3163	-0.1899	1.00E+00
A_23_P100292	ZNF598	zinc finger protein 598	90850	0.3781	1.00E+00

A_23_P100660	SER-PINF1	serpin peptidase inhibitor, clade F (alpha-2 antiplasmin, pigment epithelium derived factor), member 1	5176	-0.4134	1.00E+00
A_23_P101025	LGALS9C	lectin, galactoside-binding, soluble, 9C	654346	-0.0143	1.00E+00
A_23_P101013	TMC6	transmembrane channel-like 6	11322	-0.0230	1.00E+00
A_23_P100220	RBM35B	RNA binding motif protein 35B	80004	-0.0908	1.00E+00
A_23_P100386	IL34	interleukin 34	146433	0.0829	1.00E+00
A_23_P10081	ARL13B	ADP-ribosylation factor-like 13B	200894	-0.0049	1.00E+00
A_23_P100802	CCDC56	coiled-coil domain containing 56	28958	-0.4165	1.00E+00
A_23_P100556	EXOC7	exocyst complex component 7	23265	-0.2765	1.00E+00
A_23_P100912	GIT1	G protein-coupled receptor kinase interacting ArfGAP 1	28964	-0.1473	1.00E+00
A_23_P100408	NTN3	netrin 3	4917	-0.0364	1.00E+00
A_23_P100693	HELZ	helicase with zinc finger	9931	0.2375	1.00E+00
A_23_P101007	NOTUM	notum pectinacetyltransferase homolog (Drosophila)	147111	-0.0560	1.00E+00
A_23_P100341	ORC6L	origin recognition complex, subunit 6 like (yeast)	23594	0.2026	1.00E+00
A_23_P100779	UBTF	upstream binding transcription factor, RNA polymerase I	7343	0.4249	1.00E+00
A_23_P10077	PNPLA2	patatin-like phospholipase domain containing 2	57104	-0.3421	1.00E+00
A_23_P100788	STAT5B	signal transducer and activator of transcription 5B	6777	0.0803	1.00E+00
A_23_P100441	NIP30	NEFA-interacting nuclear protein NIP30	80011	-0.3137	1.00E+00
A_23_P10060	NA	NA	NA	-0.1679	1.00E+00
A_23_P100326	C16orf35	chromosome 16 open reading frame 35	8131	0.4080	1.00E+00
A_23_P100156	TMEM127	transmembrane protein 127	55654	0.1968	1.00E+00
A_23_P100642	PNMT	phenylethanolamine N-methyltransferase	5409	0.5206	1.00E+00
A_23_P100011	AP3S2	adaptor-related protein complex 3, sigma 2 subunit	10239	0.3104	1.00E+00
A_23_P100001	FAM174B	family with sequence similarity 174, member B	400451	0.0294	1.00E+00
A_23_P100103	VPS39	vacuolar protein sorting 39 homolog (S. cerevisiae)	23339	-0.0724	1.00E+00
A_23_P100990	KRT38	keratin 38	8687	-0.2098	1.00E+00
A_23_P100499	ROGDI	rogdi homolog (Drosophila)	79641	-0.2679	1.00E+00
A_23_P100092	ZSCAN29	zinc finger and SCAN domain containing 29	146050	0.2651	1.00E+00
A_23_P100074	AVEN	apoptosis, caspase activation inhibitor	57099	-0.0154	1.00E+00
A_23_P100203	HSBP1	heat shock factor binding protein 1	3281	0.2794	1.00E+00
A_23_P100676	SMG6	Smg-6 homolog, nonsense mediated mRNA	23293	-0.1498	1.00E+00

decay factor (<i>C. elegans</i>)					
SLC25A3					
A_23_P100764	9	solute carrier family 25, member 39	51629	-0.4878	1.00E+00
A_23_P100141	UNKL	unkempt homolog (<i>Drosophila</i>)-like	64718	-0.1705	1.00E+00
A_23_P100583	LPO	lactoperoxidase	4025	-0.0477	1.00E+00
A_23_P100189	PRM1	protamine 1	5619	0.1142	1.00E+00
A_23_P100133	ATMIN	ATM interactor	23300	-0.3005	1.00E+00
A_23_P100478	MYST1	MYST histone acetyltransferase 1	84148	0.1537	1.00E+00
A_23_P100111	CHP	calcium binding protein P22	11261	0.1661	1.00E+00
A_23_P100469	TXNL4B	thioredoxin-like 4B	54957	0.2692	1.00E+00
A_23_P100263	CMIP	c-Maf-inducing protein	80790	-0.4657	1.00E+00
A_23_P100963	SPNS3	spinster homolog 3 (<i>Drosophila</i>)	201305	0.2361	1.00E+00
A_23_P100883	SUZ12	suppressor of zeste 12 homolog (<i>Drosophila</i>)	23512	0.0410	1.00E+00
A_23_P100413	EXOSC6	exosome component 6	118460	0.0864	1.00E+00
A_23_P100795	STAT3	signal transducer and activator of transcription 3 (acute-phase response factor)	6774	-0.0428	1.00E+00
A_23_P100455	MTHFSD	methenyltetrahydrofolate synthetase domain containing	64779	-0.2887	1.00E+00
A_23_P100602	TBCD	tubulin folding cofactor D	6904	-0.1330	1.00E+00

Literaturverzeichnis

Alge DL, Zhou D, Adams LL, Wyss BK, Shadday MD, Woods EJ, Gabriel Chu TM, Goebel WS (2010): Donor-matched comparison of dental pulp stem cells and bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a rat model. *J Tissue Eng Regen Med* 4 (1), 73-81.

Alliston T, Choy L, Ducy P, Karsenty G, Derynck R (2001): TGF-beta-induced repression of CBFA1 by Smad3 decreases cbfa1 and osteocalcin expression and inhibits osteoblast differentiation. *EMBO J* 20 (9), 2254-72.

Ashburner M, Ball CA, Blake JA, Botstein D, Butler H, Cherry JM, Davis AP, Dolinski K, Dwight SS, Eppig JT, Harris MA, Hill DP, Issel-Tarver L, Kasarskis A, Lewis S, Matese JC, Richardson JE, Ringwald M, Rubin GM, Sherlock G (2000): Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium. *Nat Genet* 25 (1), 25-9.

Atkinson SP, Koch CM, Clelland GK, Willcox S, Fowler JC, Stewart R, Lako M, Dunham I, Armstrong L (2008): Epigenetic marking prepares the human HOXA cluster for activation during differentiation of pluripotent cells. *Stem Cells* 26 (5), 1174-85.

Aubin JE, Liu F, Malaval L, Gupta AK (1995): Osteoblast and chondroblast differentiation. *Bone* 17 (2 Suppl), 77S-83S.

Bakin AV, Rinehart C, Tomlinson AK, Arteaga CL (2002): p38 mitogen-activated protein kinase is required for TGFbeta-mediated fibroblastic transdifferentiation and cell migration. *J Cell Sci* 115 (Pt 15), 3193-206.

Balemans W, Van Hul W (2002): Extracellular regulation of BMP signaling in vertebrates: a cocktail of modulators. *Dev Biol* 250 (2), 231-50.

Banas A, Teratani T, Yamamoto Y, Tokuhara M, Takeshita F, Quinn G, Okochi H, Ochiya T (2007): Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells as a source of human hepatocytes. *Hepatology* 46 (1), 219-28.

Batouli S, Miura M, Brahim J, Tsutsui TW, Fisher LW, Gronthos S, Robey PG, Shi S (2003): Comparison of stem-cell-mediated osteogenesis and dentinogenesis. *J Dent Res* 82 (12), 976-81.

Bei M, Maas R (1998): FGFs and BMP4 induce both Msx1-independent and Msx1-dependent signaling pathways in early tooth development. *Development* 125 (21), 4325-33.

Bell SP, Stillman B (1992): ATP-dependent recognition of eukaryotic origins of DNA replication by a multiprotein complex. *Nature* 357 (6374), 128-34.

Benanti JA (2012): Coordination of cell growth and division by the ubiquitin-proteasome system. *Semin Cell Dev Biol* 23 (5), 492-8.

Benjamini Y, Hochberg Y (1995): Controlling the False Discovery Rate - a Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society Series B-Methodological* 57 (1), 289-300.

Benjamini Y, Drai D, Elmer G, Kafkafi N, Golani I (2001): Controlling the false discovery rate in behavior genetics research. *Behav Brain Res* 125 (1-2), 279-84.

Bianco P, Gehron Robey P (2000): Marrow stromal stem cells. *J Clin Invest* 105 (12), 1663-8.

Blau HM, Brazelton TR, Weimann JM (2001): The evolving concept of a stem cell: entity or function? *Cell* 105 (7), 829-41.

Bonfield TL, Nolan Koloze MT, Lennon DP, Caplan AI (2010): Defining human mesenchymal stem cell efficacy in vivo. *J Inflamm (Lond)* 7,51.

Boskey AL (2013): Bone composition: relationship to bone fragility and antiosteoporotic drug effects. *Bonekey Rep* 2,447.

Brazma A, Hingamp P, Quackenbush J, Sherlock G, Spellman P, Stoeckert C, Aach J, Ansgorge W, Ball CA, Causton HC, Gaasterland T, Glenisson P, Holstege FC, Kim IF, Markowitz V, Matese JC, Parkinson H, Robinson A, Sarkans U, Schulze-Kremer S, Stewart J, Taylor R, Vilo J, Vingron M (2001): Minimum information about a microarray experiment (MIAME)-toward standards for microarray data. *Nat Genet* 29 (4), 365-71.

Bruder SP, Fink DJ, Caplan AI (1994): Mesenchymal stem cells in bone development, bone repair, and skeletal regeneration therapy. *J Cell Biochem* 56 (3), 283-94.

Bruder SP, Kraus KH, Goldberg VM, Kadiyala S (1998a): The effect of implants loaded with autologous mesenchymal stem cells on the healing of canine segmental bone defects. *J Bone Joint Surg Am* 80 (7), 985-96.

Bruder SP, Ricalton NS, Boynton RE, Connolly TJ, Jaiswal N, Zaia J, Barry FP (1998b): Mesenchymal stem cell surface antigen SB-10 corresponds to activated leukocyte cell adhesion molecule and is involved in osteogenic differentiation. *J Bone Miner Res* 13 (4), 655-63.

Burns CE, Zon LI (2002): Portrait of a stem cell. *Dev Cell* 3 (5), 612-3.

Cai B, Wang G, Chen N, Liu Y, Yin K, Ning C, Li X, Yang F, Wang N, Wang Y, Pan Z, Lu Y (2014): Bone marrow mesenchymal stem cells protected post-infarcted myocardium against arrhythmias via reversing potassium channels remodelling. *J Cell Mol Med* 18 (7), 1407-16.

Cai J, Weiss ML, Rao MS (2004): In search of "stemness". *Exp Hematol* 32 (7), 585-98.

Cai X, Gong P, Huang Y, Lin Y (2011): Notch signalling pathway in tooth development and adult dental cells. *Cell Prolif* 44 (6), 495-507.

Caplan AI (2005): Review: mesenchymal stem cells: cell-based reconstructive therapy in orthopedics. *Tissue Eng* 11 (7-8), 1198-211.

Caplan AI, Correa D (2011): The MSC: an injury drugstore. *Cell Stem Cell* 9 (1), 11-5.

Carnegie GK, Sleeman JE, Morrice N, Hastie CJ, Peggie MW, Philp A, Lamond AI, Cohen PT (2003): Protein phosphatase 4 interacts with the Survival of Motor Neurons complex and enhances the temporal localisation of snRNPs. *J Cell Sci* 116 (Pt 10), 1905-13.

Carroll SB (1995): Homeotic genes and the evolution of arthropods and chordates. *Nature* 376 (6540), 479-85.

Casagrande L, Demarco FF, Zhang Z, Araujo FB, Shi S, Nor JE (2010): Dentin-derived BMP-2 and odontoblast differentiation. *J Dent Res* 89 (6), 603-8.

Chamberlain G, Fox J, Ashton B, Middleton J (2007): Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells* 25 (11), 2739-49.

Chan KM, Zhang Z (2012): Leucine-rich repeat and WD repeat-containing protein 1 is recruited to pericentric heterochromatin by trimethylated lysine 9 of histone H3 and maintains heterochromatin silencing. *J Biol Chem* 287 (18), 15024-33.

Chang HY, Chi JT, Dudoit S, Bondre C, Van De Rijn M, Botstein D, Brown PO (2002): Diversity, topographic differentiation, and positional memory in human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99 (20), 12877-82.

Cheeseman IM, Hori T, Fukagawa T, Desai A (2008): KNL1 and the CENP-H/I/K complex coordinately direct kinetochore assembly in vertebrates. *Mol Biol Cell* 19 (2), 587-94.

Chen Y, Bei M, Woo I, Satokata I, Maas R (1996): Msx1 controls inductive signaling in mammalian tooth morphogenesis. *Development* 122 (10), 3035-44.

Chesnokov IN (2007): Multiple functions of the origin recognition complex. *Int Rev Cytol* 256,69-109.

Chowdhury D, Xu X, Zhong X, Ahmed F, Zhong J, Liao J, Dykxhoorn DM, Weinstock DM, Pfeifer GP, Lieberman J (2008): A PP4-phosphatase complex dephosphorylates gamma-H2AX generated during DNA replication. *Mol Cell* 31 (1), 33-46.

Chung N, Jee BK, Chae SW, Jeon YW, Lee KH, Rha HK (2009): HOX gene analysis of endothelial cell differentiation in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Mol Biol Rep* 36 (2), 227-35.

Clay MR, Halloran MC (2014): Cadherin 6 promotes neural crest cell detachment via F-actin regulation and influences active Rho distribution during epithelial-to-mesenchymal transition. *Development* 141 (12), 2506-15.

Coelho Neto OL, Reis MF, De Saboia TM, Tannure PN, Antunes LS, Antonio AG (2014): Clinical and genetic analysis of a nonsyndromic oligodontia in a child. *Case Rep Dent* 2014,137621.

Collin P, Nefussi JR, Wetterwald A, Nicolas V, Boy-Lefevre ML, Fleisch H, Forest N (1992): Expression of collagen, osteocalcin, and bone alkaline phosphatase in a mineralizing rat osteoblastic cell culture. *Calcif Tissue Int* 50 (2), 175-83.

Cook D, Genever P (2013): Regulation of mesenchymal stem cell differentiation. *Adv Exp Med Biol* 786,213-29.

Couly G, Creuzet S, Bennaceur S, Vincent C, Le Douarin NM (2002): Interactions between Hox-negative cephalic neural crest cells and the foregut endoderm in patterning the facial skeleton in the vertebrate head. *Development* 129 (4), 1061-73.

Crisan M, Yap S, Casteilla L, Chen CW, Corselli M, Park TS, Andriolo G, Sun B, Zheng B, Zhang L, Norotte C, Teng PN, Traas J, Schugar R, Deasy BM, Badylak S, Buhring HJ, Giacobino JP, Lazzari L, Huard J, Peault B (2008): A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell Stem Cell* 3 (3), 301-13.

D'Anto V, Cantile M, D'Armiento M, Schiavo G, Spagnuolo G, Terracciano L, Vecchione R, Cillo C (2006): The HOX genes are expressed, in vivo, in human tooth germs: in vitro cAMP exposure of dental pulp cells results in parallel HOX network activation and neuronal differentiation. *J Cell Biochem* 97 (4), 836-48.

D'Aquino R, Graziano A, Sampaolesi M, Laino G, Pirozzi G, De Rosa A, Papaccio G (2007): Human postnatal dental pulp cells co-differentiate into osteoblasts and endothelocytes: a pivotal synergy leading to adult bone tissue formation. *Cell Death Differ* 14 (6), 1162-71.

Da Silva Meirelles L, Chagastelles PC, Nardi NB (2006): Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *J Cell Sci* 119 (Pt 11), 2204-13.

Dalman MR, Deeter A, Nimishakavi G, Duan ZH (2012): Fold change and p-value cutoffs significantly alter microarray interpretations. *BMC Bioinformatics* 13 Suppl 2,S11.

De Coster PJ, Marks LA, Martens LC, Huysseune A (2009): Dental agenesis: genetic and clinical perspectives. *J Oral Pathol Med* 38 (1), 1-17.

De Nys K, Meyhi E, Mannaerts GP, Fransen M, Van Veldhoven PP (2001): Characterisation of human peroxisomal 2,4-dienoyl-CoA reductase. *Biochim Biophys Acta* 1533 (1), 66-72.

Demambro VE, Clemmons DR, Horton LG, Bouxsein ML, Wood TL, Beamer WG, Canalis E, Rosen CJ (2008): Gender-specific changes in bone turnover and skeletal architecture in igfbp-2-null mice. *Endocrinology* 149 (5), 2051-61.

Demambro VE, Maile L, Wai C, Kawai M, Cascella T, Rosen CJ, Clemmons D (2012): Insulin-like growth factor-binding protein-2 is required for osteoclast differentiation. *J Bone Miner Res* 27 (2), 390-400.

Di Rosa M, Szychlińska MA, Tibullo D, Malaguarnera L, Musumeci G (2014a): Expression of CHI3L1 and CHIT1 in osteoarthritic rat cartilage model. A morphological study. *Eur J Histochem* 58 (3), 2423.

Di Rosa M, Tibullo D, Vecchio M, Nunnari G, Saccone S, Di Raimondo F, Malaguarnera L (2014b): Determination of chitinases family during osteoclastogenesis. *Bone* 61,55-63.

Di Summa PG, Kalbermatten DF, Raffoul W, Terenghi G, Kingham PJ (2013): Extracellular matrix molecules enhance the neurotrophic effect of Schwann cell-like differentiated adipose-derived stem cells and increase cell survival under stress conditions. *Tissue Eng Part A* 19 (3-4), 368-79.

Dominguez-Bendala J, Lanzoni G, Inverardi L, Ricordi C (2012): Concise review: mesenchymal stem cells for diabetes. *Stem Cells Transl Med* 1 (1), 59-63.

Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, Prockop D, Horwitz E (2006): Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 8 (4), 315-7.

Duarte WR, Kasugai S, Iimura T, Oida S, Takenaga K, Ohya K, Ishikawa I (1998): cDNA cloning of S100 calcium-binding proteins from bovine periodontal ligament and their expression in oral tissues. *J Dent Res* 77 (9), 1694-9.

Dutta A, Bell SP (1997): Initiation of DNA replication in eukaryotic cells. *Annu Rev Cell Dev Biol* 13, 293-332.

Dutta D, Umashankar M, Lewis EB, Rodrigues V, Vijayraghavan K (2010): Hox genes regulate muscle founder cell pattern autonomously and regulate morphogenesis through motor neurons. *J Neurogenet* 24 (3), 95-108.

Eferl R, Hoebertz A, Schilling AF, Rath M, Karreth F, Kenner L, Amling M, Wagner EF (2004): The Fos-related antigen Fra-1 is an activator of bone matrix formation. *EMBO J* 23 (14), 2789-99.

Engel ME, McDonnell MA, Law BK, Moses HL (1999): Interdependent SMAD and JNK signaling in transforming growth factor-beta-mediated transcription. *J Biol Chem* 274 (52), 37413-20.

Ernst A, Avvakumov G, Tong J, Fan Y, Zhao Y, Alberts P, Persaud A, Walker JR, Neculai AM, Neculai D et al. (2013): A strategy for modulation of enzymes in the ubiquitin system. *Science* 339 (6119), 590-5.

Eslaminejad MB, Fani N, Shahhoseini M (2013): Epigenetic regulation of osteogenic and chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells in culture. *Cell J* 15 (1), 1-10.

Estrela C, Alencar AH, Kitten GT, Vencio EF, Gava E (2011): Mesenchymal stem cells in the dental tissues: perspectives for tissue regeneration. *Braz Dent J* 22 (2), 91-8.

Evans MJ, Kaufman MH (1981): Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature* 292 (5819), 154-6.

Everts V, Delaisse JM, Korper W, Jansen DC, Tigchelaar-Gutter W, Saftig P, Beertsen W (2002): The bone lining cell: its role in cleaning Howship's lacunae and initiating bone formation. *J Bone Miner Res* 17 (1), 77-90.

Farges JC, Keller JF, Carrouel F, Durand SH, Romeas A, Bleicher F, Lebecque S, Staquet MJ (2009): Odontoblasts in the dental pulp immune response. *J Exp Zool B Mol Dev Evol* 312B (5), 425-36.

Faroni A, Rothwell SW, Grolla AA, Terenghi G, Magnaghi V, Verkhatsky A (2013): Differentiation of adipose-derived stem cells into Schwann cell phenotype induces expression of P2X receptors that control cell death. *Cell Death Dis* 4, e743.

Foley EA, Kapoor TM (2013): Microtubule attachment and spindle assembly checkpoint signalling at the kinetochore. *Nat Rev Mol Cell Biol* 14 (1), 25-37.

Friedenstein AJ, Piatetzky S, II, Petrakova KV (1966): Osteogenesis in transplants of bone marrow cells. *J Embryol Exp Morphol* 16 (3), 381-90.

Friedenstein AJ, Chailakhyan RK, Latsinik NV, Panasyuk AF, Keiliss-Borok IV (1974): Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of the hemopoietic tissues. Cloning in vitro and retransplantation in vivo. *Transplantation* 17 (4), 331-40.

Friedenstein AJ, Gorskaja JF, Kulagina NN (1976): Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. *Exp Hematol* 4 (5), 267-74.

Gaebel R, Furlani D, Sorg H, Polchow B, Frank J, Bieback K, Wang W, Klopsch C, Ong LL, Li W, Ma N, Steinhoff G (2011): Cell origin of human mesenchymal stem cells determines a different healing performance in cardiac regeneration. *PLoS One* 6 (2), e15652.

Gazzerro E, Pereira RC, Jorgetti V, Olson S, Economides AN, Canalis E (2005): Skeletal overexpression of gremlin impairs bone formation and causes osteopenia. *Endocrinology* 146 (2), 655-65.

Gehring WJ, Hiromi Y (1986): Homeotic genes and the homeobox. *Annu Rev Genet* 20, 147-73.

Glickman MH, Ciechanover A (2002): The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway: destruction for the sake of construction. *Physiol Rev* 82 (2), 373-428.

Gomes JA, Geraldes Monteiro B, Melo GB, Smith RL, Cavenaghi Pereira Da Silva M, Lizier NF, Kerkis A, Cerruti H, Kerkis I (2010): Corneal reconstruction with tissue-engineered cell sheets composed of human immature dental pulp stem cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51 (3), 1408-14.

Grinnemo KH, Mansson A, Dellgren G, Klingberg D, Wardell E, Drvota V, Tammik C, Holgersson J, Ringden O, Sylven C, Le Blanc K (2004): Xenoreactivity and engraftment of human mesenchymal stem cells transplanted into infarcted rat myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127 (5), 1293-300.

Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, Robey PG, Shi S (2000): Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97 (25), 13625-30.

Gronthos S, Brahimi J, Li W, Fisher LW, Cherman N, Boyde A, Denbesten P, Robey PG, Shi S (2002): Stem cell properties of human dental pulp stem cells. *J Dent Res* 81 (8), 531-5.

Gümmer AM: Proliferations- und Differenzierungsverhalten humaner Zahnkeimzellen der Pulpa. Zahnmed. Diss. Göttingen 2011.

Haque JA, McDonald MG, Kulman JD, Rettie AE (2014): A cellular system for quantitation of vitamin K cycle activity: structure-activity effects on vitamin K antagonism by warfarin metabolites. *Blood* 123 (4), 582-9.

He F, Yang Z, Tan Y, Yu N, Wang X, Yao N, Zhao J (2009): Effects of Notch ligand Delta1 on the proliferation and differentiation of human dental pulp stem cells in vitro. *Arch Oral Biol* 54 (3), 216-22.

Hellwig E, Klimek J, Attin T: Einführung in die Zahnerhaltung. 4. Auflage; Elsevier, München 2007.

Helmy KY, Patel SA, Silverio K, Pliner L, Rameshwar P (2010): Stem cells and regenerative medicine: accomplishments to date and future promise. *Ther Deliv* 1 (5), 693-705.

Herlofsen SR, Bryne JC, Hoiby T, Wang L, Issner R, Zhang X, Coyne MJ, Boyle P, Gu H, Meza-Zepeda LA, Collas P, Mikkelsen TS, Brinchmann JE (2013): Genome-wide map of quantified epigenetic changes during in vitro chondrogenic differentiation of primary human mesenchymal stem cells. *BMC Genomics* 14,105.

Hjalt TA, Semina EV, Amendt BA, Murray JC (2000): The Pitx2 protein in mouse development. *Dev Dyn* 218 (1), 195-200.

Holmberg J, Ingner G, Johansson C, Leander P, Hjalt TA (2008): PITX2 gain-of-function induced defects in mouse forelimb development. *BMC Dev Biol* 8,25.

Horwitz EM, Prockop DJ, Fitzpatrick LA, Koo WW, Gordon PL, Neel M, Sussman M, Orchard P, Marx JC, Pyeritz RE, Brenner MK (1999): Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nat Med* 5 (3), 309-13.

Hua T, Wu D, Ding W, Wang J, Shaw N, Liu ZJ (2012): Studies of human 2,4-dienoyl CoA reductase shed new light on peroxisomal beta-oxidation of unsaturated fatty acids. *J Biol Chem* 287 (34), 28956-65.

Huang Da W, Sherman BT, Lempicki RA (2009): Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. *Nat Protoc* 4 (1), 44-57.

Huang GT, Sonoyama W, Liu Y, Liu H, Wang S, Shi S (2008): The hidden treasure in apical papilla: the potential role in pulp/dentin regeneration and bioroot engineering. *J Endod* 34 (6), 645-51.

Huang Z, Hu X, Lin C, Chen S, Huang F, Zhang Y (2014): Genome-wide analysis of gene expression in human embryonic tooth germ. *J Mol Histol* 45 (6), 609-17.

Hung SC, Pochampally RR, Chen SC, Hsu SC, Prockop DJ (2007): Angiogenic effects of human multipotent stromal cell conditioned medium activate the PI3K-Akt pathway in hypoxic endothelial cells to inhibit apoptosis, increase survival, and stimulate angiogenesis. *Stem Cells* 25 (9), 2363-70.

Hwang LH, Lau LF, Smith DL, Mistrot CA, Hardwick KG, Hwang ES, Amon A, Murray AW (1998): Budding yeast Cdc20: a target of the spindle checkpoint. *Science* 279 (5353), 1041-4.

In 't Anker PS, Scherjon SA, Kleijburg-van der Keur C, Noort WA, Claas FH, Willemze R, Fibbe WE, Kanhai HH (2003): Amniotic fluid as a novel source of mesenchymal stem cells for therapeutic transplantation. *Blood* 102 (4), 1548-9.

Iohara K, Zheng L, Ito M, Tomokiyo A, Matsushita K, Nakashima M (2006): Side population cells isolated from porcine dental pulp tissue with self-renewal and multipotency for dentinogenesis, chondrogenesis, adipogenesis, and neurogenesis. *Stem Cells* 24 (11), 2493-503.

Ito Y, Miyazono K (2003): RUNX transcription factors as key targets of TGF-beta superfamily signaling. *Curr Opin Genet Dev* 13 (1), 43-7.

Itoh S, Thorikay M, Kowanetz M, Moustakas A, Itoh F, Heldin CH, Ten Dijke P (2003): Elucidation of Smad requirement in transforming growth factor-beta type I receptor-induced responses. *J Biol Chem* 278 (6), 3751-61.

Jernvall J, Thesleff I (2000): Reiterative signaling and patterning during mammalian tooth morphogenesis. *Mech Dev* 92 (1), 19-29.

Jin HJ, Bae YK, Kim M, Kwon SJ, Jeon HB, Choi SJ, Kim SW, Yang YS, Oh W, Chang JW (2013): Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood as sources of cell therapy. *Int J Mol Sci* 14 (9), 17986-8001.

Jumlongras D, Bei M, Stimson JM, Wang WF, Depalma SR, Seidman CE, Felbor U, Maas R, Seidman JG, Olsen BR (2001): A nonsense mutation in *MSX1* causes Witkop syndrome. *Am J Hum Genet* 69 (1), 67-74.

Jung K, Friede T, Beissbarth T (2011): Reporting FDR analogous confidence intervals for the log fold change of differentially expressed genes. *BMC Bioinformatics* 12,288.

Karsenty G, Wagner EF (2002): Reaching a genetic and molecular understanding of skeletal development. *Dev Cell* 2 (4), 389-406.

Kavsak P, Rasmussen RK, Causing CG, Bonni S, Zhu H, Thomsen GH, Wrana JL (2000): Smad7 binds to Smurf2 to form an E3 ubiquitin ligase that targets the TGF beta receptor for degradation. *Mol Cell* 6 (6), 1365-75.

Kawaguchi H, Hirachi A, Hasegawa N, Iwata T, Hamaguchi H, Shiba H, Takata T, Kato Y, Kurihara H (2004): Enhancement of periodontal tissue regeneration by transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells. *J Periodontol* 75 (9), 1281-7.

Kawase T, Okuda K, Kogami H, Nakayama H, Nagata M, Nakata K, Yoshie H (2009): Characterization of human cultured periosteal sheets expressing bone-forming potential: in vitro and in vivo animal studies. *J Tissue Eng Regen Med* 3 (3), 218-29.

Kelly TJ, Brown GW (2000): Regulation of chromosome replication. *Annu Rev Biochem* 69,829-80.

Kemoun P, Laurencin-Dalicioeux S, Rue J, Farges JC, Gennero I, Conte-Auriol F, Briand-Mesange F, Gadelorge M, Arzate H, Narayanan AS, Brunel G, Salles JP (2007): Human dental follicle cells acquire cementoblast features under stimulation by BMP-2/-7 and enamel matrix derivatives (EMD) in vitro. *Cell Tissue Res* 329 (2), 283-94.

Kenner L, Hoebertz A, Beil FT, Keon N, Karreth F, Eferl R, Scheuch H, Szremska A, Ameling M, Schorpp-Kistner M, Angel P, Wagner EF (2004): Mice lacking JunB are osteopenic due to cell-autonomous osteoblast and osteoclast defects. *J Cell Biol* 164 (4), 613-23.

Kerkis I, Kerkis A, Dozortsev D, Stukart-Parsons GC, Gomes Massironi SM, Pereira LV, Caplan AI, Cerruti HF (2006): Isolation and characterization of a population of immature dental pulp stem cells expressing OCT-4 and other embryonic stem cell markers. *Cells Tissues Organs* 184 (3-4), 105-16.

Kim BC, Bae H, Kwon IK, Lee EJ, Park JH, Khademhosseini A, Hwang YS (2012): Osteoblastic/cementoblastic and neural differentiation of dental stem cells and their applications to tissue engineering and regenerative medicine. *Tissue Eng Part B Rev* 18 (3), 235-44.

Kim SH, Kim YS, Lee SY, Kim KH, Lee YM, Kim WK, Lee YK (2011): Gene expression profile in mesenchymal stem cells derived from dental tissues and bone marrow. *J Periodontal Implant Sci* 41 (4), 192-200.

Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, Lee CW, Barr S, Fuchs S, Epstein SE (2004): Marrow-derived stromal cells express genes encoding a broad spectrum of arteriogenic cytokines and promote in vitro and in vivo arteriogenesis through paracrine mechanisms. *Circ Res* 94 (5), 678-85.

Kiyomitsu T, Obuse C, Yanagida M (2007): Human Blinkin/AF15q14 is required for chromosome alignment and the mitotic checkpoint through direct interaction with Bub1 and BubR1. *Dev Cell* 13 (5), 663-76.

Kolf CM, Cho E, Tuan RS (2007): Mesenchymal stromal cells. Biology of adult mesenchymal stem cells: regulation of niche, self-renewal and differentiation. *Arthritis Res Ther* 9 (1), 204.

Korn-Lubetzki I, Argov Z, Raas-Rothschild A, Wirguin I, Steiner I (2002): Family with inflammatory demyelinating polyneuropathy and the HNPP 17p12 deletion. *Am J Med Genet* 113 (3), 275-8.

Kratochwil K, Dull M, Farinas I, Galceran J, Grosschedl R (1996): Lef1 expression is activated by BMP-4 and regulates inductive tissue interactions in tooth and hair development. *Genes Dev* 10 (11), 1382-94.

Kuchler EC, Menezes R, Callahan N, Costa MC, Modesto A, Meira R, Patir A, Seymen F, Paiva KB, Nunes FD, Granjeiro JM, Vieira AR (2011): MMP1 and MMP20 contribute to tooth agenesis in humans. *Arch Oral Biol* 56 (5), 506-11.

Kuhn NZ, Tuan RS (2010): Regulation of stemness and stem cell niche of mesenchymal stem cells: implications in tumorigenesis and metastasis. *J Cell Physiol* 222 (2), 268-77.

Lagasse E, Shizuru JA, Uchida N, Tsukamoto A, Weissman IL (2001): Toward regenerative medicine. *Immunity* 14 (4), 425-36.

Lappin TR, Grier DG, Thompson A, Halliday HL (2006): HOX genes: seductive science, mysterious mechanisms. *Ulster Med J* 75 (1), 23-31.

Le Blanc K, Frassoni F, Ball L, Locatelli F, Roelofs H, Lewis I, Lanino E, Sundberg B, Bernardo ME, Remberger M, Dini G, Egeler RM, Bacigalupo A, Fibbe W, Ringden O, Developmental Committee of the European Group For B, Marrow T (2008): Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet* 371 (9624), 1579-86.

Lee DH, Pan Y, Kanner S, Sung P, Borowiec JA, Chowdhury D (2010): A PP4 phosphatase complex dephosphorylates RPA2 to facilitate DNA repair via homologous recombination. *Nat Struct Mol Biol* 17 (3), 365-72.

Lee YM, Seol YJ, Lim YT, Kim S, Han SB, Rhyu IC, Baek SH, Heo SJ, Choi JY, Klokkevold PR, Chung CP (2001): Tissue-engineered growth of bone by marrow cell transplantation using porous calcium metaphosphate matrices. *J Biomed Mater Res* 54 (2), 216-23.

Lei M, Li K, Li B, Gao LN, Chen FM, Jin Y (2014): Mesenchymal stem cell characteristics of dental pulp and periodontal ligament stem cells after in vivo transplantation. *Biomaterials* 35 (24), 6332-43.

Lesot H, Brook AH (2009): Epithelial histogenesis during tooth development. *Arch Oral Biol* 54 Suppl 1, S25-33.

Letra A, Silva RA, Menezes R, Astolfi CM, Shinohara A, De Souza AP, Granjeiro JM (2007): MMP gene polymorphisms as contributors for cleft lip/palate: association with MMP3 but not MMP1. *Arch Oral Biol* 52 (10), 954-60.

Li F, Wang X, Niyibizi C (2010): Bone marrow stromal cells contribute to bone formation following infusion into femoral cavities of a mouse model of osteogenesis imperfecta. *Bone* 47 (3), 546-55.

Li T, Chang CY, Jin DY, Lin PJ, Khvorova A, Stafford DW (2004): Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. *Nature* 427 (6974), 541-4.

Liang J, Zhu L, Meng L, Chen D, Bian Z (2012): Novel nonsense mutation in MSX1 causes tooth agenesis with cleft lip in a Chinese family. *Eur J Oral Sci* 120 (4), 278-82.

Lin C S, Xin ZC, Dai J, Lue TF (2013): Commonly used mesenchymal stem cell markers and tracking labels: Limitations and challenges. *Histol Histopathol* 28 (9), 1109-16.

Lin G, Liu G, Banie L, Wang G, Ning H, Lue TF, Lin CS (2011): Tissue distribution of mesenchymal stem cell marker Stro-1. *Stem Cells Dev* 20 (10), 1747-52.

Lin H, Schagat T (1997): Neuroblasts: a model for the asymmetric division of stem cells. *Trends Genet* 13 (1), 33-9.

Lin X, Liang M, Feng XH (2000): Smurf2 is a ubiquitin E3 ligase mediating proteasome-dependent degradation of Smad2 in transforming growth factor-beta signaling. *J Biol Chem* 275 (47), 36818-22.

Maeda S, Hayashi M, Komiya S, Imamura T, Miyazono K (2004): Endogenous TGF-beta signaling suppresses maturation of osteoblastic mesenchymal cells. *EMBO J* 23 (3), 552-63.

Magli MC, Largman C, Lawrence HJ (1997): Effects of HOX homeobox genes in blood cell differentiation. *J Cell Physiol* 173 (2), 168-77.

Malone JH, Oliver B (2011): Microarrays, deep sequencing and the true measure of the transcriptome. *BMC Biol* 9,34.

Manolagas SC (2000): Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 21 (2), 115-37.

Mark M, Rijli FM, Chambon P (1997): Homeobox genes in embryogenesis and pathogenesis. *Pediatr Res* 42 (4), 421-9.

Martin GR (1981): Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 78 (12), 7634-8.

Martin-Granados C, Philp A, Oxenham SK, Prescott AR, Cohen PT (2008): Depletion of protein phosphatase 4 in human cells reveals essential roles in centrosome maturation, cell migration and the regulation of Rho GTPases. *Int J Biochem Cell Biol* 40 (10), 2315-32.

McCulloch CA (1985): Progenitor cell populations in the periodontal ligament of mice. *Anat Rec* 211 (3), 258-62.

McGinnis W, Krumlauf R (1992): Homeobox genes and axial patterning. *Cell* 68 (2), 283-302.

Merceron C, Portron S, Vignes-Colombeix C, Rederstorff E, Masson M, Lesoeur J, Sourice S, Siquin C, Collic-Jouault S, Weiss P, Vinatier C, Guicheux J (2012): Pharmacological modulation of human mesenchymal stem cell chondrogenesis by a chemically oversulfated polysaccharide of marine origin: potential application to cartilage regenerative medicine. *Stem Cells* 30 (3), 471-80.

Mitsiadis TA, Angeli I, James C, Lendahl U, Sharpe PT (2003): Role of Islet1 in the patterning of murine dentition. *Development* 130 (18), 4451-60.

Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG, Shi S (2003): SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100 (10), 5807-12.

Moens CB, Selleri L (2006): Hox cofactors in vertebrate development. *Dev Biol* 291 (2), 193-206.

Moore KL, Persaud TVN: *Embryologie. Entwicklungsstadien, Frühentwicklung, Organogenese, Klinik*. 5. Auflage; Elsevier, München 2007.

Morgan R (2006): Hox genes: a continuation of embryonic patterning? *Trends Genet* 22 (2), 67-9.

Morrison SJ, Shah NM, Anderson DJ (1997): Regulatory mechanisms in stem cell biology. *Cell* 88 (3), 287-98.

Morsczeck C, Gotz W, Schierholz J, Zeilhofer F, Kuhn U, Mohl C, Sippel C, Hoffmann KH (2005): Isolation of precursor cells (PCs) from human dental follicle of wisdom teeth. *Matrix Biol* 24 (2), 155-65.

Morsczeck C, Schmalz G, Reichert TE, Vollner F, Galler K, Driemel O (2008): Somatic stem cells for regenerative dentistry. *Clin Oral Investig* 12 (2), 113-8.

Mourtada-Maarabouni M, Kirkham L, Jenkins B, Rayner J, Gonda TJ, Starr R, Trayner I, Farzaneh F, Williams GT (2003): Functional expression cloning reveals proapoptotic role for protein phosphatase 4. *Cell Death Differ* 10 (9), 1016-24.

Mrozik KM, Zilm PS, Bagley CJ, Hack S, Hoffmann P, Gronthos S, Bartold PM (2010): Proteomic characterization of mesenchymal stem cell-like populations derived from ovine periodontal ligament, dental pulp, and bone marrow: analysis of differentially expressed proteins. *Stem Cells Dev* 19 (10), 1485-99.

Muller P, Langenbach A, Kaminski A, Rychly J (2013): Modulating the actin cytoskeleton affects mechanically induced signal transduction and differentiation in mesenchymal stem cells. *PLoS One* 8 (7), e71283.

Muruganandan S, Roman AA, Sinal CJ (2010): Role of chemerin/CMKLR1 signaling in adipogenesis and osteoblastogenesis of bone marrow stem cells. *J Bone Miner Res* 25 (2), 222-34.

Muto T, Miyoshi K, Munesue S, Nakada H, Okayama M, Matsuo T, Noma T (2007): Differential expression of syndecan isoforms during mouse incisor amelogenesis. *J Med Invest* 54 (3-4), 331-9.

Nagatomo KJ, Tompkins KA, Fong H, Zhang H, Foster BL, Chu EY, Murakami A, Stadmeier L, Canalis E, Somerman MJ (2008): Transgenic overexpression of gremlin results in developmental defects in enamel and dentin in mice. *Connect Tissue Res* 49 (6), 391-400.

Nakada S, Chen GI, Gingras AC, Durocher D (2008): PP4 is a gamma H2AX phosphatase required for recovery from the DNA damage checkpoint. *EMBO Rep* 9 (10), 1019-26.

Nakahara H, Dennis JE, Bruder SP, Haynesworth SE, Lennon DP, Caplan AI (1991): In vitro differentiation of bone and hypertrophic cartilage from periosteal-derived cells. *Exp Cell Res* 195 (2), 492-503.

Ning H, Lin G, Lue TF, Lin CS (2011): Mesenchymal stem cell marker Stro-1 is a 75 kd endothelial antigen. *Biochem Biophys Res Commun* 413 (2), 353-7.

O'Donoghue K, Choolani M, Chan J, De La Fuente J, Kumar S, Campagnoli C, Bennett PR, Roberts IA, Fisk NM (2003): Identification of fetal mesenchymal stem cells in mater-

nal blood: implications for non-invasive prenatal diagnosis. *Mol Hum Reprod* 9 (8), 497-502.

Obuse C, Iwasaki O, Kiyomitsu T, Goshima G, Toyoda Y, Yanagida M (2004): A conserved Mis12 centromere complex is linked to heterochromatic HP1 and outer kinetochore protein Zwint-1. *Nat Cell Biol* 6 (11), 1135-41.

Owen M, Friedenstein AJ (1988): Stromal stem cells: marrow-derived osteogenic precursors. *Ciba Found Symp* 136,42-60.

Owen TA, Aronow M, Shalhoub V, Barone LM, Wilming L, Tassinari MS, Kennedy MB, Pockwinse S, Lian JB, Stein GS (1990): Progressive development of the rat osteoblast phenotype in vitro: reciprocal relationships in expression of genes associated with osteoblast proliferation and differentiation during formation of the bone extracellular matrix. *J Cell Physiol* 143 (3), 420-30.

Ozeki N, Mogi M, Kawai R, Yamaguchi H, Hiyama T, Nakata K, Nakamura H (2013): Mouse-induced pluripotent stem cells differentiate into odontoblast-like cells with induction of altered adhesive and migratory phenotype of integrin. *PLoS One* 8(11), e80026.

Panetta NJ, Gupta DM, Quarto N, Longaker MT (2009): Mesenchymal cells for skeletal tissue engineering. *Panminerva Med* 51 (1), 25-41.

Pavlopoulos A, Akam M (2007): Hox go omics: insights from *Drosophila* into Hox gene targets. *Genome Biol* 8 (3), 208.

Pearson JC, Lemons D, McGinnis W (2005): Modulating Hox gene functions during animal body patterning. *Nat Rev Genet* 6 (12), 893-904.

Pereira RF, O'hara MD, Laptev AV, Halford KW, Pollard MD, Class R, Simon D, Livezey K, Prockop DJ (1998): Marrow stromal cells as a source of progenitor cells for nonhematopoietic tissues in transgenic mice with a phenotype of osteogenesis imperfecta. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95 (3), 1142-7.

Peters H, Neubuser A, Kratochwil K, Balling R (1998): Pax9-deficient mice lack pharyngeal pouch derivatives and teeth and exhibit craniofacial and limb abnormalities. *Genes Dev* 12 (17), 2735-47.

Peters JM (2006): The anaphase promoting complex/cyclosome: a machine designed to destroy. *Nat Rev Mol Cell Biol* 7 (9), 644-56.

Picchi J, Trombi L, Spugnesi L, Barachini S, Maroni G, Brodano GB, Boriani S, Valtieri M, Petrini M, Magli MC (2013): HOX and TALE signatures specify human stromal stem cell populations from different sources. *J Cell Physiol* 228 (4), 879-89.

Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR (1999): Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 284 (5411), 143-7.

Portron S, Merceron C, Gauthier O, Lesoeur J, Sourice S, Masson M, Fellah BH, Geffroy O, Lallemand E, Weiss P, Guicheux J, Vinatier C (2013): Effects of in vitro low oxygen tension preconditioning of adipose stromal cells on their in vivo chondrogenic potential: application in cartilage tissue repair. *PLoS One* 8 (4), e62368.

Prockop DJ (1997): Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science* 276 (5309), 71-4.

Purves WK, Sadava D, Orians GH, Heller HC: *Biologie*. Hrsg. v. Markl J. 7. Auflage; Elsevier, München 2006.

Quackenbush J (2002): Microarray data normalization and transformation. *Nat Genet* 32 Suppl,496-501.

Quintero OA, Divito MM, Adikes RC, Kortan MB, Case LB, Lier AJ, Panaretos NS, Slater SQ, Rengarajan M, Feliu M, Cheney RE (2009): Human Myo19 is a novel myosin that associates with mitochondria. *Curr Biol* 19 (23), 2008-13.

Rastegar F, Shenaq D, Huang J, Zhang W, Zhang BQ, He BC, Chen L, Zuo GW, Luo Q, Shi Q, Wagner ER, Huang E, Gao Y, Gao JL, Kim SH, Zhou JZ, Bi Y, Su Y, Zhu G, Luo J, Luo X, Qin J, Reid RR, Luu HH, Haydon RC, Deng ZL, He TC (2010): Mesenchymal stem cells: Molecular characteristics and clinical applications. *World J Stem Cells* 2 (4), 67-80.

Rawat VP, Thoene S, Naidu VM, Arseni N, Heilmeyer B, Metzeler K, Petropoulos K, Deshpande A, Quintanilla-Martinez L, Bohlander SK, Spiekermann K, Hiddemann W, Feuring-Buske M, Buske C (2008): Overexpression of CDX2 perturbs HOX gene expression in murine progenitors depending on its N-terminal domain and is closely correlated with deregulated HOX gene expression in human acute myeloid leukemia. *Blood* 111 (1), 309-19.

Reece KM, Figg WD (2010): A novel regulator (USP10) of p53: Implications for tumor suppression and therapeutic targeting. *Cancer Biol Ther* 9 (8), 583-4.

Rishavy MA, Usabalieva A, Hallgren KW, Berkner KL (2011): Novel insight into the mechanism of the vitamin K oxidoreductase (VKOR): electron relay through Cys43 and Cys51 reduces VKOR to allow vitamin K reduction and facilitation of vitamin K-dependent protein carboxylation. *J Biol Chem* 286 (9), 7267-78.

Roa BB, Garcia CA, Pentao L, Killian JM, Trask BJ, Suter U, Snipes GJ, Ortiz-Lopez R, Shooter EM, Patel PI, Lupski JR (1993): Evidence for a recessive PMP22 point mutation in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Nat Genet* 5 (2), 189-94.

Rodan GA, Harada S (1997): The missing bone. *Cell* 89 (5), 677-80.

Rogers MA, Winter H, Wolf C, Heck M, Schweizer J (1998): Characterization of a 190-kilobase pair domain of human type I hair keratin genes. *J Biol Chem* 273 (41), 26683-91.

Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, Conzelmann E, Hortnagel K, Pelz HJ, Lappegard K, Seifried E, Scharrer I, Tuddenham EG, Muller CR, Strom TM, Oldenburg J (2004): Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 427 (6974), 537-41.

Rowley A, Cocker JH, Harwood J, Diffley JF (1995): Initiation complex assembly at budding yeast replication origins begins with the recognition of a bipartite sequence by limiting amounts of the initiator, ORC. *EMBO J* 14 (11), 2631-41.

Sahenk Z, Chen L, Freimer M (1998): A novel PMP22 point mutation causing HNPP phenotype: studies on nerve xenografts. *Neurology* 51 (3), 702-7.

Sakai VT, Zhang Z, Dong Z, Neiva KG, Machado MA, Shi S, Santos CF, Nor JE (2010): SHED differentiate into functional odontoblasts and endothelium. *J Dent Res* 89 (8), 791-6.

Salmivirta K, Gullberg D, Hirsch E, Altruda F, Ekblom P (1996): Integrin subunit expression associated with epithelial-mesenchymal interactions during murine tooth development. *Dev Dyn* 205 (2), 104-13.

Sasaki T, Ito Y, Xu X, Han J, Bringas P, Jr., Maeda T, Slavkin HC, Grosschedl R, Chai Y (2005): LEF1 is a critical epithelial survival factor during tooth morphogenesis. *Dev Biol* 278 (1), 130-43.

Sato Y, Araki H, Kato J, Nakamura K, Kawano Y, Kobune M, Sato T, Miyanishi K, Takayama T, Takahashi M, Takimoto R, Iyama S, Matsunaga T, Ohtani S, Matsuura A, Hamada H, Niitsu Y (2005): Human mesenchymal stem cells xenografted directly to rat liver are differentiated into human hepatocytes without fusion. *Blood* 106 (2), 756-63.

Schafer BW, Heizmann CW (1996): The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins: functions and pathology. *Trends Biochem Sci* 21 (4), 134-40.

Schena M, Shalon D, Davis RW, Brown PO (1995): Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science* 270 (5235), 467-70.

Schena M, Heller RA, Thériault TP, Konrad K, Lachenmeier E, Davis RW (1998): Microarrays: biotechnology's discovery platform for functional genomics. *Trends Biotechnol* 16 (7), 301-6.

Schiebler TH, Korf HW: *Anatomie: Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie*. 10. Auflage; Steinkopff-Verlag, Darmstadt 2007.

Scholl C, Bansal D, Dohner K, Eiwien K, Huntly BJ, Lee BH, Rucker FG, Schlenk RF, Bullinger L, Dohner H, Gilliland DG, Frohling S (2007): The homeobox gene CDX2 is aberrantly expressed in most cases of acute myeloid leukemia and promotes leukemogenesis. *J Clin Invest* 117 (4), 1037-48.

Schoolmeesters A, Eklund T, Leake D, Vermeulen A, Smith Q, Force Aldred S, Fedorov Y (2009): Functional profiling reveals critical role for miRNA in differentiation of human mesenchymal stem cells. *PLoS One* 4 (5), e5605.

Semple JW, Da-Silva LF, Jervis EJ, Ah-Kee J, Al-Attar H, Kummer L, Heikkila JJ, Pasero P, Duncker BP (2006): An essential role for Orc6 in DNA replication through maintenance of pre-replicative complexes. *EMBO J* 25 (21), 5150-8.

Seo BM, Miura M, Gronthos S, Bartold PM, Batouli S, Brahim J, Young M, Robey P G, Wang CY, Shi S (2004): Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet* 364 (9429), 149-55.

Seo BM, Miura M, Sonoyama W, Coppe C, Stanyon R, Shi S (2005): Recovery of stem cells from cryopreserved periodontal ligament. *J Dent Res* 84 (10), 907-12.

Seo BM, Sonoyama W, Yamaza T, Coppe C, Kikuri T, Akiyama K, Lee JS, Shi S (2008): SHED repair critical-size calvarial defects in mice. *Oral Dis* 14 (5), 428-34.

Sgodda M, Aurich H, Kleist S, Aurich I, König S, Dollinger MM, Fleig WE, Christ B (2007): Hepatocyte differentiation of mesenchymal stem cells from rat peritoneal adipose tissue in vitro and in vivo. *Exp Cell Res* 313 (13), 2875-86.

Shi S, Robey PG, Gronthos S (2001): Comparison of human dental pulp and bone marrow stromal stem cells by cDNA microarray analysis. *Bone* 29 (6), 532-9.

Shi S, Gronthos S (2003): Perivascular niche of postnatal mesenchymal stem cells in human bone marrow and dental pulp. *J Bone Miner Res* 18 (4), 696-704.

Shi S, Bartold PM, Miura M, Seo BM, Robey PG, Gronthos S (2005): The efficacy of mesenchymal stem cells to regenerate and repair dental structures. *Orthod Craniofac Res* 8 (3), 191-9.

Simmons PJ, Torok-Storb B (1991): Identification of stromal cell precursors in human bone marrow by a novel monoclonal antibody, STRO-1. *Blood* 78 (1), 55-62.

Song Y, Zhang Z, Yu X, Yan M, Zhang X, Gu S, Stuart T, Liu C, Reiser J, Zhang Y, Chen Y (2006): Application of lentivirus-mediated RNAi in studying gene function in mammalian tooth development. *Dev Dyn* 235 (5), 1334-44.

Sonnenberg A, Linders CJ, Modderman PW, Damsky CH, Aumailley M, Timpl R (1990): Integrin recognition of different cell-binding fragments of laminin (P1, E3, E8) and evidence that alpha 6 beta 1 but not alpha 6 beta 4 functions as a major receptor for fragment E8. *J Cell Biol* 110 (6), 2145-55.

Sonoyama W, Liu Y, Fang D, Yamaza T, Seo BM, Zhang C, Liu H, Gronthos S, Wang CY, Wang S, Shi S (2006): Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine. *PLoS One* 1,e79.

Sonoyama W, Liu Y, Yamaza T, Tuan RS, Wang S, Shi S, Huang GT (2008): Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: a pilot study. *J Endod* 34 (2), 166-71.

Speck C, Chen Z, Li H, Stillman B (2005): ATPase-dependent cooperative binding of ORC and Cdc6 to origin DNA. *Nat Struct Mol Biol* 12 (11), 965-71.

Stein GS, Lian JB, Owen TA (1990): Relationship of cell growth to the regulation of tissue-specific gene expression during osteoblast differentiation. *FASEB J* 4 (13), 3111-23.

Stockton DW, Das P, Goldenberg M, D'souza RN, Patel PI (2000): Mutation of PAX9 is associated with oligodontia. *Nat Genet* 24 (1), 18-9.

Strutz F, Okada H, Lo C W, Danoff T, Carone RL, Tomaszewski JE, Neilson EG (1995): Identification and characterization of a fibroblast marker: FSP1. *J Cell Biol* 130 (2), 393-405.

Takahashi K, Yamanaka S (2006): Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 126 (4), 663-76.

Takahashi Y, Hamada J, Murakawa K, Takada M, Tada M, Nogami I, Hayashi N, Nakamori S, Monden M, Miyamoto M, Katoh H, Moriuchi T (2004): Expression profiles of 39 HOX genes in normal human adult organs and anaplastic thyroid cancer cell lines by quantitative real-time RT-PCR system. *Exp Cell Res* 293 (1), 144-53.

Takeda T, Tezuka Y, Horiuchi M, Hosono K, Iida K, Hatakeyama D, Miyaki S, Kunisada T, Shibata T, Tezuka K (2008): Characterization of dental pulp stem cells of human tooth germs. *J Dent Res* 87 (7), 676-81.

Tamaki Y, Nakahara T, Ishikawa H, Sato S (2013): In vitro analysis of mesenchymal stem cells derived from human teeth and bone marrow. *Odontology* 101 (2), 121-32.

Tang Z, Bharadwaj R, Li B, Yu H (2001): Mad2-Independent inhibition of APCCdc20 by the mitotic checkpoint protein BubR1. *Dev Cell* 1 (2), 227-37.

Thesleff I (2003): Epithelial-mesenchymal signalling regulating tooth morphogenesis. *J Cell Sci* 116 (Pt 9), 1647-8.

Toyo-Oka K, Mori D, Yano Y, Shiota M, Iwao H, Goto H, Inagaki M, Hiraiwa N, Muramatsu M, Wynshaw-Boris A, Yoshiki A, Hirotsune S (2008): Protein phosphatase 4 catalytic subunit regulates Cdk1 activity and microtubule organization via NDEL1 dephosphorylation. *J Cell Biol* 180 (6), 1133-47.

Tucker AS, Matthews KL, Sharpe PT (1998): Transformation of tooth type induced by inhibition of BMP signaling. *Science* 282 (5391), 1136-8.

Tusher VG, Tibshirani R, Chu G (2001): Significance analysis of microarrays applied to the ionizing radiation response. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98 (9), 5116-21.

Undale AH, Westendorf JJ, Yaszemski MJ, Khosla S (2009): Mesenchymal stem cells for bone repair and metabolic bone diseases. *Mayo Clin Proc* 84 (10), 893-902.

Vainio S, Thesleff I (1992): Coordinated induction of cell proliferation and syndecan expression in dental mesenchyme by epithelium: evidence for diffusible signals. *Dev Dyn* 194 (2), 105-17.

Vainio S, Jalkanen M, Vaahtokari A, Sahlberg C, Mali M, Bernfield M, Thesleff I (1991): Expression of syndecan gene is induced early, is transient, and correlates with changes in mesenchymal cell proliferation during tooth organogenesis. *Dev Biol* 147 (2), 322-33.

Van Den Boogaard MJ, Dorland M, Beemer FA, Van Amstel HK (2000): *MSX1* mutation is associated with orofacial clefting and tooth agenesis in humans. *Nat Genet* 24 (4), 342-3.

Van Der Meer JH, Van Der Poll T, Van 'T Veer C (2014): TAM receptors, Gas6, and protein S: roles in inflammation and hemostasis. *Blood* 123 (16), 2460-9.

Van Genderen C, Okamura RM, Farinas I, Quo RG, Parslow TG, Bruhn L, Grosschedl R (1994): Development of several organs that require inductive epithelial-mesenchymal interactions is impaired in *LEF-1*-deficient mice. *Genes Dev* 8 (22), 2691-703.

Vastardis H, Karimbux N, Guthua SW, Seidman JG, Seidman CE (1996): A human *MSX1* homeodomain missense mutation causes selective tooth agenesis. *Nat Genet* 13 (4), 417-21.

Velculescu VE, Madden SL, Zhang L, Lash AE, Yu J, Rago C, Lal A, Wang CJ, Beaudry GA, Ciriello KM et al. (1999): Analysis of human transcriptomes. *Nat Genet* 23 (4), 387-8.

Vilcek J, Lee TH (1991): Tumor necrosis factor. New insights into the molecular mechanisms of its multiple actions. *J Biol Chem* 266 (12), 7313-6.

Villaescusa JC, Buratti C, Penkov D, Mathiasen L, Planaguma J, Ferretti E, Blasi F (2009): Cytoplasmic Prep1 interacts with 4EHP inhibiting Hoxb4 translation. *PLoS One* 4 (4), e5213.

Wagner W, Horn P, Castoldi M, Diehlmann A, Bork S, Saffrich R, Benes V, Blake J, Pfister S, Eckstein V, Ho AD (2008): Replicative senescence of mesenchymal stem cells: a continuous and organized process. *PLoS One* 3 (5), e2213.

Wanders RJ, Waterham HR (2006): Biochemistry of mammalian peroxisomes revisited. *Annu Rev Biochem* 75, 295-332.

Wang KC, Helms JA, Chang HY (2009): Regeneration, repair and remembering identity: the three Rs of Hox gene expression. *Trends Cell Biol* 19 (6), 268-75.

Weber P (2001): Vitamin K and bone health. *Nutrition* 17 (10), 880-7.

Weissman IL, Anderson DJ, Gage F (2001): Stem and progenitor cells: origins, phenotypes, lineage commitments, and transdifferentiations. *Annu Rev Cell Dev Biol* 17,387-403.

Wellik DM (2009): Hox genes and vertebrate axial pattern. *Curr Top Dev Biol* 88,257-78.

Wu XB, Li Y, Schneider A, Yu W, Rajendren G, Iqbal J, Yamamoto M, Alam M, Brunet LJ, Blair HC, Zaidi M, Abe E (2003): Impaired osteoblastic differentiation, reduced bone formation, and severe osteoporosis in noggin-overexpressing mice. *J Clin Invest* 112 (6), 924-34.

Xi G, Wai C, Demambro V, Rosen CJ, Clemmons DR (2014): IGFBP-2 directly stimulates osteoblast differentiation. *J Bone Miner Res* 29 (11), 2427-38.

Xu XH, Dong SS, Guo Y, Yang TL, Lei SF, Papasian CJ, Zhao M, Deng HW (2010): Molecular genetic studies of gene identification for osteoporosis: the 2009 update. *Endocr Rev* 31 (4), 447-505.

Yamamoto M, Takai D, Yamamoto F, Yamamoto F (2003): Comprehensive expression profiling of highly homologous 39 hox genes in 26 different human adult tissues by the modified systematic multiplex RT-pCR method reveals tissue-specific expression pattern that suggests an important role of chromosomal structure in the regulation of hox gene expression in adult tissues. *Gene Expr* 11 (3-4), 199-210.

Yamashita M, Ying SX, Zhang GM, Li C, Cheng SY, Deng CX, Zhang YE (2005): Ubiquitin ligase Smurf1 controls osteoblast activity and bone homeostasis by targeting MEKK2 for degradation. *Cell* 121 (1), 101-13.

Yang X, Matsuda K, Bialek P, Jacquot S, Masuoka HC, Schinke T, Li L, Brancorsini S, Sassone-Corsi P, Townes TM, Hanauer A, Karsenty G (2004): ATF4 is a substrate of RSK2 and an essential regulator of osteoblast biology; implication for Coffin-Lowry Syndrome. *Cell* 117 (3), 387-98.

Young MF (2003): Bone matrix proteins: their function, regulation, and relationship to osteoporosis. *Osteoporos Int* 14 Suppl 3,S35-42.

Yu L, Hebert MC, Zhang YE (2002): TGF-beta receptor-activated p38 MAP kinase mediates Smad-independent TGF-beta responses. *EMBO J* 21 (14), 3749-59.

Yuan J, Luo K, Zhang L, Cheville JC, Lou Z (2010): USP10 regulates p53 localization and stability by deubiquitinating p53. *Cell* 140 (3), 384-96.

Zhang C, Chang J, Sonoyama W, Shi S, Wang CY (2008): Inhibition of human dental pulp stem cell differentiation by Notch signaling. *J Dent Res* 87 (3), 250-5.

Zhang X, Ozawa Y, Lee H, Wen YD, Tan TH, Wadzinski BE, Seto E (2005): Histone deacetylase 3 (HDAC3) activity is regulated by interaction with protein serine/threonine phosphatase 4. *Genes Dev* 19 (7), 827-39.

Zhang Y, Chang C, Gehling DJ, Hemmati-Brivanlou A, Derynck R (2001): Regulation of Smad degradation and activity by Smurf2, an E3 ubiquitin ligase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98 (3), 974-9.

Zhang Y, Zhao X, Hu Y, St Amand T, Zhang M, Ramamurthy R, Qiu M, Chen Y (1999): Msx1 is required for the induction of Patched by Sonic hedgehog in the mammalian tooth germ. *Dev Dyn* 215 (1), 45-53.

Zhao K, Shi YB (2012): An anti-cancer Smurf. *Cell Biosci* 2,10.

Zhao M, Harris SE, Horn D, Geng Z, Nishimura R, Mundy GR, Chen D (2002): Bone morphogenetic protein receptor signaling is necessary for normal murine postnatal bone formation. *J Cell Biol* 157 (6), 1049-60.

Zhou G, Mihindikulasuriya KA, Maccorkle-Chosnek RA, Van Hooser A, Hu MC, Brinkley BR, Tan TH (2002): Protein phosphatase 4 is involved in tumor necrosis factor-alpha-induced activation of c-Jun N-terminal kinase. *J Biol Chem* 277 (8), 6391-8.

Zhu H, Kavsak P, Abdollah S, Wrana JL, Thomsen GH (1999): A SMAD ubiquitin ligase targets the BMP pathway and affects embryonic pattern formation. *Nature* 400 (6745), 687-93.

Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H, Alfonso ZC, Fraser J K, Benhaim P, Hedrick MH (2002): Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell* 13 (12), 4279-95.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. K. G. Wiese gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung dieser Dissertation. Mein Dank gilt ferner Herrn Dr. rer. nat. Hans J. Rolf und Frau Dr. rer. nat. Sabine Niebert für die Durchführung der den Arrays zugrundeliegenden Zellkulturexperimente.

Für die tatkräftige Unterstützung von Frau Dr. rer. nat. G. Salinas-Riester und Herrn Dr. rer. nat. T. Linger des Transkriptomanalyselabors der UMG möchte ich mich sehr herzlich bedanken.

Lebenslauf

Mein Name ist Diana Constanze Oellerich. Geboren wurde ich am 29. April 1987 in Hannover. Mit meinen Eltern, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Michael Oellerich und Pushpa Oellerich, geb. Singh, und meinen Geschwistern Mark und Thomas Oellerich verbrachte ich meine ersten Lebensjahre dort.

Von 1999-2005 besuchte ich das Theodor-Heuss-Gymnasium in Göttingen. Im Jahre 2005 schloss ich meine Schullaufbahn mit dem Abitur und der Note 1,2 ab. Anschließend absolvierte ich von 2005-2010 das Studium der Zahnmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen. Im Rahmen meines Studiums legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung mit der Note gut, die zahnärztliche Vorprüfung mit der Note gut und im Dezember 2010 das Staatsexamen mit der Note sehr gut ab. Im selben Monat wurde mir die Approbation als Zahnärztin erteilt.

Von März bis August 2011 arbeitete ich als Vorbereitungsassistentin am ZahnZentrum am Theater in Göttingen. Anschließend war ich von Oktober 2011 bis Dezember 2013 als wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Abteilung für Zahnärztliche Prothetik der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg tätig. Seit März 2012 nehme ich am Masterstudiengang Zahnärztliche Prothetik der DGPro teil, den ich voraussichtlich im Sommer 2016 mit dem Master of Science abschließen werde. Im März 2014 nahm ich eine Stelle als angestellte Zahnärztin in der Smile-Clinic Salzburg an. Im Mai 2014 zog es mich in meine Heimatstadt Göttingen zurück. Dort arbeitete ich von Mai 2014 bis Februar 2015 als wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Abteilung für Zahnärztliche Prothetik der Universitätsmedizin Göttingen der Georg-August-Universität. Seit März 2015 bin ich im Zentrum für innovative Zahnheilkunde in Göttingen tätig.