SALLY DABELSTEEN, Avdelningen för oral medicin, klinisk oral fysiologi, oral patologi & anatomi, Odontologisk institut, Det sundhedsvidenskabelige fakultet, Köpenhamns universitet, Danmark
IC MACKENZIE, professor, PhD, DDS, Center for cutaneous biology, Institute for cell and molecular science, London, UK

Stamceller i munslemhinnan och i cancer

⊙ Munslemhinnan är en dynamisk vävnad som snabbt kan förnya sin struktur och bidra till den orala hälsan genom att upprätthålla en intakt barriär som skyddar underliggande vävnad från att utsättas för stress från omgivningen.

Munslemhinnans förmåga till snabb återbildning har länge varit känd för forskarna men det är först helt nyligen som man funnit att den är beroende av stamceller. Stamceller är de enda celler som kan generera nya celler under hela livscykeln. När de delar sig ger de dels upphov till nya stamceller, dels till celler som differentieras för att fungera i olika vävnader. Denna funktion har stor betydelse för vävnadsåterbildning. Av särskilt intresse är stamcellernas roll vid utveckling och behandling av cancer.

Cancer tycks utvecklas som ett resultat av förändringar i stamceller och muterade stamceller kan driva fram tumörtillväxt och metastaser. Precis som i normal vävnad är antalet stamceller i en cancersvulst få och svåra att upptäcka. Detta betyder att det blir extra svårt att identifiera deras karakteristika och att försäkra sig om att de kan nås med terapeutiska metoder.

Ytterligare en intressant egenskap hos stamceller är att de tycks vara flexibla och att de åtminstone under experimentella eller patologiska omständigheter kan förändras och generera olika vävnadstyper. Denna kunskap går tvärt emot tidigare idéer om olika fenotypers* stabilitet efter utvecklingen och öppnar dörren till ett brett spektrum av nya tekniker för återbildning av vävnad.

REFERENTGRANSKAD. ACCEPTERAD FÖR PUBLICERING 21 OKTOBER 2005

Munslemhinnan är en sammansatt vävnad som består av både epitel och bindväv [1]. Det flerskiktade skivepitel som utgör munslemhinnans yta förnyar sin struktur hela livet. Det sker även en kontinuerlig förökning av celler i de djupare epitelskikten som i sin tur driver fram celler som rör sig uppåt medan de differentierar för att så småningom försvinna från ytan. Denna process kräver en hårfin balans mellan hastigheten vid cellbildning och cellförlust.

De mekanismer som reglerar förökning, differentiering och celldöd, apoptos, är också av central betydelse för bevarandet av munslemhinnans normala struktur [2]. Kortvariga förändringar som ökar cellproduktionen kan ske under fysiologisk reparation och sårläkning. Men det kan även uppstå mer permanenta förändringar i den normala homeostatiska balansen som kan ge upphov till tumörer och andra patologiska förändringar [3, 4].

I dag finns flera bevis för att förnyelsen och reparationen av de flesta (kanske alla) epitel är beroende av en subpopulation av basalceller, stamceller, och att dessa stamceller har ovanliga egenskaper [5–8]. Man vet också att stamceller spelar en stor roll för initiering och tillväxt av olika cancerformer [4].

De stamceller som finns i vuxna vävnader, somatiska stamceller, skiljer sig på flera sätt från embryonala stamceller som isolerats från den inre cellmassan hos blastocyster [9]. Embryonala stamceller existerar endast kortvarigt *in vivo* men när de väl isolerats kan de förökas i stor utsträckning *in vitro*. De embryonala stamcellerna är pluripotenta* och kan ge upphov till nästan alla vävnadstyper [10]. Somatiska stamceller har också förmågan att förnya sig obegränsat men en av deras viktigaste egenskaper är att producera celler som differentierar för att fungera i olika vävnader [11]. Bevarandet av en konstant massa av funktionell vävnad (homeostas) under hela livet åstadkoms av en unik struktur av somatiska celler som förnyar sig själva. Varje celldelning ger normalt upphov till en ny stamcell och till en cell som övergår till att differentiera [12, 13]. Hur denna ”asymmetriska” delning regleras är en central fråga inom stamcellsbiologin [14] eftersom en störning i det normala mönstret är en av de viktigaste orsakerna till att det uppstår sjukliga förändringar [4]. De egenskaper som innebär förmåga till ständig självförnyelse och generering av utbredda hierarkier av differentierande celler är gemensamma för epitelstamceller och stamceller från de flesta andra vävnader. Antalet stamceller och deras distributionsmönster tycks dock variera kraftigt från en vävnad till en annan [8].

En annan viktig egenskap hos somatiska stamceller är att de är bestämda att differentiera in i en specifik vänad. Efter odling *in vitro* och retransplantation till *in vivo*-ställen kan stamceller som isolerats från blod, epitel, brosk eller muskler vanligen endast bilda celler som har samma differentieringsmönster som deras ursprungsvävnad [4]. Denna egenskap har utnyttjats kliniskt vid till exempel transplantation av benmärgsstamceller för att återställa bildningen av röda blodkroppar efter strålningsterapi, vid hudtransplantation till brännskadade patienter och vid användning av broskstamceller för regenerering av leder [15, 16]. Trots stamcellernas tydliga funktionsstabilitet finns det nu förvånande nog bevis för att somatiska stamceller i själva verket är mycket flexibla och kan behålla multipotenta* egenskaper [14, 17]. Under olika experimentella och patologiska betingelser (samt ibland även vid normala betingelser) har man kunnat visa att även adulta epitelstamceller kan generera en rad olika cellinjer [18]. Även det omvända har bevisats; epitel kan genereras av stamceller från andra typer av vävnad.

Allmänna kännetecken för flerskiktat skivepitel

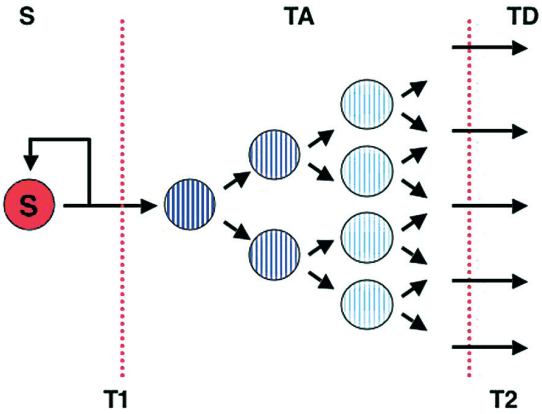
Ett epitel kan karakteriseras efter sin morfologi, cellomsättning och de cellulära produkter det producerar under differentiering. Vid differentiering ändrar epitelceller under förnyelse sitt histologiska utseende och man kan följa deras utveckling mot slutgiltig differentiering genom deras förändrade uttrycksmönster mot olika molekyler, *cytokeratiner*. I

***Fenotyp**
Organismens märkbara egenskaper som uppkommit genom en samverkan mellan arvsanlag och miljö.

***Multipotenta stamceller**
Omogna celler från den färdiga kroppens olika organ som kan utvecklas till flera typer av organspecifika celler.

***Pluripotenta stamceller**
Omogna embryonala celler som kan utvecklas till alla typer av kroppsceller.

***Totipotenta stamceller**
De första 2–16 odifferentierade cellerna i det befruktade äggets första delningar och som kan ge upphov till alla celltyper i kroppen, inklusive nytt embryo.



Figur 1. Stamcellssystem i munepitel och andra epitel. Tre avdelningar för basalceller (stam=S, kortvarig amplifiering=TA och terminal differentiering efter mitos=TD) separeras genom två omvandlingar T1 och T2 (prickade linjer). Normalt ger varje stamcellsdelning upphov till en cell som blir en stamcell (S) och en cell som genomgår en rad celldelningar för att kunna producera ett ökat antal slutligt differentierade celler.
T1-omvandlingen reglerar stamcellens homeostas; utan omvandling från S till TA skulle det ske en ansamling av stamceller medan en ökad omvandling från S till TA skulle leda till stamcellsförlust och vävnadsatrofi.
T2-omvandlingen reglerar antalet differentierade celler som produceras per stamcellsdelning: byte med en rad till vänster eller höger halverar respektive dubblerar det totala antalet celler som produceras. Vanligen går cellutvecklingens riktning från vänster till höger men det är osäkert om det ibland även sker en omvänd transport av celler från TA till S.

vissa epitelområden leder cellskiktsmönstret till att epitelet organiseras i distinkta ”strukturenheter”. I huden hos både människa och gnagare är till exempel de flesta epidermisområden organiserade i staplar av celler som löper vertikalt genom de övre skikten [19]. I vissa områden är epitelet organiserat i större strukturenheter, till exempel tungpapiller och hår. Dessa enheter bildar distinkta, anatomiska strukturer med lokala områden av cellförökning [6, 20]. Även när det saknas komplicerade strukturer är ofta någon form av upprepat lateralt mönster (exempelvis retikulärt epitel som bildar en fingerliknande struktur tillsammans med bindvävnadspapiller) karakteristiskt för vävnader som hud och munslemhinna [3, 11].

Förnyelse av epitel

Tidigare har forskarna föreslagit att balansen mellan celldelning och celldifferentiering i epitel bevaras genom en process där det populationstryck som är ett resultat av celldelningen fick celler att slumpmässigt pressas ut från överhudens bottenlager och tränga in i det överliggande taggcellslagret [21]. De små kolonnstrukturer som finns i epidermis hos möss har emellertid icke slumpmässiga cellförökningsmönster som tyder på att de fungerar som en ”epidermal förökningsenhet” och i själva verket är en cellklon som utvecklats från en enstaka stamcell [19, 22, 23].

Basalcellsskiktet tycks alltså bestå av tre celltyper med skilda funktioner:
a) en liten subpopulation av stamceller, de enda basalceller med i stort sett obegränsad förmåga till självförnyelse,
b) periodvis förökade celler som drivits fram genom celldelningar av stamceller och som kan genomgå några omgångar av celldelning innan de differentierar, samt
c) celler som differentierat efter mitos och förbereder migrering från basalskiktet [3] (Figur 1).

Beviset för att det förekommer klonala enheter av epitelceller som uppstått ur individuella stamceller har forskarna fått vid studier med märkning av de cellinjer som har uppstått från individuella stamceller [19, 24].

Identifiering av stamceller

Det har gjorts stora ansträngningar för att hitta markörer som kan identifiera epitelstamceller men ännu har man inte funnit några unika kännetecken för stamceller som enkelt skiljer dem från basalceller [3, 8]. Den äldsta metoden för identifiering av distribution av stamceller baserades på antagandet att även om stamceller i epitel har den förökningsförmåga som krävs för att förnya epidermis under värdorganismens livstid skulle de precis som stamceller i blod i själva verket inte dela sig så ofta under normala betingelser. I sin egenskap av stamceller, antog man att de skulle kunna behålla vilken DNA-märkning som helst (exempelvis tritierat tymidin eller BrdU) som sätts in under celldelningen [25]. Även andra celler skulle märkas i början men de skulle antingen förlora sin märkning genom utspädning vid delning eller försvinna från basalpopulationen genom differentiering. När unga möss injiceras med *tritierat tymidin* märks de flesta basalceller inledningsvis, men endast en liten cellpopulation behåller märkningen [25, 26]. Celler med kvarhållen märkning hade den höga förökningsförmåga som förväntas av stamceller *in vitro* men de kunde också bilda nytt epitel [27]. Metoden har använts för att lokalisera stamceller till det utbuktande området hos hårfolliklar, limbalområdet i hornhinnan, tarmluddsbotten i magen och andra lokala områden i olika vävnader [20, 28, 29].

Förmågan att hålla kvar märkning är fortfarande den enda *in vivo*-metod som är allmänt accepterad för lokalisering av epitelstamceller. Trots det har den två huvudsakliga begränsningar; 1) den är beroende av att man införlivar en radioaktiv märkning vilket gör att den inte kan användas för studier av vävnader hos människa, 2) man kan inte uppnå att samtliga basalceller märks vid den inledande märkningsproceduren och därför identifieras inte alla stamceller. Man har dock funnit celler med kvarhållen märkning i epidermis från mus mitt i gruppen av 10–12 basalceller under samtliga kolonnenheter. Det tyder på att det finns en stamcell per enhet och att 8–10 procent av basalcellerna följaktligen fungerar som stamceller [26, 30].

Studier av stamcellsdistributionen i epitel hos människa och gnagare visar ofta olika resultat vilket tyder på att stamcellernas antal och distributionsmönster skiljer sig påtagligt både mellan olika arter och från ett epitelområde till ett annat. Stamceller i epidermis hos människa ligger bland basalcellerna vid hudpapillernas toppar [30] medan de i matstrupen är lokaliserade bland basalcellerna vid djupänden av epitelretiklet [31].

Epidermis hos gnagare består av små klonala enheter och kvarhållen märkning tyder på att var och en av dessa förnyas av en enstaka stamcell. Andra vävnader hos gnagare visar helt andra mönster. Märkningskvarhållande celler kan exempelvis ligga i det utbuktande området i hårfolliklar och i körtelgångarna [20, 28, 32]. Fokalmönstren för distribution av epitelstamceller tyder på att det finns så kallade ”stamcells-nischer”, begränsade områden där stamceller kan överleva beroende på samspelet med näraliggande celler eller matrix [33, 34]. Den nisch som krävs för att säkra överlevnaden för hematopoetiska stamceller kräver att de har kontakt med osteoblaster. Vad som krävs av nischer som eventuellt stödjer stamceller är dock hittills okänt.

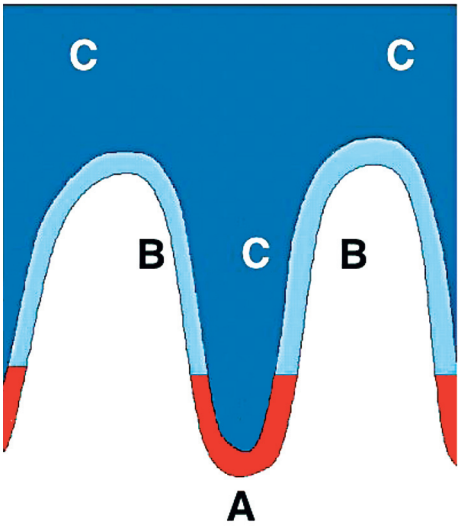
Stamceller i munslemhinnan

De flesta antaganden om stamcellsmönstren i munslemhinnan baserar sig på slutsatser från studier av andra epitel, oftast epidermis, men man har även kunnat skaffa sig en del kunskap genom direkt undersökning. Histologiskt visar munepitelet hos människa upp väl definierade skiktningsmönster och epitelet är i vissa områden organiserat i väl definierade, anatomiska strukturer. Tungpapillerna är till exempel komplicerade strukturer som är uppbyggda av tre distinkta differentieringsområden. Tidiga studier av slemhinnan hos möss tydde på att dessa regioner förnyas av stamceller som finns vid basen av de främre och bakre kolonnerna i papillerna [6, 35]. Att stamcellerna är lokaliserade till just denna plats har bekräftats genom att man funnit märkningskvarhållande celler där [25].

I andra slemhinneområden finns de märkningskvarhållande cellerna vid djupändarna av eptitelretiklets utskott vilket tyder på att dessa stamcellsmönster skiljer sig från de flesta andra områden i epidermis hos gnagare och människa. Mönstret liknar dock epidermis i handflatan och epitel i matstrupen [5, 31]. Det epitel som ligger över vecket i det främre området av gommen hos människa har ett markerat retikelmönster med djupa och regelbundet återkommande fingerliknande utskott som bildats mellan epitelet och bindväven.

Distributionen av differentieringsmarkörer inom epitelet i detta område tyder på att tre typer av celler kan relateras till retiklet: a) en stamcellszon vid retiklets djupändar, b) en zon med förökade celler som upptar resten av basalskiktet och c) de icke-förökande suprabasalcellerna som uttrycker en rad markörer för sen differentiering (Figur 2). Detta tyder på att stamcellerna är distribuerade i förhållande till retiklet. Men när gomepitel undersöks genom transplantering av rekonstruerade vävnader som innehåller genetiskt märkta stamceller hittar man små klonala stamcellsenheter som liknar de i epidermis hos människa [11]. Det är dock känt att komplicerade strukturer som tungpapiller och hår behöver information från undre angränsande bindväv för att kunna utvecklas och bevaras [36, 37]. Om det visar sig omöjligt att genom experimentella rekonstruktionsmetoder återskapa adekvata interaktioner kan det troligtvis inte bildas normala stamcellsmönster ens i enklare epitel. De små klonala enheter som finns i experimentellt rekonstruerade vävnader kan vara en del av ett beteendemönster hos stamcellen som kräver ytterligare vävnadsinteraktioner för att kunna utveckla en mer komplicerad struktur.

Det faktum att man nu visat att epidermis i intakt mänsklig hud endast kan visa upp små klonala enheter som inte är relaterade till retiklet strider mot upptäckterna i de flesta tidigare studier och rör till frågan ytterligare [24].



Figur 2. Fördelning av stamceller i munepitel. De flesta områden med keratiniserande munepitel hos människa har ett utpräglat retikulärt mönster. Färgning för olika molekylära markörer tyder på närvaron av celler vid tre olika differentieringsstadier. Celler i en stamcellszon vid basen av epitelretiklet färgar för stamcellsmarkörer, exempelvis keratinerna 15 och 19. Ovanför denna nivå färgar basalceller för markörer som visar tidig differentiering, *keratinerna 6* och *16*. När cellerna flyttar sig suprabasalt uttrycker de ytterligare några differentieringsmarkörer, *keratinerna 1* och *10* [11].

Stamceller vid vävnadsteknologi och genterapi

Stamceller är ansvariga för all vävnadsåterbildning. Exempel på grundläggande stamcellsterapier är kliniska tekniker där man transplanterar celler för återbildning av det hematopoetiska systemet eller där man skapar epidermisskikt *in vitro* för behandling av brännskadade patienter [16]. Normalt har emellertid renade stamcellspopulationer inte använts i transplantationsterapier. Man har i stället förlitat sig på att stamceller ingår i den cellpopulation som transplanterats eller odlats. Avsevärda framsteg har gjorts vid isolering av hematopoetiska stamceller [15]. Återbildning av hornhinnans slemhinna genom isolering och anrikning av limbiska stamceller har också rönt tillräcklig framgång som terapi för att kunna återställa synen vid allvarliga ögonskador [38].

Eftersom stamceller har en hög återbildande förmåga förväntas vävnad som återbildats från isolerade stamceller ha bättre överlevnadsegenskaper [39, 40]. Utvecklingen av framgångsrika och varaktiga former av genterapi är också beroende av framgångsrik isolering och manipulering av stamceller för att det

transgena uttrycket ska kunna behållas [40]. Man har också visat på möjligheten att använda epitelstamceller för somatisk genterapi [41, 42]. Möjligheten att kunna expandera cellpopulationer från munepitel *in vitro* före transplantation tillbaka till munhålan för att kunna läka sår i munnen har också visats men hittills har man inte kunnat utveckla terapier specifikt baserade på munstamceller [42].

Under vissa försöksförhållanden har det visat sig att stamceller har stor flexibilitet. Till och med vid injektion av stamceller från adult epitel till musembryon i utvecklingsfasen kan exempelvis dessa celler återdifferentiera och delta i bildningen av många olika organ, vilket tyder på att de besitter en del av den flexibilitet som finns hos embryonala stamceller [18].

Resultatet har ökat intresset för att använda sådana celler i samband med vävnadsteknologi men det finns tecken som tyder på att några av de förändringar som observeras i somatiska stamceller kan vara ett resultat av cellsammansmältning snarare än återdifferentiering [43, 44]. De somatiska stamcellernas funktionella flexibilitet förblir därför oviss och forskarna debatterar fortfarande om den relativa nyttan av somatiska och embryonala stamceller för vävnadsteknologin [17]. Ur klinisk synvinkel är emellertid flexibiliteten hos hematopoetiska stamceller viktig. Det har till exempel visat sig att kvinnliga patienter som fått benmärgstransplantat från män kunnat bilda kindepitelceller som innehåller den manliga x-kromosomen [45].

Möjligheten att bilda nya vävnader från embryonala och somatiska stamceller har väckt ett intresse för att kunna återskapa de processer som ligger till grund för vävnadsutveckling och organutveckling. I synnerhet när det gäller munvävnader är de molekylära förlopp som är relaterade till utvecklingen av tänder i dag mycket väl kända [46] och man ser en möjlighet att kunna bilda nya tänder för klinisk användning [47]. De senaste rapporterna tyder på att om man kan koppla ihop de kunskaper som finns om vävnadsutveckling med principerna för vävnadsteknologi skulle det kunna möjliggöra differentiering av adulta stamceller till funktionella tandstrukturer [48, 49].

Stamceller i munhåletumörer

För närvarande finns det också ett stort intresse för stamcellers roll vid cancer. De senaste studierna tyder på att stamceller både fungerar som det funktionella målet för *carcinogener* och som en källa för celler som driver fram den kontinuerliga cancertillväxten efter en malign förändring [4, 50]. Stamcellshierarkier har upptäckts vid leukemier och endast en liten fraktion av leukemicellerna utgör de tumörframkallande celler som har förmåga att återbilda tumören [15]. Liknande maligna stamcellsmönster finns vid olika bröstcancerformer [51] och hierarkiska stamcellsmönster kan till och med visas hos cellinjer från munhåletumörer och andra tumörer [52].

Dessa upptäckter visar att det finns en grundläggande beskaffenhet i stamcellsmönstret [53] och betydelsen av fynden ligger i deras terapeutiska möjligheter: Om maligna stamceller är drivkraften för tumörtillväxt är det dessa celler som måste slås ut. För närvarande finns det dock endast få metoder som kan mäta maligna stamcellers svar på terapi [4, 51, 53].

English summary

The stem cell concept
in oral mucosa and in cancer

Sally Dabelsteen and IC MacKenzie

Tandläkartidningen 2006; 98 (1): 58–63

Oral mucosa is a highly dynamic tissue that rapidly replaces its structure and contributes to oral health by maintaining an intact barrier that protects the underlying tissues in the face of much environmental stress. The rapid rate of mucosal renewal has been known for many years but it is only now becoming apparent that mucosal renewal and repair depends ultimately on a small subpopulation of cells, known as stem cells. Only stem cells have the ability to continuously generate new cells for the whole lifetime and when they divide they both renew themselves and produce hierarchies of other cells that differentiate for tissue function. This has many implications for tissue renewal and, of paticular interest, important roles of stem cells in the development and treatment of cancer are emerging. Cancers apear to arise as a result of changes in stem cells and altered stem cells are then responsible for driving tumour growth and metastasis. Within a cancer, as in normal tissue, stem cells are few and difficult to identify. This complicates the need to identify their special characteristics and ensure that they are included within the targets of therapeutic procedures. An additional interesting feature of normal stem cells is that they appear to have marked plasticity and, at least under experimental or pathological conditions, they can change to generate many different types of tissues. This is contrary to previous ideas about the stability of cell phenotypes after development, stem cells and offers a rane of promising new tissue engineering techniques for the restoration of diseased or damaged tissues.

Referenser

1. Schroeder HE. Differentiation of human oral stratified epithelia. Basel: Karger S; 1981.
2. Hume WJ. Stem cells in oral epithelia. Stem cells: Their identification and characterization. Potten CS, editor. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1983, p. 233–70.
3. Watt FM. Epidermal stem cells: markers, patterning and the control of stem cell fate. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1998; 353: 831–7.
4. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. Nature 2001; 414: 105–11.
5. Lavker RM, Sun TT. Heterogeneity in epidermal basal keratinocytes: morphological and functional correlations. Science 1982; 215: 1239–41.
6. Hume WJ, Potten CS. Proliferative units in stratified squamous epithelium. Clin Exp Dermatol 1983; 8: 95–106.
7. Hall PA, Watt FM. Stem cells: the generation and maintenance of cellular diversity. Development 1989; 106: 619–33.
8. Cotsarelis G, Kaur P, Dhouailly D, Hengge U, Bickenbach J. Epithelial stem cells in the skin: definition, markers, localization and functions. Exp Dermatol 1999; 8: 80–8.
9. Evans M, Hunter S. Source and nature of embryonic stem cells. C R Biol 2002; 325: 1003–7.
10. Niwa H. Molecular mechanism to maintain stem cell renewal of ES cells. Cell Struct Funct 2001; 26: 137–48.
11. Tudor D, Locke M, Owen-Jones E, Mackenzie IC. Intrinsic patterns of behavior of epithelial stem cells. J Invest Dermatol 2004; 9: 208–14.
12. Lajtha G. Stem cell concepts. Differentiation 1979; 14: 23–34.
13. Potten CS, Morris RJ. Epithelial stem cells in vivo. J Cell Sci 1988; 10 (Suppl): 45–62.
14. Pardal R, Clarke MF, Morrison SJ. Applying the principles of stem–cell biology to cancer. Nat Rev Cancer 2003; 3: 895–902.
15. Dick JE. Stem cells: Self-renewal writ in blood. Nature 2003; 423: 231–3.
16. Compton CC. Cultured human sole-derived keratinocyte grafts re-express site-specific differentiation after transplantation. Differentiation 1998; 64: 45–53.
17. Prockop DJ. Further proof of the plasticity of adult stem cells and their role in tissue repair. J Cell Biol 2003; 160: 807–9.
18. Liang L, Bickenbach JR. Somatic epidermal stem cells can produce multiple cell lineages during development. Stem Cells 2002; 20: 21–31.
19. Mackenzie IC. Retroviral transduction of murine epidermal stem cells demonstrates clonal units of epidermal structure. J Invest Dermatol 1997; 109: 377–83.
20. Cotsarelis G, Cheng SZ, Dong G, Sun TT, Lavker RM. Existence of slow-cycling limbal epithelial basal cells that can be preferentially stimulated to proliferate: implications on epithelial stem cells. Cell 1989; 57: 201–9.
21. Potten CS. The epidermal proliferative unit: the possible role of the central basal cell. Cell Tissue Kinet 1974; 7: 77–88.
22. Potten CS. Cell replacement in epidermis (keratopoiesis) via discrete units of proliferation. Int Rev Cytol 1981; 69: 271–318.
23. Ghazizadeh S, Taichman LB. Organization of stem cells and their progeny in human epidermis. J Invest Dermatol 2005; 124: 367–72.
24. Bickenbach JR. Identification and behavior of label-retaining cells in oral mucosa. J Dent Res 1981; 60: 1611–20.
25. Bickenbach JR, McCutecheon J, Mackenzie IC. Rate of loss of tritiated thymidine label in basal cells in mouse epithelial tissues. Cell Tissue Kinet 1986; 19: 325–33.
26. Bickenbach JR, Chism E. Selection and extended growth of murine epidermal stem cells in culture. Exp Cell Res 1998; 244: 184–95.
27. Cotsarelis G, Sun TT, Lavker RM. Label-retaining cells reside in the bulge area of pilosebaceous unit: implications for follicular stem cells, hair cycle, and skin carcinogenesis. Cell 1990; 61: 1329–37.
28. Potten CS, Loeffler M. Stem cells: attributes, cycles, spirals, pitfalls and uncertainties. Lessons for and from the crypt. Development 1990; 110: 1001–20.
29. Morris RJ, Potten CS. Slowly cycling (label-retaining) epidermal cells behave likeclonogenic stem cells in vitro. Cell Prolif 1994; 27: 279–89.
30. Jensen UB, Lowell S, Watt FM. The spatial relationship between stem cells and their progeny in the basal layer of human epidermis: a new view based on whole-mount labelling and lineage analysis. Development 1999; 126: 2409–18.

Den fullständiga referenslistan kan fås från författaren.

Adress:

Sally Dabelsteen, Avdelningen för oral medicin, klinisk oral fysiologi, oral patologi & anatomi, Odontologisk institut, 20 Noerre Allé, DK-2100 Köpenhamn, Danmark. E-mail: sally@odont.ku.dk