

# Behandlung des Sjögren-Syndroms mit mesenchymalen Stammzellen: Eine systematische Überprüfung

Int J Mol Sci. 2021 Okt; 22(19): 10474.

Online veröffentlicht 2021 Sep 28. DOI: [10.3390/IJMS221910474](https://doi.org/10.3390/IJMS221910474)

PMCID: PMC8508641

PMID: [34638813](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34638813/)

Biji Teamannil Kurien, Akademischer Redakteur

[Autoreinformatoren Artikelhinweise Copyright- und Lizenzinformationen PMC Haftungsausschluss](#)

[Gehe zu:](#)

## Abstrakt

Mesenchymale Stammzellen (MSCs) sind im menschlichen Körper allgegenwärtig. Mesenchymale Stammzellen wurden zunächst aus dem Knochenmark und später aus anderen Organen wie Fettgewebe, Nabelschnur und Gingiva isoliert. Ihre sekretorischen Fähigkeiten verleihen ihnen interessante immunmodulatorische Eigenschaften in der Zelltherapie. Einige Studien haben die Verwendung von MSCs zur Behandlung des Sjögren-Syndroms (SS) untersucht, einer chronisch entzündlichen Autoimmunerkrankung, die hauptsächlich exokrine Drüsen betrifft, einschließlich Speichel- und Tränenröhren, obwohl die derzeitigen Behandlungen nur palliativ sind. Diese systematische Übersichtsarbeit fasst die aktuellen Daten zur Anwendung von MSCs bei SS zusammen. Berichte zeigen Verbesserungen der Speichelsekretion und eine Abnahme der lymphozytären Infiltration in Speicheldrüsen bei Patienten und Mäusen mit SS nach intravenösen oder infraperitonealen Injektionen von MSCs. MSC-Injektionen führten zu einer Abnahme der entzündlichen Zytokine und einer Zunahme der entzündungshemmenden Zytokine. Der intrinsische Wirkmechanismus dieser MSCs ist jedoch derzeit noch unbekannt.

**Schlüsselwörter:** mesenchymale Stammzellen, Sjögren-Syndrom, orale Sicca, Xerostomie

[Gehe zu:](#)

## 1. Einleitung

Das Sjögren-Syndrom (SS), auch Sicca-Syndrom genannt, ist eine chronisch entzündliche Autoimmunerkrankung, von der vor allem Frauen betroffen sind. Es wurde erstmals 1926 von Henri Gougerot, einem französischen Dermatologen, beschrieben, gefolgt von Henrik Sjögren, einem schwedischen Augenarzt, im Jahr 1933. Diese Krankheit beeinträchtigt die Funktionen der exokrinen Drüsen und verursacht Mundtrockenheit (Hyposalivie oder sogar Asialivie) und trockenes Auge (Xerophthalmie). SS-induzierte Hyposalivien erhöhen das Risiko für Karies, Parodontitis und Pilzinfektionen [1]. Auch andere außerdrüsenförmige Organe wie die Haut können betroffen sein, und die Lebensqualität des Patienten kann beeinträchtigt werden. SS kann als primäre SS oder sekundär zu anderen Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis, systemischer Sklerose und Polymyositis beobachtet werden [2,3].

Immunologisch resultiert SS aus der Infiltration von T-Lymphozyten in exokrine Drüsen, gefolgt von einer Dominanz von B-Lymphozyten in den fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung [4]. Diese T-Zellen produzieren Zytokine, die auf eine zelluläre Reaktion als T-Helfer 1 (Th1) und in zweiter Linie auf eine humorale Reaktion (Th2) gerichtet sind. Th1- und Th17-Zellen initiieren somit die Pathogenese von SS, und im Verlauf der Krankheit überwiegen Th2- und folliculäre T-Helferzellen (Tfh) [5]. B-Zellen spielen auch eine Rolle bei der Produktion von Zytokinen und Autoantikörpern sowie bei der Antigenpräsentation. Regulatorische B-Zellen induzieren einen Anstieg der regulatorischen T-Zellen (Treg) und eine Abnahme der proinflammatorischen Zytokine [4].

Bisher gibt es keine ätiologische Behandlung für diese Pathologie, und derzeit basiert die Behandlung von SS hauptsächlich auf der Behandlung von Symptomen, z. B. der Verschreibung von Pilocarpinhydrochlorid, einem Muskarinrezeptoragonisten, zur Verbesserung der Speichelsekretion [6].

In diesem Zusammenhang wurde die Verwendung von mesenchymalen Stammzellen (MSCs) als therapeutischer Ansatz zur Behandlung von SS bewertet und zuvor überprüft [7,8,9]. MSCs sind undifferenzierte Zellen, die eine oder mehrere Zelllinien hervorbringen und gleichzeitig die Erneuerung ihrer eigenen Population sicherstellen können. Sie zeichnen sich durch ihre Fähigkeit zur Selbsterneuerung und Differenzierung aus, spielen aber auch eine wichtige Rolle bei der Immunmodulation. Die pro-angiogenen, entzündungshemmenden und immunmodulatorischen Eigenschaften von MSCs machen sie zu idealen Kandidaten für eine gezielte Zelltherapie zur Wiederherstellung der Immunfunktionen [10]. Tatsächlich üben MSCs eine immunmodulatorische Wirkung auf T- und B-Zellen, dendritische Zellen und natürliche Killer aus. Mehrere Studien an Patienten mit Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis oder systemischem Lupus erythematoses haben vielversprechende Ergebnisse gezeigt [11].

Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit ist es daher, den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand über die Anwendung mesenchymaler Stammzellen bei Sicca-Manifestationen wie SS zu analysieren.

[Gehe zu:](#)

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Forschungsstrategie

Eine umfassende Analyse der Literatur wurde unter Verwendung von Datenbanken wie PubMed, Web of Science und Cochrane durchgeführt, um diese Literaturrecherche zu unterstützen.

Die verwendeten Mesh-Schlüsselwörter waren "MSCs und orale Sicca", "MSCs und Xerostomie" und "MSCs und SS".

## 2.2. Auswahl der Artikel

Doppelte und irrelevante Artikel wurden eliminiert. Die Studien wurden nach dem folgenden Einschlusskriterium ausgewählt: Studien, die über die Verwendung mesenchymaler Stammzellen beim Sicca-Syndrom berichten. Die Auswahl wurde nach folgenden Ausschlusskriterien verfeinert: Studien zu Tissue Engineering, anderen Autoimmunerkrankungen, Schädigungen der Speicheldrüsen durch Strahlentherapie und Augenschäden. Nach dem Lesen des Titels und des Abstracts wurden die Artikel in einer Tabelle mit "eingeschlossen", "ausgeschlossen" oder "?" markiert. Bei der Artikelauswahl störten keine Einschränkungen hinsichtlich der Herkunft der Studie oder des Erscheinungsjahres.

## 2.3. Extraktion von Informationen

Für jede eingeschlossene Studie wurde der Volltext überprüft, um alle Informationen zu extrahieren, nämlich Herkunft der MSCs, Empfänger, Dosis, Nachbeobachtung und Ergebnisse. Besonderes Augenmerk wurde auf Variationen des Speichelflusses sowie auf zelluläre und molekulare Modifikationen gelegt.

[Gehe zu:](#)

## 3. Ergebnisse und Diskussion

### 3.1. Suchergebnisse

Die Forschung zu Cochrane lieferte fünf klinische Studien. Da sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurde keiner von ihnen in die Analyse einbezogen. Insgesamt wurden 247 Artikel überprüft, von denen 128 auf PubMed und 119 auf Web of Science gefunden wurden. Nach der Analyse von Titeln und Ergebnissen und der Eliminierung irrelevanter Artikel wurden 26 Artikel ausgewählt ([Abbildung 1](#)).

#### Merkmale der Studie

Unter den ausgewählten Artikeln wurden verschiedene Quellen von MSCs berichtet:

- Nabelschnur-MSCs, Nabelschnur-MSCs (UMSCs, UCMSCs);
- Knochen-MSCs, Knochenmark-MSCs (BMSCs, BMMSCs);
- Stammzellen der Zahnpulpa (DPSCs);
- Stammzellen aus exfoliierten Milchzähnen (SHED);
- murine embryonale MSCs (ME-MSCs);
- Olfaktorische Ekto-MSCs, olfaktorische Ekto-MSC-abgeleitete Exosomen (OE-MSCs, OE-MSCs-Exos);
- Induzierte pluripotente Stammzellen (iPSC-MSCs);
- Speicheldrüsen-MSCs (SGMSCs).

Zwei Artikel konzentrierten sich auf die Funktion des knochenmorphogenen Proteins (BMP-6) in SGMSCs [12] und in BMMSCs [13] in einem Mausmodell. Die Methode der MSC-Transplantation bei Mäusen und Menschen schien in den Studien weitgehend konsistent zu sein. Intravenöse Injektionen von MSCs wurden in allen Studien [14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29] verwendet, mit Ausnahme einer [30], in der MSCs intraperitoneal verabreicht wurden. Es wurde eine Vielzahl von Kokulturen verwendet, wie z. B. UCMSCs, die mit mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMCs) kokultiviert wurden [31,32], und MSCs, die mit dendritischen Zellen aus Monozyten [26] oder CD4<sup>+</sup> T-Zellen kokultiviert wurden, und MSC-Kokulturrexperimente [33].

In diesen Studien wurden verschiedene Mausmodelle verwendet. Nicht-adipöse diabetische Mäuse (NOD/ShiLtJ), experimentelle Sjögren-Syndrom (ESS)-Mäuse, Murphy Roths Large (MRL/Lpr) und C57BL/6-Mäuse wurden als SS-Tiermodelle verwendet; BALB/c-Mäuse und C57BL/6-Mäuse dienten als Kontrolle oder Spender. Alle In-vivo-MS-C-Behandlungen in Mausmodellen sind in [Tabelle 1](#) zusammengefasst.

**Tabelle 1**

Auswirkungen der MSC-Behandlung in In-vivo-Mausmodellen von Sjögren-Syndrom-ähnlichen Symptomen.

Art des MSC	Maus-Modell	Verwaltung	Zur Nachverfolgung	Hauptwirkungen der MSC-Behandlung		Schiri.
				Zunahme	Abnehmen	
OE-MSCs BMMSCs	C57BL/6 Mäuse mit experimenteller SS induziert durch Immunisierung mit SG-Proteinen	2 IV-Injektionen (Tag 18 und 25 nach der Impfung)	Tag 42 nach der Impfung	- Speichelflussrate	- Histologischer Score in SG- Anti-M3R- und Anti-SSA/Ro-Autoantikörperspiegel im Serum (nur mit BMMSCs) -Produktion von entzündlichen Zytokinen (IFN-γ und IL-17)	[25]
BMMSCs			Tag 35 und Woche 15 nach		- Histologischer Score in SG	[27]

Art des MSC	Maus-Modell	Verwaltung	Zur Nachverfolgung	Hauptwirkungen der MSC-Behandlung		Schiri.
				Zunahme	Abnehmen	
			der Impfung		- Anti-M3R- und antinukleäre Autoantikörperspiegel im Serum (nur für BMMSCs) - Produktion von entzündlichen Zytokinen (IFN $\gamma$ und IL-17)	
DPSCs BMMSCs	MRL/MpJ-faslpr/faslpr (MRL/lpr)	4 IV-Injektionen von MSC mit konditionierten Medien (zweimal pro Woche)	Woche 2 nach der letzten Injektion	- Speichelflussrate - Produktion von entzündungshemmenden Zytokinen (TFG $\beta$ 1, IL-10 und IL-13)	- Fokus-Score von SG - Epithelzell-Apoptose bei SG	[22]
DPSCs BMMSCs	NOD-Mäuse	4 IV-Injektionen von MSC mit konditionierten Medien (zweimal pro Woche)	Woche 2 nach der letzten Injektion	- Speichelflussrate - Produktion von entzündungshemmenden Zytokinen (TFG $\beta$ 1, IL-10 und IL-13)	- Fokus-Score von SG (nur mit DPSCs) - Epithelzell-Apoptose bei SG	[21]
BMMSCs	NOD/Ltj-Mäuse (Cdh23ahl)	IV-Injektionen im frühen Stadium der SS (Woche 6 = Präventionsgruppe) oder im fortgeschrittenen Stadium (Woche 16 = Behandlungsgruppe)	Woche 2 nach der Injektion	- Speichelflussrate in 2 Gruppen - Produktion von entzündungshemmenden Zytokinen (TFG $\beta$ 1, IL-10 und IL-13) in der Behandlungsgruppe	- Anti-Nukleinsäure-, Anti- $\alpha$ -Fodrin- und Anti-SSA/Ro-Autoantikörperspiegel im Serum in der Behandlungsgruppe - Produktion von entzündlichen Zytokinen (IFN- $\gamma$ , IL-6 und IL-17) in der Behandlungsgruppe	[28]
Id3-defiziente BMMSCs	NOD/ShiLtj-Mäuse	IV-Injektion von Id3-defizienten BMMSCs oder WT-BMMSCs	Woche 2 nach der Injektion	- Speichelflussrate, besser bei Id3-defizienten BMMSCs	/	[18]
ME-MSCs	NOD/Ltj-Mäuse	4 IV-Injektionen von MSC (zweimal pro Woche)	Woche 2 nach der letzten Injektion	- Speichelflussrate	- Apoptose von Epithelzellen bei SG	[16]
BMMSCs-Extrakt	NOD-Mäuse	4 IV-Injektionen (einmal pro Woche)	Ausgangswert Woche 4, 8, 12 und 16 nach der letzten Injektion	- Speichelflussrate - Tränenflussrate - Produktion von entzündungshemmenden Zytokinen (IL-10)	- Anti-SSA/Ro-Autoantikörperspiegel im Serum	[14]
SCHUPPEN	NOD-Mäuse	2 IV-Injektionen (einmal pro Woche)	Ausgangswert Woche 1 Woche 2	- Stimulierte Speichelflussrate in Woche 2	- Fokus-Score von SG in Woche 2 - Epithelzell-Apoptose bei SG	[15]
iPSC-MSCs BMMSCs	NOD/ShiLtj-Mäuse	2 IV-Injektionen (einmal pro Woche)	Woche 3 nach der letzten Injektion	/	- Anti-SSA/Ro- und Anti-SSB/La-Autoantikörperspiegel im Serum	[17]

Art des MSC	Maus-Modell	Verwaltung	Zur Nachverfolgung	Hauptwirkungen der MSC-Behandlung		Schiri.
				Zunahme	Abnehmen	
hUCMSCs	NOD-Mäuse	IV-Injektion	Woche 4	- Speichelflussrate	/	[23]
UCMSCs	NOD/Ltj-Mäuse	IV-Injektion	Tag 28 nach der Injektion	- Speichelflussrate	/	[26]
BMSCs	NOD/Ltj-Mäuse	4 IV-Injektionen (zweimal pro Woche)	Woche 4	- Speichelflussrate-Produktion von entzündungshemmenden Zytokinen (TFGβ1 und IL-10)	- Fokus-Score von SG - Produktion von inflammatorischen Zytokinen (IFNγ)	[24]
BMSCs CD45 <sup>+</sup> /TER119 <sup>-</sup>	NOD-Mäuse	4 IV-Injektionen (zweimal pro Woche)	Ausgangswert Woche 10 Woche 14	- Speichelflussrate	- Lymphozytäres Infiltrat in SG	[19]
BMSCs	NOD-Mäuse	12 IV-Injektionen (zweimal pro Woche)	Ausgangswert Woche 2, 12, 34, 38, 44 und 52	- Speichelflussrate (Woche 12, 34 und 52)	/	[20]
UCMSCs	NOD-Mäuse	5 intraperitoneale Injektionen (einmal täglich)	Woche 8 oder Woche 12	- Speichelflussrate - Produktion von entzündungshemmenden Zytokinen (IL-10)	- Anti-α-Fodrin- und Anti-SSA/Ro-Autoantikörperspiegel im Serum - Histologischer Score in SG - Produktion von entzündlichen Zytokinen (IL-6)	[30]
UCMSCs	NOD/Ltj-Mäuse	IV-Injektion	Woche 4 nach der Injektion	- Speichelflussrate	/	[29]

[In einem separaten Fenster öffnen](#)

IV: intravenös; SG: Speicheldrüse; SS: Sjögren-Syndrom.

Alle allogenen Studien zu den Mausmodellen verwendeten Stammzellen von Mäusen, die nicht von der Krankheit betroffen waren. Xenotransplantate wurden auch bei Mäusen gefunden, da es sich um menschliche Nabelschnurblutzellen handelte, die über Venen oder intraperitoneal injiziert wurden. In Studien am Menschen wurde eine intravenöse Injektion von allogenen Nabelschnurstammzellen durchgeführt. Alle In-vivo- und In-vitro-Studien an SS-Patienten sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

## Tabelle 2

Die In-vivo- und In-vitro-Studien zur MSC-Behandlung bei SS-Patienten.

Art des MSC	In-vivo-/In-vitro-Studie	Zur Nachverfolgung	Haupteffekte von MSC		Schiri.
			Zunahme	Abnehmen	
UCMSCs	In-vivo-IV-Injektion (10 Patienten)	Tag 7	- IL-12-Spiegel im Serum	/	[26]
UCMSCs	In-vivo-IV-Injektion (24 Patienten)	Ausgangswoche 2 Monat 1 Monat 3	- Unstimulierte und stimulierte Speichelflussrate für die meisten von 11 Patienten	- SSDAI-Score für alle 24 Patienten und VAS-Score für die meisten Patienten - SSA/Ro-Autoantikörper für 7 Patienten	[28]

Art des MSC	In-vivo-/In-vitro-Studie	Zur Nachverfolgung	Haupteffekte von MSC		Schiri.
			Zunahme	Abnehmen	
		Monat 6 Monat 12		- SSB/La-Autoantikörper für 6 Patienten	
UCMSCs	In-vivo-IV-Injektion (38 Patienten)	Woche 1	- IL-27- und TGFβ-Spiegel im Serum - Tregs bei PBMCs	- IL-17-exprimierende T-Zellen unter PBMCs	[29]
	In-vitro-Kokultur mit aus Monozyten gewonnenen DCs	Unbekannt	- IL-27 Produktion von DCs	/	
UCMSCs	In-vitro-Kokultur mit PBMC von SS-Patienten oder von HC	Tag 4	/	- Expansion und Differenzierung von Tfh von PBMC von SS-Patienten	[32]
UCMSCs frei oder gekapselt	In-vitro-Kokultur mit PBMC von SS-Patienten oder von HC	Tag 4	- Tregs zwischen PBMCs (mit gekapselten UCMSCs)	- Proliferation von T-Zellen von SS-Patienten (nur mit verkapselten UCMSCs)	[31]
UCMSCs	In vitro Kokultur mit CD4 <sup>+</sup> T-Zellen aus dem Blut von SS-Patienten oder von HC	Tag 3	- IL-6-Produktion in Überständen - Hochregulierung von 13 miRNA, deren miR-115-5p den TCR-Signalweg beeinflusst	- Proliferation von T-Zellen von SS-Patienten - IFNγ-Produktion in Überständen	[33]
BMMSCs	In-vitro-Kokultur von PBMC aus HC mit BMMSCs von HC- oder SS-Patienten	Tag 4	- T-Zell-Proliferation mit BMMSCs von SS-Patienten im Vergleich zu BMMSCs von HC	/	[28]

[In einem separaten Fenster öffnen](#)

DCs: dendritische Zellen; IV: intravenös; HC: gesunde Kontrolle; PBMCs: mononukleäre Zellen des peripheren Blutes; SS: Sjögren-Syndrom; SSDAI: Krankheitsaktivitätsindex des Sjögren-Syndroms; TCR: T-Zell-Rezeptor; Tfh: folliculäre T-Helferzelle; Tregs: regulatorische T-Zellen; VAS: visuelle analoge Skala.

### 3.2. Zelluläre und molekulare Veränderungen

Zelluläre und molekulare Modifikationen, die durch MSC-Verabreichung bei Patienten mit SS und im Mausmodell von SS induziert werden, sind in [Abbildung 2](#) dargestellt.

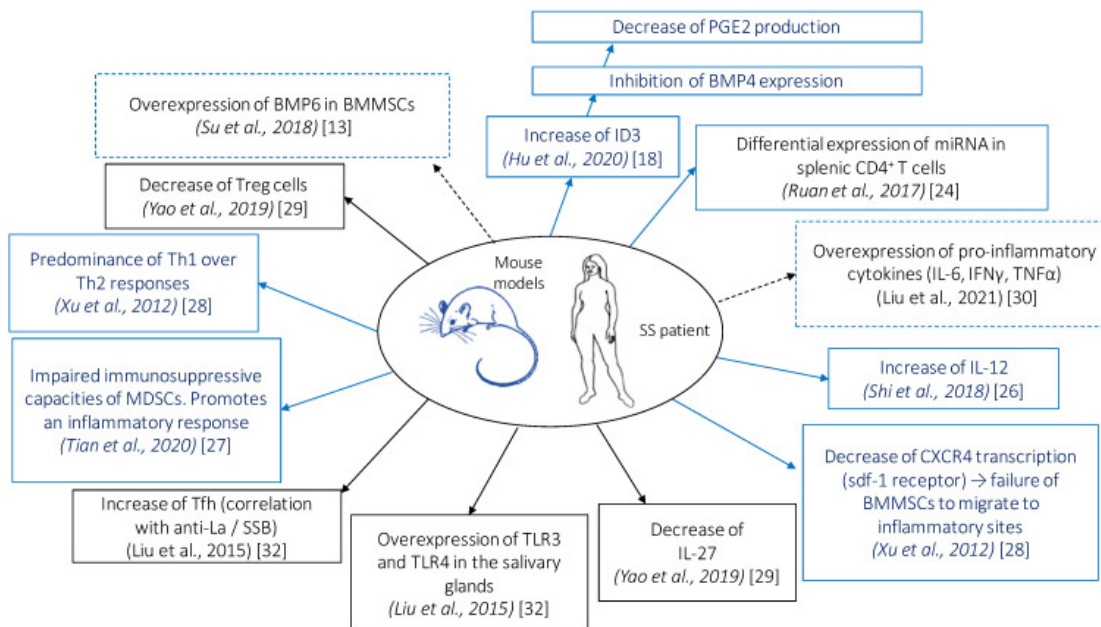


Abbildung 2

Zelluläre und molekulare Modifikationen, die durch die Verabreichung von mesenchymalen Stammzellen (MSC) bei Patienten mit Sjögren-Syndrom (SS) und im Mausmodell von SS induziert werden. Knochenmorphogenes Protein (BMP), Knochenmark-MSCs (BMMSCs), DNA-bindender Proteininhibitor (Id), Interferon (IFN), Interleukin (IL), myeloische Suppressorzellen (MDSCs), Prostaglandin E2 (PGE2), regulatorische T-Zellen (Treg), T-Helferzelle (Th), folliculäre T-Helferzelle (Tfh), Toll-like-Rezeptor (TLR), Tumornekrosefaktor (TNF). Durchgehende blaue Kästchen zeigen an, dass diese Beobachtungen bei Mäusen gemacht wurden, durchgehende schwarze Kästchen zeigen an, dass diese Beobachtungen bei Menschen gemacht wurden, und gestrichelte Kästchen zeigen an, dass diese Beobachtungen bei Menschen und Mäusen gemacht wurden.

### 3.2.1. Rolle von knochenmorphogenen Proteinen

Studien über die Rolle von BMP6 auf die immunmodulatorischen Funktionen von MSCs zeigten eine fehlende Korrelation zwischen proinflammatorischen Zytokinen oder dem Vorhandensein von Autoantikörpern und der Überexpression von BMP6. Die zielgerichtete Anti-BMP6-Therapie erhöhte die Produktion von Prostaglandin E2 (PGE2), hatte jedoch keinen Einfluss auf andere lösliche Faktoren (Indolamin-2,3-Dioxygenase [IDO], Stickstoffmonoxid [NO], transformierender Wachstumsfaktor [TGF]- $\beta$ ). Wie [Abbildung 3](#) zeigt, induzierte die Anti-BMP6-Behandlung einen Anstieg von PGE2 und eine Abnahme von Interferon (IFN) gamma und Interleukin (IL)-17 über einen DNA-bindenden Proteininhibitor (Id)1 [12,13]. BMP6 veränderte die immunmodulatorischen Eigenschaften von SGMSCs durch Hemmung von Proteinen, die an Id1 beteiligt sind [13].

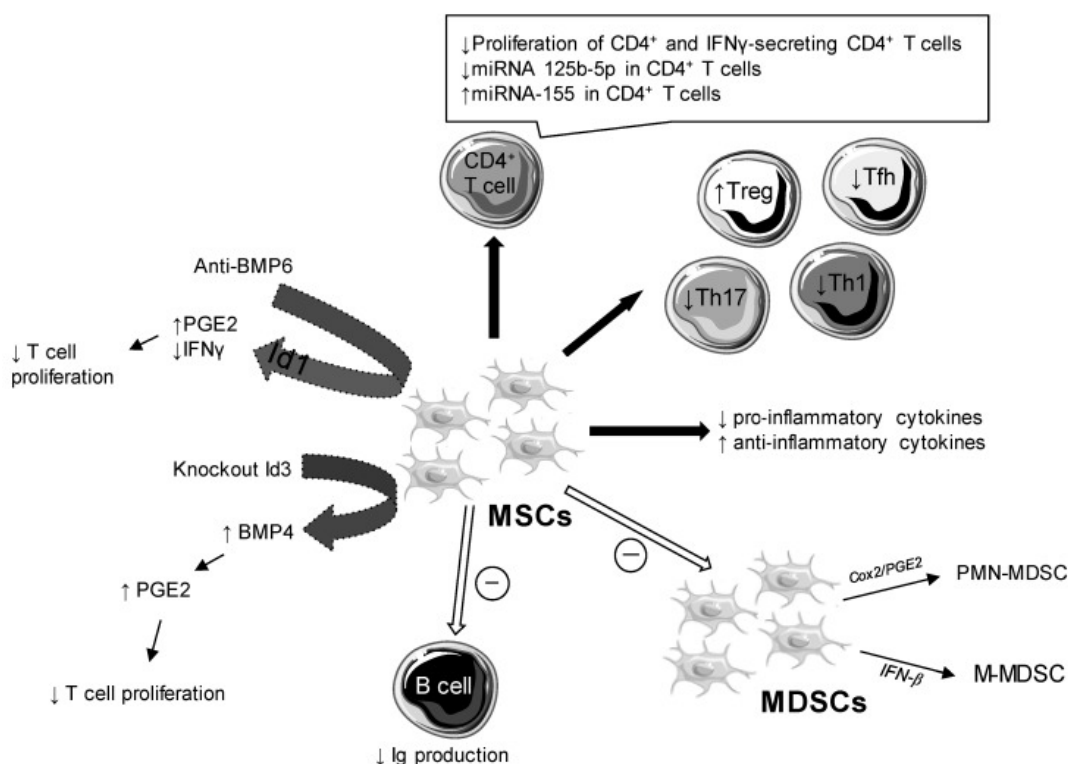


Abbildung 3

Zelluläre und molekulare Auswirkungen von mesenchymalen Stammzellen (MSC) beim Sjögren-Syndrom (SS). Knochenmorphogenes Protein (BMP), Immunglobulin (Ig), Interferon (IFN), DNA-bindender Proteininhibitor (Id), myeloische Suppressorzellen (MDSCs),

polymorphkernige (PMN)-MDSCs, monozytäre MDSCs (M-MDSCs), regulatorische T-Zellen (Treg), T-Helferzellen (Th), folliculäre T-Helferzellen (Tfh), Prostaglandin E2 (PGE2), Cyclooxygenase (Cox).

Umgekehrt war die Menge an BMP4 in den BMMSCs von NOD/ShiLtJ-Mäusen im Vergleich zu Kontrollmäusen reduziert und war bei Patienten mit SS im Vergleich zu gesunden Kontrollen ebenfalls reduziert [18]. BMP4 wurde durch Id3 reguliert, wodurch die Bindung von E2A an den BMP4-Promotor verhindert wurde. Id3 kontrollierte die immunsuppressive Funktion von BMMSCs durch Hemmung der BMP4-Expression, was zu einer verminderten Produktion von PGE2 führte. Id3<sup>-/-</sup> BMMSCs hatten eine stärkere immunregulatorische Rolle als Wildtyp-BMMSCs. Auf diese Weise unterdrückte die Id3<sup>-/-</sup>-BMMSC-Behandlung die Symptome der SS effektiver als die Wildtyp-BMMSC-Behandlung (Abbildung 3) [18].

In einer Kokultur von MSCs und CD4<sup>+</sup> T-Zellen wurde eine erhöhte Expression von PGE2, IL-6 und IDO beobachtet [16]. PGE2-vermittelte Entzündungen mit einer immunsuppressiven Rolle bei der Aktivierung und Proliferation von T-Zellen. PGE2 hemmte auch die Produktion von IFN-gamma und IL-2 und führte umgekehrt zu einem Anstieg von IL-5 [12].

### 3.2.2. Einfluss auf pro- und antiinflammatorische Zytokine

Die Behandlung mit DPSCs führte zu einer Abnahme der mRNA-Expression von proinflammatorischen Zytokinen (IL-2, IL-4, IL-6, IL-17a, IFN gamma) und zu einem Anstieg der entzündungshemmenden Zytokine IL-10 und TGF- $\beta$  [22]. Ebenso gab es eine Abnahme der proinflammatorischen Zytokine (IL-6, Tumornekrosefaktor [TNF]- $\alpha$  und IFN gamma) und eine größere Produktion von IL10, einem entzündungshemmenden Zytokin, nach Kokultur von UCMSCs und mononukleären Milzzellen in NOD-Mäusen [30]. Die Therapie mit BM-MSCs veränderte die Konzentration von Zytokinen und Wachstumsfaktoren bei NOD-Mäusen; daher gab es eine Abnahme von IL-2- und IFN-Gamma und einen Anstieg von IL-6, Hepatozyten-Wachstumsfaktor (HGF)- $\beta$ , IL-10, PGE2 und TGF- $\beta$  [24]. Nach Injektion von Stammzellen aus SHEDs in Mäusen in verschiedenen Wochen (7, 14 und 21) wurde eine Abnahme der peripheren und lokalen entzündlichen Zytokine im Laufe der Zeit in größerem Maße beobachtet [15]. Vorhandene Zytokine steuerten die Zellpolarisation [34]. Obwohl ein Artikel über eine Abnahme der proinflammatorischen Zytokine und eine Zunahme der entzündungshemmenden Zytokine berichtete [22], berichtete ein anderer über eine Abnahme aller Zytokine [15]. Ebenso bleibt die Rolle von IL-6 recht komplex. Bei Typ-2-Diabetes übt dieses Zytokin eine schützende Wirkung aus, indem es Entzündungen begrenzt, und in SS-Studien schien es eine günstige Rolle zu spielen. Seine Rolle war bei anderen pathologischen Zuständen nicht vorteilhaft [25]. OE-MSCs, die Mäusen injiziert wurden, hemmten das Fortschreiten der Krankheit. So induzierten OE-MSCs die IL-6-Produktion durch myeloische Suppressorzellen (MDSCs) über die Toll-like-Rezeptor-4 (TLR4)-Signalgebung. IL-6 ist somit an der Verbesserung der immunsuppressiven Funktion von MDSCs mit einer Steigerung der Produktion von NO, ROS und Arginase beteiligt [25]. Eine andere Studie, die sich auf MDSCs konzentrierte, zeigte eine Verbesserung der immunsuppressiven Fähigkeiten von MDSCs mit erhöhter Arginase und NO nach ihrer Injektion in Mausmodelle. Die immunsuppressive Wirkung von MDSCs wurde hauptsächlich durch TGF- $\beta$  vermittelt, das von BM-MSCs freigesetzt wurde [26]. Qi et al. zeigten zwei weitere Moleküle, die für die Hemmung der Differenzierung von MDSCs durch UC-MSCs verantwortlich sind, und stellten das Vorhandensein von zwei Subpopulationen von MDSCs fest: polymorphkernige MDSCs (PMN-MDSCs) und monozytäre MDSCs (M-MDSCs) (Abbildung 3). Die erste wurde über PGE2/COX2 und die zweite über IFN- $\beta$  gehemmt. UC-MSCs hemmten die Differenzierung von MDSCs und erhöhten ihre immunsuppressiven Kapazitäten [23].

### 3.2.3. Rolle von IL-12

Eine Studie untersuchte insbesondere die Rolle von IL-12, einem entzündungsfördernden Zytokin, das von dendritischen Zellen produziert wird und an mehreren Autoimmunerkrankungen beteiligt ist. Dieses Interleukin wurde in größeren Mengen bei Patienten mit SS und im Mausmodell der Krankheit gefunden. Es spielte eine Rolle bei der Differenzierung von naiven CD4<sup>+</sup> T-Zellen in Th1 T-Zellen [34]. Die Behandlung mit IL-12 in Mausmodellen zeigte ein Wiederaufleben der Krankheitssymptome mit erhöhter Lymphozyteninfiltration in die Speicheldrüsen und vermindertem Speichelfluss. Die Injektion von MSCs bei 10 Patienten mit SS führte 7 Tage nach intravenöser Injektion zu einer verminderten Produktion von IL-12 in dendritischen Zellen [27]. Zwei Studien zeigten die Korrelation zwischen IL-12 und SS [26,35]. Im Gegensatz dazu beobachtete eine andere Studie zuvor eine Abnahme von IL-12 bei SS-Patienten [36]. Der Prozess der Differenzierung und Reifung von DCs würde durch MSCs verändert, daher die Hemmung von IL-12. Sein Regulierungsmechanismus ist jedoch weitgehend unbekannt.

Studien haben die Wirksamkeit von Anti-IL-12-Antikörpern bei anderen Autoimmunerkrankungen gezeigt [37], aber bevor eine Hypothese über die therapeutische Rolle von Anti-IL-12-Antikörpern bei SS aufgestellt wird, sind weitere Studien erforderlich.

### 3.2.4. Sonstige Zytokine

Yao et al. untersuchten die IFN- $\beta$ /IL-27-Signalachse. Nach MSC-Injektion bei Patienten mit SS beobachteten sie einen Anstieg des von dendritischen Zellen produzierten IL-27 und damit eine Wiederherstellung des Th17/Treg-Zellverhältnisses. Nach der Messung der CD40-, CD137-, IFN- $\alpha$ / $\beta$ - und IFN- $\gamma$ -Spiegel in den MSCs, die mit dendritischen Zellen kokultiviert wurden, zeigten sie die Bedeutung von IFN- $\beta$  bei der Produktion von IL-27 [29]. Eine weitere Signalachse wurde als wesentlich für die Entwicklung der Krankheit beschrieben: die SDF-1/CXCR4-Achse. Tatsächlich wurde bei SS-Patienten im Vergleich zu gesunden Personen eine Abnahme der Transkription von CXCR4 (Rezeptor für CXCL12/SDF-1) berichtet. SDF-1/CXCR4 ist essentiell für die Steuerung von BMMSCs bei der Migration zu entzündlichen Stellen, um die Autoimmunität zu kontrollieren [28].

### 3.2.5. Auswirkungen auf apoptotische Zellen

DPSCs führten zu einer Abnahme der apoptotischen Zellen in den Unterkieferdrüsen [21]. Beim Vergleich von DPSCs und BMMSCs waren die anti-apoptotischen Kapazitäten von DPSCs größer als die von BMMSCs [21].

Mausembryonale MSCs (ME-MSCs) könnten die Proliferation von Epithelzellen fördern und gleichzeitig die Apoptose von Epithelzellen in Speicheldrüsen von Mäusen unterdrücken [16]. Ebenso senkte die MSC-Behandlung den Spiegel von Caspase3, einem apoptotischen Protein, das an der zellulären Apoptose beteiligt ist [14].

### 3.2.6. Auswirkungen auf Treg-, Th1-, Th2-, Th17- und Tfh-Zellantworten

DPSCs waren an der Induktion der FoxP3-Expression, einem Treg-Zellmarker, und der Hemmung der RAR-verwandten Orphan-Rezeptor (ROR)-gamma und der GATA-bindenden Protein 3 (GATA3)-Expression, den Markern von Th17- und Th2-Zellen, beteiligt. Die Studie bestätigte, dass DPSCs Treg-Zellen induzierten und Th1- und Th17-Zellen unterdrückten [21,22]. Laut Matsumura-Kawashima et al. induzierten DPSCs die T-Zell-Differenzierung in Treg-Zellen über den TGF- $\beta$ 1/Smad-Signalweg. Die MSC-Behandlung beeinflusste die Immunmodulation, indem sie mehr Treg-Zellen induzierte [14,30]. Schließlich verringerten MSC-Behandlung und Kombinationstherapie (MSC + vollständiges Freund-Adjuvans CFA) die Anzahl der T- und B-Zellen im Gewebe und erhöhten die Treg-Zellen [19].

Die Behandlung mit BMMSCs unterdrückte die Entzündungsreaktion durch Förderung von Treg- und Th2-Zellen, während die Th17- und Tfh-Reaktionen unterdrückt wurden. Im Gegensatz dazu wurden diese Effekte durch die Blockierung von CXCR4 aufgehoben; daher spielte die SDF-1/CXCR4-Achse eine wichtige Rolle bei der immunmodulatorischen Aktivität von BMMSCs [28]. Die Differenzierung von Tfh-Zellen wurde durch die Sekretion vonIDO durch UC-MSCs in einer Kokultur von UC-MSCs mit naiven CD4<sup>+</sup> T-Zellen unter Tfh-Zellpolarisationsbedingungen gehemmt. Tfh-Zellen spielten eine entscheidende Rolle bei der Krankheitsentstehung, indem sie die Differenzierung und Reifung von B-Zellen förderten. Tfh-Zellen ermöglichten die Produktion von Anti-SSB/La-Antikörpern [32]. MSCs, die aus Wharton-Gelee im Nabelschnurblut (Cps-hUCMS) gewonnen wurden, unterdrückten die T-Zellproliferation bei SS-Patienten und stellten das Treg/Th17-Zellverhältnis wieder her, das sich positiv auf SS auswirken könnte [31]. Nach MSC-Transplantation gab es eine Abnahme des Prozentsatzes und der absoluten Anzahl von Th17- und Tfh-Zellen und eine Zunahme der Treg-Zellen, aber in diesem Experiment wurde kein Einfluss auf die Th1- und Th2-Antworten hervorgehoben. Anti-IL-12-Antikörper bewirkten eine Hemmung von Th1-, Th17- und Tfh-Zellen [26]. BMP6 wurde in BMMSCs von Patienten mit SS überexprimiert und induzierte einen Anstieg der Th1- und Th17-Zellen [13]. Die Proliferationskapazität von CD4<sup>+</sup>, Th1- und CD8-T-Zellen war nach der Behandlung mit Anti-BMP6-Antikörpern reduziert [13].

Bei Mäusen, denen SHEDs transplantiert wurden, wurde eine Abnahme der Th1/Th2/Th17-Zytokine beobachtet. SHEDs leiteten T-Zellen zu Treg-Zellen und unterdrückten Th1- und Tfh-Zellen in der Milz [15]. MSC-Behandlungen wirken sich daher positiv auf die Krankheit aus, indem sie die Anzahl der Th1-, Th17- und Tfh-Zellen verringern und die Anzahl der Treg-Zellen erhöhen.

### 3.2.7. Auswirkungen auf die B-Zell-Antwort

Die selektive Unterdrückung von B-Zellen sowie die Abnahme der Produktion von Anti-SSA/Ro60-Autoantikörpern wurde nach Behandlung mit DPSCs [22] oder MSCs [14] nachgewiesen. Interessanterweise war die Menge an B-Zell-aktivierendem Faktor (BAFF), einem Zytokin, das am Überleben autoreaktiver B-Zellen beteiligt ist, in den Speicheldrüsen in einem Mausmodell von SS, das mit MSCs oder MSCs-Extrakt (MSCsE) behandelt wurde, niedriger als bei unbehandelten Mäusen [14]. Ebenso wurde eine Abnahme des BAFF nach Behandlung mit MSCs und einer kombinierten Behandlung (CFA + MSC) bei NOD-Mäusen beobachtet [19]. SS ist eine Krankheit, die durch eine Lymphozyteninfiltration mit T- und B-Zellen gekennzeichnet ist. Die Injektion von MSCs in NOD-Mäuse wirkte sich positiv auf die Krankheit aus, indem sie den Spiegel der B-Zellen senkte. B-Zellen sind zwar durch die Produktion von Autoantikörpern und Zytokinen für die Ausrichtung der Immunantwort verantwortlich, spielen aber auch als Antigen-präsentierende Zellen eine Rolle [38]. Allerdings dokumentieren nur wenige Studien den Einfluss von MSCs auf B-Zellen.

### 3.2.8. Anti-SSA/Ro- und Anti-SSB/La-Antikörper

Das Vorhandensein von Anti-SSA/Ro-Autoantikörpern ist eines der Hauptkriterien in der Klassifikation der Europäischen Liga gegen Rheuma (EULAR) für die Diagnose von SS [39].

Xu et al. zeigten einen Monat nach der UCMSC-Injektion bei 24 Patienten eine Abnahme der Anti-SSA/Ro- und Anti-SSB/La-Antikörper. Andere Studien [14,22,25,30] zeigten auch die Abnahme der Anti-SSA/Ro-Antikörper nach Injektion von MSCs bei Mäusen. Die Abnahme der Anti-SSA/Ro-Autoantikörper war nach Injektion von OE-MSCs-Exosomen (OE-MSCs-Exos) im Vergleich zur Behandlung mit BM-MSCs-Exosomen größer [25].

## 3.3. Auswirkungen auf den Speichelfluss

Mehrere Studien haben den Einfluss von MSCs auf die Speichelflussrate untersucht. Durch den Vergleich des Speichelflusses vor und nach der Injektion von MSCs in dieselbe Maus stellten sie eine Verbesserung nach der MSC-Verabreichung fest [14,15,18,19,22,25,26,27,29].

Diese Verbesserung wurde von der ersten Woche nach der Injektion [29] bis 52 Wochen nach der Behandlung nachgewiesen [20].

Vier Studien zeigten eine geringere Speichelsekretion bei behandelten Mäusen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Dennoch ist die Abnahme der Speichelsekretion im Vergleich zu unbehandelten Mäusen weniger signifikant [12,16,24,27,28]. Diese Daten deuten auf eine Verbesserung der Speichelfunktionen nach der Injektion von MSCs hin.

Hu et al. zeigten einen stärkeren Anstieg des Speichelflusses nach intravenöser Injektion von Id3-Knock-out-BMMSCs (KO) bei Mäusen. Ebenso war bei Anti-BMP6-Antikörpern der Speichelfluss, der nach 6 und 10 Wochen gesammelt wurde, größer als bei unbehandelten Mäusen [12]. Umgekehrt führten IL-27-KO-Mäuse im Vergleich zu NOD-Mäusen zu einem verminderten Speichelfluss. Tatsächlich wurde IL-27 bei Patienten mit inaktiver SS in größeren Mengen gefunden als bei Patienten mit aktiver SS [29]. Im Gegensatz zu IL-27 wurde berichtet, dass IL-12 einen negativen Einfluss auf die Speichelflussrate hat [33]. Die Transplantation von Knochenmarkszellen hatte ebenfalls einen großen Einfluss auf die Krankheit, indem sie die Speichelsekretion erhöhte [40]. Speichelanalysen der Alpha-Amylase-Aktivität und des Proteins zeigten keine Veränderungen in der Zusammensetzung des Speichels [15,19]. Die Elektrolytkonzentration wurde jedoch 44 Wochen nach der Injektion von BMMSCs in die Schwanzvene im Vergleich zur Konzentration 4 Wochen nach der Injektion verändert. Somit ging die Zunahme des Speichelflusses mit einer Abnahme von Na<sup>+</sup> und Cl<sup>-</sup> und einer leichten Zunahme von K<sup>+</sup>-Ionen einher [20].

Xu et al. verwendeten den EULAR-Sjögren-Syndrom-Krankheitsaktivitätsindex (ESSDAI), um die Aktivität von SS nachzuweisen. Nach der Injektion von MSCs war ein signifikanter Rückgang dieses Wertes zu verzeichnen. Der Score wurde nach 3, 6 und 12 Monaten berechnet und änderte sich von 46% auf 71% und schließlich auf 83% der Patienten mit einem verringerten ESSDAI-Score von mehr als 30% [28]. Es wurde eine positive Korrelation zwischen ESSDAI und IL-12 nachgewiesen [26].

Aus physiologischer Sicht haben alle Studien die Existenz einer therapeutischen Wirkung von MSCs beim Sicca-Syndrom mit verbesserten Speichelfunktionen gezeigt. Die Ziele und zugrunde liegenden Mechanismen unterscheiden sich jedoch von Studie zu Studie.



### 3.4. Nachsorge und Transplantationsrisiko

Die Dauer der Nachbeobachtung war zwischen den Studien unterschiedlich und variierte zwischen 2 und 52 Wochen in Mausmodellen und bis zu einem Jahr bei Patienten. Ebenso unterschieden sich die Dosis, der Zeitpunkt der Injektion und die Herkunft der injizierten Zellen zwischen den Studien. Abgesehen von Liu et al. [30], die intraperitoneale MSCs verabreichten, wurden in den anderen Studien intravenöse Injektionen verwendet. Ein einziges Protokoll würde Studien vergleichbar machen und zuverlässigere Schlussfolgerungen ermöglichen.

Eine Studie untersuchte die möglichen Auswirkungen der MSC-Injektion, indem sie nach Nebenwirkungen und dem Risiko einer Transplantationssterblichkeit bei 404 Patienten suchte, die MSCs für verschiedene Autoimmunerkrankungen erhielten. Die Mortalitätsrate lag nach 9 Jahren Nachbeobachtung bei 11,1%, wovon 62,2% der Todesfälle auf einen Rückfall oder Komplikationen durch die Krankheit zurückzuführen waren [41].

Die Verwendung von MSCs wurde als sicherer angesehen als hämatopoetische Stammzellen. Die transplantierte Mortalität (TRM) variiert zwischen 5 % und 12 % nach autogener oder allogener Behandlung mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT), während sie bei MSCs 0,2 % beträgt. Es wird angenommen, dass das erhöhte Mortalitätsrisiko auf die Konditionierung von HSCTs zurückzuführen ist [41]. Eine der Hauptkomplikationen der HSC-Injektion ist die Graft-versus-Host-Krankheit (GvHD). MSCs könnten sich bei der Behandlung der GvHD nach HSC-Transplantation positiv auswirken [42].

Alle allogenen Studien zu Mausmodellen verwendeten Stammzellen von Mäusen, die nicht von der Krankheit betroffen waren. Xenotransplantate wurden auch bei Mäusen gefunden, da es sich um Zellen aus dem menschlichen Nabelschnurblut handelte, die über Venen oder intraperitoneal injiziert wurden. In Studien am Menschen wurden dabei allogene Nabelschnurstammzellen injiziert. Unter den in diesem Artikel analysierten Studien bezieht sich keine auf eine Auswahl von autologen Zellen. Mesenchymale Stammzellen von Patienten mit SS waren im Vergleich zu MSCs von gesunden Patienten verändert. Insbesondere wiesen sie eine Abnahme der immunmodulatorischen Funktionen auf [28].

Daher erscheint es vorzuziehen, allogene MSCs im Forschungskontext zu verwenden, zumal sie nicht-immunogene Eigenschaften und eine schwache oder fehlende Expression der nicht-großen Histokompatibilitätskomplexe MHC-I und MHC-II aufwiesen [43]. Folglich begrenzt ihre geringe Immunogenität das Risiko einer Immunreaktion im Wirt.

Die Verwendung von induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSCs) könnte das Risiko einer Abstoßung mindern, indem autologe Transplantationen von kranken Patienten ermöglicht werden [44].

[Gehe zu:](#)

## 4. Schlussfolgerungen

Alle analysierten Studien zeigten physiologische und zelluläre Veränderungen bei Mäusen und SS-Patienten nach Injektion von MSCs. Tatsächlich gab es eine Verbesserung des Speichelflusses, eine Abnahme der Lymphozyteninfiltration und eine Abnahme der proinflammatorischen Zytokine.

So könnten sich diese Zellen zu einer zukünftigen therapeutischen Alternative entwickeln. Andere klinische Studien sind notwendig und müssen alternative Wege zur Einführung von MSCs untersuchen (ophthalmische, nasale Instillation, intrakanalale Injektion in die Speicheldrüsen, Einnahme in Kapseln usw.). Dennoch müssen die zugrunde liegenden Mechanismen noch vollständig verstanden werden. Zusätzliche klinische Studien sind erforderlich, um aussagekräftigere wissenschaftliche Beweise zu liefern, wie z. B. langfristige Auswirkungen auf klinische Ergebnisse und Sicherheit, die Dauer der Therapie, den optimalen Zeitpunkt und die Dosierungen für die Behandlung von SS.

[Gehe zu:](#)

## Autorenbeiträge

N.C. schrieb das Manuskript, M.O. und L.L.P. entwarfen die Abbildungen und Tabellen. S.B. und J.-O.P. beaufsichtigte die Vorbereitung des Manuskripts und überarbeitete das Manuskript. Alle Autoren haben die veröffentlichte Version des Manuskripts gelesen und ihr zugestimmt.

[Gehe zu:](#)

## Finanzierung

Diese Forschung wurde nicht extern finanziert.

[Gehe zu:](#)

## Erklärung des Institutional Review Board

Nicht zutreffend.

[Gehe zu:](#)

## Einwilligungserklärung nach Aufklärung

Nicht zutreffend.

[Gehe zu:](#)

## Erklärung zur Datenverfügbarkeit

Nicht zutreffend.

[Gehe zu:](#)

## Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass sie keinen Interessenkonflikt haben.

[Gehe zu:](#)

## Fußnoten

**Anmerkung des Herausgebers:** MDPI bleibt neutral in Bezug auf Zuständigkeitsansprüche in veröffentlichten Karten und institutionellen Zugehörigkeiten.

[Gehe zu:](#)

## Referenzen

1. Le Gall M., Cornec D., Pers J.O., Saraux A., Jousse-Joulin S., Cochener B., Roguedas-Contios A.M., Devauchelle-Pensec V., Boisramé S. Eine prospektive Bewertung des Zahn- und Parodontalstatus bei Patienten mit Verdacht auf das Sjögren-Syndrom. *Jt. Knochenwirbelsäule*. 2016; 83: 235–236. DOI: 10.1016/j.jbspin.2015.02.015. [[PubMed](#)] [[Querverweis](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Baer A.N., Walitt B. Update zum Sjögren-Syndrom und anderen Ursachen von Sicca bei älteren Erwachsenen. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 2018; 44: 419–436. DOI: 10.1016/j.rdc.2018.03.002. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Kittridge A., Routhouska S.B., Korman N.J. Dermatologische Manifestationen des Sjögren-Syndroms. *J. Cutan. Med. Surg.* 2011; 15:8–14. DOI: 10.2310/7750.2010.09033. [[PubMed](#)] [[Querverweis](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Mielle J., Tison A., Cornec D., Le Pottier L., Daien C., Pers J.O. B-Zellen beim Sjögren-Syndrom: Von der Pathophysiologie zum therapeutischen Ziel. *Rheumatologie*. 2021; 60: 2545–2560. DOI: 10.1093/rheumatology/key332. [[PubMed](#)] [[Querverweis](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Maehara T., Moriyama M., Hayashida J.N., Tanaka A., Shinozaki S., Kubo Y., Matsumura S. Selektive Lokalisierung von T-Helfer-Untergruppen in labialen Speicheldrüsen von primären Patienten mit Sjögren-Syndrom. *Clin. Exp. Immunol.* 2012; 169:89–99. DOI: 10.1111/J.1365-2249.2012.04606.x. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Depinoy T., Saraux A., Pers J.O., Boisramé S., Cornec D., Marhadour T., Guellec D., Devauchelle-Pensec V., Bressollette B., Jousse-Joulin S. Speicheldrüsen und parodontale Veränderungen in einer Population des Sjögren- und Sicca-Syndroms, die mit Pilocarpin behandelt wurden: Eine Pilotstudie. *Rheumatol. Ther.* 2021; 8:219–231. DOI: 10.1007/S40744-020-00263-Y. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Chen W., Yu Y., Ma J., Olsen N., Lin J. Mesenchymale Stammzellen beim primären Sjögren-Syndrom: Perspektiven und Herausforderungen. *Stammzellen Int.* 2018; 2018:4357865. DOI: 10.1155/2018/4357865. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Jensen D.H., Oliveri R.S., Kølle S.-F.T., Fischer-Nielsen A., Specht L., Bardow A., von Buchwald C. Mesenchymale Stammzelltherapie bei Speicheldrüsenfunktionsstörungen und Xerostomie: Eine systematische Überprüfung präklinischer Studien. *Orale Chirurgie. Orale Med. Orale Pathol. Orales Radiol.* 2014; 117:335–342.e1. DOI: 10.1016/j.oooo.2013.11.496. [[PubMed](#)] [[Querverweis](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Srivastava A., Makarenkova H.P. Angeborene Immunität und biologische Therapien zur Behandlung des Sjögren-Syndroms. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21:9172. DOI: 10.3390/IJMS21239172. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Peltzer J., Aletti M., Frescaline N., Busson E., Lataillade J.-J., Martinaud C. Mesenchymale Stromazellen-basierte Therapie bei systemischer Sklerose: Rational und Herausforderungen. *Vorder- Immunol.* 2018; 9:2013. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02013. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Maria A.T., Maumus M., Le Quellec A., Jorgensen C., Noël D., Guilpain P. Aus Fett gewonnene mesenchymale Stammzellen bei Autoimmunerkrankungen: Stand der Technik und Perspektiven für systemische Sklerose. *Clin. Rev. Allergie Immunol.* 2017; 52: 234–259. DOI: 10.1007/S12016-016-8552-9. [[PubMed](#)] [[Querverweis](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Xu J., Su Y., Hu L., Cain A., Gu Y., Liu B., Wu R., Wang S., Wang H. Wirkung des morphogenetischen Knochenproteins 6 auf die immunmodulatorischen Funktionen von mesenchymalen Stammzellen aus der Speicheldrüsen beim Sjögren-Syndrom. *Stammzellen Dev.* 2018; 27: 1540–1548. DOI: 10.1089/SCD.2017.0161. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Su Y., Gu Y., Wu R., Wang H. Morphogenetisches Knochenprotein 6 hemmt die immunmodulatorische Eigenschaft von BMMSCs über Id1 beim Sjögren-Syndrom. *Stammzellen Int.* 2018; 2018:9837035. DOI: 10.1155/2018/9837035. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Abughanam G., Elkashty O.A., Liu Y., Bakkar M.O., Tran S.D. Mesenchymaler Stammzellenextrakt (MSCsE)-basierte Therapie lindert Xerostomie und Keratokonjunktivitis sicca bei Sjögren-Syndrom-ähnlicher Erkrankung. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22:894. DOI: 10.3390/IJMS22020894. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Du Z.H., Ding C., Zhang Q., Zhang Y., Ge X.Y., Li S.L., Yu G.Y. Stammzellen aus exfolierten Milchzähnen lindern die durch das Sjögren-Syndrom verursachte Hyposalivation. *Mündliche Dis.* 2019; 25: 1530–1544. doi: 10.1111/odi.13113. [[PubMed](#)] [[Querverweis](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Gong B., Zheng L., Huang W., Pu J., Pan S., Liang Y., Wu Z., Tang J. Embryonale mesenchymale Stammzellen der Maus schwächen die Xerostomie bei Sjögren-ähnlichen Mäusen ab, indem sie die Struktur der Epithelzellen der Speicheldrüsen und die sekretorische Funktion verbesserten. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2020; 13: 954–963. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Hai B., Shigemoto-Kuroda T., Zhao Q., Lee R.H., Liu F. Hemmende Wirkungen von iPSC-MSCs und ihren extrazellulären Vesikeln auf das Auftreten von Sialadenitis in einem Mausmodell des Sjögren-Syndroms. *Stammzellen Int.* 2018; 2018:2092315. DOI: 10.1155/2018/2092315. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Hu L., Xu J., Wu T., Fan Z., Sun L., Liu Y., Li Y., Zhang C., Wang J., Ding Y., et al. Die Depletion von ID3 verbessert die Therapie mit mesenchymalen Stammzellen, indem sie auf BMP4 beim Sjögren-Syndrom abzielt. *Zelltod Dis.* 2020; 11:172. DOI: 10.1038/S41419-020-2359-6. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Khalili S., Liu Y., Kornete M., Roescher N., Kodama S., Peterson A., Piccirillo C.A., Tran S.D. Mesenchymale Stromazellen verbessern die Speichelfunktion und reduzieren lymphozytäre Infiltrate bei Mäusen mit Sjögren-ähnlicher Krankheit. *PLoS EINS.* 2012; 7:e38615. DOI: 10.1371/journal.pone.0038615. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Khalili S., Liu Y., Sumita Y., Maria O.M., Blank D., Key S., Mezey E., Tran S.D. Knochenmarkzellen sind eine Quelle für undifferenzierte Zellen, um das Sjögren-Syndrom zu verhindern und die Funktion der Speicheldrüsen bei nicht fettleibigen diabetischen Mäusen zu erhalten. *Int. J. Biochem. Zell-Biol.* 2010; 42: 1893–1899. DOI: 10.1016/j.biocel.2010.08.008. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

21. Matsumura-Kawashima M., Ogata K., Moriyama M., Murakami Y., Kawado T., Nakamura S. Sekretierte Faktoren aus Stammzellen der Zahnpulpa verbessern das Sjögren-Syndrom durch regulatorische T-Zell-vermittelte Immunsuppression. *Stammzell-Res. Ther.* 2021; 12:182. DOI: 10.1186/S13287-021-02236-6. [PMC-freier Artikel] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Ogata K., Matsumura-Kawashima M., Moriyama M., Kawado T., Nakamura S. Aus Zahnpulpa gewonnene Stammzellkonditionierte Medien dämpfen das sekundäre Sjögren-Syndrom durch Unterdrückung entzündlicher Zytokine in den Unterkieferdrüsen. *Regen. Ther.* 2021; 16:73–80. DOI: 10.1016/j.reth.2021.01.006. [PMC-freier Artikel] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Qi J., Tang X., Li W., Chen W., Yao G., Sun L. Mesenchymale Stammzellen hemmen die Differenzierung von MDSCs über COX2/PGE2 bei experimenteller Sialadenitis. *Stammzell-Res. Ther.* 2020; 11:325 Uhr. DOI: 10.1186/S13287-020-01837-X. [PMC-freier Artikel] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Ruan G., Zheng L., Huang J., Huang W.-X., Gong B., Fang X., Zhang X., Tang J. Wirkung von mesenchymalen Stammzellen auf Sjögren-ähnliche Mäuse und die microRNA-Expressionsprofile von Milz-CD4<sup>+</sup>-T-Zellen. *Exp. Ther. Med.* 2017; 13: 2828–2838. DOI: 10.3892/etm.2017.4313. [PMC-freier Artikel] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Rui K., Hong Y., Zhu Q., Shi X., Xiao F., Fu H., Yin Q., Xing Y., Wu X., Kong X., et al. Von olfaktorischen ekto-mesenchymalen Stammzellen abgeleitete Exosomen verbessern das murine Sjögren-Syndrom, indem sie die Funktion von myeloischen Suppressorzellen modulieren. *Zell. Mol. Immunol.* 2021; 18: 440–451. DOI: 10.1038/S41423-020-00587-3. [PMC-freier Artikel] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Shi B., Qi J., Yao G., Feng R., Zhang Z., Wang D., Chen C., Tang X., Lu L., Chen W., et al. Die Transplantation mesenchymaler Stammzellen verbessert das Sjögren-Syndrom durch Unterdrückung der IL-12-Produktion durch dendritische Zellen. *Stammzell-Res. Ther.* 2018; 9:308. DOI: 10.1186/S13287-018-1023-X. [PMC-freier Artikel] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. Tian J., Hong Y., Zhu Q., Zhou H., Zhang Y., Shen Z., Guo H., Zhang Y., Ai X., Zhao F., et al. Mesenchymale Stammzellen verbessern die Funktion von MDSCs beim experimentellen Sjögren-Syndrom. *Vorder- Immunol.* 2020; 11:604607. doi: 10.3389/fimmu.2020.604607. [PMC-freier Artikel] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. Xu J., Wang D., Liu D., Fan Z., Zhang H., Liu O., Ding G., Gao R., Zhang C., Ding Y., et al. Allogene mesenchymale Stammzellbehandlung lindert das experimentelle und klinische Sjögren-Syndrom. *Blut.* 2012; 120: 3142–3151. DOI: 10.1182/BLUT-2011-11-391144. [PMC-freier Artikel] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
29. Yao G., Qi J., Liang J., Shi B., Chen W., Li W., Chen W., Hou Y., Sun L. Die mesenchymale Stammzelltransplantation lindert das experimentelle Sjögren-Syndrom durch die IFN- $\beta$ /IL-27-Signalachse. *Theranostik.* 2019; 9: 8253–8265. DOI: 10.7150/THNO.37351. [PMC-freier Artikel] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. Liu Y., Li C., Wang S., Guo J., Guo J., Fu J., Ren L., An Y., He J., Li Z. Menschliche mesenchymale Stammzellen der Nabelschnur verleihen starke immunsuppressive Wirkungen beim Sjögren-Syndrom, indem sie regulatorische T-Zellen induzieren. *Mod. Rheumatol.* 2021; 31: 186–196. DOI: 10.1080/14397595.2019.1707996. [PubMed] [Querverweis] [Google Scholar]
31. Alunno A., Montanucci P., Bistoni O., Basta G., Caterbi S., Pescara T., Pennoni I., Bini V., Bartoloni E., Gerli R., et al. In vitro immunmodulatorische Wirkungen von mikroverkapselten mesenchymalen Stammzellen aus Wharton-Gelee bei primärem Sjögren-Syndrom. *Rheumatologie.* 2015; 54: 163–168. DOI: 10.1093/rheumatology/KEU292. [PubMed] [Querverweis] [Google Scholar]
32. Liu R., Su D., Zhou M., Feng X., Li X., Sun L. Mesenchymale Stammzellen der Nabelschnur hemmen die Differenzierung zirkulierender folliculärer T-Helferzellen bei Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom durch die Sekretion von Indolamin-2,3-Dioxygenase. *Rheumatologie.* 2015; 54: 332–342. DOI: 10.1093/rheumatology/KEU316. [PubMed] [Querverweis] [Google Scholar]
33. Gong B., Zheng L., Lu Z., Huang J., Pu J., Pan S., Zhang M., Liu J., Tang J. Mesenchymale Stammzellen regulieren die CD4<sup>+</sup> T-Zellaktivierung bei Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom durch den miRNA-125b- und miRNA-155-TCR-Signalweg. *Mol. Med. Rep.* 2021; 23:43 Uhr. [PMC-freier Artikel] [PubMed] [Google Scholar]
34. Youinou P., Pers J.O. Störung der Zytokinnetzwerke beim Sjögren-Syndrom. *Arthritis Res. Ther.* 2011; 13:227. DOI: 10.1186/AR3348. [PMC-freier Artikel] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
35. Qi J., Li D., Shi G., Zhang X., Pan Y., Dou H., Wang T., Yao J., Hou Y. Interleukin-12 verschlimmert das Sjögren-Syndrom durch Induktion von myeloischen Suppressorzellen. *Mol. Med. Rep.* 2019; 20: 1131–1138. [PMC-freier Artikel] [PubMed] [Google Scholar]
36. Szodoray P., Alex P., Brun J.G., Centola M., Jonsson R. Zirkulierende Zytokine beim primären Sjögren-Syndrom, bestimmt durch ein Multiplex-Zytokin-Array-System. *Scand. J. Immunol.* 2004; 59: 592–599. DOI: 10.1111/J.0300-9475.2004.01432.X. [PubMed] [Querverweis] [Google Scholar]
37. Teng M.W.L., Bowman E.P., McElwee J.J., Smyth M., Casanova J.-L., Cooper A., Cua D.J. IL-12- und IL-23-Zytokine: Von der Entdeckung bis zu gezielten Therapien für immunvermittelte entzündliche Erkrankungen. *Nat. Med.* 2015; 21: 719–729. DOI: 10.1038/nm.3895. [PubMed] [Querverweis] [Google Scholar]
38. Pers J.O., Lahiri A., Tobón G.J., Youinou P. Pathophysiological cytokine network in primary Sjögren's syndrome. *Pt 2 Presse Medicale.* 2012;41:e467–e474. doi: 10.1016/j.lpm.2012.04.029. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
39. Shiboski C.H., Shiboski S.C., Seror R., Criswell L.A., Labetoulle M., Lietman T.M., Rasmussen A., Scofield H., Vitali V., Bowman S.J., et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:35–45. doi: 10.1002/art.39859. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
40. Tran S.D., Sumita Y., Khalili S. Bone marrow-derived cells: A potential approach for the treatment of xerostomia. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2011;43:5–9. doi: 10.1016/j.biocel.2010.10.010. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
41. Liang J., Zhang H., Kong W., Deng W., Wang D., Feng X., Zhao C., Hua B., Wang H., Sun H. Safety analysis in patients with autoimmune disease receiving allogeneic mesenchymal stem cells infusion: A long-term retrospective study. *Stem Cell Res. Ther.* 2018;9:312. doi: 10.1186/s13287-018-1053-4. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
42. Zhao L., Chen S., Yang P., Cao H., Li L. The role of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation: Prevention and treatment of graft-versus-host disease. *Stem Cell Res. Ther.* 2019;10:182. doi: 10.1186/s13287-019-1287-9. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
43. Tessier L., Bienzle D., Williams L.B., Koch T.G. Phenotypic and Immunomodulatory Properties of Equine Cord Blood-Derived Mesenchymal Stromal Cells. *PLoS ONE.* 2015;10:e0122954. doi: 10.1371/journal.pone.0122954. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
44. Son M.Y., Lee M.O., Jeon H., Seol B., Kim J.H., Chang J.S., Cho Y.S. Generation and characterization of integration-free induced pluripotent stem cells from patients with autoimmune disease. *Exp. Mol. Med.* 2016;48:e232. doi: 10.1038/emmm.2016.27. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]