

Sonderdruck aus:

zaenmagazin

 4/2024
16. Jahrgang

Zentralverband der Ärzte für Naturheilverfahren und Regulationsmedizin e.V.

Johann Lechner, Florian Notter, Fabian Schick

Aktivierung der CCL5-CCR5-Achse bei Brustkrebs durch „Silent Inflammation“ aus Knochenmarkdefekten im Kiefer



Aktivierung der CCL5-CCR5-Achse bei Brustkrebs durch „Silent Inflammation“ aus Knochenmarkdefekten im Kiefer

Johann Lechner, Florian Notter, Fabian Schick

Der Zusammenhang zwischen Entzündungen und Krebs ist inzwischen gut belegt und stellt ein neues Paradigma dar: Unsere Immunreaktion dient nicht unbedingt nur dazu, uns vor Infektionen und Krebs zu schützen. Chemokine, Zytokine und Exosomen helfen Tumoren, die entzündliche Mikroumgebung zu gestalten.

Hintergrund

Insgesamt ist die vom Tumor ausgelöste Entzündung ein wichtiger Faktor für das Fortschreiten des Tumors [1, 2]. Entzündliche Prozesse, die durch die Mikroumgebung des Tumors vermittelt werden, spielen bei der Entstehung von Brustkrebs (BK) eine Schlüsselrolle [3]. BK ist eine der häufigsten Todesursachen bei Frauen. Jedes Jahr sterben 410.000 Frauen weltweit an BK [4]. Trotz der Fortschritte bei der Behandlung kommt es bei 20–30 % der Patientinnen zu einem Rückfall mit Fernmetastasen [5]. Insbesondere ein

Activation of the CCL5-CCR5 axis in breast cancer by silent inflammation from bone marrow defects in the jaw

The link between inflammation and cancer is now well established and represents a new paradigm: Our immune response does not necessarily only serve to protect us from infections and cancer. Chemokines, cytokines and exosomes help tumors to shape the inflammatory microenvironment.

Keywords: breast cancer, CCL5/RANTES, CCL5-CCR5 axis, BMDK/FDOK, CCR5 blockers, multiplex analysis, TAU transalveolar ultrasound sonography

Zytokin wird in der Krebs epidemiologie intensiv diskutiert, und zwar das Chemokin CCL5 (Chemokine Ligand 5), früher auch mit RANTES (Regulated And Normal T cell Expressed and Secreted) bezeichnet (CCL5/RANTES).

Die Rolle von CCL5/RANTES bei Tumoren

Chemokine regulieren die Infiltration von Immunzellen in den Tumor, sodass diese Moleküle die Tumormunität und die therapeutischen Ergebnisse beeinflussen [6]. Darüber hinaus wurde CCL5/RANTES bei 8 Tumorarten eng mit Immun-Checkpoint-Molekülen in Verbindung gebracht [7]. Erhöhte CCL5-/RANTES-Werte sind ein Marker für schlechte Ergebnisse bei Patienten mit Melanom, Brust-, Gebärmutterhals-, Prostata-, Magen- oder Pankreaskrebs. CCL5/RANTES und seine Rezeptoren sind in den Primärtumoren sowie in Leber- und Lungenmetastasen im Vergleich zu gesundem Gewebe überexprimiert, was die Beteiligung von CCL5/RANTES an der Pathogenese des kolorektalen Karzinoms belegt und auf seinen potenziellen Wert als therapeutisches Ziel bei BK hinweist [8].

Die CCL5-/RANTES-Expression ist bei fortgeschrittenen Erkrankungen (Stadien II und III) hoch, insbesondere bei dreifach negativem Brustkrebs [9], und bei gutartigen Brust-erkrankungen niedrig [10]. Der CCL5-/RANTES-Serumspiegel ist bei BK-Patientinnen höher als bei gesunden Personen [11]. Studien belegen, dass die CCL5-/RANTES-Spiegel bei primären und metastasierenden Brusttumoren erhöht sind, was auf eine Rolle von CCL5/RANTES bei der Entstehung von Malignität hindeutet [12]. CCL5/RANTES, das von blutbildenden Zellen sezerniert wird, ist am Fortschreiten von Brustkrebs beteiligt, und hohe CCL5-/RANTES-Spiegel verkürzen die Zeit zwischen Tumorbehandlung und Wiederauftreten [13].

CCL5/RANTES könnte demnach ein prognostischer Biomarker sein und mit der Wirksamkeit von Immuntherapien bei Krebs in Verbindung gebracht werden [7]. Darüber hinaus ist es möglich, dass die CCL5-/RANTES-Expression bei Patientinnen, bei denen eine gutartige Brusterkrankung diagnostiziert wurde, auf einen laufenden, aber noch nicht erkannten bösartigen Prozess hinweist [14, 15].

Die Rolle der CCL5-CCR5-Achse bei Tumoren der weiblichen Brust

Die Interaktionen von Chemokinen mit ihren Rezeptoren regulieren Immun- und Entzündungsreaktionen. Es gibt überzeugende Belege dafür, dass die CCL5-CCR5-Achse am invasiven und metastatischen Verhalten vieler Krebsarten beteiligt ist, wobei die nächstwichtigste Gruppe von Akteuren nach den Chemokinen die klassischen proinflammatorischen Zytokine wie IL-6, IL-1 β und TNF sind [16]. Insgesamt deuten die derzeitigen Erkenntnisse darauf hin, dass die CCL5-CCR5-Achse ein potenzielles therapeutisches Ziel bei verschiedenen Krebsarten ist [16]. Der C-Chemokin-Rezeptortyp 5 (CCR5) wird auf T-Zellen, Makrophagen, anderen Leukozyten und bestimmten Arten von Krebszellen exprimiert [17]. Forscher haben die CCL5-CCR5-Achse als einen Schlüsselakteur bei der Tumorprogression identifiziert. Neoplastisches Gewebe enthält hohe Konzentrationen von Entzündungsmediatoren, darunter C-Chemokin-Ligand 5 (CCL5) und C-Chemokin-Rezeptortyp 5 (CCR5) [18, 19]. Eine erhöhte Expression von CCL5/RANTES und CCR5 wird mit BK in Verbindung gebracht, und die CCL5-CCR5-Expressionsniveaus unterscheiden sich bei verschiedenen genetischen Subtypen von BK [20].

In jüngster Zeit wurde die CCL5-CCR5-Achse im Zusammenhang mit der Tumorgenese bei verschiedenen Krebsarten wie Chondrosarkom, Magenkrebs, Brustkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Kopf- und Halskrebs usw. eingehend untersucht. Die CCL5-CCR5-Achse zielt immer darauf ab, eine günstigere Mikroumgebung für das Überleben der Tumorzellen zu schaffen, da Tumorzellen Chemokinnetzwerke „kapern“ können, um das Fortschreiten des Tumors zu unterstützen [21]. Darüber hinaus rekrutiert CCL5-CCR5 auch regulatorische T-Zellen

(Tregs), um eine Immunsuppression des Tumors zu bewirken. Es wurde festgestellt, dass CCR5 bevorzugt auf Tregs exprimiert wird. Die intratumorale Injektion von CCL5/RANTES führte zu einem Anstieg der tumorinfiltrierenden Tregs, während das Fehlen von CCR5 zu einem starken Rückgang dieser Zellen führte [22]. Erhöhte Spiegel von CCL5/RANTES und seinem Rezeptor CCR5 wurden bei mehr als 58 % der Patienten mit basalem BK festgestellt [23].

Die Deaktivierung der CCL5-CCR5-Achse hemmt die Epistemologie des Brustkrebstumorwachstums

Wenn wir CCL5-CCR5 als Mitverursacher und potenziellen Auslöser für die Entstehung von BK betrachten, sollten auch die Auswirkungen von Anti-CCL5-CCR5-Behandlungen auf die Immunintegrität des Patienten untersucht werden, da die CCL5-/RANTES-/CCR5-Achse stets darauf abzielt, eine geeignetere Mikroumgebung für das Überleben der Tumorzellen zu schaffen.

Die schädliche Beteiligung von CCL5/RANTES und aktiviertem CCR5 an der Entstehung von BK muss deshalb verhindert werden [24].

Die Forschung zeigt die Schlüsselrolle von CCL5-CCR5 und legt nahe, dass CCR5-Antagonisten als adjuvante Therapie zur Verringerung des Metastasierungsrisikos bei Patientinnen mit basalem Brustkrebs eingesetzt werden könnten [25]. Außerdem ist CCR5, das von der Mikroumgebung des Tumors sezerniert wird, sehr empfindlich gegenüber einer medikamentösen Blockade, insbesondere bei BK [26]. Aufgrund der Wechselwirkungen zwischen der CCR5-Signalübertragung und der Funktion der Immun-Checkpoints hat die Erforschung der Blockierung der CCL5-CCR5-Achse in der Tumorthherapie eine breite Anwendungsperspektive erhalten [26, 27].

Studien legen daher nahe, dass die myeloische CCL5-CCR5-Achse ein hervorragendes Ziel für die Krebsimmuntherapie ist [29, 30]. CCR5 fördert die Invasivität und das Metastasierungspotenzial von Brustkrebs, während die Hemmung von CCR5 diese Faktoren aufhebt. Daher könnten CCR5-Antagonisten einen alternativen Therapieansatz für Patientinnen mit metastasierendem basalem BK darstellen [31], wobei die Deaktivierung von CCR5 die Angiogenese und das Tumorwachstum beeinträchtigt. Die CCR5-Expression in Endothelzellen korreliert mit der Invasivität von BK. BK-Zellen stimulieren die De-novo-Sekretion des Chemokins CCL5/RANTES aus mesenchymalen Stammzellen, das dann auf parakrine Weise auf Krebszellen einwirkt und deren Motilität, Invasion und Metastasierung fördert.

Diese gesteigerte Metastasierungsfähigkeit ist reversibel und hängt von der CCL5-/RANTES-Signalisierung über den Chemokinrezeptor CCR5 ab [32].

Spezifische Therapien, die die CCL5-CCR5-Achse hemmen, verhindern nicht nur die Tumorprogression, sondern können auch das Tumorwachstum erheblich verzögern. Zu den spezifischen Therapien zur Hemmung der CCL5-/RANTES-/CCR5-Achse und potenziellen Blockern der CCR5-Aktivität gehören:

- Leronlimab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper vom Typ IgG4, kappa, der die Expression von CCR5 blockiert und sich bei der Behandlung von HIV-Patienten seit Langem bewährt hat [33].
- Als CCR5-Antagonist konkurriert Maraviroc direkt mit CCL5/RANTES um die Bindung an CCR5, blockiert die Internalisierung von CCR5 und hemmt die Chemotaxis von T-Zellen [36].
- Anibamin ist der erste natürliche CCR5-Antagonist, der die CCR5-/CCL5-/RANTES-Interaktionen hemmt [37, 38].

Die CCL5-/RANTES-Überexpression in Kieferknochenmarkdefekten bei Brustkrebspatientinnen

Das Absterben lokaler Knochenmarkzellen aufgrund chronischer Insulte wie Kieferknochenentzündungen führt zu einer chronischen osteoimmunen Dysregulation. In früheren Veröffentlichungen haben wir diesen chronischen Entzündungsprozess bei Knochenmarkdefekten des Kiefers (BMDK) als **fettige degenerative Osteonekrose des Kiefers (FDOK)** definiert, die mit einer chronischen Überexpression von CCL5/RANTES einhergeht [39, 40].

Morphologie von Knochenmarkdefekten des Kiefers (BMDK/FDOK)

BMDK/FDOK wird in der Literatur auch hauptsächlich als „Knochenmarködem“ definiert [41, 42] oder als stille oder subklinische Entzündungen ohne die typischen Anzeichen einer akuten Entzündung. Eine der Gewebeproben, die bei der Operation eines Knochenmarkdefekts im Kiefer entnommen wurde, ist in Abb. 1 dargestellt. In früheren Veröffentlichungen haben wir die pathologisch veränderte Morphologie solcher Bereiche beschrieben [43, 44].

Muster der Zytokinexpression in BMDK/FDOK

Unsere klinische Erfahrung mit der auffallend fettigen degenerativen Morphologie von BMDK/FDOK veranlasste uns, die Zytokinexpression in Gewebeproben zu untersuchen, die leicht aus solchen Defekten entnommen werden können. Die oben genannte Literatur veranlasste uns, 128 zusätzliche BMDK-/FDOK-Proben von 128 Patienten mit einem Zytokin-Panel von FGF-2, IL-1ra, IL-8, IL-6, IL-10, MCP-1, TNF- α und CCL5/RANTES weiter zu untersuchen (Abb. 2) [41].

Klinisch bemerkenswert ist, dass BMDK/FDOK mit Ausnahme von Fällen atypischer Gesichtsschmerzen und Trigeminusneuralgie bei den meisten Patienten keine Schmerzreaktion auslöst. Das Ausbleiben einer schmerzhaften Entzündungsreaktion lässt sich durch die verringerte Expression von TNF- α und IL-6 erklären, wobei in den BMDK-/FDOK-Arealen die TNF- α -Expression um ein Drittel

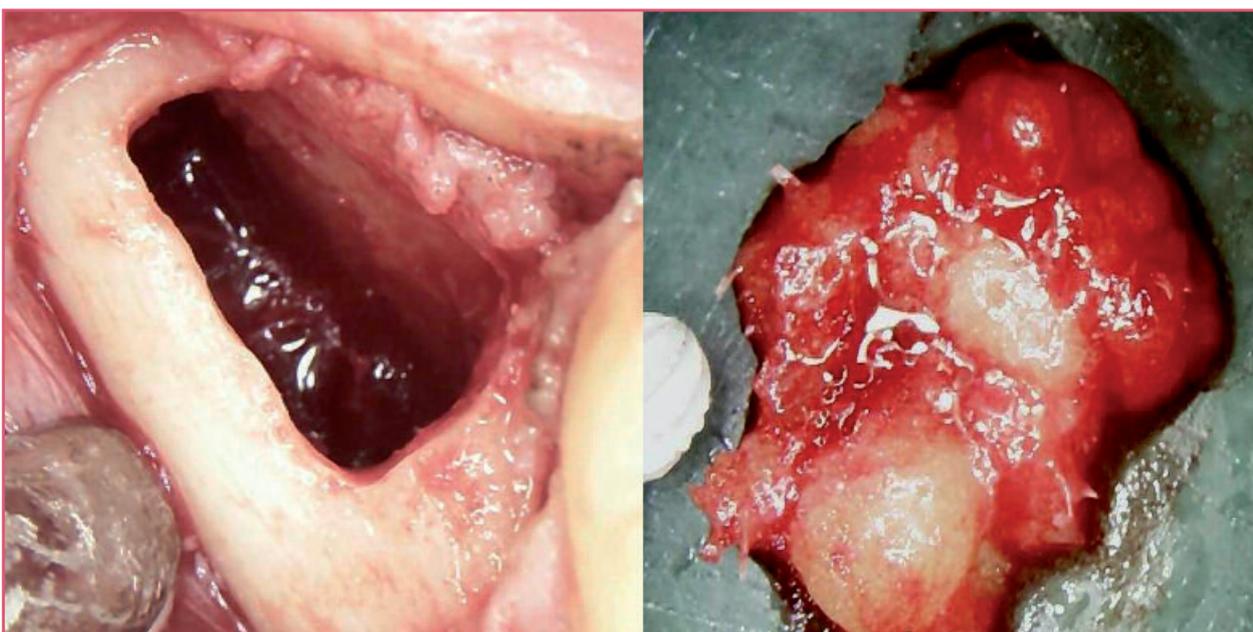


Abb. 1: Das linke Feld zeigt eine BMDK-/FDOK-Höhle in den Bereichen 38–39 nach Kürettage eines aufgeweichten schwammigen Knochenmarkdefekts des Kiefers (BMDK). Das rechte Feld zeigt einen Klumpen fettigen degenerierten Knochenmarks mit der typischen gelblichen Färbung, die für eine fettige Degeneration charakteristisch ist (FDOK).

Quelle: © J. Lechner

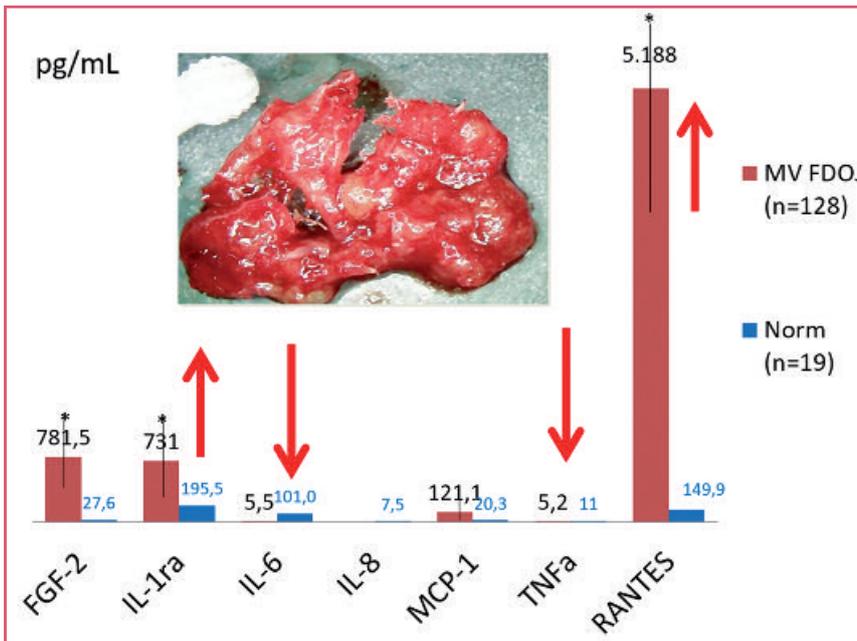


Abb. 2: Spalten in Rot (MV) stellen den Mittelwert des jeweiligen Zytokins für 128 BMDK-/FDOK-Proben dar; Spalten in Blau (Norm) stellen den Mittelwert des jeweiligen Zytokins in 19 gesunden Kieferknochenproben dar. Die Verteilung der Multiplexanalyse von 128 BMDK-/FDOK-Proben zeigt eine deutliche singuläre Überexpression von CCL5/RANTES, eine leichte Überexpression von IL-1ra und eine herunterregulierte TNF- α und IL-6-Expression. Im Gegensatz zu den Expressionen von FGF-2, IL-1ra, IL-6, IL-8, MCP-1 und TNF- α zeigt CCL5/RANTES/RANTES eine einzigartige 35fache Überexpression im Vergleich zum gesunden Kieferknochenmark.
Quelle: © J. Lechner

und die IL-6-Expression um nur ein Zehntel reduziert ist, verglichen mit den Expressionswerten in 19 Proben von gesundem Knochenmark. Somit reichen die Konzentrationen dieser akuten Entzündungsmediatoren nicht aus, um in den meisten Fällen von BMDK/FDOK eine akute und schmerzhaft Entzündung auszulösen [45].

BMDK-/FDOK-Zytokinanalyse der Brustkrebskohorte

Die klinischen BMDK-/FDOK-Proben stammen von Patientinnen, die sich in der Praxisklinik der Autoren einer chirurgischen Ausschälung des pathologischen FDOK-/BMDK-

Knochenmarkgewebes unterzogen. Die vorliegende patientenzentrierte Studie wurde als retrospektive Fall-Kontroll-Studie durchgeführt und als solche vom Institut für Medizinische Diagnostik, Nikolaistr. 22, D-12247 Berlin (IMD-Berlin) nach DIN EN 15198/DIN EN 17025 klassifiziert. Alle Patientinnen wiesen BMDK-/FDOK-typische osteolytische spongöse Bereiche auf, wie oben beschrieben. In allen Fällen wurde der Eingriff in zahnlosen Kieferbereichen im Bereich der ehemaligen Weisheitszähne und den angrenzenden retromolaren Bereichen durchgeführt. Das Vorhandensein von BMDK/FDOK wurde bei jedem Patienten präoperativ durch ein OPG (Orthopantomografie), Digitale Volumentomografie (CBCT/DVT) und transalveoläre Ultraschallmessung (TAU) beurteilt.

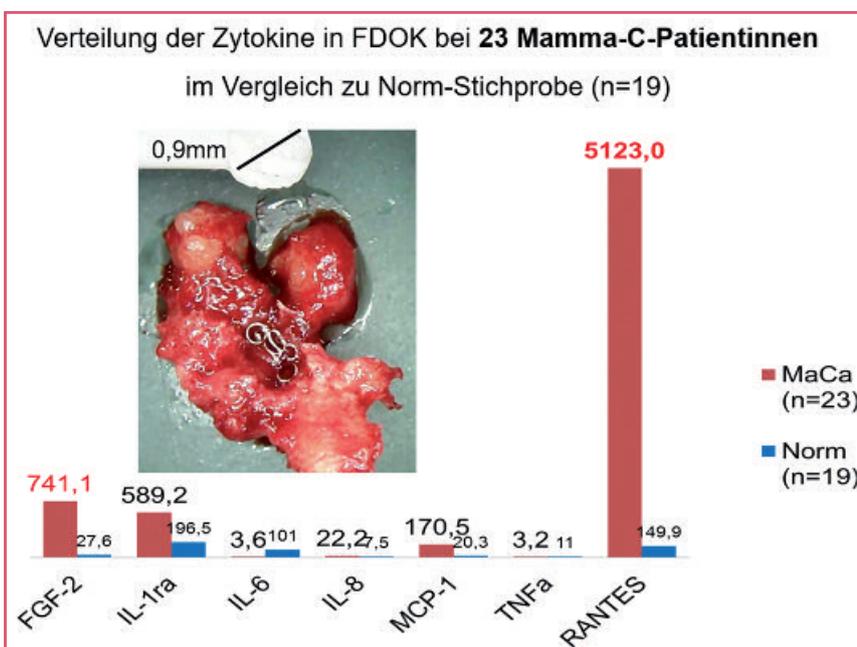


Abb. 3: zeigt die Anzahl der von uns nach BMDK/FDOK operierten 23 BK/MaCa-Patientinnen, die Ergebnisse der Multiplex-Analyse aus BMDK-/FDOK-Arealen in den roten Säulen. Die blauen Säulen jeweils rechts zeigen die MV von 19 gesunden BMDK/FDOK-Proben. Auffallend ist die singuläre CCL5-/RANTES-Expression gegenüber den anderen Mediatorenprofilen [44, 45].
Quelle: © J. Lechner

Arbeitshypothese: Reduktion der CCL5-/RANTES-Expression in Knochenmarkdefekten im Kiefer als Schlüssel zur Tumorthherapie

Die aufgeführte Literatur einerseits und die bekannte CCL5-/RANTES-Überexpression in FDOK-/BMDK-Gewebe andererseits führten die Autoren zu der Frage, wie weit diese zur Aktivierung der CCL5-CCR5-Achse bei BK beitragen könnten.

Können die unterschätzten FDOK/BMDK-Defekte über diese „stille CCL5-/RANTES-exprimierende Entzündung“ zur Epistemologie von BK beitragen?

Obwohl die Zunahme von Brustkrebstumoren und die hier zitierte Literatur über den Zusammenhang zwischen der CCL5-CCR5-Achse und der BK-Epistemologie hinreichend vorhanden sind, sind wir die ersten, die in dieser und früheren Arbeiten eine solche immunmodulatorische Wirkung lokaler CCL5-/RANTES-Expressionen aus den BMDK-/FDOK-Bereichen als tragfähige Hypothese zur subtilen, aber chronischen Aktivierung der CCL5-CCR5-Achse in BK-Fällen vorstellen [41–45]. Aufbauend auf dieser Hypothese stellt sich die Frage, warum diese Vermutung in der onkologischen und zahnmedizinischen Fachwelt nie als wichtiger Beitrag zu einem integrativen medizinischen Konzept diskutiert wurde [46–49].

Warum werden BMDK-/FDOK-Kieferpathologien nicht mit Röntgenmethoden entdeckt?

Das Vorhandensein von BMDK/FDOK wird heute in der allgemeinen Zahnmedizin weitgehend vernachlässigt, da herkömmliche Röntgenverfahren nur begrenzt in der Lage sind, die Lage und das Ausmaß von BMDK/FDOK zu diagnostizieren. In einer früheren Publikation haben wir bereits auf die Schwierigkeiten bei der Diagnose von BMDK/FDOK mit konventionellen Methoden hingewiesen [50–51].

Ein klinisches Beispiel ist in Abb. 4 dokumentiert: Eine 47-jährige Patientin stellte sich mit einem Adenokarzinom des BK vor, bei dem konventionelle Röntgenaufnahmen keine BMDK/FDOK zeigten (s. OPG zum Vergleich in Abb. 4). Im Bereich des unteren linken zahnlosen Weisheitszahns wurde ein charakteristischer BMDK/FDOK gefunden. Die pathologische Untersuchung dieses BMDK-/FDOK-Präparats ergab Merkmale von osteonekrotischen Metastasen eines Adenokarzinoms des BK. Parallel zur Histopathologie wurde eine Multiplex-Zytokin-Analyse (Luminex Corporation, Austin, TX, USA) an der BMDK-/FDOK-Gewebeprobe im Bereich 38/39 durchgeführt – mit ähnlicher Gewebemorphologie wie in Abb. 1 dargestellt. Das auffälligste Ergebnis dieser Analyse ist die hohe CCL5-/RANTES-Expression von 4,606 pg/ml (rote Säule) in diesem osteonekrotischen Bereich in dem in Abb. 4 dargestellten Zytokin-Assay. Das linke Fenster zeigt das gegenüberliegende unauffällige Röntgenbild des retromolaren Bereichs und die sogar konträre CCL5-/RANTES-Expression von 149,9 pg/mL im gesunden Kieferknochen (blaue Säule) [27, 28].

Neue intraorale transalveoläre Ultraschalluntersuchung (TAU) von CCL5-/RANTES-Expressionsherden

Um den Kliniker bei der Diagnose dieser schwächenden Auswirkungen von BMDK-/FDOK-Defekten zu unterstützen und die damit verbundene diagnostische Lücke zu schließen, wurde ein computergestütztes Transalveoläres Ultraschallgerät (TAU) entwickelt (Abb. 5) [50, 51]. In Hunderten von vergleichbaren Befunden, wie in Abbildung 5 dargestellt, können in der Praxisklinik der Autoren gleiche unauffällige Befunde auf dem zweidimensionalen Orthopantomogramm (2D-OPG) und dreidimensionalen Kegelstrahl (3D-digitales Volumentomogramm/DVT) durch eine TAU-Messung bestätigt werden. Die Verfügbarkeit eines TAU-Bildgebungssystems, das die Messung der Knochendichte im Bereich einer vermuteten BMDK/FDOK ermöglicht, ist ein bedeutender Fortschritt bei der Erkennung von okkulten CCL5/RANTES-Expressionsherden im Kieferknochen [50, 51].

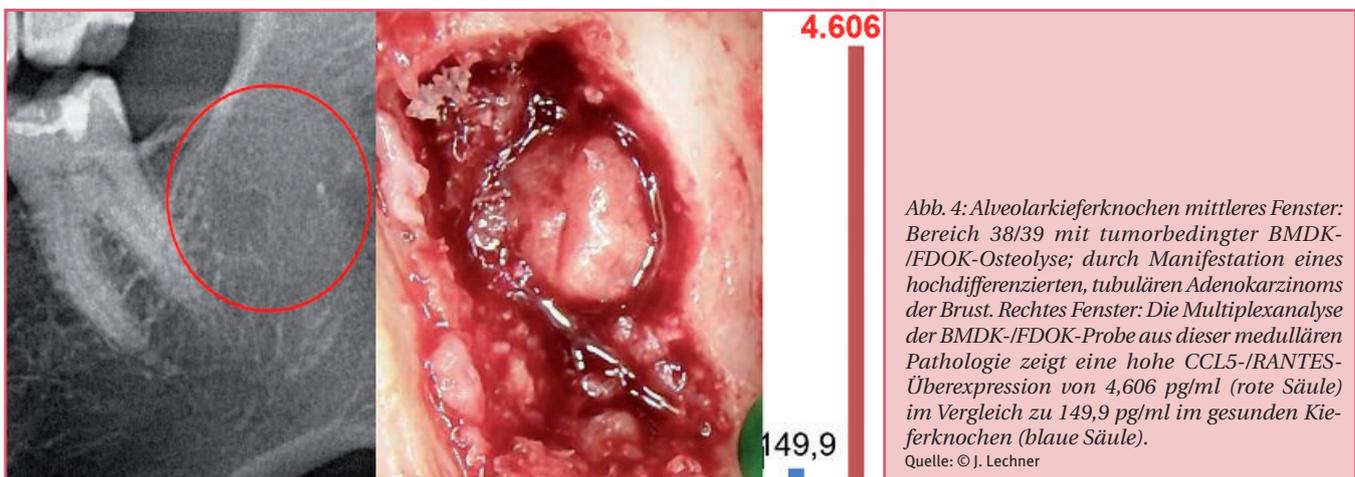


Abb. 4: Alveolarkieferknochen mittleres Fenster: Bereich 38/39 mit tumorbedingter BMDK-/FDOK-Osteolyse; durch Manifestation eines hochdifferenzierten, tubulären Adenokarzinoms der Brust. Rechtes Fenster: Die Multiplexanalyse der BMDK-/FDOK-Probe aus dieser medullären Pathologie zeigt eine hohe CCL5-/RANTES-Überexpression von 4,606 pg/ml (rote Säule) im Vergleich zu 149,9 pg/ml im gesunden Kieferknochen (blaue Säule).

Quelle: © J. Lechner

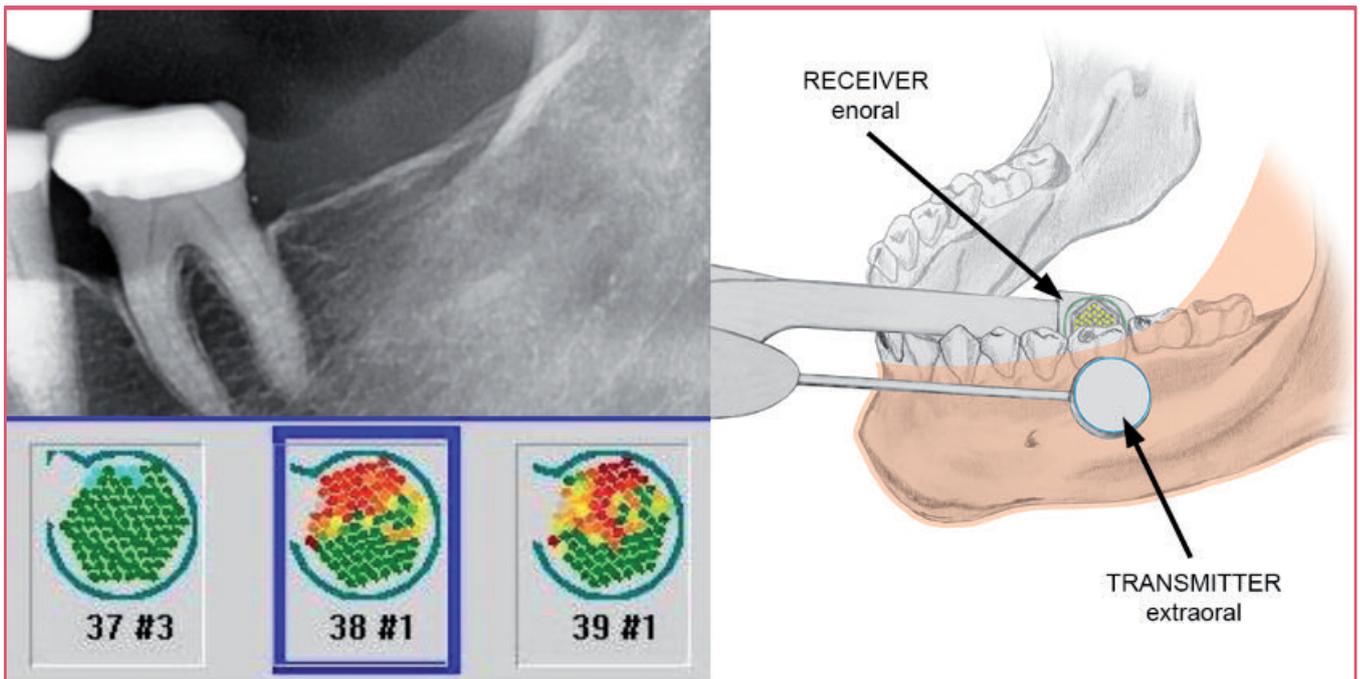


Abb. 5: Unteres linkes Feld: Das TAU-Gerät zeigt eine hohe und gesunde Knochendichte in Grün (Zahnbereich #37) und eine reduzierte Knochendichte in BMDK-/FDOK-Bereichen in Rot (zahnloser Bereich #38 und retromolarer Bereich #39). Rechte Tafel: Schematische Darstellung der transalveolären Sonografie mit dem TAU-Gerät: Extraoraler Sender und intraoraler Empfänger, der die Dämpfung der durchlaufenden Ultraschallwellen in Bilder mit 91 piezoelektrischen Empfängerpixeln umwandelt (s. unterer Teil der linken Tafel), die die abnehmende Kieferknochendichte in Grün, Gelb, Orange und Rot anzeigen. Quelle: © J. Lechner

Abb. 6 unten zeigt einen Vergleich der unauffälligen Röntgenbefunde auf OPG und DVT/CBCT eines retromolaren Kieferbereichs mit den völlig gegensätzlichen TAU-Befunden in 2D und 3D, die eine deutliche Osteonekrose zeigen. Mit TAU wird die Hohlrumpoporosität in der BMDK/FDOK genau abgebildet und identifiziert. Studien zeigen, dass in 84 % der Fälle BMDK-/FDOK-Läsionen auf TAU-Bildern deutlicher und leichter zu erkennen waren als auf Röntgenbildern der gleichen Stelle [52]. Es wurde festgestellt, dass die TAU-Bildgebung der Radiologie bei der Erkennung von mikroskopisch bestätigten FDOK deutlich überlegen ist. Aufgrund dieser diagnostischen Schwierigkeiten mit radiologischen Methoden wird BMDK/FDOK von Zahnärzten häufig unterdiagnostiziert.

Ein neu entwickeltes Ultraschallgerät (www.cavitau.de) ist in der Lage, BMDK/FDOK zu erkennen und zu lokalisieren, was TAU zu einem nützlichen Instrument macht, um die Zusammenarbeit zwischen Fachleuten bei der Beurteilung oder Behandlung von osteoimmunologischen Erkrankungen zu fördern und solche Erkrankungen mit dem Immunsystem und BK zu verknüpfen. Unsere Hypothese liegt an der Schnittstelle von Morphologie und Immunologie der chronischen osteolytischen Veränderungen im Kieferknochen. TAU ist ein neues bildgebendes Verfahren in der Zahnmedizin und bietet die Möglichkeit, okkulte BMDK/FDOK im menschlichen Kieferknochen nichtinvasiv zu beurteilen [53].

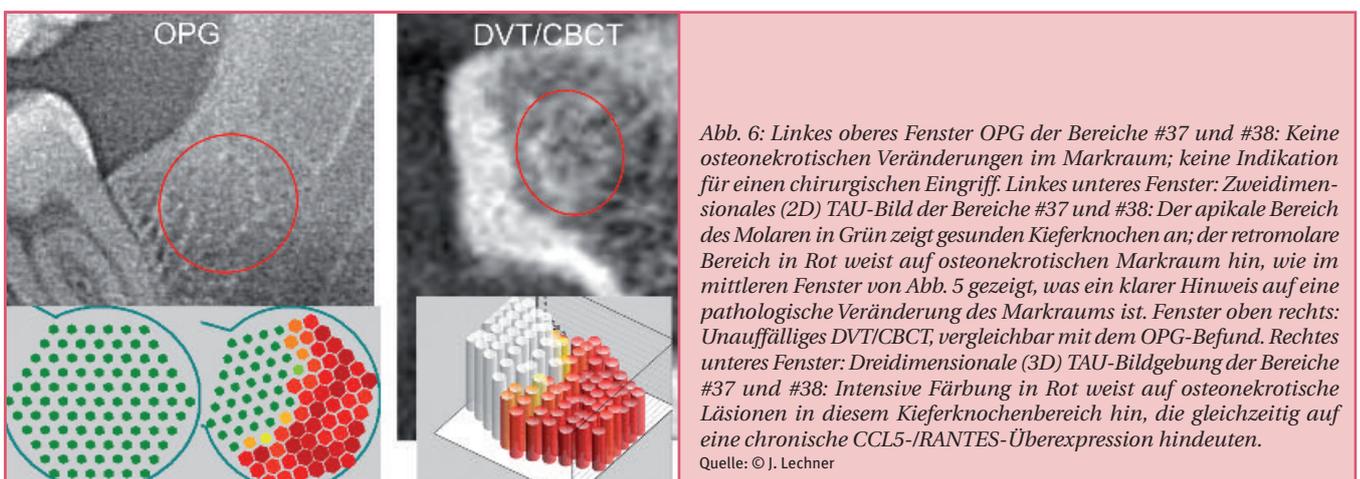
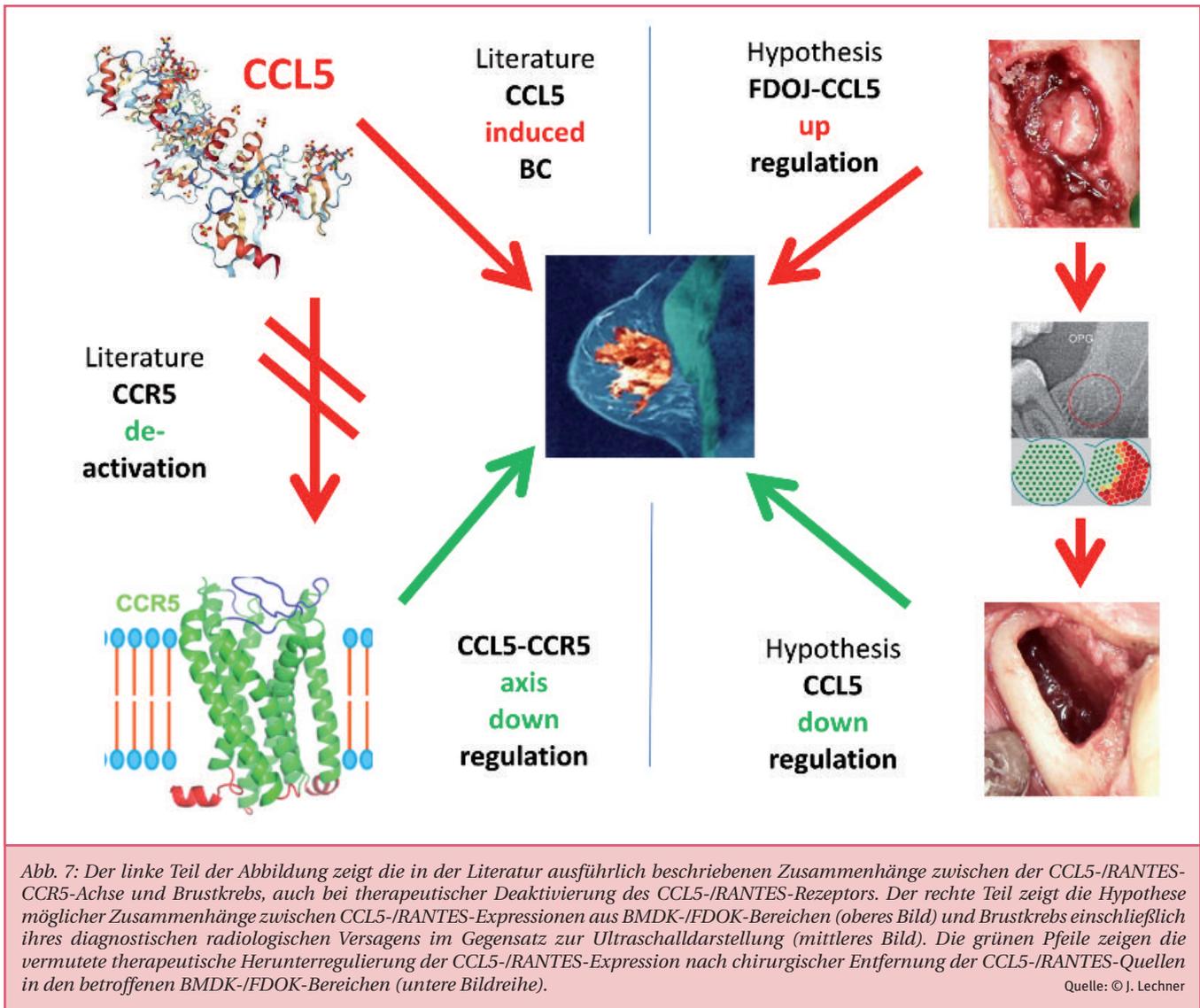


Abb. 6: Linkes oberes Fenster OPG der Bereiche #37 und #38: Keine osteonekrotischen Veränderungen im Markraum; keine Indikation für einen chirurgischen Eingriff. Linkes unteres Fenster: Zweidimensionales (2D) TAU-Bild der Bereiche #37 und #38: Der apikale Bereich des Molaren in Grün zeigt gesunden Kieferknochen an; der retromolare Bereich in Rot weist auf osteonekrotischen Markraum hin, wie im mittleren Fenster von Abb. 5 gezeigt, was ein klarer Hinweis auf eine pathologische Veränderung des Markraums ist. Fenster oben rechts: Unauffälliges DVT/CBCT, vergleichbar mit dem OPG-Befund. Rechtes unteres Fenster: Dreidimensionale (3D) TAU-Bildgebung der Bereiche #37 und #38: Intensive Färbung in Rot weist auf osteonekrotische Läsionen in diesem Kieferknochenbereich hin, die gleichzeitig auf eine chronische CCL5-/RANTES-Überexpression hindeuten. Quelle: © J. Lechner



Zusammenfassung

Die Übersicht fasst die beiden Phänomene zusammen: Erstens die gestörte Wundheilung im Kiefer bei erhöhter Produktion von CCL5/RANTES. Und zweitens die stark vermutete Rolle von CCL5/RANTES und CCR5 bei aggressiven Formen von Brustkrebs. Abbildung 7 fasst dies in der linken Reihe grafisch zusammen. Die rechte Reihe zeigt grafisch unsere Schlussfolgerungen und Therapieempfehlung: Eine lokale Reduzierung der CCL5-/RANTES-Expressionen durch kleine zahnärztliche operative Eingriffe in Lokalanästhesie kann so weit erreicht werden, dass das Tumorgeschehen gemindert wird und die Patientinnen an Gesundheit gewinnen.

Die vorgestellten medullären Osteoimmun-Interaktionen von BMDK/FDOK sind kein isoliertes Krankheitsbild, sondern stellen vielmehr Areale chronischer osteoimmunologischer Entgleisungen dar, die als Kofaktor bei BK angesehen werden können [27, 28]. Der Charakter einer „stummen Entzündung“ mit einer proinflammatorischen Chemokinexpression CCL5/RANTES kann als möglicher Auslöser von BK angesehen werden [47, 48, 49]. Für ihren zuverlässigen klinischen Nachweis und zur Deckung der jahrzehntealten diagnostischen Lücke

steht heute das strahlungsfreie und einfach zu bedienende TAU-Gerät (www.cavitau.de zur näheren Information) zur Verfügung (Abb. 6 und 5), mit dem die bisher nicht erkannten Einschränkungen der Radiografie überwunden werden können [50, 51]. Weitere diagnostische Fortschritte mit Dental-CT sind im Rahmen des Strahlenschutzgesetzes und der ALARA-Regel möglich.

Interessenkonflikt: Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.



Korrespondenzadresse

Dr. Dr. (PhD) Johann Lechner

Praxisklinik Ganzheitliche ZahnMedizin

Grünwalder Str. 10A

81547 München

drlechner@aol.com

www.dr-lechner.de

Literatur

- [1] Atrekhany KN, Drutskaya MS, Nedospasov SA et al. Chemokines, cytokines and exosomes help tumors to shape inflammatory micro-environment. *Pharmacol Ther* 2016; 168: 98–112. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.09.011
- [2] Park CC, Bissell MJ, Barcellos-Hoff MH. The influence of the micro-environment on the malignant phenotype. *Mol Med Today* 2000; 6(8): 324–329
- [3] Bonafe M, Storci G, Franceschi C. Inflamm-aging of the stem cell niche: Breast cancer as a paradigmatic example: Breakdown of the multi-shell cytokine network fuels cancer in aged people. *Bioessays* 2012; 34(1): 40–49. DOI:10.1002/bies.201100104
- [4] Parkin DM, Fernández LM. Use of statistics to assess the global burden of breast cancer. *Breast J* 2006; 12(Suppl 1): S70–80. DOI: 10.1111/j.1075-122X.2006.00205.x
- [5] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472): 1687–1717. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66544-0
- [6] Nagarsheth N, Wicha MS, Zou W. Chemokines in the cancer micro-environment and their relevance in cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2017; 17(9): 559–572. DOI: 10.1038/nri.2017.49
- [7] Huang Y, Wu L, Sun Y et al. CCL5 might be a prognostic biomarker and associated with immuno-therapeutic efficacy in cancers: A pan-cancer analysis. *Heliyon* 2023; 9(7): e18215. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e18215
- [8] Atrekhany KN, Drutskaya MS, Nedospasov SA et al. Chemokines, cytokines and exosomes help tumors to shape inflammatory micro-environment. *Pharmacol Ther* 2016; 168: 98–112. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.09.011
- [9] Lv D, Zhang Y, Kim HJ et al. CCL5 as a potential immunotherapeutic target in triple-negative breast cancer. *Cell Mol Immunol* 2013; 10(4): 303–310. DOI: 10.1038/cmi.2012.69
- [10] An G, Wu F, Huang S et al. Effects of CCL5 on the biological behavior of breast cancer and the mechanisms of its interaction with tumor-associated macrophages. *Oncol Rep* 2019; 42(6): 2499–2511. DOI: 10.3892/or.2019.7344
- [11] Yaal-Hahoshen N et al. The chemokine CCL5 as a potential prognostic factor predicting disease progression in stage II breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 4474–4480
- [12] Niwa Y, Akamatsu H, Niwa H et al. Correlation of tissue and plasma RANTES levels with disease course in patients with breast or cervical cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7(2): 285–289. PMID: 11234881
- [13] Sax M, Gasch C, Athota VR et al. Cancer cell CCL5 mediates bone marrow independent angiogenesis in breast cancer. *Oncotarget* 2016; 7(51): 85437–85449. DOI: 10.18632/oncotarget.13387
- [14] Luboshits G, Shina S, Kaplan O et al. Elevated expression of the CC chemokine regulated on activation, normal T cell expressed and secreted (RANTES) in advanced breast carcinoma. *Cancer Res* 1999; 59(18): 4681–4687
- [15] Walens A, DiMarco AV, Lupo R et al. CCL5 promotes breast cancer recurrence through macrophage recruitment in residual tumors. *Elife* 2019; 8: e43653. DOI: 10.7554/eLife.43653
- [16] Kranjc MK, Novak M, Pestell RG, Lah TT. Cytokine CCL5 and receptor CCR5 axis in glioblastoma multiforme. *Radiol Oncol* 2019; 53(4): 397–406. DOI: 10.2478/raon-2019-005
- [17] Yaal-Hahoshen N et al. The Chemokine CCL5 as a potential prognostic factor predicting disease progression in stage II breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 4474–4480
- [18] Aldinucci D, Colombatti A. The inflammatory chemokine CCL5 and cancer progression. *Mediators Inflamm* 2014; 92376. DOI: 10.1155/2014/292376
- [19] Lv D, Zhang Y, Kim HJ et al. CCL5 as a potential immunotherapeutic target in triple-negative breast cancer. *Cell Mol Immunol* 2013; 10(4): 303–310. DOI: 10.1038/cmi.2012.69
- [20] Niwa Y, Akamatsu H, Niwa H et al. Correlation of tissue and plasma RANTES levels with disease course in patients with breast or cervical cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7(2): 285–289. PMID: 11234881
- [21] Aldinucci D, Borghese C, Casagrande N. The CCL5/CCR5 axis in cancer progression. *Cancer* 2020; 12(7): e1765
- [22] Schlecker E, Stojanovic A, Eisen C et al. Tumor-infiltration monocytic myeloid-derived suppressor cells mediate CCR5-dependent recruitment of regulatory T cells favoring tumor growth. *J Immunol* 2012; 189(12): 5602–5611
- [23] Wertel I, Tarkowski R, Bednarek W, Kotarski J. Relationship between RANTES and dendritic cells in ovarian cancer patients. *Front Biosci (Elite Ed)* 2011; 3: 227–232
- [24] Zeng Z, Lan T, Wei Y, Wei X. CCL5/CCR5 axis in human diseases and related treatments. *Genes Dis* 2022; 9(1): 12–27. DOI: 10.1016/j.gendis.2021.08.004
- [25] Velasco-Velazquez M, Jiao X, De La Fuente M et al. CCR5 antagonist blocks metastasis of basal breast cancer cells. *Cancer Res* 2012; 72(15): 3839–3850
- [26] Jiao X, Nawab O, Patel T et al. Recent advances targeting CCR5 for cancer and its role in immuno-oncology. *Cancer Res* 2019; 79(19): 4801–4807. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1167
- [27] Aldinucci D, Casagrande N. Inhibition of the CCL5/CCR5 axis against the progression of gastric cancer. *Int J Mol Sci* 2018; 19(5): 1477. DOI: 10.3390/ijms19051477
- [28] Cambien B, Richard-Fiardo P, Karimjee BF et al. CCL5 neutralization restricts cancer growth and potentiates the targeting of PDGFR β in colorectal carcinoma. *PLoS One* 2011; 6(12): e28842. DOI: 10.1371/journal.pone.0028842
- [29] Halama N, Zoernig I, Berthel A et al. Tumoral immune cell exploitation in colorectal cancer metastases can be targeted effectively by anti-CCR5 therapy in cancer patients. *Canc Cell* 2016; 29(4): 587–601
- [30] Ban Y, Mai J, Li X et al. Targeting autocrine CCL5-CCR5 axis reprograms immunosuppressive myeloid cells and rein-vigorates antitumor immunity. *Canc Res* 2017; 77(11): 2857–2868
- [31] Velasco-Velazquez M, Pestell RG. The CCL5/CCR5 axis promotes metastasis in basal breast cancer. *Oncoimmunology* 2013; 2(4): e23660. DOI: 10.4161/onci.23660
- [32] Karnoub AE, Dash AB, Vo AP et al. Mesenchymal stem cells within tumor stroma promote breast cancer metastasis. *Nature* 2007; 449(7162): 557–563
- [33] Clinical info.HIV.GOV-drug database: lerolimab. Im Internet: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/drugs/leronlimab/health-professional>; Stand: 27.11.2024
- [34] Jiao X, Wang M, Zhang Z et al. A humanized monoclonal antibody to CCR5, blocks breast cancer cellular metastasis and enhances cell death induced by DNA damaging chemotherapy. *Breast Cancer Res* 2021; 23(1): 11. DOI: 10.1186/s13058-021-01391-1
- [35] Patterson BK, Seethamraju H, Dhody K et al. CCR5 inhibition in critical COVID-19 patients decreases inflammatory cytokines, increases CD8 T-cells, and decreases SARS-CoV2 RNA in plasma by day 14. *Int J Infect Dis* 2021; 103: 25–32

- [36] Kawana-Tachikawa A, Llibre JM, Bravo I et al. Effect of maraviroc intensification on HIV-1-specific T cell immunity in recently HIV-1-infected individuals. *PLoS One* 2014; 9(1)
- [37] Zhang X, Haney KM, Richardson AC et al. Anibamine, a natural product CCR5 antagonist, as a novel lead for the development of anti-prostate cancer agents. *Bioorg Med Chem Lett* 2010; 20(15): 4627–4630
- [38] Haney KM, Zhang F, Arnatt CK et al. The natural product CCR5 antagonist anibamine and its analogs as anti-prostate cancer agents. *Bioorg Med Chem Lett* 2011; 21(18): 5159–5163. DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.07.058
- [39] Kong YY, Feige U, Sarosi I et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999; 402(Suppl 6763): 43–47. DOI: 10.1038/35005552
- [40] Boyle W, Simonet W, Lacey D. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423: 337–342. DOI: 10.1038/nature01658
- [41] Lechner J, Mayer W. Immune messengers in neuralgia inducing cavitation osteonecrosis (NICO) in jaw bone and systemic interference. *European Journal of Integrative Medicine* 2010; 2(2): 71–77. DOI: 10.1016/j.eujim.2010.03.004
- [42] Lechner J, von Baehr V. RANTES and fibroblast growth factor 2 in jawbone cavitations: Triggers for systemic disease? *Int J Gen Med* 2013; 6: 277–290. DOI: 10.2147/IJGM.S43852
- [43] Lechner J, Schuett S, von Baehr V. Aseptic-avascular osteonecrosis: Local “silent inflammation” in the jawbone and RANTES/CCL5 over expression. *Clin Cosmet Investig Dent* 2017; 9: 99–109
- [44] Lechner J. Validation of dental X-ray by cytokine RANTES: Comparison of X-ray findings with cytokine overexpression in jawbone. *Clin Cosmet Investig Dent* 2014; 6: 71–79. DOI: 10.2147/CCIDE.S69807
- [45] Lechner J, von Baehr V. Chemokine RANTES/CCL5 as an unknown link between wound healing in the jawbone and systemic disease: Is prediction and tailored treatments in the horizon? *EPMA Journal* 2015; 6: 10. DOI: 10.1186/s13167-015-0032-4
- [46] Luettichau I von, Nelson PJ, Pattison JM et al. RANTES chemokine expression in diseased and normal human tissues. *Cytokine* 1996; 8(1): 89–98. DOI: 10.1006/cyto.1996.0012
- [47] Floris I, Lechner J, Lejeune B. Follow-up of patients with systemic immunological diseases undergoing fatty-degenerative osteolysis of the jawbone surgery and treated with RANTES 27CH. *J Biol Regul Homeost Agents* 2018; 32(1): 37–45
- [48] Lechner J, von Baehr V. Hyperactivated signaling pathways of chemokine RANTES/CCL5 in osteopathies of jawbone in breast cancer patients: Case report and research. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research* 2014; 8: 89–96. DOI: 10.4137%2FBCBCR.S15119
- [49] Lechner J, Schulz T, Lejeune B, von Baehr V. Jawbone cavitation expressed RANTES/CCL5: Case studies linking silent inflammation in the jawbone with epistemology of breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2021; 13: 225–240. DOI: 10.2147/BCTT.S295488
- [50] Lechner J, Zimmermann B, Schmidt M, von Baehr V. Ultrasound sonography to detect focal osteoporotic jawbone marrow defects: Clinical comparative study with corresponding Hounsfield Units and RANTES/CCL5 expression. *Clin Cosmet Investig Dent* 2020; 12: 205–216. DOI: 10.2147/CCIDE.S247345
- [51] Lechner J, Zimmermann B, Schmidt M. Focal bone-marrow defects in the jawbone determined by ultrasonography: Validation of new trans-alveolar ultrasound technique for measuring jawbone density in 210 participants. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2021. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2021.07.012

Neuer Einblick in den Kieferknochen

Warum scheitern Implantate? Warum werden immer mehr Menschen chronisch krank? Steckt eine unerkannte Krankheit „stille Entzündung des Kieferknochens“ dahinter?



Viele Fragen, eine moderne Antwort: die digital-qualitative Bestimmung der Knochendichte mit Ultraschallsonographie-CaviTAU®.

Damit lokalisiert der Zahnarzt chronische und patho-genetische Entzündungsmuster, bereinigt diese in chirurgischen „Jawbone Detox-Schritten“ und wird so vom allgemeinen Zahnarzt zum systemisch-immunologisch orientierten und integrativ arbeitenden Oralmediziner.

Die Wissenschaft hinter CaviTAU®
Die praktische Anwendung des CaviTAU® Gerätes und wissenschaftliche Erörterungen zur Knochen-dichtebestimmung mittels Ultraschallfindensich auch in vier Büchern zum Thema „Kavitäten bildende Osteonekrosen im Kieferknochen“ mit über 1.000 Seiten, 800 Abbildungen und über 10.000 Literaturzitaten dokumentiert.

Zu bestellen unter www.icosim.de.

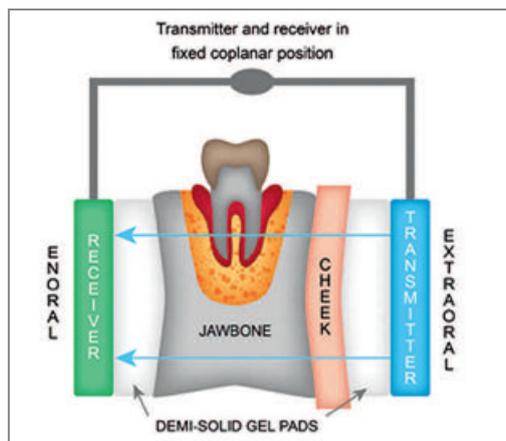


Abb. 1: Zeigt die CaviTAU®-Anwendung mit Gelkissen und eine schematische Darstellung der transalveolaren Sonographie.

Kontakt:
CaviTAU®
Mehlbeerenstraße 2
82024 Taufkirchen
München Tel.: +49
(0)89 244154460
info@cavitaude
www.cavitaude

A promotional advertisement for CaviTAU. It features a smiling dentist in a white coat and blue face mask, giving a thumbs-up. In the background, a computer monitor displays the CaviTAU software interface. The CaviTAU logo is in the top right corner. A yellow text box contains the text: 'Das Gefühl, wenn das Implantat sitzt und mein Patient glücklich ist: UNBEZAHLBAR!'. A blue banner at the bottom left says 'Für eine erfolgreiche und nachhaltige Implantation'. On the right, there are three blue boxes with contact information: 'MEHR INFORMATION: www.cavitaude', 'KONTAKT: info@cavitaude', and 'Bestellen unter: shop.cavitaude'. A QR code is located in the bottom right corner.

Das Gefühl, wenn das
Implantat sitzt und mein
Patient glücklich ist:
UNBEZAHLBAR!

Für eine erfolgreiche und
nachhaltige Implantation

MEHR INFORMATION:
www.cavitaude

KONTAKT:
info@cavitaude

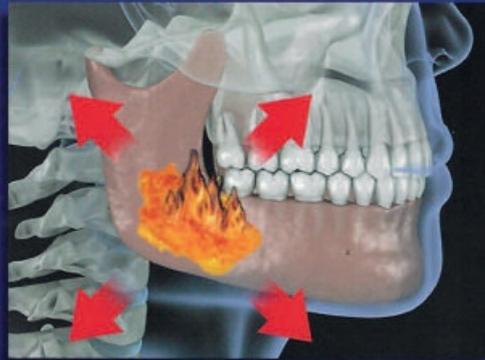
Bestellen unter:
shop.cavitaude



Alveoläre Osteoimmunologie

Bilddokumentation zum vernachlässigten
Kern einer Integrativen ZahnMedizin

Wissenschaftlich und Evidenz basiert



- Bilddokumentation der fettig-degenerativen Osteonekrose im Kiefer (FDOK)
- Wissenschaftliche Zytokinanalysen der FDOK
- Bildgebung der FDOK Areale mit trans-alveolärer Ultraschallsonographie CaviTau®

Anschrift des Verfassers: Dr. med. dent. Dr. (PhD-UCN) Johann Lechner
Tatzelwurmweg 5, 82031 Grünwald, dlechner@aol.com, jlechner@cavitau.de

Bestellung unter www.icosim.de / shop /Literatur

Booklet bestellen

100 Seiten; 46,50 €, zuzüglich Versandkosten

Herausgeber Dr.med.dent. Dr.(PhD-UCN) Johann Lechner

- In 13 Kapiteln und 100 Seiten demonstrieren die Abstracts aus **27 wissenschaftlich anerkannten Publikationen** den Stand der zytokinbasierten Forschung zu Alveolärer Osteoimmunologie.
- Zu den zitierten Arbeiten mit QR-Codes zum Download belegen über **200 Bilddokumente von exkaviertem osteonekrotischem Kieferknochenmark (FDOK)** dessen Existenz.
- Digitale **transalveoläre Ultraschall-Sonographie** mit CaviTAU® deckt diese verkannten Pathologien des Kieferknochenmarks auf.