



Praxisklinik
GANZHEITLICHE
ZAHNHEILKUNDE

Zahnarzt Dr. Dr. (PhD-UCN)
JOHANN LECHNER

Information zu chronischer Kieferentzündung, fettig-degenerativer Osteolyse im Kieferknochen/„NICO“ und möglicher Bezug zu Tumoren

Sehr geehrte Patientinnen und Patienten,

wir haben zu Ihrer Aufklärung und Fachinformation Publikationen zum Thema „**Chronische Entzündung im Kieferknochen und mögliche Zusammenhänge zu Brusttumoren**“ aus unserer Praxisklinik in einer Broschüre zusammengefasst. Diese beruhen auf wissenschaftlich anerkannten Publikationen. Wir möchten damit Betroffene aufklären, dass eine operative Sanierung einer „fettig-degenerativen Osteonekrose des Kieferknochens“ („FDOK/NICO“) mit der chronischen Überexpression des Immunbotenstoffs RANTES/CCL5 zur Verbesserung gynäkologischer Entartungen beitragen kann. Zwei Originalarbeiten wurden von uns in wissenschaftlichen Fachzeitschriften in Englisch publiziert; hier lesen Sie die Beiträge in Deutsch:

Lechner J, von Baehr V. RANTES and fibroblast growth factor 2 in jawbone cavitations: triggers for systemic disease? Int. Jour. of General Medicine; 2013;6 Pages 277 – 290, DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/IJGM.S43852>.

Kostenloser Download:

http://www.dovepress.com/articles.php?article_id=12842&l=bBexMykzNGYEHIPfWZ1M → T6xu198194

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.

→ Kostenloser Download: http://la-press.com/article.php?article_id=4214

Auch GoggleScholar zeigt bei der Stichwortsuche „Breast cancer AND RANTES CCL5“ über 5.000 und bei „cancer reviews AND RANTES CCL5“ über 9.000 medizinische Publikationen, in denen beide Begriffe miteinander verknüpft und zueinander in Verbindung gestellt werden. Weitere Fragen zu Diagnose und Therapie von FDOK finden Sie auf unserer Praxisklinik-Website www.dr-lechner.de beantwortet.

Mit besten Wünschen für die Lektüre der anhängenden deutschen Artikel, die Ihnen als Betroffene medizinisch weiterhelfen mögen, verbleibe ich

Ihr Dr.Dr.(PhD-UCN) J. Lechner

Zahnarzt Dr. Dr. (PhD-UCN)

Johann Lechner
Grünwalder Straße 30a
D-81547 München
Fon: +49 (0)89.6970055
Fax: +49 (0)89.6925830
drlechner@aol.com
www.dr-lechner.de

Kieferherd und systemische Entzündungen

Literaturrecherche zu RANTES-Publikationen

Johann Lechner, Volker von Baehr

Seit Jahrzehnten werden Phänomene wie „Kieferostitis“ und „NICO“ als sogenannte „Herde“ mit Allgemeinerkrankungen in kausale Verbindung gebracht. Auch Energieleitbahnen der chinesischen Akupunkturlehre dienten bislang als ganzheitliche Funktions- und Erklärungsmodelle. Die Forschungen der Autoren zeigen mit modernen Labormethoden, dass überaktivierte Signaltransduktionskaskaden speziell des Chemokins RANTES in osteolytischen Veränderungen des Kieferknochens in Verbindung mit RANTES-Wirkungen bei komplexen chronischen Erkrankungen stehen können. Wir legen dadurch ein erweitertes Erklärungsmodell der sogenannten „Störfeldwirkung“ aus dem Zahn-Kiefer-Bereich vor und fördern so komplementär und integrativ ausgerichtetes Denken in Medizin und Zahnmedizin. Dem modernen Wissenszugewinn über die pathophysiologische Rolle des Chemokins RANTES stehen allerdings bei einer entsprechenden Literaturrecherche minimale Treffer in Bezug auf Osteopathien des Kieferknochens gegenüber. Dieses extreme Ungleichgewicht wird dargestellt und kritisch hinterfragt.

Schlüsselwörter: Chemokin RANTES, Google-Scholar, fettig-degenerative Osteolyse des Kieferknochens, immunologische Systemerkrankungen
Keywords: chemokine RANTES, google-scholar, greasy-degenerative osteolysis of jawbone, immunological systemic disorder

Chronische Erkrankungen liegen unter der Oberfläche versteckt als Folge eines Immunsystems, das ständig von Zytokin-Überschüssen aktiviert wird. Diese stimulieren auch unterschiedliche Signalwege, deren Expression wir auch im Kieferknochen nachweisen konnten (LECHNER, VON BAEHR 2013). Das bemerkenswerteste Ergebnis dieser Analyse ist die extreme Überexpression des Chemokins RANTES in den Medullarräumen des Kieferknochens. Der Nachweis der Überexpression dieses weitverbreiteten entzündlichen Botenstoffs im Kiefer ist ein echter Fortschritt für komplementär und integrativ denkende Therapeuten und Zahnärzte. Die röntgenologische Darstellung dieser chronisch-entzündlichen Prozesse bereitet in der Praxis allerdings Probleme, was dessen geringe Anerkennung in der „Schulzahnmedizin“ zur Folge hat (LECHNER 2015).

Was ist RANTES?

RANTES (= **R**egulated **A**nd **N**ormal **T**-cell **E**xpressed and **S**ecreted) ist ein Chemokin mit chemotaktischer Wirkung. Eine in der Literatur synonym verwendete Bezeichnung ist CCL-5. RANTES/CCL5 wird von zytotoxischen T-Lymphozyten (CD29+ / CD8+) sowie neutrophilen und eosinophilen Granulozyten produziert und nach Aktivierung sezerniert. Chemotaxis und Immunaktivierung sind die wichtigsten Funktionen von RANTES: RANTES ist chemotaktisch wirksam, d.h. es induziert die gezielte Anlockung von NK-Zellen, Granulozyten, Monozyten und Makrophagen in ein bestehendes Entzündungsgebiet. Es wirkt auf diese Zellen über die Bindung an Oberflächenrezeptoren wie CCR3, CCR5 und CCR1 (CCR = Chemokin-Rezeptor). RANTES ist somit an vielen Krankheitsbildern beteiligt, bei denen entzündliche Prozesse auftreten. RANTES bewirkt aber gemeinsam mit Interleukin-2 (IL-2) und Interferon-gamma (IFN- γ) auch die Aktivierung von NK-Zellen und regt diese zur Proliferation an.

RANTES-Überexpression bei aseptischen fettig-degenerativen Osteonekrosen im Kiefer/FDOK („Kieferrestostitis“, „NICO“)

Unsere Studien (LECHNER, VON BAEHR 2013) weisen auf eine unmittelbare Bedeutung von RANTES bei Patienten mit FDOK-Entzündungsreaktionen im Medullarraum hin, und zwar mit einem völlig eigenen Zytokinprofil: Wir konnten nachweisen, dass in dem fettig-osteolytischen Operationsgewebe bei FDOK in allen untersuchten Fällen sehr hohe lokale RANTES-Spiegel messbar waren – mit bis zu 35-facher Überexpression von RANTES. Dagegen waren die Markerzytokine einer akuten Entzündung wie TNF- α oder IL-6 weniger stark exprimiert als im gesunden Vergleichskieferknochen (siehe Abbildung 1).

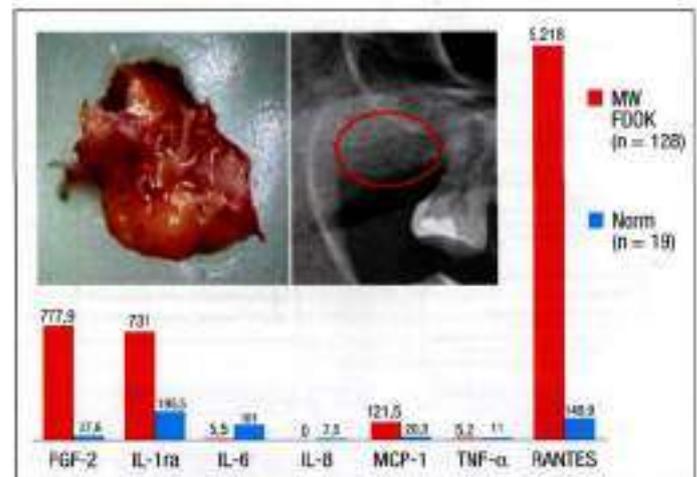


Abb. 1: Vergleich von 7 Zytokinexpressionen im gesunden Kieferknochen (n = 19/blaue Säulen) und im fettig-degenerativ veränderten Kieferknochen (n = 128/rote Säulen)

Woher kommt diese RANTES-Überexpression? Fettgewebe bildet Zytokine und RANTES: Neuerdings gibt es zunehmende Hinweise, dass der dominante Zelltyp des Fettgewebes, der Adipozyt, proentzündliche Faktoren wie TNF- α , IL-6, Faktoren des Komplementsystems, Wachstumsfaktoren und Adhäsionsmoleküle bildet (MOHAMMED-ALI 1998, BURTON 2004). Die Wirkung der Adipozytokine auf chronisch-entzündliche Erkrankungen gehört derzeit zu den spannendsten Themen in der Rheumatologie, der Gastroenterologie und der Endokrinologie und wird aufgrund der Pluripotenz der Adipokine von zunehmend mehr Forschergruppen in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Die Mehrheit dieser Substanzen spielt eine Rolle in der Pathophysiologie der Begleit- und Folgeerkrankungen der Adipositas (GAILLARD 2007). Fettzellen und ihre Produkte sind Auslöser der *silent inflammation*, denn nicht nur Immunzellen, sondern auch Fettzellen bilden Botenstoffe der Entzündung (KERN 1995). Auch Chemokine wie MCP-1 und RANTES werden zunehmend den Adipokinen zugeordnet, da sie im Wechselspiel von Insulin und Adipozyten hochreguliert werden (MELLONI 2013). Die Verbindung von Osteonekrose, Störung des Fettstoffwechsels und überaktiver RANTES-Expression finden wir beispielhaft bei Morbus Gaucher, einer Erbkrankheit des Fettstoffwechsels. Dabei kommt es zur Freisetzung von Zytokinen mit entzündlicher Zerstörung am Skelett in Form einer avaskulären Nekrose. Zahlreiche Serumzytokine sind bei Morbus Gaucher erhöht. Dabei ist das Chemokin RANTES ein potentieller Biomarker der Osteonekrose (PAVLOVA 2011). Offensichtlich gibt es hier eine wesentliche Übereinstimmung von Morbus Gaucher und FDOK: In beiden Systemerkrankungen mit Fettstoffwechselstörungen spielt überaktives RANTES die Hauptrolle. Die damit möglicherweise vergesellschafteten Erkrankungen werden durch diese chronischen Stressstimuli mit einem systemischen Entzündungsstatus assoziiert. Dabei wird von Autoren der Begriff der „Metainflammation“ gebraucht (HOTAMISLIGIL 2008).

Die Rolle von RANTES/CCL5 bei Systemerkrankungen

Überexprimierte RANTES-Zellsignale können in vielen Organsystemen eine Kaskade dysregulierter Physiologie induzieren, wodurch sich Multisystembeschwerden mit unterschiedlichsten Formen entwickeln (GENUIS 2010). Ein Ungleichgewicht zwischen den Zytokinen und deren jeweiligen Inhibitoren ist ein Merkmal bei chronischen entzündlichen Zuständen. Zytokine sind eingebunden in das Auslösen der Immunantwort, in die Induktion von akut entzündlichen Ereignissen und in den Übergang oder in die Persistenz der chronischen Entzündung. Dies bedeutet, dass zur Wahrung gesunder Bedingungen die zytokinproduzierenden Mechanismen kontrolliert werden müssen (HAPPEL), denn zahlreiche Krankheiten sind mit der Freisetzung eines Sturms bioaktiver Verbindungen verbunden, auch repräsentiert durch pro-inflammatorische Zytokine wie RANTES (BREVINI 2005).

Klinischer Einzelfall mit Gelenkbeschwerden

Weitere Studien zeigen, dass durch die Expression von RANTES und IL-8 synoviale Fibroblasten möglicherweise am fortschreitenden Entzündungsprozess einer Rheumatoiden Arthritis (RA) partizipieren (VOLIN 1998). Hohe RANTES-Spiegel im Serum bei Patienten mit RA bestätigen die Rolle von RANTES in der RA-Pathogenese (RATHANASWAMI 1993). Rheumatoide Synovialflüssigkeit (SF) besitzt eine starke chemotaktische Potenz für Leukozyten, RANTES wird bei RA in SF überexprimiert und ist ein potentieller Mediator, der die Intensität und Zusammensetzung der zellulären Infiltration in Gelenken beeinflusst, die von RA betroffen sind (CHICHEPORTICHE 2002). RANTES wird in der Synovia (Gelenkinnenhaut) abgesondert und ist

in einem fortschreitend entzündlichen Prozess bei RA hochgradig beteiligt (ALAAEDDINE 2001). RANTES ist ein Schlüssel-molekül in der Pathogenese aller Onset-Gruppen von juveniler RA, während MCP-1 besonders wichtig ist bei der systemischen juvenilen RA. Serumspiegel dieser CC-Chemokine repräsentieren höher empfindliche Marker der Krankheitsaktivität als herkömmliche Marker der Entzündung (YAO 2006). Der vorgestellte Patient mit zahnloser retromolarer Kieferstrecke bei regio 18/19 leidet seit zwei Jahren unter Schulterbeschwerden, mit schmerzhaft reflektorischer Bewegungseinschränkung. Die intraartikulären Steroidbehandlungen können die fortgesetzten Remissionen nicht verhindern. Unmittelbar nach kieferchirurgischer Bereinigung der FDOK bei regio 18/19 sistieren die Gelenkschmerzen an der Schulter links auf Dauer. Die Multiplexanalyse der dort entnommenen FDOK-Proben zeigt eine circa 25-fache Überexpression von RANTES, dessen proinflammatorische Wirkung auf das „Zielorgan Schulter“ sich offensichtlich nach Stilllegung der RANTES-Quelle bis zur Reizlosigkeit mindert. Die oben zitierten Publikationen belegen den Zusammenhang wissenschaftlich.

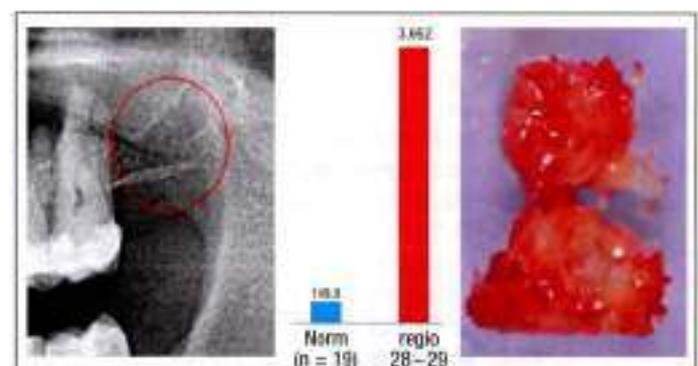


Abb. 2: Klinisches Beispiel eines röntgenologisch unauffälligen FDOK-Areals mit circa 25-facher Überexpression von RANTES. Die pathohistologische Begutachtung zeigt nur Fettgewebe, ohne Entzündungszeichen.

Methode der Literaturrecherche

Vor diesem Hintergrund war es von Interesse, in wissenschaftlichen Suchmaschinen Publikationen und Literatur zu RANTES und damit verbundenen Krankheiten zu sichten. Wir beschränken uns hier mit der Recherche auf Google-Scholar (GS). GS ist eine allgemeinwissenschaftliche Suchmaschine, die das Internet nach wissenschaftlichen Literaturhinweisen durchsucht. Vorteile der Suchmaschine sind die sehr große Datenbasis und ein Algorithmus, der zu einer brauchbaren Trefferliste führt. Die Nachteile von GS liegen in der mangelhaften Filterfunktion und der fehlenden intellektuellen Qualitätsprüfung der Trefferliste. Suchergebnisse können nur schwer auf ein spezifisches akademisches Fachgebiet eingeschränkt werden, da die Trefferliste ausschließlich aufgrund von formalen Kriterien maschinell erzeugt wird. Demnach sind die hier für Suchoptionen präsentierten Zahlen nicht sehr belastungsfähig und mit hoher Wahrscheinlichkeit mit zahlreichen Mehrfachbenennungen durchsetzt. Die medizinischen Begrifflichkeiten und Pathologien und Krankheiten wurden in GS mit dem Zusatz „...AND RANTES CCL5“ eingegeben. „AND“ wurde als Boolescher Operator benutzt, um die neuere Bezeichnung des Chemokins CCL5 (C-C motif chemokine ligand 5) und auch die ältere Bezeichnung RANTES (Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted) in der Suchmaschine zu erfassen. Die Eingaben erfolgten immer in englischsprachiger Terminologie, um die wissenschaftlich indexierten publizierten Arbeiten zu erreichen.

Ergebnis

Wir haben Stichwörter für 22 Krankheiten und deren Verbindung zu RANTES nach oben genannter Methode in GS eingegeben. Die Bandbreite der Treffer beläuft sich von „Allergy AND RANTES CCL5“ auf 9.500, bei „Cancer Reviews AND RANTES CCL5“ auf 9.410, bei „Rheumatic Arthritis AND RANTES CCL5“ auf 7.310, bei „Colon Cancer usw.“ auf 6.330, bei „Breast Cancer usw.“ auf 5.150, bei „Multiple Sclerosis usw.“ auf 5.140, bei „Pancreas Carcinoma usw.“ auf 4.180, bei „Melanoma usw.“ auf 3.940, bei „Breast Cancer Metastasis usw.“ auf 3.750, bei „Prostate Cancer usw.“ auf 3.480, bei „Depression usw.“ auf 2.440, bei „Alzheimer Disease usw.“ auf 2.190, bei „Thyroid usw.“ auf 1.940, bei „Hodgkin usw.“ auf 1.770, bei „Non-Hodgkin usw.“ auf 1.750, bei „Parkinson Disease usw.“ auf 1.370, bei „Parodontitis usw.“ auf 942, bei „Opioid-Rezeptor usw.“ auf 862, bei „ALS usw.“ auf 556, bei „Lichen Planus usw.“ auf 356, bei „Trigeminal Neuralgia usw.“ auf 227, bei „Jawbone usw.“ auf 32. Die numerischen Ergebnisse hierzu führen wir in der Grafik in Abbildung 3 auf, was die Relation der RANTES-Treffer verdeutlicht.

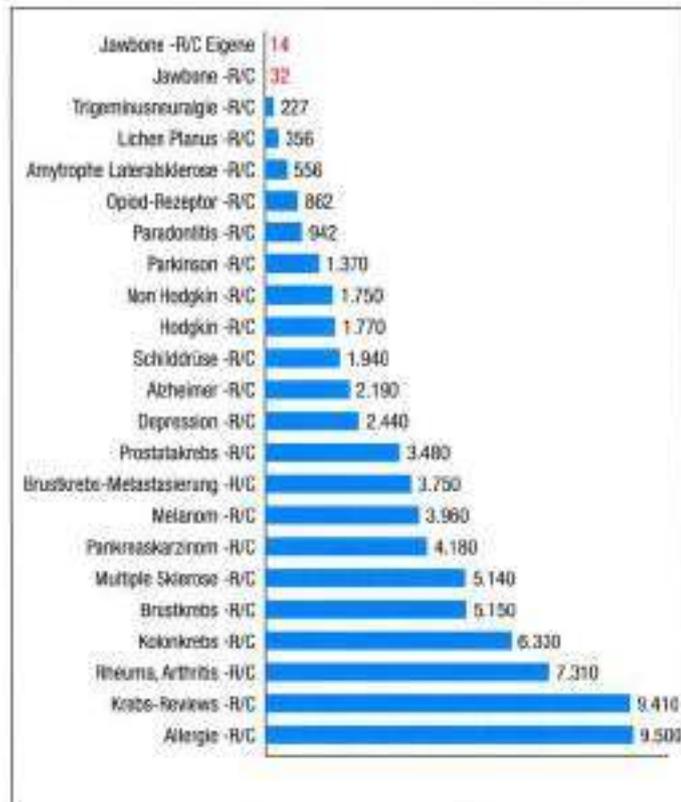


Abb. 3: Grafische Darstellung der Treffer in GS-Suche nach RANTES-Verbindung bei verschiedenen immunologischen Systemerkrankungen

Diskussion

Die Quantität der Suchergebnisse soll die Bedeutung und medizinische Relevanz des Chemokins RANTES für viele Systemerkrankungen und den intensiven aktuellen wissenschaftlichen Forschungsstand hierüber dokumentieren: RANTES steht offensichtlich in zahlreichen wissenschaftlichen Publikationen im Zentrum des Interesses und gleichzeitig in zahlreichen Organsystemen im Zentrum pathogenetischer Prozesse, wie einzelne Forscher mit ausgewählten Publikationen zeigen: Venkatesha, Rampura T. et al.: „Distinct

regulation of C3a-induced MCP-1/CCL2 and RANTES/CCL5 production in human mast cells by extracellular signal regulated kinase and PI3 kinase.“ *Molecular immunology* 42.5 (2005): 581-587; Karnoub, Antoine E. et al.: „Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis.“ *Nature* 449.7162 (2007): 557-563; Vaday, G.G., Peehl, Kadam, P.A., Lawrence, D.M.: „Expression of CCL5 (RANTES) and CCR5 in prostate cancer.“ *Prostate* (2006); Bartosik-Psujek, H., and Stelmasiak, Z.: „The levels of chemokines CXCL8, CCL2 and CCL5 in multiple sclerosis patients are linked to the activity of the disease.“ *European journal of neurology* 12.1 (2005): 49-54.

Einerseits wird RANTES in über 72.000 GS-Treffern für die 22 untersuchten Krankheitsbilder als mögliches Schlüsselement einer Signalkaskade angesprochen. Andererseits ist die extrem niedrige Zahl an RANTES-Forschungen an der von uns untersuchten Organpathologie der Osteonekrosen/Osteolysen des Kieferknochens besonders auffällig: Mit 32 Treffern in GS offenbart sich das mangelnde wissenschaftliche oder auch klinische Interesse an den kavitätenbildenden Osteolysen und Osteonekrosen im Medullarraum der Kieferknochen. Es offenbart sich dadurch ein bemerkenswertes Defizit: Bis heute sind diese Osteopathien nicht Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen als solche und auch nicht in Bezug auf ihre Beteiligung an systemischer Metainflammation über immunologische RANTES-Signalwege. Von den 32 Treffern unter „Jawbone and RANTES CCL5“ beziehen sich 14 auf Publikationen der Autoren selbst. Insgesamt belaufen sich die 32 „Jawbone-PANTES“-Zitate auf nur 0,04 % aller krankheitsrelevanten RANTES-Zitate.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend ist festzustellen, dass künftig in komplementärmedizinischer Betrachtung verstärktes Gewicht auf die von uns erstmalige labortechnische Aufdeckung dieses Entzündungsbotschafts im Kieferknochen gelegt werden sollte. RANTES-Analysen von FDOK-Proben können zum Nachweis einer ganzheitlich-systemischen Signalwirkung aus dem Kieferbereich mit modernen immunologischen Methoden dienen. Die in der vorgelegten Literaturrecherche dokumentierten Ungleichgewichte belegen einen weiteren Forschungsbedarf in den RANTES-basierten Beziehungen von *silent inflammation* im Kieferbereich und Systemerkrankungen. Über verstärkte Interdisziplinarität und Kommunikation der spezifischen Fachbereiche untereinander könnte die Qualität in der Behandlung chronischer Erkrankungen verbessert werden.

Korrespondierender Autor:

Dr. (PhD-UJG) Dr. med. dent. Johann Lechner
 Leiter der Praxisklinik Ganzheitliche ZahnMedizin
 Gruenwälder Str. 10A
 81547 München
 Tel.: 089-697 00 55
 Fax: 089-692 58 30
 E-Mail: drlechner@aol.com
 www.dr-lechner.de

Koautor:

Dr. med. Volker von Baehr
 Medizinischer Leiter Abteilung für Immunologie und Allergologie
 beim Institut für Medizinische Diagnostik im MVZ GbR
 Nicolaistraße 22
 12247 Berlin
 Tel.: 030-77001-220
 Fax: 030-77001-236
 E-Mail: vbaehr@imd-berlin.de
 www.imd-berlin.de

Literatur

- Alaaeddine N, Olee T, Hashimoto S, Creighton-Achermann L, Lotz M (2001): Production of the chemokine RANTES by articular chondrocytes and role in cartilage degradation. *Arthritis & Rheumatism*, 44: 1633-1643. doi: 10.1002/1529-0131(200107)44:7<1633::AID-ART286>3.0.CO;2-Z).
- Brevini TA, Zanetto SB, Cilio F (2005): Effects of endocrine disruptors on developmental and reproductive functions. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*;5(1):1-10.
- Burton GR, Nagarajan R, Peterson CA, McGehee RE (2004): Microarray analysis of differentiation-specific gene expression during 3T3-L1 adipogenesis. *Gene* 329:167-85.
- Chicheportiche Y et al. (2002): Proinflammatory activity of TWEAK on human dermal fibroblasts and synoviocytes: blocking and enhancing effects of anti-TWEAK monoclonal antibodies. *Arthritis Research* 4(2): 126-133.
- Gaillard RC (2007): Adipozyten: endokrine Hochleistungsfabriken. *Kardiovaskuläre Medizin*;10:163-167.
- Genius SJ (2010): Sensitivity-related illness: the escalating pandemic of allergy, food intolerance and chemical sensitivity. *Sci Total Environ*;408(24):6047-61.
- Happel C, Steele AD, Finley MJ, Kutzler MA, Rogers TJ (2008): DAMGO-induced expression of chemokines and chemokine receptors: the role of TGF- β 1. *Journal of Leukocyte Biology*; vol. 83 no. 4: 956-963.
- Hotamisligil GS, Erbay E (2008): Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. *IMat Rev Immunol*;8:923-934.
- Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB (1995): The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J. Clin. Invest*, 95: 2111-2119.
- Lechner J (2011): Neuralgie induzierende Hohlräum-bildende Osteonekrosen (NICO) – Immunmediatoren und Systementgleisungen, UMG 2/2011.
- Lechner J (2011): Kavitätenbildende Osteolyse des Kieferknochens. ISBN: 978-3-931351-19-9, 276 Seiten.
- Lechner J, von Baehr V. RANTES and fibroblast growth factor 2 in jawbone cavitations: triggers for systemic disease? HYPERLINK „http://www.dovepress.com/international-journal-of-general-medicine-journal“ to „Back to Dovepress. Journal: International Journal of General Medicine“ Int. Jour. of General Medicine; 2013;6 Pages 277 – 290, DOI: http://dx.doi.org/10.2147/IJGM.S43852
- Lechner J (2015): Zytokin RANTES zur Validierung zahnärztlicher Röntgendiagnostik bei „silent inflammation“ im Kieferknochen – Klinischer Vergleich von Röntgen und Zytokinprofil bei chronischen Osteolyse des Kieferknochens. *ZWR Das Deutsche Zahnärzteblatt*; 124 (5), 216-221.
- Melloni E, Zauli G, Caleghini C, Volpi I, Secchiero P (2013): Release of a specific set of proinflammatory adipokines by differentiating 3T3-L1 cells. *Nutrition* 2013 Jan;29(1):332-7.
- Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW (1998): Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. 22: 1145-1158.
- Pavlova EV et al. (2011): Potential biomarkers of osteonecrosis in Gaucher disease. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. Volume 46, Issue 1, 15 January, Pages 27-33.
- Rathanaswami P et al (1993): Expression of the cytokine RANTES in human rheumatoid synovial fibroblasts. Differential regulation of RANTES and interleukin-8 genes by inflammatory cytokines. *Journal of Biological Chemistry* 268(8): 5834-5839.
- Volin MV et al. (1998): RANTES Expression and Contribution to Monocyte Chemotaxis in Arthritis. *Clinical Immunology and Immunopathology* Volume 89, Issue 1, October, Pages 44-53).
- Yao T-C, Kuo M-L, See L-C, Ou L-S, Lee W-I, Chan C-K, Huang J-L (2006): RANTES and monocyte chemoattractant protein 1 as sensitive markers of disease activity in patients with juvenile rheumatoid arthritis: A six-year longitudinal study. *Arthritis & Rheumatism*, 54: 2585-2593. doi: 10.1002/art.21662).



Im Frauennetzwerk von Frau Prof. Dr. Ingrid Gerhard

FÄ für Gynäkologie und Geburtshilfe, Naturheilkunde, Umweltmedizin

Calle Gaviota 25, 38632 Arona, El Palm-Mar, Tenerife, España, mailto: ingrid.gerhard@gmx.net

finden Sie folgende Information unter

<http://www.netzwerk-frauengesundheit.com/welche-rolle-spielt-der-kieferknochen-beim-brustkrebs/>

Welche Rolle spielt der Kieferknochen beim Brustkrebs?

von Dr. Johann Lechner, Feb 19, 2014



Kieferentzündung

© CLIPAREA.com - Fotolia.com

Die stumme, chronische Entzündung des Kiefers setzt Botenstoffe frei, die Entzündungen an anderer Stelle bis hin zu Brustkrebs fördern können.

Fettig-degenerative Hohlrumbildungen im Kieferknochen (auch „Kieferostitis“ genannt) sind ein Phänomen, das von weiten Bereichen von Medizin und Zahnheilkunde bis heute nicht wahrgenommen und meist in seinen gesundheitlichen Auswirkungen nicht ernst genommen wird.

Der amerikanische **Professor Dr. Bouquot** hat für diese Kieferentzündung den Namen „NICO“ (Neuralgie Inducing Cavitational Osteonecrosis) eingeführt, weil sie manchmal unspezifische Gesichtsschmerzen, also eine Neuralgie, auslösen kann. Aber eine „Kieferostitis/NICO“ hat auch Auswirkungen auf das Immunsystem im Sinne einer stummen chronischen Entzündung.

In verschiedenen Artikeln dieses Webmagazins hat **Frau Prof. Gerhard** darauf aufmerksam gemacht, dass Umweltbelastungen und chronische Entzündungen das Immunsystem schwächen können. Im zahnmedizinischen Bereich wird dabei meist zuerst an unverträgliche oder giftige Zahnmaterialien, wie bspw. Amalgam, gedacht. Oder die chronische Zahnfleischentzündung, die Parodontitis. Oder der wurzelbehandelte Zahn. Alle diese Störungen und Erkrankungen lassen sich relativ leicht diagnostizieren. Ganz anders die NICO, die ich Ihnen deshalb genauer erklären möchte.

Aussehen von NICO



Abb 1: „NICO“-Gewebeprobe mit fettiger Umwandlung des Kieferknochens.

Sie ist eine Mangelversorgung im Kieferknochen, die zu einer fettigen Auflösung und Erweichung des Knochenmarks führt. Im fortgeschrittenen Stadium stellt sich „NICO“ als fettige Klumpen dar, die aus dem Inneren des Knochens leicht auszulöffeln sind.

Problem von NICO

Das Problem der meistens nicht spürbaren „NICO“-Prozesse des Kieferknochens ist ähnlich kleinen Wellen, die ständig sanft an die Küste schlagen: Es ist ein ausgesprochen niedriges Aktivitätsniveau, das über Jahre langsam aber stetig einwirkend den Strand wegspült. Deshalb ist wichtig zu wissen: „NICO“ ist ein vollständig stummes Geschehen, bleibt von Arzt und Patient gleichermaßen unerkannt und löst deshalb

lange Leidenswege aus. „NICO“ ist kein akut-schmerzhaftes Geschehen, das in die bekannten Vorstellungen einer „Entzündung“ passt.

Krebsmilieu durch stumme Entzündung

Diese „stumme Entzündung im Kiefer“ verursacht möglicherweise ein „Krebs-Milieu“: Forscher gehen davon aus, dass ein entzündliches Milieu den Prozess der Tumorentwicklung fördert. Wie stark, hängt von einem komplexen Gleichgewicht ab, das zwischen verschiedenen Botenstoffen der Entzündung im Tumor herrscht. Tatsächlich scheint es, als bestätige sich **Virchows** alte Hypothese, dass eine chronische Entzündung ein idealer Nährboden für Krebs sein kann.

Der Krebsforscher **H. Dvorak** von der Harvard Medical School schreibt: „*Es geht um dieses immunologische Mikromilieu, diese Grundstimmung im Tumor. Wenn es uns gelingen würde, diese umzupolen, dann hätten wir vielleicht eine neue Therapie gegen Krebs. Ein Tumor „ist eine Wunde, die niemals heilt“* (SPIEGEL in Nr. 46 vom 8.11.2004). Eine „NICO“ ist ebenfalls eine „Wunde, die nicht von alleine heilt“.

Entzündungsfördernde Botenstoffe aus NICO

Um zu klären, ob „NICO“ entzündungsfördernde Botenstoffe aus ihren Fettzellen freisetzt, haben wir im Labor „NICO“-Gewebeproben von 23 Brustkrebs-Patientinnen auf ihren Gehalt an Entzündungs-Botenstoffen untersucht. Überraschenderweise zeigte das entzündungsfördernde Zytokin RANTES in allen untersuchten Proben extrem hohe Werte, im Vergleich mit gesundem Kieferknochen.

7 Zytokine in „NICO“ (pg/ml) bei 23 Brustkrebs-Patientinnen im Vergleich zu Normalem Kieferknochen (n=19)

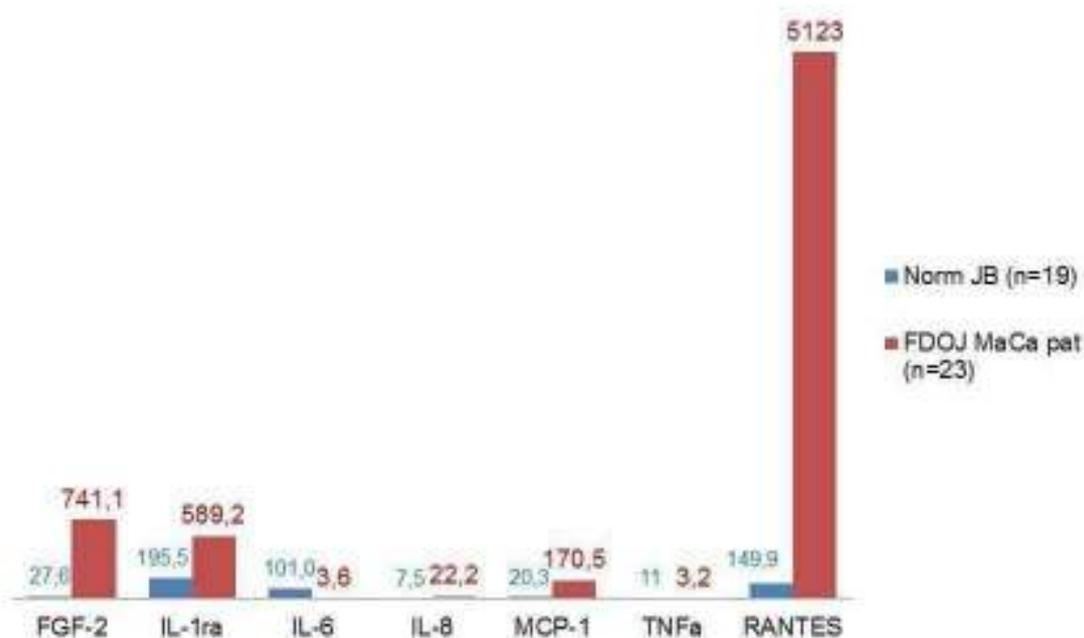


Abb 2: Auffällig erhöhte Werte von RANTES in „NICO“-Gewebeproben von 23 Brustkrebs-Patientinnen im Vergleich zu gesundem Kieferknochen (n=19)

Tumorfördernde Aktivität von RANTES

Zahlreiche Studien weisen auf eine bedeutende Rolle von RANTES in der Krebsentstehung hin. Forscher fanden, dass das Fortschreiten von Brustkrebs durch Botenstoffe wie RANTES beeinflusst werden kann. Die tumorfördernden Aktivitäten von RANTES können auch die Metastasenbildung fördern. Bei Brustkrebspatientinnen wurden höchste RANTES-Werte im Blut gefunden, wenn das Krebsstadium weit fortgeschritten war, und keine RANTES-Spiegel, wenn die Patientinnen eine klinische Remission hatten.

Diagnostik von NICO

Wie findet man die „NICO“-Areale? Bereits weiter oben haben wir festgestellt, dass das normale Zahn-Röntgenbild diese Veränderungen nicht zeigt; dreidimensionale Aufnahmen oder Computertomogramme lassen den Verdacht eher aufkommen. Die verlässlichste Methode ist allerdings eine unbelastende Messung der Knochendichte mit Transitions-Alveolar-Ultraschall (sogenannte TAU).

Therapie von NICO

Was ist zu tun? In einem kieferchirurgischen Eingriff unter lokaler Betäubung werden die „NICO“-Areale sorgfältig von den fettigen Anteilen befreit, die die Entzündungsbotschaften bilden. Wichtig ist eine naturheilkundlich strukturierte Nachbehandlung, damit der Körper die Kraft findet, an Stelle des kranken Knochens störungsfreien und gesunden Knochen zu bilden.

Fazit

Der ganzheitliche Ansatz lässt folgenden Schluss zu: Neben unverträglichen Zahnmaterialien können entgleiste Immunmuster – wie zum Beispiel RANTES in der „NICO“ – zu einer Belastung der körpereigenen Abwehr werden: Die Ausschaltung chronischer Entzündungsherde im Kiefer könnte einen neuen Weg zur Verhinderung und Vorbeugung von Krankheiten der weiblichen Brust zeigen.

Therapeutensuche

Über die Webseite der internationalen Gesellschaft für Ganzheitliche Zahnmedizin, GZM, deren Vorstand **Dr. Lechner** über viele Jahre war, können Sie Therapeuten in Ihrer Nähe finden.

<http://www.gzm.org/> oder über www.deguz.de

Über den Autor



Dr. med. dent. Johann Lechner ist seit 1980 in eigener Praxis als Zahnarzt in München niedergelassen. Er hat den Behandlungsschwerpunkt Ganzheitliche Zahnmedizin. Seit 2004 ist er als Heilpraktiker medizinischer Leiter des Zentrums für Integrative Störfeld-diagnose, FocoDent.

Von 1979 bis 2013 publizierte er über 80 Artikel zur Ganzheitlichen Zahnmedizin in Fachzeitschriften. Bisher sind insgesamt 10 Bücher zum Thema Ganzheitliche Zahnmedizin und bioenergetische Systemdiagnose von **Dr. J. Lechner** erschienen.

(Bestellungen und Inhaltsangaben unter www.dr-lechner.de)



Deutsche Zeitschrift für Onkologie

Komplementäre und integrative Ansätze für die Praxis

1 · 2017
Band 49
www.haug-verlag.de

Überreicht durch
Praxisklinik für Ganzheitliche ZahnMedizin
Grünwalder Str. 10A
D-81547 München
www.dr-lechner.de
drlechner@aol.com

Immunmodulation

- Immuntherapie: eine biologische Form der Krebstherapie
- Wechselwirkungsrisiken mit zielgerichtet wirksamen, oralen Tumortheraeutika - ein Überblick

• **Onkogenes Schlüsselsignal RANTES/CCL5 - „Cytokine Cross Talk“ des Tumors und „Silent Inflammation“ des Kieferknochens**



- Concerto grosso der Immunologie: Immuntherapie eines fortgeschrittenen metastasierenden Adenokarzinoms der Lunge mit Checkpoint-Inhibitor und kompatibler komplementärer Begleittherapie

Hyperaktivierte Signaltransduktionskaskaden des Chemokins RANTES/CCL5 in Osteopathien des Kieferknochens bei Mammakarzinom – Ein Fallbericht



iHaug

Hyperaktivierte Signaltransduktionskaskaden des Chemokins RANTES/CCL5 in Osteopathien des Kieferknochens beim Mammakarzinom

Johann Lechner¹
Volker von Baehr²

Zusammenfassung

Gewebeproben aus fettig-degenerativ osteolytischen Kieferknochen Spongiosa/NICO wurden auf ihren Gehalt an Zytokinen mittels bead-basierter Luminex[®]-Analyse untersucht. Auffallend war der isoliert hohe Gehalt an Chemokin RANTES/CCL5 in allen 31 NICO-Gewebeproben. Die Zytokin-Analysen des Kieferknochen-/NICO-Areals eines Falles mit Metastasen eines Adenokarzinoms der Brust und eines zweiten Mammakarzinom-(MaCa-)Falles werden mit den Zytokinprofilen von 7 MaCa-Patientinnen verglichen sowie mit zwei in der Literatur zu findenden RANTES-Werten in Brustkrebsgewebe selbst. Die RANTES-Expression im NICO-Gewebe liegt im Mittel beim 5-fachen gegenüber Vergleichswerten aus pathologischen Gewebewerten von Brustkrebskollektiven. RANTES greift auf mehreren Stufen in Immunreaktionen ein und wird in der wissenschaftlichen Literatur bei Brustkrebs und bei dessen Metastasierung als pathogenetische Schlüsselstelle angesehen und ist damit an onkogenen Entwicklungen beteiligt. Die Autoren schließen aus den Daten der NICO-Analyse, dass NICO als lokale krankhafte Gewebekonstruktion im Kieferknochen existiert und dass hyperaktivierte Signaltransduktionskaskaden des Chemokins RANTES/CCL5 eine pathogenetische Induktion von Autoimmunprozessen auslösen können. Die Zusammenhänge mit MaCa und dessen Metastasierung lassen die Anregung zu, die fettigen Osteolysen des Kieferknochens in ein integratives Therapiekonzept bei MaCa einzubeziehen.

Schlüsselwörter: Chemokin RANTES/CCL5, Osteopathien des Kieferknochens, bead-basierte Luminex[®]-Analyse, Mammakarzinom, Metastasierung, hyperaktivierte Signaltransduktionskaskaden

auf Gehalt an Entzündungsbotenstoffen zu untersuchen. Grundsätzliche Zielsetzung dieser Studie war es zu überprüfen, ob bei systemerkrankten Patienten chronisch-entzündliche Einflüsse aus NICO-Arealen vorliegen, die mit immunologischen Abweichungen in Zusammenhang stehen.

Morphologie und Histologie der NICO

NICO ist Folge einer ischämischen Mangelversorgung bei chronisch-trophischer Störung mit fettig-degenerativem Spongiosazerfall. Bouquot nennt als Kriterien: Nekrotisierter, erweichter Spongiosaknochen; hohle Kavitäten, mit fettig dystrophisch verändertem Weichgewebe gefüllt; Demyelinisierung des Nervus mandibularis [6]. Morphologisch stellt sich die NICO als fettige Klumpen dar, die aus dem Markraum des Kieferknochens leicht auszulöffeln sind (Abb. 1) [16].

Aus über 1000 histologischen Befunden unserer Sanierungspraxis derartiger osteolytischer Osteopathien lässt sich eine charakteristische Definition der NICO herausfiltern: Für die Diskussion der systemischen NICO-Wirkung am wichtigsten sind die „regelmäßig deutlich vermehrten und veränderten Fettzellen: Sie zeigen charakteristische mukoide Degeneration des Fettgewebes und Gallertatrophie.“ Die Knochenläsion, die NICO mikroskopisch am ähnlichsten ist, erscheint als aseptische, ischämische Osteonekrose (AIO) [28]. Diese neigen dazu, ohne chirurgische Ausräumung und Kürettage nicht zu heilen; die vorzufindende Minimalheilung leitet sich ab von lokalen hypoxisch-ischämischen Konditionen.

Hintergrund und Zielsetzung

Die chronisch-osteopathischen Erweichungen der Spongiosa im Kieferknochen sind ein Phänomen, das von weiten Bereichen von Medizin und Zahnheilkunde bis heute nicht wahrgenommen oder zumindest in ihren gesundheitlichen Auswirkungen wenig ernst genommen wird. Diese osteolytischen Nekrosen wurden von dem amerikanischen Pathologen Bouquot als „Neuralgia Inducing Cavitation Osteonecrosis“ (Neuralgie induzierende hohlraum-

bildende Osteonekrosen = NICO) bezeichnet [5], weil sie häufig unspezifische Gesichtsschmerzen auslösen. NICO ist also eine Sonderform einer Kieferknochen-Osteopathie – bezogen auf neuralgiforme Beschwerden; der leicht fassbare Begriff „NICO“ hat sich im klinischen Sprachgebrauch international eingebürgert und wird deshalb auch hier beibehalten.

Diese osteolytischen Osteopathien haben auch Auswirkungen auf das Gesamtsystem im Sinne einer stummen chronischen Entzündung. Im Rahmen eines klinikinternen Forschungsprojektes haben wir erstmalig begonnen, morphologisch auffällig erweichte Kiefer-Spongiosa nicht nur histopathologisch, sondern auch

¹ Praxisklinik für Ganzheitliche Zahnheilkunde, Grünwalder Str. 10A, 81547 München

² Institut für Medizinische Diagnostik, Nicolaistr. 22, 12247 Berlin



Abb. 1: NICO-Gewebsprobe mit vollständig fettiger Umwandlung des spongiosen Anteils des Kieferknochens.

Der Fall: Metastasen eines Adenokarzinoms im Kieferknochen

Eine 47-jährige Patientin kommt zu uns mit der Bitte um Diagnose und Sanierung möglicher NICO-Areale, weil bei ihr ein Adenokarzinom der rechten Brust festgestellt wurde. Die konventionellen Röntgentechniken zeigten bei dieser Patientin nur sehr begrenzt die tatsächliche Ausdehnung und Lokalisation der NICO-Osteolysen im Kieferknochen. Auf die diagnostischen Probleme von NICO-Arealen hat der Autor bereits in früheren Arbeiten hingewiesen [18]: Unauffälligen Röntgenbildern stehen im NICO-Operationsgebiet ausgedehnte Areale erweichten und nekrotischen Spongiosaknochens gegenüber, die für den Betroffenen völlig asymptomatisch sind. In diesem Spannungsfeld ist die Entwicklung einer trans-alveolaren Ultraschallmessung (TAU) als bildgebende Messung der Knochendichte im Bereich einer vermuteten NICO ein wesentlicher Fortschritt [6].

Bei der Patientin wurde nach Lokalanästhesie in der zahnlosen Kieferregion 48/49 ein Kortikalisdeckel abgetragen. Darunter stellte sich an Stelle einer normal strukturierten Spongiosa osteolytisch-degeneratives Fettgewebe dar. Nach problemloser Wundheilung teilt uns der Pathologe mit, dass die Knochenprobe aus regio 48/49 Metastasen eines Adenokarzinoms der Mamma enthält: „Begutachtung: Probematerial (Kieferknochen regio 48/49) mit einer Osteolyse mit mäßig pleomorphen atypischen epitheloiden Zellen umgeben von einer Stromadesmoplasie. Die Befunde sprechen für eine osteolytische Karzinometastase.“ Abb.2 zeigt

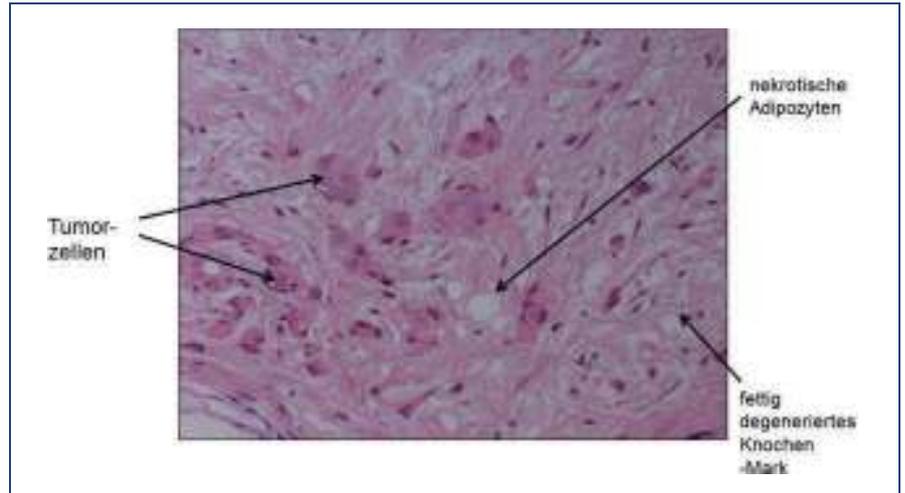


Abb. 2: Tumorzellkomplexe in myxoid aufgelockertem Stroma, HE-Färbung, 400fach vergrößert.

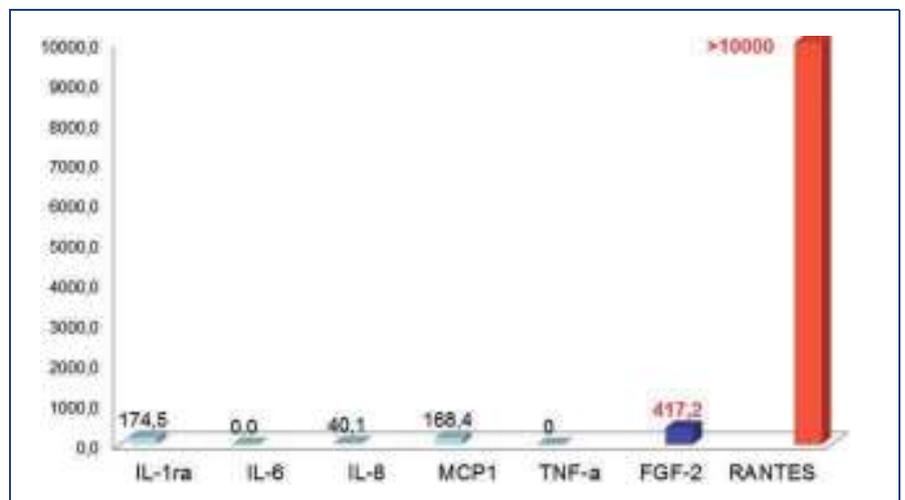


Abb. 3: Vergleich von 7 Zytokinen im Kieferknochen regio 48/49 bei einer MaCa Patientin mit Metastasen.

die bemerkenswert dichte Anlagerung und unmittelbare Nähe von Tumorzellen und nekrotisierten Adipozyten, die wir als Quelle der immunologischen Vernetzung der NICO sehen.

Parallel zur Histopathologie unterzogen wir die fettig-degenerative Osteolyse aus regio 48/49 – strukturell vergleichbar der Abb.1 – auch einer Luminex®-basierten Zytokinanalyse. Das Ergebnis zeigt Abb.3.

Auffällig ist der extrem hohe Wert des proinflammatorischen Chemokins CCL5 (RANTES; Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted). Die Akut-Zytokine TNF-alpha oder IL-6 zeigen keine Erhöhung. Im Gegensatz zu den unauffälligen Röntgenbefunden zeigen die Pathohistologie die fettige Degeneration und die

Luminex®-Analyse eine massive Expression von RANTES im Kieferknochen regio 48/49. Nach einer Pilotstudie mit nur 6 Probanden [17] war dieser Fall für uns Anlass, das bisherige Patientenkollektiv nach den vorliegenden 8 MaCa-Fällen nach ihren Zytokinprofilen aufzugliedern und einer entsprechend fokussierten statistischen Analyse auf Immunmediatoren zu unterziehen.

Material und Methode

Insgesamt haben wir zum Zeitpunkt der Studie – neben dem eben zitierten Fall – bei 34 Patienten Gewebeproben aus osteolytisch verändertem Kieferknochen entnommen. 31 Patienten litten unter Sys-

temerkrankungen und zeigten folgende Symptomatik: Gelenksbeschwerden bzw. rheumatoider Arthritis (RA), Chronisches Müdigkeits-Syndrom (CFS) und Vitalitätsverlust, Autoimmunerkrankung der Schilddrüse (Hashimoto-Thyreoiditis), Multiple Sklerose (MS), Morbus Parkinson, amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Paraganulom Hodgkin-Lymphom, Allergie/Lebensmittelunverträglichkeit, Asthma und 7 Patientinnen mit Mammakarzinomen (MaCa). Des Weiteren fanden sich 3 Patienten bereit, im Rahmen von Implantationen gesunden Kieferknochen entnommen zu bekommen.

Die pathologisch veränderten fettgedegenerativen Spongiosa-Anteile aus den 31 Kieferknochen wurden bevorzugt aus den Weisheitszahn- und retromolaren Gebieten (sogenanntes 9-er Areal) entnommen. Die fettigen Klumpen der NICO-Proben (Abb.1) wurden mit einem Volumen von bis zu ½ Kubik-Zentimeter ausgelöffelt und diese erbsengroßen Gewebklumpen wurden sofort in ein trockenes, steriles Sammelgefäß (Sarstedt Mikro-Tube, Ref. 72.692.005) gegeben, mit dem Schraubdeckel luftdicht verschlossen und im Tiefkühlfach bei -20 °C bis zum Transport ins Labor verwahrt. Dort wurde das nekrotische Gewebematerial mechanisch zerkleinert und in 200 µl Proteasepuffer (Complete Mini Protease Inhibitor Cocktail, Roche, D) aufgenommen und homogenisiert. Das Homogenisat wurde für 15 min bei 13400 rpm zentrifugiert. Anschließend wurde der Überstand abgenommen und für weitere 25 min bei 13400 rpm zentrifugiert. Die Bestimmung von RANTES erfolgte im Überstand des Gewebehomogenisats mittels dem Human Cytokine/Chemokine Panel I (MPXHCYTO-60K, Millipore GmbH, Schwalbach, D) entsprechend dem Herstellerprotokoll und Messung auf dem Luminex®-System (Merck).

Ergebnisse

Die Mediane der Messergebnisse von 7 Zytokinen in der Probandengruppe mit NICO-Proben (n = 31) sind in Abb.4 zusammengefasst. Auffällig hohe Werte in pg/ml zeigen IL1-ra mit Median von 834,10 bei Standardabweichung (SD) 1742,241 und Perzentile 25 von 60,80;

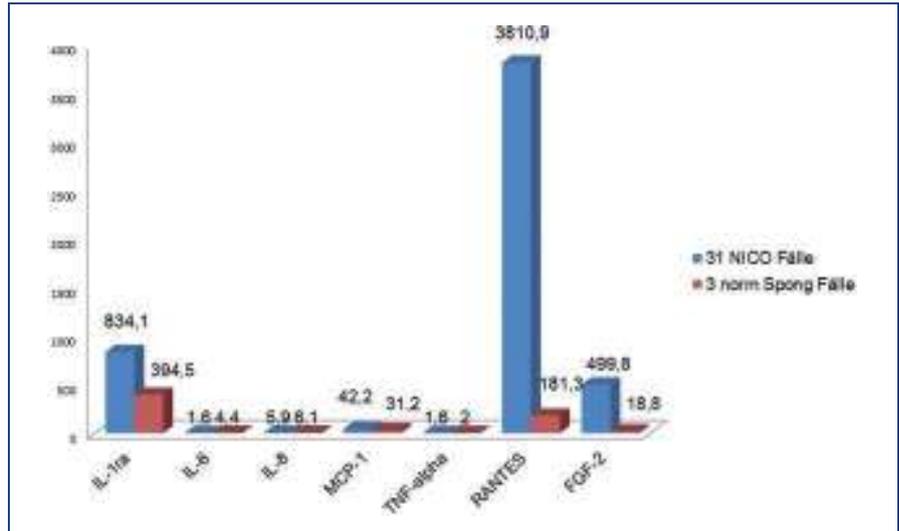


Abb. 4: Vergleich von 7 Zytokinen aus NICO-Gewebeproben und gesunder Kieferknochen-Spongiosa.

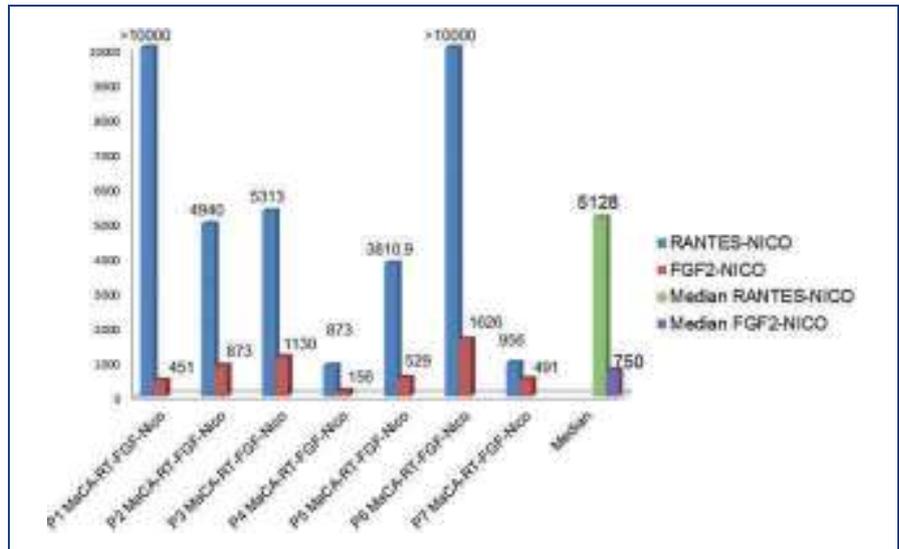


Abb. 5: Einzelergebnisse RANTES und FGF-2 aus NICO bei 7 MaCa-Patientinnen.

RANTES mit Median von 3810,9 bei SD 2566,9 und Perzentile 25 von 2085,4; Fibroblastenwachstumsfaktor FGF-2 mit Median von 499,8 bei SD von 383,5 und Perzentile 25 von 177,9. Es besteht starke Korrelation zwischen FGF-2 und RANTES in NICO-Proben (Korrelationskoeffizient $r = 0,6$; $p < 0,01$). Außer MCP 1 (Monocyte-Chemotactic Protein-1) zeigen keine anderen der kaum nachweisbaren Mediatoren statistisch relevante Korrelation zu RANTES. Die Werte der 3 gesunden Knochenproben waren in pg/ml: Für IL1-ra: 227,4 und 92,5 und 863,7. Für RANTES: 217,8 und 322,6 und 3,5. Für FGF2: 14,4 und

35,5 und 5,6. In der Literatur fanden sich keine Vergleichswerte für diese Mediatoren in gesundem Kieferknochen. Auf Grund dieser Verteilung haben wir uns in der weiteren Interpretation der Daten auf RANTES konzentriert.

Das Gesamtergebnis zeigt auf Grund der Gruppendurchmischung mehrerer Systemerkrankungen relativ hohe Standardabweichungen. Wir haben daher themenbezogen die Ergebnisdarstellung auf die Gruppe der MaCa-Patientinnen konzentriert. Abb.5 weist die 7 MaCa-Fälle gesondert aus, wobei die starke Varianz sichtbar wird.

Diskussion

Aus Abb. 5 wird ersichtlich, dass der Median von RANTES aus NICO bei 7 MaCa-Patientinnen mit 5128 pg/ml und der Metastasenpatientin mit > 10000 pg/ml aus Abb. 3 extrem über dem gesunden Kontrollwert von 181 pg/ml liegt. Ziel dieser Studie ist es deshalb, Einblick in die Frage zu gewinnen, ob in NICO-Arealen bei MaCa-Patientinnen verdächtig hohe RANTES-Spiegel gebildet werden, die mit dieser Erkrankung zusammenhängen könnten.

Charakteristik von RANTES und seine Rolle bei Systemerkrankungen

RANTES (Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed, and Secreted, CCL-5 = C-C motifchemokine 5) ist ein chemotaktisches Zytokin mit proinflammatorischer Wirkung. Die Bedeutung von RANTES für die Entstehung von Krankheiten scheint immens: RANTES greift auf mehreren Stufen in Immunreaktionen ein und ist damit an Infektionen oder pathologischen Zuständen maßgeblich beteiligt. Übermäßige RANTES-Expression wird als Ursache für die Entstehung unterschiedlicher Krankheitsbilder betrachtet. RANTES hat aufgrund seiner chemotaktischen Wirkung und der Aktivierung von Tumorzellen therapeutisches Potenzial. Die chemotaktischen Eigenschaften von RANTES bringen T-Zellen, dendritische Zellen, Eosinophile, NK-Zellen, Mastzellen und Basophile an die Stellen von Entzündung und Infektion [11]. RANTES ist auch ein wirkungsvoller Aktivator von Leukozyten, was in weiten Bereichen von entzündlichen Störungen eine wichtige Rolle spielt [19].

Eine Fehlregulation der RANTES-Expression führt meist zu einem sich selbst verstärkenden Effekt, der für den Körper kritische Zustände herbeiführen kann [1]. Wichtige Rollen spielt RANTES-Expression deshalb bei Rheumatoider Arthritis [23], bei Krankheiten des Zentralnervensystems wie Multiple Sklerose [4] und bei Morbus Hodgkin [12]. Immunhistologische Untersuchungen verschiedener Gewebe haben gezeigt, dass RANTES in gesunden adulten Geweben nur sehr schwach exprimiert

wird. Der Anteil der RANTES-positiven Zellen steigt jedoch dramatisch an, sobald es im Gewebe zu entzündlichen Reaktionen kommt. In vitro führen vor allem die proinflammatorischen Zytokine TNF- α , IL-1 β und IFN- γ zur Expression von RANTES in verschiedenen Geweben [20].

Fettzellen in NICO – Quelle von RANTES und „silent inflammation“

Warum finden sich in den fettig-degenerativen Anteilen der NICO auffallend hohe RANTES-Werte? Allgemein wird heute Fettgewebe auch als Bestandteil des Immunsystems gesehen. Die vorgelegten Daten machen eine Diskussion über die RANTES-Sekretionsprodukte des NICO-Fettgewebes für die Entstehung der damit assoziierten Komorbiditäten notwendig. Die Beweise verdichten sich mehr und mehr, dass Entzündungsreaktionen bei Diabetes, Herz- und Kreislaufleiden, Darm-erkrankungen, manchen Formen von Demenz und sogar bei Krebs eine Rolle spielen [26]. Das überaktive Immunsystem wird vereinfacht als „stiller Killer“ bezeichnet [27]. Tatsächlich produziert Fettgewebe, mit den Makrophagen als bedeutende Immunsystemzellen, potente Substanzen, die das Immunsystem des Körpers regulieren. Eine Reihe an sogenannten Adipozytokinen (Leptin, Resistin, IL-6, TNF- α , MCP-1, PAI-1, Angiotensinogen etc.) wurde bislang identifiziert. Ein Überschuss dieser Substanzen befördert unnötige Entzündungen.

Ein Team der University of California [22, 25] konnte in Versuchen mit Mäusen eine Subgruppe von Zellen identifizieren, die offenbar eng mit Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes verknüpft sind: die sogenannten CD11c+-Zellen. Dabei handelt es sich um entzündungsfördernde Zellen, die aus dem Knochenmark in die Fettdepots einwandern und hier zur Gruppe der Fettgewebs-Makrophagen gehören. Verschiedene Arten von Makrophagen finden sich umso häufiger, je ausgeprägter die Adipositas ist. Fettzellen und ihre Produkte sind Auslöser der „silent inflammation“, denn nicht nur Immunzellen, sondern auch Fettzellen bilden Botenstoffe der Entzündung [30].

Verminderter Blutfluss (Ischämie) und reduzierte Kapillardichte innerhalb des NICO-Areals könnten wesentlich für das Zustandekommen einer Fettgewebshypoxie sein [13]. Der Durchmesser von Fettgewebszellen bei Adipositas übersteigt die Diffusionsstrecke von O₂ im Gewebe (ca. 120 nm) und kann allein dadurch eine lokale Hypoxie auslösen. Bemerkenswert ist der Unterschied der Zytokinmuster in Körperfett und in NICO: Während bei Adipositas erhöhte Spiegel von TNF-alpha und IL-6 eine wichtige Rolle in der systemischen Wirksamkeit und Relevanz spielen [3], tauchen diese Mediatoren in den NICO-Proben fast nicht auf (siehe Abb. 4). Da die proentzündlichen Akut-Zytokine wie TNF-alpha und IL-6 nicht erhöht sind, handelt es sich bei der NICO um einen chronisch schleichenden, unterschweligen Prozess, dessen entzündungsfördernde Wirkung weniger von Makrophagen als möglicherweise mehr von Adipozyten getragen wird. Dieses vollständig stumme Geschehen bleibt von Arzt und Patient gleichermaßen unerkannt und bedingt deshalb häufig lange Leidenswege.

NICO passt nicht in die bekannten Vorstellungen einer „Entzündung“ als akut-entzündliches Geschehen. Das Fehlen akuter Entzündungszeichen kennzeichnet die unterschwellige und für den Betroffenen verborgene chronische Bahnung immunologischer Prozesse unter der Führung von RANTES. Die hohen RANTES-Spiegel im Fettgewebe der Kiefer-Osteolysen bestätigen, was neueste Forschungen zu Makrophagen in Fettgewebe zeigen: Makrophagen sind nicht die einzigen Entzündungszellen, die im Fettgewebe bei Adipositas gefunden werden. Kürzlich wurden auch T-Lymphozyten im Fettgewebe adipöser Patienten und in Mausmodellen der Adipositas entdeckt [3]. T-Lymphozyten werden ebenfalls über Chemokine ange-lockt, wobei Huber et al. eine erhöhte Expression von RANTES im Fettgewebe bei adipösen Patienten gefunden haben [13].

Die Übertragung dieser Erkenntnisse der immunologischen Wirkungen von Fettgewebe auf das NICO charakterisierende Fettgewebe (siehe Abb. 6) liegt nahe: Unsere Studie untersucht diese fettig-degenerativen Anteile der NICO-Kieferareale

nach Beteiligung an „silent inflammation“ – möglicherweise deren entzündlich „ausgebrannten“ Spätstadien – und an deren anerkannter Rolle bei MaCa.

RANTES und Mamma-CA

Entzündungsprozesse sind bei Wachstum und Entstehung eines Krebsgeschwürs wichtige Faktoren. Blaber et al zeigen in ihrer Studie einen unabhängigen Mechanismus der Vergrößerung von Entzündungen [3]. Dieser Mechanismus kann – gesteuert durch RANTES – kennzeichnend sein für eine anhaltende Beteiligung von Leukozyten in Gebieten chronischer Entzündungen [22]. In Deutschland erkrankt etwa jede zehnte Frau an MaCa, jährlich kommen 57.000 Neuerkrankungen hinzu [24].

Bei Tumorerkrankungen finden sich in der Literatur zahlreiche Hinweise auf eine mitverursachende Rolle von RANTES an Tumorentwicklung und -progredienz: Karnoub et al. kamen zu dem Schluss, dass die Entwicklung des MaCa die potenzielle Fähigkeit von RANTES einschließt, direkt auf die Tumorzellen zu wirken und so das Fortschreiten der Tumorkrankheit zu fördern [14]. MaCa-Zellen können demnach mesenchymale Stammzellen (MSZ) dazu bringen, RANTES zu produzieren und sich somit selber begünstigen. Azenshtein et al. identifizieren in ihrer Arbeit Mechanismen, mit Hilfe derer RANTES zur MaCa-Progression beitragen kann und schließen die mögliche Fähigkeit von RANTES mit ein, direkt auf die Tumorzellen zu wirken und so das Fortschreiten der Krankheit zu fördern. RANTES ist als Botenstoff mit einer gesteigerten Tumolvaskularisierung vergesellschaftet [2].

Diese Zusammenhänge machen Überlegungen zu einer Verbindung von erhöhten RANTES-Spiegeln in NICO und MaCa naheliegend. Abb.6 zeigt diese Übereinstimmungen: die RANTES-Einzelwerte von 7 MaCa-Patientinnen und 1 MaCa-Patientin mit Metastasen in NICO, die in drei Fällen mit >10000 pg/ml über dem oberen Messbereich des Luminex-Systems liegen. Die NICO-RANTES-Werte vergleichen wir deshalb mit RANTES-Werten direkt aus pathologischen Gewebeprobe-

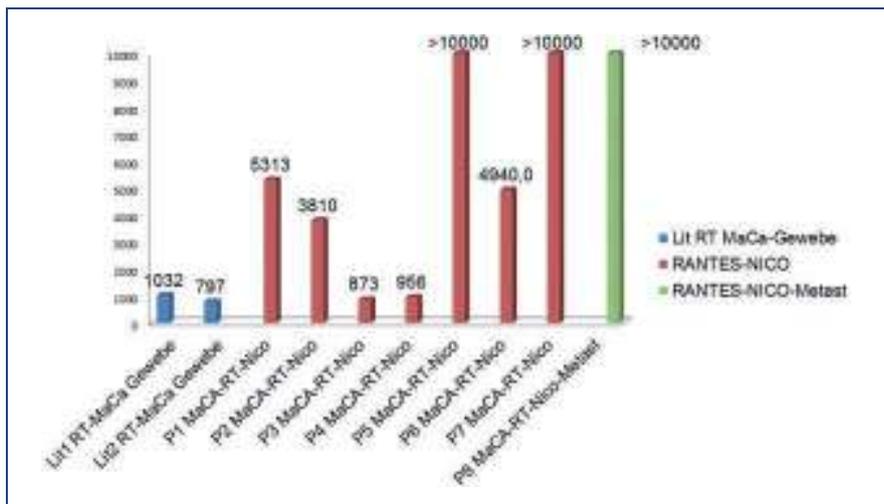


Abb. 6: Vergleich RANTES-Werte aus MaCa-Gewebe direkt in der Literatur zu RANTES-Werten in NICO bei 7 MaCa-Patientinnen und 1 MaCa-Patientin mit Metastasen in NICO.

aus MaCa, die in der wissenschaftlichen Literatur verfügbar sind. Niwa konnte erhöhte RANTES-Werte in allen Brust- und Zervixtumoren messen: Im MaCa-Gewebe fanden sich in 12 Fällen 1.032±120 pg/mg an RANTES, in Zervixtumoren 984±115 pg/mg [21]. Vergleichbar hohe Werte wurden bei der RANTES-Produktion durch MaCa-Zellen mit 797.6±3.96 pg/ml gefunden [10]. Auffällig ist dabei, dass der RANTES-Wert in den NICO-Proben im Mittel mit 5737 pg/ml mehr als 5× so hoch ist wie die RANTES-Werte direkt im MaCa-Gewebe selbst. Diese Studien weisen auf eine bislang unbestimmte, aber möglicherweise bedeutende Rolle von RANTES in der Krebsentstehung hin.

RANTES und MaCa-Metastasen

Das gleichzeitige Auftreten von extrem hohen RANTES-Spiegeln und MaCa-Metastasen in einer NICO-Probe lässt die Frage nach der Rolle von RANTES bei Metastasierung aufkommen: Karnoub et al. publizieren 2007 in Nature, dass MSZ im Tumorgewebe MaCa-Metastasierungen begünstigen [14].

MSZ sind in MaCa-Gewebe zu lokalisieren, indem sie sich in das zum Tumor gehörende Stroma eingliedern und Krebszellen dazu veranlassen, ihr metastatisches Potenzial deutlich zu erhöhen. Die MaCa-Zellen stimulieren die Sekretion der Chemokine RANTES/CCL5 von MSZ, die

dann parakrin auf die Krebszellen einwirken und ihre Motilität, Invasion und Metastasen erhöhen.

Insgesamt zeigen diese Daten, dass die Mikroumwelt des Tumors die Verbreitung der Metastasen unterstützt. Könnte man diesen biologischen Vorgang bei Krebspatienten gezielt unterbrechen, wäre dem Krebs möglicherweise seine tödlichste Form der Tochtergeschwülste in anderen Organen genommen, denn vermutlich verwandeln MSZ Tumorzellen mithilfe von Signalstoffen in metastasierende Zellen. Sind diese aber am Ziel angekommen, verwandeln sie sich wieder in ihren ursprünglichen Zustand einer Krebszelle zurück.

Eissa et al. fanden RANTES und Interleukin-18 im Serum von MaCa-Patientinnen höher, und zwar stärker bei den Patientinnen mit Metastasen als ohne [10]. MSZ produzieren innerhalb des Tumorgewebes erhöhte Spiegel von RANTES; diese erhöhte Fähigkeit der Metastasenbildung ist umkehrbar und abhängig von den RANTES-Signalen, wie Zischek et al. in vor-klinischen Studien eines MaCa-Modells fanden [32]. Sie stellten gleichzeitig fest, dass Sekretion von RANTES zu einer höheren Rate von Lungenmetastasen des MaCa führt.

NICO und RANTES – Partner einer inflammatorischen Systemvernetzung?

Die im lokalen NICO-Areal stark erhöhten RANTES-Werte lassen die Annahme zu, dass es sich bei NICO und der RANTES-gesteuerten Signalgebung im Körper um ein chronisches Provokationssyndrom handelt: Unsere Arbeitshypothese lautet, dass die über Jahre klinisch unauffällig bestehende RANTES-Erhöhung im NICO-Areal zu einer disloziert gesteigerten Aktivierung von RANTES-Signalen führt. Wo diese lokalen Impulse entzündliche Veränderungen provozieren, ist von genetischen und anderen individuellen Belastungsfaktoren abhängig. Die vorgelegte Arbeit sensibilisiert für die Frage, ob nicht der Zahnarzt für viele solcher kryptisch chronifizierter Alarmreaktionen nach Selye zuständig sein könnte.

Das Problem der Systemvernetzung der NICO beginnt, wenn die lokale Entzündung der Wundheilung sich chronifiziert, was mit der ursprünglichen Knochenstruktur einer perfekten „Ausheilung“ und „restitutio ad integrum“ nur wenig gemein hat und in Folge eine systemische Reizantwort erzwingt. Geschädigtes Gewebe produziert spezifische endokrine Signale, die zur Mobilisierung von MSZ und deren konsekutiven Rekrutierung in das geschädigte Gewebe führen. Tumoren werden vom Körper als chronische Wunden angesehen und folglich werden auch MSZ rekrutiert [8].

NICO als lokales immunologisch relevantes Phänomen

Die lange verkannte tatsächliche Existenz der fettig-degenerativen Osteolysen im Kieferknochen/NICO belegen folgende Punkte:

- ▶ NICO kennzeichnet sich morphologisch und makroskopisch durch eine fettig-degenerative Auflösung der Kieferknochen Spongiosastruktur mit auffälliger Erweichung und Osteolyse.
- ▶ NICO kennzeichnet sich histopathologisch und mikroskopisch durch Auflösung und Vermehrung von Adipozyten, mukoide und gallertartige Auflösung der Spongiosastruktur, trophi-

sche Störung und völliges Fehlen typischer leukozytärer Entzündungszeichen.

- ▶ NICO kennzeichnet sich biochemisch durch auffällig hohe Werte an RANTES in allen untersuchten Proben.
- ▶ NICO kennzeichnet sich biochemisch durch das Fehlen von Akut-Zytokinen, wie z.B. TNF-alpha und IL 6, was die schmerzfreie und unauffällig kryptische Natur der NICO in der täglichen Praxis belegt.

NICO als systemisches pathogenetisch relevantes Phänomen

Die vorgelegten Daten und Zusammenhängen lassen vermuten, dass von existierenden NICO-Arealen ein das Gesamtsystem belastendes pathogenetisches Potenzial ausgehen könnte:

- ▶ Adipozyten und ihre nekrotischen Anteile werden von vielen Forschern als immunologisch wirksame Bestandteile betrachtet. Solche veränderten Fettanteile liegen durchgehend in der NICO vor.
- ▶ NICO-Areale weisen RANTES-Werte auf, die im Mittel 5× so hoch sind wie RANTES in Brustkrebsgewebe selbst.

Die Schwäche der Beobachtungsstudie liegt auf dem klinischen Patientengut, bei dem wegen der Multikausalität eine direkte kausale Vernetzung von RANTES aus NICO mit erhöhten Gewebewerten von RANTES bei MaCa nicht nachweisbar ist. Diese Untersuchung ist deshalb nur ein erster und bislang erstmalig erstellter Hinweis darauf, in den entgleisten Mediatorenmustern von RANTES innerhalb der NICO einen potenziellen Baustein für chronische Systemerkrankungen – wie hier am Beispiel des MaCa gezeigt – zu sehen.

Schlussfolgerungen

Die laborchemischen Daten und die medizinischen Hintergründe legen die Empfehlung nahe, die steril-aseptischen kavitätenbildenden Osteolysen des Kieferknochens/NICO in ein immuno-pathogenetisches Triggermodell einzubinden: Diese scheinen über hyperaktivierte Si-

gnaltransduktionskaskaden des Chemokins RANTES/CCL5 in einer wechselwirkenden Verbindung zu Systemerkrankungen stehen zu können. Entsprechend Erkrankte sollten einer Diagnostik zur Evaluierung einer Osteolyse des Kieferknochens unterzogen werden. Gegebenenfalls ist eine entsprechende Sanierung als begleitende Therapie zu empfehlen.

Zur Klärung zuverlässiger kausalgene-tischer Hintergründe kann diese Studie nur die Richtung weisen, in der umfangreiche weitere Forschungen notwendig sind.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass keine finanziellen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag bestehen.

online:

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1334404>

Korrespondenzadresse

Dr. med. dent. Johann Lechner
Grünwalder Str. 10A
81547 München
E-Mail: drlechner@aol.com

Literatur

- [1] Appay V, Rowland-Jones SL. RANTES: a versatile and controversial chemokine. *Trends Immunol* 2001; 22: 83–87.
- [2] Azenshtein E, Luboshits G, Shina S, et al. The CC chemokine RANTES in breast carcinoma progression: regulation of expression and potential mechanisms of promalignant activity. *Cancer Res* 2002; 62(4): 1093–1102.
- [3] Blaber R et al. Selective regulation of ICAM-1 and RANTES gene expression after ICAM-1 ligation on human renal fibroblasts. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(1): 116–127.
- [4] Bolin LM et al. Primary sensory neurons migrate in response to the chemokine RANTES. *J Neuroimmunol* 1998; 81(1–2): 49–57.
- [5] Bouquot JE, Roberts AM, Person P, Christian J. NICO (neuralgia-inducing cavitation osteonecrosis): osteomyelitis in 224 jawbone samples from patients with facial neuralgia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73:307–319.

- [6] Bouquot JE, Shankland WE II, Margolis M. Through-transmission alveolar ultrasonography (TAU) - new technology for evaluation of bone density and desiccation. Comparison with radiology of 170 biopsied alveolar sites of osteoporotic and ischemic disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93.
- [7] Bouquot JE. Neuralgia inducing cavitation osteonecrosis (NICO). *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1992; 73: 307.
- [8] Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med* 1986; 315(26): 1650-1659.
- [9] Eichbaum C. Breast Cancer Cell-derived Cytokines, Macrophages and Cell Adhesion: Implications for Metastasis. *Anticancer Res* 2011; 31: 3219-3228.
- [10] Eissa SA, Zaki SA, El-Maghraby SM, Kadry DY. Importance of serum IL-18 and RANTES as markers for breast carcinoma progression. *J Egypt Natl Canc Inst* 2005; 17(1): 51-5.
- [11] Fessele S. Funktionelle Charakterisierung und in silico-Modellierung LPS-induzierbarer Elemente des RANTES-Promotors in humanen Monozyten. Dissertation Uni-Stuttgart, <http://elib.uni-stuttgart.de/opus/volltexte/2001/830/>.
- [12] Fischer M et al. Expression of CCL5/RANTES by Hodgkin and Reed-Sternberg cells and its possible role in the recruitment of mast cells into lymphomatous tissue. *Int J Cancer* 2003; 107(2): 197-201.
- [13] Huber J et al. CC chemokine and CC chemokine receptor profiles in visceral and subcutaneous adipose tissue are altered in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3215-3221.
- [14] Karnoub A et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature* 2007; 449 (7162): 557-563.
- [15] Kintscher U et al. T lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity mediated insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1304-10.
- [16] Lechner J. Kavitätenbildende Osteolysen des Kieferknochens - Systemisch-ganzheitliche Wirkungen der aseptischen Osteonekrosen „Kieferostitis“ und „NICO“ im Kiefer. München: Eigenverlag; 2011. ISBN: 978-3-931351-19-9.
- [17] Lechner J, Mayer W. Immune messengers in Neuralgia Inducing Cavitation Osteonecrosis (NICO) in jaw bone and systemic interference. *Eur J Integr Med* 2010; 2: 71-77.

Summary

Background: Jawbone cavitations (JC) are hollow dead spaces in jaw bone with dying or dead bone marrow. These areas are defined as fatty degenerative osteonecrosis of jawbone or „Neuralgia Inducing Cavitation Osteonecrosis/NICO“ and may produce facial pain. They have been linked with the immune system and chronic illnesses. Little is known about the underlying cause/effect relationship. **Objectives:** JC bone samples were analyzed to assess the expression and quantification of immune modulators which can play a role in the pathogenesis of BC. The study supports a potential mechanism where JC is a mediating link in BC. **Material and Methods:** Samples of fatty softened bone taken from JC have been extracted from 31 patients with systemic diseases and from three patients with normal JB. The specimens were analyzed by bead-based multiplex technology and tested for 7 immune messengers. **Results:** RANTES and FGF-2 are found at overexpressed levels in the JC tested. Other cytokines could not be detected at exceeding levels. **Discussion:** The study confirms that JC is able to produce inflammatory messengers, primarily RANTES. RANTES is implicated in BC and BC metastasis. The exceeding levels of RANTES in eight BC patients are compared to levels published in medical journals. Levels detected in JC are fivefold higher than in BC tissue. Two cases with BC are demonstrated including the diagnostic problems of JC. **Conclusion:** The study suggests that JC might serve as a possible cause of BC, through RANTES that they produce. Thus JC and the implicated immune messenger RANTES give an integrative aspect of BC. Surgical debridement of JC may be a key to reversing BC. There is the need to raise awareness of JC throughout medicine and dentistry.

Keywords: Chemokine RANTES/CCL5, breast cancer, jaw bone cavitations, bead based Luminex® analysis, metastasis, hyperactivated signaling transduction cascades

- [18] Lechner J. NICO – Ist fehlende röntgenologische Evidenz Beweis fehlender klinischer Existenz? *ZWR* 2010; 11: 578-592.
- [19] Levy JA. The Unexpected Pleiotropic Activities of RANTES. *J Immunol* 2009; 182 (7): 3945-3946.
- [20] Luettichau von I, Nelson PJ, Pattison JM et al. RANTES chemokine expression in diseased and normal human tissues. *Cytokine* 1996; 8: 89-98.
- [21] Niwa Y et al. Correlation of Tissue and Plasma RANTES Levels with Disease Course in Patients with Breast or Cervical Cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 285.
- [22] Olefsky J. Role of the PPARγ Receptor in Muscle & Adipose Tissue Metabolism: Studies of Tissue Specific KO Mice. *Metabolic Diseases Drug Discovery World Summit, Keynote Presentations, San Diego 2011.*
- [23] Rathanaswami P et al. Expression of the cytokine RANTES in human rheumatoid synovial fibroblasts. Differential regulation of RANTES genes by inflammatory cytokines. *J Biol Chem* 1993; 268: 5834-5839.
- [24] Robert Koch-Institut (Hrsg.): *Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends*, Berlin 2010, Aktualisiert am: 17.09.10.
- [25] Schwartz M. Signaling Networks in Normal & Abnormal Energy Homeostasis. *Metabolic Diseases Drug Discovery World Summit, Keynote Presentations, San Diego 2011.*
- [26] Stulnig T. Adipositas und die Entzündung des Fettgewebes. *J Klin Endokrinol Stoffw* 2009; 2 (3) 17-21.
- [27] *Time Magazine: The Secret Killer*, February 2004.
- [28] Wilke I, Becker S. Osteonekrose – Pathologische Grundlagen. *J Miner Stoffwechs* 2007; 14 (1): 3-6.
- [29] Wirth A. *Adipositas - Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnose, Therapie*. 3. Aufl. Berlin: Springer; 2008.
- [30] Wu H et al. T-cell accumulation and regulated on activation, normal T cell expressed and secreted upregulation in adipose tissue in obesity. *Circulation* 2007; 115: 102-38.
- [31] Ye J. Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 54-66.
- [32] Zischek C et al. Targeted stem cell based RANTES/TK suicide gene-therapy in a murine pancreatic cancer tumour model. *Deutsche Gesellschaft für Chirurgie* 2009; 38: 3-5.

Onkogenes Schlüsselsignal RANTES/CCL5 – „Cytokine Cross Talk“ des Tumors und „Silent Inflammation“ des Kieferknochens

Oncogenetic Key Signal RANTES/CCL5 – „Cytokine Cross Talk“ in Tumors and Silent Inflammation of Jawbone

Autoren

Johann Lechner¹, Volker von Baehr²

Institute

- 1 Praxisklinik Ganzheitliche ZahnMedizin, München
- 2 Abteilung für Immunologie und Allergologie im Institut für Medizinische Diagnostik (IMD), Berlin. www.imd-berlin.de

Schlüsselwörter

Chemokine RANTES/CCL5, Tumor-Mikroumgebung, Osteolysen des Kieferknochens, Brustkrebs, Metastasen, Multiplex-Analyse, Signalweg-Überexpression, Cytokine Cross-Talk

Key words

chemokine RANTES/CCL5, osteonecrosis in jawbone, tumor microenvironment, bead based Luminex[®] analysis, hyperactivated signaling pathways, cytokine cross-talk

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-101090>
 Deutsche Zeitschrift für Onkologie 2017; 49: 20–27
 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
 ISSN 1617-5891

Korrespondenzadresse

Dr. (PhD-UCN) Dr. med. dent. Johann Lechner
 Grünwalder Straße 10A
 81547 München
drlechner@aol.com
www.dr-lechner.de

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Trotz erheblicher therapeutischer Fortschritte sind die meisten malignen Erkrankungen unheilbar geblieben. Gleichzeitig nimmt die Bedeutung der Mikroumgebung, die die Tumorzellen mit „Silent Inflammation“ umgibt, zu. Zielsetzung: Um den Verdacht auf tumorrelevante inflammatorischen Zytokin-Quellen in fettig-degenerativ veränderten Osteolysen/Osteonekrosen des Kieferknochens (FDOK) zu überprüfen, untersuchen wir diese auffällig veränderten Areale auf Zytokin-Muster.

Material und Methoden Bei insgesamt 38 Tumorpatienten untersuchen wir Gewebeproben aus FDOK auf ihren Gehalt an Zytokinen mittels bead-basierter Luminex[®]-Analyse.

Ergebnisse Auffallend ist der isoliert hohe Gehalt an Chemokine RANTES/CCL5 (R/C) in allen FDOK-Gewebeproben. Ein Fall zeichnet sich durch hohe R/C-Spiegel in der FDOK-Probe und gleichzeitigen Metastasen eines Adenokarzinoms der Brust (MaCa) aus. Die R/C Expression in den 38 FDOK-Proben der Tumorpatienten liegt im Mittel beim 35-fachen gegenüber gesundem Kieferknochen.

Diskussion R/C greift auf mehreren Stufen in Immunreaktionen ein und wird in der wissenschaftlichen Literatur bei vielen Tumoren und insbesondere bei MaCa und dessen Metastasierung als pathogenetische Schlüsselstelle angesehen. R/C ist damit an onkogenen Entwicklungen beteiligt.

Schlussfolgerung Die Autoren schließen aus den Daten der FDOK-Analyse, dass diese Areale hyperaktivierte Signaltransduktionskaskaden des Chemokins R/C exprimieren, die pathogenetische Autoimmunprozesse bei vielen Tumoren und insbesondere beim MaCa und dessen Metastasierung induzieren können. Verbindet man die in der Literatur dargestellte R/C- und CCR5-Signalinduktion bei Tumoren und die von uns erhobenen Daten, kann vorgeschlagen werden, FDOK in ein integratives Therapiekonzept bei Tumoren und möglicherweise auch bei MaCa einzubeziehen.

ABSTRACT

Background Despite significant therapeutic advances most malignancies, as well as adenocarcinomas of the breast, remained incurable. At the same time, the importance of the microenvironment surrounding the tumor cells with “silent inflammation” increases.

Objective To check the suspected tumor-relevant inflammatory cytokine sources in fatty-degenerative osteonecrotic jawbone (FDOJ), we analyze these conspicuously altered jawbone areas to assess the expression and quantification of cytokine expression.

Material and Method In 38 tumor patients we determine the levels of cytokines by bead-based Luminex[®] analysis in samples of FDOJ.

Results Striking is the high content of chemokine RANTES/CCL5 (R/C) in all 38 tissue samples. A single case is characterized by high R/C levels in FDOJ sample and simultaneously by metastasizing cells inside the FDOJ sample. The R/C expression in all 38 FDOJ samples is on average at 35 fold higher compared to healthy jawbone.

Discussion R/C interacts on several levels in immune responses and is considered in scientific literature as pathogenetic key point in tumor growth. The study supports a potential mechanism where FDOJ is a mediating link specifically in breast cancer (MaCa) and its metastasis. R/C is thus involved intensively in oncogenic propulsion progress developments.

Conclusion The authors conclude from the data of FDOJ analysis that these areas express hyperactivated signal transduction of the chemokine R/C, induce pathogenetic autoimmune processes in tumors, MaCa and its metastasis and serve as a possible cause. Combining the R/C signal induction of tumors and the information we collect illustrated, it may be suggested to involve FDOJ in an integrative therapy concept for tumor therapy.

Verwendete Abkürzungen

CTL	zytotoxische T-Lymphozyten
ECM	Extrazelluläre Matrix
FDOK	fettig-degenerative Osteolysen/Osteonekrosen des Kieferknochen
MaCa	Mammakarzinom
MDSC	myeloisch abgeleitete Suppressorzellen
MMPS	Matrix-Metalloproteinasen
MSCs	mesenchymale Stammzellen
R/C	RANTES/CCL5
TAMs	tumorassoziierte Makrophagen
TMU	Tumor-Mikroumgebung
T-reg	T-regulatorische Zellen

Hintergrund und Einführung

Mitteilungen der WHO in World Cancer Reports 2014 [51] weisen darauf hin, dass in den Industrieländern jeder zweite Mensch Krebs bekommt. Trotz erheblicher therapeutischer Fortschritte in der Behandlung von Krebs sind die meisten malignen Erkrankungen unheilbar geblieben. Dies betrifft auch die Mehrzahl der Adenokarzinome der weiblichen Brust, die bis zum heutigen Tag im metastasierten Metastadium mit klassischen Chemotherapeutika nur unzureichend behandelt werden können.

Gleichzeitig wachsen zusehends die Beweise für die Rolle der Mikroumgebung, die die Tumorzellen umgibt. Die Tumor-Mikroumgebung (TMU) besteht aus Stroma („interstitiellem Gewebe“), Gefäßen, Entzündungszellen, Zytokinen, Wachstumsfaktoren und der extrazellulären Matrix. Es gibt überzeugende Belege, dass der interaktive Dialog oder „cross talk“ [21] zwischen bösartigen Zellen und Stromazellen in der TMU das Fortschreiten der Krebskrankheit durch Förderung der malignen Zellfunktionen sowie Resistenzbildungen auf Medikamente begünstigt. Somit ist eine Unterbrechung dieser Wechselwirkung zwischen Tumorzellen und deren Mikroumgebung eine attraktive Strategie bei der Behandlung von Krebs.

Da das Paradigma in der Behandlung von Krebs sich in Richtung einer Kombination von Therapien verschiebt, die als Ziel sowohl die malignen Zellen als auch die Mikroumgebung haben, ist ein besseres Verständnis der molekularen Mechanismen, die den Cross-Talk zwischen bösartigen Zellen und der TMU regulieren, unerlässlich [21]. Zytokine innerhalb der TMU können tiefgreifende Auswirkungen auf die Tumorzellen haben, und die gezielte Behandlung von Zytokinen zeigte bei mehreren Neoplasien therapeutische Wirksamkeit. Tumorzellen interagieren mit der umgebenden Mikroumgebung, um zu überleben und weiterhin innerhalb des Wirtes zu verbleiben.

Obwohl dieses Phänomen bekannt und etabliert ist, bleiben die molekularen Mechanismen der Vermittlung dieser zellulären Prozesse noch relativ unklar. Forscher beschreiben an einem Knochenmarks-Stroma-Zellmodell einen neuartigen Signalmechanismus, der – als Initialzündung von RANTES/CCL5 (R/C) eingeleitet – in diesen Zellen zu einer Up-Regulation der Immunglobulin-Sekretion von malignen B-Zellen führt [22].

Zielsetzung

Epidemiologische und experimentelle Studien liefern klare Beweise dafür, dass aufgelöste erregerbedingte Infektionen und chronische Entzündungen eine Tumorentwicklung initiieren. Dies führte zur Erkenntnis, dass die „chronische Entzündung“ zum Markenzeichen von Krebs wurde [25, 37]. In dieser Arbeit beziehen wir deshalb den Kieferknochen in die Frage nach „chronischer Entzündung“ als mögliche Quelle einer R/C-Expression mit ein.

Um den Verdacht auf „Silent Inflammation“ mit angenommenen tumorrelevanten R/C-Quellen zu überprüfen, untersuchen wir Proben von chronisch-entzündlich verändertem Kieferknochen auf Zytokin/Chemokin-Muster bei 38 Tumorpatienten/innen. Aufgrund der durchgehend von begleitenden Histologien belegten Adipozytendegeneration [31] nennen wir diese aseptischen und ischämischen Erweichungen des Medullarraums „fettig-degenerative Osteolysen/Osteonekrosen des Kieferknochen“ (FDOK). Geklärt werden sollte dabei die Frage, ob R/C-Quellen aus FDOK als Promoter einer endokrinen Tumorinduktion agieren können.

Material und Methode

Patientenkollektive von pathologisch verändertem und gesundem Kieferknochen

Die vorgelegte Studie ist patientenzentriert. Proben und Daten stammen direkt aus der täglichen Praxis. Von 38 Tumorpatienten entnahmen wir FDOK-Gewebeproben. Das Tumorkollektiv setzt sich zusammen aus 4 Melanom-, 4 Leukämie-, 1 Kolonkarzinom-, 2 Prostatakarzinom-, 3 Ovarialkarzinom- und 24 Brustkrebs-Patienten/innen. Medikamenteneinnahme dieser Patientinnen aufgrund ihrer Systemerkrankung wurde nicht als Ausschlusskriterium gewertet. Einschlusskriterien waren die lokale Diagnose einer FDOK: Die medizinische Indikation zur FDOK-Operation bei diesen Patienten wurde mittels Orthopantomogramm (2D-OPG) und zusätzlichem digitalen Volumentomogramm (3D-DVT) gestellt. Ergänzt wurde diese Indikationsstellung durch Messung der Knochendichte mittels transalveolarer Ultraschalldiagnostik (TAU) [11, 12]. Die demografischen Daten der 38 Fälle im Kollektiv waren: Durchschnittsalter: 60,5 Jahre; Altersbereich: 46–77 Jahre; Geschlecht (w/m): 23/11.

Bei einer freiwilligen Kontrollgruppe von 19 Patienten konnten Proben von gesundem Kieferknochen als Bohrkerne gewonnen werden, die während zahnärztlicher Implantationen ohnedies anfallen. Einschlusskriterien für diese gesunde Kontrollgruppe waren: Keine radiologischen Auffälligkeiten in 2D- und 3D-OPG-DVT; neutrale TAU-Messungen der Knochendichte im Implantationsbereich; das Fehlen von klinisch manifestem Tumor. Die Verwendung von Bisphosphonat-Medikamenten war ein zentrales Ausschlusskriterium für beide Gruppen. Die demografischen Daten der 19 Fälle in der FDOK-Kontrollgruppe waren: Durchschnittsalter: 51,4 Jahre; Altersbereich: 33–72 Jahre; Geschlecht (w/m): 9/10.

Probenahme von FDOK-Gewebe, Aufbereitung der nekrotischen Gewebeproben und Messung der Zytokine in FDOK Proben

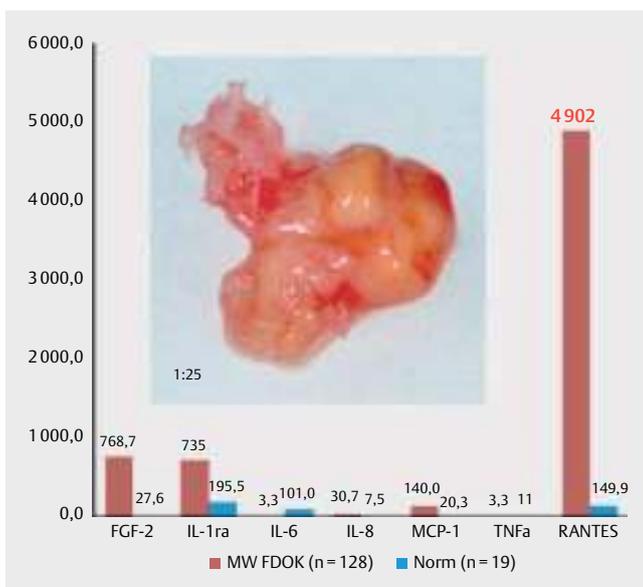
In 57 Proben von Kieferknochen (38 FDOK-Proben von Tumorfällen zuzüglich 19 gesunde Kieferknochen) wurden 7 Mediatoren ge-

messen: R/C, Fibroblasten-Wachstumsfaktor 2 (FGF-2), Interleukin-1-Rezeptorantagonist (IL-1ra), Interleukin-6 (IL6), IL-8, Monozytenchemotaktisches Protein-1 (MCP1) und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α). Die fettig-degenerativen Spongiosa-Anteile (FDOK) aus den 38 FDOK-Proben wurden bevorzugt aus den Weisheitszahn-(8-er Areal) und retromolaren Gebieten (sogenanntes 9-er Areal) entnommen.

Die FDOK-Klumpen – ein klinisches Beispiel zur Morphologie in **► Abb. 1** – wurden mit einem Volumen von bis zu $\frac{1}{2}$ Kubikzentimeter ausgelöffelt und diese erbsgroßen Gewebklumpen wurden sofort in ein steriles Sammelgefäß (Sarstedt Mikro-Tube, Ref. 72 692 005) gegeben, luftdicht verschlossen und bei -20°C bis zum Transport ins Labor (www.imd-berlin.de) verwahrt. Dort wurde das Gewebematerial mechanisch zerkleinert und in $200\ \mu\text{l}$ Proteasepuffer (Complete Mini Protease Inhibitor Cocktail, Roche, D) aufgenommen und homogenisiert. Das Homogenisat wurde für 15 min bei 13 400 rpm zentrifugiert, der Überstand abgenommen und für weitere 25 min bei 13 400 rpm zentrifugiert. Die Bestimmung von R/C erfolgte im Überstand des Gewebhomogenisats mittels des Human Cytokine/Chemokine Panel I (MPXHCYTO-60K, Millipore GmbH, Schwalbach, D), entsprechend dem Herstellerprotokoll und unter Verwendung der Luminex 200™ mit xPonent® Software (Luminex, Austin, TX, USA).

Statistische Methoden

Die Messwerte des FDOK- und des Kontrollkollektivs wurden deskriptiven statistischen Analysen unterzogen. Es wurden der Median, arithmetischer Mittelwert und die Verteilung der Daten ermittelt, um für die Analyse zu entscheiden, ob non-parametrische oder parametrische Testverfahren zur Anwendung kommen. Unterschiede zwischen den Kohorten wurden mit Students-T-Test oder Spearmans Rho ermittelt. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgesetzt.



► Abb. 1 Verteilung der Zytokine aus FDOK bei 38 Tumorpatienten/innen im Vergleich zur Normstichprobe aus gesundem Kieferknochen (n = 19) mit Abbildung einer typischen FDOK-Probe.

Ergebnisse

Ergebnisse der FDOK-Multiplex-Analysen

Die Multiplex-Analysen aus 7 Zytokinen der FDOK Proben der Tumorkohorte (n = 38) zeigte bei 3 Zytokinen bemerkenswerte Überexpressionen: Deren Mittelwerte und Standardabweichung (SD) waren in (pg/ml): IL1-ra (Interleukin 1 Rezeptor-Antagonist) zeigte einen Median von 735 (SD \pm 489), FGF-2 (Fibroblast Growth Factor 2) Median von 768,7 (SD \pm 601). R/C zeigte einen Median von 4 902 (SD \pm 2 640). Das Normkollektiv von 19 Proben aus gesundem Kieferknochen zeigte bei diesen 3 Zytokinen in der Multiplex-Analyse in (pg/ml): IL1-ra: 195 (SD \pm 0). FGF-2: 27 (SD \pm 59). R/C: 149 (SD \pm 127). Vergleichswerte aus der Literatur lagen uns hierzu keine vor. Auffällig ist die starke Streuung der FDOK-Werte; dennoch liegen alle deutlich über dem Normkollektiv von 149,9 pg/ml (n = 19). 3 Proben erreichen eine R/C-Expression von $> 10\ 000$ pg/ml, womit der maximale Messbereich des aktuellen Multiplex-Analysegerätes überschritten wird. **► Abb. 1** zeigt – neben der ischämisch-fettig durchsetzten erbsgroßen FDOK-Probe – grafisch 7 Zytokine gesund (blau) in Gegenüberstellung zu den FDOK-Proben (rot). Auffällig ist die circa 35-fache Überexpression des Chemokins R/C aus FDOK von 38 Tumorpatienten/innen.

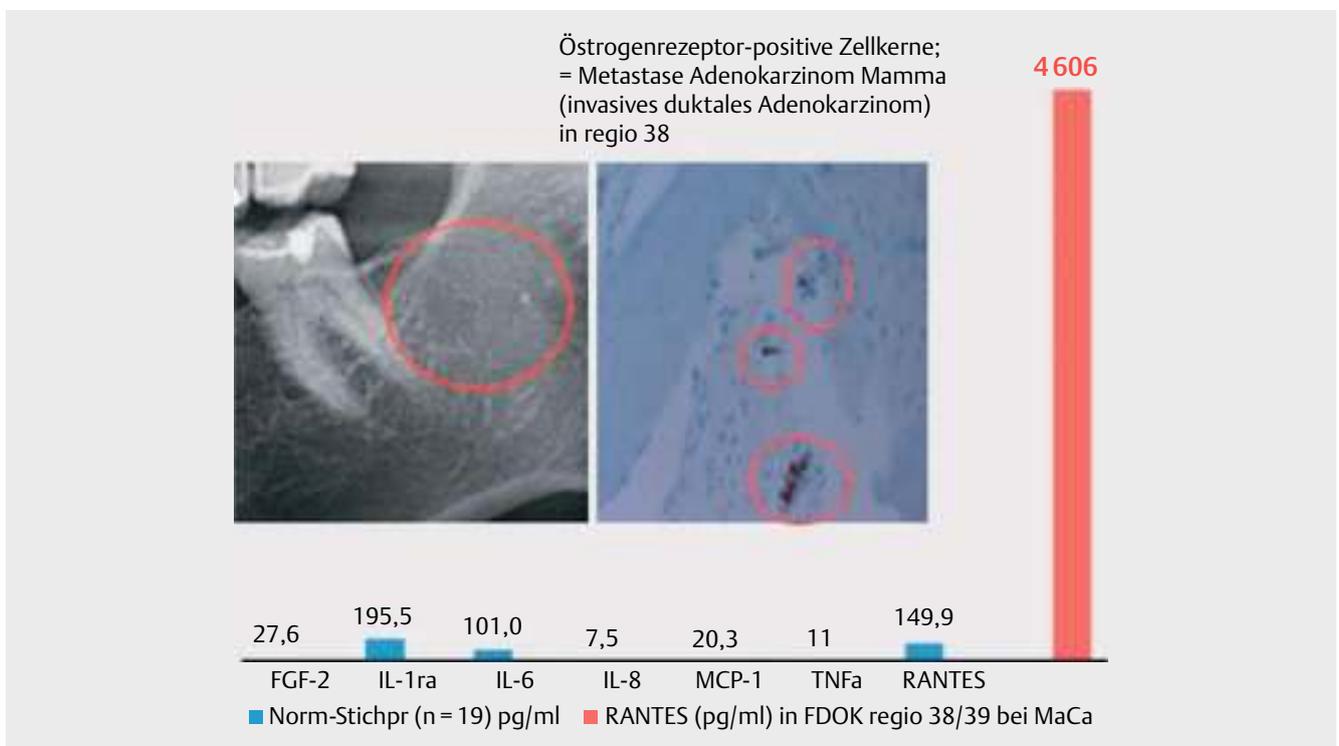
Klinischer Fall: RANTES/CCL5-Überexpression bei metastasierendem Adenokarzinom der weiblichen Brust im Kieferknochen

Die Zusammenhänge zwischen lokaler R/C-FDOK-Überexpression, Tumor und Knochenmetastasen eines MaCa beleuchtet ein klinischer Fall aus unserer Praxisklinik: Eine 52-jährige Patientin kommt zu uns mit der Bitte um Diagnose und Sanierung möglicher FDOK-Areale, bei rezidivierendem Adenokarzinom der linken Brust mit schwacher Chemosensitivität (50% Tamoxifen-Resistenz). Nach ausreichender Indikationsstellung (siehe oben) wird bei der Patientin in der zahnlosen Kieferregion 38/39 (Weisheitszahnregion mit retromolarer Ausdehnung in den aufsteigenden Ast) ein Korkalisdeckel abgetragen. Darunter stellt sich eine massive ischämische und osteolytisch-degenerative Auflösung der medullären Bereiche dar (**► Abb. 2**).

Die Histopathologie (Gemeinschaftspraxis für Pathologie & Zytologie, Drs. Zwicknagel/Aßmus, 85635 Freising) zeigt nicht nur „Fettgewebe“, sondern auch ein metastasiertes Adenokarzinom. Begutachtung: Zusammengelegt 0,6 cm messendes Probematerial vom Kieferknochen regio 38/39 mit einer tumorbedingten Osteolyse durch die Manifestation eines hier hochdifferenzierten, tubulär gebauten Adenokarzinoms (G1) mit herdförmiger Stromadysplasie und entnahmetechnisch bedingten Artefakten. Das Karzinomgewebe lässt sich weder konventionell histologisch noch immunhistochemisch von odontogenem Epithel oder Speicheldrüsengewebe herleiten. Einzelne der atypischen Drüsenverbände liegen reaktionslos im Fettgewebe (wie bei einem Adenokarzinom der Mamma). Klinischerseits wurde bestätigt, dass die Patientin unter einem metastasierten Adenokarzinom der Mamma leidet, sodass die vorliegende Tumormanifestation als osteolytische Metastase eines hier hochdifferenzierten invasiven duktales Adenokarzinoms der Mamma (G1, Summen-Score 3) gewertet werden muss. Der Proliferationsindex des Tumors beträgt 15%.



► **Abb. 2** Linkes Bild: Medulläre Situation nach Abheben des Kortikalisdeckels in regio 38/39. Gelber Kreis markiert die ischämisch fettig-degenerative Osteolyse. Rechtes Bild: Entnommener Fettklumpen als typisches Beispiel einer Probe zur Luminex®-Analyse.



► **Abb. 3** Vergleich von 7 Zytokinen in FDOK regio 38/39 mit Metastasen einer MaCa-Patientin. Linkes Bild: Unauffälliges Röntgenbild. Rechtes Bild: Immunhistochemie der Östrogenrezeptoren, 400-fache Vergrößerung.

► **Abb. 3** zeigt im linken Bild die röntgenologisch unauffällige regio 38/39 und in 400-facher Vergrößerung östrogenrezeptor-positive Tumorzellkomplexe einer Metastase eines Mamma-Adenokarzinoms (invasives duktales Adenokarzinom). Parallel zeigt ► **Abb. 3** die Luminex®-basierte Zytokinanalyse von R/C der FDOK-Anteile aus regio 38/39 (IMD-Berlin, Nicolaistr. 22, 12247 Berlin). Auffällig ist auch hier das extrem hohe R/C mit 4606 pg/ml gegenüber dem Normwert von 149,9 pg/ml. Diese R/C-Überexpression hebt sich auch im Vergleich zu den anderen Zytokinen des gesunden Kieferknochens deutlich ab. ► **Abb. 3** zeigt im linken Fenster, dass bei dieser MaCa-Patientin die konventionellen Röntgentechniken (2D-OPG) die Ausdehnung und Lokalisation der FDOK nicht

darstellen. Auf die diagnostischen Probleme von FDOK-Arealen wurde bereits in früheren Arbeiten hingewiesen [32].

Diskussion

R/C gehört zur C-C Chemokin-Familie, zu der auch CCL3 und CCL4 zählen. R/C wird von T-Lymphozyten, von Makrophagen, in Thrombozyten, von synovialen Fibroblasten, von tubulärem Epithel und von bestimmten Arten von Tumorzellen exprimiert [46]. NF-κB-Aktivierung durch verschiedene Reize wie CD40L [2] oder IL-15 [16] induziert ebenfalls die R/C-Expression. R/C spielt eine aktive Rolle bei der Rekrutierung einer Vielzahl von Leukozyten in Entzündungs-

geweben einschließlich T-Zellen, Makrophagen, Eosinophilen und Basophilen. In Zusammenarbeit mit bestimmten durch T-Zellen, IL-2 und IFN freigesetzten Zytokinen induziert R/C auch die Aktivierung und Vermehrung von bestimmten natürlichen Killerzellen.

R/C-Aktivität wird durch seine Bindung an die CCR1-, CCR3- und vor allem CCR5-Rezeptoren vermittelt [5, 43, 48]. Die genauen Funktionen von R/C in der Tumorbilogie sind allerdings immer noch unklar, denn R/C-Produktion ist bei der Steuerung der richtigen Immunantwort gegen Tumoren von Bedeutung [5], aber andererseits steht R/C in Zusammenhang mit Krebswachstum und Metastasierung. CCL5/CCR5-Wechselwirkungen können die Tumorentwicklung auf mehrfache Weise fördern: Als Wachstumsfaktoren, als Stimulans für Angiogenese, als Modulation der extrazellulären Matrix, indem zusätzliche Stroma- und Entzündungszellen gebildet werden, und indem CCL5/CCR5 an Mechanismen der Immunminderung mitwirken [30].

Wie bereits seit längerem bekannt, hat R/C fördernden Einfluss auf alle Tumore unseres Kollektivs.

- Leukämie: Hohe Konzentrationen des inflammatorischen Zytokins R/C werden mit zunehmendem Alter im medullären hämatopoetischen Stammzellmilieu gefunden [23].
- Melanom: An Nacktmäusen durchgeführte Transplantationsexperimente lassen vermuten, dass die Auswirkungen von R/C auch die Tumorentwicklung begünstigen [40]. Andere Untersucher stellten 3 Chemokin-Proteine auf hohem Niveau reproduzierbar in den Melanomentumoren fest: CCL2/MCP-1, CCL4/MIP-1 β und R/C [26].
- Ovarialkarzinom: Die R/C-Konzentration in den Endometrioseherden ist signifikant höher als in eutopen Endometrien. Dies wird vermutlich bedingt durch den direkten Einfluss von proinflammatorischen Zytokinen auf das endometriotische Stroma, die die Hochregulation von R/C in den Herden bewirken [6, 27].
- Kolonkarzinom: Daten zeigen die Beteiligung von R/C in der Pathogenese des kolorektalen Karzinoms und weisen auf ihren potenziellen Wert als ein therapeutisches Ziel hin [13].
- Prostatakarzinom: Die CCL5/CCR5-Achse ist auch bei Progression des Prostatakrebs (PCa) beteiligt: Beide Faktoren werden in menschlichen PCa-Zelllinien, -Zellkulturen und PCa-Gewebe exprimiert [49].

In der weiteren Diskussion beschränken und konzentrieren wir uns spezifisch auf R/C und das MaCa.

RANTES/CCL5 und Signalaustausch in der Mikroumgebung des Tumors

Die Bedeutung von R/C auf die Krebsentwicklung über Signalaustausch in der Mikroumgebung des Tumors ist in zahlreichen Untersuchungen belegt, die im Folgenden aus einem Review zitiert werden [1]. Krebszellen machen sich nicht nur selbst „unsichtbar“ für das Immunsystem, sondern bilden selbst immunsuppressive Tumor-Mikroumgebungen (TMU), die eine einfache Beseitigung von Krebszellen unmöglich machen [30]. Diese schützende TMU besteht aus Stromazellen und Entzündungszellen, die durch Tumorzellen selbst oder durch normale, von Tumorzellen „ausgebildete“ Zellen rekrutiert und/oder lokal induziert werden, sich zu teilen und zu differenzieren. Sie kommunizieren direkt über Zell-Zell-Kontakt, aber auch indirekt durch parakrine Signale [28]. Diese Signale wer-

den überwiegend durch Zytokine und Chemokine (chemotaktische Zytokine) vermittelt, den Schlüsselregulanten der infiltrierenden Leukozytenwanderungen, sowohl unter Gleichgewichtsbedingungen als auch bei Entzündungen und Krebs [57].

Chemokine haben auch großen Anteil an den molekularen Signalgebungen, die für das Überleben von Krebszellen und deren Beweglichkeit und Invasivität verantwortlich sind [14]. Auf der Grundlage ihrer Fähigkeit, Chemotaxis zu induzieren, nehmen Chemokine eine fundamentale Rolle nicht nur bei Entzündungen und der Überwachung von Immunantworten, sondern auch beim Krebswachstum ein [8]. Indem sie von Tumorzellen des Primärtumors oder metastasierenden Tumoranteilen abgesondert werden oder durch normale Zellen rekrutiert und/oder lokal aktiviert werden, können sich Chemokine wie Wachstumsfaktoren auf den Tumor auswirken [3], dessen Metastasierung und Angiogenese erhöhen [38] oder die Bildung einer immunsuppressiven TMU induzieren. Diese letztere sehr komplexe Fähigkeit wird durch Rekrutieren und Aktivieren von tumorassozierten Makrophagen (TAM) [18], myeloisch abgeleiteten Suppressorzellen (MDSC), T-regulatorischen Zellen (T-reg) [15] oder mesenchymalen Stammzellen (MSCs) [53] und durch die Blockade der tumorhemmenden Wirkung von Th1-Zellen und zytotoxischen T-Lymphozyten (CTL) erreicht [44].

Für die hier gezeigte lokale R/C-Überexpression in FDOC-Arealen ist wichtig, dass Tumorzellen auch auf Chemokine in entfernten Organen reagieren und sich als Reaktion auf diese vorhandenen Chemokine mit höherer Intensität verbreiten, indem sie mit dem entsprechenden Rezeptor korrespondieren [9]. Außerdem erwerben Tumorzellen höhere bindungsfreudige, migratorische und invasive Fähigkeiten als Reaktion auf Chemokine, die an den bevorzugten metastatischen Stellen exprimiert werden [29]. Infolge dessen stellt die Anwesenheit von Entzündungszellen wie reaktive Leukozyten und die Expression einer großen Anzahl von Entzündungsmediatoren (Zytokine, Chemokine und Enzyme) in den Primärtumoren meist eine schlechte Prognose und Gefahr der Metastasierung dar [4].

Viele verschiedene Chemokine und Chemokinrezeptoren wurden in neoplastischem Gewebe entdeckt [42]. Krebszellen sezernieren R/C oder induzieren Fibroblasten, R/C zu sezernieren. R/C wirkt dann in einem parakrinen oder autokrinen Modus auf CCR5-positive Tumorzellen so, dass diese ihre Proliferation aufrechterhalten, dass immunsuppressive Zellen (T-reg-Zellen, Monozyten) rekrutiert werden, dass Osteoklasten aktiviert und Knochenmetastasen induziert werden, dass Neoangiogenese gefördert und Tumorzellen zu entfernten Organen verbreitet werden [1]. Auf der Grundlage der gewonnenen Erkenntnisse ist anzunehmen, dass entzündliche Chemokine und ihre Rezeptoren attraktive therapeutische Ziele bei malignen Tumoren sind.

Die Rolle von RANTES/CCL5 bei der Tumorentwicklung am Beispiel des Mammakarzinoms

Bereits in früheren Publikationen haben wir auf die Einbindung von R/C-Signalgebung auf das MaCa hingewiesen [32, 33]. R/C wird durch normale epitheliale Duktuszellen der Brust minimal exprimiert, wird aber durch Brusttumorzellen an Stellen des Primärtumors, der regionalen Lymphknoten und der metastasierten Stellen hoch exprimiert, was darauf hindeutet, dass die R/C-Expression sich im Laufe der malignen Transformation entwickelt [46] und dass R/C

bei der Entstehung von MaCa und/oder dessen Progression eine bedeutende Rolle spielt. Verstärkte Expression von CCL5 durch MaCa-Zellen ist deutlich im Zusammenhang mit Fortschreiten der Krankheit, Rückfall und/oder Metastasierung verknüpft [10, 41]. Beim MaCa ist die Tumorzelle die wichtigste Quelle von R/C [35]; allerdings wird R/C auch von infiltrierenden Leukozyten und mesenchymalen Stammzellen (MSCs) der TMU exprimiert [29, 39].

Von einer Subpopulation der menschlichen MaCa-Zelllinien wird ein funktioneller CCR5-Rezeptor exprimiert, der als funktionelle Antwort auf R/C gilt. Zusätzlich induziert die onkogene Umwandlung die CCR5-Expression und die Subpopulation der Zellen, die den funktionellen CCR5 exprimiert, und zeigt auch eine erhöhte Zellwanderung und Invasivität [56]. Eine Analyse von 2254 menschlichen MaCa-Proben zeigte erhöhte Expression von R/C und dessen Rezeptor CCR5. Im Gegensatz dazu konnte bei gleichen Analysen in nichtneoplastischen Brustproben keine Korrelation zwischen R/C- und CCR5-Expressionsspiegeln gefunden werden [50]. R/C-Expression ist eng verbunden mit dem Fortschreiten von MaCa, insbesondere beim 3-fach negativen MaCa (TNBC) und kann daher ein immuntherapeutisches Ziel bei TNBC darstellen [36].

Hypoxie und Ischämie sind bedeutende selektive Faktoren, die das Wachstum von Tumoren fördern. Hypoxie führt zu einem starken Anstieg der beiden R/C- und CCR5-Expressionen durch MaCa-Zellen. Unter experimentellen Bedingungen einer Hypoxie stimuliert R/C Zellwanderung eher als Zellproliferation und eine experimentelle Neutralisierung von R/C hemmt die hypoxie-induzierte Migration von Krebszellen. Umgekehrt erhöht die Überexpression von CCR5 die Zellwanderung; experimentelle Neutralisation von CCR5 dämpft die hypoxie-vermittelte Zellwanderung [34].

Von mesenchymalen Stammzellen (MSCs) stammendes R/C fördert die Tumorzellinvasion in der Brust und die Aktivierung der Matrix-Metalloproteinasen (MMPs), im Einklang mit der bekannten Tatsache, dass R/C in der Lage ist, die Freisetzung von MMP-9 hoch zu regulieren [47]. MMPs sind außerhalb von Zellen in der extrazellulären Matrix (ECM) lokalisiert, die sie im aktivierten Zustand abbauen können. Sie sind hauptverantwortlich für die Zersetzung gesunden Gewebes durch maligne Tumorzellen [19]. MMPs bilden eine von Tumorzellen und Tumorbindegewebszellen freigesetzte oder transmembranös in die Zellmembran gebundene Proteinfamilie. Unter normalen Verhältnissen werden nur sehr wenige MMPs von Fibroblasten, Makrophagen und Leukozyten gebildet. Die Produktion steigt aber bei unphysiologischen Gewebsveränderungen (Entzündung, Wundheilung, Krebs) sehr schnell an [17]. MMPs regen das Tumorwachstum an und „öffnen“ die ECM für die Tumormetastasierung. MMPs helfen eine ECM zu generieren, die es Zellklonen mit jeweils kritischen Mutationen erlaubt, zu überleben und sich zu Tumorzellen zu entwickeln [18].

R/C fördert die maligne Entwicklung der Brust durch Veränderung des Gleichgewichts zwischen Leukozyteninfiltraten in Tumoren, was zu einem Übergewicht der Zellen mit tumorfördernden gegenüber tumorhemmenden Aktivitäten führt. Tatsächlich verschiebt R/C das Gleichgewicht zwischen den verschiedenen Leukozyten-Zelltypen durch eine Erhöhung der Präsenz der schädlichen tumorassoziierten Makrophagen (TAMs) [7], welche proangiogene Faktoren sezernieren, antitumorale Antwortreaktionen unterdrücken [55] und die antitumorale T-Zell-Aktivitäten hemmen.

R/C fördert auch die Progression des MaCa, indem im Knochenmark Myeloide Suppressorzellen (MDSC = Myeloid-derived suppressor cells) gebildet werden, die in der Lage sind, die durch T-Zellen vermittelten Immunantworten zu unterdrücken. R/C trägt damit zur Aufrechterhaltung der immunsuppressiven Fähigkeit der menschlichen MDSCs bei [52]. Neutralisation von R/C könnte daher die immunsuppressiven Aktivitäten der MDSCs vermindern und die Progression und Metastasierung des Tumors reduzieren. Die R/C-Expression durch Brusttumorzellen – untersucht an 143 MaCa-Patientinnen – stellt einen wertvollen prognostischen Faktor für die Erkennung von Stufe II MaCa-Patientinnen dar, die ein Risiko für das Fortschreiten der Erkrankung tragen [20].

R/C-Expression ist verknüpft mit der Abwesenheit von Östrogen-Rezeptoren und erhöht somit den prognostischen Wert beider Marker bei Patienten mit Progressionsrisiko. R/C-Serumspiegel sind bei Patientinnen mit MaCa im Vergleich zu gesunden Personen erhöht [45] und sind in der Regel höher bei Lymphknoten-positiven Patienten, größeren Tumoren, bei Vorhandensein von lymphovaskulärer Invasion und bei multifokalen Tumoren [54].

R/C ist auch an der Medikamentenresistenz beteiligt: Tamoxifen-Resistenz ist ein großes therapeutisches Problem bei MaCa. Über eine signifikante Korrelation zwischen STAT3-RANTES autokriner Signalgebung und Entwicklung von Tamoxifen-Resistenz wurde berichtet: STAT3 und R/C in Tamoxifen-resistenten MCF-7-Zellen regulieren einander über autokrine Signalisierung, was zur Induktion eines antiapoptotischen Signals führt. Das letztere erleichtert die Aufrechterhaltung der Resistenz, wodurch sich eine neuartige Strategie für das Management von Patienten mit Tamoxifen-resistenten Tumoren entwickelt [24].

Basierend auf mehreren Patientenstudien, tierischen Modellsystemen und In-vitro-Systemen scheint die CCL5/CCR5-Achse eine entscheidende Rolle bei der Tumorprogression zu haben. Sie könnte möglicherweise bei MaCa ein wichtiges therapeutisches Ziel darstellen mit minimalen negativen Auswirkungen [36]. Das klinische Beispiel der von uns interdisziplinär und komplementär behandelten MaCa-Patientin mit circa 30-facher Überexpression von R/C im mit Metastasen durchsetzten FDOK-Areal bei 38/39 belegt diesen Zusammenhang (► **Abb. 2, 3**): Ihre Chemosensitivität auf Tamoxifen betrug unter 50 %.

RANTES/CCL5 fördert Metastasenbildung des Mammakarzinoms

Körpereigene mesenchymale Stammzellen (MSCs) regen Krebszellen des ursprünglichen Tumors dazu an, sich zu verändern, zu streuen und in anderen Organen Geschwülste zu bilden. R/C vermittelt auch das Zwiegespräch/Cross-Talk zwischen MaCa-Zellen und MSCs: Die Krebszellen stimulieren R/C-Sekretion durch MSCs und durch Osteoblasten der Tumor-Mikroumgebung (TMU) und R/C seinerseits induziert wiederum Tumorzellwanderung und fördert deren Invasion und Metastasierung [29].

MSCs in Tumorstromata begünstigen MaCa-Metastasen: Kürzlich wurde gezeigt, dass MSCs Brustkrebsgeschwülste lokalisieren können, indem sie sich in das zum Tumor gehörende Stroma eingliedern. Dennoch ist die Verwicklung von MSCs und ihrer Derivate in die Tumorpathophysiologie noch nicht thematisiert worden. Karnoub et al. [29] zeigen, dass aus Knochenmark gewonnene MSCs, die mit sonst schwach-metastatischen menschlichen MaCa-Zellen

gemischt werden, diese Krebszellen dazu veranlassen, ihr metastasisches Potenzial deutlich zu erhöhen. Die MaCa-Zellen stimulieren von Grund auf neu die Sekretion der Chemokine R/C aus MSCs. Diese wirken dann parakrin auf die Krebszellen ein und erhöhen ihre Motilität, Invasion und Metastasenbildung.

Erstaunlich ist, dass diese erhöhte Fähigkeit der Metastasenbildung umkehrbar und abhängig von den R/C-Signalen ist, die mit CCR5 wechselwirken [29]. Insgesamt belegen diese Daten, dass die TMU die Verbreitung der Metastasen unterstützt, indem umkehrbare Veränderungen des Phänotyps der Krebszellen durch R/C ausgelöst werden. Diese Entdeckung erlaubt folgenden Rückschluss: Könnte man diesen biologischen Vorgang bei Krebspatienten gezielt unterbrechen, wäre dem Krebs seine tödlichste Form genommen.

Die von Karnoub [29] festgestellte Umkehrbarkeit der Metastasierungsstendenz führt uns zur Therapieempfehlung einer zahnärztlich-chirurgischen Eliminierung der R/C-Quellen in FDOK bei MaCa-Patientinnen – wie weiter unten beschrieben –, um die Metastasierung zu verhindern.

Die jüngere Krebsforschung zeigt, dass eine besondere Art von Stammzellen nötig ist, damit MaCa Metastasen bildet. Unter Verdacht stehen MSCs aus dem Knochenmark, die normalerweise Fett, Sehnen-, Knorpel- und Muskelgewebe bilden. Sie wandern aber unter R/C-Signalgebung in großer Zahl zu Körperstellen, wo sich Krebs gebildet hat. Dies lässt die Vermutung zu, dass sich MSCs mithilfe von R/C-Signalstoffen in metastasierende Zellen verwandeln. Sind diese aber am Ziel angekommen, lösen sie wieder rezidivierendes Wachstum des ursprünglichen Tumors aus. Das Molekül, das die Metastasierung fördert, wurde als R/C identifiziert, denn MaCa-Zellen selbst stimulieren die Expression von R/C aus MSCs [29]. Bemerkenswert ist, dass nur R/C eine synergistische Wechselwirkung spiegelt.

Schlussfolgerung

Die in dieser Studie präsentierten Daten unterstützen die Hypothese, dass eine aus FDOK abgeleitete R/C-Signalgebung im möglichen Kontext eines Tumors eine nicht unbedeutende Rolle spielt. Zytokine und Chemokine sind primär an Auslösung und Induktion von Immunantworten beteiligt. Für unsere Betrachtung entscheidend ist der Übergang einer akuten zu einer chronischen Entzündung und deren Persistenz in Form einer FDOK im Bereich einer gestörten Wundheilung. Die Lokalisation der chronischen Inflammation im Kieferbereich wirft die Frage auf, ob die gängige zahnärztliche und kieferchirurgische Behandlung nicht für die Entstehung solcher kryptischer R/C-Quellen mit verantwortlich sein könnte. FDOK-Areale neigen dazu, nicht ohne chirurgische Kürettage zu heilen.

Die mögliche Bedeutung der Studie liegt in dem Nachweis signifikant überexprimierter R/C-Signalgebung in FDOK, bei ausreichend hoher Zahl von 38 Tumor/FDOK-Patienten und 19 normalen Kieferproben. Niedrige Schwellenintensität und hohe Schwellenzeit im Sinne von lokaler Asymptomatik und gleichzeitiger Chronizität der Einwirkung charakterisieren dabei die FDOK-Wirkungen. Grenzen der Studie sind die Multikausalität jedes Tumors, die eine monokausale Bewertung der klinischen Relevanz einer FDOK nicht zulässt. Die in dieser Arbeit von uns vorgeschlagene Verminderung der hyperaktivierten R/C-Signaltransduktion aus FDOK durch kieferchirurgische Kürettage der Fettdepots im Medullarraum könnte

ein möglicher Therapieansatz sein, im Kontext einer komplementären Tumorthherapie die Systemwirkung einer „Silent Inflammation“ im Kieferknochen nicht auszuschließen.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine finanziellen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag bestehen.

Literatur

- [1] Aldinucci D, Colombatti A. The Inflammatory Chemokine CCL5 and Cancer Progression. *Mediators Inflamm* 2014, Article ID 292376. doi:org/10.1155/2014/292376
- [2] Aldinucci D, Gloghini A, Pinto A, Colombatti A, Carbone A. The role of CD40/CD40L and interferon regulatory factor 4 in Hodgkin lymphoma microenvironment. *Leukemia and Lymphoma* 2012; 53: 195–201
- [3] Aldinucci D, Gloghini A, Pinto A, de Filippi R, Carbone A. The classical Hodgkin's lymphoma microenvironment and its role in promoting tumour growth and immune escape. *J Pathol* 2010; 221: 248–263
- [4] Allavena P, Germano G, Marchesi F, Mantovani A. Chemokines in cancer related inflammation. *Exp Cell Res* 2011; 317: 664–673
- [5] Appay V, Rowland-Jones SL. RANTES: A versatile and controversial chemokine. *Trends Immunol* 2001; 22: 83–87
- [6] Arima K, Nasu K, Narahara H, Fujisawa K, Matsui N, Miyakawa I. Effects of lipopolysaccharide and cytokine on production of RANTES by cultured human endometrial stromal cells. *Mol Hum Reprod* 2000; 6: 246–251
- [7] Azenshtein E, Luboshits G, Shina S et al. The CC chemokine RANTES in breast carcinoma progression: Regulation of expression and potential mechanisms of promalignant activity. *Cancer Res* 2002; 62: 1093–1102
- [8] Balkwill FR. The chemokine system and cancer. *J Pathol* 2012; 226: 148–157
- [9] Ben-Baruch A. The tumor-promoting flow of cells into, within and out of the tumor site: Regulation by the inflammatory axis of TNF and chemokines. *Cancer Microenviron* 2012; 5: 151–164
- [10] Bieche I, Lerebours F, Tozlu S, Espie M, Marty M, Lidereau R. Molecular profiling of inflammatory breast cancer: Identification of a poor-prognosis gene expression signature. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6789–6795
- [11] Bouquot J, Martin W, Wroblewski G. Computer-based thru-transmission sonography (CTS) imaging of ischemic osteonecrosis of the jaws – A preliminary investigation of 6 cadaver jaws and 15 pain patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endo* 2001; 92: 550
- [12] Bouquot J, Shankland W, Margolis M. Through-transmission alveolar ultrasonography (TAU) a new technology for evaluation of bone density and desiccation. Comparison with radiology of 170 biopsied alveolar sites of osteoporitic and ischemic damage. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93: 413–414
- [13] Cambien B, Richard-Fiardo P, Karimjee BF, Martini V, Ferrua B et al. CCL5 neutralization restricts cancer growth and potentiates the targeting of PDGFR β in colorectal carcinoma. *PLoS ONE* 2011; 6: e28842
- [14] Candido J, Hagemann T. Cancer-related inflammation. *J Clin Immunol* 2013; 33: (Suppl 1): 79–84
- [15] Chang L-Y, Lin Y-C, Mahalingam J et al. Tumor-derived chemokine CCL5 enhances TGF- β -mediated killing of CD8+ T cells in colon cancer by T-regulatory cells. *Cancer Res* 2012; 72: 1092–1102

- [16] Chenoweth MJ, Mian MF, Barra NG et al. IL-15 can signal via IL-15R α , JNK, and NF- κ B to drive RANTES production by myeloid cells. *J Immunol* 2012; 188: 4149–4157
- [17] Comoglio PM, Trusolino L. Cancer: The matrix is now in control. *Nat Med* 2005; 11: 1156–1159
- [18] Cook J, Hagemann T. Tumour-associated macrophages and cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13: 595–601
- [19] Coussens L, Fingleton B, Matrisan LM. Matrix metalloproteinase inhibitors and cancer: Trials and tribulations. *Science* 2002; 295: 2387–2392
- [20] Dehqanzada ZA, Storrer CE, Hueman MT et al. Assessing serum cytokine profiles in breast cancer patients receiving a HER2/neu vaccine using Luminex technology. *Oncol Rep* 2007; 17: 687–694
- [21] ElSawa SF et al. Comprehensive analysis of tumor microenvironment cytokines in Waldenstrom macroglobulinemia identifies CCL5 as a novel modulator of IL-6 activity. *Blood* 2011; 118: 5540–5549
- [22] ElSawa SF et al. GLI2 transcription factor mediates cytokine cross-talk in the tumor microenvironment. *J Biol Chem* 2011; 286: 21524–21534
- [23] Ergen AV, Boles NC, Goodell MA. Rantes/Ccl5 influences hematopoietic stem cell subtypes and causes myeloid skewing. *Blood* 2012; 119: 2500–2509
- [24] Hanahan D et al. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 2011; 144: 646–674
- [25] Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: Functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell* 2012; 21: 309–322
- [26] Harlin H et al. Chemokine expression in melanoma metastases associated with CD8+ T-cell recruitment. *Cancer Res* 2009; 69: 3077–3085
- [27] Hornung D, Ryan IP, Chao VA, Vigne JL, Schriock ED, Taylor RN. Immunolocalization and regulation of the chemokine RANTES in human endometrial and endometriosis tissues and cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1621–1628
- [28] Jain RK. Normalizing tumor microenvironment to treat cancer: Bench to bedside to biomarkers. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2205–2218
- [29] Karnoub AE, Dash AB, Vo AP et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature* 2007; 449: 557–563
- [30] Kershaw MH, Westwood JA, Darcy PK. Gene-engineered T cells for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 525–541
- [31] Lechner J, Bouquot JE, von Baehr V. Histologie und Immunologie der kavitätenbildenden Osteolysen des Kieferknochens. München: Eigenverlag; 2015. ISBN: 978-3-931351-4
- [32] Lechner J, von Baehr V. Hyperaktivierte Signaltransduktionskaskaden des Chemokins RANTES/CCL5 in Osteopathien des Kieferknochens beim Mammakarzinom. *Dtsch Z Onkol* 2013; 45: 105–111
- [33] 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 (Auckl)* 2014; 8: 89–96
- [34] Lin S, Wan S, Sun L et al. Chemokine C-C motif receptor 5 and C-C motif ligand 5 promote cancer cell migration under hypoxia. *Cancer Sci* 2012; 103: 904–912
- [35] 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: 4681–4687
- [36] Lv D, Zhang Y, Kim HJ, Zhang L, Ma X. CCL5 as a potential immunotherapeutic target in triple-negative breast cancer. *Cell Mol Immunol* 2013; 10: 303–310
- [37] Mantovani A. Molecular pathways linking inflammation and cancer. *Curr Mol Med* 2010; 10: 369–373
- [38] Meadows SA, Vega F, Kashishian A et al. PI3K δ inhibitor, GS-1101 (CAL-101), attenuates pathway signaling, induces apoptosis, and overcomes signals from the microenvironment in cellular models of Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012; 119: 1897–1900
- [39] Mi Z, Bhattacharya SD, Kim VM, Guo H, Talbotq LJ, Kuo PC. Osteopontin promotes CCL5-mesenchymal stromal cell-mediated breast cancer metastasis. *Carcinogenesis* 2011; 32: 477–487
- [40] Mrowietz U et al. The chemokine RANTES is secreted by human melanoma cells and is associated with enhanced tumour formation in nude mice. *Br J Cancer* 1999; 79: 1025–1031
- [41] Niwa Y, Akamatsu H, Niwa H, Sumi H, Ozaki Y, Abe A. Correlation of tissue and plasma RANTES levels with disease course in patients with breast or cervical cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 285–289
- [42] Oppermann M. Chemokine receptor CCR5: Insights into structure, function, and regulation. *Cell Signal* 2004; 16: 1201–1210
- [43] Roscic-Mrkic B, Fischer M, Leemann C et al. RANTES (CCL5) uses the proteoglycan CD44 as an auxiliary receptor to mediate cellular activation signals and HIV-1 enhancement. *Blood* 2003; 102: 1169–1177
- [44] Schlecker E, Stojanovic A, Eisen C et al. Tumor-infiltrating monocytic myeloid-derived suppressor cells mediate CCR5-dependent recruitment of regulatory T cells favoring tumor growth. *J Immunol* 2012; 189: 5602–5611
- [45] Smeets A, Brouwers B, Hatse S et al. Circulating CCL5 levels in patients with breast cancer: is there a correlation with lymph node metastasis? *ISRN Immunology* 2013 (2013), Article ID 453561, 5 pages
- [46] Soria G, Ben-Baruch A. The inflammatory chemokines CCL2 and CCL5 in breast cancer. *Cancer Lett* 2008; 267: 271–285
- [47] Swamydas M, Ricci K, Rego SL, Dreau D. Mesenchymal stem cell-derived CCL-9 and CCL-5 promote mammary tumor cell invasion and the activation of matrix metalloproteinases. *Cell Adh Migr* 2013; 7: 315–324
- [48] Udi J, Schuler J, Wider D et al. Potent in vitro and in vivo activity of sorafenib in multiple myeloma: induction of cell death, CD138-down-regulation and inhibition of migration through actin depolymerization. *Br J Haematol* 2013; 161: 104–116
- [49] Vaday GG, Peehl DM, Kadam PA, Lawrence DM. Expression of CCL5 (RANTES) and CCR5 in prostate cancer. *Prostate* 2006; 66: 124–134
- [50] Velasco-Velazquez M, Jiao X, de la Fuente M et al. CCR5 antagonist blocks metastasis of basal breast cancer cells. *Cancer Res* 2012; 72: 3839–3850
- [51] World Cancer Reports. Edited by Stewart BW, Wild CP. Lyon: IARC; ISBN-13 978-92-832-0429-9
- [52] Yaal-Hahoshen N, Shina S, Leider-Trejo L 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
- [53] Yang X, Hou J, Han Z et al. One cell, multiple roles: Contribution of mesenchymal stem cells to tumor development in tumor microenvironment. *Cell Biosci* 2013; 3: 5. doi:10.1186/2045-3701-3-5
- [54] Yi EH, Lee CS, Lee JK et al. STAT3-RANTES autocrine signaling is essential for tamoxifen resistance in human breast cancer cells. *Mol Cancer Res* 2013; 11: 31–42
- [55] Zhang Y, Lv D, Kim HJ et al. A novel role of hematopoietic CCL5 in promoting triple-negative mammary tumor progression by regulating generation of myeloid-derived suppressor cells. *Cell Res* 2013; 23: 394–408
- [56] Zhang Y, Yao F, Yao X et al. Role of CCL5 in invasion, proliferation and proportion of CD44+/CD24- phenotype of MCF-7 cells and correlation of CCL5 and CCR5 expression with breast cancer progression. *Oncol Rep* 2009; 21: 1113–1120
- [57] Zlotnik A, Yoshie O. The chemokine superfamily revisited. *Immunity* 2012; 36: 705–716