

/ RANTES CCL5

TRILOGIE,
TEIL 1

MOLEKULARE HETEROGENITÄT,
SYSTEMATISCHE KLASSIFIKATION
UND GEWEBESPEZIFISCHE FUNKTIONEN

TILMAN FRITSCH, BURKHARD SCHÜTZ, THOMAS RAU, CLAUS MUSS

DOI:10.64447/2025nam0010

Tilman Fritsch¹²³, Burkhard Schütz⁴, Thomas Rau⁵, Claus Muss¹³⁶

¹ NAM Institut für Neurobiologie, Anatomie und Metabolik, NAM-Institut Salzburg, Österreich

² Österreichische Gesellschaft für Sportzahnmedizin und -medizin (ÖGSZM),
Österreich

³ SBMC-Academy (Swiss Biological Medicine Center) Schweiz

⁴ Biovis, Deutschland

⁵ Sonnenbergklinik, Schweiz

⁶ Internationale Gesellschaft für angewandte Präventionsmedizin I-GAP Wien (A)

Korrespondenz: Prof. Dr. Dr. Tilman Fritsch, NAM Institut, Salzburg

Email: t.fritsch@nam-institut.at

ABSTRACT

Hintergrund: RANTES/CCL5 (Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted) wird seit seiner Entdeckung 1988 als singulärer proinflammatorischer Chemokin behandelt. Kommerzielle Diagnostik misst undifferenziert „Gesamt-RANTES“ mittels Standard-ELISA, ohne zwischen biologisch aktiven und inaktiven molekularen Formen zu differenzieren. Diese Praxis hat über 37 Jahre zu systematischen Fehlinterpretationen geführt.

Methodik: Systematische Literaturanalyse von 15.347 RANTES/CCL5-Publikationen (PubMed 1988–2025), davon 541 für die detaillierte Analyse selektiert. Einschlusskriterien: Originalarbeiten und Reviews zur molekularen Struktur, Oligomerisierung, Rezeptorinteraktion, Gewebeverteilung und klinischen Diagnostik. Suchstrategie: ((RANTES OR CCL5) AND (oligomer* OR multimer* OR aggregat* OR quaternary OR "molecular form*")) über PubMed, EMBASE und Web of Science.

Ergebnisse: RANTES existiert nicht als singuläre Entität, sondern als Spektrum von mindestens 15 distinkt charakterisierbaren molekularen Formen mit grundlegend verschiedenen biologischen Eigenschaften. Die systematische Klassifikation umfasst: RANTES-M (Monomere, 7,8 kDa) mit Subformen M1/3/5 für receptorspezifische Aktivierung von CCR1, CCR3 und CCR5; RANTES-D (Dimere, 15,7 kDa) als Übergangsformen mit 10–20% Restaktivität; RANTES-O (Oligomere, >31 kDa) mit Tetrameren, Hexameren, Oktameren und Filamenten, die biologisch inert sind; RANTES-G (GAG-gebundene Formen) für immobilisierte Haptotaxis; RANTES-P (prozessierte Formen) mit DPP4-, Cathepsin-G- und Aminopeptidase-verkürzten Varianten; sowie RANTES-Mod (modifizierte Formen) einschließlich citrullinierter, nitrosylierter und O-glykosylierter Varianten.

Die Oligomerisierung ist pH-abhängig: Bei physiologischem pH 7,4 dominieren Monomere (>85%), bei pH 6,0–6,5 (Tumormikromilieu) Oligomere (>90%). Glykosaminoglykane (GAGs) beschleunigen die Oligomerisierung 5–50-fach. Nur Monomere (hydrodynamischer Radius ~2 nm) binden CCR-Rezeptoren mit nanomolarer Affinität (Kd 1–10 nM) und induzieren Chemotaxis (EC₅₀ 1–5 nM). Oligomere (>6 nm) sind

sterisch vom Rezeptorzugang ausgeschlossen – eine effektive funktionelle Dichotomie. Transport- und Barriereanalysen zeigen: Monomere passieren Endothelbarrieren, Basalmembranen und die glomeruläre Filtration; Oligomere $\geq$ Oktamere sind vollständig kompartimentiert.

Gewebespezifische Profile variieren drastisch: ZNS (~60% Monomere, <5 nM), Blut/Plasma (~80% Monomere bei pH 7,4), BMAT (~65% Oligomere), Tumorgewebe (~70% Oligomere). Die 37-jährige Praxis, undifferenzierte „Gesamt-RANTES“-Werte als biologische Aktivität zu interpretieren, hat zu systematischen Fehlschlüssen in Onkologie, Immunologie und Labordiagnostik geführt.

Schlussfolgerungen: Die molekulare Heterogenität von RANTES ist kein akademisches Detail, sondern klinisch entscheidend. Jede RANTES-Messung ohne Form-Differenzierung ist biologisch uninterpretierbar. Die hier vorgestellte Klassifikation bildet das theoretische Fundament für form-spezifische Diagnostik und therapeutisches Targeting. Teil 2 dieser Trilogie behandelt BMAT im Kieferbereich; Teil 3 die klinischen Missverständnisse um NICO/FDOJ.

Schlüsselwörter: RANTES, CCL5, Chemokin, Oligomerisierung, Molekulare Heterogenität, Zitationsbias, Klassifikation, Planetary Health

1. VON DER ENTDECKUNG ZUM ZITATIONSBIAS: DIE RANTES-FORSCHUNGSGESCHICHTE

Die Geschichte von RANTES/CCL5 ist die Geschichte eines molekularen Missverständnisses. Innerhalb von 37 Jahren – von der Entdeckung 1988 bis zur Gegenwart – hat sich eine Annahme verfestigt, das die biologische Komplexität dieses Chemokins auf eine einzige Dimension reduziert: „Mehr RANTES = mehr Inflammation.“ Die historische Rekonstruktion zeigt, wo und warum die Forschung den entscheidenden Befund der funktionellen Oligomer-Inaktivität übersah.

ANMERKUNG: Die zahnmedizinische Vorgeschichte – von Blacks Erstbeschreibungen der Kiefernekrose (1915) über Phemisters Konzept der creeping substitution, Ratners radiologische Kavitationsbefunde und Bouquots NICO-Klassifikation bis zu Lechners FDOJ-Hypothese – wird in Teil 3 [248] dieser Trilogie behandelt. Der vorliegende Teil konzentriert sich auf die molekulare Chemokinbiologie.

1.1 Die RANTES-Entdeckung: Schall 1988 und die Chemokin-Ära

Mittels subtraktiver cDNA-Hybridisierung aus einer T-Zell-Library identifizierten Schall und Kollegen 1988 ein 8-kDa-Protein, das selektive Chemotaxis von T-Gedächtniszellen und Monozyten induzierte [1,2]. Die genomische Lokalisierung auf Chromosom 17q11.2-q12 innerhalb des CC-Chemokin-Genclusters wurde 1992 durch Donlon et al. bestimmt [3].

Kameyoshi et al. identifizierten 1992 Thrombozyten als bedeutende RANTES-Quelle mit Konzentrationen von 4–10 ng/10⁶ Plättchen in α -Granula [4]. Wagner et al. zeigten 1998, dass β -Chemokine aus zytolytischen T-Zell-Granula als Proteoglykan-Komplexe freigesetzt werden [5] – ein frühes Indiz für die GAG-Interaktion, deren Bedeutung erst später erkannt wurde.

Skelton et al. offenbarten 1995 mittels NMR-Spektroskopie erstmals das dynamische Gleichgewicht zwischen Monomeren, Dimeren und Tetrameren in Lösung [6] – eine Entdeckung, deren funktionelle Bedeutung zunächst unterschätzt wurde.

1.2 Die Rezeptoridentifikation und HIV-Ära (1996–2007)

Die Identifikation von CCR5 als primärer RANTES-Rezeptor 1996 durch Samson et al. [7] und Deng et al. [8] und dessen gleichzeitige Rolle als HIV-Korezeptor [9–11] katapultierte RANTES in den Fokus der HIV-Forschung. Die CCR5 Δ 32-Mutation und ihre HIV-Resistenz [12] führten zur Entwicklung und FDA-Zulassung von Maraviroc 2007 [13].

Die drei RANTES-Rezeptoren zeigen distinkte Expressionsmuster: CCR1 wird primär von Monozyten, Neutrophilen und einigen T-Zellen exprimiert [7]; CCR3 ist der Hauptrezeptor auf Eosinophilen und Basophilen, aber auch auf Th2-Zellen und einigen Epithelzellen [14]; CCR5 findet sich auf aktivierten T-Zellen (primär Th1), Makrophagen, dendritischen Zellen und Mikroglia [8,9].

Jeder Rezeptor aktiviert distinkte intrazelluläre Signalkaskaden: CCR1-Aktivierung führt primär zu G α i-abhängiger Hemmung der Adenylatzyklase und PLC β -vermittelter Calcium-Mobilisierung [15]. CCR3 aktiviert zusätzlich Ras/Raf/ERK für Eosinophilen-Degranulation [16]. CCR5 induziert über G α i/PI3K γ /Akt die T-Zell-Migration und über JAK/STAT die Interferon-Antwort [17].

Die Rezeptordesensibilisierung erfolgt über G-Protein-gekoppelte Rezeptorkinasen (GRK2/3), die den Rezeptor phosphorylieren und β -Arrestin-abhängige Internalisierung einleiten [18]. RANTES-M induziert vollständige Desensibilisierung innerhalb von 5–10 Minuten, während RANTES-D nur partielle Desensibilisierung bewirkt [19].

1.3 Die Proudfoot-Entdeckung und der Beginn des Zitationsbias

In der Phase intensiver HIV-Forschung wurde die Oligomerisierungsproblematik erstmals sichtbar: Proudfoot et al. zeigten 2003, dass Oligomerisierung für CCR1-vermittelten Arrest erforderlich ist, während CCR5-vermittelte Transmigration nur Monomere benötigt [20]. Dies war die erste direkte Demonstration

einer funktionellen Dichotomie zwischen monomeren und oligomeren RANTES-Formen.

Czaplewski et al. entwickelten 1999 die synthetischen RANTES-Varianten AOP-RANTES und PSC-RANTES als potente CCR5-Antagonisten für die HIV-Forschung [21]. Die Entdeckung obligater Oligomerisierungs-Mutanten (E26A, E66S) durch Proudfoot et al. [22] ermöglichte erstmals die gezielte Analyse monomer-spezifischer versus oligomer-abhängiger Funktionen.

Die Arbeit von Appay et al. (1999) [23] und Proudfoot et al. (2003) [20] hätte damals einen Umdenken auslösen müssen: Die biologische Aktivität von RANTES hängt nicht nur von der Konzentration ab, sondern primär vom Oligomerisierungszustand. Doch die Chemokinforschung – bereits fest im „mehr RANTES = mehr Inflammation“-Paradigma verankert – ignorierte diese Befunde weitgehend. Dies markiert den Beginn des 37-jährigen Zitationsbias, der in Kapitel 9 detailliert analysiert wird.

Das Proudfoot-Paradoxon: Auflösung eines scheinbaren Widerspruchs

Ein zentraler Einwand gegen die hier vertretene These der Oligomer-Inaktivität ergibt sich aus Proudfoot et al. (2003) [20] selbst: Der Titel – „Glycosaminoglycan binding and oligomerization are ESSENTIAL for the in vivo activity of certain chemokines“ – suggeriert das Gegenteil der Inaktivitäts-These. Ebenso zeigten Appay et al. (1999) [23], dass disaggregiertes RANTES in vivo weniger inflammatorisch wirkt als aggregiertes. Wie lässt sich dies mit der hier vertretenen These vereinbaren, dass Oligomere biologisch inert sind?

Die Auflösung liegt in der Unterscheidung zweier funktioneller Ebenen: (1) Die Rezeptor-Ligand-Interaktion (Chemotaxis) erfordert Monomere – nur das Monomer passt sterisch in die CCR-Bindungstasche. (2) Die Gewebe-Positionierung (Haptotaxis) erfordert Oligomere – GAG-gebundene Oligomere bilden das immobilisierte Gerüst auf Endotheloberflächen, das den Konzentrationsgradienten aufbaut, an dem Leukozyten arretieren [20,41,42]. In Proudfoots Experimenten versagten die Oligomerisierungs-Mutanten (E26A, E66S) nicht, weil sie keine Rezeptoren aktivieren konnten (in vitro war die Chemotaxis intakt), sondern weil sie sich nicht auf dem Endothel immobilisieren ließen – das strukturelle Gerüst fehlte. Das Oligomer ist somit das Fundament, nicht der Ligand: Es bildet die Plattform, von der Monomere kontrolliert freigesetzt werden, um angrenzende Rezeptoren zu aktivieren. Die biologische In-vivo-Aktivität erfordert beide Komponenten – das oligomere Gerüst UND die monomere Rezeptoraktivierung –, aber die eigentliche Signal-

transduktion bleibt eine Monomer-Funktion.

Dieses Zwei-Ebenen-Modell erklärt, warum Proudfoots Befund und die hier vertretene Oligomer-Inaktivitäts-These nicht widersprüchlich, sondern komplementär sind. Es erklärt auch, warum in Geweben mit massiver Oligomer-Akkumulation ohne Monomer-Freisetzung (wie in NICO/FDOJ, Kapitel 8) keine Inflammation resultiert: Das Gerüst ist vorhanden, aber der aktive Ligand fehlt.

1.4 Die Konvergenz: Kieferknochenforschung trifft Chemokin-Biologie

Parallel zur molekularen Chemokinbiologie entwickelte sich eine zahnmedizinische Forschungstradition – von Blacks Erstbeschreibungen der Kiefernekrose (1915) über Bouquots NICO-Klassifikation (1992) bis zu Lechners FDOJ-Hypothese (2010) –, die ab 2010 auf RANTES als diagnostischen Marker setzte (detailliert in Teil 3 [248]). Die Zusammenführung dieser zwei getrennten Forschungsströme offenbart das zentrale Missverständnis: Lechners RANTES-Messungen mit Standard-ELISA trafen auf eine Chemokinforschung, die bereits die funktionelle Inaktivität der Oligomere beschrieben hatte. Doch die zwei Welten kommunizierten nicht miteinander.

Die Konsequenz: Eine klinisch relevante Hypothese (Kieferherde mit systemischen Auswirkungen) wurde auf einem molekularen Irrtum aufgebaut (Gesamt-RANTES = biologisch aktives RANTES). Das vorliegende Kompendium korrigiert diesen Irrtum durch die systematische Klassifikation aller RANTES-Formen und deren funktionelle Zuordnung.

2. MOLEKULARE BESCHREIBUNG VON RANTES/CCL5

2.1 Genstruktur und Regulation

Das humane CCL5-Gen (SCYA5) ist auf Chromosom 17q11.2-q12 lokalisiert, innerhalb eines Clusters von CC-Chemokingenen, der auch CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β) und CCL23 umfasst [3,24]. Das Gen erstreckt sich

über 8,8 kb und enthält drei Exons: Exon 1 kodiert das Signalpeptid (23 AS) und die ersten 23 AS des reifen Proteins; Exon 2 kodiert die Aminosäuren 24–46; Exon 3 kodiert die C-terminale Region (AS 47–68) [25].

Die Promotorregion enthält multiple regulatorische Elemente: NF- κ B-Bindungsstellen (-28 bis -18), ISRE (Interferon-Stimulated Response Element, -120 bis -107), AP-1-Bindungsstelle (-249 bis -243), und ein C/EBP-Element (-301 bis -293) [26,27]. Die NF- κ B-abhängige Transkription wird durch TNF- α , IL-1 β und LPS induziert, während die ISRE-abhängige Transkription die IFN- γ -vermittelte Hochregulation erklärt [28].

Epigenetische Regulation erfolgt über CpG-Methylierung der Promotorregion: Hypomethylierung korreliert mit konstitutiver RANTES-Expression in T-Gedächtniszellen [29], während Hypermethylierung die Expression in naiven T-Zellen supprimiert. Histonmodifikationen (H3K4me3, H3K27ac) markieren aktive Promotorregionen in inflammatorischen Zellen [30].

Der VDR (Vitamin-D-Rezeptor) moduliert die RANTES-Transkription über ein VDRE (Vitamin D Response Element) in der Promotorregion [31]. VDR-Aktivierung durch 1,25(OH) $_2$ D $_3$ supprimiert die NF- κ B-abhängige RANTES-Expression – ein Mechanismus, der direkte Relevanz für die NICO/FDOJ-Problematik hat (siehe Teil 3).

Konstitutive versus induzierte Genexpression: Mittels Chromatin-Immunpräzipitation und CRISPR-Deletion wurden zwei räumlich getrennte Enhancer-Elemente mit distinkten CCL5-Expressionsmodi identifiziert [261]. Der proximale Enhancer (~5 kb upstream des Transkriptionsstarts) vermittelt konstitutive basale Expression in nicht-aktivierten Zellen. RUNX/CBF β -Komplexe fungieren als Repressoren – Deletion dieses Enhancers resultiert in einer 3–5-fachen Expressionserhöhung [261]. Der distale Enhancer (1,35 Mb upstream) vermittelt aktivierungsabhängige Expression nach TCR-Stimulation oder Zytokin-Exposition (IFN- γ , TNF- α) mit Induktionskinetik von 24–72 Stunden [261].

Die funktionelle Konsequenz dieser dualen Regulation ist bemerkenswert: CRISPR-Deletion des proximalen Enhancers mit resultierender Reduktion der konstitutiven Expression verstärkt die zytotoxische Aktivität gewebsresidenter T- und NK-Zellen und reduziert die Melanom-Metastasierung in Mausmodellen um 60–75% [261]. Konstitutive CCL5-Expression in niedrigen bis moderaten Konzentrationen (1–10 ng/ml lokal) vermittelt Immunüberwachung und gewebsresidente Immunität, primär in Gedächtnis-T-Zellen, NK-Zellen

und Adipozyten. Induzierte Expression durch den distalen Enhancer in hohen Konzentrationen (50–500 ng/ml) rekrutiert temporär aktivierte Effektorzellen zu Inflammationsorten. Diese Enhancer-Dualität hat direkte Relevanz für die BMAT-Diskussion in Teil 2 [247]: Die konstitutive CCL5-Produktion in Knochenmark-Adipozyten repräsentiert den proximalen-Enhancer-Modus – eine Basisfunktion der Immunüberwachung, keine pathologische Überexpression.

2.2 Proteinstruktur: Vom Signalpeptid zum reifen Chemokin

RANTES wird als 91-AS-Präprotein synthetisiert. Nach Abspaltung des 23-AS-Signalpeptids im endoplasmatischen Retikulum resultiert das reife 68-AS-Protein (7.851 Da) [1,32]. Die Tertiärstruktur folgt der typischen Chemokin-Faltung: ein flexibler N-Terminus (AS 1–9), gefolgt von einer 310-Helix, einem dreisträngigen antiparallelen β -Faltblatt und einer C-terminalen α -Helix [33,34].

Vier Cysteine bilden zwei Disulfidbrücken (Cys10-Cys34, Cys11-Cys50), die das CC-Motiv definieren und die Tertiärstruktur stabilisieren [33]. Der N-Terminus (insbesondere AS 1–8) ist für die Rezeptoraktivierung kritisch: Deletion oder Modifikation dieser Region konvertiert RANTES vom Agonisten zum Antagonisten [35,36].

Die funktionell wichtigsten Regionen sind:

- N-terminale Schleife (AS 1–9): Rezeptoraktivierung. Mutationen in diesem Bereich (insbesondere Ser1, Pro2, Tyr3) modulieren die Rezeptorselektivität. Das Met-RANTES-Derivat (N-terminale Methionin-Extension) wirkt als potenter CCR1/CCR5-Antagonist [21].
- 40s-Schleife (AS 40–50): GAG-Bindungsdomäne. Basische Aminosäuren (Arg44, Lys45, Arg47) bilden eine kationische Oberfläche für die Interaktion mit anionischen Glykosaminoglykanen [37,38].
- β -Faltblatt: Dimerisierungsinterface. Die antiparallelen β -Stränge zweier Monomere assoziieren über Hauptketten-Wasserstoffbrücken [33,34].

- C-terminale Helix (AS 55–68): Tetramerisierungsinterface. Hydrophobe Kontakte zwischen den α -Helices zweier Dimere stabilisieren die Tetramerstruktur [39].

2.3 Das Oligomerisierungsequilibrium: Ein dynamisches System

RANTES existiert in Lösung als dynamisches Gleichgewicht zwischen Monomeren, Dimeren und höheren Oligomeren [6,39,40]. Skelton et al. zeigten 1995 mittels ^1H -NMR erstmals die simultane Existenz multipler Quaternärstrukturen [6].

Die Dimerisierung erfolgt über ein antiparalleles β -Faltblatt-Interface, bei dem die N-terminalen Regionen zweier Monomere antiparallel assoziieren [33]. Die Gleichgewichtskonstante für die Monomer-Dimer-Transition ist pH-abhängig: $K_d \approx 35 \mu\text{M}$ bei pH 3,7 [6], $K_d \approx 18 \mu\text{M}$ bei pH 3,8 [89] und $K_d \approx 3 \mu\text{M}$ bei pH 6,0 [89] – die Dimerisierung wird bei steigendem pH progressiv begünstigt, was die massive Aggregation bei physiologischem pH erklärt.

Die Tetramerisierung erfolgt durch Assoziation zweier Dimere über die C-terminalen α -Helices [39,43]. Die kristallographischen Studien von Liang et al. und Shaw et al. zeigten, dass das Tetramer eine planare, scheibenartige Struktur mit zentraler Kavität aufweist [39,43].

Die höhere Oligomerisierung zu Hexameren, Oktameren und Filamenten ist weniger gut charakterisiert, aber durch SEC-MALS, analytische Ultrazentrifugation und Elektronenmikroskopie dokumentiert [39,44,45]. Filamentöse Strukturen ($>200 \text{ kDa}$) wurden insbesondere in Gegenwart von Heparin und bei hoher Proteinkonzentration beobachtet [46].

Entscheidend: Das Oligomerisierungsequilibrium ist keine statische Eigenschaft, sondern ein dynamisches, milieuhängiges System. pH, Ionenstärke, Temperatur, Proteinkonzentration und insbesondere die Anwesenheit von GAGs modulieren das Gleichgewicht dramatisch (Kapitel 4). Diese Dynamik ist der Schlüssel zum Verständnis der gewebespezifischen RANTES-Formen.

2.4 Platelet-Deriviertes RANTES: Die quantitativ dominante Quelle

Thrombozyten sind die quantitativ bedeutendste RANTES-Quelle im Blut. Kameyoshi et al. quantifizierten 4–10 ng RANTES pro 10^6 Plättchen in α -Granula [4]. Bei einer Thrombozytenzahl von 150.000–400.000/ μ l enthält das Blutvolumen eines Erwachsenen (~5 L) insgesamt 3–20 μ g RANTES – die größte Chemokin-Reserve des Körpers.

Die thrombozytäre RANTES-Freisetzung erfolgt durch:

- Thrombin-Aktivierung (vollständige Degranulation, ~100% Freisetzung) [4]
- Kollagen-Exposition (partielle Freisetzung, ~30–60%) [48]
- ADP (moderate Freisetzung, ~20–40%) [48]
- Plättchenaktivierungsfaktor (PAF) (geringe Freisetzung, ~10–20%) [49]

Freigesetztes Plättchen-RANTES deponiert sich auf aktiviertem Endothel und bildet haptotaktische Gradienten für Leukozyten-Rekrutierung [50,51]. Dieser Mechanismus ist zentral für die Atherogenese: Plättchen-RANTES auf atherosklerotischem Endothel rekrutiert Monozyten, die zu Schaumzellen differenzieren [52,53].

RANTES-PF4-Heterodimere: Plättchen sezernieren simultan RANTES und Platelet Factor 4 (PF4/CXCL4). Von Hundelshausen et al. zeigten, dass diese Chemokine heterophile Komplexe bilden, die ein verändertes Rezeptorprofil aufweisen und die Bildung von Monozyten-Plättchen-Aggregaten fördern – ein kritischer Schritt der Atherosklerose [50,53]. Die RANTES-PF4-Interaktion stellt ein weiteres Beispiel dafür dar, dass die biologische Aktivität von RANTES nicht isoliert, sondern nur im Kontext des gesamten Chemokin-Milieus interpretierbar ist.

Burst-Release-Kinetik und Oligomerisierungsdynamik: In α -Granula liegt RANTES bei geschätzten millimolaren Konzentrationen vor – ein Regime, das Oligomerisierung begünstigt. Bei Plättchen-Aktivierung

erfolgt die Freisetzung innerhalb von Sekunden; die Verdünnung vom mM- in den nM-Bereich fördert Re-Monomerisierung. Das freigesetzte Plättchen-RANTES ist daher initial monomer-dominiert (>80%), gefolgt von progressiver Re-Oligomerisierung, sobald es sich auf GAG-reichen Endotheloberflächen immobilisiert [46,50]. Diese Kinetik erzeugt ein transientes Zeitfenster maximaler biologischer Aktivität – ein Prinzip, das für die therapeutische Fensterplanung bei akuten vaskulären Ereignissen direkt relevant ist.

2.5 Zelluläre Quellen jenseits der Thrombozyten

Neben Thrombozyten produzieren zahlreiche Zelltypen RANTES:

T-Lymphozyten: CD8⁺ T-Zellen und CD4⁺ T-Gedächtniszellen sind die klassische Quelle, insbesondere nach TCR-Stimulation. Die Kinetik ist verzögert (12–72 h nach Aktivierung), daher das Akronym „Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted“ [1,2].

Makrophagen/Monozyten: LPS-stimulierte Makrophagen produzieren RANTES als Teil der angeborenen Immunantwort. M1-Makrophagen sezernieren höhere Mengen als M2-Makrophagen [54].

Epithelzellen: Bronchiale, renale und intestinale Epithelzellen produzieren RANTES nach viraler Infektion oder TNF- α -Stimulation [55,56]. Dies erklärt die RANTES-Erhöhung bei Asthma und inflammatorischen Darmerkrankungen.

Fibroblasten: Dermale und synoviale Fibroblasten produzieren RANTES nach IL-1 β /TNF- α -Stimulation [57]. In der rheumatoiden Arthritis sind synoviale Fibroblasten eine Hauptquelle.

Endothelzellen: Aktivierte Endothelzellen produzieren und präsentieren RANTES auf ihrer luminalen Oberfläche [50,51]. Die GAG-vermittelte Immobilisierung auf Endothel ist der Hauptmechanismus der Leukozyten-Rekrutierung.

Mesenchymale Stammzellen (MSCs): MSCs sezernieren RANTES konstitutiv und werden im Tumormikromilieu als Hauptquelle angesehen [58]. Tumorzellen selbst produzieren meist wenig RANTES, sondern induzieren es in stromalen MSCs.

Adipozyten: Knochenmark-Adipozyten (BMAT) produzieren RANTES als Teil des Adipokin-Repertoires [59,60]. Die BMAT-spezifische RANTES-Produktion wird in Teil 2 dieser Trilogie vertieft.

Osteoblasten und Osteozyten: Beide Zelltypen produzieren RANTES als Antwort auf mechanische Belastung und inflammatorische Stimuli [61,62]. Dies erklärt die RANTES-Erhöhung bei Knochenremodeling, orthodontischer Zahnbewegung und Frakturheilung.

Neurale Zellen: Astrozyten und Mikroglia produzieren RANTES im ZNS [63,64]. Neuronen exprimieren CCR5, aber die neuronale RANTES-Produktion ist minimal.

Mastzellen: Mastzellen sezernieren RANTES nach IgE-vermittelter Degranulation und stellen eine relevante Quelle in allergischen Reaktionen dar [154]. Die Mastzell-RANTES-Freisetzung ist zeitlich verzögert (4–12 h nach Aktivierung) im Vergleich zur Histamin-Freisetzung (Sekunden).

Eosinophile Granulozyten: Eosinophile produzieren RANTES als autokrine Schleife: RANTES rekrutiert Eosinophile via CCR3, und rekrutierte Eosinophile produzieren ihrerseits RANTES, was eine positive Feedback-Schleife unterhält [103,155]. Dieser Mechanismus ist zentral in der Pathogenese des allergischen Asthmas.

Glatte Muskelzellen: Vaskuläre und bronchiale glatte Muskelzellen produzieren RANTES nach Stimulation mit TNF- α und IFN- γ [156,157]. In der Atherosklerose tragen glatte Muskelzellen der Gefäßwand durch RANTES-Produktion zur Monozyten-Rekrutierung bei.

Dendritische Zellen: Unreife dendritische Zellen produzieren RANTES und exprimieren CCR1/CCR5, was ihre Migration in inflammatorisches Gewebe ermöglicht [158]. Nach Reifung verlagert sich die Rezeptorexpression zu CCR7, was die Migration in Lymphknoten steuert – ein eleganter Schaltmechanismus.

2.6 Rezeptorbiologie: CCR1 – Der Monozyten-Rekrutierer

CCR1 (CD191) wurde 1993 als erster CC-Chemokin-Rezeptor kloniert [15]. Das 355-AS-Protein zeigt die typische Sieben-Transmembrandomänen-Architektur der GPCR-Superfamilie. CCR1 ist ein promiskuitiver Rezeptor mit mindestens neun bekannten Liganden: CCL3 (MIP-1 α), CCL5 (RANTES), CCL7 (MCP-3), CCL8

(MCP-2), CCL13 (MCP-4), CCL14, CCL15, CCL16 und CCL23 [159].

Expression: Primär auf Monozyten/Makrophagen (hohe Dichte, 5.000–15.000 Rezeptoren/Zelle), Neutrophilen (moderate Dichte, 1.000–5.000/Zelle), Basophilen und einer Subpopulation von T-Zellen (primär CD4⁺ Th1) [159,160]. Wichtig: Eosinophile exprimieren CCR1 kaum – ihre RANTES-Antwort läuft primär über CCR3.

Signaltransduktion: CCR1 koppelt an Gai₂/Gai₃ → Hemmung der Adenylatzyklase → cAMP-Reduktion. Parallel aktiviert die freigesetzte Gβγ-Untereinheit PLCβ₂ → IP₃-vermittelte Ca²⁺-Mobilisierung aus dem ER → Aktivierung von PKC und Calmodulin-abhängigen Kinasen [15,161]. Der PI3Kγ-Weg wird über Gβγ aktiviert → PIP₃-Produktion → Rac-GTPase → Aktin-Polymerisation → gerichtete Migration. Die CCR1-spezifische Signatur ist die starke Aktivierung der p38-MAPK-Kaskade, die die Integrin-Aktivierung (LFA-1, Mac-1) vermittelt und den festen Leukozyten-Arrest auf Endothel steuert [162].

Die Proudfoot-Paradoxie: Proudfoot et al. (2003) zeigten, dass CCR1-vermittelter Arrest auf Endothel Oligomerisierung erfordert – oligomeres RANTES bildet multivalente Gradienten auf GAG-dekoriertem Endothel, die für stabilen Leukozyten-Arrest notwendig sind [20]. Dies steht in scheinbarem Widerspruch zur Oligomer-Inaktivität. Die Auflösung: Der CCR1-Arrest nutzt GAG-immobilisierte Oligomere als strukturelle Plattform (haptotaktischer Gradient), während die Rezeptoraktivierung selbst durch die lokale Monomerkonzentration an der Zelloberfläche erfolgt. Das Oligomer ist das Gerüst, nicht der Ligand.

Klinische CCR1-Blockade: BX471 (Berlex), CCX354 (ChemoCentryx) und andere CCR1-Antagonisten wurden für Multiple Sklerose, rheumatoide Arthritis und Organabstoßung entwickelt [163,164]. Die Ergebnisse waren inkonsistent – erklärbar durch fehlende Form-Differenzierung: In Geweben mit hohem Oligomeranteil (synovialer Pannus, MS-Plaques) adressiert die CCR1-Blockade nur den monomer-aktiven Anteil.

2.7 Rezeptorbiologie: CCR3 – Die Eosinophilen-Achse

CCR3 (CD193), kloniert 1996 von Kitaura et al. [14] und Daugherty et al. [16], ist der Schlüsselrezeptor der eosinophilen Entzündung. Das 355-AS-Protein hat höchste Expression auf Eosinophilen (20.000–40.000 Rezeptoren/Zelle) und wird zusätzlich auf Basophilen, Mastzellen, Th2-Lymphozyten und einigen Epithel-

zellen exprimiert [14,165].

Ligandenpromiskuität: CCR3 bindet CCL5 (RANTES), CCL11 (Eotaxin-1), CCL24 (Eotaxin-2), CCL26 (Eotaxin-3), CCL7 (MCP-3), CCL8 (MCP-2), CCL13 (MCP-4) und CCL15 [165,166]. Die Eotaxin-Familie zeigt höchste Affinität (K_d 0,1–1 nM), während RANTES mit K_d 1–5 nM bindet.

Signaltransduktion: CCR3 teilt die Gai-abhängige Grundsignalisierung mit CCR1, aktiviert aber zusätzlich den Ras/Raf/MEK/ERK-Weg, der die Eosinophilen-Degranulation steuert [16,166]. Die ERK-Phosphorylierung durch CCR3 ist 3–5-fach stärker als durch CCR1, was die besondere Effektivität der Eosinophilen-Aktivierung erklärt. Zudem aktiviert CCR3 die Phospholipase D (PLD), die Phosphatidsäure generiert – ein kritischer Mediator der Eosinophilen-Superoxid-Produktion [167].

CCR3 und DPP4-Prozessierung: Die DPP4-prozessierte RANTES-Form P3-68 zeigt eine 10-fach erhöhte CCR3-Affinität bei gleichzeitig reduzierter CCR5-Affinität [65,66]. Dies hat direkte klinische Implikation: In Geweben mit hoher DPP4-Expression (aktivierte T-Zellen, Darmepithel, aber auch BMAT-Adipozyten) verschiebt sich die RANTES-Wirkung von einer T-Zell-Antwort (CCR5) zu einer eosinophilen Antwort (CCR3). Klinische CCR3-Blockade: GW766994 (GlaxoSmithKline) und ASM8 (Antisense gegen CCR3) wurden für allergisches Asthma entwickelt [168,169]. Die klinischen Ergebnisse waren moderat – teilweise erklärbar durch die Redundanz der Eotaxin-Chemokine, die CCR3 unabhängig von RANTES aktivieren.

2.8 Rezeptorbiologie: CCR5 – Von HIV bis Immunonkologie

CCR5 (CD195) ist der prominenteste RANTES-Rezeptor, primär aufgrund seiner Rolle als HIV-Korezeptor [8–11]. Das 352-AS-Protein wird auf aktivierten T-Zellen (primär Th1 und CD8⁺, 1.000–10.000 Rezeptoren/Zelle), Makrophagen (5.000–20.000/Zelle), dendritischen Zellen, Mikroglia und NK-Zellen exprimiert [8,170].

Die HIV-Entdeckung: 1996 identifizierten fünf Gruppen unabhängig CCR5 als essentiellen Korezeptor für M-trope HIV-1-Stämme [8–11,171]. Das HIV-gp120-Protein bindet zunächst CD4, was eine Konformationsänderung induziert, die die CCR5-Bindungsstelle exponiert. Die gp120-CCR5-Interaktion triggert gp41-vermittelte Membranfusion und Viruseintritt [172]. Entscheidend: HIV-gp120 interagiert mit einer anderen CCR5-Region als RANTES – die Chemokin-Bindungsstelle liegt im N-Terminus und den extrazellulären

Schleifen ECL1/ECL2, während gp120 primär mit der N-terminalen Domäne und ECL2 interagiert [173].

CCR5 Δ 32: Die 32-bp-Deletion im CCR5-Gen (Allelfrequenz ~10% bei Europäern, <1% bei Asiaten und Afrikanern) produziert einen trunkierten, nicht-funktionellen Rezeptor [12,174]. Homozygote CCR5 Δ 32-Träger (~1% der Europäer) sind nahezu vollständig resistent gegen M-trope HIV-Infektion. Heterozygote zeigen verlangsamte HIV-Progression. Die hohe Allelfrequenz in Nordeuropa legt positiven Selektionsdruck nahe – möglicherweise durch Pest- oder Pocken-Resistenz [175].

Signaltransduktion: CCR5 koppelt primär an Gai $\rightarrow$ Adenylatzyklase-Hemmung. Die nachgeschalteten Kaskaden umfassen: (1) PI3K γ /Akt-Weg für T-Zell-Migration und Überleben [17,176], (2) JAK2/STAT5-Weg für IFN- γ -Produktion in Th1-Zellen [177], (3) FAK/Pyk2-Aktivierung für Makrophagen-Adhäsion und Phagozytose [178], (4) mTORC1-Aktivierung für metabolische Reprogrammierung (Glykolyse-Induktion in T-Zellen) [179]. Die CCR5-spezifische Signatur ist die starke Aktivierung von p56lck und ZAP-70, die das TCR-Signal amplifiziert – CCR5 fungiert als kostimulatorischer Rezeptor für T-Zell-Aktivierung [180].

Maraviroc-Pharmakologie: Maraviroc (UK-427,857, Pfizer) ist ein nicht-kompetitiver allosterischer CCR5-Antagonist mit IC₅₀ ~2 nM [13]. Es bindet in der transmembranären Kavität zwischen TM1, TM2, TM3 und TM7 und stabilisiert eine inaktive CCR5-Konformation, die weder RANTES noch HIV-gp120 binden kann [181]. FDA-Zulassung 2007 für therapieerfahrene Patienten mit CCR5-tropem HIV-1 (Tropismus-Test erforderlich: Trofile™-Assay oder genotypische Vorhersage). Maraviroc hemmt ausschließlich RANTES-M-induzierte CCR5-Aktivierung; auf oligomere RANTES-Formen hat es keinen Effekt (da Oligomere ohnehin nicht binden).

CCR5 in der Immunonkologie: Jenseits von HIV zeigt CCR5-Blockade vielversprechende Ergebnisse in der Onkologie [141,182,183]: (1) Kolorektalkarzinom: Maraviroc reduziert Lebermetastasen in Mausmodellen durch Blockade der CCR5-vermittelten Tumorzell-Migration [141]. (2) Mammakarzinom: CCR5⁺ Tumorzellen zeigen erhöhte Metastasierungstendenz; CCR5-Blockade reduziert Knochenmetastasen [182]. (3) Pankreaskarzinom: RANTES/CCR5-Achse rekrutiert immunsuppressive Tregs in das Tumormikromilieu [183]. Klinische Phase-I/II-Studien laufen für Maraviroc in Kombination mit Checkpoint-Inhibitoren. Die immunonkologische RANTES-Wirkung zeigt ein biphasisches Muster: Niedrig-physiologische Konzentrationen aktivieren Immunüberwachung (protektiv), hohe tumorassoziierte Konzentrationen begünstigen Treg-Re-

krutierung und pH-bedingte Oligomerisierung (immunsuppressiv) – eine Überlagerung von hormetischer Dosis-Wirkung und Oligomer-Dichotomie, die in Teil 2 [247] vertieft wird.

2.9 Non-kanonische RANTES-Rezeptoren

Neben den klassischen CCR1/3/5-Rezeptoren interagiert RANTES mit mehreren atypischen Rezeptoren:

ACKR1 (DARC, Duffy-Antigen-Rezeptor): ACKR1 bindet RANTES mit hoher Affinität ($K_d \sim 5$ nM), vermittelt jedoch keine G-Protein-Signalisierung [184,185]. ACKR1 fungiert als „Scavenger-Rezeptor“: Er internalisiert Chemokine ohne Signaltransduktion und reguliert dadurch die extrazelluläre Chemokin-Konzentration. Auf Erythrozyten dient ACKR1 als Chemokin-Puffer des Blutes; auf venulären Endothelzellen vermittelt er die Transzytose von Chemokinen von der abluminalen zur luminalen Seite [186]. Die DARC-Negativität (Duffy-negative Phänotyp, häufig bei Westafrikanern) ist mit erhöhten Plasma-RANTES-Werten und veränderter Leukozyten-Rekrutierung assoziiert [187].

GPR75: Ignatov et al. (2006) identifizierten GPR75 als RANTES-Rezeptor auf Neuronen [188]. GPR75 vermittelt neuroprotektive Effekte: RANTES-GPR75-Bindung aktiviert $G_{\alpha q} \rightarrow PLC\beta \rightarrow PKC \rightarrow$ Akt-Überlebensweg. Dedoni et al. (2018) bestätigten unabhängig, dass CCL5 über GPR75 ERK1/2- und Akt-Phosphorylierung in SH-SY5Y-Neuroblastomzellen induziert [188]. Dieser Signalweg schützt hippokampale Neuronen vor Amyloid- β -Toxizität, was die positive Rolle von RANTES bei Alzheimer-Demenz suggeriert. GPR75 bindet spezifisch RANTES-M; die Affinität für Oligomere ist nicht untersucht. Anmerkung: Die Rolle von CCL5 als GPR75-Agonist versus negativer Regulator wird kontrovers diskutiert (Pascale et al. 2021 identifizierten CCL5 als negativen Modulator der 20-HETE/GPR75-Achse); die neuroprotektive Funktion über PI3K/Akt ist jedoch durch mehrere unabhängige Gruppen gestützt.

ACKR2 (D6): Bindet RANTES und andere inflammatorische CC-Chemokine, internalisiert und degradiert sie ohne Signaltransduktion [189]. Exprimiert auf lymphatischen Endothelzellen, Synzytiotrophoblasten und einigen Leukozytenpopulationen. ACKR2 ist ein „Entzündungs-Auflöser“: Seine Deletion in Mäusen führt zu unkontrollierter kutaner und pleuraler Inflammation [190].

2.10 Rezeptor-Desensibilisierung, Internalisierung und Recycling

Die RANTES-Rezeptor-Dynamik ist für die therapeutische Translation zentral:

Homologe Desensibilisierung: Nach RANTES-Bindung an CCR5 phosphorylieren GRK2 und GRK3 die C-terminale Domäne des Rezeptors an Ser/Thr-Resten [18,191]. Dies rekrutiert β -Arrestin-1/2, das den Rezeptor von G-Proteinen entkoppelt (Signaltermination) und die Clathrin-abhängige Endozytose initiiert. Die Desensibilisierung durch RANTES-M ist vollständig innerhalb von 5–10 Minuten; RANTES-D induziert nur partielle Desensibilisierung (~40%) [19].

Heterologe Desensibilisierung: CCR5-Aktivierung desensibilisiert auch benachbarte Rezeptoren (CCR1, CCR2, CXCR4) durch PKC-vermittelte Phosphorylierung [192]. Dies erklärt die sequenzielle Chemokin-Hierarchie bei der Leukozyten-Rekrutierung: Frühe CCR5-Signale desensibilisieren CCR1, was den Übergang von Arrest (CCR1-abhängig) zu Transmigration (CCR5-abhängig) steuert.

Internalisierung und Recycling: Internalisierter CCR5 wird entweder recycelt (zurück zur Zelloberfläche, $t_{1/2}$ ~30 min) oder lysosomal degradiert [19,193]. RANTES induziert eine Mischung aus Recycling (~60%) und Degradation (~40%); Met-RANTES und AOP-RANTES induzieren nahezu vollständige Degradation (>80%), was die langfristige CCR5-Downregulation und HIV-Blockade erklärt [21,35].

RANTES-Form-abhängige Rezeptordynamik: Monomeres RANTES induziert schnelle Internalisierung ($t_{1/2}$ <5 min) mit partieller Degradation. Dimeres RANTES induziert langsamere Internalisierung ($t_{1/2}$ ~15 min) mit bevorzugtem Recycling. Oligomeres RANTES induziert keine messbare Internalisierung – konsistent mit der fehlenden Rezeptorbindung [19,20].

Biased Agonism: Signalweg-Selektivität als zusätzliche Heterogenitätsdimension

Über die Desensibilisierung hinaus zeigt RANTES ein Phänomen, das die funktionelle Heterogenität nochmals erweitert: Biased Agonism – die Fähigkeit verschiedener RANTES-Varianten, am selben Rezeptor unterschiedliche Signaltransduktionswege zu bevorzugen [21,262]. GPCR-Liganden stabilisieren spezifische Rezeptorkonformationen, die distinkte intrazelluläre Kaskaden aktivieren. AOP-RANTES (Aminooxypentane-modifiziert) induziert CCR5-Internalisierung in mononukleären Zellen, bewirkt jedoch keine Che-

motaxis-Induktion in Monozyten trotz Rezeptorbindung [21]. Der Mechanismus: AOP-RANTES stabilisiert eine Rezeptorkonformation, die β -Arrestin-Rekrutierung fördert, aber G α i-Aktivierung unterdrückt – ein klassischer β -Arrestin-Bias [262].

5P14-RANTES induziert CCR5-Internalisierung ohne G-Protein-vermittelte Signaltransduktion und fungiert als effektiver HIV-1-Inhibitor ohne inflammatorische Nebenwirkungen [262]. Met-RANTES funktioniert als kompetitiver Antagonist an CCR1 und CCR5 und reduziert T-Zell-Proliferation in Mixed-Lymphocyte-Reactions um 40–60% [21,35].

Entscheidend ist, dass auch post-translationale Modifikationen natürliche „biased agonists“ generieren: Voll-glykosyliertes CCL5 könnte β -Arrestin-Signaling bevorzugen; N-terminal prozessiertes CCL5 (RANTES-P3, AS 3–68) wirkt als partieller Agonist mit verschobenem Rezeptorprofil (§3.5); und oligomeres CCL5 bevorzugt CCR1 über CCR5 [20,65,262]. Die Implikation für die Kernthese dieser Arbeit: Selbst innerhalb der monomeren RANTES-Formen variiert nicht nur die Rezeptoraffinität, sondern auch der bevorzugte Signaltransduktionsweg. Die Annahme, dass „RANTES“ eine funktionell uniforme Entität ist, ignoriert sowohl die Quartärstruktur-Heterogenität (Kapitel 3) als auch den Signalweg-Bias – eine doppelte Dimension funktioneller Diversität, die Standard-ELISA weder erfasst noch abbildet.

2.11 RANTES-Interaktion mit dem Komplementsystem

Eine wenig beachtete RANTES-Funktion ist die Interaktion mit dem Komplementsystem. Complement-Anaphylatoxine (C3a, C5a) und Chemokine regulieren sich gegenseitig [194]:

C5a-Rezeptor (C5aR1)-Aktivierung auf Makrophagen induziert RANTES-Transkription über NF- κ B [195]. Umgekehrt moduliert RANTES die C3-Expression in hepatischen Stellarzellen [196]. In der rheumatoiden Arthritis bildet die C5a-RANTES-Achse eine Amplifikationsschleife: C5a $\rightarrow$ RANTES-Produktion $\rightarrow$ Monozyten-Rekrutierung $\rightarrow$ weitere Komplementaktivierung $\rightarrow$ mehr C5a.

Die Komplement-Chemokin-Interaktion ist relevant für die NICO/FDOJ-Debatte: BMAT zeigt ein immunologisch distinkteres Profil als peripheres Fettgewebe mit veränderter Komplement- und Chemokin-Expression [260], was die lokale RANTES-Regulation verändert und zur Oligomer-Akkumulation beitragen

könnte.

3. SYSTEMATISCHE KLASSIFIKATION DER RANTES-FORMEN

Die bisherige Forschung behandelt RANTES als singuläre Entität. Basierend auf der systematischen Analyse der verfügbaren Literatur definieren wir erstmals eine umfassende Klassifikation, die alle bekannten molekularen Formen, ihre physikochemischen Eigenschaften und ihre biologische Funktion berücksichtigt.

3.1 Kategorie M: Monomere (7.851 Da)

Monomeres RANTES ist die biologisch aktive Grundform. Drei funktionelle Subtypen werden definiert, basierend auf ihrer primären Rezeptorselektivität unter physiologischen Bedingungen:

RANTES-M1/3/5 (Natives Monomer): Das ungeprozessierte, unmodifizierte Monomer besitzt intrinsische Affinität für alle drei Rezeptoren: CCR1 (Kd 1–5 nM), CCR3 (Kd 5–20 nM), CCR5 (Kd 1–10 nM) [7,8,14]. In den meisten physiologischen Kontexten aktiviert natives RANTES-M alle drei Rezeptoren simultan, wobei die Gewebeverteilung der Rezeptoren die resultierende Funktion bestimmt.

RANTES-M1 (CCR1-selektiv): Durch N-terminale Prozessierung (insbesondere P3-68 nach DPP4-Spaltung) oder Konformationsänderung im sauren Milieu kann die CCR1-Selektivität erhöht werden [65,66]. M1 dominiert in Kontexten mit hoher CCR1-Expression: rheumatoide Synovialis, Neutrophilen-Rekrutierung, Monozyten-Arrest auf Endothel. Die CCR1-vermittelte Funktion erfordert nach Proudfoot et al. (2003) interessanterweise die Oligomerisierung für den Endothel-Arrest, ist aber monomer-abhängig für die Transmigration [20] – ein scheinbarer Widerspruch, der sich durch temporäre Dimerisierung am GAG-Interface erklären lässt.

RANTES-M3 (CCR3-selektiv): In Kontexten hoher Eosinophilen-Präsenz und Th2-Polarisierung rekrutiert

RANTES-M über CCR3 primär Eosinophile und Basophile [14,16]. Dies ist der dominante Modus bei akutem Asthma, allergischer Rhinitis und parasitären Infektionen. Die CCR3-selektive Chemotaxis zeigt eine EC_{50} von 1–5 nM [67].

RANTES-M5 (CCR5-selektiv): Die CCR5-selektive Aktivierung dominiert in Kontexten mit hoher Th1-Polarisierung: antivirale Immunantwort, HIV-Tropismus-Blockade, T-Zell-Aktivierung. CCR5 ist der pharmakologisch am besten charakterisierte RANTES-Rezeptor aufgrund der HIV-Forschung [9–13]. RANTES-M5 induziert über CCR5 vollständige G-Protein-Aktivierung, Calcium-Mobilisierung und β -Arrestin-Rekrutierung [17,18].

Quantitative Aktivitätsparameter der Monomere:

- Chemotaxis-Induktion: EC_{50} 1–5 nM (alle Rezeptoren)
- Calcium-Mobilisierung: EC_{50} 0,5–5 nM
- β -Arrestin-Rekrutierung: EC_{50} 2–20 nM
- Internalisierungs-Rate: $t_{1/2}$ 5–10 min (GRK2/3-abhängig)
- Renale Clearance: $t_{1/2}$ 15–30 min (freie Filtration bei 7,8 kDa)

3.2 Kategorie D: Dimere (15.702 Da)

Dimere sind thermodynamische Übergangsformen im Oligomerisierungsequilibrium [6,44]. Die Dimerisierung erfolgt über das antiparallele β -Faltblatt-Interface mit pH-abhängiger Gleichgewichtskonstante: $K_d \approx 35 \mu M$ (pH 3,7) bis $\approx 3 \mu M$ (pH 6,0), was bedeutet, dass bei physiologischem pH (7,4) die Dimerisierung stark begünstigt ist [6,89].

Biologische Aktivität: Dimere zeigen 10–20% der monomeren Chemotaxis-Aktivität [20,68]. Die reduzierte Aktivität erklärt sich durch partielle sterische Blockade der N-terminalen Rezeptor-Bindungsdomäne: Im Dimer assoziieren die N-Termini antiparallel, wodurch der Zugang zur CCR-Bindungstasche eingeschränkt, aber nicht vollständig blockiert wird [33].

Dimer-spezifische Funktionen: Dimere können GAGs mit höherer Avidität binden als Monomere (zwei GAG-

Bindungsdomänen pro Komplex) [37,46]. Dies ermöglicht eine „Brückenfunktion“ zwischen Chemokin und Extrazellulärmatrix, die für die haptotaktische Gradientenbildung auf Endothelzellen relevant ist.

Reversibilität: Die Monomer-Dimer-Transition ist unter physiologischen Bedingungen vollständig reversibel [6,44]. Verdünnung führt zur Dissoziation (Massenwirkungsgesetz), was eine konzentrationsabhängige Regulation der biologischen Aktivität ermöglicht.

Barriere-Passage: Mit 15,7 kDa zeigen Dimere eingeschränkte Passage durch tight junctions und nur partielle glomeruläre Filtration ($t_{1/2}$ 2–4 h versus 15–30 min für Monomere) [69].

3.3 Kategorie O: Oligomere (>31 kDa) – Die inaktiven Formen

Die Kategorie O umfasst alle höheren Oligomere, die biologisch inert sind. Vier Subkategorien werden definiert:

RANTES-O-T (Tetramer, 31.404 Da): Zwei Dimere assoziieren über C-terminale α -Helix-Kontakte [39,42]. Der hydrodynamische Radius (~4 nm) beginnt die sterische Interferenz mit CCR-Bindung: Die Chemotaxis-Aktivität ist auf <5% der monomeren Aktivität reduziert [20,68]. Tetramere zeigen keine glomeruläre Filtration und keine tight-junction-Passage.

RANTES-O-H (Hexamer, 47.106 Da): Assoziation von drei Dimeren oder eines Tetramers mit einem Dimer. Kristallographisch weniger gut charakterisiert als Tetramere. Der hydrodynamische Radius (~5 nm) schließt den Zugang zur CCR-Bindungstasche (Tiefe ~1,5 nm, Zugangsöffnung ~2 nm) weitgehend aus [70]. Chemotaxis: nicht nachweisbar.

RANTES-O-Oct (Oktamer, 62.808 Da): Der hydrodynamische Radius (>6 nm) übersteigt den Zugangsradius der CCR-Bindungstasche um das Dreifache [70,71]. Oktamere und höhere Oligomere sind vollständig rezeptorinaktiv für die Chemotaxis-Induktion – die sterische Exklusion ist bei dieser Größe vollständig. Dies ist die biologisch bedeutsamste Grenze.

RANTES-O-F (Filamente, >200 kDa): In Anwesenheit von GAGs und bei hoher Proteinkonzentration bil-

den sich filamentöse Strukturen, die >200 kDa erreichen können [44,46]. Filamente wurden insbesondere in vitro in Anwesenheit von Heparin beobachtet, sind aber auch in GAG-reichen Geweben (Knorpel, Knochenmark) zu erwarten.

Kernaussage der Oligomer-Inaktivität: Die sterische Exklusion der Oligomere von der CCR-Bindungstasche ist keine graduelle Abschwächung, sondern eine effektive funktionelle Dichotomie, die ab dem Oktamer-Stadium vollständig ist. Tetramere zeigen <5% Residualaktivität; Oktamere und höhere Oligomere sind rezeptorinaktiv. Ein 100-facher Potenzabfall (EC_{50} -Shift) kombiniert mit einem 10-fachen Effikazverlust (E_{max} -Reduktion) bedeutet, dass Oligomere vernachlässigbar zur biologischen Chemotaxis-Funktion beitragen [20,68]. Oligomere erfüllen jedoch eine strukturelle Funktion als haptotaktische Plattformen (vgl. 1.3, Proudfoot-Paradoxon). Selbst bei massiver Oligomer-Akkumulation (wie in NICO/FDOJ) resultiert keine proportionale biologische Aktivität in Form von Chemotaxis oder Rezeptor-vermittelter Signaltransduktion.

3.4 Kategorie G: GAG-gebundene Formen

RANTES interagiert mit verschiedenen Glykosaminoglykanen (GAGs) der Extrazellulärmatrix [37,46,72]:

RANTES-G-HS (Heparansulfat-gebunden): Die quantitativ dominante GAG-gebundene Form auf Endothelzellen. Heparansulfat-Proteoglykane (HSPGs wie Syndecan-1/4 und Glypican-1) immobilisieren RANTES auf der luminalen Endotheloberfläche und bilden haptotaktische Gradienten [50,73]. K_d für RANTES-Heparin-Interaktion: 0,1–1 μ M [46].

RANTES-G-CS (Chondroitinsulfat-gebunden): Dominiert in Knorpel und Knochenmarkmatrix. Die Affinität ist geringer als für Heparin (K_d 1–10 μ M) [74].

RANTES-G-DS (Dermatansulfat-gebunden): Relevant in Haut und Bindegewebe. Dermatansulfat-gebundenes RANTES zeigt veränderte Oligomerisierungskinetik [75].

Die GAG-Bindung hat eine duale Funktion: (1) Immobilisierung für Haptotaxis (biologisch aktive Funktion) und (2) Katalyse der Oligomerisierung (inaktivierende Funktion) [46]. Dyer et al. zeigten 2016, dass

GAGs die Oligomerisierungsrate 5–50-fach beschleunigen [30] – ein Mechanismus, der die Oligomer-Akkumulation in GAG-reichen Geweben (Knochenmark, Knorpel, Basalmembranen) erklärt.

3.5 Kategorie P: Prozessierte Formen

N-terminale Prozessierung durch verschiedene Proteasen generiert RANTES-Varianten mit veränderten biologischen Eigenschaften [76–78]:

RANTES-P3-68 (DPP4-prozessiert): Dipeptidylpeptidase IV (DPP4/CD26) spaltet das N-terminale Di-peptid Ser-Pro ab. P3-68 zeigt verstärkte CCR1/CCR3-Aktivierung, aber reduzierte CCR5-Aktivität [65,66]. DPP4 ist auf aktivierten T-Zellen und Endothelzellen exprimiert und repräsentiert die physiologisch relevanteste Prozessierung. In BMAT und FDOJ ist DPP4 auf Adipozyten hochreguliert, was die lokale Prozessierung von RANTES modulieren könnte (Teil 2).

RANTES-P4-68 (Cathepsin-G-prozessiert): Cathepsin G (aus Neutrophilen-Granula) spaltet die ersten drei AS ab. P4-68 zeigt deutlich erhöhten CCR1-Agonismus und verstärkte Monozyten-Chemotaxis [77].

RANTES-P5-68 (Aminopeptidase-prozessiert): Verschiedene Aminopeptidasen können sequentiell die N-terminalen AS abspalten. P5-68 und kürzere Formen verlieren progressiv die Rezeptor-Agonist-Aktivität und können als Partial-Antagonisten wirken [78].

3.6 Kategorie Mod: Modifizierte Formen

Post-translationale Modifikationen verändern die RANTES-Funktion ohne Änderung der Primärsequenz:

RANTES-Mod-Cit (Citruilliniert): Peptidylarginin-Deiminasen (PAD2, PAD4) konvertieren Arginine in Citrulline. Da Arg44 und Arg47 Teil der GAG-Bindungsdomäne sind, reduziert Citruillinierung die GAG-Affinität drastisch [79,80]. Dies löst GAG-gebundenes RANTES von der Extrazellulärmatrix und mobilisiert es als freie, monomer-dominante Form. Citruillinierung ist bei rheumatoider Arthritis und Parodontitis hochreguliert.

RANTES-Mod-NO (Nitrosyliert): S-Nitrosylierung von Cys10 oder Cys11 durch reaktive Stickstoff-Spezies stört die Disulfidbrückenbildung und reduziert die Chemotaxis-Aktivität um 40–70% [81]. Nitrosylierung ist in inflammatorischen Mikromilieus mit hoher iNOS-Expression relevant.

RANTES-Mod-Glyc (O-glykosyliert): O-Glykosylierung der Serin/Threonin-Reste im N-Terminus modifiziert die Rezeptorinteraktion. Die funktionellen Konsequenzen sind schlecht charakterisiert, aber potentiell relevant für die gewebespezifische Funktion [82].

3.7 Übersichtstabelle der systematischen Klassifikation

Kategorie	Bezeichnung	MW (kDa)	CCR1/3/5-Aktivität	Chemotaxis	Clearance	ELISA-Signal	Hauptvorkommen
M1/3/5	Natives Monomer [6,20]	7,8	+++ [20,23]	EC ₅₀ 1–5 nM [23]	Renal, t _{1/2} 15–30 min	1 Epitop/Molekül	Blut (pH 7,4), ZNS
M1	CCR1-selektiv [23]	7,8	CCR1 +++	Monozyten ++	Renal	1 Epitop	RA Synovialis
M3	CCR3-selektiv [23]	7,8	CCR3 +++	Eosinophile +++	Renal	1 Epitop	Akutes Asthma
M5	CCR5-selektiv [23]	7,8	CCR5 +++	T-Zellen +++	Renal	1 Epitop	HIV, Th1-Antwort
D	Dimer [6,21]	15,7	10–20% [21]	Reduziert	Partiell renal, t _{1/2} 2–4 h	2 Epitop	Übergangsform
O-T	Tetramer [39]	31,4	<5% [20,39]	Minimal	Lokal, kein renal	4 Epitope	Moderate Azidose
O-H	Hexamer [39]	47,1	Nicht nachweisbar [20]	Keine	Lokal	6 Epitope	GAG-reiche Gewebe [46]
O-Oct	Oktamer [39]	62,8	Null [20,39]	Null	Vollständig lokal	8 Epitope	Tumor, BMAT
O-F	Filament [279]	>200	Null [279]	Null	Vollständig lokal	Vielfach	c

G-HS	Heparansulfat-geb. [46]	Variabel	Haptotaxis [40]	Immobilisiert	Matrix-gebunden	Variabel	Endothel [46]
G-CS	Chondroitinsulfat-geb. [46]	Variabel	Reduziert	Immobilisiert	Matrix-gebunden	Variabel	Knochenmark
G-DS	Dermatansulfat-geb. [46]	Variabel	Reduziert	Immobilisiert	Matrix-gebunden	Variabel	Haut, Bindegewebe
P3-68	DPP4-prozessiert [65]	7,6	CCR1/3 ↑ , CCR5 ↓ [65]	Verändert	Renal	1 Epitop	Aktivierte T-Zellen
P4-68	CathG-prozessiert [77]	7,5	CCR1 ↑ ↑ [77]	Monozyten ↑	Renal	1 Epitop	Neutrophile Infiltrate
Mod-Cit	Citrulliniert [79]	7,8	GAG-Affinität ↓ ↓ [79]	Mobilisiert	Renal (freigesetzt)	1 Epitop	RA, Parodontitis
Mod-NO	Nitrosyliert [81]	7,8	Verändert [81]	Reduziert	Renal	1 Epitop	Sepsis, oxidativer Stress

Tabelle 1: Systematische Klassifikation der RANTES/CCL5-Formen mit funktionellen Parametern.

4. DIE OLIGOMERISIERUNGS-KASKADE: PH ALS MASTER-REGULATOR

4.1 pH-abhängige Oligomerisierung

Der pH-Wert ist der dominante Regulator des RANTES-Oligomerisierungsequilibriums [39,47,83]. Gaertner et al. (2008) zeigten in der für dieses Feld zentralen Arbeit, dass die Oligomerisierung streng pH-abhängig verläuft:

- pH 7,4 (physiologisch, Blut): >85% Monomere, <10% Dimere, <5% höhere Oligomere. Volle biologische Aktivität [39,40].

- pH 7,0–7,2 (milde Azidose): ~60% Monomere, ~25% Dimere, ~15% Tetramere. Biologische Aktivität um ~40% reduziert.
- pH 6,5–7,0 (moderate Azidose, entzündetes Gewebe): ~30% Monomere, ~30% Dimere, ~40% Tetramere/Oligomere. Biologische Aktivität um ~70% reduziert.
- pH 6,0–6,5 (Tumormikromilieu): <10% Monomere, <10% Dimere, >80% Oligomere (Oktamere und höher). Funktionell inert [39,83].
- pH <6,0 (massive Azidose, Nekrose): >95% Oligomere, darunter filamentöse Strukturen. Biologische Aktivität: <1% der Monomer-Aktivität.

Mechanismus: Die pH-Abhängigkeit erklärt sich durch die Protonierung der Histidin-Reste (His23, His31) bei saurem pH [84]. Die Protonierung verändert die Oberflächenladung des Proteins und begünstigt die elektrostatische Assoziation zwischen Monomeren und Dimeren. Zusätzlich stabilisiert saurer pH die hydrophoben Kontakte im Tetramerisierungsinterface.

4.2 Ionenstärke

Erhöhte Ionenstärke (NaCl >250 mM) reduziert die elektrostatische Repulsion zwischen Monomeren und fördert die Oligomerisierung [39,85]. Physiologische Ionenstärke (150 mM NaCl) favorisiert das Monomer bei physiologischem pH, während pathologisch erhöhte Ionenstärke (wie in Ödemen oder Abszessen) die Oligomerisierung begünstigt.

4.3 Temperatur

Die Oligomerisierung ist endotherm: Erhöhte Temperatur fördert die Assoziation [39,86]. Bei 37°C (physiologisch) ist das Gleichgewicht etwas weiter in Richtung Oligomere verschoben als bei 25°C (in vitro Standard). Dies bedeutet, dass in vitro Messungen bei Raumtemperatur den Monomeranteil systematisch überschätzen.

4.4 Proteinkonzentration

Das Massenwirkungsgesetz diktiert eine konzentrationsabhängige Oligomerisierung [6,44]:

- <100 nM: Überwiegend Monomere (>90%)
- 100 nM – 1 µM: Erheblicher Dimeranteil (20–40%)
- 1–10 µM: Tetramere dominieren (40–60%)
- >10 µM: Höhere Oligomere dominieren (>70%)

In NICO/FDOJ wurden RANTES-Konzentrationen bis 1.750 ng/ml (~225 nM, bezogen auf Monomer-MW) gemessen [B13]. Bei dieser Konzentration wäre bereits ein substanzieller Oligomeranteil zu erwarten – selbst ohne zusätzliche Faktoren wie saurem pH oder GAGs.

4.5 GAG-katalysierte Oligomerisierung

Glykosaminoglykane beschleunigen die Oligomerisierung dramatisch [30,46,72]:

Heparin: Beschleunigt die Oligomerisierung 50-fach bei äquimolaren Konzentrationen. Der Mechanismus involviert die simultane Bindung multipler RANTES-Monomere an eine Heparinkette, die als „Template“ für die Oligomerisation dient [46]. Heparin-Oktasaccharide sind das Minimum für effektive Katalyse [87].

Heparansulfat: 20–30-fache Beschleunigung. Als Hauptkomponente der Endothel-Glykokalyx und der Basalmembran ist Heparansulfat der physiologisch relevanteste GAG-Katalysator [73,88].

Chondroitinsulfat: 5–10-fache Beschleunigung. Dominiert in Knorpelmatrix und Knochenmark-Stroma [74].

Klinische Relevanz: GAG-reiche Gewebe (Knochenmark, Knorpel, Basalmembranen, Tumorstroma) sind „Oligomerisierungs-Hotspots“, die RANTES-O akkumulieren. Dies erklärt die paradoxen Befunde in BMAT und Tumorgewebe: hohe Gesamt-RANTES-Werte bei geringer biologischer Aktivität.

4.6 Reversibilität der Oligomerisierung

Die Reversibilität ist stufenabhängig [39,40,89]:

Monomer → Dimer: Vollständig reversibel unter physiologischen Bedingungen. Verdünnung oder pH-Normalisierung führt zur schnellen Dissoziation ($t_{1/2} < 1$ min).

Dimer → Tetramer: Partiell reversibel. pH-Normalisierung löst ~60% der Tetramere innerhalb von 30 min auf.

Tetramer → Oktamer: Schwer reversibel. Weniger als 20% Dissoziation nach pH-Normalisierung innerhalb von 24 h.

Oktamer → Filamente: Praktisch irreversibel unter physiologischen Bedingungen. Filamentöse Strukturen, einmal gebildet, persistieren auch nach Normalisierung des Milieus.

Implikation: Die Irreversibilität höherer Oligomere bedeutet, dass chronische Azidose (wie im Tumormikromilieu oder bei chronischen Entzündungen) zu einer progressiven, nicht-revertierbaren Oligomer-Akkumulation führt – ein „Ratchet-Mechanismus“, der die Pathologie perpetuiert.

4.7 Die Oligomerisierungskaskade als biologisches Regulationsprinzip

Die pH-abhängige Oligomerisierung ist kein Artefakt, sondern ein elegantes biologisches Regulationsprinzip [83,90]:

In gesundem Gewebe (pH 7,4) liegt RANTES überwiegend monomer vor → volle biologische Aktivität → effektive Immunüberwachung.

Bei akuter Entzündung fällt der lokale pH auf 6,5–7,0 → partielle Oligomerisierung → automatische Dämpfung der RANTES-Aktivität → negativer Feedback-Mechanismus → Entzündungsresolution.

Bei chronischer Azidose (pH <6,5) dominieren Oligomere → RANTES ist funktionell inaktiv → keine Immunzell-Rekrutierung → Immunevasion (im Tumorkontext) oder fehlende Immunüberwachung.

Dieses System repräsentiert einen intrinsischen „Thermostat“ der Immunantwort: RANTES reguliert sich

selbst durch pH-abhängige Inaktivierung. Die Parallelen zum Konzept der Hormesis – biphasische Dosis-Wirkungsbeziehungen, bei denen niedrige Dosen stimulierend und hohe Dosen hemmend wirken [245] – sind evident: Niedrige RANTES-Konzentrationen (Monomer-dominant) aktivieren die Immunantwort, hohe Konzentrationen (Oligomer-dominant) dämpfen sie. Ob dies primär protektiv (Verhinderung von Hyperinflammation) oder pathologisch (Ermöglichung von Immunevasion) ist, hängt vom Kontext ab – das zentrale Thema der Oligomer-Dichotomie (Kapitel 7).

5. TRANSPORT UND BARRIERE-PASSAGE

5.1 Das Molekulargewicht bestimmt die Gewebepassage

Die Fähigkeit einer RANTES-Form, Gewebepbarrieren zu passieren, wird primär durch ihr Molekulargewicht und ihren hydrodynamischen Radius bestimmt [91]:

Glomeruläre Filtration: Die glomeruläre Basalmembran hat eine effektive Porengrenze von ~70 kDa [92]. Monomere (7,8 kDa) werden frei filtriert → renale Elimination ($t_{1/2}$ 15–30 min). Dimere (15,7 kDa) werden partiell filtriert ($t_{1/2}$ 2–4 h). Tetramere und höhere Oligomere werden nicht filtriert und verbleiben in der systemischen Zirkulation oder am Produktionsort.

Endothelbarrieren: Interzelluläre Tight Junctions haben effektive Porengrößen von 4–8 nm in nicht-fenestriertem Endothel [93]. Monomere (hydrodynamischer Radius ~2 nm) passieren; Dimere (~3 nm) zeigen reduzierte Passage; Tetramere (~4 nm) und höhere Oligomere sind ausgeschlossen.

Blut-Hirn-Schranke (BHS): Die BHS hat die restriktivste Porengröße aller Endothelbarrieren (~1,5 nm für parazellulären Transport) [94]. Nur Monomere können die BHS in geringem Umfang passieren, was die niedrigen RANTES-Konzentrationen im ZNS erklärt (<5 nM versus 5–50 nM im Plasma).

Basalmembranen: Die Porosität der Basalmembran (~8 nm) erlaubt Monomer- und Dimer-Passage, aber

nicht die Passage von Tetrameren oder höheren Oligomeren [95].

5.2 Kompartimentierung als Konsequenz

Die größenabhängige Barriere-Passage führt zu einer natürlichen Kompartimentierung:

Systemisch verfügbar: Monomere und (partiell) Dimere. Diese Formen können über das Blut transportiert werden, Endothelbarrieren passieren und in Zielgewebe einwandern.

Lokal retiniert: Tetramere und höhere Oligomere verbleiben am Produktionsort. Sie können weder Endothelbarrieren passieren noch renal eliminiert werden. Dies bedeutet: Oligomere akkumulieren.

Implikation für die Diagnostik: Plasma-RANTES reflektiert primär monomeres (aktives) RANTES, da Oligomere nicht ins Blut gelangen. Gewebe-RANTES (aus Biopsien oder Operationsmaterial) kann oligomer-dominiert sein. Die zwei Messungen sind nicht vergleichbar – wieder das „Äpfel-mit-Birnen“-Problem.

5.3 RANTES-Diskordanz zwischen Gewebe und Plasma

Hohe RANTES-Konzentrationen in Gewebelysaten korrelieren oft nicht mit Plasmaspiegel [20–24,96]. Die Erklärung ist nun klar: Gewebe-RANTES ist primär oligomer (kann nicht ins Plasma gelangen), während Plasma-RANTES primär monomer ist (aus anderen Quellen).

Therapeutische Target-Zugänglichkeit: Systemische Therapeutika (oral, intravenös) erreichen nur systemisch verfügbares RANTES (Monomere). Gewebe-sequestrierte Oligomere sind für systemische Therapien unerreichbar. Dies erfordert entweder lokale Applikation oder Strategien zur Oligomer-Mobilisierung.

5.4 RANTES-Abbau und antiinflammatorische Zwischenmetabolite

Ein bislang unterbelichteter Aspekt der RANTES-Biologie betrifft den Abbau oligomerer Formen und die Entstehung antiinflammatorischer Zwischenprodukte. Die Degradation von RANTES ist kein einfacher Katabolismus, sondern generiert funktionell aktive Metabolite mit eigenständiger biologischer Bedeutung.

Proteolytische Inaktivierung und Antagonisten-Bildung: Die sequenzielle N-terminale Prozessierung durch Aminopeptidasen erzeugt zunehmend trunkierte RANTES-Varianten (P5-68 und kürzer), die progressive Rezeptor-Agonist-Aktivität verlieren und als Partial-Antagonisten wirken [78]. Diese trunkierten Formen kompetieren mit intaktem RANTES-M um CCR-Bindungsstellen, ohne vollständige Signaltransduktion auszulösen – ein endogener antiinflammatorischer Mechanismus. Die DPP4-prozessierte Form P3-68 verschiebt die Rezeptorselektivität von CCR5 (proinflammatorisch, Th1) zu CCR3 (eosinophil), was in bestimmten Kontexten die T-Zell-vermittelte Inflammation reduziert [65,66].

ACKR-vermittelte Scavenger-Degradation: Die atypischen Chemokinrezeptoren ACKR2 (D6) und ACKR1 (DARC) internalisieren RANTES ohne Signaltransduktion und leiten es der lysosomalen Degradation zu [189,190]. ACKR2 auf lymphatischen Endothelzellen fungiert als dedizierter „Entzündungsauflöser“: Seine genetische Deletion in Mäusen führt zu unkontrollierter Inflammation [190]. Dieser Scavenger-Mechanismus betrifft primär monomeres RANTES – Oligomere sind aufgrund ihrer Größe vom ACKR-Zugang weitgehend ausgeschlossen.

Oligomer-Persistenz durch GAG-Protektion: GAG-gebundene Oligomere sind vor proteolytischem Abbau geschützt [46,72]. Die GAG-Interaktion maskiert proteolytische Schnittstellen und verlängert die Halbwertszeit oligomerer Formen erheblich. Dies erklärt die Oligomer-Akkumulation in GAG-reichen Geweben (Knochenmark, Knorpel, Basalmembranen) und hat eine paradoxe Konsequenz: Die Oligomere persistieren, werden aber nicht in potenziell proinflammatorische Monomere zurückgespalten. Die Akkumulation ist somit ein Endzustand, keine Reserve.

Antiinflammatorische Signalwege durch CCL5: Aktuelle Befunde zeigen, dass CCL3, CCL4 und CCL5 die ATP-abhängige IL-1 β -Freisetzung aus Monozyten dosisabhängig hemmen – über einen CCR1/iPLA2/nAChR-vermittelten Signalweg [254]. Dieser Mechanismus verhindert die systemische Inflammation während der Leukozyten-Rekrutierung: Chemokine priorisieren die Chemotaxis über die Zytokin-Freisetzung und vermeiden so eine systemische Inflammation (SIRS-Prävention). Zudem sind CCL5-Transkripte in Resolutions-Makrophagen (M2-ähnlich) angereichert, was eine aktive Rolle von RANTES in der Entzündungsauflösung suggeriert [255].

Der RANTES-Degradationszyklus als Regulationsprinzip: Zusammengenommen ergibt sich ein Kreislauf: (1) Aktives RANTES-M rekrutiert Immunzellen, (2) lokale Azidose oligomerisiert RANTES → automatische Dämpfung, (3) proteolytische Prozessierung erzeugt Partial-Antagonisten → aktive Gegenregulation, (4) ACKR-Scavenging entfernt restliches Monomer → Signaltermination, (5) GAG-gebundene Oligomere persistieren als inerte Depots. Dieser Zyklus integriert die Oligomerisierung (Kapitel 4), die Prozessierung (Kapitel 3.5) und die Scavenger-Rezeptoren (Kapitel 2.9) zu einem kohärenten antiinflammatorischen Regulationsprinzip – das in der bisherigen Literatur nirgends als Gesamtsystem beschrieben wurde.

6. GEWEBESPEZIFISCHE RANTES-PROFILE

6.1 Zentrales Nervensystem

Das ZNS zeigt die niedrigsten RANTES-Konzentrationen aller Gewebe (<5 nM im Liquor, <1 nM im Parenchym) [63,64,97]. Die restriktive BHS-Passage erklärt die niedrige Konzentration. Lokale Produktion erfolgt primär durch aktivierte Mikroglia und Astrozyten.

Monomer-Dominanz (~60%): Der physiologische pH (7,3–7,4 im Liquor) und die niedrige Konzentration favorisieren Monomere. ZNS-RANTES ist daher überwiegend biologisch aktiv.

Multiple Sklerose (MS): RANTES ist im Liquor von MS-Patienten 3–10-fach erhöht, insbesondere während Schüben [64,98]. Die RANTES-Erhöhung korreliert mit der Gadolinium-Anreicherung in der MRT (aktive Läsionen). CCR5⁺ T-Zellen und Makrophagen infiltrieren demyelinisierende Plaques, wobei RANTES als Leit-Chemokin fungiert [99]. Die CCR5Δ32-Mutation zeigt eine protektive Tendenz bei MS (OR ~0,7), was die CCR5-RANTES-Achse als therapeutisches Target validiert [100]. Wichtig: In chronisch-inaktiven MS-Plaques (pH ~7,0–7,2 durch Gliose) könnte der Oligomeranteil steigen, was paradoxerweise zur Entzündungsresolution beitragen könnte.

Alzheimer-Demenz: Die RANTES-Rolle bei Alzheimer ist komplex und illustriert die Oligomer-Dichotomie

exemplarisch [101,102]. Amyloid- β -Plaques zeigen erhöhte RANTES-Expression durch aktivierte Mikroglia. In frühen Stadien rekrutiert monomeres RANTES CCR5⁺ Mikroglia zur Amyloid-Clearance (protektiv). In fortgeschrittenen Stadien mit lokaler Azidose (pH ~6,8 in Plaque-Nähe) oligomerisiert RANTES → reduzierte Mikroglia-Rekrutierung → verminderte Amyloid-Clearance → Plaque-Akkumulation. Gleichzeitig aktiviert RANTES-M über GPR75 neuroprotektive Akt-Signalwege in Neuronen [188]. Die therapeutische Implikation: CCR5-Blockade könnte bei Alzheimer kontraproduktiv sein, da sie die Mikroglia-vermittelte Amyloid-Clearance hemmt.

Morbus Parkinson: RANTES ist in der Substantia nigra von Parkinson-Patienten erhöht [198]. Aktivierte Mikroglia in der Umgebung degenerierender dopaminergischer Neuronen produzieren RANTES, das weitere Mikroglia und T-Zellen rekrutiert. Ob diese Neuroinflammation primär pathogen oder sekundär protektiv ist, bleibt kontrovers. Die α -Synuclein-induzierte Mikroglia-Aktivierung führt zu RANTES-Sekretion, die über CCR5 weitere Mikroglia rekrutiert – eine potentiell neurotoxische Amplifikationsschleife [199].

Schlaganfall (ischämisch): Nach ischämischem Insult steigt RANTES in der Penumbra-Region drastisch an (10–50-fach innerhalb 6–24 h) [200,201]. Die Ischämie-bedingte Azidose (pH 6,5–7,0 in der Penumbra) führt zur partiellen Oligomerisierung. In der Akutphase überwiegt monomeres RANTES → Leukozyten-Infiltration → sekundärer Gewebeschaden (deletär). In der Subakutphase steigt der Oligomeranteil → Dämpfung der Infiltration → Entzündungsresolution (protektiv). Dieses zeitliche Profil erklärt die inkonsistenten Ergebnisse von anti-inflammatorischen Interventionen nach Schlaganfall.

Pathologische Relevanz: Bei Neuroinflammation (MS, Enzephalitis) steigen die CSF-RANTES-Werte auf 10–50 nM [64,98]. Ob dieser Anstieg monomer (neurotoxisch) oder oligomer (inert) ist, wird in der Literatur nicht differenziert – ein kritisches Defizit. Die pH-Verschiebung bei Neuroinflammation (lokal pH 6,8–7,0) könnte relevante Oligomerisierung induzieren.

Neuroimmunologische Funktionen: RANTES-M über CCR5 auf Mikroglia vermittelt Chemoattraktivität für Monozyten/Makrophagen ins ZNS [99]. Über CCR5 auf Neuronen beeinflusst RANTES synaptische Plastizität und neuronale Survival [100]. Die Rolle bei HIV-assoziiierter Neurodegeneration über Mikroglia-Aktivierung ist gut dokumentiert [101,102].

6.2 Respirationssystem

Das Respirationssystem zeigt intermediäre RANTES-Profile [55,56]:

Gesunde Lunge: Niedrige RANTES-Konzentrationen (<2 nM im Bronchialsekret), überwiegend monomer (~50%).

Asthma: Dramatischer Anstieg auf 10–100 nM im Bronchialsekret [103,104]. CCR3-vermittelte Eosinophilen-Rekrutierung dominiert. Die Th2-Umgebung und die GAG-reiche bronchiale Basalmembran könnten beträchtliche Oligomerisierung fördern.

COPD: Chronisch erhöhte RANTES-Werte (5–20 nM) [105]. Der chronisch-entzündliche Charakter und die lokale Azidose (pH 6,8–7,2 in Exazerbationen) legen einen höheren Oligomeranteil nahe als bei akutem Asthma.

COVID-19/ARDS: Massive RANTES-Erhöhung in der akuten Phase [106,107]. Die alveoläre Azidose und die massive Zytokinfreisetzung könnten die Oligomerisierung beschleunigen, was paradoxerweise die Immunzell-Rekrutierung limitiert.

6.3 Kardiovaskuläres System

Das kardiovaskuläre System ist der am intensivsten untersuchte RANTES-Kontext außerhalb der HIV-Forschung [52,53,108]:

Atherosklerose: Plättchen-RANTES deponiert auf atherosklerotischem Endothel rekrutiert Monozyten via CCR1 und CCR5 [50–53]. In frühen Läsionen dominieren Monomere (hohe Aktivität); in fortgeschrittenen Plaques mit nekrotischem Kern (pH 6,5–7,0) steigt der Oligomeranteil.

Akutes Koronarsyndrom: Plättchenaktivierung während der Plaqueruptur setzt massiv RANTES frei (Plasma-Spitzen bis 100 nM) [50,109]. Die akute Freisetzung erfolgt primär als Monomer.

Herzinsuffizienz: Chronisch erhöhte RANTES-Werte korrelieren mit schlechterer Prognose [110]. Ob monomer oder oligomer, ist nicht differenziert.

Transplantatabstoßung: RANTES-vermittelte T-Zell-Infiltration ist ein Hauptmechanismus der chronischen Transplantatabstoßung [111,112]. CCR5-Blockade (Maraviroc) zeigt in Pilotstudien positive Effekte [113].

Myokardinfarkt: Nach akutem Myokardinfarkt zeigt RANTES eine biphasische Kinetik [109,202]: (1) Akutphase (0–6 h): Massive Plättchenaktivierung → RANTES-M-Freisetzung → Neutrophilen- und Monozyten-Rekrutierung in die Infarktzone. (2) Subakutphase (6–72 h): Gewebeazidose in der Infarktzone (pH 6,0–6,5) → Oligomerisierung → Dämpfung der Infiltration. Die Balance zwischen schützender Immunzell-Rekrutierung (Debris-Clearance) und schädlicher Überinflammation (Infarktausdehnung) wird durch das M/O-Verhältnis moduliert. Hohe Plasma-RANTES-Werte bei Aufnahme (>50 ng/ml) korrelieren mit größerer Infarktgröße und schlechterer Prognose [110].

Vaskulitis: Bei Riesenzellarteriitis und ANCA-assoziiierter Vaskulitis ist RANTES in der Gefäßwand und im Serum erhöht [203]. Die vaskuläre Inflammation mit pH-Absenkung in der Gefäßwand (geschätzt pH 7,0–7,2) legt eine partielle Oligomerisierung nahe.

Pulmonale Hypertonie: RANTES/CCR5-Signaling fördert das vaskuläre Remodeling in der pulmonalen Hypertonie durch Rekrutierung von Monozyten und Stimulation glatter Muskelzellproliferation [204]. CCR5-Blockade zeigt im Tiermodell protektive Effekte.

6.4 Hämatopoetisches System und Knochenmark

Das Knochenmark zeigt eine besondere RANTES-Biologie [59,60,114]:

Rotes Mark (hämatopoetisch aktiv): Moderate RANTES-Konzentrationen (5–20 nM), primär monomer. RANTES reguliert die Hämatopoese durch Chemotaxis hämatopoetischer Stammzellen (HSCs) über CCR1 und CCR5 [115].

Gelbes Mark (Fett-dominiert): Erhöhte RANTES-Konzentrationen durch BMAT-Produktion. Der Oligomeranteil ist deutlich höher als im roten Mark – bedingt durch die lokale Mikroumgebung (niedrigerer pO_2 ,

höhere GAG-Dichte). Detaillierte BMAT-Analyse in Teil 2.

6.5 Gastrointestinaltrakt

Gesunder Darm: Niedrige mukosale RANTES-Expression [116]. Konstitutive Produktion durch Epithelzellen und residente Immunzellen.

Morbus Crohn: Massive RANTES-Erhöhung (10–50-fach) in aktiven Läsionen [117,118]. Die transmurale Inflammation und die lokale Azidose könnten den Oligomeranteil erhöhen.

Colitis ulcerosa: Primär mukosale RANTES-Erhöhung [119]. Die oberflächlichere Inflammation und der weniger saure pH legen einen höheren Monomeranteil nahe als bei Morbus Crohn.

6.6 Urogenitalsystem

Niere: RANTES vermittelt tubulointerstitielle Nephritis und Transplantat-Nephropathie [120,121]. Der renale Tubulus hat physiologisch pH 6,0–6,5 – ein Milieu, das Oligomerisierung begünstigt. Paradoxerweise könnte die renale RANTES-Erhöhung bei Nephritis teilweise inerte Oligomere repräsentieren.

Uterus/Endometrium: RANTES reguliert die zyklische Leukozyten-Rekrutierung im Endometrium und spielt eine Rolle bei Endometriose [122,123].

6.7 Muskuloskelettales System

Rheumatoide Arthritis: Die Synovialflüssigkeit bei RA enthält 5–50 nM RANTES [124,125]. Der synoviale pH (6,6–7,2) begünstigt partielle Oligomerisierung. Maraviroc-Studien bei RA waren enttäuschend – möglicherweise, weil ein substanzieller Anteil des synovialen RANTES oligomer und damit für CCR5-Blockade unzugänglich ist.

Orthodontische Zahnbewegung: RANTES ist physiologisch erhöht im Knochengewebe unter orthodontischer Belastung [61,62,126]. Dies ist normales Knochenremodeling – kein pathologisches Signal.

Frakturheilung: RANTES ist Teil der normalen Frakturheilungskaskade, wo es Mesenchymale Stammzellen und Osteoklasten-Vorläufer rekrutiert [127,128].

6.8 Haut

Atopische Dermatitis: RANTES-Erhöhung in läsionaler Haut mit CCR3-vermittelter Eosinophilen-Rekrutierung [129].

Psoriasis: Th1-dominierte RANTES-Expression mit CCR5-vermittelter T-Zell-Rekrutierung [130].

Wundheilung: RANTES ist in der proliferativen Phase der Wundheilung hochreguliert und rekrutiert Makrophagen für die Gewebereparatur [131].

6.9 Tumorgewebe

Das Tumormikromilieu ist ein Extrem der RANTES-Biologie [58,132–135]:

Acidification: Warburg-Effekt und Laktat-Akkumulation senken den Tumor-pH auf 6,0–6,8 [136]. Dies treibt massive Oligomerisierung.

GAG-Reichtum: Das Tumorstroma ist GAG-reich (Heparansulfat, Chondroitinsulfat, Hyaluronan) [137], was die Oligomerisierung zusätzlich beschleunigt.

Resultat: >70% des Tumor-RANTES ist oligomer und funktionell inert [84,39]. Die paradoxe Beobachtung, dass hohe Tumor-RANTES-Werte mit schlechter Prognose korrelieren, erklärt sich dadurch: Hohe Oligomerwerte reflektieren nicht RANTES-Aktivität, sondern das Ausmaß der Tumoralizose – sie sind ein Surrogat-Marker für Tumoraggressivität, nicht für RANTES-vermittelte Immunaktivierung.

Mammakarzinom: Die RANTES/CCR5-Achse ist beim Mammakarzinom intensiv untersucht [205–207]. Tumor-assoziierte Fibroblasten (CAFs) und Mesenchymale Stammzellen (MSCs) im Tumorstroma sind die Hauptquelle – Tumorzellen selbst produzieren wenig RANTES [58]. Die klinischen Daten sind scheinbar

widersprüchlich: Hohe Gesamt-RANTES-Expression korreliert mit schlechterer Prognose (interpretiert als „RANTES fördert Tumorwachstum“), während CCR5⁺ T-Zell-Infiltrate mit besserer Prognose assoziiert sind [205]. Die Oligomer-Hypothese löst diesen Widerspruch: Hohe Gesamt-RANTES reflektiert hohe Oligomerkonzentrationen (Marker für Tumorzidose), während CCR5⁺ T-Zellen die Anwesenheit von aktivem RANTES-M anzeigen. In Tumoren mit hohem M/O-Ratio findet effektive T-Zell-Infiltration statt; in Tumoren mit niedrigem M/O-Ratio dominiert die Immunevasion.

Kolorektalkarzinom (CRC): CCR5-Expression auf CRC-Zellen korreliert mit Lebermetastasierung [141,208]. RANTES/CCR5-Signaling in Tumorzellen aktiviert den PI3K/Akt-Überlebensweg und fördert die Epithelial-Mesenchymale Transition (EMT). Maraviroc zeigt in präklinischen CRC-Modellen anti-metastatische Aktivität [141]. Phase-I-Studien kombinieren Maraviroc mit Pembrolizumab bei mikrosatellitenstabilem mCRC.

Hepatozelluläres Karzinom (HCC): Die Leber mit ihrer dualen Blutversorgung (Pfortader, A. hepatica) zeigt ein komplexes RANTES-Profil [209,210]. HCC entwickelt sich häufig auf dem Boden einer chronischen Hepatitis (B/C) oder NASH, wo RANTES bereits chronisch erhöht ist. Im HCC-Gewebe dominieren Oligomere aufgrund des Warburg-Effekts. Die RANTES-CCR5-Achse rekrutiert immunsuppressive Tregs und myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) in das Tumormikromilieu [141].

Lungenkarzinom: Im nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) korreliert die Gesamt-RANTES-Expression im Tumorgewebe invers mit dem Überleben [211]. Die tumor-infiltrierenden Lymphozyten (TILs) im NSCLC exprimieren CCR5 und werden durch RANTES-M rekrutiert. Im hypoxischen Tumorkern (pH 6,0–6,5) ist RANTES oligomer und funktionell stumm – nur in der besser perfundierten Tumorperipherie (pH 7,0–7,2) bleibt genügend RANTES-M für die T-Zell-Rekrutierung.

Prostatakarzinom: RANTES/CCR5-Expression korreliert mit dem Gleason-Score und der Metastasierung [212]. RANTES fördert die Knochenmetastasierung durch Rekrutierung von Osteoklasten-Vorläufern via CCR1 und CCR5.

Melanom: Melanomzellen exprimieren CCR5, und RANTES im Tumormikromilieu fördert Invasion und Metastasierung [213]. Gleichzeitig rekrutiert RANTES-M tumorinfiltrierend NK-Zellen und CTLs. Die Netto-Wirkung hängt vom M/O-Ratio ab: In immunologisch „heißen“ Melanomen überwiegt die Anti-Tumor-Im-

munantwort; in „kalten“ Melanomen (niedriger pH, hoher Oligomeranteil) dominiert die Immunevasion.

6.10 BMAT und NICO/FDOJ: Querverweise

Die detaillierte Analyse von BMAT im Kieferbereich – einschließlich der Frage, ab wann BMAT physiologisch und ab wann pathologisch ist – erfolgt in Teil 2 dieser Trilogie [247].

Die spezifische Problematik der NICO/FDOJ-Befunde – einschließlich der 35-fach erhöhten RANTES-Werte, der fehlenden inflammatorischen Histologie und der diagnostischen Fehlschlüsse – wird in Teil 3 vertieft [248].

An dieser Stelle sei lediglich auf die zentrale Erkenntnis verwiesen: Die massive RANTES-Akkumulation in NICO/FDOJ (bis 1.750 ng/ml) bei gleichzeitigem Fehlen eines entzündlichen Phänotyps ist das stärkste In-vivo-Argument für die biologische Inertheit der Oligomere. >95% des dort gemessenen „RANTES“ besteht aus rezeptorinaktiven Oligomeren (inferiert aus dem lokalen Milieu: pH ~6,5, hohe GAG-Dichte, hohe Konzentration). Dieses „natürliche Experiment“ belegt die Oligomer-Inaktivität überzeugender als jedes In-vitro-Experiment.

6.11 Hepatisches System

Die Leber ist ein RANTES-relevantes Organ mit mehreren distinkten Zellpopulationen [214,215]: Kupffer-Zellen (residente Lebermakrophagen) produzieren RANTES nach LPS-Stimulation und sind die Hauptquelle bei akuter Hepatitis. Hepatische Stellarzellen (Ito-Zellen) produzieren RANTES nach Aktivierung und spielen eine zentrale Rolle bei der Leberfibrose – RANTES rekrutiert T-Zellen und Makrophagen, die ihrerseits profibrotische Zytokine (TGF- β) sezernieren [216]. Sinusoidale Endothelzellen immobilisieren RANTES auf ihrer luminalen Oberfläche für die Leukozyten-Rekrutierung.

Nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH): RANTES ist bei NASH 3–8-fach erhöht [217]. Die hepatische Steatose mit lokaler Lipotoxizität, oxidativem Stress und moderater Azidose begünstigt partielle Oligomerisierung. Die RANTES/CCR5-Achse fördert die Transition von einfacher Steatose (NAFL) zur Steatohepatitis (NASH) durch Rekrutierung inflammatorischer Monozyten. Cenicriviroc (CCR2/CCR5-Dual-Antagonist)

zeigte in der CENTAUR-Studie anti-fibrotische Effekte bei NASH [218], versagte aber in der Phase-III-AURORA-Studie – möglicherweise durch fehlende Form-Stratifizierung.

Virale Hepatitis: Bei HBV- und HCV-Infektion ist RANTES im Lebergewebe und Serum erhöht [219]. Die chronische Inflammation bei HCV führt über Jahrzehnte zur progressiven Fibrose, wobei die RANTES/CCR5-Achse die Stellarzell-Aktivierung und Kollagendeposition antreibt.

Transplantatleber: Die akute und chronische Abstoßung einer Spenderleber korreliert mit intrahepatischer RANTES-Expression [220]. CCR5Δ32-Empfänger zeigen eine reduzierte Abstoßungsrate.

6.12 Endokrines System und Metabolismus

Adipozyten (nicht-BMAT): Subkutane und viszerale Adipozyten produzieren RANTES als Teil des inflammatorischen Adipokin-Profiles bei Adipositas [221,222]. Viszerales Fettgewebe zeigt 3–5-fach höhere RANTES-Expression als subkutanes Fettgewebe. Die RANTES-Produktion korreliert mit der Adipozytengröße (hypertrophe Adipozyten > normotrophe) und der Makrophagen-Infiltration im Fettgewebe.

Metabolisches Syndrom und Typ-2-Diabetes: Erhöhte Plasma-RANTES-Werte bei metabolischem Syndrom und T2DM korrelieren mit Insulinresistenz (HOMA-IR), Nüchtern glukose und HbA1c [223,224]. CCR5-Blockade verbessert im Mausmodell die Insulinsensitivität durch Reduktion der Makrophagen-Infiltration ins Fettgewebe. CCR5^{-/-} Mäuse sind partiell gegen Hochfett-Diät-induzierte Insulinresistenz geschützt [225].

Schilddrüse: Bei Hashimoto-Thyreoiditis ist RANTES im Schilddrüsengewebe erhöht und rekrutiert autoreaktive T-Zellen [226]. Bei Morbus Basedow zeigt sich ein ähnliches Muster mit zusätzlicher Eosinophilen-Rekrutierung via CCR3.

Nebenniere: RANTES reguliert die Adrenal-Immuninteraktion, insbesondere bei autoimmuner Adrenitis (Morbus Addison) [227].

6.13 Reproduktionssystem

Endometriose: RANTES ist in der Peritonealflüssigkeit von Endometriose-Patientinnen 5–15-fach erhöht [122,123]. Ektopes Endometriumgewebe produziert RANTES und rekrutiert Makrophagen, die durch TNF- α -Sekretion das Endometriose-Wachstum fördern – ein Teufelskreis.

Schwangerschaft: Die Dezidua zeigt eine regulierte RANTES-Expression, die für die kontrollierte Leukozyten-Rekrutierung (dNK-Zellen, Makrophagen) in die feto-maternale Grenzzone essenziell ist [228]. Pathologisch erhöhte deziduale RANTES-Werte sind mit Präeklampsie und habituellen Aborten assoziiert [229].

Männliche Fertilität: RANTES ist in der Seminalflüssigkeit nachweisbar und bei Prostatitis erhöht [230]. Die Rolle in der männlichen Fertilität ist unzureichend untersucht.

6.14 Immunsystem: Lymphatische Organe

Thymus: RANTES reguliert die T-Zell-Migration im Thymus während der positiven und negativen Selektion [231]. Thymische Epithelzellen und dendritische Zellen produzieren RANTES für die kortiko-medulläre Migration der Thymozyten.

Lymphknoten: RANTES immobilisiert auf High Endothelial Venules (HEVs) rekrutiert T-Zellen und Monozyten aus dem Blut in den Lymphknoten [232]. Die GAG-reiche HEV-Oberfläche immobilisiert RANTES-M für den parazellulären Gradienten; ein Teil oligomerisiert und dient als strukturelles Gerüst.

Milz: Die weiße Pulpa zeigt konstitutive RANTES-Expression für die T-Zell-Kompartimentierung [233]. Bei Splenomegalie (z.B. bei Malaria, Leishmaniose) steigt die RANTES-Expression dramatisch.

6.15 RANTES in Autoimmunerkrankungen: Systematischer Überblick

Die Autoimmunität ist ein Kernanwendungsbereich der RANTES-Biologie, da die Rekrutierung autoreaktiver T-Zellen und Makrophagen in Zielgewebe über CCR5- und CCR1-Signaling erfolgt.

6.15.1 Rheumatoide Arthritis (RA)

Die Synovialflüssigkeit bei RA enthält 5–50 nM RANTES (5–25-fach erhöht) [124,125,234]. Synoviale Fibroblasten (FLS), Makrophagen und T-Zellen im Pannus produzieren RANTES. Der synoviale pH variiert von 7,2 (frühe RA) bis 6,6 (erosive RA) [235], was eine progressive Oligomerisierung impliziert. Dies erklärt die Beobachtung, dass RANTES-Werte mit der Krankheitsaktivität korrelieren, die CCR5-Blockade mit Maraviroc aber enttäuschende Ergebnisse zeigte [144]: In den aggressivsten Gelenken (niedriger pH, höchste RANTES-Werte) liegt der größte Oligomeranteil vor, und genau dort versagt die CCR5-Blockade.

6.15.2 Systemischer Lupus Erythematoses (SLE)

Bei SLE sind Serum-RANTES-Werte 2–10-fach erhöht und korrelieren mit dem SLEDAI-Score [236]. Die renale Beteiligung (Lupusnephritis) zeigt erhöhte tubulointerstitielle RANTES-Expression [237]. Die Glomerulonephritis mit lokaler Komplementaktivierung und Azidose begünstigt die Oligomerisierung. Anti-RANTES-Antikörper wurden bei SLE beschrieben, deren klinische Bedeutung unklar ist [238].

6.15.3 Typ-1-Diabetes (T1DM)

RANTES wird in den Langerhans-Inseln bei T1DM exprimiert und rekrutiert autoreaktive CD8⁺ T-Zellen, die β -Zellen zerstören [239]. Im NOD-Mausmodell reduziert Met-RANTES (CCR5-Antagonist) die Inselinfiltration und verzögert den Diabetes-Beginn [240]. Die therapeutische Translation wird durch die Notwendigkeit einer lebenslangen Therapie und das Risiko opportunistischer Infektionen limitiert.

6.15.4 Multiple Sklerose (immunologische Aspekte)

Über die in 6.1 beschriebene ZNS-Pathologie hinaus zeigt MS systemische RANTES-Veränderungen: Periphere Blut-T-Zellen von MS-Patienten exprimieren erhöhte CCR5-Dichte [241], und Serum-RANTES korreliert invers mit dem EDSS-Score (höhere Werte bei geringerer Behinderung) – ein scheinbares Paradoxon, das durch die Oligomerisierung erklärbar wird: Bei milder MS (hoher pH in Läsionen) bleibt RANTES monomer und aktiv → effektive Immunantwort → moderate Behinderung → aber hohes Serum-RANTES (da Monomere die BHS passieren). Bei schwerer MS (niedriger pH in Läsionen) oligomerisiert RANTES →

Immunevasion → progressive Behinderung → aber niedrigeres Serum-RANTES (da Oligomere im ZNS sequestriert werden).

6.15.5 Inflammatorische Darmerkrankungen (immunologische Vertiefung)

Bei Morbus Crohn zeigt die transmurale Inflammation ein RANTES-Gradient mit höchsten Werten in der Submukosa [117,118]. Die T-Zell-Infiltrate sind CCR5⁺ Th1/Th17-dominiert. Bei Colitis ulcerosa überwiegen CCR3⁺ Eosinophile neben CCR5⁺ T-Zellen. Vedolizumab (Anti-Integrin $\alpha4\beta7$) und Natalizumab (Anti-Integrin $\alpha4$) hemmen die Leukozyten-Migration unabhängig vom RANTES-Signaling, was ihre Wirksamkeit bei Versagen von anti-TNF-Therapien erklärt.

6.16 RANTES in der Fibroseforschung

Die RANTES-Beteiligung an fibrotischen Erkrankungen ist ein zunehmend erkannter Pathomechanismus:

6.16.1 Lungenfibrose

Bei idiopathischer Lungenfibrose (IPF) ist RANTES in der bronchoalveolären Lavage erhöht und rekrutiert Fibrocyten (CD45⁺/Kollagen-I⁺ Vorläuferzellen) via CCR5 [242]. Diese Fibrocyten differenzieren zu Myofibroblasten und produzieren extrazelluläre Matrix. Der fibrotische Umbau mit GAG-Akkumulation (insbesondere Hyaluronan und Chondroitinsulfat) fördert die lokale RANTES-Oligomerisierung.

6.16.2 Leberfibrose

Die hepatische Stellarzell-Aktivierung durch RANTES/CCR5 ist ein zentraler profibrotischer Mechanismus [216,218]. Aktivierte Stellarzellen produzieren Kollagen I/III und RANTES (autokrine Schleife). Der CCR2/CCR5-Dual-Antagonist Cenicriviroc zeigte in Phase-II-Studien (CENTAUR) anti-fibrotische Effekte: Reduktion des Fibrosis Improvement (≥ 1 Stufe) um 20% versus Placebo [218].

6.16.3 Nierenfibrose

Bei chronischer Nierenerkrankung (CKD) korreliert die tubulointerstitielle RANTES-Expression mit dem

Grad der Fibrose [219]. Tubuläre Epithelzellen produzieren RANTES nach TGF- β -Stimulation und rekrutieren Monozyten/Makrophagen, die den fibrotischen Umbau vorantreiben.

6.16.4 Myokardfibrose

Nach Myokardinfarkt fördert persistierende RANTES-Expression die Fibroblasten-Rekrutierung und Kollagendeposition [243]. Die entstehende Narbe ist GAG-reich und akkumuliert RANTES-Oligomere. Ob diese Oligomer-Depots protektiv (Verhinderung überschießender Remodeling-Inflammation) oder pathologisch (Hemmung adaptiver Remodeling-Immunantwort) sind, ist unklar.

7. DIE OLIGOMER-DICHOTOMIE: PROTEKTIVE QUARANTÄNE VERSUS PATHOLOGISCHE AKKUMULATION

Die zentrale ungelöste Frage der RANTES-Biologie lautet: Ist die Oligomerisierung ein protektiver Mechanismus oder eine pathologische Entgleisung? Die verfügbare Evidenz legt nahe, dass die Antwort kontextabhängig ist.

7.1 Hypothese A: Protektive Molekulare Quarantäne

Die Oligomerisierung könnte ein Schutzmechanismus sein, der überschüssige proinflammatorische Monomere kontrolliert inaktiviert [20,90]:

Argumente für die protektive Hypothese:

(1) Die pH-abhängige Oligomerisierung bildet einen negativen Feedback-Mechanismus: Entzündung → Azidose → Oligomerisierung → Inaktivierung → Entzündungshemmung. Dieses System verhindert Hy-

perinflammation durch automatische Dämpfung des proinflammatorischen Signals.

- (2) VDR-vermittelte Regulation: Der Vitamin-D-Rezeptor supprimiert die RANTES-Transkription [31,44]. VDR-Suppression (z.B. durch Pathogen-vermittelte VDR-Blockade) führt zu RANTES-Überproduktion → lokale Konzentrationserhöhung → konzentrationsabhängige Oligomerisierung → Inaktivierung. Die Oligomerisierung kompensiert die VDR-Insuffizienz.
- (3) Physiologische Oligomere in BMAT: Knochenmark-Adipozyten produzieren physiologisch RANTES, das in der GAG-reichen Knochenmarkmatrix oligomerisiert [59,60]. BMAT-RANTES ist seit der Fetalentwicklung Bestandteil des Knochenmarks – kaum ein pathologischer Befund. Teil 2 diskutiert dies vertieft.
- (4) Anti-tumorigene Effekte: Paradoxe Weise zeigen einige Studien, dass BMAT-lokalisiertes RANTES tumorsuppressive Eigenschaften hat [30,31]. Dies wäre erklärbar, wenn die Oligomere eine Speicherform darstellen, die bei Bedarf (z.B. pH-Normalisierung nach Tumor-Eradikation) re-monomerisiert und dann aktiv Immunzellen rekrutiert.

7.2 Hypothese B: Pathologische Akkumulation

Die Oligomerisierung könnte in bestimmten Kontexten ein pathologischer Mechanismus sein [132,138]:

Argumente für die pathologische Hypothese:

- (1) Tumor-induzierte Azidifizierung: Der Warburg-Effekt senkt den pH aktiv und irreversibel unter den Schwellenwert für die RANTES-Monomerisierung [136]. Die resultierende Oligomer-Akkumulation verhindert die Immunzell-Rekrutierung → Immunevasion → Tumorwachstum.
- (2) Pathogen-vermittelte VDR-Suppression: Bestimmte Pathogene (EBV, CMV, M. tuberculosis) supprimieren den VDR [60,139]. Die resultierende RANTES-Überproduktion und Oligomer-Akkumulation könnte eine Pathogen-gesteuerte Immunevasionsstrategie sein.

- (3) Irreversibilität höherer Oligomere: Oktamere und Filamente sind unter physiologischen Bedingungen nicht reversibel [39,89]. Im Gegensatz zur protektiven, reversiblen Quarantäne (Monomer $\leftrightarrow$ Dimer $\leftrightarrow$ Tetramer) repräsentieren irreversible Oligomere eine „Sackgasse“ – das RANTES ist permanent inaktiviert, unabhängig davon, ob die ursprüngliche Noxe fortbesteht.
- (4) Gewebedysfunktion durch Oligomer-Depots: Massive Oligomer-Akkumulation könnte durch Raum- und Funktionsverdrängung die Gewebearchitektur stören.

7.3 Hypothese C: Kontextabhängige Dichotomie (Hybrid-Modell)

Die wahrscheinlichste Erklärung ist ein Hybrid-Modell mit drei Phasen [20]:

Phase 1 (Stunden bis Tage): Protektive Quarantäne. Akute Entzündung $\rightarrow$ lokale Azidose $\rightarrow$ reversible Oligomerisierung (primär Dimere und Tetramere) $\rightarrow$ automatische Dämpfung der RANTES-Aktivität $\rightarrow$ Entzündungsresolution. Die Oligomere sind das „Bremspedal“ der Immunantwort. Bei Resolution (pH-Normalisierung) re-monomerisieren die Oligomere und stehen wieder als aktive Form zur Verfügung.

Phase 2 (Wochen bis Monate): Transition. Chronische Entzündung $\rightarrow$ persistierende Azidose $\rightarrow$ progressive Oligomerisierung zu Oktameren und Filamenten $\rightarrow$ zunehmende Irreversibilität. Die Balance kippt von reversibler Quarantäne zu irreversibler Akkumulation.

Phase 3 (Monate bis Jahre): Pathologische Akkumulation. Irreversible Oligomere dominieren $\rightarrow$ RANTES ist permanent inaktiviert $\rightarrow$ fehlende Immunüberwachung $\rightarrow$ Immunevasion $\rightarrow$ selbstverstärkender Zyklus (mehr Pathologie $\rightarrow$ mehr Azidose $\rightarrow$ mehr Oligomere $\rightarrow$ weniger Immunantwort).

Die Eskalationshypothese: Die Transition von Phase 1 zu Phase 3 ist kontextabhängig und determiniert durch: (a) die Dauer der Azidose, (b) die lokale GAG-Dichte, (c) die RANTES-Konzentration, und (d) die Anwesenheit destabilisierender Faktoren (Proteasen, Citrullinierung). Gewebe mit hoher GAG-Dichte und chronischer Azidose (Knochenmark, Tumorstroma) sind besonders anfällig für die Eskalation zu Phase 3.

Diese Eskalationshypothese hat direkte Relevanz für die NICO/FDOJ-Debatte (Teil 3): Die dort beobach-

teten Befunde könnten Phase 3 repräsentieren – aber ob dies Pathologie oder natürliche Alterung des Knochenmarks ist, bleibt zu klären.

7.4 Provokative Fragen

Die Oligomer-Dichotomie wirft weitreichende Fragen auf, die über RANTES hinausgehen: Wie viele andere „pathologische Marker“ sind in Wahrheit fehlinterpretierte protektive Mechanismen? Wie oft bekämpfen wir die Quarantäne statt den Eindringling?

Wenn Oligomerisierung protektiv ist, könnte die chirurgische Entfernung von Oligomer-Depots (wie bei NI-CO-Chirurgie) kontraproduktiv sein – man entfernt nicht die Pathologie, sondern den Schutz. Wenn Oligomerisierung pathologisch ist, könnte die Nicht-Intervention ebenso schädlich sein. Diese Ambiguität erfordert vor allem eines: form-spezifische Diagnostik, bevor therapeutische Entscheidungen getroffen werden.

8. DAS DIAGNOSTISCHE DILEMMA

8.1 Das „Äpfel-mit-Birnen“-Problem

Alle kommerziell verfügbaren RANTES-ELISA-Kits messen undifferenziert „Gesamt-RANTES“ [21,140]:

- R&D Systems DRN00B: Sandwich-ELISA, Epitop im C-terminalen Bereich (AS 40–68), erkennt Monomere, Dimere und Oligomere gleichermaßen.
- Abcam ab174446: Kompetitiver ELISA, C-terminaler Antikörper.
- BD Biosciences 558324: Bead-basierter Immunassay (CBA), Erkennung über C-terminales Epitop.
- Invitrogen KHC1031: Sandwich-ELISA, erkennt alle RANTES-Formen.

Das Kernproblem: Diese Kits verwenden Antikörper, die C-terminale Epitope erkennen. Diese Epitope sind in allen RANTES-Formen zugänglich – Monomere, Dimere, Oligomere. Schlimmer noch: Oligomere präsentieren multiple Epitope pro Komplex (ein Oktamer hat 8 potentielle Epitop-Bindungsstellen), was zu einer

Signalverstärkung führt [21].

Konsequenz: Ein ELISA-Wert von „1.750 ng/ml RANTES“ in NICO/FDOJ sagt nichts über die biologische Aktivität aus. Es ist, als würde man die Masse eines Eisbergs messen (inklusive des 90% unter Wasser) und daraus auf die Gefahr für die Schifffahrt schließen (die nur von den 10% über Wasser ausgeht).

8.2 Klinische Konsequenzen: Zwei Patienten, eine Zahl, verschiedene Realitäten

Patient A (akute Sepsis): - Gesamt-RANTES: 50 ng/ml - Monomeranteil: ~75% (physiologischer pH im Blut) - Biologisch aktives RANTES: ~37,5 ng/ml - Klinisches Bild: Massive Inflammation, Organversagen - CCR5-Blockade (Maraviroc): Potentiell wirksam

Patient B (NICO/FDOJ): - Gesamt-RANTES: 1.750 ng/ml (35-fach erhöht!) - Monomeranteil: <3% (saurer pH, hohe GAG-Dichte) - Biologisch aktives RANTES: <52 ng/ml - Klinisches Bild: Keine lokale Inflammation, keine Schwellung, kein Schmerz - CCR5-Blockade (Maraviroc): Wirkungslos

Konventionelle Interpretation: Patient B hat 35-mal höhere „RANTES-Aktivität“ als Patient A.

Korrekte Interpretation: Patient A hat tatsächlich vergleichbare oder sogar höhere biologische RANTES-Aktivität als Patient B. Die konventionelle Interpretation ist nicht nur ungenau, sondern grundlegend falsch.

8.3 Warum CCR5-Antagonisten scheiterten

Die Geschichte der CCR5-Antagonisten illustriert perfekt die Konsequenzen fehlender Form-Differenzierung [13,141–143]:

HIV-Therapie: Erfolg. Maraviroc erhielt 2007 die FDA-Zulassung [13]. Der Erfolg erklärt sich dadurch, dass die Patientenselektion funktionell war: Nur Patienten mit CCR5-tropem Virus (diagnostiziert durch Tropismus-Test) wurden behandelt. Dies selektiert automatisch Patienten, bei denen RANTES-M (monomer, aktiv) die dominante Form an der Zielzelle ist.

Rheumatoide Arthritis: Enttäuschung. CCR5-Antagonisten zeigten in RA-Studien inkonsistente Ergebnisse

[142,144]. Erklärung: Patientenselektion erfolgte nach „hohem RANTES im Synovialflüssigkeit“ – aber ein substanzieller Anteil davon war oligomer (synovialer pH 6,6–7,2) und damit für CCR5-Blockade unzugänglich.

Kardiovaskuläre Erkrankungen: Enttäuschung. Trotz überzeugender präklinischer Daten scheiterten kardiovaskuläre CCR5-Blockade-Studien [143,145]. In fortgeschrittenen atherosklerotischen Plaques mit nekrotischem Kern (pH <6,5) ist RANTES oligomer und nicht blockierbar.

Onkologie: Inkonsistente Ergebnisse. Maraviroc-Studien in der Onkologie zeigten gemischte Resultate [13,146]. Vorhersagbar: Im sauren Tumormikromilieu (pH 6,0–6,8) liegt RANTES überwiegend oligomer vor.

Prognose: >50% der gescheiterten CCR5-Antagonist-Studien könnten mit form-spezifischer Patientenselektion (M/O-Ratio >10) erfolgreich sein.

8.4 Form-spezifische Diagnostik:

Ein vollständiges RANTES-Profil könnte sechs Messungen erfordern[21,147]:

1. Konzentration (Standard-ELISA) für die Gesamtmenge
2. Größenausschluss-Chromatographie (SEC-HPLC oder SEC-MALS) für den Oligomerisierungsstatus – Separation von Monomeren, Dimeren, Tetrameren und höheren Oligomeren mit quantitativer Detektion
3. Native PAGE für die Erhaltung der Quaternärstruktur unter physiologischen Bedingungen
4. Funktioneller Chemotaxis-Assay für die biologische Aktivität (Boyden-Kammer oder μ -Slide-Assay mit CCR5⁺ Zellen)
5. GAG-Affinitäts-Chromatographie für den Bindungsstatus (Heparin-Sepharose)
6. Massenspektrometrie (MALDI-TOF oder ESI-MS) für den Prozessierungsstatus

Oligomerisierungs-Probabilitäts-Score (OPS): Für Situationen, in denen direkte Messung nicht verfügbar ist, schlagen wir einen inferentiellen Score vor, basierend auf: Gewebe-pH (gemessen oder geschätzt), GAG-Gehalt (histologisch), RANTES-Konzentration (ELISA), Inflammationsstatus (CRP, Histologie). Der OPS ermöglicht eine probabilistische Schätzung des Oligomeranteils.

Monomer/Oligomer-Ratio (M/O-Ratio): Ein klinischer Interpretationsschlüssel

Sofern eine form-spezifische Analytik verfügbar ist (SEC-HPLC, Native PAGE, §8.7), lässt sich der Monomer/Oligomer-Quotient (M/O-Ratio) als zentraler diagnostischer Parameter berechnen. Dieser Quotient gibt die biologische Aktivität einer RANTES-Messung unmittelbar an und ersetzt die klinisch uninterpretierbare „Gesamt-RANTES“-Konzentration durch einen funktionell aussagekräftigen Wert. Die M/O-Ratio wird definiert als Verhältnis der Monomer-Fraktion (<10 kDa in SEC-HPLC) zur Oligomer-Fraktion (>30 kDa). Die Interpretation orientiert sich an den gewebespezifischen Profilen aus Kapitel 6:

M/O >5: Aktive Inflammation mit prädominanter Immunrekutierung. Typisch für akute Infektionen, Tumorgewebe mit M1-dominantem Milieu, Melanom-Metastasen (bis M/O 15). In diesem Regime ist RANTES tatsächlich als proinflammatorisch zu interpretieren – die „klassische“ Annahme trifft zu.

M/O 1–5: Physiologische Homöostase oder moderate Inflammation. Typisch für gesundes Plasma (M/O >10 bei pH 7,4), Liquor, gesunde Leber. In diesem Bereich korreliert die RANTES-Konzentration mit der biologischen Aktivität, allerdings mit gewebespezifischer Varianz.

M/O 0,1–1: Konstitutive Produktion und Depot-Funktion. Typisch für gesundes Knochenmark (M/O 0,5–1,0), physiologisches Kieferknochen-BMAT (M/O 0,2–0,4), fibrotisches Gewebe. Hohe Gesamt-RANTES-Werte in diesem Regime reflektieren Speicherfunktion, nicht aktive Inflammation.

M/O <0,1: Massive Oligomer-Dominanz mit funktioneller Quarantäne. Typisch für NICO/FDOJ (M/O 0,05–0,15). In diesem Regime sind >90% des gemessenen RANTES rezeptorinaktiv. Ein „hoher RANTES-Wert“ bedeutet hier das Gegenteil dessen, was die konventionelle Interpretation suggeriert: nicht „mehr Inflammation“, sondern maximale Oligomer-Sequestrierung mit minimaler biologischer Aktivität. Die M/O-Ratio verdeutlicht, warum die in §8.1 beschriebenen zwei Patienten trotz identischer Gesamt-RANTES-Werte grundlegend verschiedene biologische Realitäten repräsentieren.

Die M/O-Ratio ist kein Ersatz für die vollständige form-spezifische Analytik (§8.7), bietet dem Kliniker aber ein unmittelbar interpretierbares Maß, das die zentrale Frage beantwortet: Wie viel des gemessenen RANTES ist biologisch aktiv? Limitierend ist, dass die hier angegebenen Schwellenwerte auf physikochemisch begründeten Schätzungen basieren (vgl. §11.2, Limitation 1) und einer prospektiven Validierung bedürfen.

8.5 Bradford-Hill-Kriterien (BKH): Ein Beispiel an der Evaluation der RANTES-NICO-Kausalität

Die Behauptung, dass RANTES in NICO/FDOJ kausal für systemische Erkrankungen verantwortlich ist, muss den Bradford-Hill-Kriterien (BKH) für Kausalität standhalten [244]. Die Evaluation ergibt ein differenziertes Bild:

- (1) Stärke der Assoziation: Lechner berichtet 35-fach erhöhte RANTES-Werte in FDOJ [B13]. Der Nominalwert ist unbestritten hoch. Unter Berücksichtigung des geschätzten Oligomeranteils (>95%) reduziert sich die biologisch aktive Fraktion jedoch auf <2-fach. Die Bewertung dieses Kriteriums hängt daher unmittelbar von der Validierung der Oligomer-Hypothese ab. Das wirft Fragen auf, BKH ist nicht erfüllt (abhängig von der Oligomer-Korrektur, die selbst prospektiv validiert werden muss).
- (2) Konsistenz: Lechners Befunde wurden primär durch die eigene Arbeitsgruppe repliziert. Unabhängige Replikation fehlt – wobei dies teils dem Mangel an unabhängigen Gruppen geschuldet sein könnte, die FDOJ-Gewebe systematisch untersuchen. BKH ist nicht erfüllt
- (3) Spezifität: RANTES-Erhöhung findet sich in >100 verschiedenen pathologischen Zuständen – hochgradig unspezifisch. BKH ist nicht erfüllt.
- (4) Zeitliche Beziehung: Keine Studie zeigt, dass RANTES-Erhöhung im Kieferknochen der systemischen Erkrankung zeitlich vorausgeht. Alle Studien sind Querschnittstudien [B13; vollständige Analyse in Teil 3]. BKH ist nicht erfüllt.
- (5) Biologischer Gradient: Kein konsistenter Gradient zwischen FDOJ-RANTES-Werten und Schwere der behaupteten systemischen Erkrankung. BKH ist nicht erfüllt.
- (6) Plausibilität: Unter der Oligomer-Hypothese biologisch implausibel, da der Großteil des FDOJ-RANTES oligomer und funktionell inert ist. Oligomere können weder CCR-Rezeptoren binden noch Endothelbarrieren passieren. Ohne Oligomer-Korrektur wäre eine Plausibilität theoretisch konstruierbar, aber durch die fehlende Inflammation im Gewebe (Kriterium 7) geschwächt. BKH ist nicht erfüllt.
- (7) Kohärenz: FDOJ-Gewebe zeigt histologisch keine aktive Inflammation (keine Leukozyten-Infiltrate) – inkohärent mit der Behauptung „RANTES = aktive Inflammation“. BKH ist nicht erfüllt.
- (8) Experiment: Keine RCTs zeigen, dass FDOJ-Chirurgie die behauptete systemische Erkrankung kausal beeinflusst. Unkontrollierte Fallserien sind hochgradig Bias-anfällig. BKH ist nicht erfüllt.

(9) Analogie: Eine partielle Analogie existiert in der Amyloid-Hypothese bei Alzheimer (lokale Proteinaggregation mit angenommenen systemischen Effekten). BMAT-Oligomere existieren jedoch physiologisch in jedem Menschen, was die Pathologisierung erschwert.

Ergebnis: Maximal 2 von 9 Kriterien partiell adressiert, keines überzeugend erfüllt. Die Behauptung einer kausalen Beziehung zwischen FDOJ-RANTES und systemischen Erkrankungen wird durch die verfügbare Evidenz nicht gestützt. Eine vertiefte Diskussion dieser Thematik erfolgt in Teil 3.

8.6 Mikroumgebungsvergleich: Kieferknochen versus Tumormikromilieu

Parameter	NICO/FDOJ	Tumormikromilieu
pH	6,5–7,0 (mäßig sauer) [39]	6,0–6,8 (Warburg) [39,83]
pO ₂	Reduziert	Stark reduziert
GAG-Dichte	Hoch (KM-Matrix) [46]	Hoch (Tumorstroma) [46]
RANTES-Konzentration	Bis 1.750 ng/ml [B13]	10–500 ng/ml [196,198]
Geschätzter Oligomeranteil	>95% [39,47]	>70% [39,83]
Zelluläre Infiltrate	Minimal [B13]	Variabel (TILs, TAMs) [196]
Proliferationsrate	Niedrig (quieszent)	Hoch (maligne)
Angiogenese	Reduziert	Erhöht (VEGF-getrieben)
Immunevasion	Nicht zutreffend	Aktiv (PD-L1, Tregs) [198]
MMP-Aktivität	Niedrig	Hoch (Invasion)
Laktat	Moderat erhöht	Stark erhöht
DPP4-Expression	Auf BMAT-Adipozyten [65]	Auf Tumorzellen [65,66]
RANTES-M Aktivität	<5% des Totals [39]	<30% des Totals [39]
Klinisches Korrelat	Asymptomatisch	Tumorprogression

Tabelle 2: Vergleich der Mikroumgebungsparameter in NICO/FDOJ und Tumorgewebe mit Implikationen für den RANTES-Oligomerisierungsstatus.

Beide Gewebe zeigen hohe Gesamt-RANTES-Werte, aber die Biologie ist grundlegend verschieden. Im Tumorgewebe ist die Oligomerisierung ein aktiver Immunevasionsmechanismus; in NICO/FDOJ ein physikochemisches Phänomen in quieszentem BMAT. Anmerkung: Die Oligomeranteile in dieser Tabelle sind

physikochemisch begründete Schätzungen, abgeleitet aus pH, GAG-Dichte und Proteinkonzentration (vgl. §11.2, Limitation 1). Direkte Messungen stehen aus.

8.7 Methodologische Empfehlungen für formspezifische Analytik

SEC-HPLC-Protokoll: Größenausschluss-Chromatographie an Superdex 75 10/300 GL (GE Healthcare) oder TSKgel G2000SWXL (Tosoh). Laufpuffer: 50 mM Na-Phosphat pH 7,4, 150 mM NaCl (physiologische Bedingungen!). Flussrate: 0,5 ml/min. Detektion: UV 214/280 nm und Fluoreszenz (Ex 280/Em 340 nm). Kalibrierung mit Protein-Standards: Cytochrom c (12,4 kDa), Myoglobin (17,6 kDa), Ovalbumin (44,3 kDa), BSA (66,5 kDa). Erwartete Retentionszeiten: Monomer ~25 min, Dimer ~22 min, Tetramer ~19 min, Oktamer ~16 min.

Native Blue PAGE: Novex™ NativePAGE 4–16% Bis-Tris Gel (Invitrogen). Probenaufbereitung: KEIN SDS, KEINE Denaturierung. Laufpuffer: NativePAGE Running Buffer mit Coomassie G-250 Kathoden-Additiv. Temperatur: 4°C oder RT. Anfärbung: Coomassie-Destaining oder Western Blot mit anti-CCL5-Antikörper (C-terminal, erkennt alle Formen). Molekulare Marker: NativeMark Unstained Protein Standard.

SEC-MALS (Multi-Angle Light Scattering): Kombination von SEC mit MALS-Detektor (z.B. Wyatt DAWN HELEOS II) und Refraktionsindex-Detektor für absolute Molekulargewichtsbestimmung ohne Kalibrierungsstandards. Vorteil: Direkte Bestimmung von MW und Aggregationszahl in Lösung. Die MALS-Daten erlauben die Unterscheidung zwischen Dimeren (15,7 kDa), Tetrameren (31,4 kDa), Hexameren (47,1 kDa) und Oktameren (62,8 kDa) mit <5% Fehler.

Analytische Ultrazentrifugation (AUC): Sedimentation-Velocity-AUC in Beckman Optima AUC. Geschwindigkeit: 40.000 rpm. Detektion: Absorbance und Interference. Auswertung: SEDFIT-Software für c(s)-Verteilung. Ermöglicht die quantitative Bestimmung aller koexistierenden Spezies in einer Probe ohne vorherige Separation.

9. SIEBENUNDDREISSIG JAHRE ZITATIONSBIAS

9.1 Mechanismen des Bias

Die systematische Fehlinterpretation von RANTES über 37 Jahre hat vier identifizierbare Mechanismen [21,148]:

Selektive Zitation: Studien, die eine Korrelation zwischen erhöhten „RANTES-Werten“ und Pathologie zeigen, werden bevorzugt zitiert. Studien, die die Oligomerisierungsabhängigkeit der Funktion demonstrieren (insbesondere Proudfoot 2003 [20]), werden marginalisiert. Eine Citation-Mapping-Analyse zeigt: Proudfoot 2003 hat ~1.200 Zitationen, aber <5% davon adressieren die funktionelle Dichotomie zwischen Monomeren und Oligomeren – die übrigen zitieren die Arbeit für andere Aspekte.

Assay-Determinismus: Nur Gesamt-RANTES-ELISAs sind kommerziell verfügbar → alle Studien generieren undifferenzierte Daten → der Bias wird systemisch und selbstverstärkend. Es gibt keinen kommerziellen Monomer-spezifischen RANTES-ELISA.

Simplifizierungstendenz: „RANTES erhöht = Inflammation“ ist eine intuitive, leicht kommunizierbare Narrative. „RANTES-Messung ist ohne Form-Differenzierung bedeutungslos“ fordert bestehende Forschungsprogramme heraus und ist weniger publizierbar.

Publikationsbias: Studien, die eine Korrelation zeigen, werden leichter publiziert als Null-Befunde. Studien, die eine fehlende Korrelation zwischen RANTES-Konzentration und klinischem Phänotyp zeigen (z.B. NICO/FDOJ mit 35-fach erhöhtem RANTES ohne Inflammation), werden als „paradox“ beschrieben, statt die naheliegende Erklärung (Oligomere) in Betracht zu ziehen.

9.2 Konkrete Misinterpretationen in der Literatur

Onkologie: „Hohes RANTES korreliert mit schlechter Prognose“ [132–135] → Korrekte Interpretation: Hohe Oligomerwerte reflektieren das Ausmaß der Tumorzidose (Surrogat-Marker für Tumoraggressivität), nicht RANTES-Aktivität. Der Tumor ist nicht wegen des RANTES aggressiv, sondern das RANTES ist oligomer, weil der Tumor aggressiv ist.

Neuroinflammation: „RANTES erhöht im Liquor bei MS“ [64,98] → Keine Differenzierung, ob Monomere (aktiv neurotoxisch) oder Oligomere (inert). Die therapeutische Konsequenz wäre diametral verschieden.

Transplantation: „RANTES als Biomarker für Abstoßung“ [111,112] → Ohne Form-Differenzierung ist unklar, ob der Anstieg biologisch aktive Monomere (die tatsächlich Effektorzellen rekrutieren) oder inerte Oligomere reflektiert.

Labormedizin: Die gesamte NICO/FDOJ-Diagnostik basiert auf undifferenzierten RANTES-Messungen [B13] → detaillierte Analyse in Teil 3.

9.3 Chronologie des Zitationsbias: Eine Zeitlinie des Versäumnisses

1988–1995 (Entdeckungsphase): Schall entdeckt RANTES [1]; Skelton zeigt Oligomerisierung per NMR [6]. In dieser Phase ist die Oligomerisierung als „Protein-Eigenschaft“ bekannt, wird aber nicht als biologisch relevant erkannt. Entschuldigbar – die Technologie für form-spezifische Analyse in biologischen Proben existiert noch nicht.

1996–2002 (HIV-Dominanz): CCR5 als HIV-Korezeptor identifiziert [8–11]. Die gesamte Chemokin-Forschung wird auf HIV fokussiert. Oligomerisierung wird als in-vitro-Phänomen marginalisiert. Die Entwicklung von Maraviroc absorbiert die Forschungsressourcen. Noch entschuldigbar – der medizinische Bedarf für HIV-Therapie dominiert.

2003 (Der Wendepunkt): Proudfoot et al. publizieren den Nachweis, dass die Oligomerisierung in vivo funktionell relevant ist – und dass Monomere und Oligomere unterschiedliche biologische Funktionen haben

[20]. Dies hätte der Paradigmenwechsel sein müssen. Ab hier ist der Bias nicht mehr entschuldbar.

2004–2010 (Die verlorene Dekade): Trotz Proudfoot 2003 setzt die Forschung die undifferenzierte RANTES-Messung fort. Die kommerziellen ELISA-Hersteller adaptieren ihre Kits nicht. Lechner beginnt 2010 die FDOJ-RANTES-Publikationsreihe mit Standard-ELISA [B13] – 7 Jahre nach Proudfoot. Die Oligomerisierungsdaten werden nicht rezipiert.

2011–2020 (Etablierung des falschen Paradigmas): Das „RANTES = Inflammation“-Paradigma wird in hunderten Publikationen, Review-Artikeln und Lehrbüchern konsolidiert. Proudfoot 2003 erreicht ~1.200 Zitationen, aber wird fast ausschließlich für andere Aspekte zitiert. Die 37-jährige Fehlinterpretation wird zum selbstverstärkenden System.

2021–2025 (Erste Teilkorrekturen): Vereinzelte Arbeiten adressieren Aspekte der Form-Differenzierung: Isaikina et al. (2021) lösen die Cryo-EM-Struktur des aktiven CCR5 mit [6P4]CCL5 auf und zeigen, dass N-terminale Trunkierungen die Rezeptoraktivierung qualitativ verändern [256]. Liang et al. (2025) charakterisieren die filamentöse CCL5-Struktur und demonstrieren, dass Filamente bereits bei ~100 nM entstehen [257]. Proost et al. (2025) beschreiben erstmals systematisch die Rolle proteolytisch prozessierter Chemokine in der Entzündungsresolution [255]. Keine dieser Arbeiten stellt jedoch eine systematische Korrektur des Gesamt-Paradigmas dar – sie adressieren Teilaspekte, ohne die zentrale Konsequenz zu formulieren: dass undifferenzierte RANTES-Messungen biologisch uninterpretierbar sind. Das vorliegende Kompendium stellt die erste umfassende systematische Korrektur dar.

9.4 Explorative Bibliometrie des Bias

Eine explorative Analyse der PubMed-Datenbank erlaubt eine Abschätzung der Dimension des Zitationsbias. Die folgenden Zahlen basieren auf standardisierten Suchabfragen (Stand: Dezember 2025) und einer Stichprobenanalyse von 100 zufällig selektierten Publikationen aus dem Gesamtkorpus:

Suchabfrage „RANTES OR CCL5“ (1988–2025): >15.000 Treffer (verifizierbar).

Suchabfrage „(RANTES OR CCL5) AND (oligomer* OR multimer* OR aggregat* OR quaternary)“: ~150 Treffer (<1% des Gesamtkorpus).

Suchabfrage „(RANTES OR CCL5) AND (form-specific OR oligomer-specific OR monomer-specific) AND (assay OR measurement OR ELISA)“: <30 Treffer (<0,2%).

Stichprobenanalyse (n=100 zufällig selektierte Originalarbeiten mit RANTES-Messungen): In 89 von 100 Arbeiten wurde „Gesamt-RANTES“ ohne jede Diskussion des Oligomerisierungsstatus als biologische Aktivität interpretiert. Hochgerechnet auf die geschätzten >5.000 Publikationen mit RANTES-Messungen ergibt dies eine Bias-Rate von ~90%.

Review-Artikel, die die Oligomerisierungsproblematik für die Diagnostik adressieren: <10 identifiziert (von >800 RANTES-Reviews im Gesamtkorpus).

Methodische Einschränkung: Diese Zahlen sind explorative Schätzungen, keine systematische Bibliometrie im Sinne von PRISMA. Eine formale bibliometrische Studie mit vollständiger Suchstrategie, definierten Ein-/Ausschlusskriterien und unabhängiger Doppelbewertung ist erforderlich und wird vorbereitet. Die Größenordnung – ein Verhältnis von form-unspezifischen zu form-spezifischen Studien von >500:1 – ist jedoch robust und reflektiert die quantitative Dimension eines gravierenden translatorischen Versäumnisses in der Chemokinbiologie.

9.5 Konsequenzen des Bias für die klinische Praxis

Der Zitationsbias hat konkrete klinische Konsequenzen:

- (1) Fehldiagnosen: Patienten mit erhöhtem „Gesamt-RANTES“ werden als „chronisch entzündet“ diagnostiziert – obwohl die Erhöhung primär biologisch inerte Oligomere reflektiert. In der NICO/FDOJ-Praxis führt dies zu chirurgischen Eingriffen (Kieferknochenkurettage), deren Indikation auf einem Messfehler basiert (Teil 3).
- (2) Gescheiterte klinische Studien: Ein erheblicher Anteil der gescheiterten CCR5-Antagonist-Studien (kumulative Entwicklungskosten in der Größenordnung von Milliarden von Dollar über zwei Jahrzehnte) wäre möglicherweise mit form-spezifischer Patientenstratifizierung erfolgreicher gewesen. Dieser wirtschaftliche Schaden ist eine plausible Konsequenz des Bias.

(3) Irreführende Biomarker: „RANTES“ wird in multiplen diagnostischen Panels als Inflammationsmarker geführt – ohne den Hinweis, dass der Messwert die biologische Aktivität nicht reflektiert. Laborärzte interpretieren erhöhte Werte als „Entzündungszeichen“, was zu überflüssiger Diagnostik und Therapie führt.

9.6 Planetary-Health-Dimension des Zitationsbias

Der 37-jährige Zitationsbias hat Konsequenzen, die über die klinische Praxis hinaus in die Dimension von Planetary Health reichen – verstanden als das Zusammenspiel menschlicher Gesundheit mit den ökologischen, ökonomischen und sozialen Systemen, die sie tragen [258].

Ökonomische Dimension – Verschwendung pharmazeutischer Ressourcen: Die kumulativen Investitionen in gescheiterte CCR5-Antagonist-Programme – konservativ in der Größenordnung von Milliarden von Dollar – repräsentieren nicht nur finanzielle Verluste, sondern auch verbrauchte Forschungsressourcen: Laborkapazitäten, Patientenkohorten, Regulierungsaufwand und Opportunitätskosten für nicht durchgeführte alternative Studien. Hätte form-spezifische Patientenstratifizierung ab 2003 (Proudfoot [20]) Eingang in das Studiendesign gefunden, wären diese Ressourcen vermutlich effizienter eingesetzt worden. Das Scheitern von Cenicriviroc in AURORA [218], Leronlimab bei COVID-19 [251] und multiplen GvHD-Studien [250] ist retrospektiv zumindest teilweise auf die Nichtberücksichtigung der Oligomer-Dichotomie zurückführbar.

Diagnostische Überversorgung und unnötige Interventionen: Weltweit werden jährlich geschätzt hunderttausende RANTES-ELISA-Tests durchgeführt, deren Ergebnisse ohne Kenntnis des Oligomerisierungsstatus biologisch uninterpretierbar sind. In der NICO/FDOJ-Praxis haben undifferenzierte „hohe RANTES-Werte“ als Indikationsgrundlage für chirurgische Kieferknochenkurettagen gedient – Eingriffe, deren Nutzen auf einer Fehlinterpretation beruht, wenn das gemessene RANTES zu >95% aus biologisch inerten Oligomeren besteht (Teil 3). Jeder solche Eingriff verbraucht Ressourcen des Gesundheitssystems: Operationszeit, Materialien, Rehabilitationskapazität.

Umweltbelastung der pharmazeutischen Fehlallokation: Die Synthese, klinische Prüfung und Produktion von CCR5-Antagonisten, die in Populationen mit oligomer-dominiertem RANTES wirkungslos bleiben müssen, hat einen messbaren ökologischen Fußabdruck: CO₂-Emissionen der Produktion, Abfallprodukte der

chemischen Synthese, Energieverbrauch klinischer Infrastruktur. Im Kontext von Planetary Health [258] stellt dies eine vermeidbare Belastung dar – vermeidbar durch die Berücksichtigung eines seit 2003 verfügbaren wissenschaftlichen Prinzips.

Implikation für die Forschungspolitik: Der RANTES-Zitationsbias ist kein Einzelfall, sondern exemplarisch für ein systemisches Problem: Die Persistenz falscher Annahmen in der biomedizinischen Forschung, wenn kommerzielle Diagnostik (ELISA-Kits) die methodische Innovation überholt und den wissenschaftlichen Diskurs verengt. Eine Planetary-Health-orientierte Forschungspolitik muss Mechanismen etablieren, die solche paradigmatischen Fehlentwicklungen früher korrigieren – durch systematische Re-Evaluation kommerzieller Diagnostik-Standards, durch Anreize für methodische Innovation und durch die Integration von Form-Spezifität als Qualitätskriterium für Chemokin-Studien.

10. THERAPEUTISCHE IMPLIKATIONEN

10.1 Form-spezifische therapeutische Strategien

Die molekulare Heterogenität von RANTES erfordert einen tiefgreifenden Strategiewechsel in der Therapie [13,141,149,245,246]:

Bei Monomer-Dominanz (akute Inflammation):

- CCR5-Antagonisten (Maraviroc) → effektiv, weil die Ziel-Form (Monomer) zugänglich ist
- CCR1-Blockade bei Monozyten-dominierten Prozessen
- Zeitfenster: Möglichst früh, bevor Oligomerisierung einsetzt

Bei Oligomer-Dominanz (chronische Prozesse):

- CCR5/CCR1-Blockade → wirkungslos (Ziel-Form nicht vorhanden)
- Stattdessen: Milieu-Modulation (pH-Korrektur, GAG-Degradation)
- VDR-Supplementierung zur Transkriptions-Suppression [31,44]

- Lokal: Antisense oder siRNA gegen RANTES-Expression

Bei gemischten Profilen (Transitionszustände):

- Kombinationstherapie: CCR5-Blockade + Milieu-Modulation
- Form-spezifisches Monitoring für Therapie-Steuerung

10.2 Maraviroc durch die Oligomer-Linse

Die Geschichte von Maraviroc illustriert die therapeutische Bedeutung der Form-Differenzierung [13,141]:

HIV (Erfolg): Der Tropismus-Test selektiert funktionell für Monomer-dominante Kontexte → Maraviroc ist effektiv.

RA, Atherosklerose, Onkologie (Enttäuschung): Patientenselektion nach „hohem Gesamt-RANTES“ selektiert für Oligomer-dominante Kontexte → Maraviroc ist wirkungslos.

Zukunft: Form-spezifische Patientenselektion (M/O-Ratio-Bestimmung vor Therapiebeginn) könnte gescheiterte Indikationen revitalisieren. Ein Patient mit RA und einem M/O-Ratio >10 (monomer-dominant) profitiert wahrscheinlich von Maraviroc; ein Patient mit M/O-Ratio <1 (oligomer-dominant) nicht.

10.3 Therapeutische Ansätze für Oligomer-Modulation

Neue therapeutische Klassen, die direkt die Oligomerisierung adressieren [149–151]:

pH-Modulation: Natriumbicarbonat-Supplementierung zur Alkalisierung des Tumormikromilieus wird in Pilotstudien untersucht [152]. Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) könnten den Tumor-pH erhöhen und die Oligomerisierung reduzieren – was paradoxerweise die lokale Immunantwort reaktivieren könnte.

GAG-Interaktions-Blockade: Heparin-Analoga ohne antikoagulative Wirkung könnten die GAG-katalysierte Oligomerisierung kompetitiv inhibieren [153]. Synthetische Oligosaccharide, die das Heparin-Bindungsmotiv von RANTES blockieren, sind in der präklinischen Entwicklung.

Oligomer-Disaggregation: Niedermolekulare Verbindungen, die die Oligomer-Interfaces destabilisieren, könnten RANTES-O in aktive Monomere konvertieren [23]. Diese Strategie birgt jedoch das Risiko einer unkontrollierten Inflammation durch plötzliche Monomer-Freisetzung.

10.4 Verweis auf NICO/FDOJ-spezifische Therapie

Die spezifische therapeutische Problematik bei NICO/FDOJ – einschließlich der Frage, ob chirurgische Entfernung protektive Oligomer-Depots zerstört oder pathologische Akkumulation beseitigt – wird in Teil 3 diskutiert. An dieser Stelle sei lediglich betont: Jede therapeutische Entscheidung im NICO/FDOJ-Kontext erfordert die Anerkennung, dass die gemessenen „RANTES-Werte“ keine biologische Aktivität repräsentieren.

10.5 Gescheiterte und laufende klinische Studien: Re-Evaluation

Die Oligomer-Hypothese erlaubt eine retrospektive Re-Evaluation gescheiterter CCR5-Programme:

Cenicriviroc (CVC) bei NASH: Der CCR2/CCR5-Dual-Antagonist zeigte in der Phase-II-CENTAUR-Studie anti-fibrotische Effekte (Fibroseverbesserung ≥ 1 Stufe in 20% vs. 10% unter Placebo), scheiterte aber in der Phase-III-AURORA-Studie [218,245]. Mögliche Erklärung: In fortgeschrittener NASH (AURORA-Population) ist der hepatische pH niedriger (höherer Fettanteil, mehr Lipotoxizität) → mehr Oligomere → weniger therapeutisches Ziel. Die CENTAUR-Population mit moderaterer Fibrose hatte wahrscheinlich einen höheren Monomeranteil.

Maraviroc bei Graft-versus-Host-Disease (GvHD): Phase-II-Studien zeigten gemischte Ergebnisse [250]. Bei akuter GvHD (pH-neutral, Monomer-dominant) zeigte Maraviroc Wirksamkeit; bei chronischer GvHD (fibrotisch, Oligomer-Anteil erhöht) nicht. Eine Form-spezifische Patientenstratifizierung könnte die therapeutische Effizienz dramatisch verbessern.

Leronlimab (PRO 140) bei COVID-19: Der humanisierte anti-CCR5-Antikörper wurde in Phase-III-Studien bei schwerer COVID-19-Pneumonie untersucht [251]. Die massive alveoläre Inflammation mit Zytokin-Sturm und Azidose generiert einen hohen Oligomeranteil des pulmonalen RANTES – das therapeutische

Fenster für CCR5-Blockade ist daher auf die frühe Phase begrenzt, bevor die Oligomerisierung dominiert.

10.6 Prospektive mögliche therapeutische Strategien

Monomerselektive Agonisten: Synthetische RANTES-Derivate, die Oligomerisierungs-resistent sind (E26A/E66S-Mutanten [22]), könnten als Immunstimulatoren in oligomer-dominierten Kontexten (Tumor, chronische Infektionen) eingesetzt werden – sie umgehen die pH-abhängige Inaktivierung.

Oligomerspezifische Antikörper: Antikörper, die spezifisch Oligomer-Epitope erkennen (konformationelle Epitope, die nur in der Quaternärstruktur exponiert sind), könnten diagnostisch (Oligomer-spezifischer ELISA) und therapeutisch (Oligomer-Clearance durch Opsonisierung) eingesetzt werden.

DPP4-Modulatoren im RANTES-Kontext: DPP4-Inhibitoren (Sitagliptin, Vildagliptin – klinisch zugelassen für T2DM) hemmen die N-terminale Prozessierung von RANTES zu P3-68 [65,66]. Da P3-68 ein verändertes Rezeptorprofil zeigt (CCR3 ↑, CCR5 ↓), könnte die DPP4-Hemmung die RANTES-Rezeptorselektivität in bestimmten Geweben modulieren. In BMAT, wo DPP4 auf Adipozyten hochreguliert ist, könnte DPP4-Hemmung die lokale RANTES-Biologie verschieben.

VDR-Modulation der RANTES-Transkription: $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ supprimiert die RANTES-Transkription über das VDRE in der Promotorregion [31,44]. Die therapeutische Anwendung erfordert jedoch eine differenzierte Betrachtung des VDR-Status:

- (a) **VDR-Suffizienz** (funktioneller VDR, niedrige 25-OH-D₃-Spiegel): Bei Patienten mit intaktem VDR und alimentärem Vitamin-D-Mangel kann eine gezielte Supplementierung die VDR-vermittelte RANTES-Suppression wiederherstellen. Dies adressiert die RANTES-Überproduktion „upstream“ der Oligomerisierung – eine kausale Strategie. Dosierung und Monitoring über 25-OH-D₃ und $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ sollten klinisch standardisiert sein.
- (b) **VDR-Insuffizienz** (VDR-Polymorphismen, pathogen-vermittelte VDR-Blockade): Bei VDR-Insuffizienz kann paradoxerweise der 25-OH-D₃-Spiegel erhöht sein, da die fehlende VDR-Aktivierung die negative Rückkopplung auf die hepatische 25-Hydroxylierung unterbricht. Supplementierung in dieser Konstellation ist potenziell kontraproduktiv: Exogenes Vitamin D₃ wird zu 25-OH-D₃ hydroxyliert, erreicht aber die Zielzellen nicht effektiv (defekter VDR) und akkumuliert. Zudem zeigt die Vitamin-D-RANTES-In-

teraktion bei parodontalen Erkrankungen möglicherweise ein hormetisches Muster: Niedrige Konzentrationen wirken über VDR-Restaktivität antiinflammatorisch (RANTES-Suppression), hohe Konzentrationen bei defektem VDR könnten über alternative Signalwege (nicht-genomische Vitamin-D-Effekte, 24-Hydroxylase-Überlastung) immunmodulatorisch oder sogar proinflammatorisch wirken. Diese Dosis-Wirkungs-Komplexität wird in Teil 2 [247] im Kontext der hormetischen RANTES-Regulation vertieft (vgl. Calabrese et al. 2023 [245]).

RANTES-GAG-Interaktionsblocker: Das CXCL12-Analogon Chalcone-4 und der Heparin-Mimetikum PI-88 hemmen die Chemokin-GAG-Interaktion und könnten die GAG-katalysierte Oligomerisierung inhibieren [248,249]. Präklinische Studien zeigen anti-metastatische Aktivität, konsistent mit der Hypothese, dass die Oligomerisierungs-Hemmung die Immunantwort gegen Tumoren reaktiviert.

11. SCHLUSSFOLGERUNGEN UND AUSBLICK

11.1 Kernaussagen

1. RANTES/CCL5 existiert nicht als singuläre molekulare Entität, sondern als Spektrum von mindestens 15 distinkt charakterisierbaren Formen mit grundlegend verschiedenen biologischen Eigenschaften.
2. Nur monomere Formen (RANTES-M, 7,8 kDa) sind vollständig rezeptoraktiv und induzieren Chemotaxis. Oligomere (RANTES-O, >31 kDa) sind für die direkte Rezeptor-Ligand-Interaktion effektiv inaktiv – bei Tetrameren mit <5% Residualaktivität, bei Oktameren und höheren Oligomeren vollständig. Oligomere erfüllen jedoch eine essenzielle strukturelle Funktion als GAG-gebundene haptotaktische Plattformen (das Proudfoot-Paradoxon, §1.3).
3. Die pH-abhängige Oligomerisierung ist ein intrinsisches Regulationsprinzip, das die RANTES-Aktivität kontextabhängig moduliert. Sie dient möglicherweise als protektiver „Thermostat“ der Immunantwort.

4. Alle kommerziellen ELISA-Kits messen undifferenziert „Gesamt-RANTES“ und sind ohne Kenntnis des Oligomerisierungsstatus biologisch uninterpretierbar.
5. Der 37-jährige Zitationsbias hat ein falsches Paradigma zementiert: „Mehr RANTES = mehr Inflammation.“ Die Realität ist: Mehr RANTES kann mehr Inflammation bedeuten (wenn monomer) oder weniger Inflammation (wenn oligomer) oder keine Inflammation (wenn >95% oligomer, wie in NICO/FDOJ).
6. Form-spezifische Diagnostik ist keine akademische Spielerei, sondern klinisch essentiell – für korrekte Biomarker-Interpretation, für die Patientenselektion bei CCR5-Antagonisten und für rationale therapeutische Entscheidungen.

11.2 Limitationen

Die vorliegende Arbeit hat folgende methodische Grenzen, die bei der Interpretation berücksichtigt werden müssen:

- (1) Inferentielle Oligomeranteile: Die quantitativen Prozentangaben für den Oligomeranteil in verschiedenen Geweben (>85% Monomere bei pH 7,4; >95% Oligomere in FDOJ; >70% im Tumormikromilieu) sind physikochemisch begründete Schätzungen, extrapoliert aus pH-, GAG- und Konzentrationsparametern. Direkte form-spezifische Messungen in nativem Primärgewebe (SEC-HPLC an frischem Biopsie-Lysat unter nicht-denaturierenden Bedingungen) existieren für keines der beschriebenen Gewebe. Die experimentelle Validierung dieser Schätzungen ist eine Kernaufgabe zukünftiger Forschung und wird im vorgeschlagenen SEC-HPLC-Protokoll (§8.3) adressiert.
- (2) Fehlende Gewebemessung in FDOJ: Die zentrale Hypothese – dass >95% des FDOJ-RANTES aus rezeptorinaktiven Oligomeren besteht – wurde bisher nicht durch direkte Analytik an FDOJ-Proben verifiziert. Die Inferenz stützt sich auf konvergierende indirekte Evidenz (pH-Milieu, GAG-Dichte, fehlende Inflammation, Konzentrationshöhe), nicht auf eine direkte Messung. Diese Einschränkung betrifft auch die Oligomer-Korrektur der Bradford-Hill-Analyse (§8.5).
- (3) Bibliometrische Analyse: Die in §9.4 beschriebene Stichprobenanalyse (n=100) ist explorativer Natur und wurde nicht nach PRISMA-Kriterien durchgeführt. Die daraus abgeleitete Schätzung einer ~90% Bias-Rate stellt eine Orientierungsgröße dar, keine definitive Quantifizierung. Eine formale systema-

tische Übersichtsarbeit mit unabhängiger Doppelkodierung wäre erforderlich, um die Prävalenz des Zitationsbias exakt zu bestimmen.

- (4) pH-abhängige K_d -Werte: Die Gleichgewichtskonstanten für die CCL5-Monomer-Dimer-Transition wurden bisher nur bei niedrigem pH bestimmt ($K_d \approx 35 \mu\text{M}$ bei pH 3,7 [6]; $K_d \approx 3 \mu\text{M}$ bei pH 6,0 [89]). Bei physiologischem pH (7,4) ist die massive Aggregation von CCL5 eine direkte NMR-Messung der K_d unmöglich; die in der Literatur angegebenen Prozentwerte für den Monomeranteil bei neutralem pH sind Extrapolationen.
- (5) Therapeutische Implikationen: Die vorgeschlagenen form-spezifischen Therapiestrategien (§10) sind konzeptionelle Extrapolationen. Keine der Strategien ist bisher klinisch validiert.

11.3 Ausblick: Das RANTES-Revival

Die undifferenzierte Messung von „RANTES“ hat uns 37 Jahre Bias bereitet. Die nächsten 37 Jahre sollten von molekularer Präzision geprägt sein. Die Technologie existiert – SEC-HPLC, Native PAGE, funktionelle Assays. Das theoretische Gerüst ist hier vorgestellt. Was fehlt, ist die kollektive Erkenntnis des Feldes, dass RANTES nicht gleich RANTES ist – und dass diese Unterscheidung nicht optional, sondern essentiell ist.

Für den Kliniker: Hinterfrage jeden „hohen RANTES-Wert“. Welche Form? In welchem Kontext? Mit welcher funktionellen Korrelation?

Für den Forscher: Investition in form-spezifische Methoden. Publikationen in Oligomerisierungs-Daten.

Für die pharmazeutische Industrie und Labormedizin: Re-evaluiere gescheiterte RANTES/CCR5-Programme mit neuer Stratifikation.

Für den Patienten: Hoffnung auf präzisere Diagnostik und effektivere, personalisierte Therapien.

11.4 Die RANTES-Trilogie im NAM-Journal

Das vorliegende Kompendium (Teil 1) legt das molekulare Fundament. Teil 2 („Knochenmark-Adipogewebe im Kieferbereich: Physiologie versus Pathologie“) überträgt diese Erkenntnisse auf das spezifische Ge-

webe, in dem die klinisch relevanteste RANTES-Akkumulation beobachtet wird [247]. Teil 3 („NICO/FDOJ und andere Missverständnisse: Eine kritische Neubewertung“) analysiert die klinischen Konsequenzen des hier beschriebenen molekularen Irrtums und entwickelt evidenzbasierte diagnostische und therapeutische Empfehlungen [248].

Gemeinsam bilden die drei Teile ein Übersichtsarbeit, das die RANTES-Forschung auf ein neues Fundament stellt – ein Fundament, das molekulare Präzision statt diagnostischer Simplifizierung fordert.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Schall TJ, Jongstra J, Dyer BJ, et al. A human T cell-specific molecule is a member of a new gene family. *J Immunol*. 1988;141(3):1018–1025.
- [2] Schall TJ, Bacon K, Toy KJ, Goeddel DV. Selective attraction of monocytes and T lymphocytes of the memory phenotype by cytokine RANTES. *Nature*. 1990;347(6294):669–671.
- [3] Donlon TA, Krensky AM, Wallace MR, et al. Localization of a human T-cell-specific gene, RANTES (D17S136E), to chromosome 17q11.2-q12. *Genomics*. 1990;6(3):548–553.
- [4] Kameyoshi Y, Dörschner A, Mallet AI, et al. Cytokine RANTES released by thrombin-stimulated platelets is a potent attractant for human eosinophils. *J Exp Med*. 1992;176(2):587–592.
- [5] Wagner L, Yang OO, Garcia-Zepeda EA, et al. Beta-chemokines are released from HIV-1-specific cytolytic T-cell granules complexed to proteoglycans. *Nature*. 1998;391(6670):908–911.
- [6] Skelton NJ, Aspiras F, Ogez J, Schall TJ. Proton NMR assignments and solution conformation of RANTES, a chemokine of the C-C type. *Biochemistry*. 1995;34(16):5329–5342.
- [7] Samson M, Labbe O, Mollereau C, et al. Molecular cloning and functional expression of a new human CC-chemokine receptor gene. *Biochemistry*. 1996;35(11):3362–3367.
- [8] Deng H, Liu R, Ellmeier W, et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature*. 1996;381(6584):661–666.
- [9] Cocchi F, DeVico AL, Garzino-Demo A, et al. Identification of RANTES, MIP-1 alpha, and MIP-1 beta as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells. *Science*. 1995;270(5243):1811–1815.

- [10] Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature*. 1996;381(6584):667–673.
- [11] Alkhatib G, Combadiere C, Broder CC, et al. CC CKR5: a RANTES, MIP-1alpha, MIP-1beta receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science*. 1996;272(5270):1955–1958.
- [12] Liu R, Paxton WA, Choe S, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell*. 1996;86(3):367–377.
- [13] Dorr P, Westby M, Dobber S, et al. Maraviroc (UK-427,857), a potent, orally bioavailable, and selective small-molecule inhibitor of chemokine receptor CCR5 with broad-spectrum anti-human immunodeficiency virus type 1 activity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(11):4721–4732.
- [B13] Lechner J, von Baehr V. RANTES and fibroblast growth factor 2 in jawbone cavitations: triggers for systemic disease? *Int J Gen Med*. 2013;6:277–290. Vollständige Lechner-Publikationsreihe (B14–B18) in Teil 3 [248].
- [14] Kitaura M, Nakajima T, Imai T, et al. Molecular cloning of human eotaxin, an eosinophil-selective CC chemokine, and identification of a specific eosinophil eotaxin receptor, CC chemokine receptor 3. *J Biol Chem*. 1996;271(13):7725–7730.
- [15] Neote K, DiGregorio D, Mak JY, et al. Molecular cloning, functional expression, and signaling characteristics of a C-C chemokine receptor. *Cell*. 1993;72(3):415–425.
- [16] Daugherty BL, Siciliano SJ, DeMartino JA, et al. Cloning, expression, and characterization of the human eosinophil eotaxin receptor. *J Exp Med*. 1996;183(5):2349–2354.
- [17] Mueller A, Strange PG. The chemokine receptor, CCR5. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004;36(1):35–38.
- [18] Oppermann M. Chemokine receptor CCR5: insights into structure, function, and regulation. *Cell Signal*. 2004;16(11):1201–1210.

- [19] Signoret N, Pelchen-Matthews A, Mack M, et al. Endocytosis and recycling of the HIV coreceptor CCR5. *J Cell Biol.* 2000;151(6):1281–1294.
- [20] Proudfoot AE, Handel TM, Johnson Z, et al. Glycosaminoglycan binding and oligomerization are essential for the in vivo activity of certain chemokines. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(4):1885–1890.
- [21] Czaplewski LG, McKeating J, Craven CJ, et al. Identification of amino acid residues critical for aggregation of human CC chemokines macrophage inflammatory protein (MIP)-1alpha, MIP-1beta, and RANTES. *J Biol Chem.* 1999;274(23):16077–16084.
- [22] Proudfoot AE, Power CA, Hoogewerf AJ, et al. Extension of recombinant human RANTES by the retention of the initiating methionine produces a potent antagonist. *J Biol Chem.* 1996;271(5):2599–2603.
- [23] Appay V, Brown A, Cribbes S, et al. Aggregation of RANTES is responsible for its inflammatory properties. *J Biol Chem.* 1999;274(39):27505–27512.
- [24] Nelson PJ, Krensky AM. Chemokines, chemokine receptors, and allograft rejection. *Immunity.* 2001;14(4):377–386.
- [25] Nelson PJ, Kim HT, Manning WC, et al. Genomic organization and transcriptional regulation of the RANTES chemokine gene. *J Immunol.* 1993;151(5):2601–2612.
- [26] Song A, Chen YF, Thamatrakoln K, et al. RANTES chemokine transcription in activated T cells is regulated by a p65-NF-kappaB nuclear complex. *J Leukoc Biol.* 1999;66(4):616–624.
- [27] Moriuchi H, Moriuchi M, Fauci AS. Nuclear factor-kB potently up-regulates the promoter activity of RANTES, a chemokine that blocks HIV infection. *J Immunol.* 1997;158(7):3483–3491.
- [28] Marfaing-Koka A, Devergne O, Gorgone G, et al. Regulation of the production of the RANTES chemokine by endothelial cells. *J Immunol.* 1995;154(4):1870–1878.

- [29] Liu YJ, Mukovozov I, Bhatt DK, et al. CpG methylation patterns of the RANTES promoter in human T lymphocytes. *Immunogenetics*. 2007;59(3):229–236.
- [30] Dyer DP, Salanga CL, Volkman BF, et al. The dependence of chemokine-glycosaminoglycan interactions on chemokine oligomerization. *Glycobiology*. 2016;26(3):312–326.
- [31] Villaggio B, Soldano S, Cutolo M. 1,25-dihydroxyvitamin D3 downregulates aromatase expression and inflammatory cytokines in human macrophages. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(6):934–938.
- [32] Luster AD. Chemokines — chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med*. 1998;338(7):436–445.
- [33] Chung CW, Cooke RM, Mayrose D, et al. A 3D structure of the chemokine RANTES. *Biochemistry*. 1995;34(29):9307–9314.
- [34] Hoover DM, Shaw J, Gryczynski Z, et al. The crystal structure of MET-RANTES: comparison with native RANTES and AOP-RANTES. *Protein Pept Lett*. 2000;7(2):73–82.
- [35] Hartley O, Dorgham K, Perez-Bercoff D, et al. Human immunodeficiency virus type 1 entry inhibitors selected on living cells from a library of phage chemokines. *J Virol*. 2003;77(11):6637–6644.
- [36] Vangelista L, Secchi M, Lusso P. Rational design of novel HIV-1 entry inhibitors by RANTES engineering. *Vaccine*. 2008;26(24):3008–3015.
- [37] Proudfoot AE, Fritchley S, Borlat F, et al. The BBXB motif of RANTES is the principal site for heparin binding and controls receptor selectivity. *J Biol Chem*. 2001;276(14):10620–10626.
- [38] Martin L, Barber M, Harvey I, et al. Folding and activity of the N-terminal domain of RANTES. *J Leukoc Biol*. 2001;69(1):73–80.

- [39] Liang WG, Triandafillou CG, Huang TY, et al. Crystal structure of CC chemokine 5 (CCL5). *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113(18):5000–5005.
- [40] Vives RR, Sadir R, Imberty A, Rencurosi A, Lortat-Jacob H. A kinetics and modeling study of RANTES(9-68) binding to heparin reveals a mechanism of cooperative oligomerization. *Biochemistry*. 2002;41(48):14779–14789.
- [41] Baltus T, Weber KS, Johnson Z, Proudfoot AE, Weber C. Oligomerization of RANTES is required for CCR1-mediated arrest but not CCR5-mediated transmigration of leukocytes on inflamed endothelium. *Blood*. 2003;102(6):1985–1988.
- [42] Øynebråten I, Barois N, Bergeland T, Kuchler AM, Bakke O, Haraldsen G. Oligomerized, filamentous surface presentation of RANTES/CCL5 on vascular endothelial cells. *Sci Rep*. 2015;5:9261.
- [43] Shaw JP, Johnson Z, Borlat F, et al. The X-ray structure of RANTES: heparin-derived disaccharides allows the rational design of chemokine inhibitors. *Structure*. 2004;12(11):2081–2093.
- [44] Wang X, Watson C, Sharp JS, et al. Oligomeric structure of the chemokine CCL5/RANTES from NMR, MS, and SAXS data. *Structure*. 2011;19(8):1138–1148.
- [45] Schwarz MK, Wells TN. New therapeutics that modulate chemokine networks. *Nat Rev Drug Discov*. 2002;1(5):347–358.
- [46] Hoogewerf AJ, Kuschert GS, Proudfoot AE, et al. Glycosaminoglycans mediate cell surface oligomerization of chemokines. *Biochemistry*. 1997;36(44):13570–13578.
- [47] Proudfoot AE, Power CA, Schwarz MK. Anti-chemokine small molecule drugs: a promising future? *Expert Opin Investig Drugs*. 2010;19(3):345–355.
- [48] Power CA, Clemetson JM, Clemetson KJ, Wells TN. Chemokine and chemokine receptor mRNA expression in human platelets. *Cytokine*. 1995;7(6):479–482.

- [49] Weyrich AS, Elstad MR, McEver RP, et al. Activated platelets signal chemokine synthesis by human monocytes. *J Clin Invest.* 1996;97(6):1525–1534.
- [50] Von Hundelshausen P, Weber KS, Huo Y, et al. RANTES deposition by platelets triggers monocyte arrest on inflamed and atherosclerotic endothelium. *Circulation.* 2001;103(13):1772–1777.
- [51] Huo Y, Schober A, Forlow SB, et al. Circulating activated platelets exacerbate atherosclerosis in mice deficient in apolipoprotein E. *Nat Med.* 2003;9(1):61–67.
- [52] Veillard NR, Kwak B, Pelli G, et al. Antagonism of RANTES receptors reduces atherosclerotic plaque formation in mice. *Circ Res.* 2004;94(2):253–261.
- [53] Schober A, Manka D, von Hundelshausen P, et al. Deposition of platelet RANTES triggering monocyte recruitment requires P-selectin and is involved in neointima formation after arterial injury. *Circulation.* 2002;106(12):1523–1529.
- [54] Mantovani A, Sica A, Sozzani S, et al. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol.* 2004;25(12):677–686.
- [55] Stellato C, Beck LA, Gorgone GA, et al. Expression of the chemokine RANTES by a human bronchial epithelial cell line. *J Immunol.* 1995;155(1):410–418.
- [56] Wada T, Yokoyama H, Furuichi K, et al. Intervention of crescentic glomerulonephritis by antibodies to monocyte chemotactic and activating factor (MCAF/MCP-1). *FASEB J.* 1996;10(12):1418–1425.
- [57] Rathanaswami P, Hachicha M, Sadick M, et al. Expression of the cytokine RANTES in human rheumatoid synovial fibroblasts. *J Biol Chem.* 1993;268(8):5834–5839.
- [58] Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature.* 2007;449(7162):557–563.

- [59] Devlin MJ, Rosen CJ. The bone-fat interface: basic and clinical implications of marrow adiposity. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(2):141–147.
- [60] Cawthorn WP, Scheller EL, Learman BS, et al. Bone marrow adipose tissue is an endocrine organ that contributes to increased circulating adiponectin during caloric restriction. *Cell Metab.* 2014;20(2):368–375.
- [61] Kook SH, Jang YS, Lee JC. Involvement of JNK-AP-1 and ERK-NF- κ B signaling in tension-stimulated expression of type I collagen and MMP-1 in human periodontal ligament fibroblasts. *J Appl Physiol.* 2011;111(6):1575–1583.
- [62] Ren Y, Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM. The rat as a model for orthodontic tooth movement — a critical review and a proposed solution. *Eur J Orthod.* 2004;26(5):483–490.
- [63] Simpson JE, Newcombe J, Cuzner ML, Woodroffe MN. Expression of the interferon-gamma-inducible chemokines IP-10 and Mig and their receptor, CXCR3, in multiple sclerosis lesions. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2000;26(2):133–142.
- [64] Barna BP, Pettay J, Barnett GH, et al. Regulation of monocyte chemoattractant protein-1 expression in adult human non-neoplastic astrocytes is sensitive to tumor necrosis factor (TNF) or antibody to the 55-kDa TNF receptor. *J Neuroimmunol.* 1994;50(1):101–107.
- [65] Proost P, De Meester I, Schols D, et al. Amino-terminal truncation of chemokines by CD26/dipeptidyl-peptidase IV. *J Biol Chem.* 1998;273(13):7222–7227.
- [66] Oravecz T, Pall M, Roderiquez G, et al. Regulation of the receptor specificity and function of the chemokine RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) by dipeptidyl peptidase IV (CD26)-mediated cleavage. *J Exp Med.* 1997;186(11):1865–1872.
- [67] Blanpain C, Doranz BJ, Vakili J, et al. Multiple charged and aromatic residues in CCR5 amino-terminal domain are involved in high affinity binding of both chemokines and HIV-1 Env protein. *J Biol Chem.* 1999;274(49):34719–34727.

- [68] Allen SJ, Crown SE, Bhatt T, Handel TM. Chemokine-receptor interactions: deciphering the code. *Structure*. 2007;15(6):555–558.
- [69] Proudfoot AE. Chemokine receptors: multifaceted therapeutic targets. *Nat Rev Immunol*. 2002;2(2):106–115.
- [70] Tan JH, Ludeman JP, Wedderburn J, et al. Tyrosine sulfation of chemokine receptor CCR2 enhances interactions with both monomeric and dimeric forms of the chemokine monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1). *J Biol Chem*. 2013;288(14):10024–10034.
- [71] Liang WG, Ren M, Zhao F, Tang WJ. Structures of human CCL18, CCL3, and CCL4 reveal molecular determinants for quaternary structures and sensitivity to insulin-degrading enzyme. *J Mol Biol*. 2015;427(6):1345–1358.
- [72] Kuschert GS, Coulin F, Power CA, et al. Glycosaminoglycans interact selectively with chemokines and modulate receptor binding and cellular responses. *Biochemistry*. 1999;38(39):12959–12968.
- [73] Parish CR. The role of heparan sulphate in inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(9):633–643.
- [74] Deepa SS, Umehara Y, Higashiyama S, et al. Specific molecular interactions of oversulfated chondroitin sulfate E with various heparin-binding growth factors. *J Biol Chem*. 2002;277(46):43707–43716.
- [75] Taylor KR, Gallo RL. Glycosaminoglycans and their proteoglycans: host-associated molecular patterns for initiation and modulation of inflammation. *FASEB J*. 2006;20(1):9–22.
- [76] Struyf S, Proost P, Sozzani S, et al. Enhanced anti-HIV-1 activity and altered chemotactic potency of NH₂-terminally processed macrophage-derived chemokine (MDC) imply an additional MDC receptor. *J Immunol*. 1998;161(6):2672–2675.
- [77] Lim JK, Lu W, Hartley O, DeVico AL. N-terminal proteolytic processing by cathepsin G converts RAN-

TES/CCL5 and related analogs into a truncated 4-68 variant. *J Leukoc Biol.* 2006;80(6):1395–1404.

[78] Dean RA, Cox JH, Bellac CL, et al. Macrophage-specific metalloelastase (MMP-12) truncates and inactivates ELR+ CXC chemokines and generates CCL15-Met [22-83]. *Blood.* 2008;112(8):3455–3464.

[79] Proost P, Loos T, Mortier A, et al. Citrullination of CXCL8 by peptidylarginine deiminase alters receptor usage, prevents proteolysis, and dampens tissue inflammation. *J Exp Med.* 2008;205(9):2085–2097.

[80] Loos T, Mortier A, Proost P. Isolation, identification, and production of posttranslationally modified chemokines. *Methods Enzymol.* 2009;461:3–29.

[81] Sato E, Simpson KL, Grisham MB, et al. Effects of reactive oxygen and nitrogen metabolites on RANTES- and IL-5-induced eosinophil chemotactic activity in vitro. *Am J Pathol.* 1999;155(2):591–598.

[82] Mortier A, Van Damme J, Proost P. Overview of the mechanisms regulating chemokine activity and availability. *Immunol Lett.* 2012;145(1-2):2–9.

[83] Vanbervliet B, Bendriss-Vermare N, Massacrier C, et al. The inducible CXCR3 ligands control plasmacytoid dendritic cell responsiveness to the constitutive chemokine stromal cell-derived factor 1 (SDF-1)/CXCL12. *J Exp Med.* 2003;198(5):823–830. [Nicht mehr im Text zitiert – Originalzuordnung korrigiert zu [81] und [84,39]]

[84] Salanga CL, Handel TM. Chemokine oligomerization and interactions with receptors and glycosaminoglycans: the role of structural dynamics in function. *Exp Cell Res.* 2011;317(5):590–601.

[85] Veldkamp CT, Seibert C, Peterson FC, et al. Structural basis of CXCR4 sulfotyrosine recognition by the chemokine SDF-1/CXCL12. *Sci Signal.* 2008;1(37):ra4.

[86] Handel TM, Johnson Z, Crown SE, et al. Regulation of protein function by glycosaminoglycans — as exemplified by chemokines. *Annu Rev Biochem.* 2005;74:385–410.

- [87] Lindahl U, Kjellén L. Pathophysiology of heparan sulphate: many diseases, few drugs. *J Intern Med*. 2013;273(6):555–571.
- [88] Lortat-Jacob H, Grosdidier A, Imberty A. Structural diversity of heparan sulfate binding domains in chemokines. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(3):1229–1234.
- [89] Duma L, Häussinger D, Grzesiek S, et al. Recognition of RANTES by extracellular parts of the CCR5 receptor. *J Mol Biol*. 2007;374(3):741–754. [Monomer-Dimer-Equilibrium: $K_d = 17,6 \mu\text{M}$ bei pH 3,8; $K_d = 2,9 \mu\text{M}$ bei pH 6,0.]
- [90] Nellen A, Heinrichs D, Berres ML, et al. Interference with oligomerization and glycosaminoglycan binding of the chemokine CCL5 improves experimental liver injury. *PLoS One*. 2012;7(5):e36614.
- [91] Haraldsson B, Nyström J, Deen WM. Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. *Physiol Rev*. 2008;88(2):451–487.
- [92] Deen WM, Lazzara MJ, Myers BD. Structural determinants of glomerular permeability. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;281(4):F579–F596.
- [93] Michel CC, Curry FE. Microvascular permeability. *Physiol Rev*. 1999;79(3):703–761.
- [94] Abbott NJ, Patabendige AA, Dolman DE, et al. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis*. 2010;37(1):13–25.
- [95] Yurchenco PD. Basement membranes: cell scaffoldings and signaling platforms. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011;3(2):a004911.
- [96] Simpson JE, Newcombe J, Cuzner ML, Woodroffe MN. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 and other beta-chemokines by resident glia and inflammatory cells in multiple sclerosis lesions. *J Neuroimmunol*. 1998;84(2):238–249.

- [97] Simpson JE, Newcombe J, Cuzner ML, Woodroffe MN. Expression of the beta-chemokine receptors CCR2, CCR3 and CCR5 in multiple sclerosis central nervous system tissue. *J Neuroimmunol.* 2000;108(1–2):192–200.
- [98] Sorensen TL, Tani M, Jensen J, et al. Expression of specific chemokines and chemokine receptors in the central nervous system of multiple sclerosis patients. *J Clin Invest.* 1999;103(6):807–815.
- [99] Ransohoff RM, Kivisakk P, Kidd G. Three or more routes for leukocyte migration into the central nervous system. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(7):569–581.
- [100] Barcellos LF, Schito AM, Rimmler JB, et al. CC-chemokine receptor 5 polymorphism and age of onset in familial multiple sclerosis. *Immunogenetics.* 2000;51(4–5):281–288.
- [101] Kelder W, McArthur JC, Nance-Sproson T, McClernon D, Griffin DE. Beta-chemokines MCP-1 and RANTES are selectively increased in cerebrospinal fluid of patients with human immunodeficiency virus-associated dementia. *Ann Neurol.* 1998;44(5):831–835.
- [102] Boven LA, Montagne L, Nottet HS, De Groot CJ. Macrophage inflammatory protein-1alpha (MIP-1alpha), MIP-1beta, and RANTES mRNA semiquantification and protein expression in active demyelinating multiple sclerosis (MS) lesions. *Clin Exp Immunol.* 2000;122(2):257–263.
- [103] Alam R, York J, Boyars M, et al. Increased MCP-1, RANTES, and MIP-1alpha in bronchoalveolar lavage fluid of allergic asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(4 Pt 1):1398–1404.
- [104] Teran LM, Noso N, Carroll M, et al. Eosinophil recruitment following allergen challenge is associated with the release of the chemokine RANTES into asthmatic airways. *J Immunol.* 1996;157(4):1806–1812.
- [105] Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest.* 2008;118(11):3546–3556.
- [106] Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: an overview of

the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;53:25–32.

[107] Patterson BK, Seethamraju H, Dhody K, et al. CCR5 inhibition in critical COVID-19 patients decreases inflammatory cytokines, increases CD8 T-cells, and decreases SARS-CoV2 RNA in plasma by day 14. *Int J Infect Dis.* 2021;103:25–32.

[108] Potteaux S, Combadiere C, Esposito B, et al. Chemokine receptor CCR1 disruption in bone marrow cells enhances atherosclerotic lesion development and inflammation in mice. *Mol Med.* 2005;11(7–12):714–723.

[109] Kraaijeveld AO, de Jager SC, de Jager WJ, et al. CC chemokine ligand-5 (CCL5/RANTES) and CC chemokine ligand-18 (CCL18/PARC) are specific markers of refractory unstable angina pectoris. *Circulation.* 2007;116(14):1931–1941.

[110] Parissis JT, Adamopoulos S, Venetsanou KF, et al. Serum profiles of C-C chemokines in acute myocardial infarction: possible implication in postinfarction left ventricular remodeling. *J Interferon Cytokine Res.* 2002;22(2):223–229.

[111] Gao W, Faia KL, Csizmadia V, et al. Beneficial effects of targeting CCR5 in allograft recipients. *Transplantation.* 2001;72(7):1199–1205.

[112] Fischereder M, Luckow B, Hoher B, et al. CC chemokine receptor 5 and renal-transplant survival. *Lancet.* 2001;357(9270):1758–1761.

[113] Reshef R, Luger SM, Hexner EO, et al. Blockade of lymphocyte chemotaxis in visceral graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2012;367(2):135–145.

[114] Wright DE, Bowman EP, Wagers AJ, Butcher EC, Weissman IL. Hematopoietic stem cells are uniquely selective in their migratory response to chemokines. *J Exp Med.* 2002;195(9):1145–1154.

[115] Grassi F, Cristino S, Toneguzzi S, et al. CXCL12 chemokine up-regulates bone resorption and MMP-9

release by human osteoclasts: CXCL12 levels are increased in synovial and bone tissue of rheumatoid arthritis patients. *J Cell Physiol.* 2004;199(2):244–251.

[116] Ajuebor MN, Hogaboam CM, Kunkel SL, Proudfoot AE, Wallace JL. The chemokine RANTES is a crucial mediator of the progression from acute to chronic colitis in the rat. *J Immunol.* 2001;166(1):552–558.

[117] Uguccioni M, Gionchetti P, Robbiani DF, et al. Increased expression of IP-10, IL-8, MCP-1, and MCP-3 in ulcerative colitis. *Am J Pathol.* 1999;155(2):331–336.

[118] Ansari N, Mueller S, Stelzer K, et al. Elevated CCL5 and CCR5 expression in inflamed mucosa of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2011;56(Suppl):S115.

[119] Kunkel SL, Lukacs NW, Kasama T, Strieter RM. The role of chemokines in inflammatory joint disease. *J Leukoc Biol.* 1996;59(1):6–12.

[120] Nishitani C, Takahashi M, Shimokawa Y, et al. Renal expression of RANTES and its regulation by infiltrating leukocytes in IgA nephropathy. *Lab Invest.* 2001;81(5):719–728.

[121] Anders HJ, Vielhauer V, Schloendorff D. Chemokines and chemokine receptors are involved in the resolution or progression of renal disease. *Kidney Int.* 2003;63(2):401–415.

[122] Hornung D, Dohrn K, Sotlar K, et al. Chemokine bioactivity of RANTES in endometriotic and normal endometrial stromal cells and peritoneal fluid. *Mol Hum Reprod.* 2001;7(2):163–168.

[123] Hannan NJ, Jones RL, White CA, Salamonsen LA. The chemokines, CX3CL1, CCL14, and CCL4, promote human trophoblast migration at the feto-maternal interface. *Biol Reprod.* 2006;74(5):896–904.

[124] Volin MV, Shah MR, Tokuhira M, et al. RANTES expression and contribution to monocyte chemotaxis in arthritis. *Clin Immunol Immunopathol.* 1998;89(1):44–53.

[125] Szekanecz Z, Halloran MM, Volin MV, et al. Temporal expression of inflammatory cytokines and che-

mokines in rat adjuvant-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(6):1266–1277.

[126] Ren Y, Maltha JC, Van't Hof MA, Kuijpers-Jagtman AM. Age effect on orthodontic tooth movement in rats. *J Dent Res.* 2003;82(1):38–42.

[127] Rundle CH, Wang H, Yu H, et al. Microarray analysis of gene expression during the inflammation and endochondral bone formation stages of rat femur fracture repair. *Bone.* 2006;38(4):521–529.

[128] Ishikawa M, Ito H, Kitaori T, et al. MCP/CCR2 signaling is essential for recruitment of mesenchymal progenitor cells during the early phase of fracture healing. *PLoS One.* 2014;9(8):e104954.

[129] Vestergaard C, Yoneyama H, Murai M, et al. Overproduction of Th2-specific chemokines in NC/Nga mice exhibiting atopic dermatitis-like lesions. *J Clin Invest.* 1999;104(8):1097–1105.

[130] Gillitzer R, Goebeler M. Chemokines in cutaneous wound healing. *J Leukoc Biol.* 2001;69(4):513–521.

[131] Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev.* 2003;83(3):835–870.

[132] Aldinucci D, Colombatti A. The inflammatory chemokine CCL5 and cancer progression. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:292376.

[133] Soria G, Ben-Baruch A. The inflammatory chemokines CCL2 and CCL5 in breast cancer. *Cancer Lett.* 2008;267(2):271–285.

[134] 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(15):4474–4480.

[135] Niwa Y, Akamatsu H, Niwa H, et al. Correlation of tissue and plasma RANTES levels with disease course in patients with breast or cervical cancer. *Clin Cancer Res.* 2001;7(2):285–289.

- [136] Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body. *J Gen Physiol.* 1927;8(6):519–530.
- [137] Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C, Karamanos NK. Extracellular matrix structure. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016;97:4–27.
- [138] Neve A, Corrado A, Cantatore FP. Immunomodulatory effects of vitamin D in peripheral blood monocyte-derived macrophages from patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Med.* 2014;14(3):275–283.
- [139] Heine G, Niesner U, Chang HD, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 promotes IL-10 production in human B cells. *Eur J Immunol.* 2008;38(8):2210–2218.
- [140] Scheller EL, Doucette CR, Learman BS, et al. Region-specific variation in the properties of skeletal adipocytes reveals regulated and constitutive marrow adipose tissues. *Nat Commun.* 2015;6:7808.
- [141] Halama N, Zoernig I, Berthel A, et al. Tumoral immune cell exploitation in colorectal cancer metastases can be targeted effectively by anti-CCR5 therapy in cancer patients. *Cancer Cell.* 2016;29(4):587–601.
- [142] Ban Y, Mai J, Li X, et al. Targeting autocrine CCL5-CCR5 axis reprograms immunosuppressive myeloid cells and reinvigorates antitumor immunity. *Cancer Res.* 2017;77(11):2857–2868.
- [143] Mgrditchian T, Arakelian T, Paggetti J, et al. Targeting stroma-induced resistance to cancer by disrupting tumor-associated fibroblasts. *Oncotarget.* 2017;8(43):75540–75556.
- [144] Fleishaker DL, Garcia Meijide JA, Petrov A, et al. Maraviroc, a chemokine receptor-5 antagonist, fails to demonstrate efficacy in the treatment of patients with rheumatoid arthritis in a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(1):R11. doi:10.1186/ar3685.
- [145] Luo H, Cheng J, Han JS, Bhakdi S. RANTES stimulates inflammatory recruitment of monocytes: relevance to the resolution of granulomatous inflammation. *Am J Pathol.* 2003;163(1):43–53.

- [146] Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;359(14):1429–1441.
- [147] Krenkel O, Puengel T, Govaere O, et al. Therapeutic inhibition of inflammatory monocyte recruitment reduces steatohepatitis and liver fibrosis. *Hepatology*. 2018;67(4):1270–1283.
- [148] Duma L, Haussinger D, Grzesiek S, et al. Recognition of RANTES by extracellular parts of the CCR5 receptor. *J Mol Biol*. 2007;374(3):741–754.
- [149] Li Z, Bagchi DP, Noll JG, et al. Bone marrow adipose tissue: friend or foe in metabolic disease? *Bone Res*. 2022;10:72.
- [150] Proudfoot AE, Fritchley S, Borlat F, et al. The BBXB motif of RANTES is the principal site for heparin binding and controls receptor selectivity. *J Biol Chem*. 2001;276(14):10620–10626.
- [151] Lau EK, Paavola CD, Johnson Z, et al. Identification of the glycosaminoglycan binding site of the CC chemokine, MCP-1: implications for structure and function in vivo. *J Biol Chem*. 2004;279(21):22294–22305.
- [152] Robey IF, Baggett BK, Kirkpatrick ND, et al. Bicarbonate increases tumor pH and inhibits spontaneous metastases. *Cancer Res*. 2009;69(6):2260–2268. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-5575.
- [153] Johnson Z, Proudfoot AE, Handel TM. Interaction of chemokines and glycosaminoglycans: a new twist in the regulation of chemokine function with opportunities for therapeutic intervention. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005;16(6):625–636. doi:10.1016/j.cytogfr.2005.04.006.
- [154] Bischoff SC, Dahinden CA. Effect of nerve growth factor on the release of inflammatory mediators by mature human basophils. *Blood*. 1992;79(10):2662–2669.
- [155] Rot A, Krieger M, Brunner T, et al. RANTES and macrophage inflammatory protein 1 alpha induce the migration and activation of normal human eosinophil granulocytes. *J Exp Med*. 1992;176(6):1489–1495.

- [156] Peppel K, Zhang L, Orman ES, et al. Activation of vascular smooth muscle cells by TNF and PDGF: synergistic effects of myocyte enhancer factor 2 transcription factors. *J Immunol.* 2005;175(4):2507–2515.
- [157] John AE, Zhu YM, Brightling CE, et al. Human airway smooth muscle cells from asthmatic individuals have CXCL8 hypersecretion due to increased NF- κ B p65, C/EBP β , and RNA polymerase II binding to the CXCL8 promoter. *J Immunol.* 2009;183(7):4682–4692.
- [158] Sallusto F, Palermo B, Lenig D, et al. Distinct patterns and kinetics of chemokine production regulate dendritic cell function. *Eur J Immunol.* 1999;29(5):1617–1625.
- [159] Gao JL, Kuhns DB, Tiffany HL, et al. Structure and functional expression of the human macrophage inflammatory protein 1 α /RANTES receptor. *J Exp Med.* 1993;177(5):1421–1427.
- [160] Elsner J, Petering H, Kluthe C, et al. Eotaxin-2 activates chemotaxis-related events and release of reactive oxygen species via pertussis toxin-sensitive G proteins in human eosinophils. *Eur J Immunol.* 2000;30(4):1010–1019.
- [161] Berchiche YA, Sakmar TP. CXC chemokine receptor 3 alternative splice variants selectively activate different signaling pathways. *Mol Pharmacol.* 2016;90(6):615–626.
- [162] Weber C, Belge KU, von Hundelshausen P, et al. Differential chemokine receptor expression and function in human monocyte subpopulations. *J Leukoc Biol.* 2000;67(5):699–704.
- [163] Gladue RP, Zwillich SH, Clucas AT, Brown MF. In vivo efficacy of the CCR1 antagonist BX 471 in the mouse MOG-induced EAE model. *J Autoimmun.* 2006;27(3):162–170.
- [164] Tak PP, Balanescu A, Tseluyko V, et al. Chemokine receptor CCR1 antagonist CCX354-C treatment for rheumatoid arthritis: CARAT-2. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(3):337–344.
- [165] Kitaura M, Suzuki N, Imai T, et al. Molecular cloning of a novel human CC chemokine (Eotaxin-3) that is a functional ligand of CC chemokine receptor 3. *J Biol Chem.* 1999;274(39):27975–27980.

- [166] Zimmermann N, Hershey GK, Foster PS, Rothenberg ME. Chemokines in asthma: cooperative interaction between chemokines and IL-13. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(2):227–242.
- [167] Bettiol J, Sele J, Henket M, et al. Cytokine production from sputum cells after allergenic challenge in IgE-mediated asthma. *Allergy*. 2002;57(12):1145–1150.
- [168] Neighbour H, Boulet LP, Lemiere C, et al. Safety and efficacy of an oral CCR3 antagonist in patients with asthma and eosinophilic bronchitis. *Lancet Respir Med*. 2014;2(3):204–213.
- [169] Gauvreau GM, Boulet LP, Cockcroft DW, et al. Antisense therapy against CCR3 and the common beta chain attenuates allergen-induced eosinophilic responses. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(9):952–958.
- [170] Lee B, Sharron M, Montaner LJ, et al. Quantification of CD4, CCR5, and CXCR4 levels on lymphocyte subsets, dendritic cells, and differentially conditioned monocyte-derived macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(9):5215–5220.
- [171] Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science*. 1996;272(5263):872–877.
- [172] Berger EA, Murphy PM, Farber JM. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: roles in viral entry, tropism, and disease. *Annu Rev Immunol*. 1999;17:657–700.
- [173] Dragic T. An overview of the determinants of CCR5 and CXCR4 co-receptor function. *J Gen Virol*. 2001;82(Pt 8):1807–1814.
- [174] Samson M, Libert F, Doranz BJ, et al. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature*. 1996;382(6593):722–725.
- [175] Galvani AP, Slatkin M. Evaluating plague and smallpox as historical selective pressures for the CCR5-

$\Delta 32$ HIV-resistance allele. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(25):15276–15279.

[176] Murooka TT, Rahbar R, Fish EN. CCL5 promotes proliferation of MCF-7 cells through mTOR-dependent mRNA translation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;387(2):381–386.

[177] Bacon KB, Premack BA, Gardner P, Schall TJ. Activation of dual T cell signaling pathways by the chemokine RANTES. *Science*. 1995;269(5231):1727–1730.

[178] Ganju RK, Brubaker SA, Meyer J, et al. The α -chemokine, stromal cell-derived factor-1 α , binds to the transmembrane G-protein-coupled CXCR-4 receptor and activates multiple signal transduction pathways. *J Biol Chem*. 1998;273(36):23169–23175.

[179] Bantug GR, Galluzzi L, Kroemer G, Hess C. The spectrum of T cell metabolism in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(1):19–34.

[180] Molon B, Gri G, Bettella M, et al. T cell costimulation by chemokine receptors. *Nat Immunol*. 2005;6(5):465–471.

[181] Tan Q, Zhu Y, Li J, et al. Structure of the CCR5 chemokine receptor-HIV entry inhibitor maraviroc complex. *Science*. 2013;341(6152):1387–1390.

[182] Velasco-Velázquez M, Jiao X, De La Fuente M, et al. CCR5 antagonist blocks metastasis of basal breast cancer cells. *Cancer Res*. 2012;72(15):3839–3850.

[183] Tan MC, Goedegebuure PS, Belt BA, et al. Disruption of CCR5-dependent homing of regulatory T cells inhibits tumor growth in a murine model of pancreatic cancer. *J Immunol*. 2009;182(3):1746–1755.

[184] Neote K, Mak JY, Kolakowski LF, Schall TJ. Functional and biochemical analysis of the cloned Duffy antigen: identity with the red blood cell chemokine receptor. *Blood*. 1994;84(1):44–52.

[185] Pruenster M, Mudde L, Bombosi P, et al. The Duffy antigen receptor for chemokines transports che-

mokines and supports their promigratory activity. *Nat Immunol.* 2009;10(1):101–108.

[186] Rot A. Contribution of Duffy antigen to chemokine function. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16(6):687–694.

[187] He W, Neil S, Kulkarni H, et al. Duffy antigen receptor for chemokines mediates trans-infection of HIV-1 from red blood cells to target cells and affects HIV-AIDS susceptibility. *Cell Host Microbe.* 2008;4(1):52–62.

[188] Ignatov A, Robert J, Gregory-Evans C, Bhatt DK, et al. RANTES stimulates Ca^{2+} mobilization and inositol trisphosphate (IP3) formation in cells transfected with G protein-coupled receptor 75. *Br J Pharmacol.* 2006;149(5):490–497. [Ursprüngliche Zuordnung CCL5-GPR75; mechanistisch gestützt durch Dedoni et al. *J Neurochem.* 2018;145(3):185–202]

[189] Bonecchi R, Locati M, Mantovani A, et al. Chemokines and chemokine receptors: an overview. *Front Biosci.* 2009;14:540–551.

[190] Jamieson T, Cook DN, Nibbs RJ, et al. The chemokine receptor D6 limits the inflammatory response in vivo. *Nat Immunol.* 2005;6(4):403–411.

[191] Hüttenrauch F, Nitzki A, Lin FT, et al. Beta-arrestin binding to CC chemokine receptor 5 requires multiple C-terminal receptor phosphorylation sites and involves a conserved Asp-Arg-Tyr sequence motif. *J Biol Chem.* 2002;277(34):30769–30777.

[192] Kraft K, Olbrich H, Majoul I, et al. Characterization of sequence determinants within the carboxyl-terminal domain of chemokine receptor CCR5 that regulate signaling and receptor internalization. *J Biol Chem.* 2001;276(37):34408–34418.

[193] Mack M, Luckow B, Nelson PJ, et al. Aminooxypentane-RANTES induces CCR5 internalization but inhibits recycling: a novel inhibitory mechanism of HIV infectivity. *J Exp Med.* 1998;187(8):1215–1224.

[194] Klos A, Tenner AJ, Johswich KO, et al. The role of the anaphylatoxins in health and disease. *Mol Im-*

munol. 2009;46(14):2753–2766.

[195] Zwirner J, Fayyazi A, Goetze O. Expression of the anaphylatoxin C5a receptor in non-myeloid cells. *Mol Immunol*. 1999;36(13–14):877–884.

[196] Gasque P, Singhrao SK, Neal JW, et al. Expression of the receptor for complement C5a (CD88) is up-regulated on reactive astrocytes, microglia, and endothelial cells in the inflamed human central nervous system. *Am J Pathol*. 1997;150(1):31–41.

[197] Ignatius R, Wei Y, Bhardwaj N, et al. Presentation of proteins encapsulated in biodegradable microspheres to antigen-specific CD4⁺ T cells by human dendritic cells. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2000;16(10):1003–1011. [Nicht mehr im Text zitiert – ersetzt durch [260] Miggitsch et al. 2019]

[198] Reale M, Iarlori C, Thomas A, et al. Peripheral cytokines profile in Parkinson's disease. *Brain Behav Immun*. 2009;23(1):55–63.

[199] Chandra G, Rangasamy SB, Roy A, et al. Neutralization of RANTES and Eotaxin prevents the loss of dopaminergic neurons in a mouse model of Parkinson disease. *J Biol Chem*. 2016;291(29):15267–15281.

[200] Terao S, Yilmaz G, Stokes KY, et al. Blood cell-derived RANTES mediates cerebral microvascular dysfunction, inflammation, and tissue injury after focal ischemia-reperfusion. *Stroke*. 2008;39(9):2560–2570.

[201] Villarreal A, Seoane R, González Torres A, et al. S100B protein activates a RAGE-dependent autocrine loop in astrocytes: implications for its role in the propagation of reactive gliosis. *J Neurochem*. 2014;131(2):190–205.

[202] De Lemos JA, Morrow DA, Sabatine MS, et al. Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;107(5):690–695.

[203] Cid MC, Segarra M, Garcia-Martinez A, Hernandez-Rodriguez J. Endothelial cells, antineutrophil

cytoplasmic antibodies, and cytokines in the pathogenesis of systemic vasculitis. *Curr Rheumatol Rep.* 2004;6(3):184–194.

[204] Dorfmueller P, Zarka V, Durand-Gasselin I, et al. Chemokine RANTES in severe pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(4):534–539.

[205] Cambien B, Richard-Fiardo P, Karimjee BF, et al. CCL5 neutralization restricts cancer growth and potentiates the targeting of PDGFR β in colorectal carcinoma. *PLoS One.* 2011;6(12):e28842.

[206] Luboshits G, Shina S, Kaplan O, et al. Elevated expression of the CC chemokine regulated on activation, normal T cell expressed and secreted (RANTES) in advanced breast carcinoma. *Cancer Res.* 1999;59(18):4681–4687.

[207] Soria G, Yaal-Hahoshen N, Azenshtein E, et al. Concomitant expression of the chemokines RANTES and MCP-1 in human breast cancer: a basis for tumor-promoting interactions. *Cytokine.* 2008;44(2):191–200.

[208] Gonzalez-Martin A, Mira E, Manes S. CCR5 in cancer immunotherapy: more than an “attractive” receptor for T cells. *Oncoimmunology.* 2012;1(1):106–108.

[209] Singh SK, Mishra MK, Eltoum IA, et al. CCR5/CCL5 axis interaction promotes migratory and invasiveness of pancreatic cancer cells. *Sci Rep.* 2018;8:1323.

[210] Mgrditchian T, Arakelian T, Paggetti J, et al. Targeting stroma-induced resistance to cancer by disrupting tumor-associated fibroblasts. *Oncotarget.* 2017;8(43):75540–75556.

[211] Moran CJ, Arenberg DA, Huang CC, et al. RANTES expression is a predictor of survival in stage I lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2002;8(12):3803–3812.

[212] Vaday GG, Peehl DM, Kadam PA, Lawrence DM. Expression of CCL5 (RANTES) and CCR5 in prostate cancer. *Prostate.* 2006;66(2):124–134.

- [213] Mrowietz U, Schwenk U, Maune S, 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(7–8):1025–1031.
- [214] Afford SC, Fisher NC, Neil DA, et al. Distinct patterns of chemokine expression are associated with leukocyte recruitment in alcoholic hepatitis and alcoholic cirrhosis. *J Pathol*. 1998;186(1):82–89.
- [215] Seki E, De Minicis S, Gwak GY, et al. CCR1 and CCR5 promote hepatic fibrosis in mice. *J Clin Invest*. 2009;119(7):1858–1870.
- [216] Schwabe RF, Bataller R, Brenner DA. Human hepatic stellate cells express CCR5 and RANTES to induce proliferation and migration. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003;285(5):G949–G958.
- [217] Marra F, Romanelli RG, Giannini C, et al. Monocyte chemotactic protein-1 as a chemoattractant for human hepatic stellate cells. *Hepatology*. 1999;29(1):140–148.
- [218] Friedman SL, Ratziu V, Harrison SA, et al. A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis. *Hepatology*. 2018;67(5):1754–1767.
- [219] Lefebvre E, Moyle G, Reshef R, et al. Antifibrotic effects of the dual CCR2/CCR5 antagonist cenicriviroc in animal models of liver and kidney fibrosis. *PLoS One*. 2016;11(6):e0158156.
- [220] Adams DH, Hubscher S, Fear J, et al. Hepatic expression of macrophage inflammatory protein-1alpha and macrophage inflammatory protein-1beta after liver transplantation. *Transplantation*. 1996;61(5):817–825.
- [221] Wu H, Ghosh S, Perrard XD, et al. T-cell accumulation and regulated on activation, normal T cell expressed and secreted upregulation in adipose tissue in obesity. *Circulation*. 2007;115(8):1029–1038.
- [222] Keophiphath M, Rouault C, Divoux A, Clement K, Lacasa D. CCL5 promotes macrophage recruitment and survival in human adipose tissue. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(1):39–45.

- [223] Kitade H, Sawamoto K, Nagashimada M, et al. CCR5 plays a critical role in obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance by regulating both macrophage recruitment and M1/M2 status. *Diabetes*. 2012;61(7):1680–1690.
- [224] Herder C, Haastert B, Mueller-Scholze S, et al. Association of systemic chemokine concentrations with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005;54(Suppl 2):S11–S17.
- [225] Kennedy A, Webb CD, Hill AA, et al. Loss of CCR5 results in glucose intolerance in diet-induced obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013;305(7):E897–E906. doi:10.1152/ajpendo.00177.2013.
- [226] Garcia-Lopez MA, Sancho D, Sanchez-Madrid F, Marazuela M. Thyrocytes from autoimmune thyroid disorders produce the chemokines IP-10 and Mig and attract CXCR3+ lymphocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10):5008–5016.
- [227] Bratland E, Husebye ES. Cellular immunity and immunopathology in autoimmune Addison's disease. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;336(1–2):180–190.
- [228] Hannan NJ, Salamonsen LA. Role of chemokines in the endometrium and in embryo implantation. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007;19(3):266–272.
- [229] Szarka A, Rigo J Jr, Lazar L, Beko G, Molvarec A. Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array. *BMC Immunol*. 2010;11:59.
- [230] Lotti F, Maggi M. Interleukin 8 and the male genital tract. *J Reprod Immunol*. 2013;100(1):54–65.
- [231] Zlotnik A, Yoshie O. The chemokine superfamily revisited. *Immunity*. 2012;36(5):705–716.
- [232] Rot A, von Andrian UH. Chemokines in innate and adaptive host defense: basic chemokinese grammar for immune cells. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:891–928.

- [233] Mebius RE, Kraal G. Structure and function of the spleen. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(8):606–616.
- [234] Koch AE, Kunkel SL, Harlow LA, et al. Macrophage inflammatory protein-1alpha: a novel chemotactic cytokine for macrophages in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 1994;93(3):921–928.
- [235] Geborek P, Saxne T, Pettersson H, Wollheim FA. Synovial fluid acidosis correlates with radiological joint destruction in rheumatoid arthritis knee joints. *J Rheumatol*. 1989;16(4):468–472.
- [236] Lit LC, Wong CK, Tam LS, Li EK, Lam CW. Raised plasma concentration and ex vivo production of inflammatory chemokines in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(2):209–215.
- [237] Rovin BH, Song H, Birmingham DJ, et al. Urine chemokines as biomarkers of human systemic lupus erythematosus activity. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(2):467–473.
- [238] Eriksson C, Eneslatt K, Ivanoff J, Rantapaa-Dahlqvist S, Sundqvist KG. Autoantibodies against RANTES in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2003;12(12):891–896.
- [239] Carvalho-Pinto C, Garcia MI, Gomez L, et al. Leukocyte attraction through the CCR5 receptor controls progress from insulinitis to diabetes in non-obese diabetic mice. *Eur J Immunol*. 2004;34(2):548–557.
- [240] Cameron MJ, Arreaza GA, Grattan M, et al. Differential expression of CC chemokines and the CCR5 receptor in the pancreas is associated with progression to type I diabetes. *J Immunol*. 2000;165(2):1013–1021.
- [241] Trebst C, Sorensen TL, Kivisakk P, et al. CCR1+/CCR5+ mononuclear phagocytes accumulate in the central nervous system of patients with multiple sclerosis. *Am J Pathol*. 2001;159(5):1701–1710.
- [242] Strieter RM, Keely EC, Burdick MD, Mehrad B. The role of CXCL12 in pulmonary fibrosis. *J Pathol*. 2009;217(2):215–224.

- [243] Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(5):255–265.
- [244] Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med.* 1965;58(5):295–300.
- [245] Calabrese EJ, Osakabe N, Di Paola R, et al., Fritsch T, et al. Hormesis defines limits of lifespan. *Ageing Res Rev.* 2023;91:102074. doi:10.1016/j.arr.2023.102074.
- [246] Fritsch T, Avgerinos S, Jacob U, Muss C. 80 Jahre NAM-Zahnheilkunde: Von der galvanischen Pionierarbeit zur systemischen Chemokin-Analytik. *NAM-Journal* 2025 Aug 25. doi:10.64447/2025nam0007.
- [247] Fritsch T. Knochenmark-Adipogewebe im Kieferbereich – Physiologie versus Pathologie. *NAM-Journal* 2026 (Teil 2, in Vorbereitung).
- [248] Fritsch T. NICO/FDOJ und die RANTES-Kontroverse: Eine kritische Neubewertung auf Basis der Oligomer-Dichotomie. *NAM-Journal* 2026 (Teil 3, in Vorbereitung).
- [249] Ratz V, Sanyal A, Harrison SA, et al. Cenicriviroc treatment for adults with nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis: final analysis of the phase 2b CENTAUR study. *Hepatology.* 2020;72(3):892–905.
- [250] Reshef R, Luger SM, Hexner EO, et al. Blockade of lymphocyte chemotaxis in visceral graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2012;367(2):135–145.
- [251] Patterson BK, Seethamraju H, Dhody K, et al. CCR5 inhibition in critical COVID-19 patients decreases inflammatory cytokines, increases CD8 T-cells, and decreases SARS-CoV2 RNA in plasma by day 14. *Int J Infect Dis.* 2021;103:25–32.
- [252] Califano JA, Khan Z, Noonan KA, et al. Tadalafil augments tumor specific immunity in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2015;21(1):30–38.

- [253] Sutton CE, Lalor SJ, Sweeney CM, et al. Interleukin-1 and IL-23 induce innate IL-17 production from gammadelta T cells, amplifying Th17 responses and autoimmunity. *Immunity*. 2009;31(2):331–341.
- [254] Grau V, Stehling O, Garn H, Steiniger BS. Chemokines (CCL3, CCL4, and CCL5) inhibit ATP-induced release of IL-1 β by monocytic cells. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:1434872. doi:10.1155/2017/1434872.
- [255] Proost P, Struyf S, Van Damme J, et al. Chemokines in the resolution of inflammation: key players and targets for therapeutic modulation. *Front Immunol*. 2025;16:1717666. doi:10.3389/fimmu.2025.1717666.
- [256] Isaikina P, Huang CY, Greber BJ, et al. Structural basis of the activation of the CC chemokine receptor 5 by a chemokine agonist. *Sci Adv*. 2021;7(25):eabg8685. doi:10.1126/sciadv.abg8685.
- [257] Liang M, Chen Y, Zhang Y, et al. Filamentous chemokine CCL5 structure and the functional aspects. *Sci Rep*. 2025;15:13578. doi:10.1038/s41598-025-98114-9.
- [258] Whitmee S, Haines A, Beyrer C, et al. Safeguarding human health in the Anthropocene epoch: report of The Rockefeller Foundation–Lancet Commission on planetary health. *Lancet*. 2015;386(10007):1973–2028. doi:10.1016/S0140-6736(15)60901-1.
- [259] Singh A, Kett WC, Severin IC, et al. The interaction of heparin tetrasaccharides with chemokine CCL5 is modulated by sulfation pattern and pH. *J Biol Chem*. 2015;290(25):15421–15436. doi:10.1074/jbc.M115.655845.
- [260] Miggitsch C, Meryk A, Naismith E, et al. Human bone marrow adipocytes display distinct immune regulatory properties. *EBioMedicine*. 2019;46:387–398. doi:10.1016/j.ebiom.2019.07.023.
- [261] [Referenz-Zuordnung prüfen: CRISPR-Enhancer-Studie zu konstitutiver vs. induzierter CCL5-Expression, proximaler Enhancer ~5 kb upstream (RUNX/CBF β -Repression), distaler Enhancer 1,35 Mb upstream (aktivierungsabhängig), Deletion reduziert Melanom-Metastasierung 60–75%]

[262] Gaertner H, Cerini F, Escola JM, et al. Highly potent, fully recombinant anti-HIV chemokines: re-engineering a low-cost microbicide. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(46):17706–17711. doi:10.1073/pnas.0805098105. [Biased Agonism: 5P14-RANTES – CCR5-Internalisierung ohne G-Protein-Signal]

Manuskript eingereicht: Januar 2026

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Dr. Tilman Fritsch, NAM Institut, Salzburg

Interessenkonflikt: Keine

Finanzierung: Eigenfinanzierung