

DE|



NEUE ZÄHNE UM DAMIT INS GRAS ZU BEISSEN

TRG035 UND DIE SYSTEMISCHEN KOSTEN DER USAG-1-
NEUTRALISIERUNG: EINE NAM-ANALYSE

TILMAN FRITSCH

KOMMENTAR | NAM-JOURNAL 2026



Tilman Fritsch

NAM Institute – DHGS | ÖGSZM | SBMC-Academy

NAM-Journal 2026 | Eingereicht: März 2026, DOI: 10.64447/2026nam0010

ZUSAMMENFASSUNG

TRG035, ein humanisierter monoklonaler Anti-USAG-1-Antikörper der japanischen Firma Toregem BioPharma, wird derzeit in einer Phase-I-Studie (jRCT2051240154) an 30 gesunden erwachsenen Männern getestet. Das Ziel: die Reaktivierung ruhender Zahnanlagen über die Neutralisierung des Proteins USAG-1 (= SOSTDC1). Die vorliegende erweiterte Analyse evaluiert (a) das pleiotrope Risikoprofil über acht Funktionsdomänen, (b) eine altersklassenspezifische Risikostratifizierung für die geplanten Kohorten und (c) die sekundären und tertiären Kaskaden-Pathways – die „Tannenbaum-Kaskade“ der BMP/Wnt-Dysregulation.

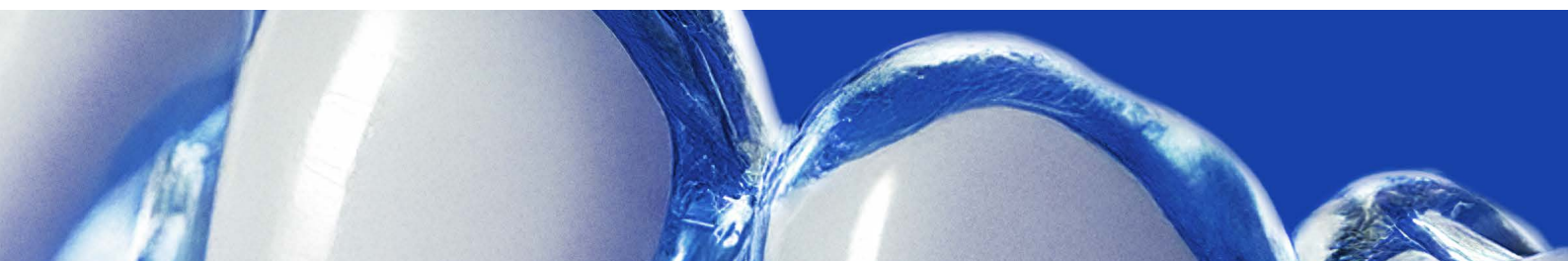
Schlüsselwörter: TRG035, USAG-1, SOSTDC1, Zahnregeneration, Pleiotropie, Tumorsuppressor, NK-Zellen, BMP/Wnt-Kaskade, Tannenbaum-Kaskade, Altersrisikostratifizierung, NAM-Dentistry Systematic

1. EINLEITUNG

Im September 2024 startete das Kyoto University Hospital die weltweit erste klinische Studie eines Antikörpers zur Zahnregeneration [3]. TRG035 (Toregem BioPharma, Kyoto) neutralisiert USAG-1, einen dualen BMP/Wnt-Antagonisten [1]. In Tiermodellen führte eine einmalige Gabe zur Eruption funktioneller Zähne [2]. Die Phase-I-Studie testet 30 gesunde Männer über 11 Monate [3]; Phase-II-Studien an Kindern (2–6 J.) sind geplant; die Indikationserweiterung auf erworbenen Zahnverlust (Senioren) ist angekündigt. Aus NAM-Perspektive [25] stellen sich drei Fragen: (1) Welche direkten systemischen Risiken? (2) Altersklassenspezifische Unterschiede? (3) Welche nachgeschalteten Kaskaden?

2. USAG-1/SOSTDC1: MOLEKULARES PROFIL

SOSTDC1 ist ein 28–32 kDa sekretiertes Protein, das als dualer Antagonist der BMP- und kanonischen Wnt-Signalwege über LRP4/5/6-Korezeptoren wirkt [24]. Es wird hochgradig exprimiert in Haut, Darm, Gehirn, Skelettmuskulatur, Lunge, Niere, Vaskulatur, Knochenperiost, mesenchymalen Stammzellen [24], Augengewebe [20] und Sertoli-Zellen des infantilen Hodens [18]. Das humane Protein ist zu 98% identisch mit dem murinen Ortholog [4].



3. DIE ACHT RISIKODOMÄNEN DER USAG-1-NEUTRALISIERUNG

3.1 Niere

USAG-1 zeigt stärkste Expression in Nierentubuli und moduliert die TGF- β /BMP-7/Smad-Balance [17]. Eine Neutralisierung hebt die physiologische BMP-7-Bremse auf [23].

3.2 Tumorsuppression

SOSTDC1 wurde als Tumorsuppressor in klarzelligen Nierenzellkarzinomen [4,5], Wilms-Tumoren (7p21) [6], follikulären Schilddrüsenkarzinomen (via PI3K/Akt, MAPK/ERK) [7], Magen- [8] und Brustkarzinomen [9] identifiziert. TRG035 neutralisiert einen endogenen Tumorsuppressor in multiplen Organen simultan.

3.3 NK-Zell-Immunität

Sostdc1-Knockout-Mäuse zeigten progressive NK-Zell-Akkumulation, verändertes Ly49-Repertoire und Hyporesponsivität gegen MHC-I-defiziente Zielzellen [10]. Direkter Widerspruch zum ONET-Protokoll.

3.4 Adaptive Immunität (TFH/TFR)

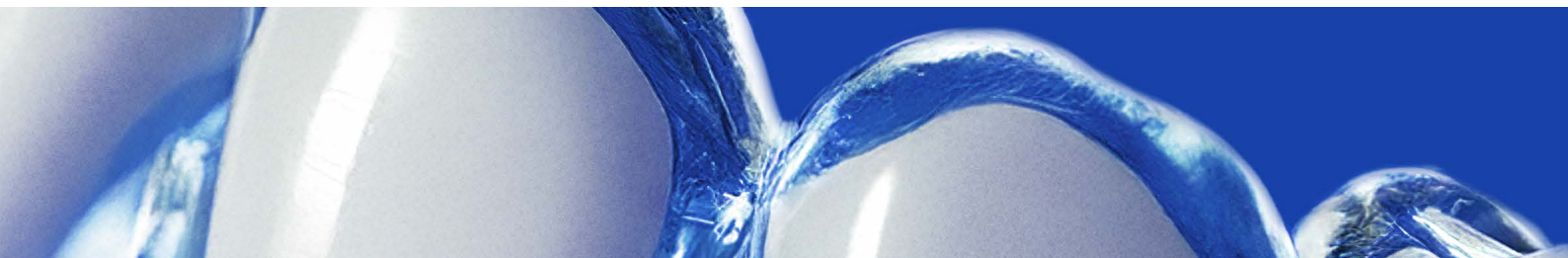
SOSTDC1 ist entwicklungsnotwendig für TFR-Zell-Entstehung via WNT- β -Catenin-Blockade [11]. Ablation führt zu reduzierten TFR-Zahlen und erhöhten Keimzentrumsreaktionen [11].

3.5 Knochen

Pleiotropes Paradoxon: 31% weniger trabekuläres Knochenvolumen bei größeren Kortikalknochen [12]. He et al. korrelierten Sostdc1-Polymorphismen mit niedriger lumbaler BMD [13]. Alveolarknochen = trabekulär dominant.

3.6 Haarfollikel und Haut

Lymphatische Gefäße sezernieren SOSTDC1 als Haarfollikel-Wachstumsfaktor [14]. Null-Mäuse: ektopische Zähne, fusionierte Molaren, supernumeräre Brustwarzen [15].



3.7 Vaskuläre Kalzifikation

BMP-Liganden sind in kalzifischen Läsionen angereichert. TGF- β 1 hochreguliert USAG-1 und induziert EMT in Nierenzellen [16]. USAG-1-Neutralisierung könnte BMP-vermittelte Gefäßkalzifikation verstärken.

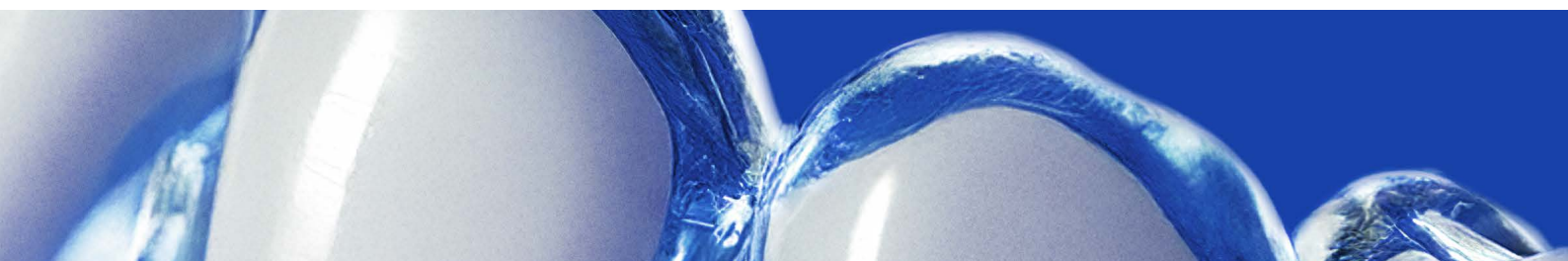
3.8 Fertilität

SOSTDC1 wird dominant in Sertoli-Zellen des infantilen Hodens exprimiert [18]. Die Herunterregulation während der Pubertät ist Voraussetzung für die Spermatogenese [18]. Transgene Ratten mit persistierender Expression: reduzierte Spermienzahl durch Keimzellapoptose via pSmad1/5/8 [18].

4. SYNOPTISCHE RISIKOMATRIX

Domäne	SOSTDC1-Funktion	Risiko bei Neutralisierung	Referenz
Niere	BMP-7-Modulation, TGF- β /Smad-Balance	BMP-7-Überaktivierung	[17,23]
Onkologie	Tumorsuppressor \geq 5 Karzinomtypen	Verlust endogener Tumorsuppression	[4,5,6,7,8,9]
NK-Zellen	Reifung, Ly49, Zytotoxizität	NK-Hyporesponsivität	[10]
TFH/TFR	TFR-Differenzierung	GC-Enthemmung	[11]
Knochen	Trabekulär/kortikale Regulation	Trabekulärer Verlust	[12,13]
Haarfollikel	Parakrine Aktivierung	Follikelveränderungen	[14,15]
Vaskulatur	Kalzifikationskontrolle	Gefäßkalzifikation \uparrow	[16]
Fertilität	Spermatogenese-Start	Keimzellapoptose	[18]

Tabelle 1. Synoptische Risikomatrix. Gelb: erstmals beschriebenes Risiko.



5. ALTERSRISIKOSTRATIFIZIERUNG: KEIN SICHERES FENSTER

Die Evidenz zeigt ein U-förmiges Risikoprofil: Kinder und Senioren tragen höchste Risiken, jedoch in völlig verschiedenen Domänen. Die Phase-I-Kohorte (Erwachsene 30–65) liegt im Risikominimum – eine Extrapolation ist nicht zulässig.

Altersklassenspezifische Risikostratifizierung der USAG-1/SOSTDC1-Neutralisierung durch TRG035

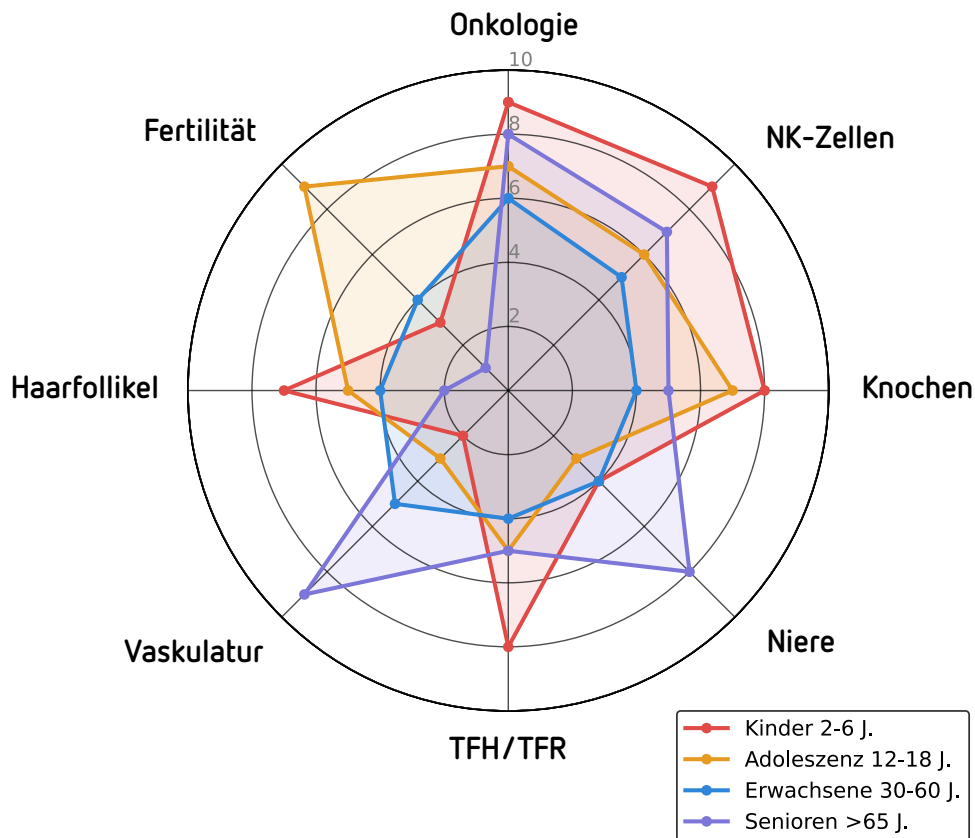
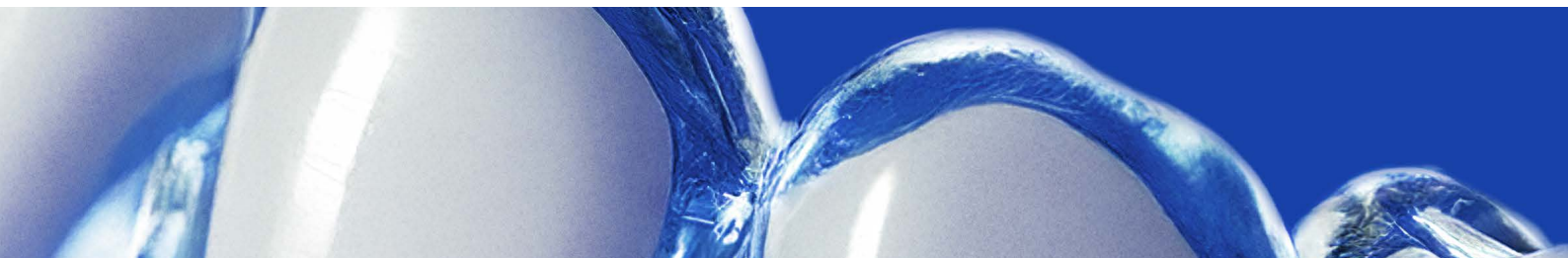


Abbildung 1. Altersklassenspezifische Risikostratifizierung (Radar-Diagramm). Scores 1–10 basierend auf publizierter Evidenz zu SOSTDC1-Expression, Signalweg-Aktivität und Organvulnerabilität je Altersgruppe. Rot: Kinder 2–6; Orange: Adoleszenz; Blau: Erwachsene; Violett: Senioren.



5.1 Kinder (2–6 J.) – Geplante Phase-II-Kohorte

Gesamtrisiko: Maximal. BMP/Wnt maximal aktiv (Wachstum) [24]. Tumorsuppressor-Verlust bei höchster Zellteilungsrate + längster Lebenszeit für Latenzentwicklung. Wilms-Tumor (SOSTDC1-Deletion 7p21) = pädiatrischer Tumor [6]. NK-Immunität unreif [21,22]. Keimzentrumsreaktionen im Aufbau [11]. Sostdc1/Sost-Doppel-Knockout: Polydaktylie [19].

5.2 Adoleszenz (12–18 J.)

Dominantes Risiko: Fertilität. SOSTDC1-Herunterregulation = Spermatogenese-Start [18]. Gleichzeitig: peak bone mass [13], testikuläre Keimzelltumoren (häufigster Tumor Männer 15–40), NK-Repertoire noch in Reifung [22].

5.3 Erwachsene (30–65 J.) – Phase-I-Kohorte

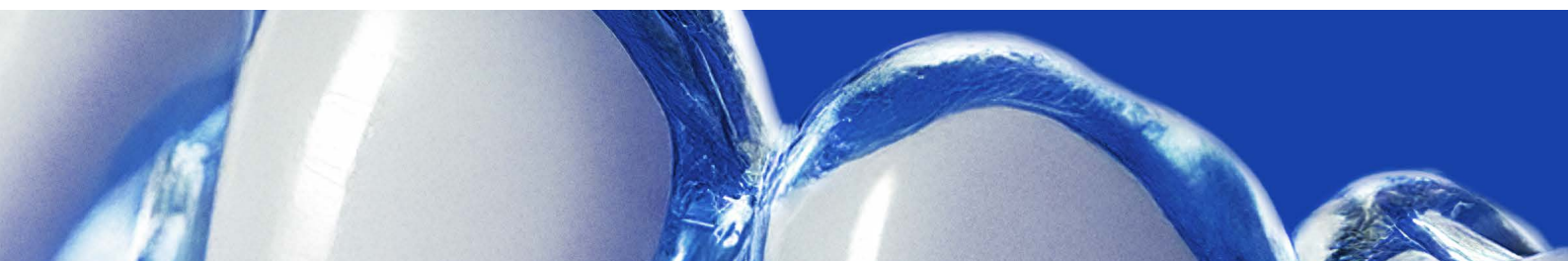
Geringstes akutes Risiko. Ausgereiftes Immunsystem [22], abgeschlossene Pubertät [18]. Aber: akkumulierende Mutationen, beginnende GFR-Reduktion, frühe vaskuläre Kalzifikation. Die Studie wird an der Population mit geringstem Risiko durchgeführt [3].

5.4 Senioren (>65 J.) – Zielgruppe Zahnverlust

Gesamtrisiko: Maximal in anderen Domänen. Immunoseneszenz (NK \approx Neugeborenes) [22], höchste Mutationslast [4,5], fortgeschrittene Gefäßkalzifikation [16], CKD-Prävalenz 25–30% [17]. Die angekündigte Indikationserweiterung zielt auf genau diese Population.

Domäne	Kinder	Adoleszenz	Erwachsene	Senioren
Onkologie	9 – KRITISCH	7	6	8
NK-Zellen	9 – KRITISCH	6	5	7
Knochen	8	7	4	5
Niere	5	4	5	8 – KRITISCH
TFH/TFR	8	6	4	5
Vaskulatur	2	3	5	9 – KRITISCH
Fertilität	3	9 – KRITISCH	4	1
Haarfollikel	7	5	3	2

Tabelle 2. Altersklassenspezifische Risikoscores (1–10). Rot: kritisch (≥ 8). Orange: erhöht (≥ 7).



6. DIE TANNENBAUM-KASKADE: SEKUNDÄRE UND TERTIÄRE PA- THWAY-EFFEKTE

Die bisherige Analyse beschreibt Ebene-1-Effekte (direkte SOSTDC1-Funktionsverluste). Doch SOSTDC1 ist ein dualer Antagonist zweier fundamentaler Signalwege, die in Kaskaden nachgeschalteter Effektoren münden. Ein einzelner Eingriff am Stamm (USAG-1) erzeugt sich verzweigende Effekte auf jeder nachfolgenden Ebene – die Tannenbaum-Kaskade.

Die Tannenbaumkaskade der USAG-1 Neutralisierung

Sekundäre und tertiäre Pathway-Effekte bei systemischer TRG035-Gabe

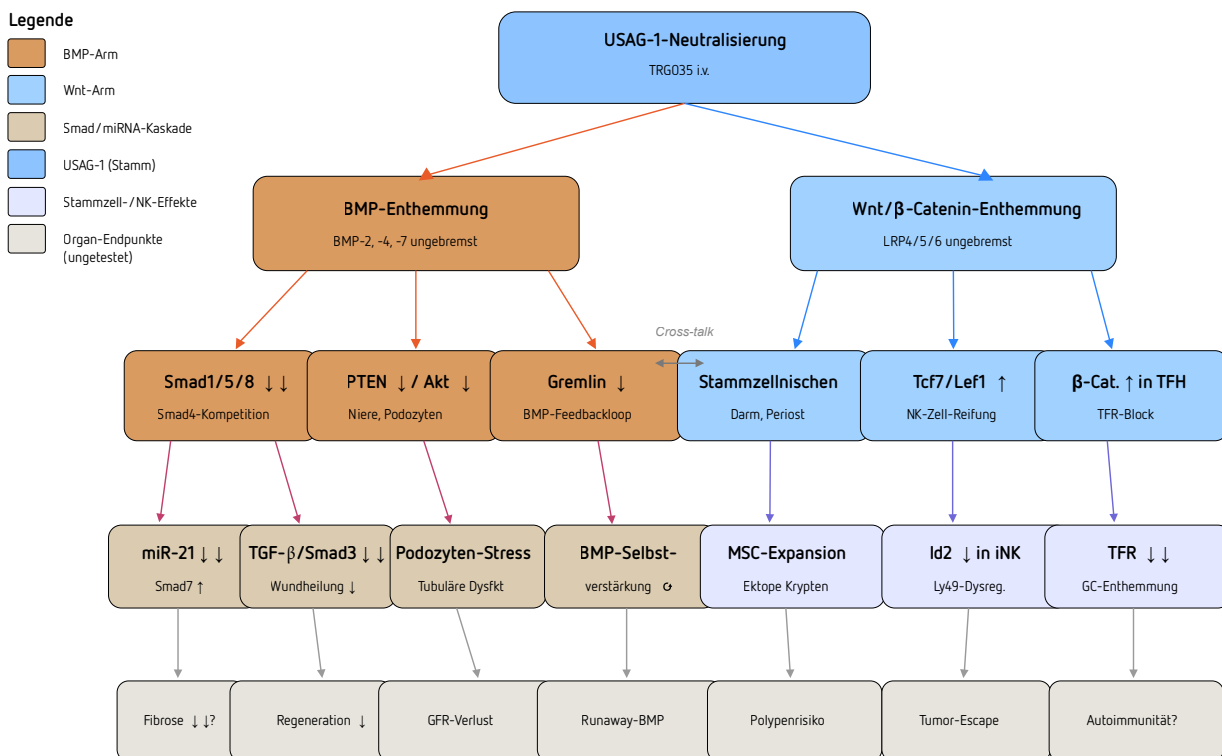


Abbildung 2. Die Tannenbaum-Kaskade der USAG-1-Neutralisierung. Fünf Ebenen: Stamm (USAG-1), Hauptäste (BMP/Wnt), Nebenäste (Smad-Kompetition, Stammzellnischen), Sekundärkaskade (miRNA, Feedbackloops, NK-Reprogrammierung), Organ-Endpunkte (ungetestet in Phase I). Rot-Orange: BMP-Arm; Blau: Wnt-Arm; Pink: Smad / miRNA-Kaskade; Violett: Stammzell- / NK-Effekte; Grau: ungetestete Endpunkte.

6.1 Der BMP-Arm

Ebene 1: USAG-1-Neutralisierung → BMP-7-Enthemmung in Nierentubuli [17]. Ebene 2: Smad1/5/8-Überaktivierung konkurriert mit TGF-β/Smad2/3 um Smad4 [17]; BMP-7 hochreguliert PTEN, inhibiert PI3K/Akt [23]. Ebene 3: BMP-7 supprimiert miR-21 → Smad7 steigt → TGF-β-Signaling übermäßig blockiert → Verlust wundheilungsrelevanter TGF-β-Signale [17]. Ebene 4: Gremlin (BMP-Antagonist) wird supprimiert → positiver Feedbackloop der BMP-Aktivierung [17].

6.2 Der Wnt-Arm

Ebene 1: Wnt/β-Catenin-Enthemmung in multiplen Stammzellnischen [24]. Ebene 2: Intestinale Kryptenbasis: Wnt ↑ + BMP ↑ – Nettowirkung kontextabhängig von SMAD4/p53-Status. Bei SMAD4-Verlust: BMP aktiviert paradoxerweise Wnt [24]. Ebene 3: Tcf7/Lef1 ↑ in NK-Zellen, Id2 ↓ in unreifen NK-Zellen → transkriptionelle Reprogrammierung der NK-Entwicklung [10]. Ebene 4: MSC-Quieszenz-Verlust im Periost (>2× MSCs in Frakturen) [12]. Unkontrollierte Proliferation bei reduzierter Tumorsuppression.

6.3 Cross-talk BMP × Wnt

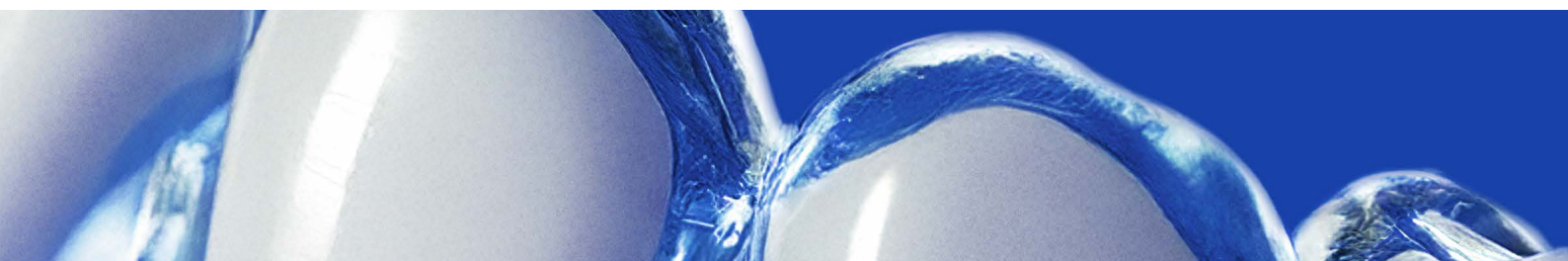
Die beiden Arme interagieren: BMP inhibiert normalerweise Wnt in der Darmhomöostase [24]. Sost und Sostdc1 definieren nicht-überlappende Expressionsdomänen – ein Doppel-Knockout zeigt Polydaktylie und Syndaktylie durch Wnt-Überaktivierung und SHH-Fehlregulation [19]. Die Tannenbaum-Kaskade ist kein lineares Schema, sondern ein vernetztes System mit Rückkopplungen.

7. NAM-PERSPEKTIVE

Die NAM-Dentistry Systematic [25] klassifiziert therapeutische Eingriffe entlang dreier Säulen. TRG035 tangiert alle drei simultan: Säule 1 (Toxifikation) – iatrogene BMP/Wnt-Signalstörung; Säule 2 (Stille Entzündung) – TFH/TFR-Destabilisierung und NK-Hyporesponsivität; Säule 3 (Dynamische Funktion) – trabekulärer Knochenverlust im Alveolarknochen + MSC-Expansion ohne Tumorsuppression.

Die Tannenbaum-Kaskade zeigt: bei USAG-1/SOSTDC1 ist die Verzweigungstiefe mindestens vier Ebenen tief, mit Cross-talk zwischen BMP- und Wnt-Arm. Kein Phase-I-Design kann dieses Muster erfassen.

Methodische Anmerkung: Knockout vs. Antikörper. Die hier dargestellte Evidenz zu NK-Zellen [10], TFH/TFR [11], Knochen [12], Haarfollikeln [15], Fertilität [18] und Polydaktylie [19] stammt überwiegend aus Sostdc1-Knockout-Mäusen – also lebenslanger, kompletter Genablation. TRG035 ist ein transienter mono-



klonaler Antikörper mit definierter Halbwertszeit. Die pharmakologische Äquivalenz zwischen Knockout und temporärer Neutralisierung ist nicht gegeben. Drei Argumente begründen dennoch die Relevanz der Knockout-Daten: (1) Für TRG035 existieren keine publizierten pharmakokinetischen Daten zu Gewebe-Penetration, Halbwertszeit oder Dosisabhängigkeit der systemischen Effekte – die Knockout-Daten liefern die einzige verfügbare Evidenz zum pleiotropen Risikoprofil. (2) Die angekündigte Indikationserweiterung auf erworbenen Zahnverlust impliziert kumulative Mehrfachgaben über Monate bis Jahre – ein Expositionsmuster, das sich dem Knockout-Phänotyp annähert. (3) Bei einem Protein mit Tumorsuppressorfunktion in ≥ 5 Organsystemen verlangt das Vorsorgeprinzip, auch Knockout-Evidenz als Risikosignal zu werten, bis pharmakokinetische Dosis-Wirkungs-Studien eine Entwarnung erlauben.

8. PLANETARY HEALTH, NAM-BIAS UND DIE NOIS DER ZAHNREGENERATIONSFORSCHUNG

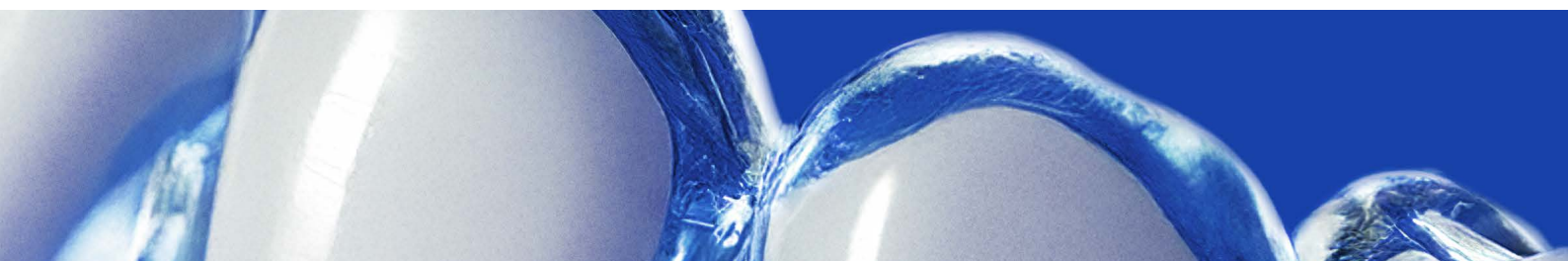
8.1 Die Illich-Frage im 21. Jahrhundert

Ivan Illich formulierte 1976 das Konzept der sozialen Iatrogenese [26]: die Medikalisierung von Lebenssituationen, für die funktionierende Lösungen existieren, erzeugt mehr Schaden als das Problem selbst. TRG035 ist ein Paradigmenfall dieser Logik. Zahnverlust im Alter ist kein unlösbares Problem – er hat Ursachen (Parodontitis, Karies, materielle Toxifikation, okklusales Trauma), die die NAM-Dentistry Systematic [25] über drei Säulen adressiert, und er hat bewährte prothetische Lösungen (Implantate, Brücken, Prothesen), die lokal wirken und keine systemische Tannenbaum-Kaskade auslösen.

Die Frage lautet nicht: Können wir Zähne nachwachsen lassen? Die Frage lautet: Braucht die Menschheit ein Medikament, das einen pleiotropen Masterregulator in acht Organsystemen neutralisiert, um ein Problem zu lösen, das durch Prävention und bestehende Prothetik bereits adressiert ist?

8.2 Die planetare Kostenrechnung

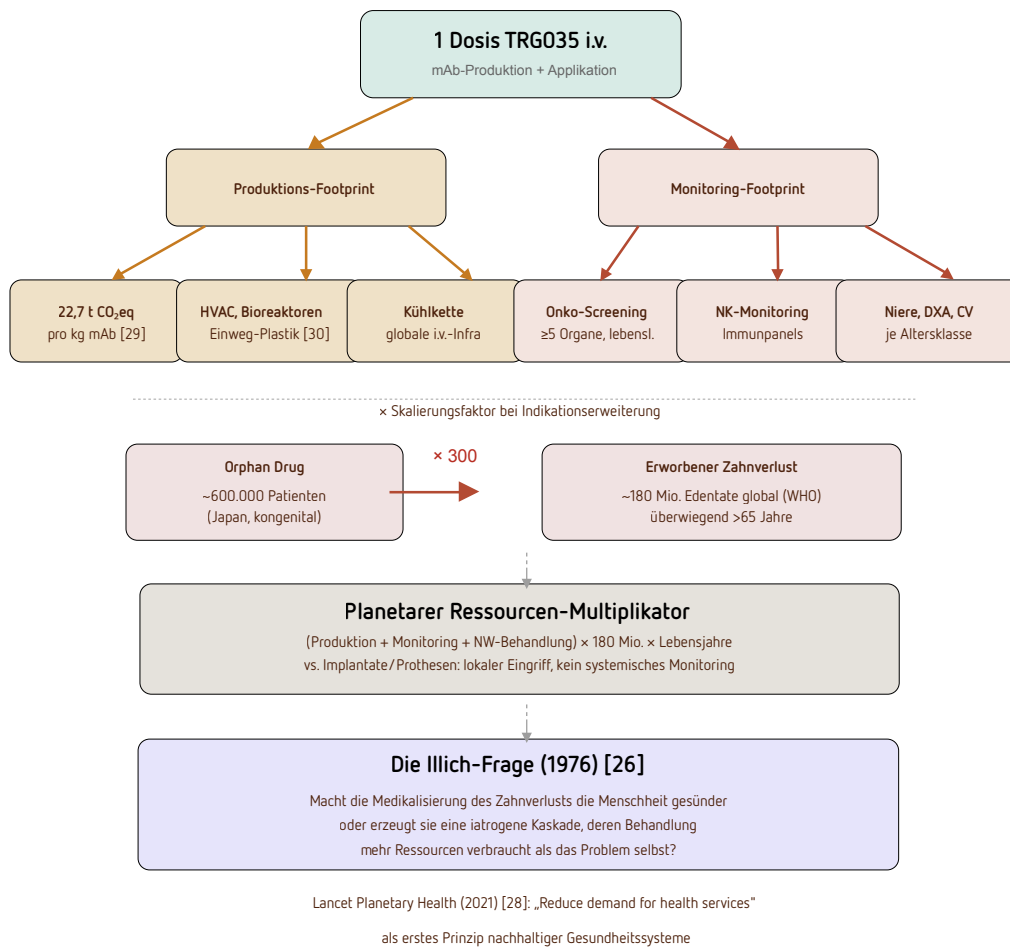
Die monoklonale Antikörper-Produktion gehört zu den ressourcenintensivsten Industrieprozessen. Life-Cycle-Assessments zeigen einen CO₂-Fußabdruck von ca. 22,7 Tonnen CO₂-Äquivalent pro Kilogramm Wirksubstanz in einem 2000-L-Prozess [29]. Die Hauptquelle: Energieverbrauch für HVAC, Bioreaktoren und GMP-Umgebungen [30]. Der Gesundheitssektor emittiert global Treibhausgase äquivalent zu 514 Kohlekraftwerken – wäre er ein Land, wäre er der fünftgrößte Emittent der Welt [30].



Der Footprint von TRG035 besteht aus drei multiplikativen Schichten: (1) Produktion (mAb-Herstellung, Kühlkette, i.v.-Infrastruktur), (2) Monitoring (lebenslanges Screening über ≥5 Organe: Onkologie, NK-Zellen, Niere, Knochen, Vaskulatur), und (3) Nebenwirkungsbehandlung (Therapie der iatrogenen Kaskade, die aus der Tannenbaum-Verzweigung entsteht). Jede Schicht hat ihren eigenen Ressourcen-Footprint, und alle drei multiplizieren sich mit der Patientenzahl.

Die planetare Kostenrechnung von TRG035

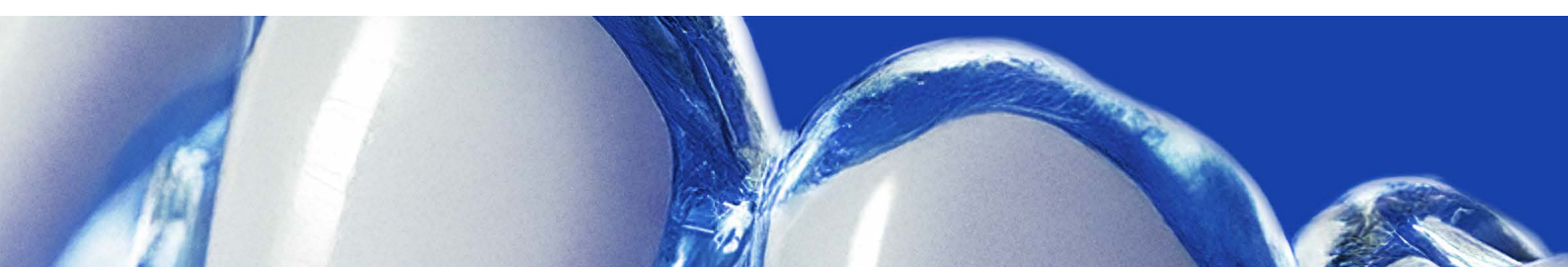
latogener Ressourcen-Multiplikator bei Skalierung auf Millionen



Legende:

- Intervention
- Produktion
- Monitoring
- Skalierung
- Ethische Frage

Abbildung 3. Die planetare Kostenrechnung von TRG035. Iatogener Ressourcen-Multiplikator: Produktions-Footprint (22,7 t CO₂eq/kg mAb) + Monitoring-Footprint (≥5 Organe lebenslang) × Skalierung von 600.000 (Orphan) auf 350 Mio. (erworbener Zahnverlust). Unten: Die Illich-Frage [26] und das Lancet-Planetary-Health-Prinzip [28].



8.3 Der Skalierungsschock: Von Orphan zu Massenmarkt

Die Orphan-Drug-Zulassung für schwere kongenitale Hypodontie betrifft ca. 600.000 Patienten in Japan. In diesem Rahmen kann der Nutzen-Risiko-Kalkulus und der planetare Footprint vertretbar sein – eine seltene Erkrankung ohne Alternative, eine überschaubare Population. Toregems angekündigte Indikationserweiterung auf erworbenen Zahnverlust verschiebt diesen Kalkulus um Größenordnungen: Die GBD-2021-Daten (Lancet 2025) und das WHO Oral Health Data Portal beziffern die globale Prävalenz vollständiger Zahnlosigkeit auf ca. 350 Millionen Menschen [32], überwiegend über 65 Jahre. Die Skalierung von 600.000 auf 350 Millionen – Faktor ≈ 580 – transformiert einen überschaubaren Orphan-Drug-Footprint in eine planetare Ressourcenbelastung, die Produktion, Monitoring und Nebenwirkungsmanagement umfasst.

Das Lancet Planetary Health-Framework (2021) benennt als erstes Prinzip für nachhaltige Gesundheitssysteme [28]: Reduce demand for health services. TRG035 als Massenmedikament gegen erworbenen Zahnverlust erzeugt exakt das Gegenteil: eine massive neue Nachfrage nach lebenslangem Monitoring bei Millionen von Patienten, die zuvor mit lokalen, monitoring-freien Lösungen versorgt waren. Das AMA Journal of Ethics [31] formuliert die ethische Pflicht, klinische Entscheidungen durch eine Klima-Linse zu evaluieren und unnötige Interventionen zu reduzieren.

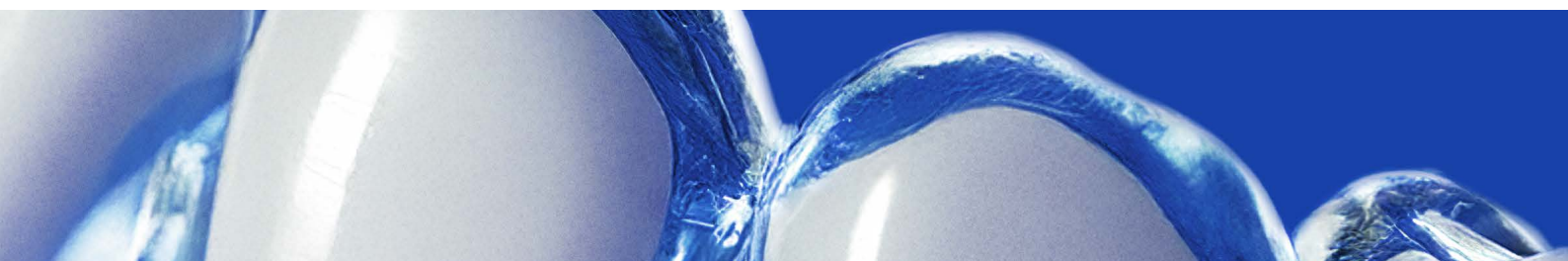
8.4 NAM-BIAS: Der Substanz-ontologische Bias in der Zahnregenerationsforschung

Die NAM-BIAS-Systematik (NAM-Bias-Awareness-Systematik) klassifiziert wissenschaftliche Verzerrungen auf vier Ebenen: Ebene 1 (Studien-Bias nach Sackett), Ebene 2 (Systemischer Bias nach Ioannidis/Sismondo), Ebene 3 (Substanz-ontologischer Bias mit acht NAM-BIAS-Typen) und Ebene 4 (Kognitiver Motor nach Kahneman). Die TRG035-Forschung zeigt auf jeder Ebene charakteristische Verzerrungen:

Ebene 1: Die Phase-I-Studie ist per Design nicht geeignet, die dokumentierten systemischen Risiken zu adressieren. 30 Probanden, 11 Monate, gesunde Männer – keine der Zielgruppen, keine der kritischen Endpunkte, keine der Latenzzeiten.

Ebene 2: Der Orphan-Drug-Status, die AMED-Förderung und das Medienecho erzeugen einen systemischen Bias, der kritische Fragen zur Pleiotropie marginalisiert. Die Forschungsrichtung wird durch ökonomische und mediale Anreize vorgegeben, nicht durch systembiologische Logik.

Ebene 3: Der substanz-ontologische Bias zeigt sich in der Reduktion von USAG-1/SOSTDC1 auf einen „Zahnhemmschalter“. Die sieben nicht-dentalen Funktionsdomänen werden in der Toregem-Literatur nicht



erwähnt. Das Protein wird auf seine zahnrelevante Funktion reduziert – eine ontologische Verengung, die seine systemische Identität ausblendet.

Ebene 4: Der kognitive Motor – Kahnemans System 1 – erzeugt den Appeal: „Zähne nachwachsen lassen“ ist eine emotional überzeugende Narration, die kritisches Nachfragen (System 2) unterdrückt. Kein Patient fragt: „Welche sieben Organsysteme beeinflusst der Antikörper außerdem?“

8.5 NOIS: Das kollektive Rauschen der Zahnregenerationsforschung

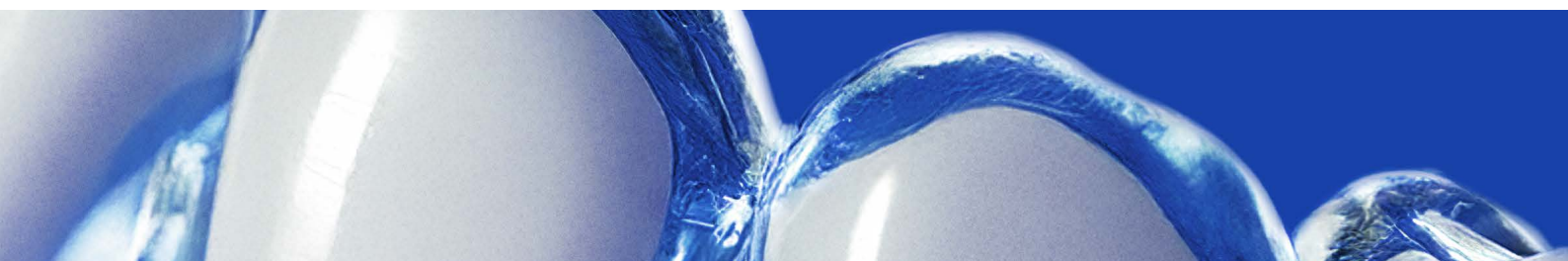
Kahneman, Sibony und Sunstein definierten NOIS [27] als die unsystematische Variabilität in Urteilen bei identischen Sachverhalten – komplementär zu Bias, der die systematische Richtungsabweichung beschreibt. In Erweiterung dieses Konzepts auf die meta-wissenschaftliche Ebene zeigt sich in der TRG035-Forschung ein analoges Muster: eine gesamte Forschungsgemeinschaft forscht in dieselbe Richtung (Zahnregeneration via USAG-1-Neutralisierung), ohne dass die fundamentale Logik hinterfragt wird.

Das Muster: Dieselben Forscher publizieren die präklinischen Daten, gründen das Spin-off (Toregem), erhalten Orphan-Drug-Status und AMED-Förderung, designen die Phase-I-Studie und kündigen die Indikationserweiterung an. Die unabhängige Literatur zu SOSTDC1 – Tumorsuppression, NK-Zellen, TFH/TFR, Knochen, Haarfollikel, Vaskulatur, Fertilität – wird von völlig anderen Arbeitsgruppen publiziert, die keine Verbindung zur Zahnregenerationsforschung haben. Es existiert kein integrierendes Forum, das beides zusammenbringt. Das ist NOIS auf systemischer Ebene: nicht die Variabilität individueller Urteile, sondern das kollektive Rauschen einer Forschungslandschaft, die in siloartigen Spezialisierungen arbeitet.

In der Sprache der NAM-BIAS-Systematik: NOIS und Bias konvergieren. Der Bias verengt SOSTDC1 auf den Zahnschalter. Das NOIS verteilt die Kenntnis über die sieben anderen Funktionsdomänen auf Arbeitsgruppen, die nie miteinander sprechen. Das Ergebnis ist ein Forschungsprogramm, das kein Mensch auf dieser Erde braucht: ein systemischer Antikörper gegen ein Problem, das präventiv und prothetisch lösbar ist, dessen Nebenwirkungskaskade mehr Krankheit erzeugen kann als der Zahnverlust selbst, und dessen planetarer Footprint bei Skalierung den Nutzen vielfach übersteigt.

8.6 Die NAM-Alternative: Prävention statt Regeneration

Die NAM-Dentistry Systematic [25] bietet das diametrale Gegenmodell: Zahnverlust wird nicht als Endpunkt behandelt, der durch molekulare Intervention rückgängig gemacht wird, sondern als Resultat vermeidbarer Kausalketten (Säule 1: Toxifikation durch Dentalmaterialien, Säule 2: Stille Entzündung durch Parodontitis/PA/PPA, Säule 3: Dynamische Funktionsstörungen durch okklusales Trauma). Die Prävention dieser Kausalketten erfordert keinen systemischen Antikörper, kein lebenslanges Monitoring und keinen



planetaren Ressourcenverbrauch. Sie erfordert klinische Kompetenz, Materialkenntnis und ein systemisches Verständnis der Mouth-Brain-Body-Connection.

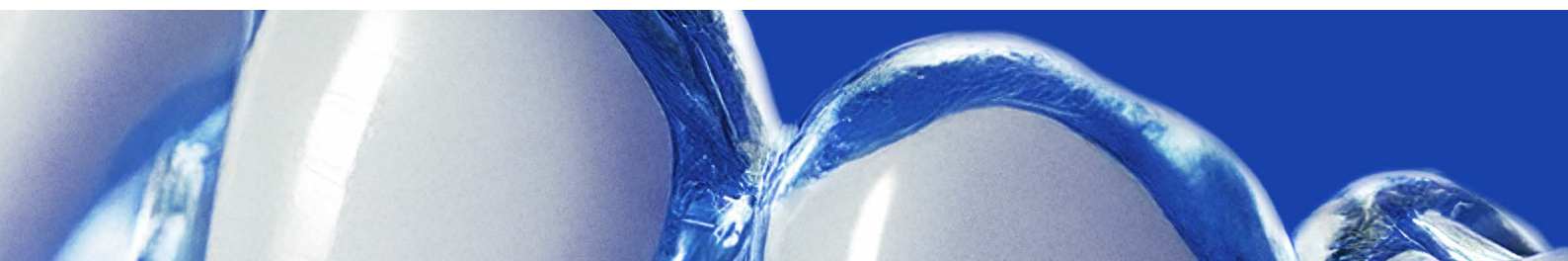
Das ist keine romantische Rückbesinnung, sondern die logische Konsequenz einer Planetary-Health-Ethik: Die beste Zahnregeneration ist der Zahn, der nie verloren ging.

9. SCHLUSSFOLGERUNG

Die vorliegende Analyse dokumentiert (1) acht direkte Funktionsdomänen der USAG-1-Neutralisierung [4–18,24], (2) ein U-förmiges Altersrisikoprofil mit maximalen Risiken bei Kindern [6,19,21] und Senioren [16,17,22] – den Zielpopulationen von Phase II und Indikationserweiterung, (3) eine mehrstufige Tannenbaum-Kaskade sekundärer und tertiärer Pathway-Effekte [17,23,24], (4) eine planetare Kostenrechnung [28–31], die bei Skalierung auf erworbenen Zahnverlust den Nutzen vielfach übersteigt, und (5) eine Konvergenz von BIAS und NOIS [27], die erklärt, wie eine gesamte Forschungsrichtung die systemische Logik verfehlen kann.

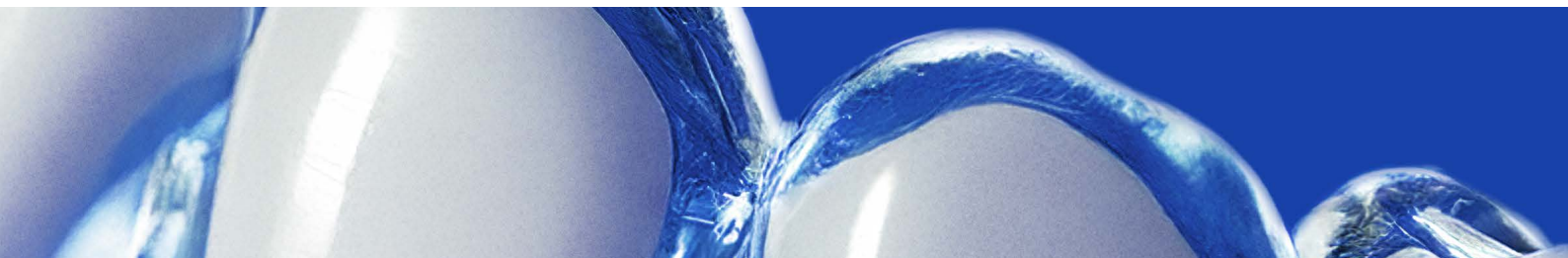
TRG035 ist ein Forschungsprogramm, das niemand auf dieser Erde braucht. Nicht weil die Wissenschaft schlecht wäre – die präklinische Arbeit von Takahashi et al. [2] ist methodisch solide. Sondern weil die Fragestellung falsch ist. Die richtige Frage lautet nicht: Wie können wir verlorene Zähne ersetzen? Die richtige Frage lautet: Warum verlieren Menschen ihre Zähne – und wie verhindern wir es? [25]

Wer den Mund nur als Mund behandelt, verliert den Körper aus den Augen. Wer Zähne nachwachsen lässt, ohne die Ursache des Verlustes zu adressieren, erzeugt Patienten, die neue Zähne haben – und neue Krankheiten dazu.



REFERENZEN

- [1] Murashima-Suginami A et al. Anti-USAG-1 therapy. *Sci Adv.* 2021;7(7):eabf1798.
- [2] Takahashi K et al. Antibody drug for congenital tooth agenesis. *J Oral Biosci.* 2024;66(4):1–9.
- [3] Toregem BioPharma. Phase I TRG-035. jRCT2051240154. 2024.
- [4] Blish KR et al. BMP antagonist down-regulated in renal cancer. *Mol Biol Cell.* 2008;19(2):457–464.
- [5] Blish KR et al. LOH and SOSTDC1 in renal tumors. *J Exp Clin Cancer Res.* 2010;29:147.
- [6] Ohshima J et al. MEOX2 and SOSTDC1 in Wilms tumor. *Genes Chromosomes Cancer.* 2009;48(12):1037–1050.
- [7] Zhou Q, Chen J, Feng J, Xu Y, Zheng W, Wang J. SOSTDC1 inhibits follicular thyroid cancer cell proliferation, migration, and EMT via suppressing PI3K/Akt and MAPK/Erk signaling pathways. *Mol Cell Biochem.* 2017;435(1-2):87–95.
- [8] Cui Y, Zhang Y, Zhao H et al. The BMP antagonist, SOSTDC1, restrains gastric cancer progression via inactivation of c-Jun signaling. *Am J Cancer Res.* 2019;9(11):2331–2348.
- [9] Clausen KA, Blish KR, Birse CE et al. SOSTDC1 differentially modulates Smad and beta-catenin activation and is down-regulated in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129(3):737–746.
- [10] Millan AJ et al. Sostdc1 regulates NK cell maturation. *J Immunol.* 2019;202(8):2296–2306.
- [11] Wu X et al. SOSTDC1-producing TFH promote TFR differentiation. *Science.* 2020;369:984–988.
- [12] Collette NM et al. Sostdc1 deficiency accelerates fracture healing. *Bone.* 2016;88:20–30.
- [13] He JW, Yue H, Hu WW, Hu YQ, Zhang ZL. Contribution of the sclerostin domain-containing protein 1 (SOSTDC1) gene to normal variation of peak bone mineral density in Chinese women and men. *J Bone Miner Metab.* 2011;29(5):571–581.
- [14] Togo Y et al. Sostdc1 from lymphatic vessels. *Curr Issues Mol Biol.* 2022;44(5):146.
- [15] Närhi K et al. Sostdc1 defines skin appendage placodes. *Dev Biol.* 2012;364(2):149–161.
- [16] Lu L et al. TGF- β 1-induced EMT via USAG-1. *Mol Med Rep.* 2019;19(3):1694–1704.
- [17] Meng XM et al. TGF- β /BMP-7/Smad in renal diseases. *Clin Sci.* 2013;124:243–254.
- [18] Pradhan BS, Bhattacharya I, Sarkar R, Majumdar SS. Downregulation of Sostdc1 in testicular Sertoli cells is prerequisite for onset of robust spermatogenesis at puberty. *Sci Rep.* 2019;9:11458.
- [19] Collette NM et al. Sost and Sostdc1 coordinate digit number. *Dev Biol.* 2013;383(1):90–105.
- [20] Simon-Chazottes D et al. Sostdc1 in mammalian eyes. *Graefes Arch.* 2019.
- [21] Syrimi E et al. NK cell immunity in pediatric cancer. *iScience.* 2024;27(9):110839.
- [22] Simon AK et al. Immune system from infancy to old age. *Proc Biol Sci.* 2015;282:20143085.
- [23] Higgins DF et al. BMP-7-induced PTEN inhibits Akt. *BBA Mol Basis Dis.* 2017;1863:3095–3104.
- [24] Xiao S et al. Sostdc1 in skeletal biology and cancer. *Front Physiol.* 2022;13:1029646.
- [25] Fritsch T, Avgerinos S, Jacob U, Muss C. 80 Jahre NAM-Zahnheilkunde [80 Years of NAM Dentistry]. *NAM-Journal* 2025. doi:10.64447/2025nam0007.



- [26] Illich I. *Medical Nemesis: The Expropriation of Health*. London: Calder & Boyars; 1976.
- [27] Kahneman D, Sibony O, Sunstein CR. *Noise: A Flaw in Human Judgment*. New York: Little, Brown Spark; 2021.
- [28] Lancet Planetary Health. Planetary health care: a framework for sustainable health systems. *Lancet Planet Health*. 2021;5(2):e66–e68.
- [29] Budzinski K, Constable D, D’Aquila D et al. Streamlined life cycle assessment of single use technologies in biopharmaceutical manufacture. *N Biotechnol*. 2022;68:28–36.
- [30] Sherman JD et al. The Green Print: Advancement of Environmental Sustainability in Healthcare. *Resour Conserv Recycl*. 2020;161:104882.
- [31] JEthicsAMA. How should we respond to health care generating environmental harm? 2022;24(10):E986–E993.
- [32] GBD 2021 Oral Disorders Collaborators. Trends in the global, regional, and national burden of oral conditions from 1990 to 2021. *Lancet*. 2025;405(10477):e8–e20. WHO Oral Health Data Portal: Complete tooth loss affects 350 million people. who.int/data/gho/data/themes/oral-health-data-portal.
- [33] Fritsch T. Neue Zähne, um damit ins Gras zu beißen – TRG035 und die systemischen Kosten der USAG-1-Neutralisierung. *Kommentar NAM-Journal März 2026*. DOI: 10.64447/2026nam0010

Interessenkonflikt: TF ist Gründer/Direktor NAM Institute, Präsident ÖGSZM/SBMC. Keine Verbindung zu Toregem BioPharma.

Zitiervorschlag: Fritsch T. Neue Zähne, um damit ins Gras zu beißen – TRG035 und die systemischen Kosten der USAG-1-Neutralisierung. *Kommentar NAM-Journal März 2026*. DOI: 10.64447/2026nam0010

