

Die Hypothese (2012):

Int. J. Cancer: 130, 2475–2483 (2012)

Die Hypothese (2012): von Harald zur Hausen

Int. J. Cancer: 130, 2475–2483 (2012)

Die Hypothese (2012): von Harald zur Hausen

Int. J. Cancer: 130, 2475–2483 (2012)

Ein Versuch, mögliche **Erreger** in Rinderprodukten mit Darm- bzw. Brustkrebs zu verbinden;

Die Hypothese (2012): von Harald zur Hausen

Int. J. Cancer: 130, 2475–2483 (2012)

Ein Versuch, mögliche **Erreger** in Rinderprodukten mit Darm- bzw. Brustkrebs zu verbinden;

- Verzehr von Schaf-, Lamm- Geflügel oder Ziegenfleisch, Fisch
unabhängig von Zubereitung (z.B. Grillen) → kein erhöhtes Risiko
- wo Rindfleisch nicht (oft) verzehrt wird (z.B. Indien...)
...aber in Kerala (viele Christen und Muslime) → kein erhöhtes Risiko
- wo Rindfleisch neuerdings verzehrt wird (z.B. Japan und Korea) → **erhöhtes Risiko**
- wer viel Rindfleisch bearbeitet (Schlachthof-Mitarbeiter, Metzger) → **steigende Inzidenz (in Japan ab 1970, in Korea ab 1990)**
- in Populationen, die traditionell viel Rindfleisch verzehren
z.B. in der Mongolei, Südamerika (Bolivien) → **hohe Inzidenz/Mortalität von Lungenkrebs (durch Aerosole?)**
- in Populationen, die traditionell viel Rindfleisch verzehren
z.B. in der Mongolei, Südamerika (Bolivien) → **nicht immer...**

Die Hypothese (2012): von Harald zur Hausen

Int. J. Cancer: 130, 2475–2483 (2012)

Ein Versuch, mögliche **Erreger** in Rinderprodukten mit Darm- bzw. Brustkrebs zu verbinden;

- Verzehr von Schaf-, Lamm- Geflügel oder Ziegenfleisch, Fisch
unabhängig von Zubereitung (z.B. Grillen) → kein erhöhtes Risiko
- wo Rindfleisch nicht (oft) verzehrt wird (z.B. Indien...)
...aber in Kerala (viele Christen und Muslime) → kein erhöhtes Risiko
- wo Rindfleisch neuerdings verzehrt wird (z.B. Japan und Korea) → **erhöhtes Risiko**
→ **steigende Inzidenz (in Japan ab 1970, in Korea ab 1990)**
- wer viel Rindfleisch bearbeitet (Schlachthof-Mitarbeiter, Metzger) → **hohe Inzidenz/Mortalität von Lungenkrebs (durch Aerosole?)**
- in Populationen, die traditionell viel Rindfleisch verzehren
z.B. in der Mongolei, Südamerika (Bolivien) → **nicht immer...**

Der „**Erreger**“ ist daher nur in **Produkten von europäischen Rindern** enthalten(!!)

Die Verbindung (??)

nach Angaben der Internationale Agentur für Krebsforschung (WHO):

rotes Fleisch:

Gruppe 2A (wahrscheinliche Karzinogene)

Konsum von rotem Fleisch mit Darmkrebsentwicklung **verbunden**

<https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/cancer-carcinogenicity-of-the-consumption-of-red-meat-and-processed-meat>

ABER

Nach Angaben des World Cancer Research Fund International (WCRF):

Konsum von Milchprodukte schützt vor Darmkrebsentwicklung

<https://www.wcrf.org/diet-activity-and-cancer/risk-factors/meat-fish-dairy-and-cancer-risk/>

Die Pressekonferenz (2019)

Die Pressekonferenz (2019)...des Deutschen Krebsforschungszentrums:

„Neuartige **Infektionserreger** als Krebsrisikofaktoren“

Die Pressekonferenz (2019)...des Deutschen Krebsforschungszentrums:

„Neuartige **Infektionserreger** als Krebsrisikofaktoren“

unter Anderem wurde mitgeteilt:

„Eine durch den Verzehr von Milchprodukten und/oder Rindfleisch **übertragene Infektion** mit einem **bislang unbekanntem Erreger** erfolgt im frühen Säuglingsalter. Die **Erreger** induzieren in bestimmten Geweben (Darm, Brust) eine chronisch-entzündliche Reaktion, die im umgebenden Gewebe **die Krebsentstehung fördern kann**. Zum Ausbruch der Krankheit kommt es Jahrzehnte nach der Infektion!“

„wir (wurden) vermutlich bereits alle mit BMMFs **infiziert**.“

„(Es) ist zu vermuten, dass **Säuglinge** bereits frühzeitig beim Zufüttern mit Kuhmilch **infiziert** werden.“

„**Charakteristisch** für die BMMFs ist, dass sie **alle ein Rep-Gen besitzen**, unabhängig von den anderen vorhandenen Genen“

Die Behauptungen:

Die Behauptungen: **BMMFs** sind *neu*

BMMFs „stellen eine neue Klasse von Erregern dar, die in ihren Charakteristika zwischen Viren und Bakterien liegen“

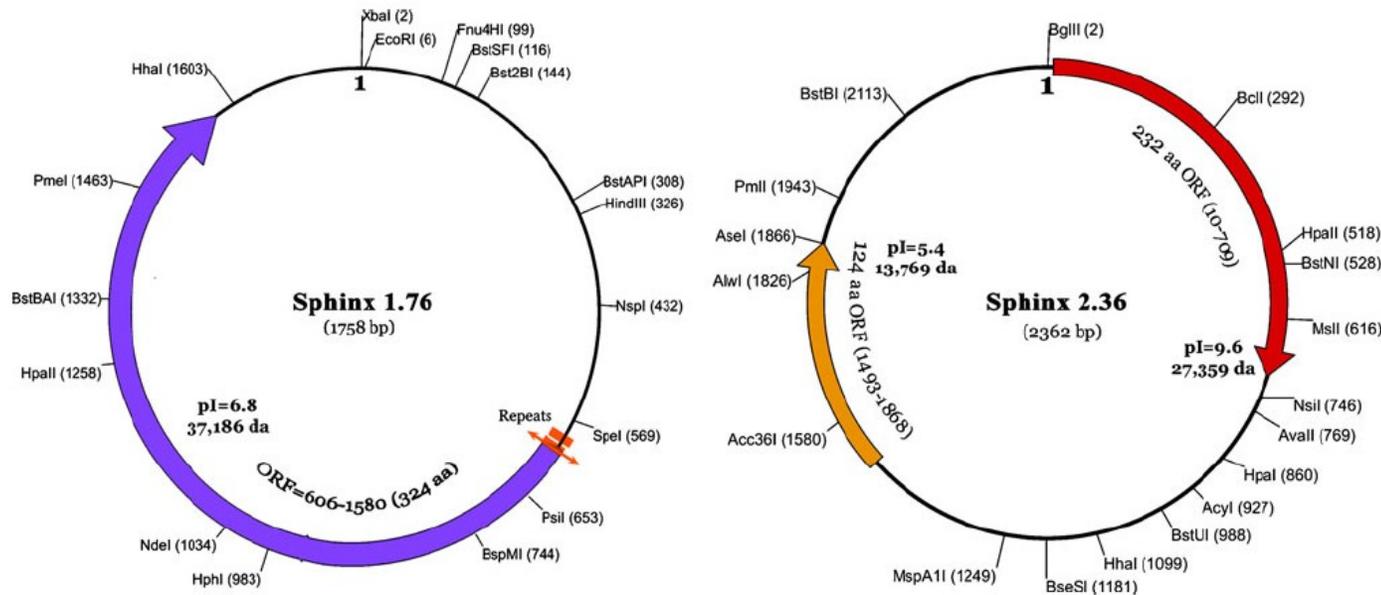
BMMFs sind „einzelnsträngige, ringförmige DNA-Elemente“

„charakteristisch...ist, dass sie alle ein **Rep-Gen** besitzen...“

Die Behauptungen: **BMMFs** sind *neu*

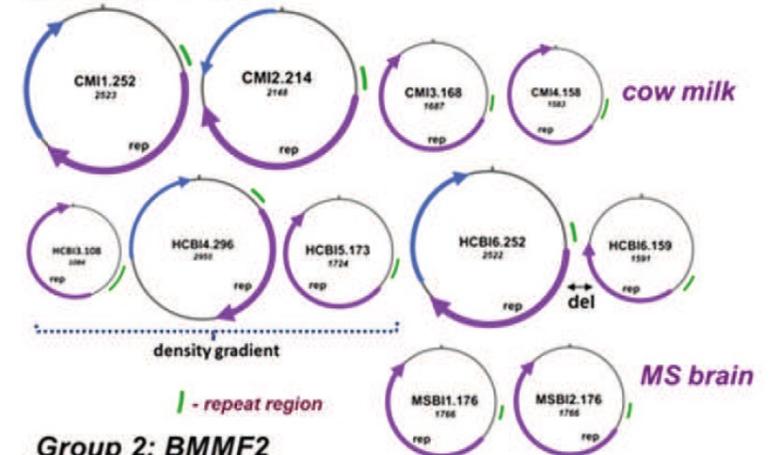
BMMFs „stellen eine neue Klasse von Erregern dar, die in ihren Charakteristika zwischen Viren und Bakterien liegen“

BMMFs sind „**einzelsträngige, ringförmige DNA-Elemente**“
 „**charakteristisch...ist, dass sie alle ein **Rep-Gen** besitzen...**“

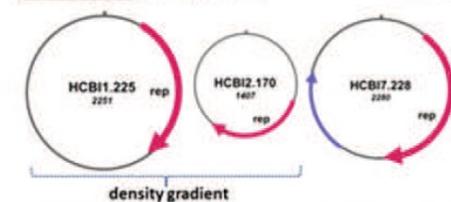


J. Neurovirol (2010) DOI 10.1007/s13365-010-0007-0

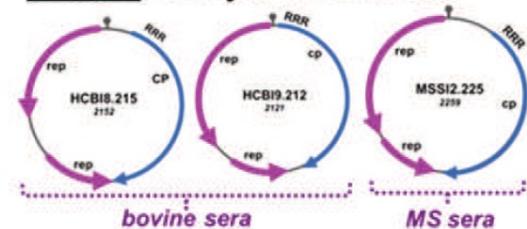
Group 1: BMMF1 Curr Top Micro Immuno (2017) 407:83–116



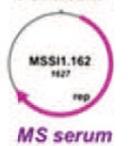
Group 2: BMMF2



Group 3: Gemycircularviruses



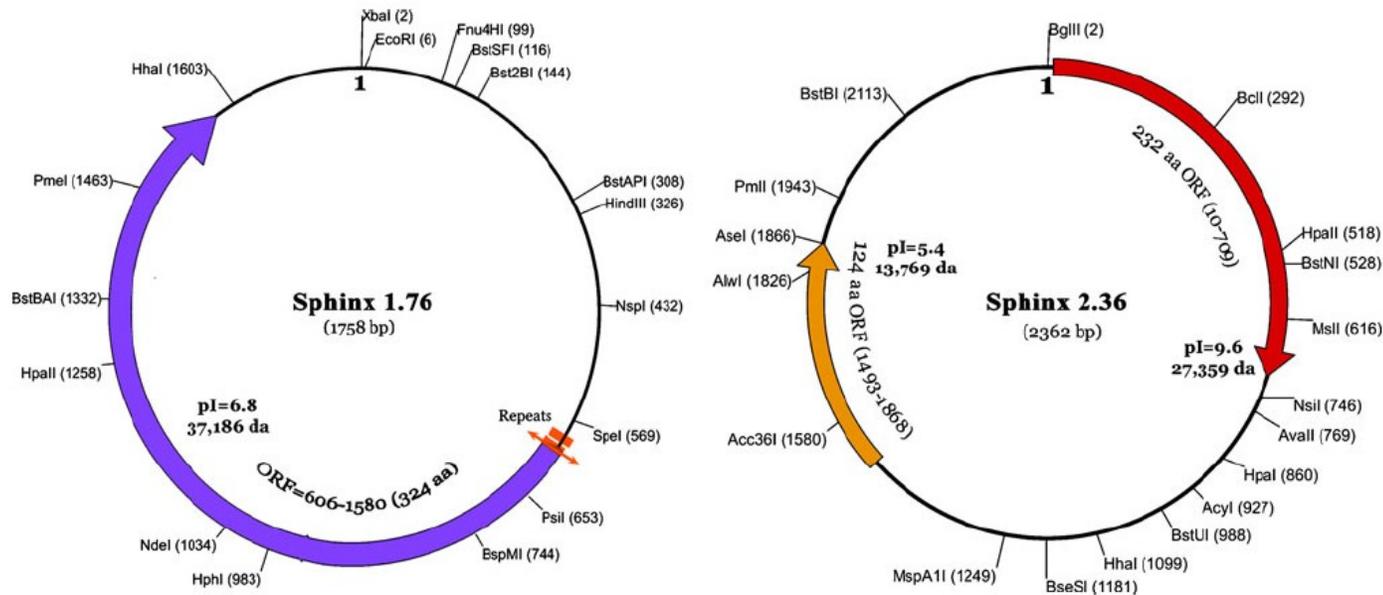
Group 4: Psychrobacter spp plasmid-related



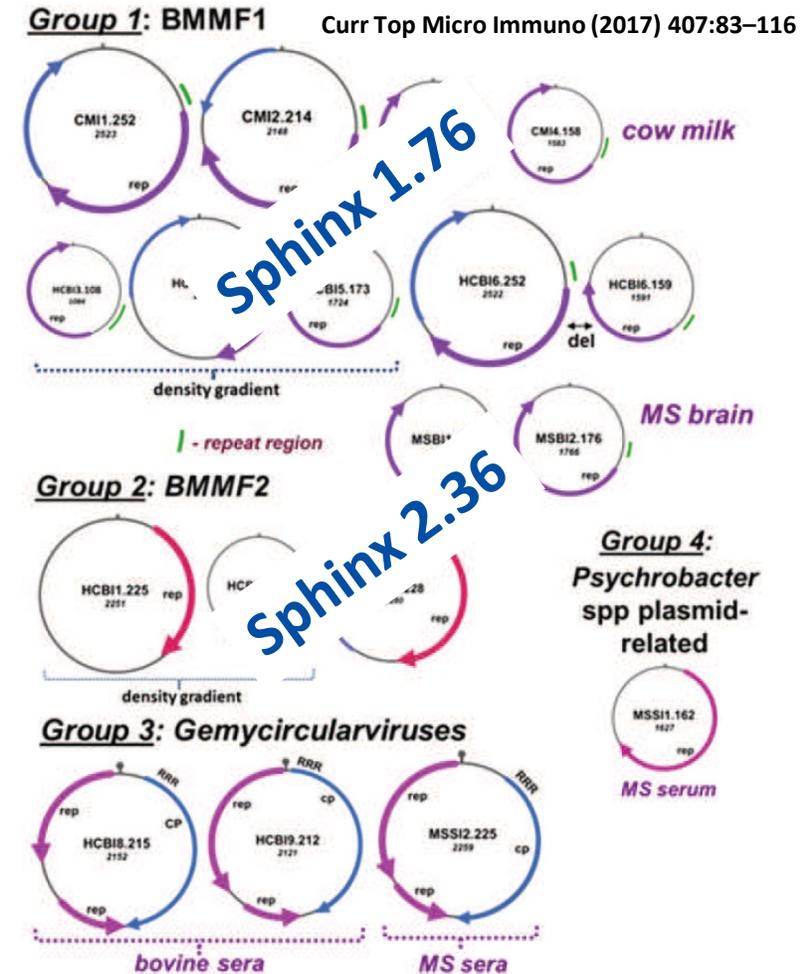
Die Behauptungen: BMMFs sind *neu*

BMMFs „stellen eine neue Klasse von Erregern dar, die in ihren Charakteristika zwischen Viren und Bakterien liegen“

BMMFs sind „einzelsträngige, ringförmige DNA-Elemente“
 „charakteristisch...ist, dass sie alle ein **Rep-Gen** besitzen...“



J. Neurovirol (2010) DOI 10.1007/s13365-010-0007-0



Die Behauptungen: **BMMFs** sind *neu*

Prof. Harald zur Hausen
Deutsches
Krebsforschungszentrum

Virologe/Arzt,
zeigte, dass Papillomaviren
Gebärmutterhalskrebs verursachen

Seine Hypothese:
Darm- bzw.
Brustkrebs verursacht durch in
Rinderprodukten (*Bos taurus*)
enthaltene, unentdeckten Viren
mit langer Latenzzeit

BMMF
Bovine Milk and
Meat Factors
(2014)

Erreger in Milch,
Joghurt, Käse und Serum
von *Bos taurus* und in
Gehirngewebe eines MS
Patienten gesucht

Die Behauptungen: **BMMFs** sind *neu*

Prof. Laura Manuelidis
Yale University, USA

Neuropathologin, Ärztin
TSE-Forscherin seit
den 70er Jahren

Ihre Hypothese:
Creuzfeld-Jakob, Scrapie, usw.
verursacht durch
unentdeckten,
virusartige Erreger mit
langer Latenzzeit

Erreger in infektiösen
Gehirnfraktionen von
CJD und Scrapie
Infizierten Tieren
gesucht

SPHINX
Slow, Progressive Hidden
Infections of X Latency
(2010)

Virologe/Arzt,
zeigte, dass Papillomaviren
Gebärmutterhalskrebs verursachen

Seine Hypothese:
Darm- bzw.
Brustkrebs verursacht durch in
Rinderprodukten (*Bos taurus*)
enthaltene, unentdeckten Viren
mit langer Latenzzeit

BMMF
Bovine Milk and
Meat Factors
(2014)

Prof. Harald zur Hausen
Deutsches
Krebsforschungszentrum

Erreger in Milch,
Joghurt, Käse und Serum
von *Bos taurus* und in
Gehirngewebe eines MS
Patienten gesucht

Die Behauptungen: **BMMFs** sind *neu*

Prof. Laura Manuelidis
Yale University, USA

Neuropathologin, Ärztin
TSE-Forscherin seit
den 70er Jahren

Ihre Hypothese:
Creuzfeld-Jakob, Scrapie, usw.
verursacht durch
unentdeckten,
virusartige Erreger mit
langer Latenzzeit

Virologe/Arzt,
zeigte, dass Papillomaviren
Gebärmutterhalskrebs verursachen

Seine Hypothese:
Darm- bzw.
Brustkrebs verursacht durch in
Rinderprodukten (*Bos taurus*)
enthaltene, unentdeckten Viren
mit langer Latenzzeit

Prof. Harald zur Hausen
Deutsches
Krebsforschungszentrum

Erreger in Milch,
Joghurt, Käse und Serum
von *Bos taurus* und in
Gehirngewebe eines MS
Patienten gesucht

Erreger in infektiösen
Gehirnfraktionen von
CJD und Scrapie
Infizierten Tieren
gesucht

SPHINX
Slow, Progressive Hidden
Infections of X Latency
(2010)

=

BMMF
Bovine Milk and
Meat Factors
(2014)

Die Behauptungen: **BMMFs** sind *neu*

„charakteristisch...ist, dass sie alle ein **Rep-Gen** besitzen...“

Die Behauptungen: **BMMFs** sind *neu*

„charakteristisch...ist, dass sie alle ein **Rep-Gen** besitzen...“

CRESS DNA: Circular, Rep-Encoding, Single-Stranded DNA

- 2012 als „**CRESS-DNA**“ benannt, aber bereits seit Jahren bekannt

Arch Virol (2012) 157:1851–1871

**A field guide to eukaryotic circular single-stranded DNA viruses:
insights gained from metagenomics**

Karyna Rosario · Siobain Duffy · Mya Breitbart

- Pflanzenpathogene: *Geminiviridae*, *Nanoviridae*
- Tierpathogene: *Circoviridae*

Die Behauptungen: **BMMFs** kommen *nur* in *Bos taurus* vor

Die Behauptungen: **BMMFs** kommen *nur* in *Bos taurus* vor



Article

Circular Rep-Encoding Single-Stranded DNA Sequences in Milk from Water Buffaloes (*Bubalus arnee f. bubalis*)

Marie-T. König¹, Robert Fux², Ellen Link², Gerd Sutter², Erwin Märtlbauer¹ and Andrea Didier^{1,*}

Die Behauptungen: **BMMFs** kommen *nur* in *Bos taurus* vor



Article

Circular Rep-Encoding Single-Stranded DNA Sequences in Milk from Water



Marie-T. König¹, Robert Fu

Article

Identification and Characterization of Circular Single-Stranded DNA Genomes in Sheep and Goat Milk

Marie-Thérèse König¹, Robert Fux², Ellen Link², Gerd Sutter² , Erwin Märtlbauer¹  and Andrea Didier^{1,*}

Die Behauptungen: **BMMFs** kommen *nur* in *Bos taurus* vor



Article

Circular Rep-Encoding Single-Stranded DNA Sequences in Milk from Water



Marie-T. König¹, Robert Fux¹



Article

Identification and Characterization of BMMF DNA Genomes

Marie-Thérèse König¹, Robert Fux¹



ELSEVIER

Food Control 135 (2022) 108779

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Food Control

journal homepage: www.elsevier.com/locate/foodcont



Detection of DNA sequences attributed to bovine meat and milk factors (BMMF/SPHINX) in food-related samples

Sina Pohl^a, Diana Habermann^{b,*}, Ellen K. Link^c, Robert Fux^c, Christine L. Boldt^a, Charles M.A. P. Franz^{b,1}, Christina Hölzel^{a,1}, Martin Klempt^{b,1}

Die Behauptungen: **BMMFs** kommen *nur* in *Bos taurus* vor



Article

Circular Rep-Encoding Single-Stranded DNA Sequences in Milk from Water



Marie-T. König¹, Robert Fu

Article

Identification ar

Food Control 135 (2022) 108779

Hühner- und Schweinekot, Schweinespeichel, Milch/Käse nichttrindlichen Ursprungs, nichttrindlichen rotes Fleisch (Lamm, Schwein, Wildschwein, Hirsch), Geflügel (Hühner, Puten, Enten), Fisch und Meeresfrüchte, Obst (Äpfel, Birne, Ananas), Beeren, Gemüse, Getreide und Mehl, Babynahrung

P. Franz^{b,1}, Christina Hölzel^{a,1}, Martin Klempt^{b,1}

Die Behauptungen: BMMFs kommen *nur* in *Bos taurus* vor



Article

Circular Rep-Encoding Single-Stranded DNA Sequences in Milk from Water



Marie-T. König¹, Robert Fu



Article

Identification ar

Food Cor

Hühner- und Schweinekot, Schweinefleisch, Milch/Käse
nichttrindlichen Ursprungs, nichttrindliches rotes Fleisch (Lamm,
Schwein, Wildschwein, Hirsch), Geflügel (Hühner, Puten, Enten),
Fisch und Meeresfrüchte (Äpfel, Birne, Ananas), Beeren,
Gemüse, Getreide, Mehl, Babynahrung

ALLE SPHINX/BMMF POSITIV!!

Marie-T. König^{a,1}, Christina Hölzel^{a,1}, Martin Klempt^{b,1}

Die Behauptungen: **BMMFs** sind „**infektiös**“ und „**Krebs-fördernd**“

Die Behauptungen: **BMMFs** sind „**infektiös**“ und „**Krebs-fördernd**“

welche Eigenschaften wären dafür nötig*?

*Stanhope M. und Lancaster J (2019) Public Health Nursing: Population-Centered Health Care in the Community, 10. Auflage

Die Behauptungen: **BMMFs** sind „**infektiös**“ und „**Krebs-fördernd**“

welche Eigenschaften wären dafür nötig*?

*Stanhope M. und Lancaster J (2019) Public Health Nursing: Population-Centered Health Care in the Community, 10. Auflage

- **Ansteckungsfähigkeit**

Die Behauptungen: **BMMFs** sind „**infektiös**“ und „**Krebs-fördernd**“

welche Eigenschaften wären dafür nötig*?

*Stanhope M. und Lancaster J (2019) Public Health Nursing: Population-Centered Health Care in the Community, 10. Auflage

- **Ansteckungsfähigkeit**  **Virusartig? (Kapsid, Nukleoproteine, Gene)**
- Rezeptor(en)?? Spezifität??**
- unabhängiger Zelleintritt???**

Die Behauptungen: **BMMFs** sind „**infektiös**“ und „**Krebs-fördernd**“

welche Eigenschaften wären dafür nötig*?

*Stanhope M. und Lancaster J (2019) Public Health Nursing: Population-Centered Health Care in the Community, 10. Auflage

- **Ansteckungsfähigkeit**  **Virusartig? (Kapsid, Nukleoproteine, Gene)**
 - Rezeptor(en)?? Spezifität??**
 - unabhängiger Zelleintritt???**
- **Immunogene Aktivität**

Die Behauptungen: **BMMFs** sind „**infektiös**“ und „**Krebs-fördernd**“

welche Eigenschaften wären dafür nötig*?

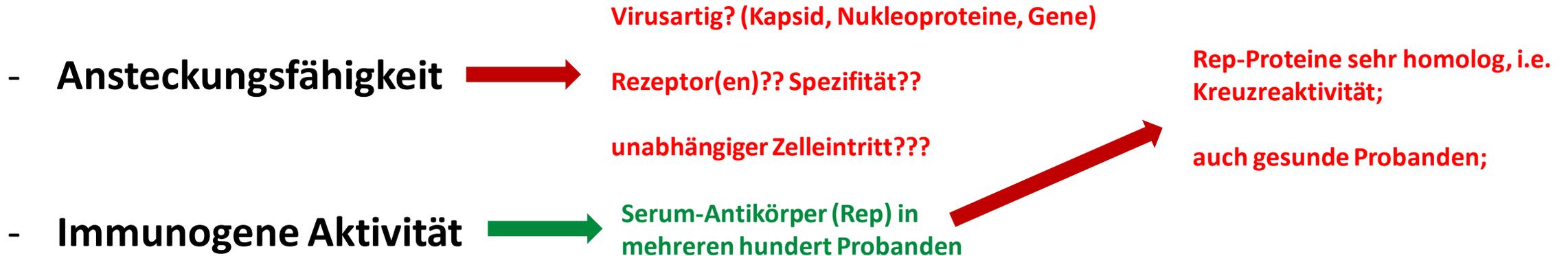
*Stanhope M. und Lancaster J (2019) Public Health Nursing: Population-Centered Health Care in the Community, 10. Auflage

- **Ansteckungsfähigkeit**  **Virusartig? (Kapsid, Nukleoproteine, Gene)**
Rezeptor(en)?? Spezifität??
unabhängiger Zelleintritt???
- **Immunogene Aktivität**  **Serum-Antikörper (Rep) in mehreren hundert Probanden**

Die Behauptungen: BMMFs sind „infektiös“ und „Krebs-fördernd“

welche Eigenschaften wären dafür nötig*?

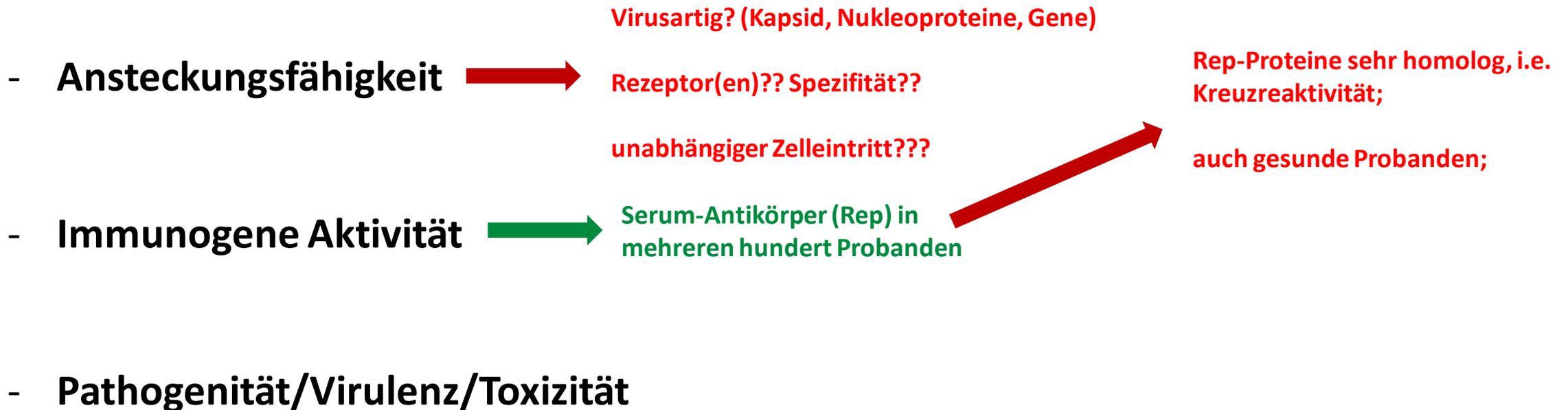
*Stanhope M. und Lancaster J (2019) Public Health Nursing: Population-Centered Health Care in the Community, 10. Auflage



Die Behauptungen: **BMMFs** sind „**infektiös**“ und „**Krebs-fördernd**“

welche Eigenschaften wären dafür nötig*?

*Stanhope M. und Lancaster J (2019) Public Health Nursing: Population-Centered Health Care in the Community, 10. Auflage



Die Behauptungen: BMMFs sind „infektiös“ und „Krebs-fördernd“

welche Eigenschaften wären dafür nötig*?

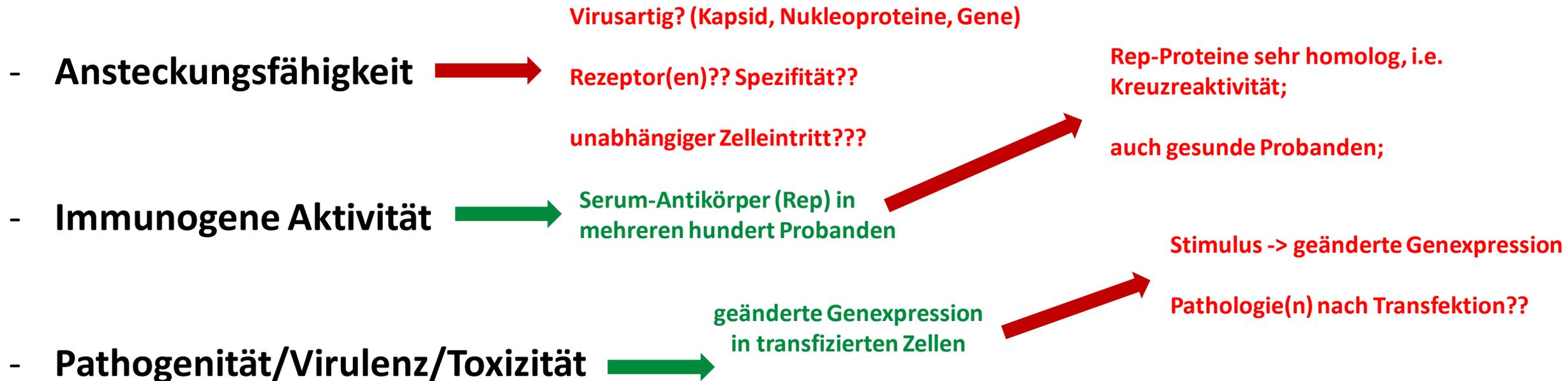
*Stanhope M. und Lancaster J (2019) Public Health Nursing: Population-Centered Health Care in the Community, 10. Auflage



Die Behauptungen: **BMMFs** sind „infektiös“ und „Krebs-fördernd“

welche Eigenschaften wären dafür nötig*?

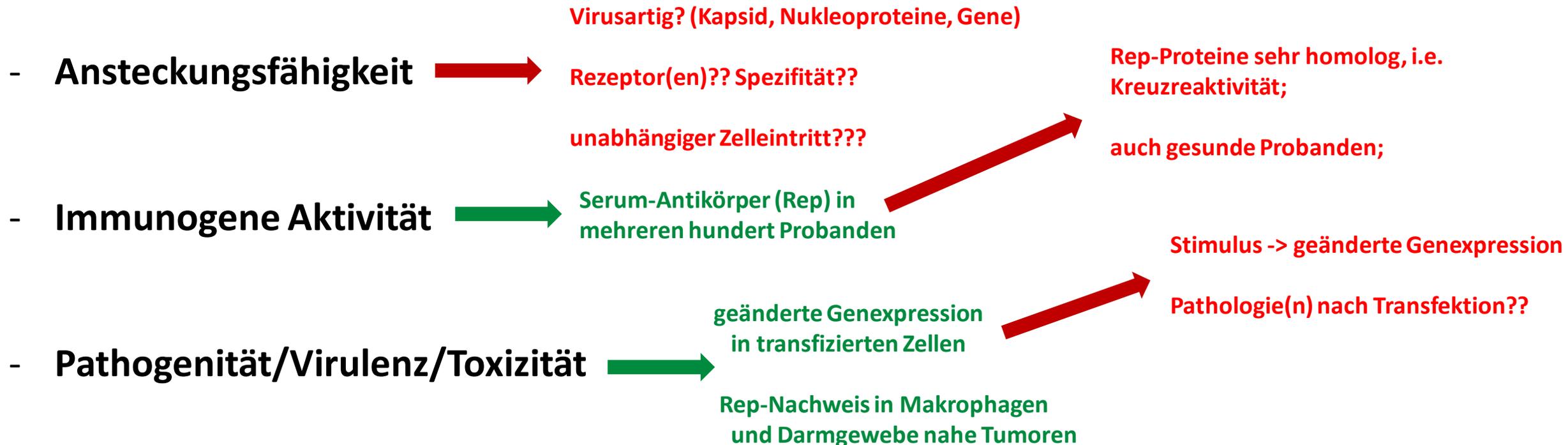
*Stanhope M. und Lancaster J (2019) Public Health Nursing: Population-Centered Health Care in the Community, 10. Auflage



Die Behauptungen: **BMMFs** sind „**infektiös**“ und „**Krebs-fördernd**“

welche Eigenschaften wären dafür nötig*?

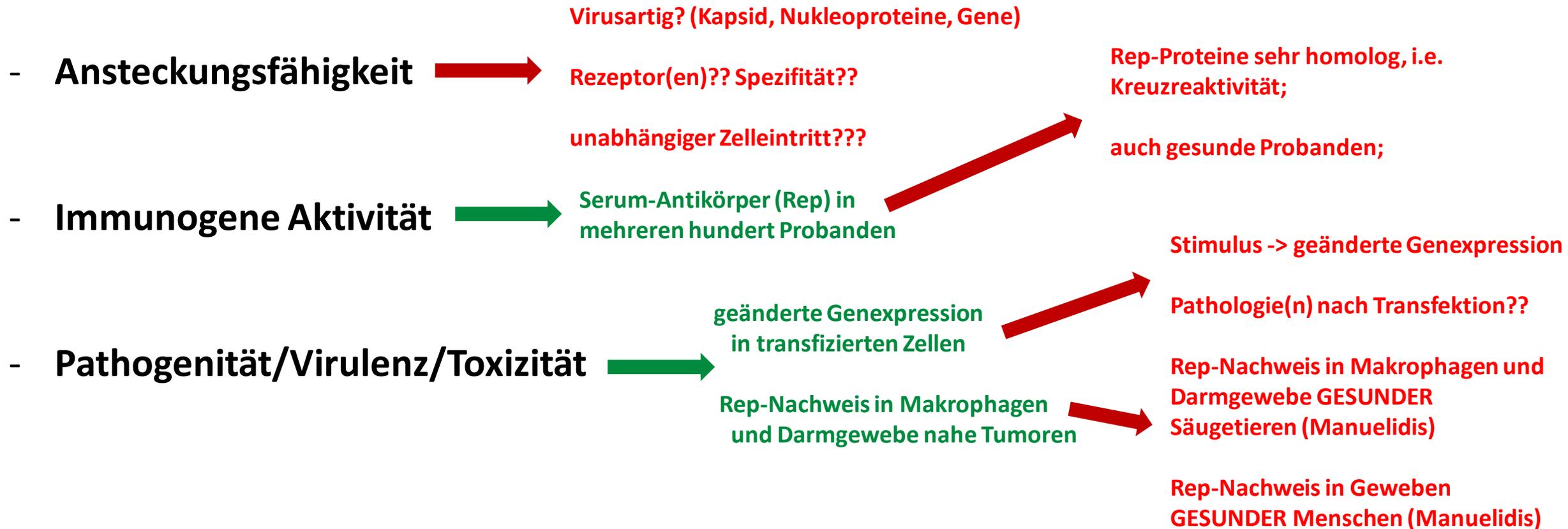
*Stanhope M. und Lancaster J (2019) Public Health Nursing: Population-Centered Health Care in the Community, 10. Auflage



Die Behauptungen: **BMMFs** sind „**infektiös**“ und „**Krebs-fördernd**“

welche Eigenschaften wären dafür nötig*?

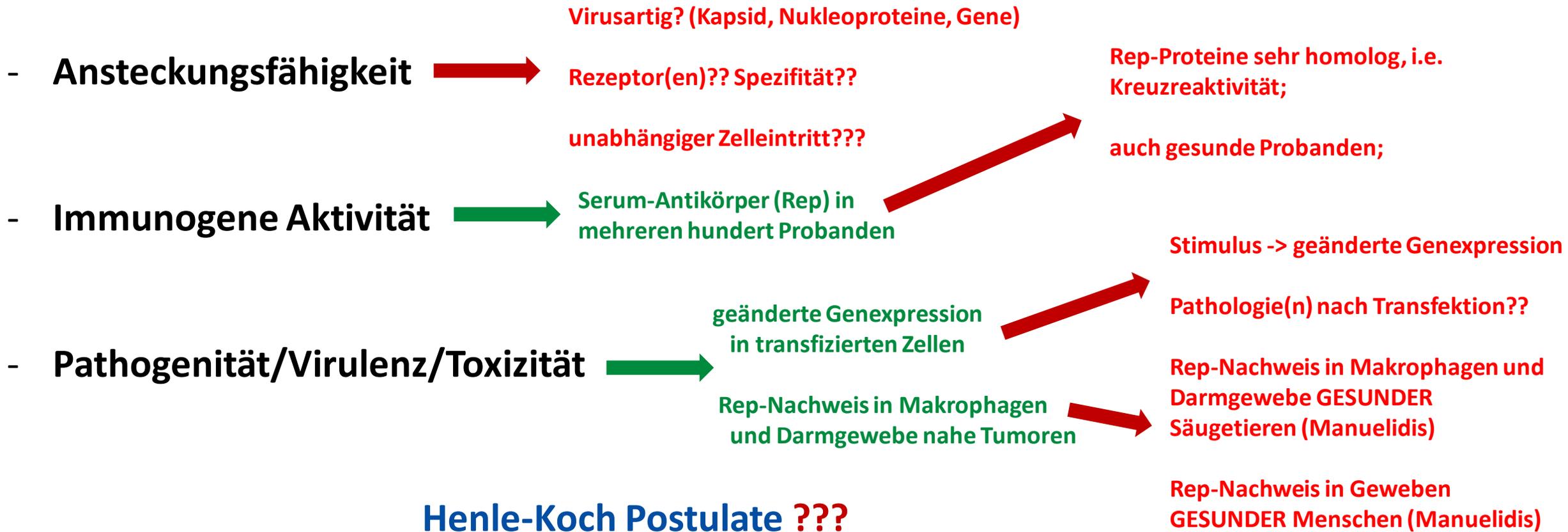
*Stanhope M. und Lancaster J (2019) Public Health Nursing: Population-Centered Health Care in the Community, 10. Auflage



Die Behauptungen: BMMFs sind „infektiös“ und „Krebs-fördernd“

welche Eigenschaften wären dafür nötig*?

*Stanhope M. und Lancaster J (2019) Public Health Nursing: Population-Centered Health Care in the Community, 10. Auflage



Henle-Koch Postulate ???

Die Zusammenfassung:

BMMFs:

- sind *neu*
- kommen *nur* in *Bos taurus* vor
- sind „**infektiös**“ und „**Krebs-fördernd**“

Die Zusammenfassung:

BMMFs:

- sind *neu* X
- kommen *nur* in *Bos taurus* vor
- sind „**infektiös**“ und „**Krebs-fördernd**“

Die Zusammenfassung:

BMMFs:

- sind *neu* X
- kommen *nur* in *Bos taurus* vor X
- sind „infektiös“ und „Krebs-fördernd“

Die Zusammenfassung:

BMMFs:

- sind *neu* X
- kommen *nur* in *Bos taurus* vor X
- sind „infektiös“ und „Krebs-fördernd“ ???

Das Fazit:

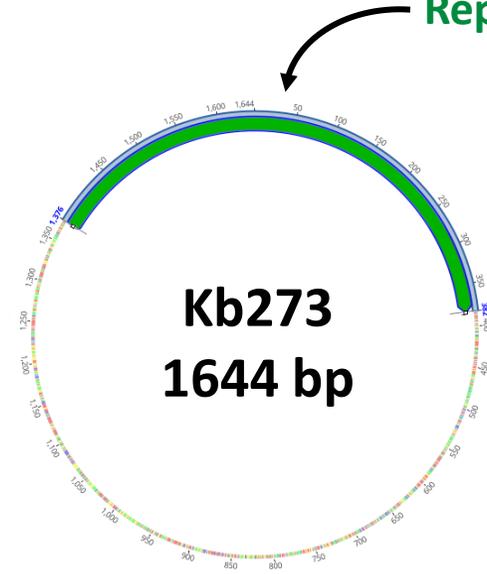
- **CRESS-DNAs** sind überall...
- **BMMFs** wurden in **allen** bisher getesteten Lebensmitteln und weiteren Matrices nachgewiesen
- am **BfR: BMMF-DNA** in verschiedenen Nutz- und Wildtieren (und auch *H. sapiens!*) nachgewiesen
- **BMMFs** sind weit verbreitete **CRESS-DNAs**

Das Fazit:

Rep (!!)

Marino SF, (2023) Microbiol Resour Announc. 12(3): e01192-22

Quelle: Holstein Kälber
Alter: 4 Wochen



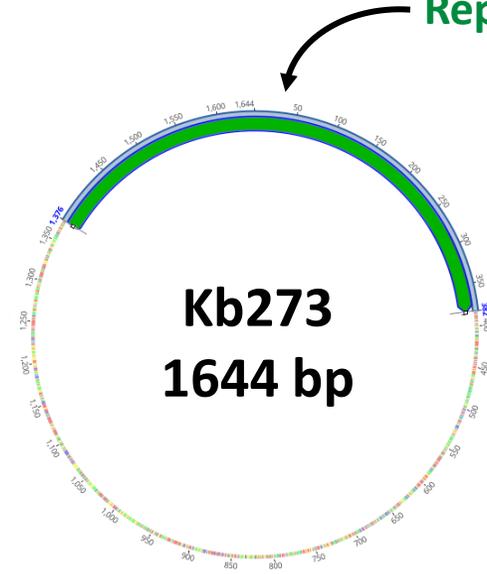
- **CRESS-DNAs** sind überall...
- **BMMFs** wurden in **allen** bisher getesteten Lebensmitteln und weiteren Matrices nachgewiesen
- am **BfR**: **BMMF-DNA** in verschiedenen Nutz- und Wildtieren (und auch *H. sapiens!*) nachgewiesen
- **BMMFs** sind weit verbreitete **CRESS-DNAs**

Das Fazit:

Rep (!!)

Marino SF, (2023) Microbiol Resour Announc. 12(3): e01192-22

Quelle: Holstein Kälber
Alter: 4 Wochen



Neuartige Sequenz?



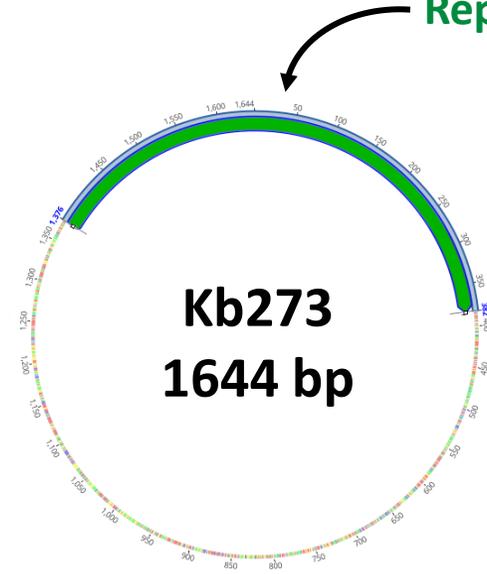
- **CRESS-DNAs** sind überall...
- **BMMFs** wurden in **allen** bisher getesteten Lebensmitteln und weiteren Matrices nachgewiesen
- am **BfR**: **BMMF-DNA** in verschiedenen Nutz- und Wildtieren (und auch *H. sapiens!*) nachgewiesen
- **BMMFs** sind weit verbreitete **CRESS-DNAs**

Das Fazit:

Rep (!!)

Marino SF, (2023) Microbiol Resour Announc. 12(3): e01192-22

Quelle: Holstein Kälber
Alter: 4 Wochen



Neuartige Sequenz?



Neuartige Erreger?

???

- **CRESS-DNAs** sind überall...
- **BMMFs** wurden in **allen** bisher getesteten Lebensmitteln und weiteren Matrices nachgewiesen
- am **BfR**: **BMMF-DNA** in verschiedenen Nutz- und Wildtieren (und auch *H. sapiens!*) nachgewiesen
- **BMMFs** sind weit verbreitete **CRESS-DNAs**

Die Frage: **BMMFs** – *was steckt dahinter???*

Die Frage: **BMMFs** – *was steckt dahinter???*



Doi: <https://doi.org/10.17590/20221130-121559>

Neue Erkenntnisse zu „Bovine Meat and Milk Factors“ (BMMF)

Gemeinsame Stellungnahme Nr. 036/2022 von BfR und MRI vom 30. November 2022

2 Ergebnis

Die vom DKFZ nachgewiesenen zirkulären, einzelsträngigen DNA stellen keine neue Klasse von Erregern dar, sondern gehören zur weit verbreiteten CRESS-(Circular Rep-Encoding Single-Stranded) DNA Gruppe, die bereits seit längerem bekannt ist (Rosario et al., 2012). Diese BMMF wurden auf Grundlage ihrer Sequenzähnlichkeit mit zwei zuvor entdeckten DNA-Molekülen namens "Sphinx" (Slow Progressive Hidden INfections of variable <X> latency) (Manuelidis, 2011) in zwei Gruppen (BMMF1 und BMMF2) eingeteilt. Einzelne BMMF dieser Gruppen weisen bis zu 98 % Sequenzähnlichkeit mit den entsprechenden Sphinx auf (Funk et al., 2014; Whitley et al., 2014). Die restlichen identifizierten Moleküle wurden als

<https://www.bfr.bund.de/cm/343/neue-erkenntnisse-zu-bovine-meat-and-milk-factors-bmmf.pdf>

Herzlichen Dank an:

Serum-/Gewebeproben

Kaya Stollberg
Smita Sutrave
Carolyn Kästner
Antonina Klippert
Dirk Meyer
Carola Tenhagen
Istvan Szabo
Felix Reich
Felicitas Koch
Beryl Eusemann
Stefanie Banneke
Lars Lewejohann
Kai Diederich
8SZ

Laura Manuelidis

NGS

Pascal Witt
Conni Göllner
Jonas Nekat
Maria Borowiak

Beratung/ Unterstützung

Martin Richter
Peter Bahn
Enno Luge

Sequenzanalyse

Maria Borowiak
Alex Falenski

Stellungnahme

(Max Rubner-Institut)

Martin Klempt
Charles Franz
Diana Habermann
Anne-Kristin Brettschneider
Sara Jansen

(BfR)

Anja Buschulte
Karsten Nöckler

Stephen Marino
Stephen-Francis.Marino@bfr.bund.de

Bundesinstitut für Risikobewertung
bfr.bund.de

BfR | Risiken erkennen –
Gesundheit schützen

Verbraucherschutz zum Mitnehmen

BfR2GO – das Wissenschaftsmagazin des BfR

bfr.bund.de/de/wissenschaftsmagazin_bfr2go.html

Folgen Sie uns

 @bfrde | @bfren | @Bf3R_centre

 @bfrde

 youtube.com/@bfr_bund

 social.bund.de/@bfr

 linkedin.com/company/bundesinstitut-f-r-risikobewertung