

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

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) hat im Februar 2019 Erkenntnisse zu neuartigen Infektionserregern mit der Bezeichnung „Bovine Meat and Milk Factors“ (BMMF) vorgestellt. Sie sollen in den Fleisch- und Milchprodukten des europäischen Rindes vorkommen. Die durch den Verzehr dieser Lebensmittel im frühen Säuglingsalter aufgenommenen Erreger sollen Entzündungen im Darm- und Brustgewebe hervorrufen, welche wiederum im umgebenden Gewebe die Krebsentstehung fördern. Dabei soll es erst Jahrzehnte nach der eigentlichen „Infektion“ zum Ausbruch der Krankheit kommen. Ausgehend von der geografischen Verteilung von Dickdarm- und Brustkrebs-Neuerkrankungen wurde seitens des DKFZ ein Zusammenhang mit dem Konsum von Milch- und Fleischprodukten vom europäischen Rind vermutet und die Schlussfolgerung gezogen, Säuglinge nicht zu früh mit Kuhmilch zu ernähren.

Daraufhin kamen das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) und das Max Rubner-Institut (MRI) in einer gemeinsamen Stellungnahme zu dem Ergebnis, dass die Bewertung gesundheitlicher Risiken durch BMMF aufgrund einer zu dieser Zeit unzureichenden Datenlage nicht möglich sei. Seitdem haben sich verschiedene Forschungsgruppen mit BMMF befasst, weshalb BfR und MRI eine Neubewertung der Thematik vorgenommen haben.

Weder die aktuellen noch die früheren Ergebnisse stützen die Hypothese, dass es sich bei BMMF um eine neue Art von Erregern handelt. Sie stellen Varianten bereits bekannter und zum Teil bereits veröffentlichter DNA-Sequenzen dar. Bislang liegen auch keine Erkenntnisse vor, die belegen, dass BMMF im Menschen und anderen Organismen tatsächlich gesundheitsschädigende Effekte verursachen. Zudem zeigen verschiedene aktuelle Studien, dass BMMF nicht nur in Milch- und Fleischprodukten vom europäischen Rind der Art *Bos taurus*, sondern auch in zahlreichen anderen Lebensmitteln vorkommen, die sowohl tierischer als auch pflanzlicher Herkunft sind.

Damit widerspricht der aktuelle Wissensstand der Hypothese des DKFZ, wonach es sich bei den nachgewiesenen BMMF um „neuartige Erreger“ handelt, die ausschließlich bei europäischen Rindern und den von ihnen gewonnenen Lebensmitteln vorkommen. Die geografische Verteilung von Dickdarm- und Brustkrebs-Neuerkrankungen kann lediglich als Hinweis auf einen potenziellen indirekten Zusammenhang zwischen dem Konsum bestimmter Lebensmittel und dem Auftreten einiger Krebsarten beim Menschen interpretiert werden, stellt aber keinen kausalen Zusammenhang dar.

Auf Grundlage der derzeit verfügbaren Studienergebnisse und Literatur empfehlen BfR und MRI auch weiterhin, Fleisch und Kuhmilch aufgrund ihrer spezifischen Mikronährstoffe als Bestandteil der Beikost für Säuglinge zu verwenden. Das Vermeiden bestimmter Lebensmittel im ersten Lebensjahr ist auch hinsichtlich der Allergieprävention nicht zu empfehlen.

Zusammenfassend und in Anbetracht der Gesamtheit der derzeit verfügbaren Daten sind gesundheitliche Beeinträchtigungen durch BMMF oder BMMF-DNA, die in Fleisch- oder Milchprodukten oder anderen Lebensmitteln enthalten sind, für Verbraucherinnen und Verbraucher jeden Alters nicht zu erwarten.

1 Gegenstand der Bewertung

Im Februar 2019 gab das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) auf einer Pressekonferenz zu dem Thema „Neuartige Infektionserreger als Krebsrisikofaktoren“ bekannt, dass es eine neuartige „Klasse von Erregern“ identifiziert habe. Die vom DKFZ als „Bovine Meat and Milk Factors“ (BMMF) bezeichneten Moleküle sollen laut Hypothese des DKFZ durch den Verzehr von Milchprodukten und/oder Rindfleisch eine „Infektion“ im frühen Säuglingsalter auslösen. Die als „Erreger“ bezeichneten Moleküle sollen eine chronisch-entzündliche Reaktion in bestimmten Geweben (Darm, Brust) induzieren, welche wiederum im umgebenden Gewebe die Krebsentstehung (insbesondere von Dickdarm-, möglicherweise auch von Brust- und Prostatakrebs) fördern soll, wobei es erst Jahrzehnte nach der eigentlichen „Infektion“ zum Ausbruch der Krankheit kommen soll. Aus den geschilderten Gründen schlussfolgerte das DKFZ, dass keine direkte Kausalität (Ursächlichkeit) zwischen einer „Infektion“ mit BMMF und beispielsweise Darmkrebs besteht, sondern dass BMMF einen Anteil am Darmkrebs-Risiko tragen, welcher aber nicht exakt beziffert werden kann (DKFZ 2019). Ursprung dieser Hypothese waren epidemiologische Beobachtungen, wonach das geografische Verteilungsmuster der Neuerkrankungsraten von Darm- und Brustkrebs auf einen engen Zusammenhang zu dem Konsum von Milch- und Fleischprodukten vom europäischen Rind (*Bos taurus*) hindeutet. Die BMMF-Hypothese stützt sich vor allem auf die Annahme, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Verzehr von Lebensmitteln, die von europäischen Rindern (der Art *Bos taurus*) stammen, und der Entwicklung von Dickdarm- und Brustkrebs gibt (DKFZ 2019; zur Hausen et al. 2017).

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) und das Max Rubner-Institut (MRI) haben die entsprechende Pressemitteilung des DKFZ in einer ersten gemeinsamen Stellungnahme im Jahr 2019 bewertet (<https://www.bfr.bund.de/cm/343/neuartige-erreger-in-rind-und-kuhmilch-produkten-weitere-forschung-notwendig.pdf>). Die Stellungnahme hatte zum Ergebnis, dass eine Bewertung gesundheitlicher Risiken durch die sogenannten BMMF als Krebsrisikofaktoren aufgrund unzureichender Datenlage zum damaligen Zeitpunkt nicht durchführbar sei und empfahl, den vermuteten Zusammenhang zwischen den BMMF und dem Auftreten von Krebserkrankungen des Menschen weiter zu erforschen. Der beschriebene Forschungsbedarf umfasste u. a. das Vorkommen von BMMF in Lebensmitteln nicht-bovinen Ursprungs, das Vorkommen von BMMF in gesunden Menschen im Vergleich zu Krebspatientinnen und -patienten, den Mechanismus der Entzündungs- und Krebsinduktion durch BMMF sowie Untersuchungen zur Infektiosität und zur Inaktivierung von BMMF in Lebensmitteln.

Seit dem Jahr 2019 haben sich verschiedene Forschungsgruppen mit dem Thema BMMF befasst. Weder die aktuellen noch die früheren Ergebnisse stützen die Hypothesen, dass BMMF eine neue Art von Erregern darstellen oder die Fähigkeit besitzen, tierische oder menschliche Zellen zu "infizieren". Verschiedene aktuelle Studien zeigen zudem, dass BMMF nicht nur in Milch- und Fleischprodukten vom europäischen Rind (*Bos taurus*), sondern auch in zahlreichen anderen Lebensmitteln nicht-bovinen Ursprungs, sowohl tierischer als auch pflanzlicher Herkunft, vorkommen (Pohl et al., 2022). Aus diesen Gründen haben das BfR und das MRI eine Neubewertung der Thematik auf Grundlage der verfügbaren Studienergebnisse und der Literatur durchgeführt.

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“ (**S**low **P**rogressive **H**idden **I**nfections of variable $\langle X \rangle$ 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 kleine, zirkuläre, virale Genome (Gemycircularviren; Gruppe 3) identifiziert bzw. waren entfernt mit einem Plasmid einer *Psychrobacter*-Spezies (Gruppe 4) verwandt (zur Hausen et al., 2017). Die BMMF-Gruppen entsprechen somit keinen neuen Klassen von DNA-Molekülen, sondern stellen Varianten bereits bekannter und zum Teil bereits veröffentlichter DNA-Sequenzen dar.

Bis heute liegen keine öffentlich zugänglichen Studien bzw. Daten vor, die belegen, dass die vom DKFZ als „Erreger“ bezeichneten BMMF tatsächlich in Organismen jeglicher Art gesundheitsschädigende Effekte verursachen, d.h., dass es sich überhaupt um Erreger handelt. Es liegen zudem derzeit keine Belege für einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von BMMF in einem Organismus, inklusive dem des Menschen, und der Entwicklung einer Krankheit in diesem Organismus vor.

Mehrere kürzlich veröffentlichte Studien belegen, dass die von den DKFZ-Mitarbeiterinnen und -Mitarbeitern am intensivsten untersuchten BMMF nicht nur in Lebensmitteln, die von europäischen Rindern (der Art *Bos taurus*) stammen, sondern auch in Lebensmitteln von Nicht-*Bos-taurus*-Arten, wie Büffel (*Bubalus bubalis*) (König et al., 2021a), Schaf und Ziege, vorkommen (König et al., 2021b). Sie wurden zudem auch in allen weiteren bisher untersuchten Lebensmittelgruppen, einschließlich solchen pflanzlicher Herkunft, nachgewiesen (Pohl et al., 2022).

Damit widerspricht der aktuelle Wissensstand der Hauptannahme der Hypothese des DKFZ, wonach es sich bei den nachgewiesenen BMMF um „neuartige Erreger“ handelt, die ausschließlich bei europäischen *Bos-taurus*-Rindern und in den von ihnen gewonnenen Lebensmitteln vorkommen.

Die epidemiologischen Beobachtungen können lediglich als Hinweise auf einen ggf. indirekten Zusammenhang zwischen dem Konsum bestimmter Lebensmittel und dem Auftreten einiger Krebsarten beim Menschen interpretiert werden, stellen aber keinen kausalen Zusammenhang dar. Dies gilt umso mehr, da BMMF in allen untersuchten Lebensmitteln (pflanzlicher und tierischer Herkunft) sowie in zahlreichen anderen Matrices nachgewiesen wurden.

3 Begründung

3.1 Risikobewertung

3.1.1 Mögliche Gefahrenquelle (Gefahrenidentifizierung)

Nach den Unterlagen zur Pressekonferenz des DKFZ (2019) handelt es sich bei BMMF um „einzelsträngige, ringförmige DNA-Elemente, die große Ähnlichkeit mit den Sequenzen spezifischer bakterieller Plasmide aufweisen“. Alle bisher bekannten BMMF besitzen jeweils ein Gen für das zur eigenen Vervielfältigung notwendige Replikations-Initiator-Protein (Rep-Protein), unabhängig von anderen vorhandenen Genen. Gemäß Eilebrecht et al. (2018) zeigen die meisten BMMF eine Ähnlichkeit zu Plasmiden des Bakteriums *Acinetobacter baumannii*, wobei einige dieser Moleküle auch Ähnlichkeiten zu bestimmten Viren (Gemycircularviren) mit kleinem, zirkulärem, einzelsträngigem Erbgut aufweisen (DKFZ, 2019). Zudem sollen sie in der Natur wahrscheinlich nicht als nackte DNA, sondern mit Proteinen assoziiert vorkom-

men, wie es für virale Genome typisch ist, wobei bislang noch keine Nachweise solcher Proteine publiziert wurden. BMMF stellen laut DKFZ (2019) „eine neue Klasse von Erregern dar, die in ihren Charakteristika zwischen Viren und Bakterien liegen“. Das DKFZ wies im Jahr 2019 darauf hin, dass die Natur dieser vom DKFZ als „Erreger“ bezeichneten Moleküle nicht eindeutig definiert sei.

Die Erstbeschreibung der vom DKFZ als BMMF bezeichneten Moleküle erfolgte durch die amerikanische Wissenschaftlerin Laura Manuelidis im Jahr 2011 (Manuelidis, 2011). Aus Mäuse-Neuroblastomzellen (N2a), die das Scrapie Agent 22L produzieren, sowie Gehirngewebe von mit dem Scrapie-Stamm 263K infizierten Hamstern und Gehirngewebe von mit FU-CJD (Creutzfeldt Jakob Disease, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit) infizierten Mäusen wurden zwei ringförmige DNA-Moleküle nachgewiesen. Diese DNA-Moleküle wurden als Sphinx (**S**low **P**rogressive **H**idden **I**nfections of variable **<X>** latency) -Sequenzen bezeichnet, da sie in Assoziation mit infektiösen Geschehen nachgewiesen wurden. Laut Manuelidis (2011) sind die Sequenzen, die Strukturen und die Kodierungskapazitäten der zirkulären Sphinx-DNA-Elemente viralen Ursprungs. Sie weist zudem darauf hin, dass sich Sphinx innerhalb der Wirtszelle befinden und sich wie Viren replizieren. Die BMMF wurden auf Grundlage ihrer Sequenzähnlichkeit mit den zwei Sphinx-DNA-Molekülen in zwei Gruppen (BMMF1 und BMMF2) eingeteilt. Einzelne BMMF dieser Gruppen weisen bis zu 98 % Sequenzähnlichkeit mit den entsprechenden Sphinx auf. Beide Sphinx-Sequenzen (Sphinx 1.76 und Sphinx 2.36) zeigen hohe Sequenzähnlichkeiten zu mehreren später isolierten BMMF-Molekülen (Funk et al., 2014; Manuelidis, 2011; Whitley et al., 2014). Zirkuläre DNA-Moleküle mit großer Ähnlichkeit zu Sphinx 2.36 wurden zudem aus dem Serum gesunder Rinder isoliert (Funk et al., 2014). Die restlichen identifizierten Moleküle wurden als kleine, zirkuläre, virale Genome (Gemycircularviren) identifiziert bzw. waren entfernt mit einem Plasmid einer *Psychrobacter*-Spezies verwandt (zur Hausen et al., 2017). Die BMMF-Gruppen entsprechen somit keinen neuen Klassen von DNA-Molekülen, sondern stellen Varianten bereits bekannter und zum Teil bereits veröffentlichter DNA-Sequenzen dar.

In weiteren Untersuchungen der Arbeitsgruppe Manuelidis (Manuelidis 2019; Yeh et al. 2017) wurde das Rep-Protein, welches in der Sphinx 1.76 DNA durch das Rep-Gen kodiert wird und etwa 86 % Aminosäure-Sequenzähnlichkeit zu dem vom DKFZ untersuchten BMMF-Rep-Protein zeigt, in verschiedenen Geweben von Maus, Ratte, Hamster und Mensch nachgewiesen. Deutliche Expressionen des Proteins wurden u. a. im Kolon, in der glatten Muskulatur der Arterien und in Makrophagen von gesunden Mäusen sowie in Eizellen und Vorläuferzellen von Spermien beim Menschen nachgewiesen. Laut DKFZ (2019) wurde das BMMF-Rep-Protein bislang in menschlichem Kolon, Brust, Prostata und Gehirn nachgewiesen, eine Beobachtung, die mit den Ergebnissen von Manuelidis übereinstimmt.

Da alle bisher bekannten BMMF das zur eigenen Vervielfältigung notwendige Rep-Protein besitzen, gehören sie zur Klasse der sogenannten „CRESS“ (**C**ircular **R**ep-**E**ncoding **S**ingle **S**tranded) -DNA, die bereits seit längerem bekannt und in der Umwelt weit verbreitet ist (Rosario et al. 2012; Zhao et al. 2019). Bei Menschen wurden CRESS-DNA bisher aus einzelnen Stuhlproben (Altan et al. 2018; Ng et al. 2015; Siqueira et al. 2018) und aus Nasenabstrichen (Altan et al. 2019) isoliert. Zudem wurden sie in Proben aus Kläranlagen (Castrignano et al. 2017; Kraberger et al. 2015) und aus behandeltem Abwasser (Rosario et al. 2009a; Rosario et al. 2009b) nachgewiesen.

Ein großer Teil der bisher identifizierten CRESS-DNA sind als kleine, zirkuläre, virale Genome bekannt oder scheinen diesen zu entsprechen. Solche Genome kommen in der Natur in der Regel nicht als nackte DNA vor, sondern sind eng an schützende Proteinmoleküle ge-

bunden. Die dabei entstehenden Nukleoproteinpartikel sind sehr robust gegenüber Umweltbedingungen. Dies könnte eine Erklärung für die Identifizierung von single-stranded DNA(ssDNA)-Viren in aufbereitetem Wasser sein, was laut Rosario et al. (2009b) darauf hindeutet, dass diese gegen Chlorung resistent sein könnten. In Anbetracht dieser Tatsache ist die Bedeutung der vom DKFZ berichteten Isolierung von BMMF-DNA aus Dickdarmgewebe unklar, da nicht nachgewiesen wurde, dass die isolierte DNA ursprünglich in Dickdarmzellen enthalten war. Die Stabilität der BMMF-Nukleoproteinpartikel könnte es ihnen ermöglichen, die Passage durch den Verdauungstrakt zu überstehen, wenn sie mit der Nahrung aufgenommen werden, wobei hierzu keine publizierten Daten vorliegen. In diesem Fall wäre ihr Auftreten auf der Oberfläche des Dickdarmepithels zu erwarten.

In einer gemeinsamen Untersuchung des MRI, der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und der Ludwig-Maximilians-Universität München wurden in 93 von 143 untersuchten Proben BMMF-DNA nachgewiesen. Das Probenmaterial umfasste sowohl direkt vom Tier genommene Proben (Schweinekot, Schweinespeichel, Hühnerkot) als auch Proben tierischer Herkunft und nicht-bovinen Ursprungs wie Milch, Käse, Wurst und Fleisch von Schaf, Schwein, Hirsch, Wildschwein, Huhn, Pute und Ente sowie Fisch und Fischereiprodukte von Pangasius, Lachs, Seelachs, Zander, Krabben, Heilbutt, Makrele und Dorade aus dem Lebensmitteleinzelhandel. Des Weiteren wurden Obst (Apfel, Ananas, Brombeere, Erdbeere, Mandarine, Pfirsich, Blaubeere, Johannisbeere), Gemüse (Salat, Möhren, Paprika, Gurke, Fenchel, Radieschen, Brokkoli, Kohlrabi, Kichererbse, Ingwer, Tomaten, Zwiebeln), Nüsse und Kerne (Kokosnuss, Walnuss, Erdnuss, Haselnuss, Kürbis- und Sonnenblumenkerne) sowie Mehle (Weizen-, Roggen-, Mais-, Hafer-, Linsen-, Soja-, Dinkelmehl) untersucht. Obwohl jeweils nur eine kleine Stichprobenzahl genommen wurde, wurden in jeder der oben dargestellten Lebensmittelgruppen BMMF-DNA nachgewiesen (Pohl et al. 2022). Die Detektion der BMMF-Elemente erfolgte mit spezifischer Polymerase-Kettenreaktion (PCR, englisch polymerase chain reaction) und DNA-Sequenzierung von einzelnen PCR Produkten, um den Nachweis zu bestätigen. Einschränkend ist zu bemerken, dass in dieser Publikation keine Gesamtgenome beschrieben wurden.

Zwei Studien der Ludwig-Maximilians-Universität München (König et al., 2021a; König et al., 2021b) wiesen zudem BMMF-DNA sowohl in Milch von Wasserbüffeln als auch in Milch von Schafen und Ziegen nach. In der ersten Studie (König et al., 2021a) wurden insgesamt 30 Milchproben von zwei verschiedenen Wasserbüffelhaltungen in Niedersachsen und Baden-Württemberg mit für Sphinx und *Genomoviridae* spezifischen Primern mittels PCR untersucht. In 26 dieser Proben sind positive Signale nachgewiesen worden; insgesamt wurden 21 komplette zirkuläre Genome gewonnen. In fünf Proben sind jeweils zwei zirkuläre DNA-Genome nachgewiesen worden, obwohl spezifisch nach bestimmten DNA-Sequenzen gesucht wurde und nicht nach einzelsträngiger, zirkulärer DNA. Wahrscheinlich wurde die Anzahl an zirkulären DNA-Elementen dadurch unterschätzt, und es wären mittels eines unspezifischen Ansatzes, z. B. mit physikalisch/chemischen Verfahren zur Aufreinigung von Kleinstpartikeln und unspezifischer Klonierung/Sequenzierung, weitere zirkuläre DNA-Elemente nachgewiesen worden. Zu bedenken ist, dass die in Deutschland gehaltenen Wasserbüffel die bei ihnen nachgewiesenen DNA-Elemente auf eine bisher unbekannte Weise aufgenommen haben könnten. Untersuchungen über das Vorkommen der DNA-Elemente in Wasserbüffeln, die in Asien gehalten werden, sind noch nicht verfügbar. In einer zweiten Studie der Autoren (König et al., 2021b) wurden 73 Einzelmilchproben von Schafmilch aus fünf verschiedenen Herden und sechs Handelsmilchproben mit Hilfe spezifischer Primer auf das Vorhandensein von Sphinx/BMMF-DNA ebenfalls mittels PCR untersucht. In den Einzelmilchproben wurden bei acht Proben aus zwei Betrieben *Genomoviridae* und bei einer Probe Sphinx/BMMF-ähnliche DNA nachgewiesen. Bei den Handelsmilchproben wurde in zwei

Proben Sphinx/BMMF-DNA nachgewiesen. Des Weiteren wurden in dieser Studie 40 Einzelmilchproben von Ziegen aus drei Betrieben sowie sechs Handelsmilchproben von Ziegen untersucht. Während in den Einzelmilchproben der Ziegen keine spezifischen DNA-Elemente nachgewiesen wurden, erfolgte der Nachweis von *Genomoviridae* in einer und der Nachweis von Sphinx/BMMF-DNA in drei weiteren Handelsmilchproben.

Bei allen bisher veröffentlichten Studien wurde vor dem Nachweis der DNA-Elemente zunächst eine Rolling Circle Amplification (RCA, Form der DNA-Replikation bei ringförmigen DNA-Molekülen) und danach die spezifische PCR durchgeführt. Bevor diese Moleküle nachgewiesen werden können, sind demnach zwei Vermehrungsschritte notwendig. Obwohl quantitative Aussagen derzeit nicht publiziert sind, zeigen die bislang vorliegenden Daten, dass die Konzentration der Moleküle in den untersuchten Proben sehr gering ist.

Obwohl Sphinx/BMMF-DNA in allen bisher untersuchten Lebensmittelgruppen nachgewiesen wurde, ist es kaum möglich, die einzelnen Ergebnisse direkt zu vergleichen. Die Arbeitsgruppe um Manuelidis und zum Teil auch die Arbeitsgruppe um zur Hausen führten zunächst eine Viruspartikelisolierung durch, bevor sie gezielt zirkuläre DNA amplifizierten. In einigen Studien wurde eine Randomamplifikation der gesamten zirkulären DNA durchgeführt, in anderen eine Sphinx/BMMF-spezifische Amplifikation durch gezielte Ausrichtung auf bekannte DNA-Sequenzen. In allen Fällen wurden mehrere Amplifikationsschritte mittels RCA und PCR durchgeführt. Da es kein Standardverfahren zur Durchführung der Studien gibt, unterscheiden sich fast alle in der Art des Ausgangsmaterials und der Anzahl der einzelnen Amplifikationsschritte, so dass die Ausgangskonzentrationen der Sphinx/BMMF-Moleküle unbekannt sind. Darüber hinaus wird in keiner der veröffentlichten Studien auf die potenziellen Mutationsraten hingewiesen, die mit den Amplifikations- und Sequenzierungsschritten einhergehen. Diese können sich jedoch maßgeblich auf Unterschiede in der Sequenzähnlichkeit zwischen den bisher isolierten Sphinx/BMMF-Molekülen auswirken, sodass auch aus diesem Grund ein Vergleich der Ergebnisse schwierig ist. Im Bereich der Nachweismethodik gibt es gravierende Unterschiede und Unsicherheiten. Die Unsicherheit ist im Bereich der Gefahrenidentifizierung als insgesamt hoch zu bewerten.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass Sphinx/BMMF-DNA in zahlreichen Geweben von Mensch und Tier, in der Umwelt, in Futtermitteln sowie in allen bisher untersuchten Lebensmittelgruppen, sowohl pflanzlicher als auch tierischer Herkunft, vorkommen. Aussagen zur quantitativen Verbreitung (Prävalenz und Konzentration) liegen derzeit weder für die Umwelt, die Tierbestände, noch für Lebens- oder Futtermittel vor. Des Weiteren liegen auch keine Daten oder Informationen zum Einfluss lebensmitteltechnologischer Verfahren auf BMMF-DNA vor. Das Vorkommen in prozessierten (z. B. pasteurisierten) Lebensmitteln ist belegt und legt nahe, dass BMMF-DNA durch diese Art der Prozessierung nicht eliminiert werden. Andererseits kann jedoch auch eine Rekontamination nach der Erhitzung nicht ausgeschlossen werden. Studien, die den Einfluss verschiedener Prozesstechnologien auf BMMF-DNA, z. B. in Form von Challenge-Versuchen, untersuchen, liegen derzeit nicht vor.

3.1.2 Gefährdungspotenzial (Gefahrencharakterisierung)

Manuelidis (2011) leitete die Bezeichnung der von ihr als Sphinx benannten Moleküle von deren konzentriertem Vorkommen in infektiösen TSE (Transmissible Spongiforme Enzephalopathien, englisch Transmissible Spongiform Encephalopathies)-Präparaten ab. Die Autorin schlussfolgert, dass die Sphinx-Sequenzen eine Rolle bei TSE-Infektionen spielen könnten, obwohl sie in normalen Zellen und Geweben scheinbar symbiotisch und auf niedrigem Niveau persistieren. Diese und andere kryptische, zirkuläre DNA könnten ihrer Ansicht nach zu

Neurodegenerationen und infektionsbedingten Tumortransformationen führen oder zur Entstehung beitragen. Den Beleg für einen kausalen Zusammenhang zwischen Sphinx und dem Auftreten von Krankheiten liefert die Autorin nicht, sondern weist auf Klärungsbedarf im Zusammenhang mit dem Auftreten von Infektionen und der potenziellen Rolle von Sphinx bei der infektionsbedingten Tumorbildung hin. Zirkuläre DNA-Moleküle, die laut Aussage der Autoren eng mit Sphinx 1.76 verwandt sind (Nukleotid-Ähnlichkeit 79 – 98 %), wurden aus Gehirngewebe von Multiple Sklerose-Erkrankten (bei zwei von vier Proben) isoliert (Whitley et al. 2014).

Über die Isolierung von CRESS-DNA wurde im Zusammenhang mit verschiedenen menschlichen Krankheiten wie Enzephalitis (Phan et al. 2015), Parodontitis und Atemwegserkrankungen (Abbas et al. 2019) sowie Perikarditis (Halary et al. 2016) berichtet. Eine mögliche Beteiligung an der Pathogenese der genannten Krankheiten wurde diskutiert, jedoch nicht als belegt angesehen, da weitere Ursachen für das Vorkommen der CRESS-DNA in Frage kommen.

Auf der Grundlage epidemiologischer Beobachtungen wird seit einigen Jahren ein Zusammenhang zwischen Darm-, Brust-, Prostata- und Lungenkrebs und BMMF diskutiert (zur Hausen 2012; zur Hausen et al. 2017; zur Hausen and de Villiers 2015). BMMF sollen eine chronische Entzündung in präkanzerösem Gewebe induzieren, die zu einer erhöhten Bildung von Radikalen (z. B. reaktive Sauerstoff- und reaktive Stickstoffspezies) und DNA-Mutationen in replizierenden Zellen (wie z. B. Krebsvorläuferzellen) führt (zur Hausen et al. 2019). Das DKFZ (2019) unterstützt diese Hypothese, wonach BMMF-Moleküle nach ihrem Auftreten in bestimmten Geweben (Darm, Brust) eine chronisch-entzündliche Reaktion induzieren, die im umgebenden Gewebe die Krebsentstehung (insbesondere für Dickdarm-, möglicherweise auch für Brust- und Prostatakrebs) fördern soll. Dickdarntumorgewebeflächen mit nachweisbarer BMMF-DNA zeigen erhöhte Spiegel reaktiver Sauerstoffverbindungen, die ein typisches Merkmal für Entzündungen darstellen. Diese Sauerstoffradikale begünstigen die Entstehung von Erbgutveränderungen (DKFZ, 2019). Durch den Verzehr von Milchprodukten und/oder Rindfleisch soll es zu einer „Infektion“ mit BMMF, insbesondere im frühen Säuglingsalter aufgrund des noch nicht vollständig entwickelten Immunsystems, kommen (zur Hausen et al. 2017). Diese „Infektion“ im Säuglingsalter soll zu einer langfristigen Persistenz infizierter Herde in bestimmten Gewebeschichten des Dickdarms führen. Die Induktion einer chronischen Entzündung mit der Bildung von Sauerstoff- und Stickstoffradikalen wird von zur Hausen et al. (2019) dabei als spezifischer Auslöser für zufällige Mutationsereignisse über einen Zeitraum von ca. 40 bis 70 Jahren angesehen. BMMF sollen hierbei indirekt karzinogen wirken. Dies bedeutet, dass sie nicht direkt in krebsfördernde molekulare Prozesse der Zelle eingreifen, sondern eine, zumeist entzündliche, krebsfördernde Umgebung schaffen. Aus den geschilderten Gründen schlussfolgert das DKFZ, dass keine direkte Kausalität zwischen BMMF und beispielsweise Darmkrebs besteht, sondern dass BMMF einen Anteil am Darmkrebs-Risiko tragen, welcher aber nicht exakt beziffert werden kann (DKFZ, 2019).

Im Jahre 2021 veröffentlichte das DKFZ eine neuere Studie (Bund et al. 2021) und eine dazu-gehörige Pressemeldung (DKFZ 2021), laut denen BMMF in der Nähe von Darmkrebstumoren nachgewiesen wurden. Bund et al. (2021) wiesen BMMF-Rep-Protein insbesondere in unmittelbarer Nähe von CD68 (Macrosialin)-positiven Makrophagen in der interstitiellen Lamina propria nach, welche an Dickdarmkrebsgewebe angrenzte, was laut den Autoren auf das Vorhandensein einer lokalen chronischen Entzündung hindeutet. BMMF1-DNA wurde aus denselben Gewebebereichen isoliert. Die Forscherinnen und Forscher zeigten, dass sowohl das Glykoprotein Macrosialin als auch das BMMF1-Rep-Protein bei älteren Darmkrebserkrankten (n=7) in größerer Menge als bei jüngeren gesunden Probanden (n=8)

vorkam. Ein Vergleich mit gleichaltrigen Probanden wurde nicht durchgeführt. Die Autoren sehen in den Untersuchungen die Hypothese unterstützt, dass der Konsum von Milch und Rindfleisch ursächlich mit der Entstehung von Darmkrebs in Zusammenhang steht.

Eine Vervielfältigung verschiedener BMMF in menschlichen Zellen wurde nachgewiesen (Eilebrecht et al. 2018), wobei hierzu zelluläre Proteine notwendig sind, die noch nicht identifiziert worden sind. Durch die gentechnische Einführung von BMMF-DNA in menschliche Zellen wurde die Expression mehrerer menschlicher Gene beeinflusst, die am Entzündungsgeschehen beteiligt sind (Eilebrecht et al., 2018). Dennoch scheinen die sogenannten BMMF derzeit keine für sie spezifischen Merkmale aufzuweisen. Es konnten lediglich Eigenschaften nachgewiesen werden, die ebenso für die zahlreichen kleinen, zirkulären CRESS-DNA-Moleküle charakteristisch sind, welche häufig aus organischen Quellen isoliert und in Organismen aus allen drei Domänen des Lebens (Bakterien, Archaeen und Eukaryoten) gefunden werden (Krupovic and Forterre 2015). Rep-Protein-Gene finden sich nicht nur in CRESS-DNA, sondern auch in vielen kleinen, zirkulären Virusgenomen, von denen bereits mehrere aus menschlichen Proben isoliert worden sind (Abbas et al. 2019; Halary et al. 2016; Phan et al. 2015; Uch et al. 2015; Wang et al. 2019; Zhou et al. 2015).

Sphinx 2.36 selbst (das Klassifizierungsmuster für eine ganze Gruppe von BMMF) wies eine 67-prozentige Sequenzidentität mit dem Genom eines bakteriellen Virus (eines Bakteriophagen) auf, das *Acinteobacter baumanii* infiziert (Longkumer et al. 2013). Kleine, zirkuläre Repkodierende DNA-Moleküle haben eine so lange Evolutionsgeschichte, dass virale Rep-Gene in die Genome verschiedener Arten von Prokaryonten und sogar in die mitochondrialen und chloroplastischen Genome einiger Eukaryonten integriert wurden, allerdings noch nicht beim Menschen (Zhao et al. 2021).

Das DKFZ berichtete, dass insgesamt 350 sowohl gesunde als auch krebskranke Personen Serum-Antikörper gegen ein BMMF-Rep-Protein trugen und sah dies als Beleg dafür, dass diese Personen entweder aktuell oder in der Vergangenheit BMMF-DNA ausgesetzt waren (DKFZ, 2019). Aufgrund der großen Anzahl kleiner viraler DNA-Moleküle, die beim Menschen häufig vorkommen und für ihre Replikation auf Rep-Proteine angewiesen sind und der Tatsache, dass zwischen vielen Rep-Proteinen eine hohe Homologie, einschließlich der BMMF-Rep-Proteine, besteht (Kazlauskas et al. 2018; Villiers et al. 2019), ist zu erwarten, dass viele Menschen Antikörper gegen eines oder mehrere Rep-Proteine besitzen. Da es nicht ungewöhnlich ist, dass Antikörper gegen ein spezifisches Antigen auch mit Proteinen reagieren, die eine hohe Ähnlichkeit in der Aminosäuresequenz mit dem Antigen aufweisen (Kreuzreaktivität), kann nicht mit Sicherheit festgestellt werden, ob alle in den DKFZ-Studien nachgewiesenen Antikörper als Reaktion auf das BMMF-Rep-Protein und nicht auf eines der vielen möglichen homologen Rep-Proteine gebildet wurden.

Als weiteren Beleg für einen Zusammenhang zwischen BMMF und Dickdarmkrebs berichtete die DKFZ-Gruppe, dass sie das BMMF-Rep-Protein in peritumorösem Dickdarmgewebe von Krebserkrankten nachgewiesen hat (Bund et al., 2021). Der Nachweis desselben Proteins in Keimzellen gesunder Personen und im Gehirntumorgewebe eines Glioblastom-Erkrankten wurde bereits zwei Jahre zuvor in den USA von einer anderen Gruppe gezeigt (Manuelidis, 2019). Angesichts der Tatsache, dass BMMF-DNA in allen bisher untersuchten Lebensmittelgruppen nachgewiesen wurde und offenbar in einem stabilen Komplex mit spezifischen Bindungsproteinen vorliegt, ist die Isolierung von BMMF-DNA aus Dickdarmgewebe nicht ungewöhnlich und stellt zunächst keinen Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von BMMF und einer resultierenden Krankheit dar.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass zum jetzigen Zeitpunkt keine Belege für einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von BMMF oder BMMF-DNA in einem Organismus, auch nicht beim Menschen, und der Entwicklung einer Krankheit in diesem Organismus vorliegen. Die bisherigen Daten sind weiterhin als vorläufige Hinweise auf einen ggf. indirekten Zusammenhang zu deuten. Eine Kausalität zwischen der Aufnahme von BMMF oder BMMF-DNA und dem Auftreten gesundheitlicher Effekte wurde bisher nicht belegt. Die Datenlage ist insgesamt als unvollständig zu bewerten und zudem mit großen Unsicherheiten behaftet.

3.1.3 Expositionsschätzung und -bewertung

Nach zur Hausen et al. (2019) besteht das höchste Risiko für eine von ihnen als „BMMF-Infektion“ bezeichnete Aufnahme der Moleküle während der Entwöhnungsphase vom Stillen oder wenn nicht gestillt wird, da Muttermilch u. a. Inhaltsstoffe mit antipathogenen Eigenschaften enthält, welche allgemein Infektionen vorbeugen (Peterson et al. 2013).

Generell könnten erste Expositionen mit BMMF und BMMF-DNA bereits im ersten Lebenshalbjahr auftreten. Auch wenn die derzeit in Deutschland verfügbaren Handlungsempfehlungen vorsehen, dass Säuglinge in den ersten vier bis sechs Lebensmonaten ausschließlich gestillt werden (Koletzko et al. 2016), zeigen repräsentative Angaben zum Stillverhalten in Deutschland, dass nur 68 % der Frauen dieser Empfehlung folgen. Bis zum vollendeten vierten Monat wurden 40 % und bis zum vollendeten sechsten Monat noch 13 % der Säuglinge ausschließlich gestillt (Brettschneider et al. 2018).

Mit Beikost soll frühestens ab dem fünften Lebensmonat und spätestens ab dem siebten Monat begonnen werden (Koletzko et al. 2016). Daten aus der **D**ortmund **N**utritional and **A**nthropometric **L**ongitudinally **D**esigned (DONALD) Studie aus den Jahren 2004 - 2012 zeigen, dass abweichend von dieser Empfehlung etwa ein Drittel der Säuglinge bereits Beikost erhielt, bevor sie das Alter von vier Monaten erreicht haben (Foterek et al. 2014). Aufgrund der Zusammensetzung der nicht repräsentativen DONALD-Kohorte ist davon auszugehen, dass in der Gesamtbevölkerung ein höherer Anteil der Familien diese Empfehlung nicht umsetzt und Säuglinge bereits vor dem Alter von vier Monaten BMMF oder BMMF-DNA über Beikost aufnehmen könnten. Als erste Beikost für Säuglinge wird gekochtes Gemüse empfohlen, das schrittweise um Fleisch und Kartoffeln ergänzt wird (Gemüse-Kartoffel-Fleisch-Brei). Fleisch ist dabei ein relevanter Bestandteil der Beikost, um den Eisenbedarf des Säuglings zu decken (Kersting et al. 2021; Koletzko et al. 2016). Kuhmilch als weitere mögliche Quelle für BMMF oder BMMF-DNA wird aufgrund des enthaltenen Kalziums ebenfalls zur Zubereitung von Beikostmahlzeiten (Milch-Getreide-Brei) empfohlen (Kersting et al. 2021; Koletzko et al. 2016). Das Vermeiden bestimmter Lebensmittel im ersten Lebensjahr ist auch hinsichtlich der Allergieprävention nicht empfohlen (Kopp et al. 2022). Auch wenn während und nach Einführung der Beikost weitergestillt werden soll (Koletzko et al. 2016), werden in Deutschland nur etwa 20 % der Kinder bis zum zwölften Monat und etwa 16 % über den zwölften Lebensmonat hinaus gestillt (Brettschneider et al. 2018).

Obwohl BMMF und BMMF-DNA in der Umwelt offenbar weit verbreitet sind und in allen untersuchten Produkten von häufig verzehrten Lebensmitteln vorkommen (König et al. 2021a; König et al. 2021b; Pohl et al. 2022), gibt es bisher keine Studien, die Daten über die Prävalenzen oder Konzentrationen dieser Moleküle in den verschiedenen Nahrungsquellen liefern. Daher ist es derzeit nicht möglich, Aussagen über die Aufnahmemenge oder -häufigkeit (Frequenz) für BMMF oder BMMF-DNA zu treffen. Aufgrund der Tatsache, dass alle untersuchten Lebensmittel – sowohl tierischer als auch pflanzlicher Herkunft – betroffen sind, ist jedoch naheliegend, dass alle Verbraucherinnen und Verbraucher diese Moleküle mit der

Nahrung zu sich nehmen, auch wenn derzeit keine quantitativen Aussagen über die Menge der Aufnahme getroffen werden können. Da BMMF oder BMMF-DNA in allen bisher untersuchten Lebensmitteln nachgewiesen wurden, kann kein besonderes Expositionsrisiko durch den Verzehr bestimmter Lebensmittel, wie Rindfleisch oder Milchprodukte, festgestellt werden.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass BMMF oder BMMF-DNA in allen Lebensmitteln vorkommen können. Da jedoch keine Angaben zur Prävalenz und Konzentration dieser Moleküle in den verschiedenen Matrices vorliegen, kann derzeit keine genaue Abschätzung der Exposition des Menschen vorgenommen werden. Eine Expositionsschätzung und -bewertung kann daher derzeit aufgrund unzureichender Datenlage nicht durchgeführt werden.

3.1.4 Risikocharakterisierung

Eine Risikocharakterisierung von BMMF oder BMMF-ähnlicher DNA in Lebensmitteln als mögliche Krebsrisikofaktoren kann zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht durchgeführt werden.

Vor dem Hintergrund fehlender Informationen und valider Daten, insbesondere zur Prävalenz und Konzentration von BMMF oder BMMF-DNA in Lebensmitteln, ist die Abschätzung der Exposition gegenüber BMMF oder BMMF-DNA durch den Verzehr von Lebensmitteln für Verbraucherinnen und Verbraucher nach derzeitigem Wissensstand nicht durchführbar. Dadurch ist eine Expositionsbewertung momentan nicht möglich. Auch wenn in den letzten Jahren neue Erkenntnisse zum Vorkommen dieser Moleküle in zahlreichen pflanzlichen und tierischen Lebensmitteln gewonnen wurden, bestehen weiterhin erhebliche Lücken zu quantitativen Daten in möglichen Expositionsquellen. Diese Informationen sind entscheidend für das Verständnis des Expositionsrisikos und zur Ableitung von ggf. erforderlichen Maßnahmen zur Risikominimierung.

Angaben zur Eintrittswahrscheinlichkeit sowie zu Art, Dauer, Reversibilität und Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigungen können derzeit ebenfalls nicht gemacht werden, da bisher keine gesundheitlichen Beeinträchtigungen nachgewiesen wurden.

Insgesamt deuten alle derzeit verfügbaren Daten darauf hin, dass die als BMMF bezeichneten und zuvor bereits als Sphinx bekannten Moleküle sowohl in der Umwelt als auch in allen bisher untersuchten Lebensmittelgruppen weit verbreitet sind. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine Daten, die eine krebserzeugende oder andere negative Wirkung im Zusammenhang mit dem Vorhandensein dieser Moleküle in tierischen bzw. menschlichen Zellen belegen. Wissenschaftliche Erkenntnisse, die eine solche Wirkung nahelegen, sind als nicht hinreichend evident anzusehen.

Die oben genannten, insbesondere epidemiologischen Beobachtungen können lediglich als vorläufige Hinweise auf einen ggf. indirekten Zusammenhang zwischen dem Konsum verschiedener Lebensmittel und dem Auftreten einiger Krebsarten beim Menschen interpretiert werden, sie belegen aber bislang keinen kausalen Zusammenhang. Es ist zwar nicht auszuschließen, dass ein noch unbekannter Erreger die Ursache für die Entstehung von Krankheiten wie Krebs ist oder in irgendeiner Weise an deren Entstehung beteiligt ist. Die verschiedenen Studien der letzten Jahre zum Vorkommen von BMMF in unterschiedlichen Matrices widersprechen jedoch der Hauptannahme der Hypothese des DKFZ, wonach es sich bei BMMF um einen „Erreger“ handelt, der ausschließlich bei *Bos-taurus*-Rindern bzw. in Lebensmitteln bovinen Ursprungs vorkommt.

Zur Abschätzung eines gesundheitlichen Risikos fehlen weiterhin valide, evidenzbasierte Untersuchungen, beispielsweise zur Prävalenz und Konzentration von BMMF in Lebensmitteln. Des Weiteren liegen bislang keine Daten oder Informationen zum Einfluss lebensmitteltechnologischer Verfahren auf BMMF oder BMMF-DNA vor. Die Informationen zum Mechanismus einer möglichen Entzündungs- und Krebsinduktion durch BMMF haben bislang hypothetischen Charakter. Die Abschätzung eines Zusammenhangs zwischen dem Verzehr von Lebensmitteln, die BMMF enthalten, und dem Auftreten von Tumorerkrankungen erscheint momentan auch deshalb kaum möglich, weil die genannten BMMF praktisch ubiquitär vorkommen und lediglich als indirekte Karzinogene und nach einer sehr langen Latenzzeit wirken sollen.

Darüber hinaus müssen die bisher veröffentlichten epidemiologischen Arbeiten differenziert betrachtet werden. Im Fall von Darmtumoren weisen die bisherigen Studien darauf hin, dass der Konsum von rotem und prozessiertem Fleisch mit dem Auftreten von Darmkrebs korreliert (Chan et al. 2011; Corpet 2011; Huxley et al. 2009; Veettil et al. 2021; WCRF 2018), dass aber ein hoher Konsum von Milch und Milchprodukten mit einem verminderten Darmkrebsrisiko einhergeht (Veettil et al. 2021; WCRF 2018). Laut World Cancer Research Fund International (WCRF, 2018) führt weder der Konsum von rotem Fleisch noch der von Kuhmilch zu einem vermehrten Auftreten von Brustkrebs. Darüber hinaus zeigt die Auswertung von 21 Kohortenstudien mit insgesamt 1,1 Millionen Frauen keinen Zusammenhang zwischen Milchverzehr und dem Brustkrebsrisiko (Wu et al. 2021). Weiterhin liegt derzeit keine Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der frühen Ernährung mit Muttermilch und dem Krebsrisiko der Nachkommen im Erwachsenenalter vor. Am besten untersucht ist die Assoziation zum Brustkrebs; die Ergebnisse sind jedoch inkonsistent (Diaz-Santana et al. 2020; Ekblom et al. 1993; Freudenheim et al. 1994; Titus-Ernstoff et al. 1998; Weiss et al. 1997; Wise et al. 2009). Einige Studien deuten auf einen protektiven Effekt des Stillens hin (Diaz-Santana et al. 2020; Freudenheim et al. 1994; Weiss et al. 1997).

Zusammenfassend und in Anbetracht der Gesamtheit der derzeit verfügbaren Daten sind gesundheitliche Beeinträchtigungen für Verbraucherinnen und Verbraucher jeden Alters durch BMMF oder BMMF-DNA, die in Fleisch- oder Milchprodukten oder anderen Lebensmitteln enthalten sind, nicht zu erwarten.

3.1.5 Bewertung der Qualität der Daten

Hinsichtlich der Datenlage bestehen die größten Unsicherheiten bei der Risikobewertung einerseits in der prinzipiellen Frage einer kausalen Evidenz zwischen der Aufnahme von BMMF oder BMMF-DNA über Lebensmittel und dem Auftreten von Erkrankungen beim Menschen und andererseits in der Expositionsschätzung. Diese beiden Aspekte haben zudem auch den größten Einfluss auf die Abschätzung eines gesundheitlichen Risikos. Die Unsicherheiten im Bereich der verwendeten Nachweismethoden sind ebenfalls als hoch zu bewerten.

3.2 Handlungsrahmen, Empfehlungen von Maßnahmen

Auf Basis der aktuellen Evidenz sind die derzeit gültigen Ernährungsempfehlungen nicht anzupassen.

Es gelten weiterhin die derzeit verfügbaren Handlungsempfehlungen zum Stillen und zur Beikosteneinführung, die vorsehen, dass Säuglinge in den ersten vier bis sechs Lebensmonaten ausschließlich gestillt werden. Auch während der Beikosteneinführung, frühestens ab dem fünften Lebensmonat und spätestens ab dem siebten Monat, soll weitergestillt werden. Wie

lange insgesamt gestillt wird, entscheiden Mutter und Kind. Fleisch und Kuhmilch sind als Beikost aufgrund ihrer spezifischen Mikronährstoffe (insb. Eisen und Kalzium) explizit empfohlen. Dabei wird für Fleisch eine wöchentliche Menge von etwa 150 g und für Kuhmilch eine maximale tägliche Menge von 200 ml als adäquat betrachtet (Kersting et al. 2021; Koletzko et al. 2016). Ein Verzicht auf diese Lebensmittel wird im ersten Lebensjahr nicht empfohlen. Auch hinsichtlich der Allergieprävention ist das Vermeiden bestimmter Lebensmittel im ersten Lebensjahr nicht empfohlen (Kopp et al. 2022).

Für Erwachsene empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Ernährung einen Fleischkonsum von 0 bis 600 g pro Woche sowie den täglichen Verzehr von Milch und Milchprodukten (Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) 2017).

3.3 Weitere Aspekte

Eine gesundheitliche Bewertung von BMMF oder BMMF-DNA ist derzeit aufgrund der unzureichenden Datenlage und den damit einhergehenden Unsicherheiten nicht möglich. Die identifizierten Datenlücken sollten durch geeignete Untersuchungen geschlossen werden. Im lebensmittelhygienischen Bereich betrifft dies insbesondere repräsentative Daten zur Prävalenz und Konzentration von BMMF und BMMF-DNA in verschiedenen Lebensmittelgruppen. In Bezug auf die im Text genannten epidemiologischen Hinweise wären insbesondere weitere Untersuchungen zum Vorkommen von BMMF in tierischen Lebensmitteln von nicht-*Bos taurus*-Arten (z. B. *Bos indicus*) sinnvoll. Des Weiteren wären Untersuchungen zum Einfluss lebensmitteltechnologischer Verfahren auf diese Moleküle von Interesse. Die Nachweismethodik sollte weiterentwickelt und standardisiert bzw. detaillierte Vorgaben an die Dokumentation der verwendeten Verfahren in Studien gestellt werden, damit eine Auswertung oder vergleichende Betrachtung der Literatur möglich wird. Die Informationen zum Mechanismus einer möglichen Entzündungs- und Krebsinduktion durch BMMF sollten durch weitere Studien und unter Berücksichtigung von Kausalitätskriterien untersucht werden.

Weitere Informationen auf der BfR-Website zum Thema BMMF:

Stellungnahme Nr. 14/2019 „Neuartige Erreger in Rind und Kuhmilchprodukten: Weitere Forschung notwendig“: <https://www.bfr.bund.de/cm/343/neuartige-erreger-in-rind-und-kuhmilch-produkten-weitere-forschung-notwendig.pdf>

4 Referenzen

- Abbas AA et al. (2019) Redondoviridae, a Family of Small, Circular DNA Viruses of the Human Oro-Respiratory Tract Associated with Periodontitis and Critical Illness Cell Host Microbe 26:297 doi:10.1016/j.chom.2019.07.015
- Altan E et al. (2018) Enteric virome of Ethiopian children participating in a clean water intervention trial PLoS One 13:e0202054 doi:10.1371/journal.pone.0202054
- Altan E et al. (2019) Effect of Geographic Isolation on the Nasal Virome of Indigenous Children J Virol 93 doi:10.1128/JVI.00681-19
- Brettschneider AK, von der Lippe E, Lange C (2018) Stillverhalten in Deutschland – Neues aus KiGGS Welle 2. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 61:920-925 doi:10.1007/s00103-018-2770-7
- Bund T et al. (2021) Analysis of chronic inflammatory lesions of the colon for BMMF Rep antigen expression and CD68 macrophage interactions Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 118 doi:10.1073/pnas.2025830118

- Castrignano SB, Nagasse-Sugahara TK, Garrafa P, Monezi TA, Barrella KM, Mehnert DU (2017) Identification of circo-like virus-Brazil genomic sequences in raw sewage from the metropolitan area of Sao Paulo: evidence of circulation two and three years after the first detection Mem Inst Oswaldo Cruz 112:175-181 doi:10.1590/0074-02760160312
- Chan DS, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, Norat T (2011) Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies PLoS One 6:e20456 doi:10.1371/journal.pone.0020456
- Corpet DE (2011) Red meat and colon cancer: should we become vegetarians, or can we make meat safer? Meat Sci 89:310-316 doi:10.1016/j.meatsci.2011.04.009
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) (2017) Vollwertig essen und trinken nach den 10 Regeln der DGE. <https://www.dge.de/fileadmin/public/doc/fm/10-Regeln-der-DGE.pdf>. Accessed 2022-03-02
- Diaz-Santana MV, O'Brien KM, D'Aloisio AA, Regalado G, Sandler DP, Weinberg CR (2020) Perinatal and postnatal exposures and risk of young-onset breast cancer Breast Cancer Res 22:88 doi:10.1186/s13058-020-01317-3
- DKFZ (2019) Pressekonferenz des Deutschen Krebsforschungszentrums „Neuartige Infektionserreger als Krebsrisikofaktoren“. https://www.dkfz.de/de/presse/download/Hintergrund-PK-Plasmidome_final.pdf.
- DKFZ (2021) Wie neuartige Erreger die Entstehung von Darmkrebs verursachen können. Pressemitteilung des Deutschen Krebsforschungszentrums vom 15.03.2021.
- Eilebrecht S et al. (2018) Expression and replication of virus-like circular DNA in human cells Sci Rep-Uk 8:2851 doi:10.1038/s41598-018-21317-w
- Ekbom A, Hsieh CC, Trichopoulos D, Yen YY, Petridou E, Adami HO (1993) Breast-feeding and breast cancer in the offspring Br J Cancer 67:842-845 doi:10.1038/bjc.1993.154
- Foterek K, Hilbig A, Alexy U (2014) Breast-feeding and weaning practices in the DONALD study: age and time trends J Pediatr Gastroenterol Nutr 58:361-367 doi:10.1097/MPG.0000000000000202
- Freudenheim JL et al. (1994) Exposure to breastmilk in infancy and the risk of breast cancer Epidemiology 5:324-331 doi:10.1097/00001648-199405000-00011
- Funk M, Gunst K, Lucansky V, Müller H, zur Hausen H, Villiers E-Md (2014) Isolation of protein-associated circular DNA from healthy cattle serum Genome announcements 2 doi:10.1128/genomeA.00846-14
- Halary S et al. (2016) Novel Single-Stranded DNA Circular Viruses in Pericardial Fluid of Patient with Recurrent Pericarditis Emerg Infect Dis 22:1839-1841 doi:10.3201/eid2210.160052
- Huxley RR, Ansary-Moghaddam A, Clifton P, Czernichow S, Parr CL, Woodward M (2009) The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence Int J Cancer 125:171-180 doi:10.1002/ijc.24343
- Kazlauskas D, Varsani A, Krupovic M (2018) Pervasive Chimerism in the Replication-Associated Proteins of Uncultured Single-Stranded DNA Viruses Viruses 10 doi:10.3390/v10040187
- Kersting M, Kalhoff H, Voss S, Jansen K, Lücke T (2021) Empfehlungen für die Säuglingsernährung in Deutschland. Der aktualisierte Ernährungsplan für das 1. Lebensjahr Ernährung Umschau international 68:110–116 doi:10.4455/eu.2021.023
- Koletzko B et al. (2016) Ernährung und Bewegung von Säuglingen und stillenden Frauen. Aktualisierte Handlungsempfehlungen von „Gesund ins Leben – Netzwerk Junge Familie“, eine Initiative von IN FORM Monatsschr Kinderheilkd 164:765–789 doi:10.1007/s00112-016-0147-2

- König M-T, Fux R, Link E, Sutter G, Märtilbauer E, Didier A (2021a) Circular Rep-Encoding Single-Stranded DNA Sequences in Milk from Water Buffaloes (*Bubalus arnee f. bubalis*) *Viruses* 13 doi:10.3390/v13061088
- König M-T, Fux R, Link E, Sutter G, Märtilbauer E, Didier A (2021b) Identification and Characterization of Circular Single-Stranded DNA Genomes in Sheep and Goat Milk *Viruses* 13 doi:10.3390/v13112176
- Kopp MV et al. (2022) S3 guideline Allergy Prevention *Allergologie* 45:153-194 doi:10.5414/Alx02303e
- Kraberger S, Arguello-Astorga GR, Greenfield LG, Galilee C, Law D, Martin DP, Varsani A (2015) Characterisation of a diverse range of circular replication-associated protein encoding DNA viruses recovered from a sewage treatment oxidation pond *Infect Genet Evol* 31:73-86 doi:10.1016/j.meegid.2015.01.001
- Krupovic M, Forterre P (2015) Single-stranded DNA viruses employ a variety of mechanisms for integration into host genomes *Ann Ny Acad Sci* 1341:41-53 doi:10.1111/nyas.12675
- Longkumer T et al. (2013) Acinetobacter phage genome is similar to Sphinx 2.36, the circular DNA copurified with TSE infected particles *Sci Rep-Uk* 3 doi:10.1038/srep02240
- Manuelidis L (2011) Nuclease resistant circular DNAs copurify with infectivity in scrapie and CJD *Journal of neurovirology* 17:131–145 doi:10.1007/s13365-010-0007-0
- Manuelidis L (2019) Prokaryotic SPHINX 1.8 REP protein is tissue-specific and expressed in human germline cells *Journal of cellular biochemistry* 120:6198–6208 doi:10.1002/jcb.27907
- Ng TF et al. (2015) A diverse group of small circular ssDNA viral genomes in human and non-human primate stools *Virus Evol* 1:vev017 doi:10.1093/ve/vev017
- Peterson R, Cheah WY, Grinyer J, Packer N (2013) Glycoconjugates in human milk: protecting infants from disease *Glycobiology* 23:1425-1438 doi:10.1093/glycob/cwt072
- Phan TG et al. (2015) Small circular single stranded DNA viral genomes in unexplained cases of human encephalitis, diarrhea, and in untreated sewage *Virology* 482:98-104 doi:10.1016/j.virol.2015.03.011
- Pohl S et al. (2022) Detection of DNA sequences attributed to bovine meat and milk factors (BMMF/SPHINX) in food-related samples *Food Control* 135 doi:10.1016/j.foodcont.2021.108779
- Rosario K, Duffy S, Breitbart M (2009a) Diverse circovirus-like genome architectures revealed by environmental metagenomics *J Gen Virol* 90:2418-2424 doi:10.1099/vir.0.012955-0
- Rosario K, Duffy S, Breitbart M (2012) A field guide to eukaryotic circular single-stranded DNA viruses: insights gained from metagenomics *Arch Virol* 157:1851-1871 doi:10.1007/s00705-012-1391-y
- Rosario K, Nilsson C, Lim YW, Ruan Y, Breitbart M (2009b) Metagenomic analysis of viruses in reclaimed water *Environ Microbiol* 11:2806-2820 doi:10.1111/j.1462-2920.2009.01964.x
- Siqueira JD et al. (2018) Complex virome in feces from Amerindian children in isolated Amazonian villages *Nat Commun* 9:4270 doi:10.1038/s41467-018-06502-9
- Titus-Ernstoff L et al. (1998) Exposure to breast milk in infancy and adult breast cancer risk *J Natl Cancer Inst* 90:921-924 doi:10.1093/jnci/90.12.921
- Uch R et al. (2015) Divergent Gemycircularvirus in HIV-Positive Blood, France *Emerging Infectious Diseases* 21:2096-2098 doi:10.3201/eid2111.150486
- Veettil SK, Wong TY, Loo YS, Playdon MC, Lai NM, Giovannucci EL, Chaiyakunapruk N (2021) Role of Diet in Colorectal Cancer Incidence: Umbrella Review of Meta-analyses of Prospective Observational Studies *JAMA Network Open* 4:e2037341-e2037341 doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.37341

- Villiers E-Md, Gunst K, Chakraborty D, Ernst C, Bund T, zur Hausen H (2019) A specific class of infectious agents isolated from bovine serum and dairy products and peritumoral colon cancer tissue *Emerging microbes & infections* 8:1205–1218 doi:10.1080/22221751.2019.1651620
- Wang J et al. (2019) Gemykibivirus Genome in Lower Respiratory Tract of Elderly Woman With Unexplained Acute Respiratory Distress Syndrome *Clin Infect Dis* 69:861-864 doi:10.1093/cid/ciz072
- WCRF (2018) World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective. Continuous Update Project Expert Report 2018.
- Weiss HA et al. (1997) Prenatal and perinatal risk factors for breast cancer in young women *Epidemiology* 8:181-187 doi:10.1097/00001648-199703000-00010
- Whitley C, Gunst K, Müller H, Funk M, zur Hausen H, Villiers E-Md (2014) Novel replication-competent circular DNA molecules from healthy cattle serum and milk and multiple sclerosis-affected human brain tissue *Genome announcements* 2 doi:10.1128/genomeA.00849-14
- Wise LA, Titus-Ernstoff L, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Trichopoulos D, Hampton JM, Egan KM (2009) Exposure to breast milk in infancy and risk of breast cancer *Cancer Causes Control* 20:1083-1090 doi:10.1007/s10552-009-9332-0
- Wu Y et al. (2021) Dairy foods, calcium, and risk of breast cancer overall and for subtypes defined by estrogen receptor status: a pooled analysis of 21 cohort studies *Am J Clin Nutr* 114:450-461 doi:10.1093/ajcn/nqab097
- Yeh YH, Gunasekharan V, Manuelidis L (2017) A prokaryotic viral sequence is expressed and conserved in mammalian brain *Proc Natl Acad Sci U S A* 114:7118-7123 doi:10.1073/pnas.1706110114
- Zhao L, Lavington E, Duffy S (2021) Truly ubiquitous CRESS DNA viruses scattered across the eukaryotic tree of life *J Evol Biol* 34:1901-1916 doi:10.1111/jeb.13927
- Zhao L, Rosario K, Breitbart M, Duffy S (2019) Eukaryotic Circular Rep-Encoding Single-Stranded DNA (CRESS DNA) Viruses: Ubiquitous Viruses With Small Genomes and a Diverse Host Range *Adv Virus Res* 103:71-133 doi:10.1016/bs.aivir.2018.10.001
- Zhou C, Zhang S, Gong Q, Hao A (2015) A novel gemycircularvirus in an unexplained case of child encephalitis *Virology* 12:197 doi:10.1186/s12985-015-0431-0
- zur Hausen H (2012) Red meat consumption and cancer: reasons to suspect involvement of bovine infectious factors in colorectal cancer *International journal of cancer* 130:2475–2483 doi:10.1002/ijc.27413
- zur Hausen H, Bund T, Villiers E-Md (2017) Infectious Agents in Bovine Red Meat and Milk and Their Potential Role in Cancer and Other Chronic Diseases *Current topics in microbiology and immunology* 407:83–116 doi:10.1007/82_2017_3
- zur Hausen H, Bund T, Villiers E-Md (2019) Specific nutritional infections early in life as risk factors for human colon and breast cancers several decades later *International journal of cancer* 144:1574–1583 doi:10.1002/ijc.31882
- zur Hausen H, de Villiers EM (2015) Dairy cattle serum and milk factors contributing to the risk of colon and breast cancers *Int J Cancer* 137:959-967 doi:10.1002/ijc.29466

Über das BfR

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist eine wissenschaftlich unabhängige Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL). Es berät die Bundesregierung und die Bundesländer zu Fragen der Lebensmittel-, Chemikalien- und Produktsicherheit. Das BfR betreibt eigene Forschung zu Themen, die in engem Zusammenhang mit seinen Bewertungsaufgaben stehen.

Über das MRI

Das Max Rubner-Institut (MRI) hat seinen Forschungsschwerpunkt im gesundheitlichen Verbraucherschutz im Ernährungsbereich. Als Bundesforschungsinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) berät das Max Rubner-Institut die Bundesregierung auf wissenschaftlicher Basis zu allen Fragen im Bereich Ernährung und Lebensmittel. Das MRI hat Standorte in Kiel, Kulmbach und Detmold, sein Hauptsitz ist in Karlsruhe.