

Humane endogene Retroviren:

Eine (oft) unbeachtete Rolle bei chronischen
Erkrankungen und Therapieblockaden



Autor: Wolfgang Spiller

Ansatz der Mikroimmuntherapie

Diese Broschüre ist ausschließlich für Angehörige medizinischer Fachkreise bestimmt.



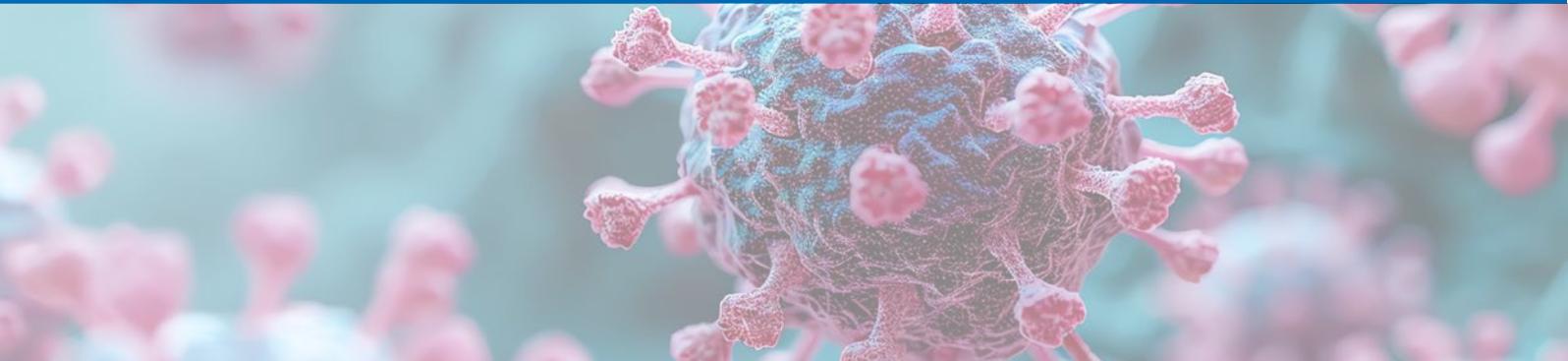
Abkürzungsverzeichnis

CMV	Cytomegalievirus	LD	Low doses
COVID-19	Coronavirus-Erkrankung 2019 (engl. <i>coronavirus disease 2019</i>)	LINES	Long Interspersed Nuclear Elements
CsA	Cyclosporin	LTRs	Long Terminal Repeats
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl. <i>deoxyribonucleic acid</i>)	ME/CFS	Myalgische Enzephalomyelitis/ Chronisches Fatigue-Syndrom
EBV	Epstein-Barr-Virus	MS	Multiple Sklerose
EPO	Erythropoetin	NK	Natürliche Killerzelle
HERVs	Humane endogene Retroviren	RNA	Ribonukleinsäure (engl. <i>ribonucleic acid</i>)
HHV-6	Humanes Herpesvirus 6	SINEs	Short Interspersed Nuclear Elements
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus	SNA	Spezifische Nukleinsäure (engl. <i>specific nucleic acid</i>)
HLA	Humanes Leukozytenantigen	TNF	Tumornekrosefaktor
HTLV	Humanes T-lymphotropes Virus	ULD	Ultra-low doses
IFN	Interferon		
IL	Interleukin		

Inhaltsverzeichnis

• Praktische Anwendertabelle der Formel S2.....	03
• Einleitung	04
• Retroviren und HERVs: Ein Überblick.....	04
• Einfluss von HERVs auf biologische Prozesse	05
• Triggerfaktoren und Folgen der Reaktivierung von HERVs	06
• Assoziation von HERVs mit diversen Erkrankungen	07
• Diagnostische und therapeutische Perspektiven in der Mikroimmuntherapie.....	08
• Fazit	10
• Literatur.....	11

Immununterstützung durch **Mikroimmuntherapie** bei **retroviralen Infektionen** und assoziierten **opportunistischen Infektionen** sowie **Folgeerkrankungen**



ANWENDUNG* DER FORMEL S2

*Entspricht den Erfahrungen der Ärzte der Medizinischen Gesellschaft für Mikroimmuntherapie

** Auch in Kombination mit der Formel S1

FORMEL S2

-  Akutes Geschehen bzw. vorliegende Symptomatik → **1-2**  Tag → 3-6 Monate oder länger
-  Erhaltungstherapie → **1**  Tag an 10 aufeinanderfolgenden Tagen pro Monat (= 1 Blister pro Monat)

Hinweis: Die Formeln S2 und S1 wurden spezifisch für retrovirale Infektionen wie HIV-Infektionen konzipiert. Die klinische Erfahrung zeigt, dass sie auch bei chronischen Erkrankungen und Therapieblockaden in Verbindung mit einer möglichen Reaktivierung von humanen endogenen Retroviren (HERVs) hilfreich sein können.

IMMUNREGULATORISCHE ZIELE

-  Modulation der durch die Toll-like-Rezeptoren vermittelten antiviralen Immunsignalwege
-  Eingrenzung der viralen Vermehrung und der Infektion weiterer Zellen
-  Eindämmung von begünstigenden Faktoren der Viruspersistenz und Förderung der Viruselimination
-  Eingrenzung der Überaktivierung des Immunsystems und Unterbindung assoziierter Krankheitsbilder

Einleitung

Betrachten wir die Verteilung der Bestandteile des Humangenoms, stellen wir fest, dass der kodierende, wirbeltiertypische Anteil nur magere 1,5% einnimmt (Abb. 1). Der restliche Teil besteht aus anderen Elementen bzw. ist weitestgehend sogenannte „Junk“-DNA, wie sie früher bezeichnet wurde, oder DNA unbekannter Funktion¹.

Die humanen endogenen Retroviren (HERVs) und LTRs (Long Terminal Repeats = DNA-Sequenzen am Ende der Nukleinsäure von Proviren) nehmen etwa 8% in Anspruch¹. Doch was sind HERVs und wie konnten sie einen großen Anteil des menschlichen Genoms erobern? Und eine nicht minder wichtige Frage: Haben diese im Genom vorhandenen humanen endogenen Retroviren Einfluss auf unsere Gesundheit oder sind sie für die Entstehung schwerer entzündlicher, autoimmuner, degenerativer oder tumoröser Erkrankungen mitverantwortlich?

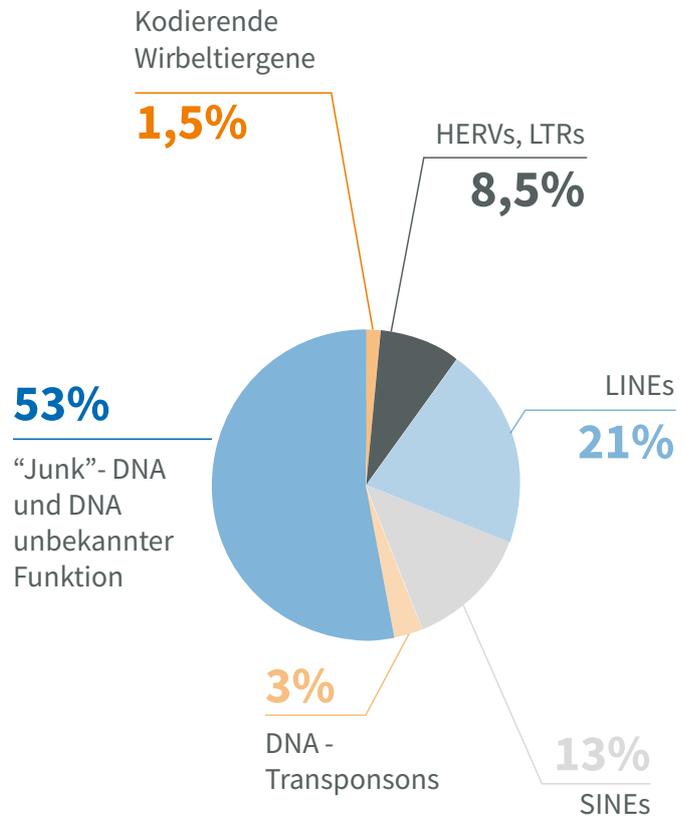


Abb. 1: Überblick über das Humangenom

Retroviren und HERVs: Ein Überblick

Retroviren (*Retroviridae*) stellen eine einzigartige Virusfamilie dar, deren Replikationszyklus eng an den Wirt gebunden ist, da sie ihr genetisches Material in das Wirtsgenom integrieren müssen, um sich zu vermehren. Dabei muss die RNA von Retroviren zunächst mittels eines spezifischen Enzyms, der reversen Transkriptase, in DNA umgeschrieben werden. Diese DNA wird dann in das Genom der Wirtszelle integriert, was die virale Replikation ermöglicht und in einigen Fällen zu einer dauerhaften genetischen Veränderung der Wirtszelle führt²⁻⁴.

Retroviren können sowohl somatische als auch Keimzellen infizieren. Wenn Retroviren allerdings eine Keimzelle infizieren, kann ihr genetisches Material dauerhaft in das Genom der Wirtszelle integriert und über die standardmäßige Mendel'sche Vererbung an die Nachkommen weitergegeben werden²⁻⁴. Dieser Prozess wird als Endogenisierung bezeichnet und hat im Laufe der frühen evolutionären Geschichte zur Kolonisierung der Genome von Tieren, einschließlich des Menschen (Abb. 2), geführt. Dabei haben Virus und Säugetierwirtsch wechselseitig in ihrer Evolution im Sinne einer symbiotischen Beziehung beeinflusst¹.

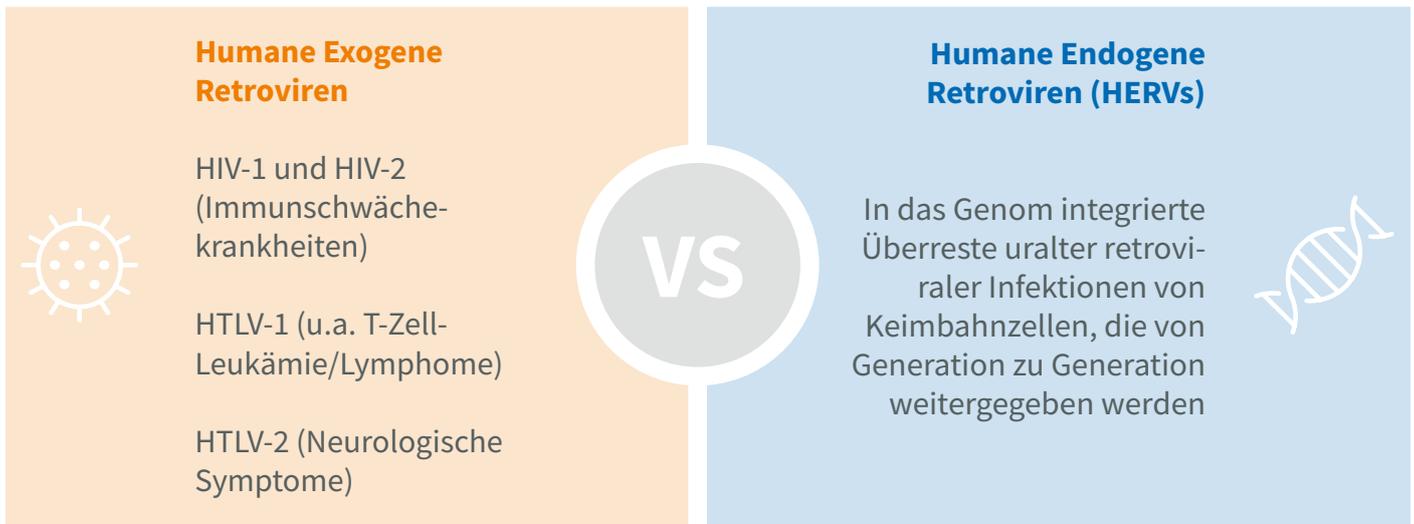


Abb. 2: Humane exogene vs. endogene Retroviren

Humane endogene Retroviren (HERVs) wurden lange als "Junk-DNA" betrachtet, aber heute weiß man, dass einige HERV-Sequenzen in verschiedenen gesunden menschlichen Geweben transkriptionell aktiv sind, wenn auch meist auf niedrigem Niveau, und sie diverse biologische Prozesse beeinflussen (Abb. 3). Die Mehrheit dieser Sequenzen ist allerdings aufgrund von Mutationen und epigenetischer Kontrolle inaktiv oder nicht funktionell¹⁻³. Sie verhalten sich im Grunde wie "blinde Passagiere", die unbemerkt mitreisen, wobei die Evolution möglicherweise noch nicht das letzte Wort gesprochen hat.

Einfluss von HERVs auf biologische Prozesse

HERVs sind an verschiedenen biologischen Prozessen beteiligt (Abb. 3)²⁻⁸.

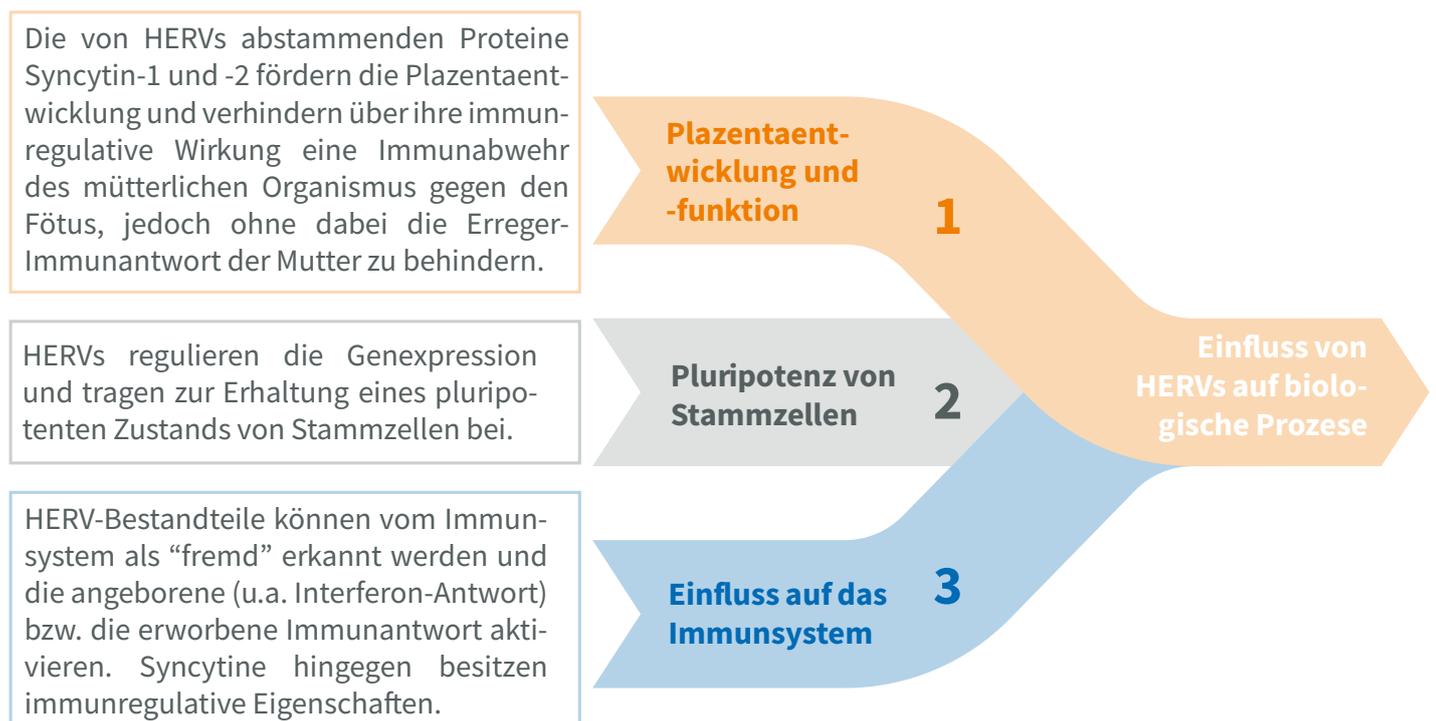


Abb. 3: Einfluss von HERVs auf biologische Prozesse

Triggerfaktoren und Folgen der Reaktivierung von HERVs

Verschiedene innere und äußere Faktoren, insbesondere Co-Infektionen, können die streng regulierten Kontrollmechanismen von HERVs stören und zur Expression von HERV-Transkripten bzw. Proteinen im Sinne einer „Reaktivierung“ führen^{2,9-12} (Abb. 4). In einigen Fällen kann dieser Prozess vorteilhaft sein – z.B. bei Co-Infektionen durch die Induktion der Produktion von Typ-I-Interferonen und die Einleitung eines antiviralen Zustands^{2,3,10,13}. Allerdings kann die chronische oder unregulierte Aktivierung von HERVs den Organismus (u.a. das Immunsystem) auf mehreren Ebenen stören und bei entsprechender genetischer Veranlagung (insbesondere beim Vorliegen spezifischer HLA-Allele) die Entstehung bzw. das Fortschreiten verschiedener Erkrankungen begünstigen² (Abb. 5 und 6).

Physikalische Faktoren

- UVB-Strahlung
- γ -Strahlung



Zytokine

- IL-1
- TFN- α
- IFN- α



Infektionen

- HIV
- SARS-CoV-2
- Toxoplasmose
- Influenza-Viren
- Hepatitis-B-Viren
- Herpesviren (u.a. EBV, CMV, HHV-6)



HERV-Reaktivierung

Arzneistoffe

- 5-Azacytidin
- Valproinsäure



Mitogene

- Phytohämagglutinin
- Phorbol ester
- Concanavalin A

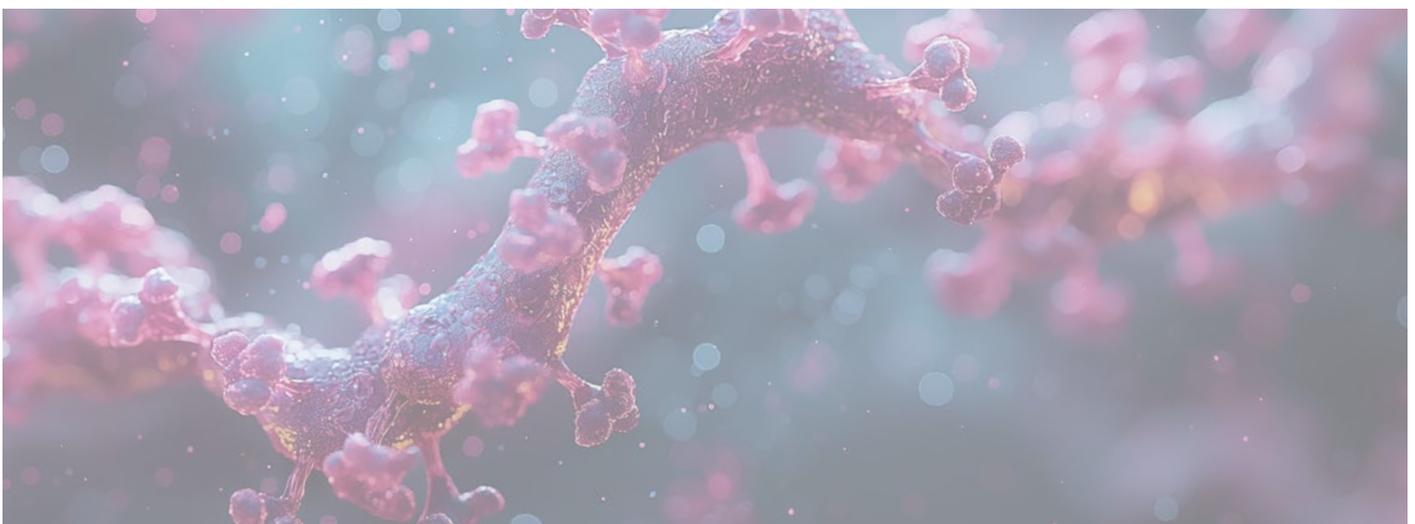


Steroidhormone

- Östrogene
- Progesteron
- Dexamethason



Abb. 4: Mögliche Triggerfaktoren für die Reaktivierung von HERVs^{11,12}



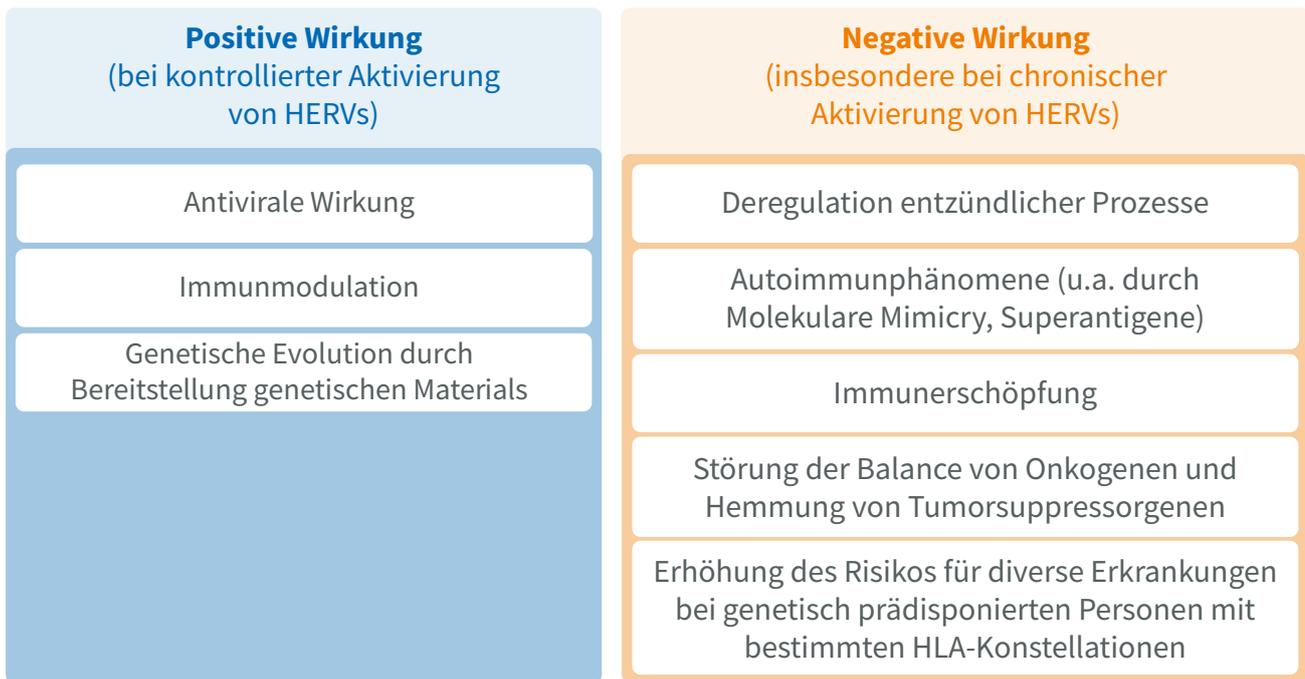


Abb. 5: Mögliche Folgen der Reaktivierung von HERVs

Reflexion für die Praxis

Akzeptieren wir das Modell, dass externe Noxen wie exogene virale Infektionen die Reaktivierung von HERVs und damit einhergehend verschiedene Erkrankungen begünstigen können, muss zwangsläufig die Frage erlaubt sein, ob Impfungen uns vor Krankheiten schützen oder diese eventuell auch in Gang setzen können. Der genaue Mechanismus immunologischer Fehlreaktionen auf eine Impfung ist noch nicht geklärt. Allerdings ist bekannt, dass auto-immune Reaktionen auf Impfungen bei entsprechend vorhandenen HLA-Varianten möglich sind. Seit 2021 nehmen mRNA-Impfstoffe, wie zurzeit bei SARS-CoV-2, eine Sonderstellung ein, sowohl hinsichtlich ihres Herstellungsverfahrens als auch ihrer Wirkung auf den menschlichen Organismus. Da dieses Thema aufgrund seiner Komplexität, auch in Bezug auf die mögliche Reaktivierung von HERVs, den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde, verweise ich auf weiterführendes Informationsmaterial¹⁴.

Assoziation von HERVs mit diversen Erkrankungen

HERVs werden u.a. mit einem schwereren Verlauf bestimmter Infektionskrankheiten wie COVID-19 sowie mit postinfektiösen Syndromen wie Long/Post-COVID assoziiert¹⁵⁻¹⁷. Zusätzlich gelten HERVs als Auslöser von Autoimmunerkrankungen sowie neurologischen Erkrankungen wie z.B. Multipler Sklerose (MS)¹⁸⁻²³. Interessanterweise werden exogene Viren wie das Epstein-Barr-Virus (EBV) oder das humane Herpesvirus 6 (HHV-6) ebenfalls mit MS in Verbindung gebracht, wobei die Aktivierung von HERVs durch diese Viren eine Rolle spielen könnte^{21,23}. Zusätzlich können HERVs onkologische Prozesse fördern^{3,24-26} (Abb. 6).

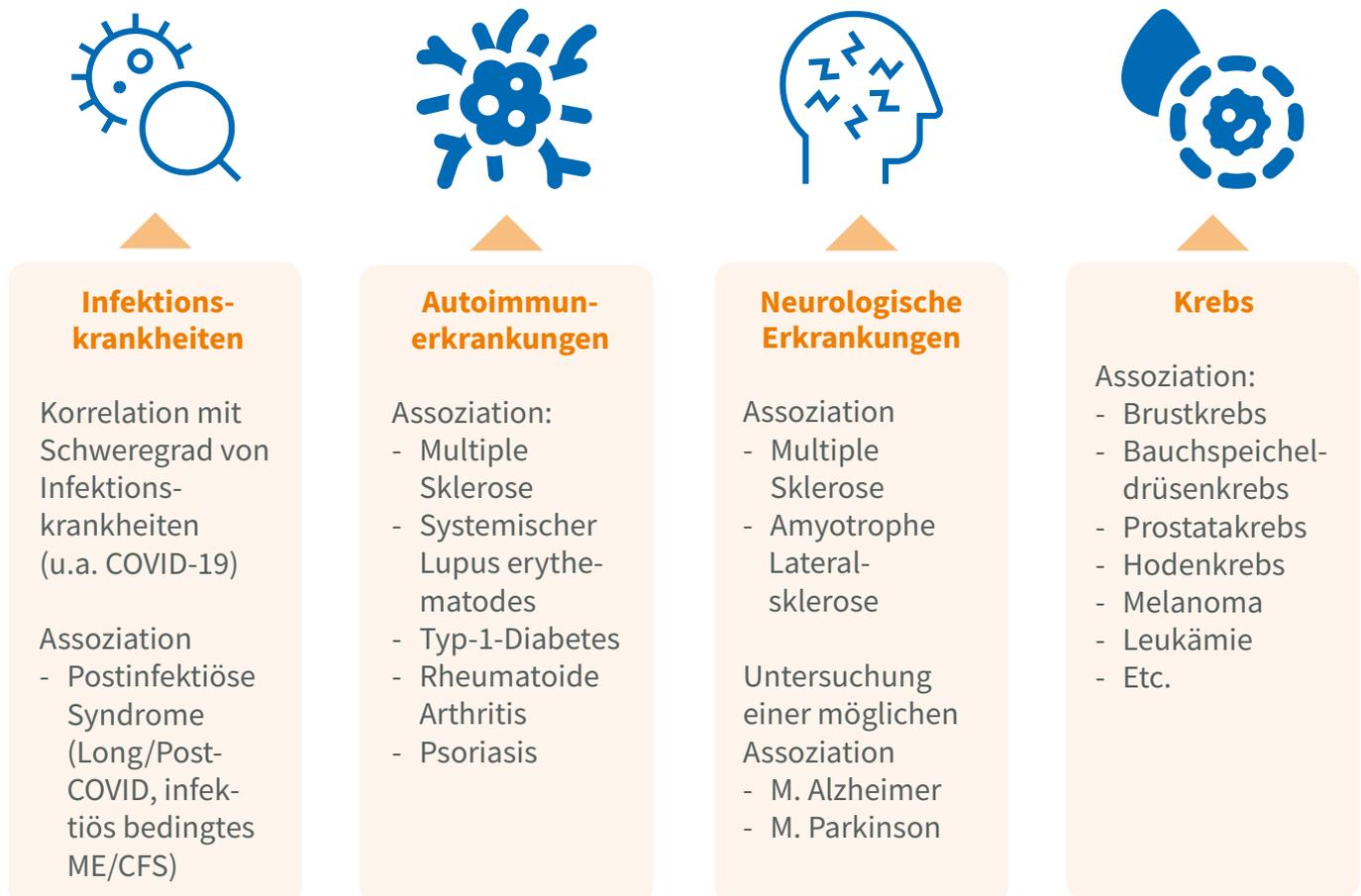


Abb. 6: Assoziation von HERVs mit diversen Erkrankungen (eine Auswahl)

Diagnostische und therapeutische Perspektiven in der Mikroimmuntherapie

Mittlerweile dürfen wir die viralen Komponenten im Humangenom nicht mehr einfach als funktionslose "Junk-DNA" bezeichnen, sondern müssen uns ernsthaft mit diagnostischen und therapeutischen Strategien auseinandersetzen, um die Reaktivierung der HERVs zu erkennen und therapeutisch zu behandeln. Nur so werden wir in der Lage sein, schwere entzündliche, autoimmune, degenerative und tumoröse Erkrankungen besser zu verstehen und zu therapieren.

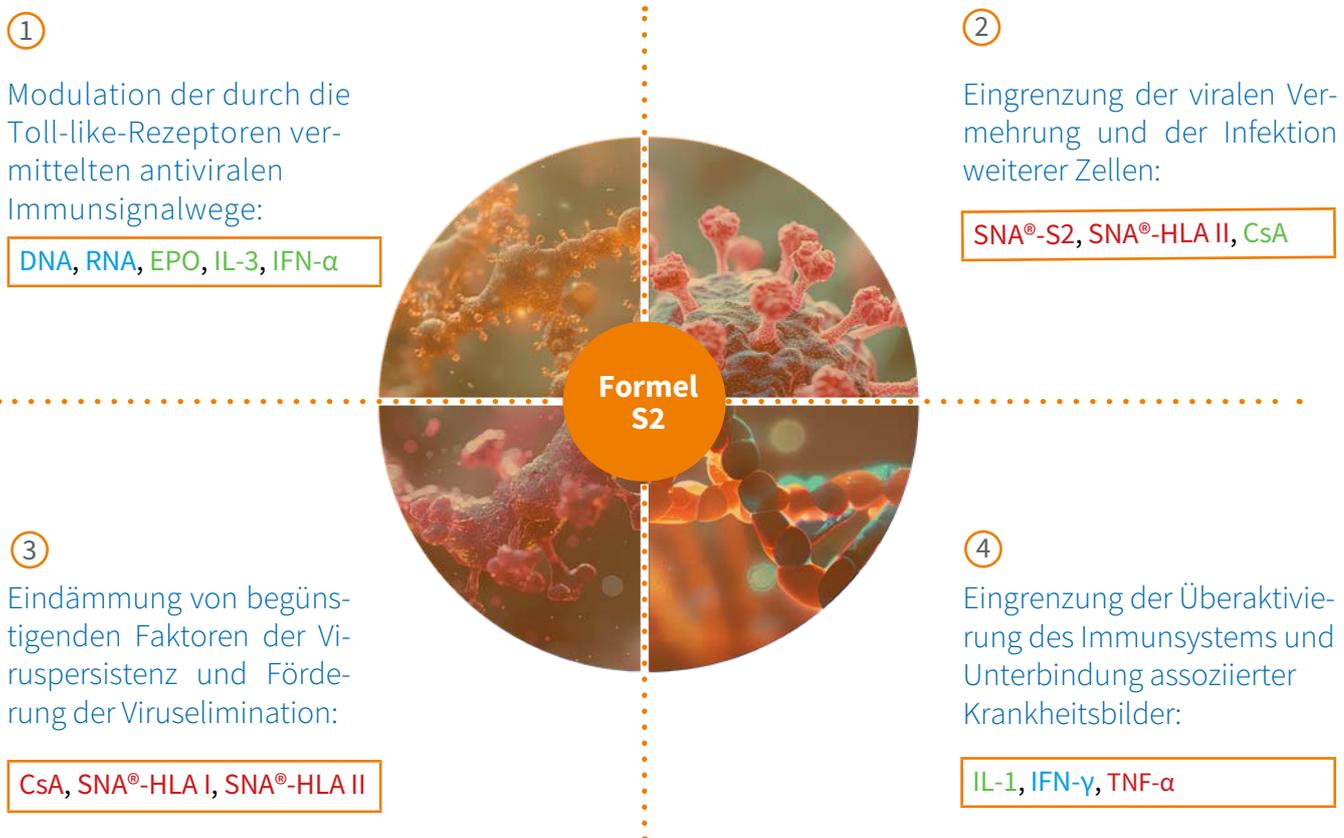
Das Ironische an HERVs liegt allerdings in der Tatsache, dass es keine aussagekräftige bzw. fundierte Laborparameter gibt, um ihre Reaktivierung zuverlässig nachzuweisen¹. Auch stellt sich die Frage, ob es möglich ist, Retroviren aus dem Genom zu entfernen, ohne dem Organismus zu schaden.

Andere mögliche Ansätze werden in meinem Praxisalltag seit einigen Jahren verfolgt und zum Teil vielversprechend umgesetzt.

Auf diagnostischer Ebene bieten die Immunmonitoring-Tools in der Mikroimmuntherapie, welche die Lymphozytentypisierung, das Serumproteinprofil, die Erregerserologie, die Antikörperdiagnostik und die Bestimmung der HLA-Klasse 1 und 2 beinhalten, eine wertvolle Unterstützung bei komplexen Erkrankungen. Durch diese Tools können die momentane Immunleistung bzw. die Belastung durch Erreger sowie die Tendenz zu entzündlichen/autoimmunen oder onkologischen

Prozessen überprüft werden. Darauf aufbauend können therapeutische Schritte eingeleitet werden, um das Immunsystem – u.a. durch die Präparate der Mikroimmuntherapie – gezielt zu regulieren und möglichen Triggerfaktoren sowie Folgen der Reaktivierung von HERVs entgegenzuwirken.

Da HERVs von antiken Retroviren abstammen und strukturelle Merkmale mit diesen teilen, begann ich vor mehreren Jahren austherapierte, immunsupprimierte Patienten mit Autoimmunerkrankungen, Neoplasien und anderen therapieresistenten Krankheiten und ähnlichen Beschwerdebildern (u.a. auch Long/Post-COVID, infektiös bedingtes ME/CFS, Post-VAC) mit der Mikroimmuntherapie-Formel S2 (manchmal auch im Wechsel mit der Formel S1) begleitend zu behandeln. Dieses Mittel, das zur Immunregulierung bei retroviralen Infektionen wie HIV sowie assoziierten opportunistischen Infektionen bzw. Krankheitsbildern konzipiert wurde, verfolgt eine Wirkung mit multiplen Zielsetzungen (Abb. 7).



*Herunterregulation Aufrechterhaltung Hochregulation
 der biologischen Aktivität im Organismus*

Abb. 7: Immunregulatorische Ziele der Formel S2

Link zur vollständigen Beschreibung des Wirkmodells der Formel S2



Zusätzlich zur Mikroimmuntherapie wurden auch epigenetisch einwirkende Strategien wie Ernährung, orthomolekulare Therapie und probiotische Präparate eingesetzt. Die Ergebnisse waren in einigen Fällen überraschend gut und in anderen äußerst ernüchternd.

Die guten Ergebnisse führe ich darauf zurück, dass der Weg durchaus richtig ist, aber die Behandlung in Bezug auf die Beeinflussung der reaktivierten HERVs noch ergänzt, verbessert oder erweitert werden muss. Außerdem lässt sich leider beobachten, dass je intensiver und länger Patienten immunsupprimiert wurden, sie für eine ganzheitlich-biologische Therapie, wie immer diese auch aussehen mag, schwerer zugänglich sind, um nicht zu sagen, „verloren“ sind. Bei diesen Patienten wird deutlich, wie stark die enorm wichtige Regulations- bzw. Reaktionsfähigkeit des Immunsystems eingeschränkt oder sogar aufgehoben ist. Das Immunsystem hat sozusagen seine Intelligenz verloren.

Fazit

Humane Endogene Retroviren (HERVs), obwohl meist stillgelegte Überbleibsel alter Infektionen, spielen eine komplexe und duale Rolle in der menschlichen Biologie. Sie wurden im Laufe der Evolution endogenisiert und sind für wichtige physiologische Funktionen wie die Plazentabildung, Aufrechterhaltung der Pluripotenz von Stammzellen sowie die Immunmodulation essenziell. Gleichzeitig können HERVs bei Dysregulation – oft ausgelöst durch Infektionen mit exogenen Viren oder andere pathologische Zustände – insbesondere in Anwesenheit bestimmter HLA-Merkmale eine Rolle bei der Entstehung oder Verschlimmerung von Krankheiten spielen.

Deshalb sollte bei chronischen Pathologien und Therapieblockaden auch ein möglicher Einfluss von HERVs in Betracht gezogen werden. Therapieoptionen wie die Mikroimmuntherapie-Formel S2 (oder auch S1) in Kombination mit anderen Mikroimmuntherapeutika oder anderen Behandlungen sollten je nach Fall in den Therapieplan einbezogen werden, um die Behandlungserfolge zu optimieren.

ⁱ Labortechnisch kommt zurzeit nur der immunhistochemische Nachweis des transmembranen Hüllproteins von HERV-K in Formalin-fixiertem Gewebe des Menschen in Frage (und genau dieses ist meines Wissens immunogen).

Literatur

1. Podbregar N. Der „Feind“ in uns. Symbiotische Viren als Triebkräfte unserer Evolution? *Scinexx – Das Wissensmagazin*. 2010
2. Pizzioli E, Minutolo A, Balestrieri E, Matteucci C, Magiorkinis G, Horvat B. Crosstalk between human endogenous retroviruses and exogenous viruses. 2024;105427
3. Mao J, Zhang Q, Cong YS. Human endogenous retroviruses in development and disease. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021;19:5978-5986.
4. Kyriakou E, Magiorkinis G. Interplay between endogenous and exogenous human retroviruses. *Trends Microbiol*. 2023;31(9):933-946.
5. Mi S, Lee X, Li X, et al. Syncytin is a captive retroviral envelope protein involved in human placental morphogenesis. *Nature*. 2000;403(6771):785-789.
6. Sexton CE, Tillett RL, Han MV. The essential but enigmatic regulatory role of HERVH in pluripotency. *Trends Genet*. 2022;38(1):12-21.
7. Chuong EB, Elde NC, Feschotte C. Regulatory evolution of innate immunity through co-option of endogenous retroviruses. *Science*. 2016;351(6277):1083-1087.
8. Mangeney M, Renard M, Schlecht-Louf G, et al. Placental syncytins: Genetic disjunction between the fusogenic and immunosuppressive activity of retroviral envelope proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(51):20534-20539.
9. Medina J, Charvet B, Leblanc P, et al. Des séquences rétrovirales endogènes dans le génome humain peuvent jouer un rôle physiologique ou pathologique [Endogenous retroviral sequences in the human genome can play a physiological or pathological role]. *Med Sci (Paris)*. 2017;33(4):397-403.
10. Bao C, Gao Q, Xiang H, et al. Human endogenous retroviruses and exogenous viral infections. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;14:1439292.
11. Jakobsson J, Vincendeau M. SnapShot: Human endogenous retroviruses. *Cell*. 2022;185(2):400-400.e1.
12. Zhang M, Liang JQ, Zheng S. Expressional activation and functional roles of human endogenous retroviruses in cancers. *Rev Med Virol*. 2019;29(2):e2025.
13. Ansari S, Gupta N, Verma R, et al. Antiviral activity of the human endogenous retrovirus-R envelope protein against SARS-CoV-2. *EMBO Rep*. 2023;24(7):e55900.
14. Schilling F. Molekularbiologische Kernschmelze. 2024.
15. Petrone V, Fanelli M, Giudice M, et al. Expression profile of HERVs and inflammatory mediators detected in nasal mucosa as a predictive biomarker of COVID-19 severity. *Front Microbiol*. 2023;14:1155624.
16. Simula ER, Manca MA, Noli M, et al. Increased Presence of Antibodies against Type I Interferons and Human Endogenous Retrovirus W in Intensive Care Unit COVID-19 Patients. *Microbiol Spectr*. 2022;10(4):e0128022.
17. Giménez-Orenga K, Pierquin J, Brunel J, et al. HERV-W ENV antigenemia and correlation of increased anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin levels with post-COVID-19 symptoms. *Front Immunol*. 2022;13:1020064.
18. Brütting C, Emmer A, Kornhuber ME, Staeger MS. Cooccurrences of Putative Endogenous Retrovirus-Associated Diseases. *Biomed Res Int*. 2017;2017:7973165.
19. Posso-Osorio I, Tobón GJ, Cañas CA. Human endogenous retroviruses (HERV) and non-HERV viruses incorporated into the human genome and their role in the development of autoimmune diseases. *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100137.
20. Viret C, Bynoe MS. Human Endogenous Retroviruses Expression in Autoimmunity. *Yale J Biol Med*. 2024;97(4):521-528.
21. Christensen T. Association of human endogenous retroviruses with multiple sclerosis and possible interactions with herpes viruses. *Rev Med Virol*. 2005;15(3):179-211.
22. Gröger V, Emmer A, Staeger MS, Cynis H. Endogenous Retroviruses in Nervous System Disorders. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(1):70.
23. DocCheckNews. MS-Genese: Eine steile Hypothese. 2018.
24. Gonzalez-Cao M, Iduma P, Karachaliou N, Santarpia M, Blanco J, Rosell R. Human endogenous retroviruses and cancer. *Cancer Biol Med*. 2016;13(4):483-488.
25. Stricker E, Peckham-Gregory EC, Scheurer ME. HERVs and Cancer - A Comprehensive Review of the Relationship of Human Endogenous Retroviruses and Human Cancers. *Biomedicines*. 2023;11(3):936.
26. Kitsou K, Lagiou P, Magiorkinis G. Human endogenous retroviruses in cancer: Oncogenesis mechanisms and clinical implications. *J Med Virol*. 2023;95(1):e28350.

Möchten Sie sich in Mikroimmuntherapie ausbilden?

Wir begleiten Sie auf dem Weg zum zertifizierten
Anwender der Mikroimmuntherapie!

Hier können Sie Ihr bevorzugtes Ausbildungspaket auswählen:



MeGeMIT - Medizinische Gesellschaft für Mikroimmuntherapie

E-Mail: info@megemit.org

Weitere Informationen über die Mikroimmuntherapie
und ihre Anwendungsgebiete

www.megemit.org

www.mikroimmuntherapie.com

 @ mikro.immuntherapie

 @ Mikroimmuntherapie

 @ MeGeMIT