

the great story

- Vitamin D binding Albumin → GcMAF
- Leber aktiviert ins 25OH-D3
- Niere aktiviert ins aktive 1,25OH-D3
- Vitamin D Rezeptor VDR = nukleärer Transkriptions-Rezeptor
- aktiviert Immunsystem, Krebs, Infekte, Autoimmun-KH, Psyche

Begriffs-Bestimmung

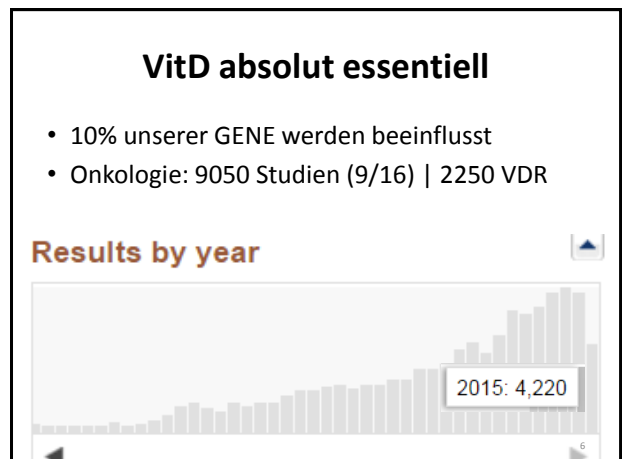
- VitD3 = Cholecalciferol **VitD3**
– oxidiert aus Dehydro-Cholesterol
- 25OH-VitD3 **25D**
– unser Messwert / Messergebnis VitD3-Messung
- 1,25OH-VitD3 **1,25D | aD3**
– Calcitriol, aktiver Metabolit
- ® bedeutet Studie s. VitD3-Seite von Retzek
– www.homeopathy.at/vitamin-d

Begriffs-Bestimmung

- DBP Vitamin D bindendes Protein
- GcMAF modifiziertes DBP
- VDR nukleärer VitD Rezeptor
- aVDR aktivierter VitD Rezeptor
- bVDR blockierter VitD Rezeptor
- Cathezillin körpereigenes Bakterizid
- CYP Cytochrome-Oxidase
- TLR TOLL-LIKE-Rezeptor

Begriffs-Bestimmungen

- immun-aktivierende Zytokine
– IL2, INF-γ, TNF-α
- immun-supprimierende Zytokine
– TGF-β, IL10, CTL4-A
- CCL5 = RANTES
- CTLA4
– TREGs und TH17 und MAF gebildetes **Checkpoint-Protein**



Mangel: KH-Spektrum

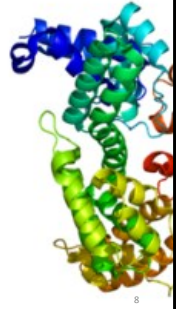
KEINE KH die nicht durch VitD Mangel negativ beeinflusst wird

- PSYCHE !!!!
- Neurologie, Neurodegeneration, Autism
- **Autoimmun-KH**,
- Immun-Abwehr, Influenza,
- Krebs: Prophylaxe, Therapie
- **DM**, Adipositas, metabol. Syndrom
- "Grosse Regenerations-Hormon"



DBP – "Bluttransporter"

- gehört zu **ALBUMIN**en
- 30-50x mehr als 1,25 OH D3
 - → Puffer
 - nur 1% des Vitamin D ist dadurch frei
- durch **NAGALASE** wird GcMAF entfernt, Tu schütten Nagalase aus und entledigen sich so der MAF1
- Chondroitin-Sulfat als eigentlicher GcMAF-Vermittler ??
- KnockOut Mäuse ohne DBP haben keinerlei Nachteile !!!



VDR intrazellulär - nukleär

- nukleärer Steroid-Rezeptor, wie Estrogen, Progesteron, Cortisol,
- transkribiert **TAUSENDE Gene** –
 - v.a. für antimikrobielle Peptide
 - TLR2 **TOLL-like-Rezeptor 2** → erkennt Bakterien
 - Aktivierung TLR2 → Antikrebs-Aktivität über DC
- hauptverantwortlich für "**INNATE IMMUNITY**"
- Mutation: Krebs + Immunschwäche (+ Rachitis)

VitD in Onkologie

- 30 vs. 17ng/ml **doppelte ÜL-Chance MamCarc**
 - *Anticancer Research March 2014; 34(3); 1163-1166*
- Verbesserung RI und Prognose **auch bei fam. Disposition**
 - *BMJ2014;348:g3656*
- Verbesserte VitD3 Spiegel vermindert overall Mortalität: - 8% pro 20ng/ml
 - *Ageing Res Rev. 2013 Mar;12(2):708-18*
- generelle Minderung Krebs RI bis 50% bei optimalen Werten, deutl RüFall/Prognose als Prävention
- **67.000 Frauen** prospektiv **50.000 IE/Wo** über 10 Jahre – **minus 45% Brustkrebs**
 - *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011 Jan;20(1):187-98*

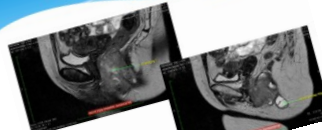
IGMEDT April 2016

- Ralf Herwig
- **Immuno D® intraläsional**

Vitamin D-Gc protein-derived macrophage-activating factor

a. Prof., Priv.-Doz., Dr. R. Herwig

Pat. D.O. Analkarzinom



GcMAF – geheime "Wundermittel"

- stimuliert den **MAF1** – Phänotyp
 - **KREBSHEMMEND** → IL12, TNF-a, IFN-γ
- **MAF2** = intratumoral verklavte Zelle
 - IL1β, IL10, TGF-β → **Suppression NK-Zellen**

* Serum- GcMAF entsteht aus Vitamin-D-Binding Protein (DBP), durch Abspaltung zweier Zuckerreste (Galaktose und Sialinsäure)

GcMAF – Alternativen

- **BRAVO-Joghurt** → Kulturen die Galaktosidase und NAC-ase produzieren (DBP→GcMAF)
 - Kit für 13l Joghurt ... 400,-
- ev. Chondroitinsulfat? → keine Studien
- Colostrum? → kaum überzeugende Studien

weitere interessante Info-Quellen

- **Jeff Bowles – NEXUS-Magazin**
 - gute u interessante historische Zusammenfassung
 - http://taked3.com/wp-content/uploads/2013/11/NEXUS.Bowles.VitD_draft2_.pdf
- **Mercola.com**
 - seit Jahren ausführliche Zusammenfassung aktueller Forschungsergebnisse

25D Messungen Winter 2009/10

ca 60 Patienten Okt-April, alle < 30ng/ml

Monat	Wertebereich	mean ng/ml
Okt	15-25	20
Nov	10-20	15
Dez	7-18	13
Jän	7-10	10
Feb	5-15	9
März	3.5-20	10
April	5-20	14

Auffüllen / Substitution nach Dr. Retzekl

- 5000 IE / d viele Wochen für opt. Level [50ng/ml]
 - brachiale Substitution bei entsprechender Indikation
- **Substitutions-Formel**

$$(\text{Ziel} - \text{Ist}) * 10.000 = \text{Defizit [ng/ml]}$$

auffüllen in 50.000 / Tag
 zB: (50–15=35) * 10.000 = 350.000 Defizit = 7 x 50.000

ev. Gewichtskorrigieren: 120kg → * Faktor 12/7

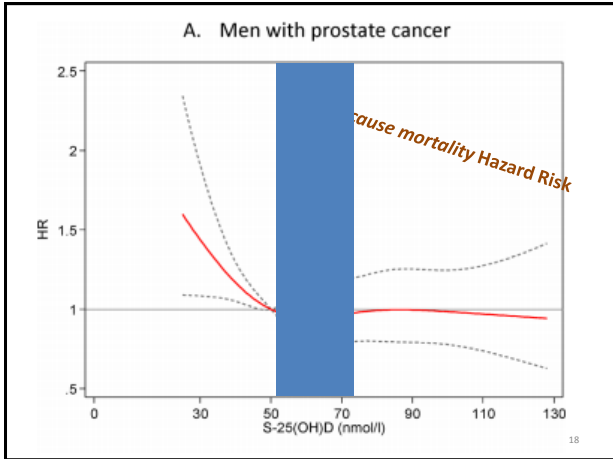
danach die tägl oder wöchl Subst – 70IE / kg KG pd = 5000/d

Optimale Ziel-Dosis

[PloS One](#). 2016 Mar 17;11(3):e0151441. | Long Term Association between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Mortality in a Cohort of 4379 Men.

.... in Randbereich sind die "Confidence-Intervals" breit (d.h. wenig Confidence)

Mathematische Spielerein
there was an inverse association between baseline s-25(OH)D concentration and total mortality both in men with and without prostate cancer. Further adjustment for BMI, smoking, physical activity and education attenuated the associations moderately, and the association remained significant in men with prostate cancer only.



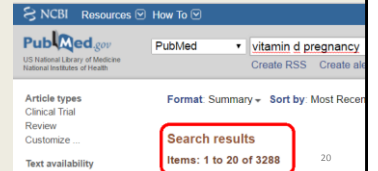
NW? CAVE: Nephrocalcinose

- Bolus von 300.000 IE ist sicher®
- Calcifizierungen nur **bei Subst mit 1,25D**®
- Calcifizierungen nur bei **ANTIACIDA + D3**®
- **FALL AKH Wels:** Kind mit Nephrocalcinose durch tägliche Subst mit 1 Pipette D3 (=25 Tropfen = 50.000 IE/d für EW)®
- 10 Jahre lang > 70ng/ml verdoppelt RI PaCa®
- Pubmed BADEMEISTER Lignano: 25D > 250ng/ml mit Nephrocalcinose

19

VitD und Schwangerschaft

- 2011: 400/2000/4000 IE/d Substitution
 - 400 zuwenig, 2000 u 4000 ausreichend, höchste 1-25-D3 immer in 4000er Gruppe
 - keinerlei negativer Effekt
 - **4000 IE/d eine korrekte Dosierung**
- Studien zuhauß

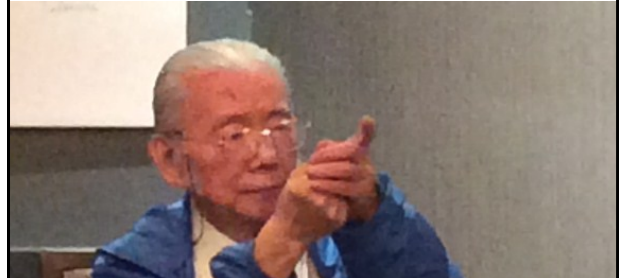


Vitamin D - Stand 2016

- **60ng/ml** 25D als Zieldosis (J-förmige Kurve)
- Applikations-Modus egal, zB wöchentlich oder monatlich
- promptes Auffüllen in 10d problemlos nach Formel
- **Tages-Dosis 70IE/kg = 5000 IE**
- optimale Wirkung bei Krebs (-45%), Autoimmun-KH, Infektophylaxe, Psyche, Schwangerschaft, ...

21

if you want to go to heaven then just take it



Dr. Yoshiaki Omura, April 2016

gut gegen Krebs und Autoimmun-KH???

Widersprüche die geklärt werden wollen

dazu müssen wir das Immunsystem und den Beitrag von VitD untersuchen

23

1,25D3 potent suppressor of γ -INF mediated MAF activation

been demonstrated that $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ can act as an important immunomodulator. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ has been shown to decrease the production of the T cell derived cytokine interferon γ (IFN- γ) in human T cells. **alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 is a potent suppressor of interferon gamma-mediated macrophage activation.** Helming L, Bose J, Ehrchen J, Schiebe S, Frhm T, Geffers R, Probst-Keppler M, Balling R, Lengeling A, et al. *Blood*. 2005 Dec 15;106(13):4351-8. Epub 2005 Aug 23. **1,25D3** suppresses the activation of mature DCs in lymphoid tissues. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in vivo suppresses experimental systemic lupus erythematosus. **1,25D3** further suppresses the activation of mature DCs in lymphoid tissues. **1,25D3** suppresses the activation of mature DCs in lymphoid tissues. **1,25D3** suppresses the activation of mature DCs in lymphoid tissues.



24

Ausmass !!!!

MAF + Listerien (3h)
+ γ -INF
+ γ -INF + VitD3

danach CFU Listerien

1 α ,25(OH)₂D₃ specifically inhibits the listericidal activity of IFN- γ -stimulated macrophages by suppression of oxidative burst

Blood, 2005 Dec; 15: 106(13): 4351-9. Epub 2005 Aug 23.
1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 is a potent suppressor of interferon gamma-mediated macrophage activation.
Hamasaki T, Rose J, Ehrenborg J, Schelle S, Palmer T, Collins B, Probst-Koppe M, Baliva B, Levedez A

d.h. Makrophagen durch aD3 völlig in ihrer Zytokin-Antwort blockiert

1 α ,25(OH)₂D₃ specifically inhibits the listericidal activity of IFN- γ -stimulated macrophages by suppression of oxidative burst

Stimulation of macrophages with IFN- γ and 1 α ,25(OH)₂D₃ leads to a suppression of several important IFN- γ target genes

Immunsystem Übersicht

- **Angeborenes** Immunsystem (AIS)
 - Makrophagen , Granulozyten, lytische Faktoren, bakterizide & Antivirale Faktoren
 - reagiert auf zB LPS
- **erworbene** Immunsystem (EIS)
 - T-Zellen, B-Zellen, NK-Zellen
 - spezifisch - ANTIGEN-getriggert werden
- Stimulierende, modifizierende, hemmende Zytokine: TGF- β + IL10 (→ Rantes!)

Angeborenes Immunsystem = AIS

- **TOLL LIKE REZEPTORS (TLR)** sensieren invasive Antigene (zB Mycobakterium) und aktivieren **Makrophagen**. Diese bilden LOKAL (nicht in der Niere) vermehrt **1,25D**
- **1,25D** → **aVDR** → **Catheldizin** (körpereigenes Bakterizid)
- **schneller** (Minuten) evolutionsbiolog. konservative Mechanismus (Fruchtfliege)

durch **VDR-Antagonist** wird Catheldizin um 80% supprimiert

VitD Metabolismus

<http://autoimmun.net/2009/09/vitamin-d-mangel-etwas-anders-erklart/>

Störung des TLR-Systems im AIS

- **Infektion** der MAKROPHAGEN → Hauptträger der innate immunity
 - Mycobakt, Chlamyd, Borrelien, EBV, CMV, Listerien, "Stealth Keime"
- **blockieren VDR** (EBNA-3, Capnide) → keine Infektionskontrolle über Catheldizin möglich
 - TH1 Zytokine: INF- γ , TNF- α , IL2
 - INF- γ stimuliert 25D → 1,25D **Konversion um 30fache** und hemmt 1,25 Abbau !!! In **Autoimmun-Erkrankten 1,25 deutl erhöht**

Science, 2006 Mar 24; 311(5768): 1770-3. Epub 2006 Feb 23 | Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response

INF- γ blockiert mit 1,25D Respiratory Burst

EBV knockt VDR aus (AIS)

- **homöopathisch:** Thuja, Cistus, Dulcamara, Carcinosinum, Ceanotus, Conium, EBV/CMV Nosode auf Lymphdiaral oder Lymphomyosot aufgeschwungen
- **orthomolekular:** Vitamin C 7.5 1-2 / Woche (40 x), DETOX, Schwermetalle (Amalgam!)
- **Zahnherde (RANTES = CCL5)**
- **Bi(G)Med Glady:** Virusreg x EBV-Reg, CMV-Reg
- **EMF !!!!!**

Crit Med Life Sci, 2010 Dec;67(24):4249-56. doi: 10.1007/s00018-010-0441-8. Epub ahead of print.
Epstein-Barr virus encoded EBNA-3 binds to vitamin D genes.
 Vishwanandra SP¹, Helman UJ, Kempkes B, Drexler SD, Potermann S, Scully D

31

TB knockt VDR aus (AIS)

- Antibiose
- Heidelberger Kräuter 3 x 1 Messerspitze/d
- Tuberkulinum C30 oder C200 – 3 x / Woche für 6 Wochen (Testen!)
 – Tub-av, Tub-bov, Tub-koch, Bazillinum, Sulf-iod,
- Pariboy mit Lugolscher Lösung, Bicarb + GSH

Int J Circumpolar Health, 2015 Aug 19;74:28952. doi: 10.3402/ijch.v74.28952. eCollection 2015.
Vitamin D, serum 25(OH)D, LL-37 and polymorphisms in a Canadian First Nation population with endemic tuberculosis.
 Larcombe L^{1,2,3}, Mookhegode N^{1,4}, Slater J⁵, Silvisky C², Dantouze J⁶, Singer J², Whaley C², Demeschezi L⁶, Matyas S¹, Dexter K¹, Turner Brannen E¹, Ramsey C^{1,4}, Nickerson P^{1,4}, Orr P^{1,2,4}.

32

CMV reduziert VDR auf 12%

- CYP27B1 steigt um 970% (lokale D3-Aktivierung)
 – 25OH-VitD → 1,25
- CYP24A1 sinkt auf 3% (lokaler aD3-Abbau)
 – → 25D3 / 1,25D > 1,3 (n. Marshall VDR-Blockade)

J Steroid Biochem Mol Biol, 2016 Aug 9. pii: S0966-0760(16)30217-5. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.08.002. [Epub ahead of print]
Human cytomegalovirus infection downregulates vitamin-D receptor in mammalian cells.
 Roeder FJ¹, Groschel C², Kastner MT¹, Kosulin K³, Laengle J⁴, Zadnikar B⁵, Marculescu B⁵, Schneider J¹, Lion L⁶, Bergmann H⁴, Käbly E², Steinhilber F⁷

33

Aspergillus fumigatus knockt VDR aus

- Nigersan x Citrokehl, Latensin
- Aspergillus C30 3 x pro Woche
- Basen-Pulver
- SCHWERMETALLE !!!!!

Am J Respir Crit Care Med, 2012 Nov 15;186(10):999-1007. doi: 10.1164/rccm.201203-0478OC. Epub 2012 Aug 16.
The effect of Aspergillus fumigatus infection on vitamin D receptor expression in cystic fibrosis.
 Coughlan CA¹, Chotirmall SH, Renwick J, Hassan T, Low TB, Bergsson G, Eshwika A, Bennett K, Dunne K, Greene CM, Gunaratnam G, Kavara K, Logan PM, Murphy P, Reeves EP, McEvoy NG

34

chronische Borreliose? Schon mal gehabt in der Praxis?

- BCA → Diagnostik (1800,- inkl. Coinfektionen)
- Detox !!!!! Elektromog !!!!!
- **Lee Cowden-Protokoll nach RAC-Test**
 – mit biologischen AB: 12.5 Tage – 1.5d %
 - Karde + Zistrose
 - Andographis + Japanic Knotwood (= Resveratrol)
- **Ganzkörper-Hyperthermie** (ca 70% Beschwerdereduktion mit ca 5 Behandlungen)
- **Herxheimer:** Dronabinol 1 Tropfen/d, Lemon-Smoothie, Einlauf,

35



36

ja gibt's denn das wirklich – intrazelluläre Keime in den Immunzellen usw ?

Human Microbiom Project NIH

- 10% Körperzellen
- 90% Bakterien, Viren, Pilze
- 25.000 humane Gene
- 10.000.000 Bakterien- und Pilz-Gene
- 0.25% eigene
- **99.75% fremde Gene**

37

HIV / HCV DNS Insertion durch VitD gehemmt

- nur in optimaler Dosis von $\geq 30\text{ng/ml}$

PLoS, 2016 Apr 24;30(7):1069-74. doi: 10.1097/QAD.0000000000001007.

Optimal vitamin D plasma levels are associated with lower bacterial DNA translocation in HIV/hepatitis c virus coinfectd patients.

Garcia-Alvarez M¹, Berenguer J, Jimenez-Sousa MA, Viquez-Morón S, Carrero A, Gutiérrez-Rivas M, Aklonis-Echevarria T, López JC, Garcia-Roncano P, Resino S.

38

kann ich bVDR wieder induzieren?

Folgende KH sind eigentlich VDR-Mangel-Syndrome durch chron. persist. Infektionen

- systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, scleroderma, sarcoidosis, Sjogren's syndrome, autoimmune thyroid disease, psoriasis, ankylosing spondylitis, Reiter's syndrome, type I and II diabetes mellitus, and uveitis

39

Olmesartan + Antibiotika eliminert Autoimmun-KH durch "Normalisierung" des supprimierten VDR (Marshall-Protokoll)

Reversing bacteria-induced vitamin D receptor dysfunction is key to autoimmune disease.

Waterhouse JC¹, Perez TH, Albert PJ.

Author information

Abstract

Vitamin D research is discussed in light of the hypothesis that the lower average levels of vitamin D frequently observed in autoimmune disease are not a sign of deficiency. Instead, it is proposed that the lower levels result from chronic infection with intracellular bacteria that dysregulate vitamin D metabolism by causing vitamin D receptor (VDR) dysfunction within phagocytes. The VDR dysfunction causes a decline in innate immune function that causes susceptibility to additional infections that contribute to disease progression. Evidence has been accumulating that indicates that **a number of autoimmune diseases can be reversed by gradually restoring VDR function with the VDR agonist olmesartan and subinhibitory dosages of certain bacteriostatic antibiotics.** Diseases showing favorable responses to treatment so far include systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, scleroderma, sarcoidosis, Sjogren's syndrome, autoimmune thyroid disease, psoriasis, ankylosing spondylitis, Reiter's syndrome, type I and II diabetes mellitus, and uveitis. **Disease reversal using this approach requires limitation of vitamin D in order to avoid contributing to dysfunction of nuclear receptors and subsequent negative consequences for immune and endocrine function.** Immunopathological reactions accompanying bacterial cell death **require a gradual elimination of pathogens** over several years. Practical and theoretical implications are discussed, along with the compatibility of this model with current research.

40

EMF killt VDR !!!! 90% Reduktion der KH-Symptome durch eine EMF-Kappe

Immunol Res, 2016 Jul 13. [Epub ahead of print]

Electrosmog and autoimmune disease.

Marshall TG¹, Heil T².

Author information

Abstract

Studies in mice have shown that environmental electromagnetic waves tend to suppress similar to NSAIDs, yet the nature of any Electrosmog effects upon humans remains human Vitamin-D receptor (VDR) and its ligand, 1,25-dihydroxyvitamin-D (1,25-D), and autoimmune diseases. We have shown how olmesartan, a drug marketed for an agonist for the VDR, and that it seems to reverse disease activity resulting from VDR dysfunction. We here report that structural **instability of the activated VDR becomes apparent when observing hydrogen bond behavior with molecular dynamics, revealing that the VDR pathway exhibits a susceptibility to Electrosmog.** Further, we note that characteristic modes of instability lie in the microwave frequency range, which is currently populated by **cellphone and WiFi communication signals,** and that the susceptibility is ligand dependent. A case series of 64 patient-reported outcomes subsequent to use of a **silver-threaded cap designed to protect the brain and brain stem from microwave Electrosmog resulted in 90% reporting "definite" or "strong" changes in their disease symptoms.** This is much higher than the **3-5% rate reported for electromagnetic hypersensitivity** in a healthy population and suggests that effective control of environmental Electrosmog immunomodulation may soon become necessary for successful therapy of autoimmune



41

Immunsystem - Übersicht

- **Angeborenes Immunsystem (AIS)**
 - Makrophagen , Granulozyten, lytische Faktoren, bakterizide & Antivirale Faktoren
 - reagiert auf zB LPS
- **erworbene Immunsystem (EIS)**
 - T-Zellen, B-Zellen, NK-Zellen
 - spezifisch - ANTIGEN-getriggert werden
- Stimulierende, modifizierende, hemmende Zytokine: TGF- β + IL10 (→ Rantes!)

42

erworb.IS: TH1 / TH2 / TH17 / TRegs

- **TH1** *INF-γ, IL2, TNF-α* ... Zell medierte Abwehr
– → **IgG** "Fieber"
- **TH2** *IL4/5/10* humoral medierte Abwehr
– → **IgG4** oder **IgE**
– hemmen über TGF-β u IL10 die TH1-Zellen, aktivieren **Eosinophile** → "Allergie"
- **TH17** bilden *IL17 / IL10 / CTLA4*
– Granulozyten-Aktivator
- **TREGs** *IL10, TGF-β, CTLA4*
– Bremse des Immunsystems, "KruX d Onkologie"

43

Autoimmun-KH – sowohl TH1/2

TH1 dominant conditions:	TH2 dominant conditions:
Type I diabetes	Lupus
Multiple sclerosis	Allergic Dermatitis
Hashimoto's Thyroiditis	Scleroderma
Grave's Disease	Atopic Eczema
Crohn's Disease	Sinusitis
Psoriasis	Inflammatory Bowel Disease
Sjoren's Syndrome	Asthma
Celiac Disease	Allergies
Lichen Planus	Cancer
Rheumatoid Arthritis	Ulcerative Colitis
Chronic viral infections	Multiple chemical sensitivity

44

TREGs: regulatorische T-Zellen

- CD25 + FOXP3 + Zellen
- produzieren: *IL10, TGF-β, CTLA4,*
- "Meisterzellen der Immunsuppression"
- zuviele: **KREBS**
- zuwenige: **AUTO-IMMUN-KH**

45

Vitamin D und TREGs

- **VitD3** stabilisiert und **fördert** TREGs:
– deswegen Hilfreich bei newonset DM1 und anderen AutoimmunKH

Pharmacol Therol. 2016 Jun 14;171(1):24. doi: 10.1016/j.phther.2016.06.006. Epub 2016 Aug 12.
Low-dose oral cholecalciferol is associated with higher numbers of Helios(+) and total Tregs than oral calcitriol in renal allograft recipients: an observational study.

Clin Immunol. 2015 Dec;161(2):217-24. doi: 10.1016/j.clim.2015.08.002. Epub 2015 Aug 12.
Cholecalciferol supplementation improves suppressive capacity of regulatory T-cells in young patients with new-onset type 1 diabetes mellitus - A randomized clinical trial.

46

1,25D3 induziert u stimuliert TREGs

- **1,25D induziert TREGs und IL10 über TLR9**
- TLR9 kann gut zum Monitorisieren des TREG-Status (für Vaccination u Cancer-Th) verwendet werden

J Clin Invest. 2009 Feb;119(2):387-98. doi: 10.1172/JCI32354. Epub 2009 Jan 12.
Ligation of TLR9 induced on human IL-10-secreting Tregs by 1α,25-dihydroxyvitamin D3 abrogates regulatory function.

Ulryk Z¹, Xystrakis E, Richards DF, McDonald J, Sattar Z, Cousins DJ, Corrigan CJ, Hickman E, Brown Z, Hawrylowicz CM

antiinflammatory cytokine IL-10 induced following stimulation of blood and tissue CD3+ T cells in the presence of 1α,25-dihydroxyvitamin D3 (1α,25Vid3), the active form of Vitamin D, with or without the glucocorticoid dexamethasone. By contrast, TLR9 was not highly expressed by naturally occurring CD4+CD25+ Treg or by Th1 and Th2 effector cells. Induction of TLR9, but not other TLRs, was IL-10 dependent and primarily regulated by 1α,25Vid3 in vitro. Furthermore, ingestion of calcitriol (1α,25Vid3) by human volunteers led to an increase of both IL-10 and TLR9 expression by CD3+CD4+ T cells analyzed directly ex vivo. Stimulation of 1α,25Vid3-induced IL-10-secreting Treg with TLR9 agonists, CpG oligonucleotides, resulted in decreased IL-10 and IFN-γ synthesis and a concurrent loss of regulatory function, but, unexpectedly, increased IL-4 synthesis. We therefore suggest that TLR9 could be used to monitor and potentially modulate the function of 1α,25Vid3-induced IL-10-secreting Treg in vivo, and that this has implications in cancer therapy and vaccine design.

47

erschreckend für Tu-Therapie

J Neuroimmunol. 2015 Sep 15;286:48-58. doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.06.015. Epub 2015 Jul 4.
Vitamin D and estrogen synergy in Vdr-expressing CD4(+) T cells is essential to induce Helios(+)FoxP3(+) T cells and prevent autoimmune demyelinating disease.

Spanier JA¹, Nashold EE², Mayne CG³, Nelson CD⁴, Hayes CE⁵.

responsiveness. The E2 also increased CD4(+)Helios(+)FoxP3(+) T regulatory (Treg) cells in a Vdr-dependent manner. Thus, CD4(+) T cells have a cooperative amplification loop involving E2 and calcitriol that promotes CD4(+)Helios(+)FoxP3(+) Treg cell development and is disrupted when the D3 pathway is impaired. The global decline in population D3 status may be undermining a similar cooperative E2-D3 interaction controlling Treg cell differentiation in women, causing a breakdown in T cell self tolerance and a rise in MS incidence.

D3 und 1,25D zusammen mit E2 induzieren TREGS (→ IL10, TGF-β)

48

Patientin FMS, CFS, seit 2010 AU
Diagnose T/B-Cell-Erschöpfung
 NK tw supprimiert
 TREGS↑ → **incip. Krebs**

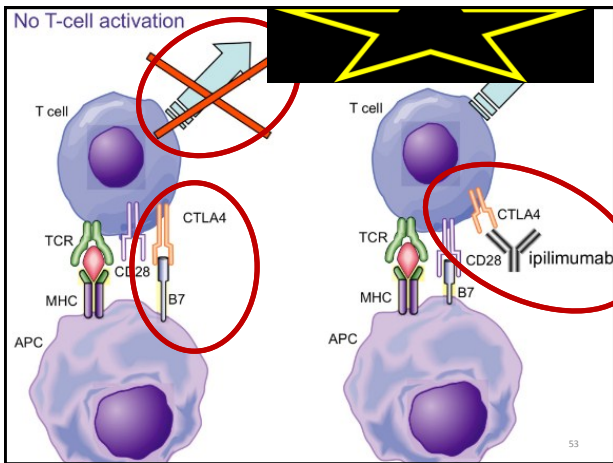
wie hemme ich TREGs

- metronomische Chemotherapie
 - Endoxan 25mg oral pd
- **Astragalus – Extrakt**
 - gleichzeitig Telomer-Verlängerung
 - Antitumor
 - Anti-Aging-Effekt

Jim Green – TA65 Astragalus-Extrakt

Immunsystem - Übersicht

- **Angeborenes** Immunsystem (AIS)
 - Makrophagen , Granulozyten, lytische Faktoren, bakterizide & Antivirale Faktoren
 - reagiert auf zB LPS
- **erworbene** Immunsystem (EIS)
 - T-Zellen, B-Zellen, NK-Zellen
 - spezifisch - ANTIGEN-getriggert werden
- Stimulierende, modifizierende, hemmende **Zytokine: TGF-β + IL10 (→ Rantes!)**



CTLA-4 - Immuncheckpoint

- membranständiges Protein auf TREG-Zellen und TH17-Zellen
- geht auf CTL4-A – Rezeptor → blockiert Immunsystem
- R-Antikörper: IPILIBUMAB wird als Checkpoint-Inhibitor eingesetzt

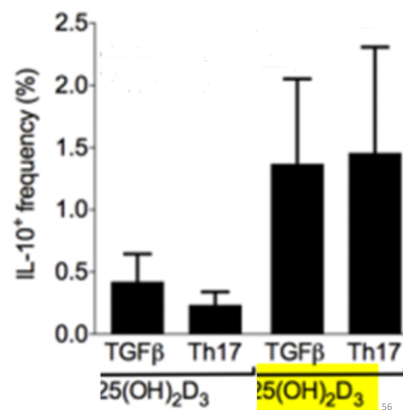
1,25D verstärkt DRASTISCH CTL4-A

TH17, CTL4-A und VitD

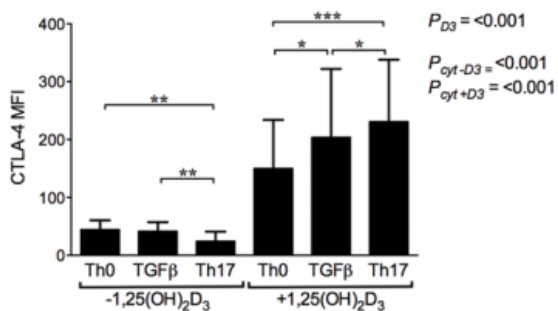
- remember: CTL4-A = Checkpoint-Protein, wirkt **maximal immunsuppressiv** (Ipilimumab blockiert dessen Wirksamkeit)
- gebildet in TH17 und TREGs
- **1,25D** verstärkt **DRASTISCH CTL4-A**
 - **chron. Stealth-Infektion erhöht 1,25 drastisch**

PLoS One. 2015 Jul 2;10(7):e0131539. doi: 10.1371/journal.pone.0131539. eCollection 2015.
Vitamin D Antagonises the Suppressive Effect of Inflammatory Cytokines on CTLA-4 Expression and its Regulatory Function.

IL 10



A CTLA-4



- aktives 1,25D wird lokal durch lokale Mechanismen IN DEN EFFEKTORZELLEN selber gebildet
- kritische Rolle in IMMUN-SUPPRESSION
- aktiviert CTL4-A und IL10 und kann damit – sogar bei Immunaktivierung durch andere Zytokine AUTOIMMUN-KH bremsen

Overall, our study has provided new insights into the regulation of CTLA-4, a critical suppressive protein whose loss of function is associated with autoimmunity. In particular we have shown that inflammatory Th17 conditions, suppress the expression and transendocytic function of CTLA-4, but demonstrate that their effect can be opposed by 1,25(OH)₂D₃. In addition, we confirmed that the ability of 1,25(OH)₂D₃ to suppress inflammatory cytokines and increase IL-10 was retained even under inflammatory conditions. Our findings therefore highlight a potential role for vitamin D as an environmental factor in the control of autoimmunity and support the exploration of its use as a therapeutic agent for established disease as well as in prophylaxis.

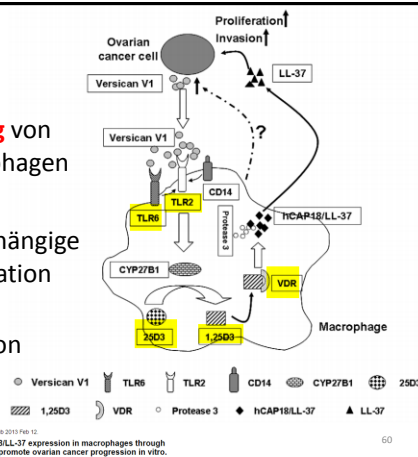
Ovarial-Carcinom

- MAF-2 aktivieren
 - massive Stimulation **WACHSTUM**
 - massive Stimulation **METASTASIERUNG**
- durch TLR → aD3 → aVDR

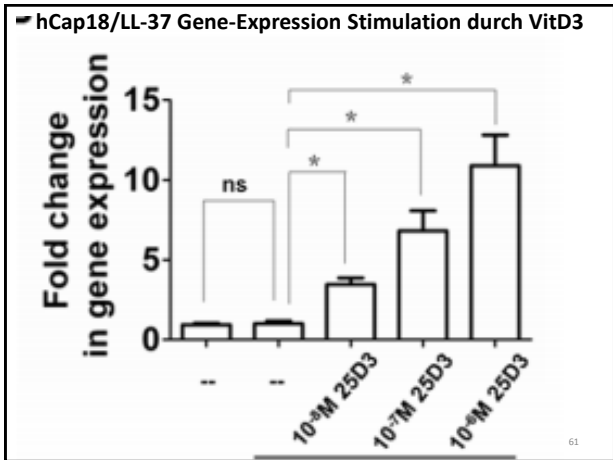
PLoS One. 2013;8(2):e56616. doi: 10.1371/journal.pone.0056616. Epub 2013 Feb 12.
Tumor-produced versican V1 enhances hCAP18/LL-37 expression in macrophages through activation of TLR2 and vitamin D3 signaling to promote ovarian cancer progression in vitro.

Co-Kultivierung von OvCa + Makrophagen

→ TLR/VitD-Abhängige massive Stimulation des Carc:
Prolif / Invasion



PLoS One. 2013;8(2):e56616. doi: 10.1371/journal.pone.0056616. Epub 2013 Feb 12.
Tumor-produced versican V1 enhances hCAP18/LL-37 expression in macrophages through activation of TLR2 and vitamin D3 signaling to promote ovarian cancer progression in vitro.



nebenbei: Propranolol und Krebs

- **Olmesartan** → induziert VDR
- **Propranolol** → blockiert Stress-Rezeptoren
 - OvarialCa MÜZ 40 Mo → 42/46 Mo mit Chemo
 - **96 Monate MÜZ mit 3 x 40mg Inderal®**
 - gilt auch für MammaCa, → www.homeopathy.at
 - einzig zugelassenes Mittel beim "Hämangiom"
- LDN → aktiviert Endorphin-System



Zusammenfassung

- chron. Stealth-Infektionen killen VDR
- dadurch pervertierte VitD-Antwort
 - Suppression des Respiratory Burst in MAF
 - übermass an 1,25D
 - Überproduktion und Abbaumangel
- 1.25D aktiviert TREGs und immunsuppressive Zytokine TGF-β, IL10, CTL4-A
- gleichzeitig chron. inflammatorischer TH1-State → Patt-Situation

Antworten?

- Infektions-Behandlung um VDR freizugeben
 - Dioxychlor
 - Phyto-Antibiotika (Karde, Zistrose, Knotwood..)
 - Virus-Reg, Bakterio-Reg
 - FIEBER-Therapie, Ganzkörper-Hyperthermie
- Astragalus (bei Krebs) um TREGs zu hemmen
- EMF reduzieren (TREGs)
- VitD-Bedarf TESTEN nach OMURA
- keinesfalls unkritisch in D3 Hochdosis-Bereich, maximal 60ng/ml bei manifesten KREBS