

Mechanismus für überschießende Entzündungsreaktionen bei COVID und Autoimmunkrankungen entdeckt

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler beobachteten während der Corona-Pandemie bei einigen Patienten eine „Hyperinflammation“, ein Überschießen des Immunsystems, das sich in heftigen Entzündungsreaktionen im Körper äußert. Ein Team unter Federführung der Universitäten und Universitätskliniken des Saarlandes und Münster hat nun in Nature Communications einen Mechanismus beschrieben, der dafür verantwortlich sein könnte. Er spielt auch bei anderen entzündlichen Erkrankungen eine Rolle.

Das menschliche Immunsystem ist ein Wunderwerk aus unzähligen aufs Feinste abgestimmter Bestandteile, die in ebenso unzähligen Vorgängen miteinander interagieren, damit wir am Ende eines merken: nichts. Wir werden im Idealfall nicht krank. Ständig laufen in unserem Körper Prozesse ab, die schadhafte Zellen beseitigen, Viren und Bakterien aufhalten, aufstöbern und abtöten. Meist läuft das unbemerkt, manchmal spüren wir es aber auch. Dann läuft die Nase, die Knie schmerzen oder eine Wunde entzündet sich. Bei immungesunden Menschen laufen solche Reaktionen aber wohlbalanciert ab. Das Fieber steigt nicht zu hoch, eine Entzündung bleibt lokal begrenzt und wird nicht zu stark, so dass sie das umliegende Gewebe nicht schädigt, sondern nur die Fremdkörper am Ort des Geschehens angeht.

Manchmal geraten solche Prozesse aber auch aus dem Gleichgewicht. Das Immunsystem schießt über, die Prozesse, die uns eigentlich schützen sollen, geraten außer Kontrolle. In der Folge schweben die Menschen, deren Immunsystem dann so reagiert, nicht selten in Lebensgefahr, es drohen schwere akute oder chronische Entzündungen von Organen oder Autoimmunerkrankungen wie Rheuma oder Multiple Sklerose.

Lorenz Thurner und seine Arbeitsgruppe im José Carreras Center für Immun- und Gentherapie der Inneren Medizin I der Universität des Saarlandes erforschen solche Prozesse schon seit Langem. Im Mittelpunkt ihres Interesses steht dabei ein Botenstoff namens Interleukin-1 sowie dessen Gegenspieler, der Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist (IL-1Ra). Wird Interleukin-1 ausgeschüttet, setzt eine Entzündungsreaktion mit Fieber ein, um körperfremde Stoffe wie Viren anzugreifen. IL-1Ra hingegen blockiert die Andockstellen für diesen Botenstoff und hemmt damit die Entzündungsreaktion, damit diese nicht überschießt.

„Gemeinsam mit Kolleginnen und Kollegen anderer Kliniken des UKS und weiterer Kliniken konnten wir in den vergangenen Jahren die Rolle von IL-1Ra genauer untersuchen“, erklärt Professor Thurner. Denn bei manchen Menschen reagiert der Körper auf IL-1Ra nicht im gewünschten Sinne: „Das Immunsystem bildet Antikörper gegen diesen Antagonisten, mit denen es ihn angreift und somit aus dem Spiel nimmt“, erläutert Professor Dr. Christoph Kessel von der Universität Münster, der solche Autoimmun- und Entzündungsprozesse an der Klinik für pädiatrische Rheumatologie und Immunologie erforscht. Dadurch stehen dem entzündungsfördernden Botenstoff Interleukin-1 buchstäblich alle Türen offen, denn er kann jetzt ungehemmt an seine Ziele andocken und Entzündungen auslösen. Die natürliche Balance zwischen Entzündungsreaktion und deren Hemmung ist gestört.

Dass dies so war, wissen die Forscherinnen und Forscher um Thurner und Kessel schon seit

Längerem. Was aber genau am Molekül IL-1Ra geschieht, war bislang unbekannt. Jetzt konnten sie mithilfe eines großen, interdisziplinären Teams diesen Mechanismus bei COVID-Patienten aus der Hochphase der Corona-Pandemie entschlüsseln und im renommierten Fachjournal Nature Communications veröffentlichen (Publikation 1, s.u.). „Wir konnten bestimmte Stellen auf IL-1Ra von schwer an COVID erkrankten Personen identifizieren, an denen eine atypische biochemische Veränderung passierte“, berichten Evi Regitz und Natalie Fadle aus der Arbeitsgruppe von Lorenz Thurner am Homburger José Carreras Center.

Diese Veränderung an IL-1Ra ist dem erlernten Immunsystem unbekannt und führt zu einem Bruch der Toleranz gegen IL-1Ra, wodurch eine Immun- und letztendlich Entzündungskaskade losgetreten wird. Damit wissen die Forscher nun genau, wo die Schwachstellen sind, die vorher nicht bekannt waren. „Wir wissen auch, dass bei diesen ehemaligen Patienten mit schwerem COVID-Verlauf die Reizschwelle für das Auftreten dieser atypischen Protein-Modifikation sehr viel niedriger liegt als bei immungesunden Personen“, ergänzt Dr. Bernhard Thurner, einer der Co-Autoren der Studie. „Was wir hingegen noch nicht wissen: Ist COVID der Treiber für eine solche Entwicklung oder war diese Reaktion schon vorher im Immunsystem der Patienten angelegt? Und warum waren die Erkrankten empfänglicher für eine solche Reaktion?“, führt Christoph Kessel aus. Eine Frage, die das inzwischen sehr eingespielte Wissenschaftler-Team vielleicht in Zukunft beantworten können wird.

Besonders hilfreich für die jetzt vorliegende Studie waren die Daten, auf deren Basis das Team seine Erkenntnisse gewinnen konnte. Diese stammen zu einem großen Teil aus dem deutschen NAPKON-Projekt, einem Verbund von zuvor dezentralisierten nationalen Forschungsaktivitäten. Das „Nationale Pandemie Kohorten Netz“, so der ausgeschriebene Name, entstand im Zuge der Corona-Pandemie 2020, um die Forschungsaktivitäten zu Covid an einer Stelle zu bündeln und die Daten daraus allen Forschungseinrichtungen zur Verfügung zu stellen. „Diese Daten sind Gold wert. Denn aus ihnen konnten wir auch ersehen, dass diese Dysbalance im Immunsystem ein vorübergehender Effekt ist. Mit der Zeit nimmt die Zahl der Antikörper gegen IL-1Ra bei den betroffenen Personen wieder ab“, sagt Lorenz Thurner und unterstreicht damit die Qualität dieser Datenbank.

Dieser Mechanismus, den das Forschungsteam nun bei Covid-Patienten genau entschlüsseln konnte, tritt auch bei anderen Krankheiten zutage. In einem parallel veröffentlichten Kurzreport in den Annals of the Rheumatic Diseases (Publikation 2, s.u.) konnten Zanir Abdi (Funktionsoberarzt Rheumatologie UKS), Lorenz Thurner und Christoph Kessel diese Hyperphosphorylierung auch bei Botenstoffen nachweisen, deren Fehlfunktion eine axiale Spondyloarthritis, eine chronische entzündlich-rheumatische Erkrankung, auslösen kann.

Damit kommt den Erkenntnissen der Wissenschaftler eine grundlegende Bedeutung weit über eine einzelne Erkrankung wie Covid hinaus zu.

Original-Publikationen:

1) Lorenz Thurner, Natalie Fadle, Bernhard Thurner, Igor Kos, Moritz Bewarder, Evi Regitz, ... , Marcin Krawczyk, Philipp Lepper, Christoph Kessel .* Autoantibodies to IL-1Ra and PGRN in severe COVID-19 are associated with inflammation-induced hyperphosphorylated antigen isoforms. Nat Commun **17**, 4768 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41467-026-73316-5>

2) Zanir Abdi, Natalie Fadle, Evi Regitz, Igor Age Kos, Onur Cetin, Klaus-Dieter Preuss, Marina Zaks, Philipp Klemm, Frank Neumann, Moritz Bewarder, Philipp B Staber, Bernhard Thurner, Christoph Kessel, Lorenz Thurner, Proinflammatory autoantibodies enhancing tumor necrosis factor and RANKL signaling in axial spondyloarthritis associate with hyperphosphorylated progranulin and osteoprotegerin, Annals of the Rheumatic Diseases, 2026, ISSN

0003-4967, <https://doi.org/10.1016/j.ard.2026.04.008>.