

Selektiv statt pauschal: Wie sich die Behandlung Interleukin-6-getriebener Krankheiten verfeinern lässt

Kieler Forschende zeigen in Nature Reviews Drug Discovery, wie sich die schädliche Seite von Interleukin-6 blockieren lässt, ohne die schützende mit abzuschalten.

Interleukin-6 ist ein widersprüchliches Molekül in der Immunologie: Es hilft der Leber, sich nach einer Verletzung zu regenerieren, es schützt vor Infektionen, aber gleichzeitig treibt es chronische Entzündungen bei Rheuma, Darmerkrankungen oder Arteriosklerose an. Bisherige Medikamente blockieren IL-6 pauschal und können diese beiden Seiten nicht trennen: Sie schützen vor der Entzündung, schalten aber auch die nützlichen Funktionen ab. Das Team von Prof. Stefan Rose-John (Biochemisches Institut, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel), Dr. Georg Wätzig (CONARIS Research Institute AG, Kiel) und Prof. Stefan Schreiber (Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, und Exzellenzcluster Precision Medicine in Chronic Inflammation) zeigt nun in einem aktuellen Übersichtsartikel in der weltweit führenden Fachzeitschrift für Medikamentenentwicklung Nature Reviews Drug Discovery, warum sich das ändern lässt.

Zwei Wege, eine Wirkung

Der Grund, warum sich diese beiden Seiten durch herkömmliche Medikamente nicht trennen lassen, liegt in der Art, wie IL-6 überhaupt wirkt. Der Botenstoff kann Zellen auf zwei unterschiedlichen Wegen erreichen. Beim ersten, der „klassischen“ Signalgebung, bindet IL-6 an einen Rezeptor, den nur wenige Zelltypen tragen, etwa Leberzellen und manche Immunzellen. Der Komplex aus IL-6 und seinem Rezeptor wird von einem zweiten Rezeptor, dem Co-Rezeptor Glykoprotein 130 (gp130), gebunden. Durch gp130 wird das Signal in die Zelle übertragen. Dieser Weg ist überwiegend schützend: Er unterstützt die Regeneration von Gewebe und die Abwehr von Infektionen. Beim zweiten Weg, der sogenannten Trans-Signalgebung, muss der IL-6 Rezeptor in löslicher Form im Blut vorliegen. Dieser lösliche IL-6 Rezeptor, der hauptsächlich durch Proteolyse entsteht, kann IL-6 binden und zusammen mit IL-6 jede Zelle im Körper erreichen, weil alle Zellen den Co-Rezeptor gp130 besitzen. Dieser Weg ist es, der bei chronischen Entzündungen wie Rheuma oder chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen die Krankheit vorantreibt. Das Problem: Die heute verfügbaren Antikörpertherapien wie die gegen den IL-6-Rezeptor gerichteten Antikörper Tocilizumab und Sarilumab unterscheiden nicht zwischen den beiden Wegen – sie blockieren automatisch beide. „Über lange Zeit galt IL-6 vor allem als Treiber von Entzündungen“, sagt Prof. Stefan Rose-John. „Erst mit unserer Entdeckung, dass der Botenstoff über zwei unterschiedliche Wege wirkt, wurde klar, dass sich seine schützenden und seine schädlichen Effekte grundsätzlich auch trennen lassen müssten.“

Der Preis der Unschärfe

Diese fehlende Unterscheidung hat einen Preis. Antikörper dieser Wirkstoffklasse haben die Behandlung von rheumatoider Arthritis und anderen Autoimmunerkrankungen zwar grundlegend verbessert. Weil sie aber auch die schützende, klassische Signalgebung mitblockieren, berichten klinische Studien wiederholt über Infektanfälligkeit, veränderte Blutfettwerte und in selteneren Fällen auch noch ernstere und lebensbedrohliche Komplikationen. Tierexperimentelle Studien

zeigen ein eindeutiges Muster: Wird nur die Trans-Signalgebung blockiert, bleibt die schützende Wirkung von IL-6 erhalten, die Erkrankung bessert sich meist genauso stark wie bei der vollständigen Blockade von IL-6, in einigen Fällen auch stärker. Beispielsweise konnten durch Hemmung der Trans-Signalgebung in einem Sepsis-Modell in einem bestimmten Dosisbereich alle Mäuse vor dem Tod durch schwere Sepsis gerettet werden, während die Vollblockade keinen Vorteil gegenüber der Scheinbehandlung (Placebo) brachte.

Selektiv statt pauschal

Genau hier setzt der im aktuellen Übersichtsartikel beschriebene Ansatz an: die gezielte Blockade allein an der Trans-Signalgebung. Der am weitesten entwickelte Wirkstoff dieser Art heißt Olamkicept und geht auf jahrelange Entwicklungsarbeit des Teams zurück. Er fängt selektiv den löslichen Rezeptorkomplex ab, der für die krankmachende Signalgebung verantwortlich ist, und lässt die schützende Signalgebung unangetastet. „Es genügt nicht, IL-6 einfach schwächer zu blockieren“, sagt Dr. Georg Wätzig. „Entscheidend war, einen molekularen Ansatzpunkt zu finden, an dem sich gezielt nur der krankmachende Signalweg unterbrechen lässt, ohne die schützende Signalgebung zu beeinträchtigen.“

In einer randomisierten klinischen Studie mit Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa sprachen 58,6 Prozent auf die Olamkicept-Therapie an, verglichen mit 34,5 Prozent unter Placebo. Nebenwirkungen, die von anderen IL-6-Therapien bekannt sind, traten dabei nicht auf.

Wie es weiter geht

Die Entwicklung geht weiter: Olamkicept soll mit einem internationalen Partner in die entscheidende klinische Phase III gebracht werden. Die Autoren sehen darin zugleich ein Modell für die Zukunft der Entzündungsmedizin. Das Prinzip, nur den krankmachenden Signalweg eines Botenstoffs auszuschalten und den schützenden zu erhalten, ließe sich grundsätzlich auch auf andere Botenstoffe übertragen. Für die Behandlung chronischer Entzündungskrankheiten könnte das langfristig bedeuten: wirksamere Therapien mit weniger Nebenwirkungen, weil sie genauer dort ansetzen, wo eine Erkrankung tatsächlich entsteht.

Originalpublikation:

Rose-John, S., Waetzig, G. H. & Schreiber, S. Refining therapeutic targeting of interleukin-6 by signalling mode selectivity. Nature Reviews Drug Discovery (2026). DOI:

<https://doi.org/10.1038/s41573-026-01536-x>