

Kölner Immunologen entdecken wichtige Mechanismen, wie das SARS-CoV-2 Spike-Protein über direkte und epigenetische Wirkungen vielfältige unspezifische Entzündungsreaktionen auslösen und vermutlich sogar Krebserkrankungen fördern kann

Die Arbeitsgruppe um den Kölner klinischen Infektiologen Prof. Dr. Jan Rybniker konnte bereits Anfang 2021 nachweisen [1], dass das Spike-Protein von SARS-CoV-2 eine grundlegende Änderung der Entzündungsreaktion in Makrophagen auslösen kann. Vor allem ein zentraler Dreh- und Angelpunkt von Entzündungsreaktionen im Körper, das sogenannte NLRP3-Inflammasom, wird laut deren wichtigen Erkenntnissen selektiv vom Spike-Protein aktiviert. Dieses NLRP3 Inflammasom ist nach einer Infektion mit SARS-CoV-2 durch das Spike-Protein langfristig voraktiviert. So wird es vor allem bei einem erneuten Kontakt mit dem Spike-Protein, wie es im Falle einer (Booster)-Impfung passiert, nachhaltig aktiviert, wie Zellexperimente der Kölner Gruppe zeigen. Durch die Re-Aktivierung mit dem Impf-Spike kann es dann laut der Autoren selektiv zu einer massiven, unspezifischen Entzündung mit der Produktion von sehr großen Mengen an proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1b im Körper der Betroffenen führen.

Dreh- und Angelpunkt schwerer Covid-19 Erkrankungen: der durch das NLRP3 Inflammasom ausgelöste Zytokinsturm.

Das bereits 2021 erkannte zentrale Element der durch das Spike-Protein ausgelösten starken Entzündungsreaktionen ist ein Inflammasom, das NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3) genannt wird.

Im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2 Infektion wurde schon früh die vom Spike-Protein ausgelöste Aktivierung dieses NLRP3 Inflammasoms als Ursache des gefürchteten Zytokinsturms bei schweren Verläufen erkannt [2]. Diese trat bei den Betroffenen typischerweise in der zweiten Erkrankungsphase auf und konnte mit Glucocorticoiden behandelt werden, wie die Kölner Immunologen in ihrer Publikation [1] bereits diskutiert haben. Auch mit den schweren Lungenerkrankungen im Rahmen des zweiten Krankheitsgipfels der (nicht mit Cortison behandelten) an SARS-CoV-2 Erkrankten wurde die S-Proteinaktivierung von NLRP3 schon früh in Zusammenhang gebracht [3].

Unspezifische Entzündungen und Autoimmunität durch Impf-Spike-Protein getriggert?

Da das Spike-Protein, das nach genetischer Impfung im Körper gebildet wird, mit dem des Originalvirus (Wuhan 1) identisch ist, können die Probleme der NLRP3 Aktivierung durch das Virus auch auf die Impffolgen übertragen werden. Auch die Kölner Gruppe hat bei ihren Versuchen ebenfalls nicht das Virus, sondern nur das gebildete Spike-Protein verwendet und folgerichtig als Schlussfolgerung auf mögliche Sicherheitsfragen hinsichtlich der Impfung hingewiesen [1].

Das durch Spike-Protein aktivierte NLRP3-Inflammasom: Schlüsselfaktor bei einer Vielzahl von Erkrankungen

Die Aktivierung des NLRP3 Inflammasoms durch das Spike-Protein spielt eine bedeutende Rolle bei Erkrankungen wie z.B. bei Entzündungen des Herz-Lungen-Systems [4][3] und des Nervensystems [5, 6] [. Aber auch hematopoetische Erkrankungen [7], die Fibrosierung von Herzgewebe [8] sowie Gerinnungsprobleme [9] werden der durch Spike-Protein assoziierten NLRP3 Aktivierung zugeschrieben.

Spike und Mitochondrien-Probleme – Auch hier spielt das NLRP3 Inflammasom eine Schlüsselrolle

Ein aktiviertes NLRP3 Inflammasom spielt eine entscheidende Rolle bei Funktionsstörungen der Kraftwerke der Zelle, der Mitochondrien. Eine Suche in PubMed bringt über 1.200 Publikationen zu den Stichworten „NLRP3 mitochondrial dysfunction“ und unterstreicht damit die Relevanz dieser Problematik als Grundlage sehr vieler Erkrankungen. Gestörte Mitochondrien führen regelmäßig zum Energiemangel in den betroffenen Zellen und können so maßgeblich zu chronischer Erschöpfung (Fatigue; [10] [11]), wie sie auch im Rahmen von „Long Covid“ [12] (und Post-Vac) auftritt, führen. Dass auch hier das Spike-Protein wieder der Auslöser für die mitochondriale Dysfunktion ist, findet sich für viele Erkrankungen publiziert, wie für neurologische Symptome [13] Herzmuskelerkrankungen [14] und auch Atemwegserkrankungen [15].

Das Spike-Protein löst eine epigenetische Änderung in der Genregulation aus.

Ursprünglich für das Spike-Protein des Virus nachgewiesen [1], konnte die Kölner Arbeitsgruppe nun in einer weiteren wichtigen Publikation zeigen, dass auch durch das Spike-Protein der Impfung eine nachhaltige Genmodifikation durch eine epigenetische Änderung von Regulatormolekülen von Promotoren stattfindet. In dieser Arbeit [16] konnten die Kölner

Forscher um Jan Rybniker eindrucksvoll belegen, dass durch wiederholte Gaben des Spike-Proteins (über „Booster“) eine tiefgreifende Änderung an der Genregulation von Entzündungsgenen und vor allem der Gene für das NLRP3 Inflammasom stattfindet. In der Publikation konnten sie experimentell zeigen, dass durch das Spike-Protein über eine epigenetische Modifikation eine Erhöhung der unspezifischen Immunantwort im Körper festgelegt wird, indem ein wichtiges Steuerelement von Genen, das H3K27ac genannt wird, dauerhaft aktiviert wird. Dies führt dazu, dass das Immunsystem der Betroffenen auf unspezifische Reize mit überschießenden Immunreaktionen reagieren kann.

Epigenetische Änderung von H3K27: Auslöser von Turbokrebs?

Die neue Publikation der Gruppe um Jan Rybniker [16] könnte ein wichtiges weiteres Puzzlestück sein, mit dem viele der beobachteten und bisher noch nicht verstandenen Effekte der COVID-19-Impfung erklärbar werden.

Besonders hervorzuheben ist hierbei der sog. Turbokrebs: H3K27 in seiner acetylierten Form (H3K27ac) ist ein sogenannter Super-Enhancer. Charakteristisch für Super-Enhancer ist die starke Ansammlung von H3K27ac (Histon-H3-Lysin-27-Acetylierungssignalen) an den Loci von Zellidentitätsgenen und kritischen Onkogenen. Super-Enhancer werden vom Faktor BRD4 erkannt, gebunden und aktiviert [17]. Dies führt zu einer erheblichen Überexpression von Onkogenen, maligner Transformation, Krebszellproliferation, Tumorentstehung und -progression.

Super-Enhancer wie der durch Spike-Protein-aktivierte H3K27ac erweisen sich somit als entscheidende Treiber für die Entstehung und Metastasierung einer Vielzahl von Tumoren [17, 18]. Hierzu gehören z.B. Leukämieformen wie die akute myeloische Leukämie (AML) [19], Hoden- [20] und Nierentumoren [21]. Diese Super-Enhancer werden daher neuerdings auch als therapeutische Angriffspunkte in der Onkologie erforscht [22].

Die von der Kölner Gruppe beschriebene nachhaltige Acetylierung und damit Aktivierung von H3K27 zu H3K27ac, die vor allem durch vermehrte Bildung des Spike-Proteins im Körper durch Booster-Impfungen dauerhaft wird, kann folglich ein wichtiger Aktivator von Krebserkrankungen mit sehr schnellem Verlauf sein, wie sie infolge von Anti-Covid-Impfungen beobachtet werden.

References

- [1] S.J. Theobald, A. Simonis, T. Georgomanolis, C. Kreer, M. Zehner, H.S. Einfeld, M.C. Albert, J. Chhen, S. Motameny, F. Erger, J. Fischer, J.J. Malin, J. Gräß, S. Winter, A. Pouikli, F. David, B. Böll, P. Koehler, K. Vanshylla, H. Gruell, I. Suárez, M. Hallek, G. Fätkenheuer, N. Jung, O.A. Cornely, C. Lehmann, P. Tessarz, J. Altmüller, P. Nürnberg, H. Kashkar, F. Klein, M. Koch, J. Rybniker, Long-lived macrophage reprogramming drives spike protein-mediated inflammasome activation in COVID-19, *EMBO Mol Med* 13(8) (2021) e14150.
- [2] M.Z. Ratajczak, M. Kucia, SARS-CoV-2 infection and overactivation of Nlrp3 inflammasome as a trigger of cytokine "storm" and risk factor for damage of hematopoietic stem cells, *Leukemia* 34(7) (2020) 1726-1729.
- [3] A. Yaqinuddin, J. Kashir, Novel therapeutic targets for SARS-CoV-2-induced acute lung injury: Targeting a potential IL-1 β /neutrophil extracellular traps feedback loop, *Med Hypotheses* 143 (2020) 109906.
- [4] S. Liang, C. Bao, Z. Yang, S. Liu, Y. Sun, W. Cao, T. Wang, T.H. Schwantes-An, J.S. Choy, S. Naidu, A. Luo, W. Yin, S.M. Black, J. Wang, P. Ran, A.A. Desai, H. Tang, SARS-CoV-2 spike protein induces IL-18-mediated cardiopulmonary inflammation via reduced mitophagy, *Signal Transduct Target Ther* 8(1) (2023) 108.
- [5] Q. Jiang, G. Li, H. Wang, W. Chen, F. Liang, H. Kong, T.S.R. Chen, L. Lin, H. Hong, Z. Pei, SARS-CoV-2 spike S1 protein induces microglial NLRP3-dependent neuroinflammation and cognitive impairment in mice, *Exp Neurol* 383 (2025) 115020.
- [6] E.A. Albornoz, A.A. Amarilla, N. Modhiran, S. Parker, X.X. Li, D.K. Wijesundara, J. Aguado, A.P. Zamora, C.L.D. McMillan, B. Liang, N.Y.G. Peng, J.D.J. Sng, F.T. Saima, J.N. Fung, J.D. Lee, D. Paramitha, R. Parry, M.S. Avumegah, A. Isaacs, M.W. Lo, Z. Miranda-Chacon, D. Bradshaw, C. Salinas-Rebolledo, N.W. Rajapakse, E.J. Wolvetang, T.P. Munro, A. Rojas-Fernandez, P.R. Young, K.J. Stacey, A.A. Khromykh, K.J. Chappell, D. Watterson, T.M. Woodruff, SARS-CoV-2 drives NLRP3 inflammasome activation in human microglia through spike protein, *Mol Psychiatry* 28(7) (2023) 2878-2893.
- [7] M. Kucia, J. Ratajczak, K. Bujko, M. Adamiak, A. Ciechanowicz, V. Chumak, K. Brzezniakiewicz-Janus, M.Z. Ratajczak, An evidence that SARS-Cov-2/COVID-19 spike protein (SP) damages hematopoietic stem/progenitor cells in the mechanism of pyroptosis in Nlrp3 inflammasome-dependent manner, *Leukemia* 35(10) (2021) 3026-3029.
- [8] H. Van Tin, L. Rethi, S. Higa, Y.H. Kao, Y.J. Chen, Spike Protein of SARS-CoV-2 Activates Cardiac Fibrogenesis through NLRP3 Inflammasomes and NF- κ B Signaling, *Cells* 13(16) (2024).
- [9] A. Villacampa, E. Alfaro, C. Morales, E. Díaz-García, C. López-Fernández, J.L. Bartha, F. López-Sánchez, Ó. Lorenzo, S. Moncada, C.F. Sánchez-Ferrer, F. García-Río, C. Cubillos-Zapata, C. Peiró, SARS-CoV-2 S protein activates NLRP3 inflammasome and deregulates coagulation factors in endothelial and immune cells, *Cell Commun Signal* 22(1) (2024) 38.
- [10] A. Casanova, A. Wevers, S. Navarro-Ledesma, L. Pruumboom, Mitochondria: It is all about energy, *Front Physiol* 14 (2023) 1114231.
- [11] K. Filler, D. Lyon, J. Bennett, N. McCain, R. Elswick, N. Lukkahatai, L.N. Saligan, Association of Mitochondrial Dysfunction and Fatigue: A Review of the Literature, *BBA Clin* 1 (2014) 12-23.
- [12] T. Molnar, A. Lehoczki, M. Fekete, R. Varnai, L. Zavori, S. Erdo-Bonyar, D. Simon, T. Berki, P. Csecsei, E. Ezer, Mitochondrial dysfunction in long COVID: mechanisms, consequences, and potential therapeutic approaches, *Geroscience* 46(5) (2024) 5267-5286.
- [13] E. Clough, J. Inigo, D. Chandra, L. Chaves, J.L. Reynolds, R. Aalinkeel, S.A. Schwartz, A. Khmaladze, S.D. Mahajan, Mitochondrial Dynamics in SARS-COV2 Spike Protein Treated Human Microglia: Implications for Neuro-COVID, *J Neuroimmune Pharmacol* 16(4) (2021) 770-784.
- [14] T.V. Huynh, L. Rethi, T.W. Lee, S. Higa, Y.H. Kao, Y.J. Chen, Spike Protein Impairs Mitochondrial Function in Human Cardiomyocytes: Mechanisms Underlying Cardiac Injury in COVID-19, *Cells* 12(6) (2023).
- [15] B.H. Yeung-Luk, G.A. Narayanan, B. Ghosh, A. Wally, E. Lee, M. Mokaya, E. Wankhade, R. Zhang, B. Lee, B. Park, J. Resnick, A. Jedlicka, A. Dziedzic, M. Ramanathan, S. Biswal, A. Pekosz, V.K. Sidhaye,

SARS-CoV-2 infection alters mitochondrial and cytoskeletal function in human respiratory epithelial cells mediated by expression of spike protein, *mBio* 14(4) (2023) e0082023.

[16] A. Simonis, S.J. Theobald, A.E. Koch, R. MummadaVarapu, J.M. Mudler, A. Pouikli, U. Göbel, R. Acton, S. Winter, A. Albus, D. Holzmann, M.C. Albert, M. Hallek, H. Walczak, T. Ulas, M. Koch, P. Tessarz, R. Hänsel-Hertsch, J. Rybniker, Persistent epigenetic memory of SARS-CoV-2 mRNA vaccination in monocyte-derived macrophages, *Mol Syst Biol* 21(4) (2025) 341-360.

[17] H. Qian, M. Zhu, X. Tan, Y. Zhang, X. Liu, L. Yang, Super-enhancers and the super-enhancer reader BRD4: tumorigenic factors and therapeutic targets, *Cell Death Discov* 9(1) (2023) 470.

[18] J. Yao, J. Chen, L.Y. Li, M. Wu, Epigenetic plasticity of enhancers in cancer, *Transcription* 11(1) (2020) 26-36.

[19] L. Benetatos, G. Vartholomatos, Enhancer DNA methylation in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes, *Cell Mol Life Sci* 75(11) (2018) 1999-2009.

[20] D.G. Kristensen, N.E. Skakkebaek, E. Rajpert-De Meyts, K. Almstrup, Epigenetic features of testicular germ cell tumours in relation to epigenetic characteristics of foetal germ cells, *Int J Dev Biol* 57(2-4) (2013) 309-17.

[21] X. Xie, J. Lin, X. Fan, Y. Zhong, Y. Chen, K. Liu, Y. Ren, X. Chen, D. Lai, X. Li, Z. Li, A. Tang, LncRNA CDKN2B-AS1 stabilized by IGF2BP3 drives the malignancy of renal clear cell carcinoma through epigenetically activating NUF2 transcription, *Cell Death Dis* 12(2) (2021) 201.

[22] M. Zhu, X. Lu, D. Wang, J. Ma, Y. Wang, R. Wang, H. Wang, W. Cheng, Y. Zhu, A narrative review of epigenetic marker in H3K27ac and its emerging potential as a therapeutic target in cancer, *Epigenomics* 17(4) (2025) 263-279.