

# Abschlussbericht zum BMBF-Projekt "Try-IBD" – SP1

## I. Kurze Darstellung

### 1. Aufgabenstellung

Ziel des Projekts "Try-IBD" war die Untersuchung des Tryptophanmetabolismus als zentraler immunmetabolischer Knotenpunkt bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Das Vorhaben zielte darauf ab, die Kompartiment-spezifischen Veränderungen des Tryptophan-Stoffwechsels in Patientenkohorten, in-vitro-Modellen sowie Mausmodellen systematisch zu analysieren. Durch die Integration dieser Daten sollten neue diagnostische Marker und therapeutische Zielstrukturen identifiziert werden, um langfristig eine personalisierte, metabolisch gesteuerte Therapie für Patienten mit CED zu ermöglichen.

### 2. Voraussetzungen

Das Vorhaben wurde ab 09/2019 unter der Trägerschaft des BMBF gefördert. Es profitierte von der Anbindung an das UKSH Kiel und das Exzellenzcluster PMI. Eine Clinical Biosampling Unit und eine Clinical Metabolomics Unit wurden etabliert. Die Covid-19-Pandemie führte zu temporären Einschränkungen, die durch flexible Projektanpassung kompensiert wurden. Internationale Partner wie KU Leuven, INSERM Paris und Penn State unterstützten die Umsetzung wesentlich.

### 3. Planung und Ablauf

Das Projekt war in vier Arbeitspakete (AP1–AP4) gegliedert, die patientenbezogene Metabolomics, experimentelle Diagnostikentwicklung, in-vitro-Analysen und tierexperimentelle Validierungen umfassten. Alle wesentlichen Meilensteine wurden erreicht oder stehen kurz vor dem Abschluss. Die Priorisierung wurde zugunsten von AP1 angepasst, um die Datenbasis für Folgearbeiten zu sichern.

### 4. Wissenschaftlicher und technischer Stand

Es wurde auf etablierte LC-MS/MS-Plattformen (MxP Quant 500, Orbitrap), in-vitro-Modelle (ModeK-Zellen) und genetische Verfahren (CRISPR, floxierte Mauslinien) zurückgegriffen. Fachliteratur aus führenden Journalen (Gastroenterology, eBioMedicine,

etc.) sowie Datenbanken wie KEGG, HMDB und PubMed wurden kontinuierlich verwendet.

## 5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Die Zusammenarbeit im Verbund war engmaschig und interdisziplinär. In SP2 erfolgte ein Wechsel von Dr. Christoph Ogris zu Dr. Danielle Harris. SP3 unterstützte experimentelle Modelle. Weitere Partner: KU Leuven (Vermeire, Verstockt), INSERM Paris (Sokol), Penn State (McReynolds), Innsbruck (Tilg), Lübeck (Marquardt). Ein internationales Symposium (TRY-IBD, Sept. 2024) wurde organisiert.

## II. Eingehende Darstellung

### 1. Verwendung der Zuwendung und erzielte Ergebnisse

Die Zuwendung ermöglichte den Aufbau großer klinischer Kohorten, die Etablierung zweier Massenspektrometer (SCIEX Triple Quad, Orbitrap Exploris 240), die Entwicklung des <sup>13</sup>C-Tryptophan-Toleranztests und umfangreiche In-vitro- und In-vivo-Experimente.

Das übergreifende Ziel von Try-IBD war die **Entwicklung immunmetabolischer Biomarker als innovative Ansatzpunkte der Präzisionsmedizin bei CED**

CED sind durch schubweise auftretende Entzündungen charakterisiert. Biologikatherapien üben eine zielgerichtete Blockade von Schlüsselmolekülen/-prinzipien der intestinalen Entzündung abzielen (z.B. TNF $\alpha$ , IL12/23, JAK-STAT) aus, führen jedoch nur bei ca. 20% der Patienten zu einer dauerhaften klinischen Remission. Initiale Ergebnisse weisen darauf hin, dass klinische Remission mit einer Normalisierung des Tryptophanmetabolismus einhergeht (Nikolaus et al. 2017). Basierend hierauf sollten in Patientenkohorten folgende Fragestellungen untersucht werden:

- Welchen Einfluss hat das intestinale Mikrobiom auf die Manifestation von Tryptophanmangelzuständen bei chronischer Entzündung?
- Welchen Einfluss haben frühe Veränderungen des Tryptophanmetabolismus auf das klinische Ansprechen unter Biologikatherapien?

Um dies zu untersuchen, wurden zahlreiche klinische longitudinale und Querschnittskohorten aufgebaut. Auf der einen Seite erfolgte die Implementierung einer

**Clinical Biosampling Unit**, durch welche ein systematisches Biosampling von Patienten mit chronischen Entzündungserkrankungen (CED, Psoriasis, Rheumatoide Arthritis) in die klinische Patientenbetreuung eingebettet wurde. Auf der anderen Seite wurde durch Unterstützung des BMBF, eine **Clinical Metabolomics Einheit** am UKSH implementiert. Hierbei erfolgt mittels Massenspektrometrie (SCIEX Triple Quad 5500 QTrap; Biocrates MxP Quant 500, 630 Metabolite) eine leistungsfähige metabolische Phänotypisierung von großen Patientenkohorten. Diese Struktur wurde zuletzt in eine universitätsweite "Core Metabolomics Unit" (Leitung: Prof. Dr. Manuel Liebeke) zusammengeführt.

Um zunächst die Hypothese zu testen, dass das intestinale Mikrobiom Tryptophanmangelzustände bei Patienten mit chronischen Entzündungserkrankungen kausal beeinflusst, wurden bei insgesamt 3000 Patienten mit Psoriasis, Rheumatoider Arthritis und CED Serumtryptophanwerte bestimmt und diese mit individuellen Krankheitsverläufen assoziiert (Studienakronym: „**TrypCID**“). Krankheitsverläufe wurden über einen automatisierten Datenexport der elektronischen Krankenakte verfügbar gemacht. Von allen Patienten, deren Serumtryptophanwerte außerhalb eines definierten Normbereichs liegen, wurden zusätzlich Serum- und Stuhlproben rekrutiert (Extreme Phenotypes, aktuell n=370). Mittels Multi-Omics Analyse (Metabolomik aus Stuhl, Serum; Mikrobiomanalyse mittels 16s, Metagenomic Shotgun Sequencing) erfolgte die Identifizierung einer **mikrobiellen „core signature“**, welche kausal zum verstärkten Tryptophankatabolismus bei chronischer Entzündung beiträgt. Hierbei konnte zunächst in einer Kohorte gesunder Menschen die Assoziation des mikrobiellen Tryptophanmetabolismus („Tryptophan Auxotrophie“) mit der mikrobiellen Stabilität und des systemischen Metabolismus gezeigt werden<sup>1</sup>. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Veränderungen des Mikrobioms bzw. des Serum Metaboloms durch zielgerichtete Therapien ebenfalls den Tryptophanstoffwechsel betreffen und damit die zentrale Rolle des Tryptophanmetabolismus im Kontext chronischer Entzündung unterstreichen<sup>2,3</sup>.

Basierend hierauf konnte in Multi-Omics Analysen (Darm, Blut, Stuhl – Transcriptome, Metabolome, Metagenome) gezeigt werden, dass Veränderung im Tryptophanmetabolismus eines der wesentlichen metabolischen Prinzipien chronisch entzündlicher Darmerkrankungen sind<sup>4,5</sup>, welche ihren Ursprung in einer verminderten NAD<sup>+</sup> Synthese in der entzündeten Mukosa haben. Basierend hierauf wurde untersucht, warum trotz anhaltender Verstoffwechslung des Tryptophans entlang des Kynurenine Weges nicht ausreichend NAD im Zielgewebe synthetisiert wird. Hierbei konnte in Multi-

Omics Analysen aus Patientenproben und mittels zielgerichteter Metabolomik (in-vitro/in-vivo) gezeigt werden, dass die verminderte NAD-Synthese in der Darmmukosa die Folge einer verminderten Verstoffwechslung von Vorläufermetaboliten (Quinolinsäure) hinzu NAD ist<sup>5</sup>. Hieraus ableitend, insbesondere in Zusammenarbeit mit SP3 konnte ebenfalls die Bedeutung des Tryptophanstoffwechsel bei Komplikationen der CED (z.B. Cytomegalievirus Infektionen) gezeigt werden<sup>6-8</sup>.

Um zu verstehen, ob frühe Veränderungen des Tryptophanmetabolismus unter Biologikatherapien ein metabolischer Biomarker der Krankheitskontrolle darstellen und wie sich diese Veränderungen auf immunmetabolische Prinzipien niederschlagen, erfolgte die Modell-basierte Rekonstruktion des Tryptophanimmunmetabolismus bei Patienten mit CED. Basierend hierauf konnte in einer systemmedizinischen Untersuchung mittels K-Means Clustering gezeigt werden, dass der Tryptophanmetabolismus bei CED sich in 4 verschiedene Metabolisierungstypen (Metabotypen) aufgliedern lässt und durch diese Erkenntnisse sich möglicherweise neue therapeutische Ansatzpunkte für die zielgerichtete Substitution von Vorläuferstufen des NAD (z.B. Nicotinamid) identifizieren lassen. Das Prinzip der zielgerichteten Substitution von Vorläuferstufen des NAD wurde erstmalig im Rahmen von COVID-19 Erkrankungen erprobt, da für diese Erkrankung ebenfalls eine Veränderung des Tryptophanstoffwechsel identifiziert werden konnte. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Substitution mit Nicotinamid die Symptomschwere von COVID-19 Patienten mindert<sup>9</sup>.

Schlussendlich wurde untersucht, ob sich die Veränderungen im Tryptophanmetabolismus, welche konventionell mittels Massenspektrometrie dargestellt werden, auch diagnostisch nutzen lassen. Hierzu wurden mit SP4 (Pravdivtsev) neue nicht-invasive MRT-fähige Kontrastmittel in-vitro untersucht. Hierbei konnte an Hand von Versuchen in Zelllinien, aber auch in intestinalen Organoiden gezeigt werden, dass grundsätzlich Stoffwechselwege mittels hyperpolarisierter Metabolite im MRT dargestellt werden können und sich daher zur nicht-invasiven Diagnostik von Stoffwechselvorgängen (z.B. entzündetes bzw. tumoröses Gewebe) eignen<sup>10,11</sup>.

Ausblick:

Die bisherigen Ergebnisse, welche durch die großzügige Unterstützung des BMBF, ermöglicht wurden deuten darauf hin, dass der Mangel der Aminosäure Tryptophan auf einen generellen Energiemangel auf Ebene des NAD<sup>+</sup> hinweist, welche den Körper im

Zusammenhang von akuter oder chronischer Immunaktivierung betrifft. Deshalb ist es wichtig nachzuvollziehen i) ob durch eine zielgerichtete Substitution von Vorläuferstufen des NAD<sup>+</sup> schwere Krankheitskomplikationen zu verhindern sind bzw. die Erholung von schweren Entzündungen beschleunigt wird. Die ersten Ergebnisse aus der Nicotinamid Studie bei COVID-19 Patienten deuten darauf hin. Da NAD<sup>+</sup> Mangel insbesondere ein Phänomen ist, welches im alternden Menschen auftritt, wurde die Arbeit im Rahmen von Try-IBD über das Feld der chronischen entzündlichen Darmerkrankung hinaus erweitert. In einer ersten großen Studie bei internistischen Patienten in der Notaufnahme des UKSH (n=9000 Patienten) konnte gezeigt werden, dass i) Tryptophanmangel sich in einer Vielzahl von Erkrankungen zeigt und ii) niedrige Tryptophanwerte zur Aufnahme mit einem erhöhten Sterberisiko assoziiert sind. Da diese Effekte insbesondere bei alten Menschen ausgeprägt sind gehen wir davon aus, dass die Manipulation des Tryptophanmetabolismus eine Bedeutung in der zielgerichteten Prävention von alters-assozierten Erkrankungen spielen wird.

## **2. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises**

- Personalkosten (inkl. Umwidmung für experimentelle Arbeiten)
- Geräteinvestitionen (SCIEX, Orbitrap), nun Teil der Metabolomics Core Facility (CAU Kiel, Prof. Liebeke)
- Sachmittel: Reagenzien, Kits, Verbrauchsmaterialien
- Reisen & Fortbildungen: Kongresse, Forschungsaufenthalte (USA)
- Organisation des TRY-IBD Symposiums (12.–13. September 2024, Kiel)

## **3. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit**

Die Projektarbeiten waren zur Bearbeitung der komplexen Fragestellung erforderlich. Die hohe methodische Tiefe (Tracing, Untargeted Metabolomics, Tiermodelle) und die internationale Zusammenarbeit rechtfertigen den Ressourceneinsatz. Die geleistete Arbeit bildet eine fundierte Basis für Anschlussprojekte.

#### 4. Voraussichtlicher Nutzen und Verwertbarkeit

- Wissenschaftlich: Metabotypen, QPRT-Dysfunktion, neue Klassifikations- und Therapieprinzipien
- Klinisch: 13C-TTT als Frühdiagnostik, personalisierte Therapieentscheidungen
- Wirtschaftlich: Einbindung in dauerhafte Core Facility
- Kooperation: gemeinsame Publikationen mit Leuven, Paris, Innsbruck u. a. (Harris et al. 2024; Starke et al. 2025; Mishra et al. 2022; Adolph et al. 2022; Verstockt et al. 2022; Aden et al. 2019; Pravdivtsev et al. 2023)
- Weitere Anträge geplant bzw. gestellt.

#### 5. Bekannter Fortschritt bei anderen Stellen

Publikationen anderer Gruppen haben die Rolle des Tryptophanmetabolismus in Entzündung bestätigt. Die hier gewonnenen mechanistischen Erkenntnisse (z. B. zu QPRT, Mikrobiom-Auxotrophien) gehen über bisherige Arbeiten hinaus und leisten eigenständigen Beitrag.

#### 6. Veröffentlichungen (Auszug)

1. Starke, S. *et al.* Amino acid auxotrophies in human gut bacteria are linked to higher microbiome diversity and long-term stability. *ISME J* (2023) doi:10.1038/s41396-023-01537-3.
2. Welz, L. *et al.* DOP090 Serum metabolites predict endoscopic disease activity and clinical and endoscopic remission in Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* **19**, i246–i248 (2025).
3. Wolf, M. *et al.* Fecal metaproteomics enables functional characterization of remission in patients with inflammatory bowel disease. *J Proteomics* **318**, (2025).
4. Taubenheim, J. *et al.* Metabolic modeling reveals a multi-level deregulation of host-microbiome metabolic networks in IBD. *Nat Commun* **16**, 5120 (2025).
5. Welz, L. *et al.* A metabolic constraint in the kynurenine pathway drives mucosal inflammation in IBD. *medRxiv* 2024.08.08.24311598 (2024) doi:10.1101/2024.08.08.24311598.

6. Rüsing, S. *et al.* Decreased Serum Tryptophan and Severe Ulcerative Damage of Colon Mucosa Identify Inflammatory Bowel Disease Patients With High Risk of Cytomegalovirus Colitis. *Clin Transl Gastroenterol* **15**, e00731 (2024).
7. Becker, B. *et al.* Serine metabolism is crucial for cGAS-STING signaling and viral defense control in the gut. *iScience* **27**, (2024).
8. Harris, D. *et al.* DOP121 Distinct tryptophan metabotypes associate with disease activity, treatment escalation and future disease progression in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* **19**, i302–i303 (2025).
9. Schreiber, S. *et al.* Nicotinamide modulates gut microbial metabolic potential and accelerates recovery in mild-to-moderate COVID-19. *Nat Metab* (2025) doi:10.1038/s42255-025-01290-1.
10. Peters, J. P. *et al.* Nitrogen-15 dynamic nuclear polarization of nicotinamide derivatives in biocompatible solutions. *Sci Adv* **9**, eadd3643 (2023).
11. Peters, J. P. *et al.* Yeast Solutions and Hyperpolarization Enable Real-Time Observation of Metabolized Substrates Even at Natural Abundance. *Anal Chem* **96**, 17135–17144 (2024).

**\*\*Konferenzbeiträge:\*\*** ECCO 2025, DDW 2025, TRY-IBD Symposium (Kiel 2024)

\*Förderkennzeichen: 01ZX1915A – Juniorverbund TRY-IBD, e:Med Programm des  
BMBF\*