

Die Stoffwechselaktivität der Darmbakterien kann die Funktion von CAR-T-Zellen in der Tumorthherapie fördern oder hemmen

29.9.2026 - | Universität Regensburg

Darmmikrobiom entscheidend für Erfolg einer Immuntherapie: Neue Cell-Publikation beweist erstmals Wirkmechanismen einzelner Moleküle.

Immuntherapien, insbesondere die CAR-T-Zelltherapie, haben die Krebsbehandlung in den vergangenen Jahren vor allem bei bestimmten Formen von Leukämien und Lymphomen grundlegend verändert. Dennoch sprechen nicht alle Tumore gleichermaßen auf die Behandlung an. Warum das so ist und wie sich der Therapieerfolg etwa durch das Darmmikrobiom gezielt verbessern lässt, ist häufig unklar. Eine neue multizentrische Studie der LIT-Kooperationsgruppe „Innate Immunstimulation bei Krebs und Transplantationen“ zeigt nun, dass nicht allein die Zusammensetzung der Darmbakterien über den Erfolg einer CAR-T-Zelltherapie entscheidet, sondern vor allem deren Stoffwechselprodukte: Wie aus der aktuellen *Cell*-Publikation hervorgeht, können bestimmte mikrobielle Metaboliten die Funktion der CAR-T-Zellen fördern oder hemmen - und haben damit wesentlichen Einfluss auf den Therapieerfolg. Zugleich liefern sie wichtige Ansatzpunkte für die Entwicklung von Mikrobiom-basierten Therapien ebenso wie von Ernährungsstrategien zur Unterstützung des Darmmikrobioms während der Krebstherapie.

Im Mittelpunkt der Studie stand eine Beobachtungsstudie von 129 Patientinnen und Patienten aus drei deutschen Universitätskliniken in München (LMU), Heidelberg und Regensburg. Mithilfe moderner Mikrobiom- und Metabolomanalysen identifizierte das Forschungsteam Stoffwechselprodukte des Darmmikrobioms, die mit Erfolg oder Versagen der CAR-T-Zelltherapie in Zusammenhang standen. Die identifizierten Metaboliten wurden anschließend in Mausmodellen sowie in präklinischen Modellen mit humanen CAR-T-Zellen experimentell untersucht. Dadurch konnten ihre direkten Auswirkungen auf die Aktivität, den Stoffwechsel und die Wirksamkeit der CAR-T-Zellen analysiert und die zugrunde liegenden biologischen Mechanismen erstmals näher aufgeklärt werden. „Unsere Ergebnisse verdeutlichen, dass einzelne mikrobielle Metaboliten sehr unterschiedliche Wirkung entfalten und daher gezielt berücksichtigt werden müssen, wenn das Darmmikrobiom künftig zur Vorhersage oder Verbesserung des Therapieerfolgs genutzt werden soll“, betont Prof. Hendrik Poeck, Leiter der LIT-Kooperationsgruppe „Innate Immunstimulation bei Krebs und Transplantationen“ und Geschäftsführender Oberarzt an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III (Hämatologie und Onkologie) am Universitätsklinikum Regensburg. Das Leibniz-Institut für Immuntherapie (LIT), ein Mitglied der Leibniz-Gemeinschaft, ist über gemeinsame Professuren und Projekte eng mit der Universität Regensburg und dem Universitätsklinikum Regensburg verbunden.

Besonders relevant ist aus seiner Sicht die kurzkettige Fettsäure Valeriansäure (Valerat): Niedrige Spiegel vor Therapiebeginn korrelierten mit einem erhöhten Risiko für Krankheitsprogression, während eine therapeutische Anwendung in humanen und murinen Modellen die CAR-T-Zellfunktion verbesserte. Umgekehrt waren erhöhte Konzentrationen von Indol-Metaboliten wie Indol-3-Carboxaldehyd und Indol-3-Essigsäure mit ungünstigen Verläufen verbunden; funktionell zeigten diese Metaboliten in humanen und murinen CAR-T-Modellen nachteilige Effekte auf die Wirksamkeit

der Zellen. Auch Isovaleriansäure (Isovalerat), eine verzweigtkettige Fettsäure, erwies sich als biologisch ambivalent: Sie verbesserte die CAR-T-Zell-Funktion zwar in bestimmten Aspekten, ging jedoch gleichzeitig mit einem bis dato unbekannten tumorfördernden Effekt einher.

Komplexität des Mikrobioms: Einfluss auf das Immunsystem ebenso wie auf den Tumor

Die Studie liefert eine neue Perspektive auf die Rolle des Darmmikrobioms bei der CAR-T-Zelltherapie. Während bisher vor allem die Zusammensetzung der Darmbakterien im Mittelpunkt stand, zeigt die Arbeit, dass deren Stoffwechselprodukte, also die vom Mikrobiom gebildeten Metaboliten, die eigentlichen biologischen Akteure sind, die den Therapieerfolg beeinflussen. Besonders bedeutsam ist der Nachweis, dass mikrobielle Metaboliten nicht grundsätzlich förderlich oder schädlich sind, sondern sehr unterschiedliche und teils gegensätzliche Wirkungen entfalten können. „Die Ergebnisse verdeutlichen damit die Ambivalenz und Komplexität des Mikrobioms: Es beeinflusst nicht nur das therapeutische Immunsystem, sondern gleichzeitig auch den Tumor selbst“, unterstreicht Poeck.

„Mit unserer Studie stellen wir eine bislang vorherrschende Sichtweise infrage und eröffnen neue Perspektiven für die Mikrobiomforschung und die Weiterentwicklung von Mikrobiom-basierten Therapien“, sagt Dr. Dr. Markus Perl, Erstautor und Facharzt am Universitätsklinikum Regensburg. Langfristig könnten die Ergebnisse dazu beitragen, den Erfolg von Immuntherapien durch eine gezielte Modulation des Darmmikrobioms – beispielsweise durch Mikrobiota-Transfer oder spezifische Ernährungsstrategien – nachhaltig zu verbessern. „Basierend auf diesen Erkenntnissen, bereiten wir derzeit im Rahmen des NCT-OCT²-Programms bereits eine klinische Studie, *CARBiome*, zum Mikrobiota-Transfer bei Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom vor, die zuvor Antibiotika bekamen, und die eine CAR-T-Zelltherapie erhalten sollen“, sagt Dr. Erik Thiele-Orberg, Ph.D., Ko-Letztautor der Studie und Oberarzt in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III am UKR. Gleichzeitig zeigt diese Studie laut Perl, „dass exzellente, international sichtbare Spitzenforschung am Wissenschaftsstandort Regensburg erfolgreich ist – durch starke Kooperationen und den gemeinsamen Einsatz vieler engagierter Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler weltweit.“

Fokus der Mikrobiomforschung verschiebt sich auf biologisch aktive Metaboliten

Die Studie entstand in enger standortübergreifender Zusammenarbeit und wurde durch das Bayerische Zentrum für Krebsforschung (BZKF; Programm „Translationsgruppen“), das Leibniz-Institut für Immuntherapie (LIT), das Exzellenzprogramm der Deutschen Krebshilfe, einen ERC Consolidator Grant („MICROBOTS“), der Wilhelm-Sander-Stiftung sowie die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG; SFB 1371 und SFB/TRR 221) gefördert. Beteiligt waren die BZKF-Standorte Regensburg, Würzburg sowie München (LMU) ebenso wie das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) WERA und die NCT-Standorte Heidelberg und Tübingen. Ergänzt wurde die Arbeit durch internationale Partner aus den USA und Frankreich.

Mit den Ergebnissen verschiebt sich der Fokus der Mikrobiomforschung bei CAR-T-Zelltherapien von der reinen Betrachtung bakterieller Zusammensetzungen hin zu den biologisch aktiven Metaboliten“, erklären Dr. Severin Gütter und Dr. Simon Holzinger, beide Ko-Erstautoren der Studie und Wissenschaftler in der LIT-Kooperationsgruppe. „Wir hoffen, dass der Fokus auf bakterielle Stoffwechselprodukte in Zukunft robustere Biomarker für den Therapieerfolg erlaubt. Darüber hinaus eröffnet der gezielte therapeutische Einsatz dieser Metaboliten interessante Perspektiven für zukünftige Behandlungen, um beispielsweise CAR-T-Zelltherapien wirksamer zu machen.“

Einen ersten Proof-of-Concept zur klinischen Anwendung dieser Ergebnisse hat das Studienteam bereits erbracht: „Ein metabolitgestützter Risiko-Score sagte das klinische Ansprechen auf die CAR-

T-Zelltherapie voraus. Nun gilt es, diese Ergebnisse in Zusammenarbeit mit nationalen und internationalen Partnern in weiteren Kohorten zu bestätigen.

Über das Leibniz-Institut für Immuntherapie (LIT)

Das Leibniz-Institut für Immuntherapie (LIT) ist ein Institut der Leibniz-Gemeinschaft mit Sitz in Regensburg. Unsere Mission ist es, innovative Therapien für die Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen und chronische Entzündungen zu entwickeln. Durch die Reprogrammierung von Immunzellen mittels synthetischer und pharmakologischer Strategien bauen wir Zellen, die Leben retten. Das LIT ist über gemeinsame Professuren und Projekte eng mit der Universität Regensburg und dem Universitätsklinikum Regensburg verbunden.

Einige Textelemente dieser Pressemitteilung wurden mit Hilfe von KI erstellt.

Für weitere Informationen lesen Sie bitte die vollständige Publikation im Journal „Cell“:

Perl et al., Opposing functions of gut immunomodulatory metabolites on CAR-T therapy, Cell (2026), <https://doi.org/10.1016/j.cell.2026.09.004> (externer Link, öffnet neues Fenster)

https://www.uni-regensburg.de/universitaet/aktuelles/nachrichten/nachricht/28-09-2026_die-stoffwechselaktivitaet-der-darmbakterien-kann-die-funktion-von-car-t-zellen-in-der-tumorthherapie-foerdern-oder-hemmen