

Bislang unbekannter Mechanismus bei der Entstehung von Bauchspeicheldrüsenentzündung aufgedeckt

Nachwuchswissenschaftler*innen des gemeinsamen Graduiertenkollegs RTG-PRO von Universität und Universitätsmedizin Greifswald fanden heraus, welchen Einfluss Enzyme für die Entstehung der akuten Pankreatitis spielen. Sie konnten zeigen, dass der intrazelluläre Proteaseinhibitor Cystatin C eine entscheidende Rolle für den Beginn der Erkrankung spielt. Die Studie wurde jetzt in der Fachzeitschrift Nature Communications (<https://doi.org/10.1038/s41467-025-56875-x>) veröffentlicht. Das Graduiertenkolleg wird von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert.

Die akute Pankreatitis ist eine Entzündungsreaktion der Bauchspeicheldrüse, hervorgerufen durch die verfrühte Aktivierung von Verdauungsenzymen. In etwa 20 Prozent der Fälle nimmt die Erkrankung einen schweren Verlauf mit einer hohen Sterblichkeitsrate. Allein in Deutschland sterben jährlich mehr als 1400 Menschen an den Folgen einer akuten Bauchspeicheldrüsenentzündung.

Die Bauchspeicheldrüse produziert alle für die Verdauung wichtigen Enzyme, welche im Dünndarm für den Nahrungsaufschluss notwendig sind. Die meisten dieser Verdauungsenzyme werden als inaktive Pro-Formen von den Zellen des Pankreas abgegeben. Erst im Dünndarm werden sie dann aktiviert. Bei einer Pankreatitis kommt es jedoch zu einer verfrühten Aktivierung dieser Verdauungsenzyme noch innerhalb der Zellen des Pankreas. Entscheidend ist hierbei die Aktivierung von Trypsinogen, einer Vorstufe des Pankreasenzym, zu aktivem Trypsin durch ein weiteres eiweißspaltendes Enzym (Cathepsin B). Trypsin ist wiederum in der Lage, weitere Pro-Formen von Enzymen zu aktivieren. Diese beginnen dann die Zelle von innen heraus zu verdauen, wobei diese nekrotisch werden und sterben. Um dieser verfrühten Aktivierung entgegenzuwirken, produzieren die Zellen der Bauchspeicheldrüse einen Hemmstoff (Cathepsin B-Inhibitor Cystatin C). Dies ist ein körpereigener komplexer natürlicher Schutzmechanismus.

Die Forscher*innen aus Greifswald führten umfangreiche biochemische Experimente und strukturelle Analysen durch. Dabei fanden sie heraus, dass dieser Hemmprozess, also die Inhibierung von Cathepsin B durch Cystatin C, während der Erkrankung nicht mehr funktioniert. Im Zuge der Pankreatitis wird Cystatin C gespalten und ist nicht mehr in der Lage, Cathepsin B zu hemmen. Das gespaltene Cystatin C wiederum bildet vermehrt Proteine, die wiederum die Cathepsin B Aktivität sogar noch verstärken.

Somit wirkt der ursprüngliche Schutzmechanismus nun gegen den Körper und löst so eine Bauchspeicheldrüsenentzündung aus. Diese neuen Erkenntnisse liefern nun eine Erklärung für die initialen intrazellulären Ereignisse im Verlauf der Pankreatitis.

Die fächerübergreifende enge Zusammenarbeit der Arbeitsgruppen aus der Klinik für Innere Medizin A der Universitätsmedizin Greifswald und dem Institut für Biochemie der Universität Greifswald hat mit dieser Entdeckung erheblich zum Verständnis des Krankheitsbildes der Pankreatitis und den zugrundeliegenden zellulären und biochemischen Mechanismen beigetragen. Die Forscher*innen am Graduiertenkollegs RTG-PRO werden sich mit dem Thema weiter befassen, um biochemische und medizinisch relevante Aspekte der akuten Pankreatitis tiefer aufzuklären. Dies

ist eine wichtige Voraussetzung, um Ansätze für neue Therapiemöglichkeiten zu finden.

Weitere Informationen

Publikation:

Modenbach, J.M., Möller, C., Asgarbeik, S., Geist, N., Rimkus, N., Dörr, M., Wolfgramm, H., Steil, L., Susemihl, A., Graf, L., Schmöker, O., Böttcher, D., Hammer, E., Glaubitz, J., Lammers, M., Delcea, M., Völker, U., Aghdassi, A.A., Lerch, M.M., Weiss, F.U., Bornscheuer, U.T., Sandler, M., Biochemical analyses of cystatin-C dimers and cathepsin-B reveals a trypsin-driven feedback mechanism in acute pancreatitis, Nature Communications (<https://doi.org/10.1038/s41467-025-56875-x>).

Homepage des Graduiertenkollegs: <https://www.rtg2719-pro.de/de/home>