

Entwicklung der Bauchspeicheldrüse rekonstruiert

Forschende entdecken, dass die Form der mit Flüssigkeit gefüllten Hohlräume in der sich entwickelnden Bauchspeicheldrüse durch Druck und Teilungsgeschwindigkeit der Zellen gesteuert wird.

Auf den Punkt gebracht:

Tissue Engineering der Bauchspeicheldrüse: Mit Hilfe von dreidimensionalen Modellen der Bauchspeicheldrüse (Organoiden), die aus Mauszellen gewonnen wurden, kombinierten Forschende Computersimulationen mit Experimenten. Dabei fanden sie heraus, was die Form der Lumen (mit Flüssigkeit gefüllte Hohlräume) während der Entwicklung der Bauchspeicheldrüse steuert.

Zellwachstum, Druck, Durchlässigkeit: Die Form des Lumens ist abhängig vom Gleichgewicht der Zellwachstumsrate und dem Druck im Lumen. Niedriger Druck und hohes Zellwachstum führen zu komplexeren oder „sternförmigen“ Lumen. Der Druck in den Lumen bleibt niedrig, da das umgebende Bauchspeicheldrüsen-Gewebe durchlässig ist.

Bedeutung für die Organentwicklung und Erkrankungen: Die entdeckten Mechanismen könnten auch für andere Organe mit komplexen Kanalsystemen und für verbreitete zystische Erkrankungen relevant sein. Darüber hinaus könnten diese Erkenntnisse zur Entwicklung neuer therapeutischer Strategien genutzt werden, beispielsweise um die Wirkung von Medikamenten auf bestimmte Krankheiten zu testen.

Organe haben oft mit Flüssigkeit gefüllte Hohlräume, die als Lumen bezeichnet werden. Für die Organfunktion sind sie von entscheidender Bedeutung und dienen als Transport- und Versorgungsnetzwerke. Die Lumen in der Bauchspeicheldrüse bilden ein komplexes System, dessen Kanäle Verdauungsenzyme zum Dünndarm transportieren. Für die Entwicklung gesunder Organe sowie für die Diagnose und Behandlung von Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse ist es daher unerlässlich zu verstehen, wie sich dieses System während der Embryonalentwicklung bildet. Trotz dieser Bedeutung ist noch nicht vollständig geklärt, wie Lumen bestimmte Formen entwickeln, da sich Studien an anderen Modellen weitgehend auf die Bildung einzelner, kugelförmiger Lumen beschränkt haben. Organoidmodelle, die die physiologischen Eigenschaften echter Organe besser widerspiegeln, können jedoch eine Vielzahl von lumenförmigen Strukturen aufzeigen, beispielsweise komplexe Netzwerke aus dünnen Kanälen.

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Gruppe von Anne Grapin-Botton, Direktorin am Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik (MPI-CBG) in Dresden und Honorarprofessorin an der TU Dresden, arbeiteten mit Kolleginnen und Kollegen aus der Gruppe von Masaki Sano an der Universität Tokio (Japan), Tetsuya Hiraiwa vom Institut für Physik der Academia Sinica (Taiwan) und Daniel Rivéline vom Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (Frankreich) zusammen, um die Prozesse zu erforschen, die bei der Bildung komplexer Lumen eine Rolle spielen. Mit einer Kombination aus Computermodellen und experimentellen Verfahren konnten die Forschenden die entscheidenden Faktoren identifizieren, die die Form der Lumen steuern.

Sternförmiges Lumen ähnelt echter Bauchspeicheldrüse

„Dreidimensionale Strukturen der Bauchspeicheldrüse, sogenannte Bauchspeicheldrüsenorganoide, können je nach Medium in der Petrischale entweder große kugelförmige Lumen oder enge, komplexe, miteinander verbundene Lumenstrukturen bilden“, erklärt Byung Ho Lee, Postdoktorand in der Gruppe von Anne Grapin-Botton, und Hauptautor der Studie. „Durch Zugabe bestimmter chemischer Wirkstoffe, die die Zellerneuerungsrate und den Druck im Lumen verändern, konnten wir die Form des Lumens verändern. Durch die Erhöhung der Durchlässigkeit der Epithelzellen, die das Lumen umgeben, wird der Druck gesenkt und die Form des Lumens verändert.“

„Unser Modell kann die Parameter messen und vorhersagen, die für die Veränderungen der Lumenformen verantwortlich sind, und so Feedback für die Experimente selbst liefern“, sagt Kana Fuji, Doktorandin in der Forschungsgruppe von Masaki Sano. Um zu verstehen, wie einzelne Zellen wachsen und sich teilen und wie sich dies auf die Bildung des Lumens auswirkt, verwendete das Forschungsteam zusätzlich zu den Experimenten ein mathematisches Modell, um den Prozess zu simulieren.

„Unsere Studie zeigt, dass die Form und Struktur des Lumens in Organoiden der Bauchspeicheldrüse von drei Hauptfaktoren abhängt: der Wachstumsgeschwindigkeit der Zellen, dem Druck im Lumen und der Durchlässigkeit der Zellen rund um das Lumen“, sagt Anne Grapin-Botton, die die Studie gemeinsam mit Byung Ho Lee leitete. „Diese Erkenntnis könnte uns helfen zu verstehen, wie sich andere Organe mit engen, miteinander verbundenen Kanälen entwickeln und wie sich häufige zystische Erkrankungen auf sie auswirken. Unser Modellsystem könnte die Forschung auf dem Gebiet der Organentwicklung und des Tissue Engineering vorantreiben und möglicherweise auch dazu verwendet werden, zu testen, wie verschiedene Medikamente auf Krankheiten wirken, was wiederum zu neuen Behandlungsmethoden führen könnte. Dadurch könnten wir Krankheiten, die die Bauchspeicheldrüse und andere Organe mit verzweigten Kanälen betreffen, besser verstehen und behandeln.“

Originalpublikation:

Byung Ho Lee, Kana Fuji, Heike Petzold, Phil Seymour, Siham Yennek, Coline Schewin, Allison Lewis, Daniel Riveline, Tetsuya Hiraiwa, Masaki Sano, Anne Grapin-Botton: Permeability-driven pressure and cell proliferation control lumen morphogenesis in pancreatic organoids. *Nature Cell Biology* (2025), doi: 10.1038/s41556-025-01832-5