

# ABSCHLUSSBERICHT

## 1 Allgemeine Angaben

Projektnummer: 253137138

Titel des Projekts:

Genetische Grundlagen der Autoimmunpankreatitis

Weiterentwickelter Titel in zweiter Förderperiode: Experimentelle Studien zu *Map3k7* und *Bach2* als Risikogenen der Autoimmunpankreatitis

Name(n) der Antragsteller\*innen:

Dienstanschrift/en:

Prof. Dr. med. Robert Jaster  
Department für Innere Medizin  
Klinik für Gastroenterologie,  
Hepatology und Ernährungsmedizin  
Universitätsmedizin Rostock  
E.-Heydemann-Str. 6  
18057 Rostock

Prof. Dr. med. Ralf J. Ludwig  
Universitätsklinikum  
Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck  
Institut für Experimentelle Dermatologie  
Ratzeburger Allee 160  
23562 Lübeck

Name(n) der Mitverantwortlichen: entfällt

Name(n) der Kooperationspartner\*innen:

Prof. Dr. med. Saleh M. Ibrahim (zweite Förderperiode)

Berichtszeitraum (gesamte Förderdauer): 05.05.2014 (Datum der Bewilligung der ersten, dreijährigen Förderperiode) – 31.10.2025 (Ende der zweiten, zweijährigen Förderperiode nach kostenneutraler Laufzeitverlängerung)

## 2 Zusammenfassung / Summary

### Zusammenfassung

Die autoimmune Pankreatitis (AIP) ist eine klinisch wichtige Sonderform der chronischen Pankreatitis. Ihre molekularen Grundlagen sind bis heute nicht vollständig verstanden.

Kernziel des Projekts war eine systematische Analyse der genetischen Grundlagen der AIP an einem Mausmodell. Die Antragsteller hatten hierzu in Vorarbeiten durch Kreuzung AIP-suszeptibler und resistenter Mausstämmen eine stabile Zuchtlinie etabliert und daran mit der AIP assoziierte *Quantitative Trait Loci* (QTL) kartiert. In einer ersten, dreijährigen Förderperiode des Projekts gelang es uns, ausgehend von den QTL potenzielle Risikogene der Erkrankung zu identifizieren. Für zwei Gene, *Bach2* (BTB domain and CNC homolog 2) und *Map3k7* (Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 7), konnten in weiterführenden Arbeiten die Daten so weit verdichtet werden, dass 2021 die erfolgreiche Beantragung eines fokussierten zweijährigen Fortsetzungsprojekts möglich wurde. *Map3k7* kodiert für eine intrazelluläre Proteinkinase und *Bach2* für einen Transkriptionsrepressor mit zentralen Rollen in der Immunhomöostase und vielfältigen Bezügen zu Autoimmunprozessen. Wir konnten zeigen, dass die Deletion des *Bach2*-Gens ohne weitere Trigger bei Mäusen zu einer AIP mit Infiltration des Pankreasgewebes durch T- und B-Zellen führt. Proinflammatorische Gene werden vermehrt exprimiert und immunzellenspezifische Kinasen aktiviert. *Bach2* wurde somit als AIP-assoziiertes Gen bestätigt, und es konnte eine protektive Wirkung nachgewiesen werden. Im Zuge dieser Arbeiten wurden überraschende und spannende Zusatzbefunde erhoben. Insbesondere wirkt der Verlust von *Bach2* protektiv bezüglich der Entstehung einer Hochfettdiät (HFD)-induzierten Fettleber.

Weitere erwähnenswerte Ergebnisse des Projekts stammen aus begleitenden experimentaltherapeutischen und immunologischen Studien. Anders als ein Steroid besserten der *Map3k7*-Inhibitor Takinib und der Janus-Kinase-Inhibitor Tofacitinib (hemmt ähnliche Zytokine wie *Bach2*) den Verlauf der experimentellen AIP nicht. Die Blockade einzelner Signalwege ist offenbar unzureichend, um die Entzündung zu stoppen. In Lymphozytentransferversuchen zeigten  $CD4^+/CD44^{high}$  Gedächtnis-T-Zellen eine ähnlich starke AIP-auslösende Wirkung wie  $CD3^+$ -T-Zellen. Zusammen mit weiteren Daten spricht der Befund für eine Schlüsselrolle dieser Gedächtnis-T-Zell-Population in der Pathogenese der murinen AIP.

Aus dem Projekt sind 6 Publikationen sowie etliche Tagungsbeiträge, Promotionen und Abschlussarbeiten hervorgegangen. In der Gesamtschau haben unsere Arbeiten zu neuen Einblicken in die Grundlagen der AIP geführt. Für weiterführende Studien ist insbesondere *Bach2* von hohem Interesse, nicht zuletzt aufgrund des neu aufgedeckten Bezugs zur Fettlebererkrankung. Auch sollten Untersuchungen an menschlichem Probenmaterial, das in diesem Projekt noch eine untergeordnete Rolle spielte, folgen.

### Summary

Autoimmune pancreatitis (AIP) is a clinically important special form of chronic pancreatitis. Its molecular basis is still not fully understood.

The core objective of the project was a systematic analysis of the genetic basis of AIP using a mouse model. In preliminary work, the applicants had established a stable breeding line by crossing AIP-susceptible and resistant mouse strains and mapping quantitative trait loci (QTL) associated with AIP. In the first three-year funding period of the project, we were able to identify potential risk genes of the disease based on the QTLs. For two genes, *Bach2* (BTB domain and CNC homolog 2) and *Map3k7* (mitogen-activated protein kinase kinase kinase 7), the data could

be consolidated in further work to such an extent that it was possible to successfully apply for a focused two-year second funding period in 2021. *Map3k7* codes for an intracellular protein kinase and *Bach2* for a transcriptional repressor with central roles in immune homeostasis and multiple links to autoimmune processes. We were able to demonstrate that deletion of the *Bach2* gene leads to AIP, characterized by infiltration of pancreatic tissue by T and B cells, in mice without additional triggers. Proinflammatory genes are increasingly expressed, and immune cell-specific kinases are activated. *Bach2* was thus confirmed as an AIP-associated gene, and a protective effect was demonstrated. In the course of this work, surprising and exciting additional findings were made. In particular, the loss of *Bach2* has a protective effect on the development of fatty liver induced by a high-fat diet (HFD).

Other noteworthy results of the project come from accompanying experimental therapeutic and immunological studies. Unlike a steroid, the *Map3k7* inhibitor Takinib and the Janus kinase inhibitor Tofacitinib (which inhibits cytokines similar to *Bach2*) did not improve the course of the experimental AIP. The blockade of individual signaling pathways appears to be insufficient to halt the inflammation. In lymphocyte transfer experiments, CD4<sup>+</sup>/CD44<sup>high</sup> memory T cells showed a similarly strong AIP-inducing effect as CD3<sup>+</sup> T cells. Together with other data, this finding suggests a key role for this memory T cell population in the pathogenesis of murine AIP.

The project has resulted in six publications, as well as numerous conference papers, doctoral theses, and master's theses. Overall, our work has yielded new insights into the basis of AIP. *Bach2* in particular is of great interest for further studies, not least because of the newly discovered link to fatty liver disease. Studies on human sample material, which still played a subordinate role in this project, should also be conducted.

### 3 Wissenschaftlicher Arbeits- und Ergebnisbericht

#### • Ausgangsfragen und Zielsetzung des Projekts

Die autoimmune Pankreatitis (AIP) ist eine klinisch wichtige Sonderform der chronischen Pankreatitis, deren Ursachen bis heute nicht vollständig verstanden sind. Das Hauptziel unseres Projekts war eine systematische Analyse der genetischen Grundlagen der AIP an einem Mausmodell der Erkrankung. Die Antragsteller hatten hierzu in Vorarbeiten durch Kreuzung AIP-suszeptibler und resistenter Mausstämmen eine *advanced intercross line* (AIL) etabliert. Durch genotypische sowie phänotypische Charakterisierung der Generationen G4 und G16 wurden QTL kartiert, die mit der Erkrankung assoziiert sind. In der ersten Förderperiode ging es darum, ausgehend von den QTL nunmehr potenzielle Kandidatengene der murinen AIP zu identifizieren. Parallel dazu sollten die immunologischen Grundlagen der murinen AIP durch *in vitro* Studien an Immunzellen und Lymphozyten-Transferversuche im MRL/Mp-Mausmodell näher analysiert werden. Studien an humanem Probenmaterial in Form von Exomsequenzierungen zum Nachweis AIP-assoziierter genetischer Veränderungen komplettierten das Arbeitsprogramm.

Die erste, dreijährige Förderperiode endete Mitte 2018. Ein Folgeantrag wurde zunächst nicht bewilligt, weshalb wir die Arbeiten vorübergehend ohne DFG-Förderung fortsetzten. Die Ergebnisse der ersten Förderperiode und weitere zwischenzeitlich erhobene Daten ermöglichten dann 2021 die Vorlage eines in seiner Zielstellung geschärften Fortsetzungsantrags, der bewilligt wurde. Das Ziel war es nun, die zwei zuvor kartierten AIP-assozierten Gene *Bach2* (BTB domain and CNC homolog 2) und *Map3k7* (mitogen-activated protein kinase kinase kinase 7; auch bekannt als transforming growth factor beta-activated kinase 1 (Tak1)) im Mausmodell funktionell zu validieren und hinsichtlich ihrer pathogenetischen Rolle zu charakterisieren. Hierzu waren

Studien an einem *Bach2*-Knockout (Bach2 KO)-Mausmodell sowie der Einsatz des spezifischen Map3k7-Inhibitors Takinib und des Janus-Kinase-Inhibitors Tofacitinib in experimentellen Therapiestudien vorgesehen. Tofacitinib wurde deshalb gewählt, weil es die Expression wichtiger proinflammatorischer Zytokine hemmt, die unter der trans-regulatorischen Kontrolle von Bach2 stehen, das selbst bislang nicht pharmakologisch adressierbar ist. Durch die Einbeziehung von Versuchsgruppen mit einer *Western diet* (Hochfettdiät; HFD) sollte außerdem das Wechselspiel zwischen genetischen und Umweltfaktoren in der Pathogenese der AIP näher untersucht werden. Eine HFD hatte sich in unseren Vorarbeiten als potenziell AIP-fördernd erwiesen.

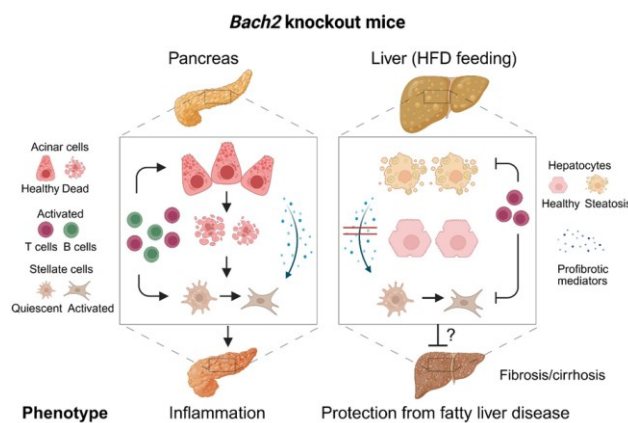
- **Beschreibung der projektspezifischen Ergebnisse und Erkenntnisse**

Die Projektdaten sind in 6 Veröffentlichungen weitgehend publiziert. Nachfolgend wird deshalb eine Gesamtübersicht gegeben, die bezüglich der Details auf diese Arbeiten verweist.

#### Kartierung und Charakterisierung von Risikogenen der murinen AIP

Die experimentellen Arbeiten stützen sich auf ein Mausmodell der spontanen AIP, die Linie MRL/MpJ<sup>1</sup>. Im Vorfeld des DFG-Projekts wurde darauf aufbauend durch Kreuzung von AIP-suszeptiblen MRL/MpJ-Mäusen mit drei weiteren Mausstämmen, NZM2410/J (Suszeptibilität für Lupus erythematoses), BXD2/TyJ (Modell der rheumatoiden Arthritis) und CAST/EiJ (keine Neigung zu Autoimmunerkrankungen) eine AIL etabliert. Die AIL hatte bereits auf der Stufe der G4 eine erste Kartierung von QTL der Erkrankung ermöglicht, die allerdings noch sehr groß waren<sup>2</sup>. Die systematische Propagierung der AIL über viele Generationen (G) hinweg sollte nun zunächst die weitere Kartierung von QTL und dann, aufgrund des *Crossing over*, deren Feinmapping ermöglichen. Im Laufe der **ersten Förderperiode** konnten wir an der G15-18 der AIL 4 QTL kartieren, die mit einer AIP assoziiert sind, jedoch immer noch 51 annotierte Gene enthielten. Um die Zahl der Kandidatengene weiter einzugrenzen, führten wir die Zucht der Linie in der Folge bis zur G20 fort und erhöhten die Zahl der Mäuse nochmals erheblich. Zusätzlich untersuchten wir in diesem Modell den Einfluss einer Diät auf komplexe Phänotypen wie die AIP. Konkret wurden die Mäuse mit einer kalorienreduzierten Diät, einer HFD oder einer Standardnahrung gefüttert. Insgesamt wurden 734 Mäuse der G15 und G18-20 genotypisiert und hinsichtlich einer AIP phänotypisiert<sup>3</sup>. In den bioinformatischen Datenanalysen wurden die Ernährung, ebenso wie das Geschlecht der Tiere, als Kovariaten berücksichtigt. Für uns unerwartet zeigte sich zunächst einmal, dass eine kalorienreduzierte Diät sowohl die Prävalenz als auch die Schwere der AIP erheblich (um ca. 50 %) reduziert. Dieses Ergebnis hat nicht nur wissenschaftlichen Neuigkeitswert, sondern darüber hinaus potenziell auch Praxisrelevanz. In der Feinkartierung konnten wir dann einen auf Chromosom 4 gelegenen QTL soweit eingrenzen, dass er bei einem Konfidenzintervall von 1,6 Mb (31-32.6 Mb) nur noch zwei proteinkodierende Gene beinhaltet: **Map3k7** sowie **Bach2**. Erwartungsgemäß war eine Herkunft des Peak-SNPs des QTL (UNC7008858) vom MRL/MpJ-Stamm positiv mit dem Auftreten bzw. dem Schweregrad der AIP korreliert. Für BXD2/TyJ-Mäuse ergab sich hingegen eine negative Korrelation. Die Genomsequenzierung zeigte, dass sich die beiden Stämme im *Map3k7* Gen durch Variationen in der 3'-untranslatierten Region (UTR) und bei *Bach2* in der 5'-UTR voneinander unterscheiden. In der Folge könnte es zu Unterschieden in der Expression der beiden Gene kommen. Sowohl *Map3k7* als auch *Bach2* erachteten wir als für Folgestudien interessante Kandidatengene mit vielfältigen Bezügen zu Autoimmunerkrankungen, aber ohne einen bereits bekannten Zusammenhang zur AIP. Die beschriebenen Ergebnisse sind im Detail Gegenstand der Publikationen **Bischof et al. (2014)**<sup>4</sup> und **Jaster et al. (2020)**<sup>3</sup>.

In der zweiten Förderperiode konnten wir in Studien an einem *Bach2*KO-Mausmodell *Bach2* als ein mit der murinen AIP assoziiertes Gen bestätigen und zugleich interessante Zusatzbefunde erheben: Anders als Wildtyp (WT)-Tiere des Hintergrundstamms C57BL/6J, entwickelten *Bach2*KO-Mäuse spontan eine AIP. Sie war nicht nur histologisch nachweisbar, sondern führte auch in RNAseq-Analysen und PamGene Multi-Kinase-Assays zu einer deutlichen Aktivierung proinflammatorischer Signalwege und Mediatoren. Das *Bach2*-Gen schützt somit vor der Entstehung einer AIP, was gut mit den bekannten immunregulatorischen Funktionen<sup>5, 6</sup> dieses Transkriptionsrepressors und bekannten Beteiligungen an anderen Autoimmunerkrankungen<sup>7, 8</sup> vereinbar ist. Auch passen unsere Ergebnisse zu Studien an Proben von Patienten mit chronischer Pankreatitis, die eine Rolle von BACH2 bei der Hemmung Th17-Zell-vermittelter Entzündungsreaktionen nahelegen<sup>9</sup>. Unerwartet entwickelten *Bach2*KO-Mäuse unter einer HFD jedoch keine Fettleber oder andere deutliche pathologische Veränderungen; der Gen-Knockout erwies sich somit als protektiv (Abb. 1). Angesichts der raschen Zunahme der Prävalenz der metabolisch bedingten steatotischen Lebererkrankung (MASLD, früher bekannt als nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD)) beim Menschen<sup>10</sup> verdient dieser neue Aspekt der *Bach2*-Funktion weitere Aufmerksamkeit. Im Detail sind die Ergebnisse in der Publikation **Ehlers et al. (2025)**<sup>11</sup> beschrieben, der auch die zusammenfassende Abbildung entnommen ist.



**Abb. 1: Auswirkungen des *Bach2*-Knockouts in Pankreas und der Leber.** Pankreas: Anders als *Bach2*WT-Mäuse, zeigten *Bach2*KO-Tiere eine AIP mit T- und Plasmazell-Infiltraten, beginnender Gewebezzerstörung und Fibrose. Leber: Während HFD-gefütterte Wildtyp-Mäuse eine Fettlebererkrankung entwickelten, blieben *Bach2*KO-Tiere gesund. Wir postulieren, dass T-Zellen an der Vermittlung der schützenden Wirkung des Gen-Knockouts beteiligt sind, da sie in höherer Zahl als im Lebergewebe HFD-gefütterter WT-Mäuse vorhanden waren.

Erstellt in BioRender. Jaster, R. (2025) <https://BioRender.com/ph4c91u>

Ein weiterer Projektabschnitt umfasste experimentelle Therapieversuche am MRL/MpJ-Mausmodell. Anders als ein Steroid, besserten der *Map3k7*-Inhibitor Takinib und der Janus-Kinase-Inhibitor Tofacitinib (hemmt ähnliche Zytokine wie *Bach2* auf transkriptioneller Ebene) den Verlauf der experimentellen AIP nicht. Trotz dieser Negativergebnisse bleibt neben *Bach2* auch *Map3k7* als AIP-assoziiertes Gen von Interesse. Es ist jedoch zu konstatieren, dass die Blockade einzelner Signalwege offenbar unzureichend ist, um die Entzündung zu stoppen. Publiziert sind diese Daten in der Arbeit **Agrifoglio et al. (2024)**<sup>12</sup>.

### Immunologische Grundlagen der AIP

Insbesondere in der ersten Förderperiode führten wir auch tierexperimentelle Studien zu den immunologischen Grundlagen der AIP durch, die keinen direkten Bezug zu den untersuchten AIP-assoziierten Genen hatten. Wir wiesen nach, dass  $CD3^+$ -T-Zellen genauso effektiv wie Splenozyten eine AIP transferieren, diese Zellpopulation mithin hinreichend für die Auslösung und Progredienz der Erkrankung ist. Dagegen waren  $CD4^+$ - und  $CD8^+$ -Lymphozyten für sich allein wenig effektiv. Interessanterweise zeigten  $CD4^+/CD44^{high}$  Memory T-Zellen eine ähnlich starke AIP-auslösende Wirkung wie  $CD3^+$ -T-Zellen, obwohl sie aus Verfügbarkeitsgründen in geringerer Zahl transferiert wurden. Unsere Erkenntnisse bezüglich einer wichtigen Rolle dieser Zellart in der Pathogenese der AIP<sup>4</sup> werden dadurch erhärtet. Zusätzlich sprechen die Ergebnisse aus *in vitro* Studien dafür, dass eine unausgewogene Aktivierung konventioneller dendritischer Zellen

(DCs) zur AIP-Anfälligkeit von MRL/MpJ-Mäusen beitragen könnte. Diese hier kurz beschriebenen Ergebnisse sind Gegenstand der Publikationen **Borufka et al. (2016)** und **Ehlers et al. (2018)**<sup>13, 14</sup>.

#### Untersuchungen an menschlichem Probenmaterial

Patientenproben wurden in der ersten Förderperiode des Projekts in die Untersuchungen zur Genetik der AIP einbezogen. Es konnten 53 Proben von AIP-Patienten zusammengetragen werden. Probleme gab es vereinzelt mit der Sicherheit der Diagnose, die zwar den Leitlinien der IAP gemäß gestellt wurde, aber nicht durchgängig auf histologischen Befunden beruhte. Damit war in einigen Fällen auch keine eindeutige Zuordnung zu Subtyp 1 bzw. 2 der AIP möglich. 26 Patientenproben wurden einer Gesamt-Exomsequenzierung unterzogen. Im Ergebnis wurden 94 Gene (inklusive Pseudogene) identifiziert, in denen SNPs und INDELs in mindestens 3 der 26 Proben nachweisbar waren. Darunter befinden sich auch plausible Kandidaten, wie Gene des HLA-Locus, mit bekanntem Bezug zu Autoimmunerkrankungen bzw. mit relevanten Funktionen im exokrinen Pankreas. Allerdings hielten unerwartet viele SNPs einer Validierung mittels Sanger-Sequenzierung nicht stand, wofür zumindest zum Teil Probleme mit repetitiven Gensequenzen verantwortlich zu sein scheinen. Bestand hatte der Nachweis von SNPs bei jeweils zwei Patienten in den Mucin-Genen *Muc-5B* und *Muc-12* (hier einmal sogar in homozygoter Form), für die sich allerdings in unseren Mausstudien keine Anknüpfungspunkte fanden. Die von uns in einem ersten Verlängerungsantrag vorgesehenen weitergehenden Untersuchungen konnten in der Begutachtung nicht überzeugen und wurden von uns in der überarbeiteten, bewilligten Antragsfassung nicht weiterverfolgt. Projektunabhängig beabsichtigen wir nach einer Aufstockung der Patientenproben die zielgerichtete Sequenzierung von *BACH2*.

#### Beiträge der Projektbeteiligten:

- Prof. Jaster war durchgängig der Projektleiter am Standort Rostock. In Rostock fanden in der ersten Förderperiode die phänotypischen Analysen am Mausmodell, die immunologischen Studien und die Sammlung der Patientenproben statt. In der zweiten Förderperiode wurden in Rostock und Lübeck die (tier)experimentellen Studien unabhängig und parallel durchgeführt (s. unten).
- Prof. Ibrahim war in der ersten Förderperiode Projektleiter in Lübeck und übernahm die Zucht der AIL, die Genotypisierung der Mäuse, die Sequenzierung der humanen Proben und die bioinformatischen Datenanalysen. In der zweiten Förderperiode war er als Kooperationspartner beratend für das Projekt tätig.
- Prof. Ludwig brachte bereits in der ersten Förderperiode seine Expertise auf dem Gebiet autoimmunologischer Mausmodelle und insbesondere des Wechselspiels zwischen genetischen und Ernährungsfaktoren in das Projekt ein. In der zweiten Förderperiode war er als Projektleiter für die tierexperimentellen Arbeiten in Lübeck verantwortlich. Er wurde in dieser Funktion maßgeblich durch Frau PD Dr. Katja Bieber unterstützt, die die praktische Versuchsdurchführung, die PamGene Assays und die Datenanalysen koordinierte.

- **Abweichungen vom ursprünglichen Konzept; Ergebnisse, die der Ausgangshypothese widersprechen**

Das geplante Vorhaben wurde ohne größere Abweichungen realisiert. Es gab auch keine der Ausgangshypothese widersprechenden Ergebnisse. Das von uns gewählte Konzept zur Kartierung und Charakterisierung von Risikogenen der murinen AIP sei an dieser Stelle jedoch kritisch gewürdigt: Auf der Erfolgsseite steht mit dem Nachweis von *Bach2* als AIP-assoziiertem Gen ein wesentlicher Erkenntnisgewinn. Er gewinnt durch die unerwartete Rolle von *Bach2* in der Pathogenese der Fettleber zusätzlich an Wert. Allerdings führte das Verfahren des Feinmapping dazu, dass viele durchaus interessante Gene der ursprünglichen QTL aus den Untersuchungen herausfielen, ohne dass sie dadurch nachhaltig als AIP-assoziierte Gene ausgeschlossen wären. Hier bleibt somit noch viel Raum für Folgeuntersuchungen.

- **Aktivitäten und Ansatzpunkte zu qualitätsfördernden Maßnahmen, durch welche die Validität oder Nachvollziehbarkeit Ihrer Forschungsergebnisse sichergestellt wurde**

Hier ist eine Maßnahme zu nennen, die über die allgemeinen Standards guter Laborpraxis hinausgeht: Die Tierversuche der zweiten Förderperiode wurden in beiden Laboren als multizentrische, präklinische Studie parallel durchgeführt. Es ist erwiesen, dass sich durch diesen Ansatz die Reproduzierbarkeit präklinischer Studien erhöhen lässt<sup>15</sup>. In unseren eigenen Arbeiten erzielten wir eine bemerkenswert gute Übereinstimmung der Ergebnisse beider Projektstandorte<sup>12, 11</sup>.

- **Beschreibung des Umgangs mit im Projekt entstandenen Forschungsdaten und den ggf. genutzten Dateninfrastrukturen; Darstellung der im Projekt ggf. entstandenen, durch andere nachnutzbare und offen zugängliche Forschungsdaten, Methoden, Standards, Software oder Infrastrukturen**

Die Forschungsdaten beinhalten in erster Linie die Ergebnisse der tierexperimentellen Studien, inklusive der Dokumentation aller Versuchsbedingungen und der gesetzlichen Aufzeichnungspflicht gemäß Tierschutzrecht. Zu den Datensätzen zählen auch die Ergebnisse der zellbiologischen, immunologischen, immunhistochemischen und molekularen Assays, die mit dem Probenmaterial realisiert wurden. Die Forschungsdaten wurden digitalisiert, als Rohdaten und in ausgewerteter Form auf zentralen Servern abgelegt und durch Sicherungskopien geschützt. Für den Austausch von Forschungsergebnissen wurde eine SharePoint-basierte Plattform mit geregelten Zugriffsrechten etabliert, die bei berechtigten Interessen Dritter (z. B. Nachnutzern) für diese geöffnet werden kann. Zum Management der Projektdaten steht außerdem das Tool Research Data Management Organiser (RDMO, <https://rdmorganiser.github.io/>) zur Verfügung, das von der Rostocker Universitätsbibliothek bereitgestellt und betreut wird. Nahezu alle relevanten Projektergebnisse wurden bereits erfolgreich in begutachteten Fachzeitschriften publiziert. Dabei wurden die Methoden ausführlich beschrieben und auch Rohdaten, z. B. aus den Transkriptomanalysen, durch Ablage in offen zugänglichen Datenbanken wie GEO, mit veröffentlicht. Studien an humanem Probenmaterial wurden nur während der ersten Förderperiode und in Form von Exomsequenzierungen von 26 pseudonymisierten Patientenproben realisiert. Hierfür lag ein positives Votum der Rostocker Ethikkommission vor. Auch die Datenspeicherung und -auswertung erfolgten ausschließlich in pseudonymisierter Form. Die digitale Dokumentation wurde im Projektverlauf noch ergänzt durch analoge Laborbücher. Software oder Infrastrukturen wurden weder entwickelt noch etabliert.

• **Durchführung wissenschaftlicher Veranstaltungen, Maßnahmen zur Wissenschaftskommunikation**

Der Projektleiter R. Jaster war in der Zeit von 2017-2023 als Sekretär der Fachgesellschaft Deutscher Pankreasclub u. a. an der Organisation der Jahrestagungen beteiligt. Das Thema Autoimmunpankreatitis war dabei regelmäßig in Beiträgen anderer und der eigenen Arbeitsgruppe präsent. An den Veranstaltungen beteiligt und in die Diskussionen eingebunden war auch die Patienten-Selbsthilfe-Gruppe „Arbeitskreis der Pankreatektomierten“.

• **Literaturverzeichnis**

1. Kanno H, Nose M, Itoh J et al. (1992) Spontaneous development of pancreatitis in the MRL/Mp strain of mice in autoimmune mechanism. *Clin Exp Immunol* 89:68–73. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.1992.tb06879.x>
2. Asghari F, Fitzner B, Holzhüter S-A et al. (2011) Identification of quantitative trait loci for murine autoimmune pancreatitis. *J Med Genet* 48:557–562. <https://doi.org/10.1136/jmg.2011.089730>
3. Jaster R, Gupta Y, Rohde S et al. (2020) Impact of diet and genes on murine autoimmune pancreatitis. *J Cell Mol Med* 24:8862–8870. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15540>
4. Bischof J, Müller S, Borufka L et al. (2015) Quantitative Trait Locus Analysis Implicates CD4<sup>+</sup>/CD44<sup>high</sup> Memory T Cells in the Pathogenesis of Murine Autoimmune Pancreatitis. *PLoS One* 10:e0136298. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136298>
5. Afzali B, Grönholm J, Vandrovčova J et al. (2017) BACH2 immunodeficiency illustrates an association between super-enhancers and haploinsufficiency. *Nat Immunol* 18:813–823. <https://doi.org/10.1038/ni.3753>
6. Li C, Lu W, Zhang H (2025) BTB domain and CNC homolog 2: A master regulator that controls immune response and cancer progression. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 1880:189325. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2025.189325>
7. Cooper JD, Smyth DJ, Smiles AM et al. (2008) Meta-analysis of genome-wide association study data identifies additional type 1 diabetes risk loci. *Nat Genet* 40:1399–1401. <https://doi.org/10.1038/ng.249>
8. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M et al. (2011) Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 476:214–219. <https://doi.org/10.1038/nature10251>
9. Sasikala M, Ravikanth VV, Murali Manohar K et al. (2018) Bach2 repression mediates Th17 cell induced inflammation and associates with clinical features of advanced disease in chronic pancreatitis. *United European Gastroenterol J* 6:272–282. <https://doi.org/10.1177/2050640617716596>
10. Chan W-K, Chuah K-H, Rajaram RB et al. (2023) Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. *J Obes Metab Syndr* 32:197–213. <https://doi.org/10.7570/jomes23052>
11. Ehlers L, Kasprick A, Agrifoglio O et al. (2025) Bach2-deficient mice are prone to autoimmune pancreatitis but protected from high-fat diet-induced fatty liver disease. *Front Immunol* 16. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1639622>
12. Agrifoglio O, Kasprick A, Gross N et al. (2024) Dexamethasone's Clinical Efficacy in Experimental Autoimmune Pancreatitis Correlates with a Unique Transcriptomic Signature, Whilst Kinase Inhibitors Are Not Effective. *Biomedicines* 12. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12112480>
13. Borufka L, Volmer E, Müller S et al. (2016) In vitro studies implicate an imbalanced activation of dendritic cells in the pathogenesis of murine autoimmune pancreatitis. *Oncotarget* 7:42963–42977. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10265>
14. Ehlers L, Rohde S, Ibrahim S et al. (2018) Adoptive transfer of CD3<sup>+</sup> T cells and CD4<sup>+</sup> CD44<sup>high</sup> memory T cells induces autoimmune pancreatitis in MRL/MpJ mice. *J Cell Mol Med* 22:2404–2412. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13537>
15. Voelkl B, Vogt L, Sena ES et al. (2018) Reproducibility of preclinical animal research improves with heterogeneity of study samples. *PLoS Biol* 16:e2003693. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2003693>
16. Nakamura A, Ebina-Shibuya R, Itoh-Nakadai A et al. (2013) Transcription repressor Bach2 is required for pulmonary surfactant homeostasis and alveolar macrophage function. *J Exp Med* 210:2191–2204. <https://doi.org/10.1084/jem.20130028>

## 4 Veröffentlichte Projektergebnisse

### 4.1 Kategorie A – Fachaufsätze in Peer Review-Zeitschriften, Beiträge zu Konferenzen mit Peer Review oder Sammelbänden sowie Buchpublikationen

Alle aufgeführten Arbeiten enthalten im Funding Acknowledgement einen Hinweis auf die Projektförderung durch die DFG.

#### Fachaufsätze in Peer Review-Zeitschriften

1. Ehlers L, Kasprick A, Agrifoglio O, Gross N, Ernst N, Barbosa Gulde A, Osterloh C, Brauckmann NL, Fischer NY, Bergmann-Ewert W, Ludwig RJ, Bieber K, Jaster R. Bach2-deficient mice are prone to autoimmune pancreatitis but protected from high-fat diet-induced fatty liver disease. *Front Immunol.* 2025; Oct 15;16:1639622. doi.org/10.3389/fimmu.2025.1639622. Free PMC article.
2. Agrifoglio O, Kasprick A, Gross N, Wahlig M, Kauffold E, Woitas A, Vorobyev A, Ehlers L, Ludwig RJ, Bieber K, Jaster R. Dexamethasone's Clinical Efficacy in Experimental Autoimmune Pancreatitis Correlates with a Unique Transcriptomic Signature, Whilst Kinase Inhibitors Are Not Effective. *Biomedicines.* 2024 Oct 29;12(11):2480. doi: 10.3390/biomedicines12112480. Free PMC article.
3. Jaster R, Gupta Y, Rohde S, Ehlers L, Nizze H, Vorobyev A, Ludwig RJ, Ibrahim SM. Impact of diet and genes on murine autoimmune pancreatitis. *J Cell Mol Med.* 2020 Aug;24(15):8862-8870. Free PMC article.
4. Ehlers L, Rohde S, Ibrahim S, Jaster R. Adoptive transfer of CD3+ T cells and CD4+ CD44high memory T cells induces autoimmune pancreatitis in MRL/MpJ mice. *J Cell Mol Med.* 2018 Apr;22(4):2404-2412. doi: 10.1111/jcmm.13537. Free PMC article.
5. Borufka L, Volmer E, Müller S, Engelmann R, Nizze H, Ibrahim S, Jaster R. In vitro studies implicate an imbalanced activation of dendritic cells in the pathogenesis of murine autoimmune pancreatitis. *Oncotarget.* 2016 Jul 12;7(28):42963-42977. doi: 10.18632/oncotarget.10265. Free PMC article.
6. Bischof J, Müller S, Borufka L, Asghari F, Möller S, Holzhüter SA, Nizze H, Ibrahim SM, Jaster R. Quantitative Trait Locus Analysis Implicates CD4+/CD44high Memory T Cells in the Pathogenesis of Murine Autoimmune Pancreatitis. *PLoS One.* 2015 Sep 1;10(9):e0136298. doi: 10.1371/journal.pone.0136298. Free PMC article.

#### Konferenzbeiträge mit Peer Review

1. Jaster R, Kasprick A, Gross N, Agrifoglio O, Ehlers L, Ludwig RJ, Bieber K. Bach2-deficient mice are prone to autoimmune pancreatitis but protected from high-fat diet-induced fatty liver disease. 57th Meeting of the European Pancreatic Club 2025. Abstract wird noch publiziert. (Posterbeitrag)
2. Jaster R, Agrifoglio O, Wahlig M, Kasprick A, Bieber K, Ludwig RJ. Effects of tofacitinib and takinib on autoimmune pancreatitis in mice. 56th Meeting of the European Pancreatic Club 2024. *Pancreatolgy* 2024;24(S1):e67. (Posterbeitrag)
3. Ehlers L, Rohde S, Gupta Y, Löhr M, Kahraman A, Beyer G, Schneider A, Ibrahim S, Jaster R. Genetic and immunological bases of autoimmune pancreatitis. 50th Meeting of the European Pancreatic Club, Berlin, 13.-16.06.2018. Abstract: *Pancreatolgy* 2018;18(S4):174. (Vortrag)
4. Borufka L, Müller S, Jaster, R. Autoimmune pancreatitis of MRL/Mp mice is triggered by different subtypes of activated T-cells. 49th Meeting of the European Pancreatic Club, Prague, 20.-23. 6. 2017. *Pancreatolgy* 17(S3):S2. (Posterbeitrag)

5. Borufka L, Volmer E, Müller S, Ibrahim S, Jaster R. In vitro und in vivo Studien zur Immunpathogenese der murinen Autoimmunpankreatitis. 71. Jahrestagung der DGVS, Hamburg, 21.-24. 9. 2016. Abstract: Zeitschrift für Gastroenterologie 2016;54:KV461. (Vortrag)

## **4.2 Kategorie B – Jede weitere Form öffentlich gemachter Ergebnisse**

### **Konferenzbeiträge ohne Peer Review**

1. Jaster R, Gupta Y, Rohde S, Ehlers L, Nizze H, Vorobyev A, Ludwig RJ, Ibrahim SM. Impact of genetics and diet on murine autoimmune pancreatitis. 40. Jahrestagung des Deutschen Pankreasklubs, Halle (Saale), 13.-15.02.2020. (Posterbeitrag)
2. Ehlers L, Rohde S, Gupta Y, Kahraman A, Schneider A, Löhr M, Ibrahim S, Jaster R. Genetic and immunological bases of autoimmune pancreatitis. 38. Jahrestagung des Deutschen Pankreasklubs, Ulm, 25.-27.01.2018. (Vortrag)
3. Borufka L, Müller S, Jaster R. Übertragung der murinen Autoimmunpankreatitis durch Subpopulationen von Lymphozyten. 37. Jahrestagung des Deutschen Pankreasklubs, Greifswald, 26.-28.01.2017. (Vortrag)
4. Müller S, Borufka L, Ibrahim S, Gupta Y, Badr MT, Jaster R. Studien zur Genetik der Autoimmunpankreatitis in Maus und Mensch. 36. Jahrestagung des Deutschen Pankreasklubs, Greifswald, 26.-28.01.2017. (Posterbeitrag)
5. Müller S, Borufka L, Bischof J, Gupta Y, Nizze H, Ibrahim S, Jaster R. Suszeptibilitätsgene der murinen Autoimmunpankreatitis. 36. Jahrestagung des Deutschen Pankreasklubs, Freising, 18.-20.02.2016. (Posterbeitrag)
6. Borufka L, Volmer E, Müller S, Ibrahim S, Jaster R. In vitro und in vivo Studien zur Immunpathogenese der murinen Autoimmunpankreatitis. 36. Jahrestagung des Deutschen Pankreasklubs, Freising, 18.-20.02.2016. (Posterbeitrag)

### **4.3 Patente (angemeldete und erteilte) entfällt**