



MEDIZINISCHE  
FAKULTÄT

# Forschungsbericht 2019

Institut für Molekularbiologie und Medizinische Chemie

# INSTITUT FÜR MOLEKULARBIOLOGIE UND MEDIZINISCHE CHEMIE

Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg  
Tel. 49 (0)391 6715366, Fax 49 (0)391 6713096  
werner.hoffmann@med.ovgu.de  
www.med.uni-magdeburg.de/fme/institute/immc

## 1. LEITUNG

Univ.-Prof. Mag. Dr. rer. nat. W. Hoffmann (Direktor)

## 2. HOCHSCHULLEHRER/INNEN

Univ.-Prof. Mag. Dr. rer. nat. W. Hoffmann

## 3. FORSCHUNGSPROFIL

- Biosynthese und Schutzfunktionen von TFF-Peptiden in mukösen Epithelien
- Biosynthese und Funktion von TFF-Peptiden im Immun- und zentralen Nervensystem bzw. während entzündlicher Prozesse
- Kontinuierliche Erneuerung des Magenepithels durch Differenzierung aus Stamm- und Vorläuferzellen
- Reparatur muköser Epithelien durch Zellmigration ("Restitution")

## 4. FORSCHUNGSPROJEKTE

**Projektleitung:** Univ.-Prof. Dr. Werner Hoffmann  
**Förderer:** Haushalt - 01.01.2017 - 31.12.2021

### **Biosynthese und Funktion von TFF-Peptiden in mukösen Epithelien**

Muköse Epithelien bilden sehr empfindliche Oberflächen des Körpers, die einerseits für den stofflichen Austausch mit der Umwelt verantwortlich sind (z. B. Atmung, Nahrungsaufnahme, Ausscheidung, Fortpflanzung). Sie sind deshalb durch verschiedene Mechanismen geschützt und regenerieren kontinuierlich. Andererseits stellen sie eine Barriere zur Außenwelt dar und haben eine besondere Bedeutung für die Anheftung verschiedener Mikroorganismen und die Abwehr von Infektionen. Durch ihre hohe Regenerationsrate, die auch fehlerhaft verlaufen kann, und schädigende Einflüsse aus der Umwelt sind muköse Epithelien besonders anfällig für die Bildung von Tumoren (ca. 90% aller Todesfälle nach malignen Tumorerkrankungen resultieren aus epithelialen Primärtumoren).

TFF-Peptide (TFF1, TFF2, TFF3) werden zusammen mit Muzinen im Gastrointestinaltrakt und anderen mukösen Epithelien gebildet (exokrine Sekretion). Diese Peptide haben Lektineigenschaften und erfüllen eine wichtige Funktion als mukosale Schutzpeptide. In der Vergangenheit nahm man an, dass alle drei TFF-Peptide ähnliche molekulare Funktionen hätten, nämlich dass sie vor allem die Reparatur von Schleimhäuten durch Zellwanderung ("Restitution") unterstützen. Unsere biochemischen Arbeiten der letzten Jahre haben aber nun gezeigt, dass TFF-Peptide in erster Linie an völlig anderen Prozessen zum Schutz von Schleimhäuten beteiligt sind. Außerdem haben die drei TFF-Peptide auf molekularer Ebene sehr unterschiedliche Wirkmechanismen.

TFF1 wird vor allem im Magen synthetisiert und wirkt über einen ungepaarten aktiven Cysteinrest vermutlich als Radikalfänger, z.B. für reaktive Sauerstoffspezies (ROS). Damit schützt es die Mukosa vor Schädigungen (Stürmer et al. 2019). Dies erklärt, warum *Tff1*-defiziente Mäuse Tumoren im Antrum des Magens entwickeln. TFF2 hingegen bindet im Magen und Duodenum als Lektin an das Muzin MUC6 und stabilisiert so durch Quervernetzungen besonders die wasser-unlösliche, innere Schicht des zweischichtigen Magenschleims (Stürmer et al. 2018, Heuer et al. 2019). Damit spielt TFF2 eine Schlüsselrolle für die Permeabilität dieser Mukusbarriere und ist somit ein wichtiger Bestandteil der angeborenen Immunabwehr. Dies erklärt, warum *Tff2*-defiziente Mäuse extrem empfindlich auf Infektionen mit *Helicobacter pylori* reagieren.

TFF3 wird vor allem im Darm und vielen anderen mukösen Epithelien gebildet und ist zum überwiegenden Teil über eine Disulfidbrücke an das *Ig Fc binding protein* (FCGBP) gebunden (Albert et al. 2010). Auch im Speichel liegt es größtenteils so vor (Houben et al. 2019). FCGBP spielt eine Rolle für die angeborene Immunabwehr; es wird massiv nach mikrobiellen Infektionen synthetisiert und dürfte eine wichtige Funktion für die Anheftung und die Clearance von Mikroorganismen an Schleimhäute haben. Dies erklärt, warum *Tff3*-defiziente Mäuse in einem Colitismodell extrem empfindlich reagieren.

Wir haben diese Ergebnisse durch langjährige, übergreifende Untersuchungen an verschiedenen Geweben unterschiedlicher Spezies erhalten (Mensch, Schwein, Maus, Frosch). Außerdem werden am IMMC die drei *Tff*-defizienten Mäusestämme systematisch untersucht. Damit dürften sich mittelfristig auch neue Perspektiven für eine klinische Anwendung von TFF-Peptiden zum Schutz von mukösen Epithelien ergeben (Braga Emidio et al. 2019).

---

**Projektleitung:** Univ.-Prof. Dr. Werner Hoffmann  
**Förderer:** Haushalt - 01.01.2016 - 31.12.2021

### **Biosynthese und Funktion von TFF-Peptiden im Immun- und zentralen Nervensystem und während entzündlicher Prozesse**

Wir konnten in den letzten Jahren in systematischen Studien zeigen, dass TFF-Peptide auch im Immun- und zentralen Nervensystem sezerniert werden (endokrine Funktion). Außerdem haben wir verschiedene entzündliche Prozesse untersucht. Interessanterweise wird dabei speziell TFF1 ektopisch gebildet (z.B. im Gehirn bei Enzephalitis oder in der Milz nach Infektion mit *Toxoplasma gondii*; Znalesniak et al. 2016, 2017). Somit dürfte die Funktion von TFF1 als Radikalfänger dazu beitragen, entzündliches Gewebe vor Schädigungen z.B. durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS) zu schützen. Bei diesen Untersuchungen haben wir außerdem erste Hinweise erhalten, dass auch FCGBP im Immunsystem eine wichtige Rolle spielen dürfte.

---

**Projektleitung:** Univ.-Prof. Dr. Werner Hoffmann  
**Förderer:** Haushalt - 01.01.2016 - 31.12.2020

### **Untersuchung der Magenmukusschicht mit Hilfe der Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie (FT-IR)**

TFF2 ist ein wichtiger Bestandteil des Magenmukus und bindet lektinartig an das Muzin MUC6. Im Rahmen dieser Projekts werden in Kooperation mit Herrn Prof. Steiner (TU Dresden) histologische Schnitte der Magenmukosa von Wildtyp- und *Tff2*<sup>KO</sup>-Mäusen mit Hilfe der FT-IR-Spektroskopie untersucht.

## 5. VERÖFFENTLICHUNGEN

### BEGUTACHTETE ZEITSCHRIFTENAUFsätze

**Emidio, Nayara Braga; Hoffmann, Werner; Brierley, Stuart M.; Muttenthaler, Markus**

Trefoil factor family - unresolved questions and clinical perspectives

Trends in biochemical sciences - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 44.2019, 5, S. 387-390;

[Imp.fact.: 16.889]

**Heuer, Franziska; Stürmer, René; Heuer, Jörn; Kalinski, Thomas; Lemke, Antje; Meyer, Frank; Hoffmann, Werner**

Different forms of TFF2, a lectin of the human gastric mucus barrier - in vitro binding studies

International journal of molecular sciences - Basel: Molecular Diversity Preservation International, Bd.20.2019, 23, Art.-Nr. 5871, insges. 13 Seiten;

[Imp.fact.: 4.183]

**Houben, Till; Harder, Sönke; Schlüter, Hartmut; Kalbacher, Hubert; Hoffmann, Werner**

Different forms of TFF3 in the human saliva - heterodimerization with IgG Fc binding protein (FCGBP)

International journal of molecular sciences - Basel: Molecular Diversity Preservation International, Bd.20.2019, 20, Art.-Nr. 5000, insges. 10 Seiten;

[Imp.fact.: 4.183]

**Stürmer, René; Reising, Jana; Hoffmann, Werner**

The TFF peptides xP1 and xP4 appear in distinctive forms in the *Xenopus laevis* gastric mucosa - indications for different protective functions

International journal of molecular sciences - Basel: Molecular Diversity Preservation International, Bd.20.2019, 23, Art.-Nr. 6052, insges. 9 Seiten;

[Imp.fact.: 4.183]