



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Forschungsbericht 2020

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 Funktionen von TFF-Peptiden in mukösen Epithelien (exokrine Sekretion)
- Biosynthese und Funktion von endokrin sezernierten TFF-Peptiden

4. KOOPERATIONEN

- FAU Erlangen-Nürnberg (Lehrstuhl für Mikrobiologie)
- Institut für Molekulare und Klinische Immunologie (FME)
- Institut für Pathologie (FME)
- Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie Tübingen
- TU München (Professur für Biomechanik)
- Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie (FME)
- Universitätsklinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie (FME)
- Universitätsklinik für Neurochirurgie (FME)
- Universitätsklinik für Pneumologie (FME)
- Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

5. FORSCHUNGSPROJEKTE

Projektleitung: Univ.-Prof. Dr. Werner Hoffmann
Förderer: Haushalt - 01.01.2017 - 30.09.2022

Biosynthese und Funktion von TFF-Peptiden in mukösen Epithelien: Rolle als Radikalfänger und in der angeborenen Immunabwehr

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).

Trefoil Factor Family (TFF)-Peptide (TFF1, TFF2, TFF3) werden vor allem zusammen mit Muzinen im Gastrointestinaltrakt und anderen mukösen Epithelien gebildet (exokrine Sekretion). Sie haben unterschiedliche Lektineigenschaften und spielen eine wichtige Rolle für den mukosalen Schutz. TFF-Peptide werden in weit geringerer Konzentration aber auch im Immun- und Nervensystem endokrin sezerniert. Unser Institut konnte im letzten Jahr weitere Teile des komplexen Puzzles klären und nun zu einem neuen Bild bezüglich der verschiedenen molekularen Funktionen von TFF1-3 in mukösen Epithelien zusammenfügen. So haben wir in jahrelanger biochemischer Kleinarbeit die natürlich vorkommenden Formen von TFF1-3 vor allem in menschlichen Geweben über FPLC gereinigt und identifiziert. Dabei zeigten sich unerwartete Ergebnisse, die unser Bild bezüglich der molekularen Funktion von TFFs in Schleimhäuten nun grundlegend verändert haben. Im Gegensatz zu früheren Annahmen kam deshalb heute nicht mehr davon ausgegangen werden, dass TFF-Peptide in erster Linie die schnelle Reparatur von Schleimhäuten durch Zellwanderung (Restitution) unterstützen.

TFF1 wird vor allem in der Magenschleimhaut synthetisiert und wirkt über einen ungepaarten exponierten Cysteinrest vermutlich als Radikalfänger, z.B. für reaktive Sauerstoff- bzw. Stickstoffspezies (ROS/RNS). Damit schützt TFF1 die Mukosa vor Schädigungen. Dies erklärt, warum *Tff1*-defiziente Mäuse Tumoren im Antrum des Magens entwickeln und TFF1 als gastraler Tumorsuppressor fungiert.

TFF2 hingegen bindet in der Schleimschicht des Magens und des Duodenums als Lektin an ein evolutionär konserviertes Zuckerepitop des Muzins MUC6 und stabilisiert so vermutlich durch Quervernetzungen besonders die wasser-unlösliche, innere Schicht des zweischichtigen Magenschleims. 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 u.a. 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 *IgG Fc binding protein* (FCGBP) gebunden. Auch im Speichel liegt es größtenteils so vor. FCGBP spielt eine Rolle für die angeborene Immunabwehr; es wird massiv nach mikrobiellen Infektionen synthetisiert und dürfte eine wichtige Funktion für die Anheftung und das Clearing von Pathogenen bei Schleimhäuten haben. U.a. wird auch die Bindung von Antikörpern gegen virale Proteine (z.B. HIV-1) durch FCGBP diskutiert. TFF3 bindet aber auch an sezerniertes DMBT1^{gp340}, das identisch mit Agglutinin des Speichels ist, und auch in bronchoalveolärer Lavage (BAL)-Flüssigkeit und Tränenflüssigkeit vorkommt. Eine Funktion von TFF3 im Rahmen der angeborenen mukosalen Immunabwehr würde erklären, warum *Tff3*-defiziente Mäuse in einem Colitismodell extrem empfindlich reagieren.

Sehr hilfreich für die Erlangung dieser Erkenntnisse waren vergleichende Studien an verschiedenen Geweben unterschiedlicher Spezies (Mensch, Schwein, Maus und Frosch *Xenopus laevis*) sowie die systematische Untersuchung der drei *Tff*-defizienten Mäusestämme. Mittelfristig dürften sich auch neue Perspektiven für eine klinische Anwendung von TFF-Peptiden ergeben.

Aktuell beschäftigen wir uns deshalb vordringlich mit klinisch relevanten Projekten. So werden u.a. erste Bindungsstudien von TFF3-FCGBP vorbereitet. In einem anderen Projekt werden die TFF3-Formen in der menschlichen Lunge sowie in BAL-Flüssigkeit systematisch charakterisiert. TFF3-FCGBP könnte eventuell durch die Bindung von viralen Proteinen von aktueller klinischer Relevanz sein. Außerdem soll noch ein neu entdecktes TFF1-Heterodimer molekular charakterisiert werden. Dies könnte zum weiteren Verständnis der Genese bestimmter Magenkarzinome beitragen.

Projektleitung: Univ.-Prof. Dr. Werner Hoffmann
Förderer: Haushalt - 01.01.2016 - 30.09.2022

Biosynthese und Funktion von endokrin sezernierten TFF-Peptiden

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 entzündliche Prozesse in verschiedenen Modellsystemen untersucht. Interessanterweise wird dabei speziell TFF1 ektopisch gebildet (z.B. im Gehirn bei Enzephalitis oder in der Milz nach Infektion mit *Toxoplasma gondii*). Somit dürfte die Funktion von TFF1 als Radikalfänger dazu beitragen, entzündliches Gewebe vor Schädigungen z.B. durch ROS bzw. RNS zu schützen. Momentan wird die endokrine Sekretion von TFF-Peptiden in weiteren Synthesorten systematisch analysiert, auch während entzündlicher Prozesse.

6. VERÖFFENTLICHUNGEN

BEGUTACHTETE ZEITSCHRIFTENAUFsätze

Emidio, Nayara Braga; Baik, Hayeon; Lee, David; Stürmer, René; Heuer, Jörn; Elliott, Alysha G.; Blaskovich, Mark A. T.; Hauptenthal, Katharina; Tegtmeyer, Nicole; Hoffmann, Werner; Schroeder, Christina I.; Muttenthaler, Markus

Chemical synthesis of human trefoil factor 1 (TFF1) and its homodimer provides novel insights into their mechanisms of action

Chemical communications : ChemComm - Cambridge : Soc., Bd. 56.2020, 47, S. 6420-6423

[Imp.fact.: 5.996]

Heuer, Jörn; Heuer, Franziska; Stürmer, René; Harder, Sönke; Schlüter, Hartmut; Emidio, Nayara Braga; Muttenthaler, Markus; Jechorek, Dörthe; Meyer, Frank; Hoffmann, Werner

The tumor suppressor TFF1 occurs in different forms and interacts with multiple partners in the human gastric mucus barrier - indications for diverse protective functions

International journal of molecular sciences - Basel : Molecular Diversity Preservation International - Vol. 21.2020, 7, Art.-Nr. 2508, insges. 18 Seiten

[Imp.fact.: 4.556]

Hoffmann, Werner

Trefoil factor family (TFF) peptides and their diverse molecular functions in mucus barrier protection and more - changing the paradigm

International journal of molecular sciences - Basel : Molecular Diversity Preservation International - Vol. 21.2020, 12, Art.-Nr. 4535, insgesamt 20 Seiten

[Imp.fact.: 4.556]

Schwarz, Heinz; Hoffmann, Werner

Subcellular localization of the TFF peptides xP1 and xP4 in the *Xenopus laevis* gastric/esophageal mucosa - different secretion modes reflecting diverse protective functions

International journal of molecular sciences - Basel : Molecular Diversity Preservation International - Vol. 21.2020, 3, Art.-Nr. 761, insges. 9 Seiten

[Imp.fact.: 4.556]

Stürmer, René; Reising, Jana; Hoffmann, Werner

Trefoil factor family (TFF) modules are characteristic constituents of separate mucin complexes in the *Xenopus laevis* integumentary mucus - in vitro binding studies with FIM-A.1

International journal of molecular sciences - Basel : Molecular Diversity Preservation International - Vol. 21.2020, 7, Art.-Nr. 2400, insges. 11 Seiten

[Imp.fact.: 4.556]

Znalesniak, Eva B.; Salm, Franz; Hoffmann, Werner

Molecular alterations in the stomach of Tff1-deficient mice - early steps in antral carcinogenesis

International journal of molecular sciences - Basel : Molecular Diversity Preservation International - Vol. 21.2020, 2, Art.-Nr. 644, insges. 16 Seiten

[Imp.fact.: 4.556]