Titelblatt zum Schlussbericht

(Gemäß Nrn. 6.6 BNBest-BMBF 98 bzw. 11.6 NKBF 98)

Thema: *Dissecting fibrotic disease across major organs to identify common mechanisms for the development of therapeutics (CureFib)*

Förderkenn-zeichen *(von allen Zuwendungen des Verbundes)*	**Autoren** *(hier bitte alle Autorinnen und Autoren nennen, um Plagiatsvorwürfe zu vermeiden)*	**Zuwendungs-empfänger** *(Teilprojekte zuordnen)*	**Laufzeit** *(Beginn und Ende)*	**Hinweis auf Vertraulich-keit**
01EJ2201C	*Dominic Grün*	*Julius-Maximilians-Universität Würzburg*	*z.B. 01.08.2022 – 31.12.2025*	*NA*

Kontaktperson:
Name: Dominic Grün
Straße: Versbacher Str. 9
PLZ Ort: 97078 Würzburg
E-Mail: dominic.gruen@uni-wuerzburg.de
Telefon: +49 931 31-81481

Schlussbericht

Zuwendungsempfänger: Prof. Dr. Dominic Grün, Julius-Maximilians-Universität Würzburg

---

Förderkennzeichen: 01EJ2201C

Vorhabenbezeichnung: Dissecting fibrotic disease across major organs to identify common mechanisms for the development of therapeutics (CureFib).

Laufzeit des Vorhabens: 2022-2025

I. Kurzbericht

1. Aufgabenstellung und Ziele

   Das Vorhaben beschäftigte sich mit der Entschlüsselung molekularer und zellulärer Prozesse zur Steuerung von Organfibrose im Gewebekontext. Fibrose beschreibt allgemein die Bildung von Narbengewebe als Antwort auf chronische Gewebeschäden, was die Zerstörung der gesunden Gewebearchitektur und daraus resultierende Einschränkung der Organfunktion zu Folge hat. Insgesamt ist Fibrose von sehr großer medizinischer Relevanz im Kontext eines breiten Spektrums von Erkrankungen. Dieser Verbund hatte die Zielsetzung, Fibrosemechanismen im der Niere, im Knochenmark, und in der Leber mit Hilfe modernster Methoden der Einzelzell-Sequenzierung mit räumlicher und zeitlicher Auflösung zu identifizieren und vergleichend zu analysieren. Innerhalb dieses Verbunds fokussierte sich Teilprojekt 3 auf die Analyse von Leberfibrose.
   Leberfibrose entsteht durch chronische Leberentzündungen und kann zu Leberzirrhose, Leberzellkarzinom und Leberversagen führen. Bei Menschen sind Leberentzündungen und Fibrosen die Folge verschiedener Arten von Leberschäden, vor allem als Folge einer fettreichen westlichen Ernährung, die zu nichtalkoholischer Steatohepatitis (NASH) führt, aber auch aufgrund übermäßigen Alkoholkonsums und Infektionen mit den Virushepatitiden B und C. Darüber hinaus führen cholestatische Schädigungen aufgrund einer Behinderung des Gallenflusses bei primärer biliärer Cholangitis (PBC), primärer sklerosierender Cholangitis (PSC) und Gallengangatresie zu einer portalen Leberfibrose. Daher stellt die Leberfibrose weltweit eine erhebliche gesundheitliche Belastung dar, und die Heilungsmöglichkeiten sind begrenzt, da sie sich hauptsächlich auf Lebertransplantationen im Spätstadium der Erkrankung stützen.
   Zur umfassenden Erforschung von Leberfibrosemechanismen wurden in diesem Teilprojekt zwei verschiedene Mausdiätmodelle verwendet, um Fibroseentsehung in unterschiedlichen Lebergeweberegionen mit Hilfe von Einzelzellsequenzierung und räumlicher Transkriptomik zu erforschen. Ein direkter Vergleich mit generierten Einzelzellsequenzierungsdaten von Leberfirbosepatienten sollte als Basis zur Identifikation konservierter molekularer Zielprozesse der Fibroseentstehung dienen, die funktional im Mausmodell analysiert werden sollten.

2. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Zu Beginn der Arbeiten existierten bereits publizierte Einzelzell-RNA-Sequenzierungsdaten der humanen Leber und der Mausleber, sowie erste Daten der räumlichen Transkriptomik. Allerdings fehlte bislang eine systematische Analyse von Fibroseenstehung im Mausmodell mit räumlicher und zeitlicher Einzelzellauflösung, sowie eine umfassende Analyse der Gewebearchitektur zu unterschiedlichen Fibrosestadien in humanen Leberproben mit Einzelzellauflösung. Insbesondere wurden in diesem Projekt Methoden der hochauflösenden, bildgebenden räumlichen Transkriptomik angewendet, die erst seit kurzer Zeit auf breiterer Basis verfügbar geworden sind.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens sowie die wesentlichen Ergebnisse

Die ursprüngliche Projektplanung war in drei Ziele gegliedert.
Im ersten Ziel sollten humane Proben von Leberfibrosepatienten mit Hilfe von Einzelzell-Sequenzierung und räumlicher Transkriptomik analysiert werden. Diese Analysen wurden wie geplant durchgeführt, und Patientenproben mit portaler Leberfibrose (PSC) und intralobulärer Fibrose (MASLD) untersucht.
Im zweiten Projektziel sollte ein Mausmodell mit portaler Leberfibrose (DDC Diät) und intralobulärer Fibrose (CDE Diät) im zeitlich-räumlichen Verlauf untersucht werden. Die im Antrag beschriebenen Daten wurden generiert und weitgehend analysiert.
Im dritten Projektziel sollten molekulare Fibrosemechanismen, die aus dem Vergleich der humanen Daten und der Mausdaten identifiziert wurden, funktional untersucht werden. Auch dieses Ziel wurde erreicht.
In Bezug auf die Analyse der portalen Leberfibrose wurde ein Manuskript bereits als Preprint veröffentlicht und ist derzeit in einer angesehen Fachzeitschrift unter Begutachtung. In dieser Studie wurden die Ergebnisse zur räumlich-zeitlichen Analyse im Mausmodell und die Charakterisierung humaner Proben mit portaler Fibrose zusammengefasst. Es wurde einer neuer Mechanismus entdeckt und charakterisiert, der ein Zellnetzwerk aus dendritischen Zellen (cDC2), unkonventionellen gdT Zellen, und Cholangiozyten umfasst. Es wurde molekulare Signalwege, die eine profibrotische Interaktion zwischen cDC2 und gdT Zellen vermitteln, identifiziert und sowohl in vitro als auch in vivo im Mausmodell funktional validiert [1].
In Bezug auf die intralobuläre Fibrose wurden die Einzelzell-RNA-Sequenzierungsdaten und die räumlichen Transkriptomikdaten bereits vollständig generiert und weitgehend analysiert. Auch hier konnte über den Vergleich von Mausdaten und humanen Daten ein Zellnetzwerk um sog. Lipidassoziierte Macrophagen identifiziert werden, das einen relevanten Fibrosemechanismus darstellt. Dieses Netzwerk befindet sich aktuell noch in der funktionalen Validierung (in vitro und in vivo im Mausmodell), und ein Manuskript wird aktuell geschrieben. Eine Submittierung ist bis Juli 2026 geplant.
Zusätzlich wurden im Rahmen dieses Projekts neue Algorithmen zur integrierten Analyse räumlicher Einzelzelldaten und räumlicher Transkriptomik entwickelt [2,3].

4. Zusammenarbeit mit anderen Stellen.

Es wurde intensiv mit den Projektpartnern im Verbund zusammengearbeitet. Insbesondere wurden die generierten Einzelldaten mit der AG Costa und der AG Saez-Rodriguez geteilt, um einen Gewebe-übergreifenden Einzellzell-Fibroseatlas zu erstellen und vergleichend zu analysieren. Mit der AG Saez-Rodriguez wurden Methoden zur Analyse von räumliche Einzelzelldaten intensiv diskutiert und verglichen. In Zusammenarbeit mit den AGs Kramann und Schneider wurden multimodale räumliche Daten der mRNA- und Proteinexpression erstellt (10x Xenium, MERSCOPE, CODEX).

II. Eingehende Darstellung

1. **Verwendung der Zuwendung und des erzielten Ergebnisses im Einzelnen, mit Gegenüberstellung der vorgegebenen Ziele**

Die Projektplanung war in drei Ziele gegliedert.
Unter dem ersten Ziel sollten humane Proben von Leberfibrosepatienten mit Hilfe von Einzelzell-Sequenzierung und räumlicher Transkriptomik analysiert werden.
Im zweiten Projektziel sollte jeweils ein Mausmodell mit portaler Leberfibrose (DDC Diät) und intralobulärer Fibrose (CDE Diät) im zeitlich-räumlichen Verlauf untersucht werden.
Im dritten Projektziel sollten molekulare Fibrosemechanismen, die aus dem Vergleich der humanen Daten und der Mausdaten identifiziert wurden, funktional untersucht werden.

Humane Leberproben von Patienten wurden von Patienten mit Primärer Sklerosierender Cholangitis (PSC) und von Patienten mit Metabolismus-assoziierter Lebererkrankung (MASLD) gesammelt und mit Hilfe von Einzelzell-RNA-Sequenzierung sowie diversen Methoden der räumlichen RNA und Proteinmessung analysiert. Aus den generierten Daten wurde eine humaner Leberfibroseatlas generiert, der als Basis zur Identifizierung molekularer Fibrose-Mechanismen im Mausmodell dienen sollte, um diese in vivo funktional zu charakterisieren und zu validieren. Das Projektziel 1 konnte somit wie geplant erreicht werden. Die humanen Daten wurde nicht separat publiziert, sondern im Zusammenhang mit der Charakterisierung von zwei Mausmodellen der Leberfibrose (Ziel 2) und der funktionalen Validierung der identifizierten Fibrosemechanismen (Ziel 3).

Zu diesem Zwecke wurde die Analyse der Fibrosemechanismen nach Gewebelokalisation stratifiziert. Zur Analyse der Fibroseentstehung im Portalfeld der Leber wurde ein Mausmodel mit sog. DDC Diät verwendet (Ziel 2). In diesem Modell kommt es zu einer Blockade der Gallengänge mit anschließender Aktivierung von Zellproliferation in Cholangiozyten und Leberprogenitorzellen, sog. Duktuläre Reaktion, entzündlichen Gewebeveränderungen und Entstehung von Fibrose. Diese Mausmodell spiegelt Fibrosemechanismen wider, die bei Schädigungen von Gallengängen in der humanen Leber zu beobachten sind, wie beispielsweise im Rahmen von Primärer Sklerosierender Cholangitis, für die gezielte Therapieoptionen begrenzt sind.
Mit Hilfe einer integrierten Analyse von Mausdaten und humanen Daten (Ziel 1 und 2) konnte innerhalb dieses Projektteils ein neuer molekularer Mechanismus identifiziert und validiert werden (Ziel 3)[1], der im Folgenden zusammengefasst wird:

Hintergrund und Ziele Die immunobiliäre Nische dient als Reservoir für gewebsresidente Immunzellen, doch die Rolle unkonventioneller T-Zellen bei der Cholangitis ist noch weitgehend unverstanden. Hier verbinden wir die Zellzustandsdynamik von konventionellen dendritischen Zellen vom Typ 2 (cDC2) bei Cholangitis mit ortsspezifischen gdT17-Reaktionen, d.h. IL17 Sekretion durch gdT Zellen, in der Leber und den drainierenden Lymphknoten (LN).

Methoden Mit einer Ernährung mit 0,1 % Diethoxycarbonyl-1,4-Dihydrocollidin (DDC) wurde ein immunobiliärer DC- und gdT-angereicherter Mausleber- und LN-Einzelzell-RNA-Sequenzierungsatlas (scRNA-seq) erstellt, der die zeitliche Krankheitsdynamik, die Auflösung und die cDC2B-Depletion abdeckt. Die Zelldifferenzierungsdynamik und regulatorische Netzwerkaktivität wurde mit

maßgeschneiderten bioinformatischen Algorithmen analysiert. Die menschliche Gallengangnische wurde durch die Integration von menschlichen Leber-scRNA-seq-Daten mit räumlichen Transkriptomikdaten aufgelöst. Funktionsstudien wurden sowohl in vitro also auch mit genetischen Mausmodellen (cDC2-Depletion, gdT Zell-Depletion, Tcrd-Knockout, Il17a/f-Knockout) durchgeführt.

Ergebnisse Es wurde ein Dynamik von Mgl2+ cDC2B im Krankheitsverlauf vorhergesagt, die Reifung von DC, das Homing und die Expression von Il17-induzierenden Genen miteinander verbindet. Das Fortschreiten der Krankheit war mit einer numerischen Erschöpfung reifer cDC2B und der Rekrutierung von DC-Vorläufern verbunden. gdT-Zellen waren die Hauptproduzenten von Il17 und wurden in die Subtypen unterteilt, die eine cDC2-gerichtete Kommunikation und divergierende Transkriptionsnetzweke aufwiesen. Die räumliche Nähe und die konservierten molekularen Interaktionen von cDC2- und gdT-Zellen wurden bei der menschlichen Cholangitis bestätigt. Ein Il17-Mangel sowie ein Verlust an gdT Zellen führte zu einer verringerten Leberfibrose bei Mäusen, während eine cDC2B-Depletion die gdT17-Zellzustände abschwächte.

Schlussfolgerungen Bei Cholangitis hängt eine profibrogene Funktion von gdT-Zellen von der Induktion durch portal-lokalisierte cDC2B ab, wodurch relevante Krankheitsdeterminanten innerhalb der portalen Immunnische hervorgerufen werden.

Die Ergebnisse dieser Studie sind als Preprint publiziert[1] und beim Fachjournal Nature Communications zur Publikation akzeptiert.

Graphische Zusammenfassung der erzielten Ergebnisse:

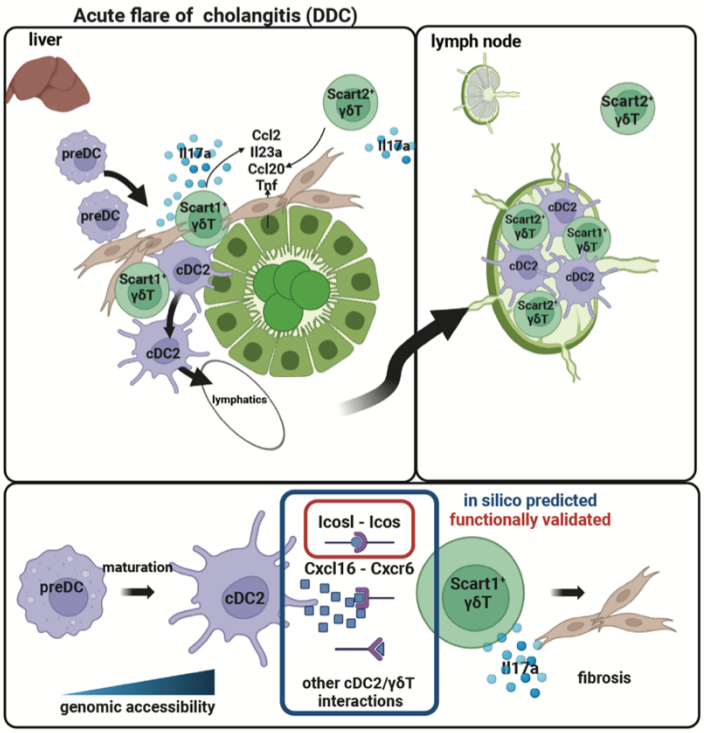

Abbildung 1 Graphische Zusammenfassung zur Analyse von Fibrose im Portalfeld der Leber (DDC Mausmodell)

Analyse der intralobulären Leberfibrose

Zur Analyse der intra-lobulären Fibrose im Mausmodell (Ziel 2) wurde, wie ursprünglich geplant, ein CDE-Diät Modell analysiert, bei dem Fibrose akut innerhalb des Leberläppchens induziert wird (Abb. 2).

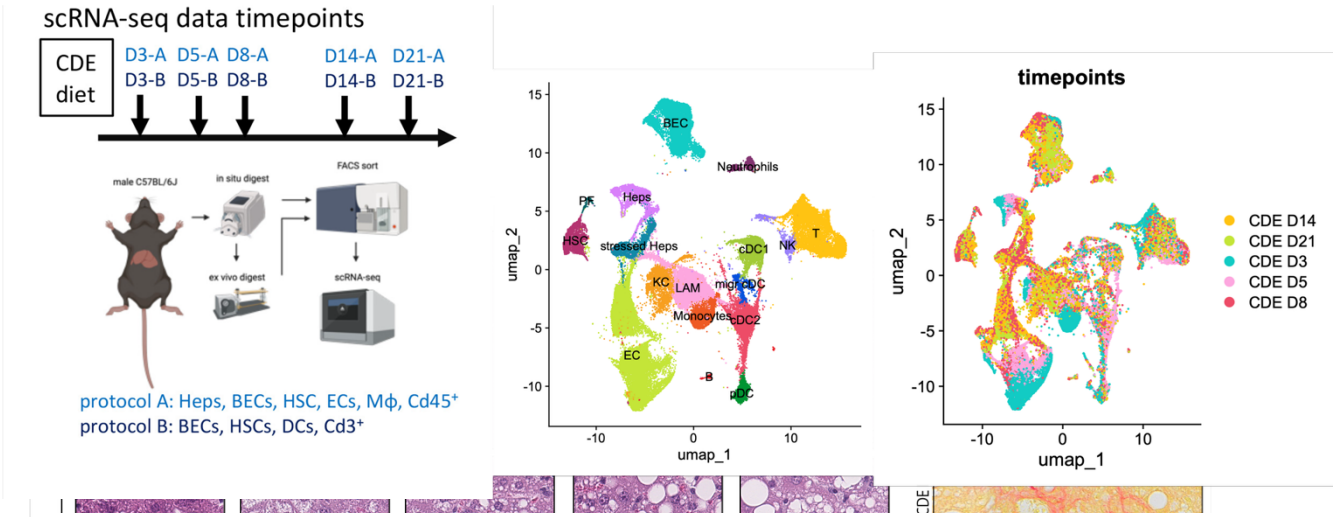

Abbildung 2 Charakterisierung von Fibrose im CDE Mausmodell. H&E (oben links) und Sirius-Red Färbung (oben rechts), sowie Immunfluoreszenzfärbung von Immunzellen (unten links) und Fibrose Score nach Kleinert et al.(unten rechts).

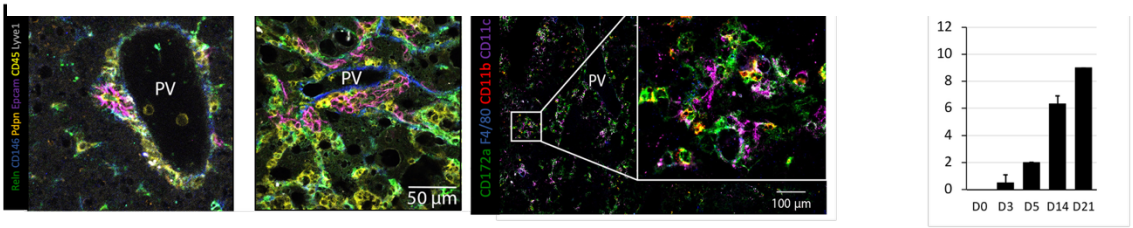

Abbildung 3 Einzelzell-RNA-Sequenzierungs-Atlas für das CDE-Mausmodell. Es wurde zwei verschiedene Protokolle verwendet, um alle relevanten Leberzelltypen ausreichend abzudecken. UMAP Repräsentation der Zelltypen (links) und Zeitpunkte nach Beginn der CDE-Diät (rechts).

Dieses Modell wurde zunächst detailliert phänotypisch charakterisiert (Abb. 2) und gemäß der ursprünglichen Projektplanung mit Hilfe von Einzelzell-Sequenzierung (Abb. 3), räumlicher Transkriptomik (10x Xenium), sowie mit räumlichen Methoden der Immunfluoreszenz im Zeitverlauf analysiert (Abb. 4). Die auf diese Weise generierten Daten wurden integriert und mit maßgeschneiderten Methoden, wie beispielsweise dem von unserem Labor entwickelten NiCo-Algorithmus[2] analysiert.

In einer detaillierten bioinformatischen Analyse der Einzelzell-RNA-Sequenzierungsdaten und der räumlichen Transkriptomikdaten haben wir uns auf die lokale Verteilung von Immunzelltypen im Rahmen der Fibroseentstehung im Zeitverlauf fokussiert. Insbesondere konnten wir die Dynamik von sog. Lipid-assoziierten Makrophagen beschreiben (Abb. 5).

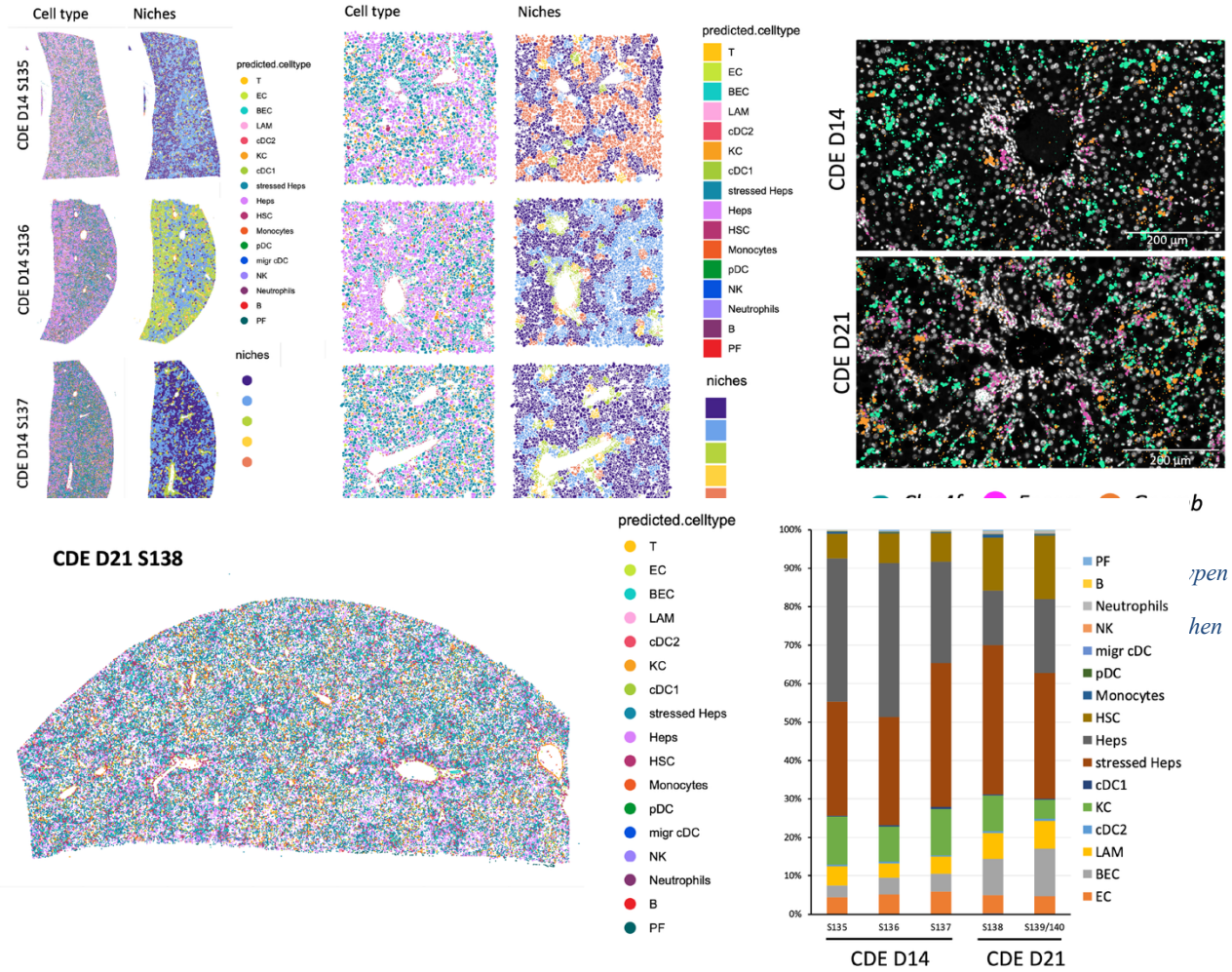

Abbildung 4 Räumliche Transkriptomik der Mausleber am Tag 21 nach Beginn der CDE-Diät. Räumliche Karte der Zelltypen (links) und Verteilung der detektierten Zelltypen in biologischen Replikaten an Tag 14 und 21 (rechts).

Lipid-assoziierte Makrophagen (LAM) spielen während der Leberfibrose eine spezialisierte und dynamische Rolle, indem sie sich in Reaktion auf gestörten Lipidstoffwechsel und Gewebeschädigung im fibrotischen Milieu ansammeln. Diese Makrophagen entstehen überwiegend aus rekrutierten Monozyten und zeichnen sich durch die Aufnahme und Verarbeitung überschüssiger Lipide sowie Zelltrümmer aus, die bei chronischer Leberverletzung anfallen. Einerseits tragen sie zur Progression der Fibrose bei, indem sie proinflammatorische und profibrotische Mediatoren freisetzen, die hepatische Sternzellen aktivieren und die extrazelluläre Matrixablagerung fördern. Andererseits besitzen sie auch ein potenziell protektives und auflösungsförderndes Profil, da sie durch Phagozytose, Lipid-Clearance und die Sekretion matrixabbauender Enzyme zur Begrenzung von Gewebeschäden und zur

Fibroseremodellierung beitragen können. Ihre Funktion ist somit kontextabhängig und spiegelt ein sensibles Gleichgewicht zwischen Schädigung und Reparatur wider, das maßgeblich den Verlauf der Leberfibrose beeinflusst.
Mit fortschreitender Fibrose konnten wir eine Relokalisierung der LAM feststellen, von einer Lokalisierung im Portalfeld der Leber während früher Fibrosestadien zu einer Ko-Lokalisierung mit Kupfferzellen (Leber-residente Makrophagen) und hepatischen Sternzellen hin zu späteren Firbosestadien (Abb. 5). Somit konnten LAM auf Grund ihrer Lokalisierung als relevante Fibrosetreiber vorhergesagt werden.
Signalwege der zellulären Interaktionen mit der lokalen Nische, insbesonderer mit hepatischen Sternzellen, konnten mit Hilfe unseres NiCo Algorithmus vorhergesagt werden. Die Konservierung relevanter Signalwege wurde in humanen Einzelzell-RNA-Sequenzierungsdaten sowie räumlichen Analysen von MASLD-Leberproben bestätigt (Ziel 1).

Zur unabhängigen Validierung der beobachteten Expressionmuster auf der Proteinebene führen wir im Rahmen des CureFib-Verbunds derzeit Multiplex-Immunfluoreszenz-Färbungen (CODEX) in Zusammenarbeit mit Prof. Kramann und Prof. Schneider durch, die diese Plattform bereits etabliert haben.
In aktuellen experimentellen Arbeiten untersuchen wir ausgewählte Signalwege zur LAM-Aktivierung in vitro und in vivo mit Hilfe von Knockdown-Experimenten (shRNA), rekombinanten Liganden, und genetischen Knockout-Modellen.
Die Arbeiten zur experimentellen Validierung der aus der Analyse des CDE-Mausmodells abgeleiteten Signalwege dauern noch an, und die Erstellung eines Manuskripts ist für den Sommer 2026 geplant.

Die generierten Einzelzell-Sequenzierungsdaten wurden mit der AG Saez-Rodriguez zur Erstellung eines Organ-übergreifenden Fibrose-Atlasses geteilt. Basierend auf diesem globalen Atlas sollen im Rahmen der zweiten Förderperiode in Zusammenarbeit mit der AG Saez-Rodriguez und der AG Costa mit Hilfe maßgeschneiderter KI-Algorithmen Zielgene in hepatischen Sternzellen identifiziert werden, die über Multiplex-Perturbations-Screens in humanen Sternzellen getestet werden sollen.

Insgesamt konnten somit alle drei Projektziele zur Erforschung von Fibroseregulation im Portalfeld der Leber vollumfänglich erreicht werden. Ein konservierter Mechanismus zur Wechselwirkung IL17-produzierender nicht-konventioneller Lymphozyten und Typ 2 koventioneller dendritischer Zellen konnte validiert werden, und die Studie ist aktuell in der zweiten Runde der Begutachtung bei einem angesehen Fachjournal, und bereits auf bioRxiv publiziert[1].
Die Projektziele zur Entschlüssung von intralobulärer Fibrose im Rahmen von MASLD sind weit fortgeschritten, und das Projekt befindet sich in der Validierungsphase mit einer für den Sommer 2026 eingeplanten Einreichung eines Manuskrips. Somit konnten alle ursprüngklich geplanten Projektziele vollumfänglich bearbeitet werden. Die Datenbasis für die zweite Förderperiode wurde etabliert.

Referenzen

1. Thomann S, Hemmer H, Agrawal A, et al. An immunobiliary single-cell atlas resolves crosstalk of type 2 cDCs and γδT cells in cholangitis. *bioRxiv*. July 2025:2025.07.10.664083. doi:10.1101/2025.07.10.664083
2. Agrawal A, Thomann S, Basu S, Grün D. NiCo identifies extrinsic drivers of cell state modulation by niche covariation analysis. *Nat Commun 2024 151*. 2024;15(1):1-22. doi:10.1038/s41467-024-54973-w

2. Die wichtigsten Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Personalkosten Wissenschaftlicher Mitarbeiter: 231.831,78 €
Einzelzell-RNA-Sequenzierung: 179.112,44 €
Räumliche Transkriptomik: 47.919,48 €

3. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Wie unter (1.) ausführlich dargestellt, konnten die Ziele des Projekts vollumfänglich bearbeitet werden. Die Arbeiten wurden gemäß der ursprünglichen Planung durchgeführt. Insbesondere die kostenintensiven Einzelzell-RNA-Sequenzierungsexperimente und die räumliche Transkriptomik waren zur Erreichung der Ziele notwendig und ausschlaggebend.
Ohne die Zuwendung wären diese Forschungsarbeiten nicht möglich gewesen.

4. Voraussichtlicher Nutzen und Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Direkte Verwertungsmöglichkeiten der erzielten Ergebnisse sind Publikationen in Fachjournalen und Präsentation auf Fachkongressen.
Die Arbeiten wurden während der Förderperiode bereits regelmäßig auf Fachkongressen präsentiert, unter anderem auf der EASL (European Association for the Study of the Liver) Fachtagung 2023 und den GASL (German Association for the Study of the Liver) Fachtagungen 2024 und 2025. Ebenso wurden die Projektergebnisse auf Technologie- und Methoden-orientierten Konferenzen präsentiert, z.B. Single-Cell Genomics Meeting 2023 und 2025.
Ein wesentlicher Teil der erzielten Ergebnisse wurde bereits in Fachjournalen (Agrawal et al., 2024, Nature Communications, Wang et al., 2024, Genome Biology) und auf bioRxiv (Thomann et al., 2025) publiziert und zur Publikation im Fachjournal Nature Communications akzeptiert.
Ein weiteres Manuskript zur Fibrose im Kontext von MASLD und zur Analyse des CDE-Mausmodells ist für Sommer 2026 geplant.
Die entdeckten Mechanismen zur Regulation der Leberfibrose, wie beispielsweise IL17-Produktion durch unkonventionelle Lymphozyten und deren Interaktion mit dendritischen Zellen, werden in Folgestudien vertieft in humanen in vitro Kultursystemen und Organoiden untersucht, um auf diese Weise bekannte pharmakologische Interventionen zu testen. Auf diese Weise soll die translationale Nutzung und klinische Verwertbarkeit der erzielten Ergebnisse vorangetrieben werden, um klinische Therapieansätze vorzuschlagen.

5. Während der Durchführung des Vorhabens dem ZE bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Während der Durchführung des Vorhabens wurden keine Arbeiten anderer Arbeitsgruppen publiziert, die wesentlichen Einfluss auf die Fortführung des Vorhabens hatten.

6. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen des Ergebnisses nach Nr. 5 NABF/NKBF.

1. Chan ASF, Greiner J, Marschhäuser L, Brennan TA, Perez-Feliz S, Agrawal A, Hemmer H, Sinning K, Cheung WL, Iqbal Z, Klesen A, Vico TA, Aprea J, Hilgendorf I, Seidel T, Vaeth M, Rog-Zielinska E, Kohl P, Schneider-Warme F, Grün D (2025) Spatio-temporal dynamics of the fibrotic niche in cardiac repair. *Nature Cardiovascular Research* 4(11): 1550–1572. doi:10.1038/s44161-025-00739-6.

2. Thomann S, Hemmer H, Agrawal A, Basu S, Schaf J, Sagar, Imdahl F, Poth T, Tóth M, Zielinski CE, Poch T, Krause J, Rosenwald A, Breitkopf-Heinlein K, Rahbari N, Grün D (2025) An immunobiliary single-cell atlas resolves crosstalk of type 2 cDCs and γδT cells in cholangitis. bioRxiv https://doi.org/10.1101/2025.07.10.664083; Nature Communications, zur Publikation akzeptiert

3. Agrawal A, Thomann T, Basu S, Grün D (2024) NiCo Identifies Extrinsic Drivers of Cell State Modulation by Niche Covariation Analysis. *Nature Communications* 15(1):10628.

4. Wang W, Wang Y, Lyu R, Grün D (2024) Scalable identification of lineage-specific gene regulatory networks from metacells with NetID. *Genome Biology* 25(1):275

Ein weiteres Manuskript zu den Ergebnissen der Analyse des CDE-Diätmodells ist für den Sommer 2026 geplant.