

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

■ Direktor: Prof. Dr. Michael Manns

Tel.: 0511/532-3306 • E-Mail: manns.michael@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/gastro.html

■ Keywords: Forschungsbericht

Forschungsprofil

Die Schwerpunkte der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie umfassen das komplette Spektrum der Gastroenterologie und Hepatologie, diagnostische und interventionelle Endoskopie und Sonographie, gastrointestinale Onkologie sowie die Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin. Interdisziplinär ist die Klinik eingebunden in die internistische Intensivmedizin, die Transplantationsmedizin und die Infektiologie mit einem eigenen Bettenbereich auf der Erwachseneninfektionsstation. Die wissenschaftlichen Schwerpunkte der Klinik sind in zwei der drei Forschungsschwerpunkte der Medizinischen Hochschule Hannover integriert - vor allem im Forschungsschwerpunkt I - Infektion, Immunität und Entzündungsforschung und Forschungsschwerpunkt II - Transplantation und Stammzell-Forschung. Die Klinik ist mit ihren Arbeitsgruppen beteiligt an Forschungsverbänden wie den Sonderforschungsbereichen 738 („Transplantation, Sprecher“), Transregio SFB/TRR 77 („Liver Cancer“, stellv. Sprecher), SFB 900 (Chronische Infektionen), Graduiertenkolleg, Exzellenzcluster REBIRTH, Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), DFG und BMBF Einzelanträge sowie Kompetenznetz Hepatitis (Sprecherfunktion), Kompetenznetz Darmerkrankungen, IFB-Transplantation, EU-Projekte sowie nationale und internationale Stiftungen wie die Bill & Melinda Gates Foundation. Kooperationen mit der Helmholtz-Gemeinschaft (HZI Braunschweig und DKFZ Heidelberg) bestehen über die Helmholtz-Allianz „Immuntherapie gegen Krebs“, das Twincore-Zentrum für klinische und experimentelle Infektionsforschung, den SFB 738, den Transregio TRR 77 sowie das DZIF.

Forschungsprojekte

Mikrosphären-basierte T-Zell Vakzinierungen zur Therapie von autochthonen Lebertumoren

Das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist weltweit der fünfthäufigste bösartige Tumor und stellt die dritthäufigste Todesursache bei Tumorpatienten dar¹. Im Gegensatz zu anderen Tumorentitäten, bei denen in den vergangenen Jahrzehnten in Diagnostik und Therapie signifikante Fortschritte erzielt wurden, hat sich die Prognose von HCC-Patienten seit den 90er Jahren nicht verbessert und moderne Tumorthérapien wie monoklonale Antikörper und „small molecules“ konnten nur marginale Verbesserungen für HCC-Patienten erbringen². Ursache dieser Sonderstellung des HCC unter den soliden Tumoren ist zum einen die bemerkenswerte Resistenz gegenüber etablierten Tumorthérapien (z.B. systemische Chemotherapien) und zum anderen die Entstehung des HCC auf dem Boden einer chronischen Hepatitis mit begleitender Leberzirrhose. Da Hepatozelluläre Karzinome oft erst in einem späten Tumorstadium diagnostiziert werden, verhindert die fortgeschrittene Leberinsuffizienz in vielen Fällen eine kurative Resektion, wodurch sich das kurative Behandlungsspektrum auf eine Lebertransplantation oder, in Einzelfällen, lokalablativ therapeutische Verfahren wie z.B. die Radiofrequenzablation beschränkt.

Ein vordringliches Ziel der HCC-Forschung ist es daher, neuartige Behandlungsstrategien zu entwickeln, die das therapeutische Spektrum der HCC-Therapie erweitern und die etablierten Behandlungen sinnvoll ergänzen. Eine vielversprechende Option ist die Immuntherapie, bei der das körpereigene Immunsystem darin unterstützt wird, maligne Zellen als pathologisch zu erkennen und zu eliminieren. Bedingt durch methodische Fortschritte in der Induktion von T-Zell Immunantworten und in der Stimulation von tumorspezifischen T-Zellen konnten in den vergangenen Jahren bei anderen Tumorentitäten wie z.B. beim malignen Melanom³ und beim Prostatakarzinom⁴ bereits erfolgreich neue Immuntherapeutika etabliert werden.

In unserer Studie untersuchten wir daher neuartige Vakzinierungstechniken für die Immuntherapie von Hepatozellulären Karzinomen⁵. Hierzu wurden zwei verschiedene Vakzinierungsregime verwendet, die sich in der Stärke der systemisch induzierten Inflammation unterscheiden, und in variabler Kombination den Versuchstieren verabreicht, um die daraus resultierende T-Zell Immunantwort zu untersuchen. Als Vakzine mit starker systemischer Inflammation wurden bakterielle *Listeria monocytogenes* (LM) Vektoren verwendet, während für die Vakzinierung mit geringer systemischer Inflammation resorbierbare, synthetische PLGA-Mikrosphären als Träger für das Vakzinierungsantigen (Ovalbumin) verwendet wurden. Wir konnten nachweisen, dass weder eine zweifache Gabe von Listerien (LM-LM), noch eine zweifache Gabe von PLGA-Mikrosphären (PLGA-PLGA) zu optimalen Immunantworten führt, sondern nur eine PLGA Vakzinierung gefolgt von einer Listeria Infektion (PLGA-LM, Abb. 1). Dabei erwies sich vor allem die PLGA-Vakzinierung als äußerst flexible Vakzine, bei der unter anderem die Länge des Antigens und die Applikationsmethode variabel gewählt werden konnten. Im Gegensatz zu den homologen Vakzinierungen konnte mit der kombinierten PLGA/LM Vakzine eine Amplifikation (Boosting) der primären Immunantwort bereits nach 7 Tagen erreicht werden, so dass die maximale sekundäre Immunantwort schon 14 Tage nach der Erstimmunisierung erreicht wurde.

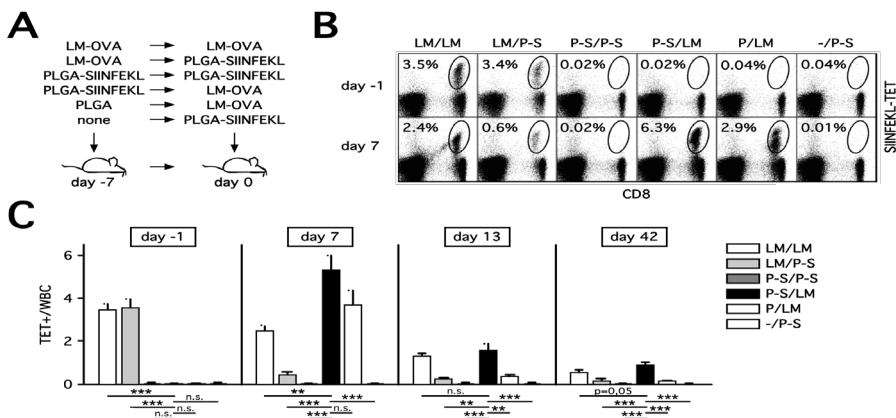


Abb. 1: (A) WWC57BI/6 Mäuse wurden mit unbeschichteten, SIINFEKL-beschichteten PLGA Mikrosphären oder Ovalbumin exprimierenden Listerien in variablen Kombinationen immunisiert (B) Die ovalbumin-spezifische Immunantwort wurde in vivo im peripheren Blut gemessen (in % aller Bluteukozyten) (C) Longitudinaler Verlauf der Immunantwort an verschiedenen Tagen nach der Immunisierung.

Diese Ergebnisse konnten somit belegen, dass mit Hilfe einer geeigneten Kombination aus schwach und stark immunogen wirkenden Vakzinierungstechniken T-Zell Immunantworten sowohl amplifiziert als auch akzelleriert werden können.

In nachfolgenden Experimenten verglichen wir die PLGA/LM Vakzine mit einer konventionellen dendritischen Zell-Vakzine (DC), die bislang als der Goldstandard der Immuntherapie gilt (Abb. 2). In der primären Immunantwort war die Amplitude der PLGA-induzierten Immunantwort geringer als die der DC-induzierten Immunantwort. Nach der Booster-Infektion mit dem Listeriavektor jedoch zeigte sich überraschend, dass die PLGA/LM Vakzine eine stärkere Immunantwort als die DC/LM Vakzine induzierte, was auf eine hohe Qualität der PLGA-induzierten T-Zellen hindeutet. Die Expansion der durch die PLGA/LM Vakzine induzierten Immunantwort konnte durch die Kombination der PLGA-Immunsierung mit einem TLR3 Agonisten so weit gesteigert werden, dass sieben Tage nach der Booster-Infektion mit Listerien 75% aller CD8 T-Zellen im peripheren Blut spezifisch für das Vakzinierungsantigen waren.

Für eine praxisnahe Testung der T-Zell Vakzine etablierten wir ein autochthones Lebertumormodell. Hierfür wurden transposon-flankierte Plasmide mit Onkogenen, shRNA gegen Tumorsuppressorgene und dem Modellantigen Ovalbumin

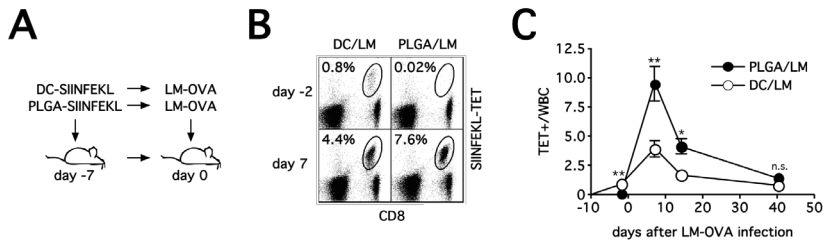


Abb. 2: (A) C57Bl/6 Mäuse wurden mit SIINFEKL-beschichteten dendritischen Zellen oder PLGA-Mikrosphären immunisiert und nachfolgend mit LM-OVA infiziert. (B) Die SIINFEKL-spezifische Immunantwort wurde mittels Tetramer im peripheren Blut gemessen. (C) Longitudinale Analyse der Immunantwort (in % der Gesamt-Blutleukozytenzahl) im peripheren Blut.

zusammen mit einem Plasmid für die transiente Expression einer Transposase mittels hydrodynamischer Schwanzveneninjektion in Mäuse injiziert. Diese in vivo Transfektion der Leber induziert eine stabile Integration der Transposons in die DNA der Leberzellen und führt innerhalb von einer Woche zu orthotopen Lebertumoren mit einem HCC/CCC Phänotyp. In Mäusen mit diesen orthotopen Lebertumoren induzierte die neue PLGA/LM Vakzine eine signifikant höhere Immunantwort als eine konventionelle DC-Vakzine und führte zur Generierung von tumorspezifischen, cytotoxischen CD8 T-Zellen (Abb. 3). Im Gegensatz zu der Gruppe der DC-Vakzine, in der 70% der Versuchstiere innerhalb der nächsten Wochen starben, überlebten 90% der Versuchstiere in der PLGA/LM Gruppe und die pathologisch-anatomische Begutachtung der Leber dieser Versuchstiere konnte am Ende der Versuchsreihe eine komplette Remission konstatieren.

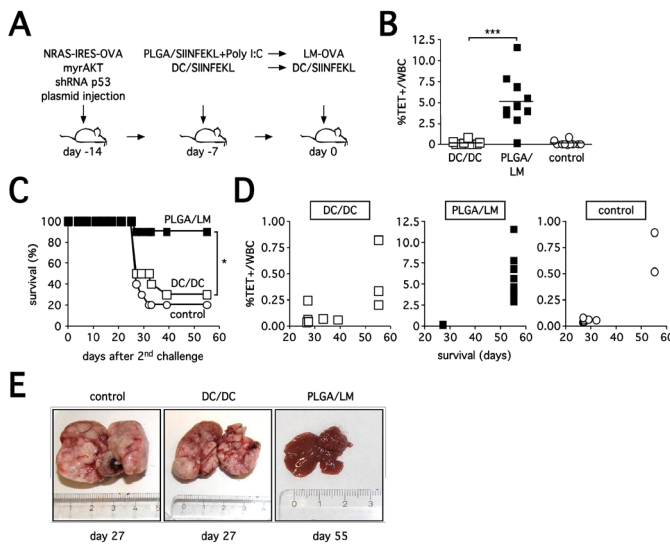


Abb. 3: (A) Autochthone Lebertumore wurden mittels hydrodynamischer Injection von transposon-flankierten Plasmiden induziert. (B) SIINFEKL-spezifische Immunantwort im peripheren Blut (Tag 7) (C) Kaplan-Meier Überlebenskurve der Versuchstiere. (D) Korrelation zwischen der SIINFEKL-spezifischen Immunantwort und dem Gesamtüberleben der Versuchstiere. (E) Repräsentative makroskopische Aufnahmen der Leber zu den angegebenen Zeitpunkten nach der sekundären Vakzinierung.

Unsere Studie zeigt, dass funktionelle Studien von T-Zellen in vivo zur Identifikation von neuartigen Vakzinen führen können, die hinsichtlich ihrer therapeutischen Wirksamkeit die aktuellen Immuntherapien deutlich übertreffen können. Die PLGA/LM Vakzine stellt ein Vakzinierungsverfahren dar, das potente, tumorspezifische Immunantworten

innerhalb von nur 14 Tagen generiert und sich daher ideal für die Verwendung in adjuvanten und palliativen Therapiesituationen eignet.

Literaturliste:

1. Schutte, K., Bornschein, J. & Malfertheiner, P. Hepatocellular carcinoma-epidemiological trends and risk factors. Dig Dis 27, 80-92, doi:10.1159/000218339 (2009).
2. Llovet, J. M. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. The New England journal of medicine 359, 378-390, doi:10.1056/NEJMoa0708857 (2008).
3. Hodi, F. S. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. The New England journal of medicine 363, 711-723, doi:10.1056/NEJMoa1003466 (2010).
4. Kantoff, P. W. et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. The New England journal of medicine 363, 411-422, doi:10.1056/NEJMoa1001294 (2010).
5. Brinkhoff, B. et al. Microsphere priming facilitates induction of potent therapeutic T-cell immune responses against autochthonous liver cancers. European journal of immunology, doi:10.1002/eji.201343794 (2013).

■ Projektleitung: Wirth, Thomas (Dr.), Manns, Michael P. (Prof. Dr.)

Weitere Forschungsprojekte

Basolaterale Anionenaufnahmemechanismen des intestinalen Epithels: Pathophysiologische Bedeutung bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

■ Projektleitung: Bachmann, Oliver (PD Dr. med.); Förderung: Teilprojekt C10 im SFB621

Microbiota-based biomarkers and interventions against GI infections

■ Projektleitung: Bachmann, Oliver (PD Dr. med.), Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Förderung: DZIF TTU Gastrointestinal Infections

Beurteilung von Apoptosemarkern, die die Chemosensitivität von HCC bestimmen und eine frühe Identifizierung von Chemotherapie-resistenten Patienten ermöglichen

■ Projektleitung: Bantel, Heike (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Skawran, Britta (Dr.), Institut für Molekularpathologie, MHH, Lehner, Frank (PD Dr.), Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, MHH, Falk, Christine (Prof. Dr.), Institut für Transplantationsimmunologie, MHH; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Förderkennzeichen TRR-77, C1 (SFB)

Cell death mechanisms in inflammatory liver diseases

■ Projektleitung: Bantel, Heike (Prof. Dr.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Förderkennzeichen 01FP09104B

Gewinnung, Kultur und Charakterisierung von Leberstammzellen aus Patientenproben

■ Projektleitung: Bock, Michael (Dr.); Kooperationspartner: Vondran, Florian (Dr.), Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie; Förderung: REBIRTH (DFG)

PHH Core Facility

■ Projektleitung: Bock, Michael (Dr.); Kooperationspartner: Vondran, Florian (Dr.), Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie; Förderung: DZIF TTU Hepatitis 05.703 (BMBF)

MicroRNAs in der Leberregeneration

■ Projektleitung: Sharma, Amar Deep (PhD); Kooperationspartner: Cantz, Tobias (PD Dr.), Ott, Michael (PD Dr.), Thum, Thomas, Kispert, Andreas; Förderung: DFG (Exzellenzcluster REBIRTH und SH 640/1-1)

Translationale Hepatologie und Stammzellbiologie

■ Projektleitung: Cantz, Tobias (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Schöler, Hans (MPI Münster), Ott, Michael (PD Dr.), Martin, Ulrich, Schambach, Deep Sharma, Amar (PhD), Moritz, Thomas; Förderung: DFG (Exzellenzcluster REBIRTH)

Zelluläre Verfahren für seltene Lungenerkrankungen (CARPuD), CPA und TP1

■ Projektleitung: Cantz, Tobias (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Martin, Ulrich, Hansen, Gesine (Prof. Dr.), Bals, Robert (Uni Homburg/Saar); Förderung: BMBF: 01GM1110A

induzierte Totipotenz: zur normative Verwendung des entwicklungsbiologischen Terminus

■ Projektleitung: Cantz, Tobias (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Heinemann, Thomas (PTH Vallendar), Dederer, Hans-Georg (Uni Passau); Förderung: BMBF: 01GP1007c

Virus and host genetic determinants of disease progression and treatment response in hepatitis C virus infection

■ Projektleitung: Ciesek, Sandra, (PD Dr.); Kooperationspartner: von Hahn, Thomas, (PD Dr.); Förderung: DZIF, Projekt 8.5 der TTU Hepatitis

Evolution des Hepatitis C Virus (HCV)-spezifischen T-Zellrezeptor-Repertoires im Kontext heterologer Immunität: Bedeutung für den Verlauf der akuten HCV-Infektion und für die HCV-Impfstoffentwicklung

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (PD Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Förderkennzeichen INST 192/370-1 (SFB 900/1)

Role of heterologous immunity for natural resistance to HCV infection

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (PD Dr.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Förderkennzeichen 01KI0788

HBsAg as biomarker for optimized management of patients with hepatitis B virus (HBV) infection

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (PD Dr.), Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.), Manns, Michael P. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Wursthorn, Karsten (Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, Glebe, Dieter (PD Dr.), Nationales Referenzzentrum Hepatitis B und D, Universitätsklinikum Gießen und Marburg (Gießen); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

Host and viral factors in acute hepatitis C, Project C

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (PD Dr.), Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: European Commission under the Health Cooperation Work Programme of the 7th Framework Programme for the Research and Technological Development, a Euro-Egyptian initiative to fight Hepatitis C infections (HepaCute)

Teilprojekt B2: CD4+CD25+ regulatorische T Zellen bei Patienten nach Lebertransplantation -immunologische und klinische Konsequenzen

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.), Cornberg, Markus (PD Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Förderkennzeichen SFB 738/B2

Klinische und immunologische Determinanten des natürlichen Verlaufes und des Therapieansprechens bei der Hepatitis Delta

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (PD Dr.), Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: GILEAD Förderprogramm Infektiologie

Quantitatives HBsAg im natürlichen Verlauf der chronischen Hepatitis B

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (PD Dr.); Förderung: Roche Pharma AG

Identification and documentation of patients with chronic Hepatitis C infected with genotypes 2 and 3

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (PD Dr.), Manns, Michael P. (Prof. Dr.); Förderung: MSD SHARP & DOHME GMBH

OPTEX Studie (Phase-IV Studie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C, Genotyp 2/3) im Kompetenznetz Hepatitis

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (PD Dr.); Förderung: MSD SHARP & DOHME GMBH

Intrahepatic cytokine and chemokine patterns to distinguish rejection and HCV-induced graft hepatitis in patients after liver transplantation

■ Projektleitung: Fytilli, Paraskevi (Dr.); Kooperationspartner: Becker, Jans Ulrich (Dr.), Pathologie Krech, Till (Dr.), Pathologie; Förderung: IFB-TX, Start-Up Projekt 17

Prävalenz der Autoimmunhepatitis bei Patienten mit kryptogenem akutem Leberversagen

■ Projektleitung: Hadem, Johannes (Dr.), Manns, Michael P. (Prof. Dr.)

Prävalenz des akuten Nierenversagens bei Patienten mit akutem Leberversagen

■ Projektleitung: Hadem, Johannes (Dr.), Manns, Michael P. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Lukasz, Alexander (Dr.), Kumpers, Philipp (PD Dr.), Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Nieren- und Hochdruckkrankheiten und Rheumatologie, Universitätsklinikum Münster

Therapeutischer Plasmaaustausch bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock

■ Projektleitung: Hadem, Johannes (Dr.); Kooperationspartner: Kielstein, Jan T. (Prof. Dr.), Klinik für Nephrologie und Hypertensiologie, Medizinische Hochschule Hannover

Prognostische Bedeutung des prolongierten Weanings bei Patienten nach Lungentransplantation

■ Projektleitung: Hadem, Johannes (Dr.); Kooperationspartner: Hoeper, Marius (Prof. Dr.), Gottlieb, Jens (PD Dr.), Welte, Tobias (Prof. Dr.), Klinik für Pneumologie; Warnecke, Gregor (PD Dr.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover

Antigenspezifische regulatorische T Zellen zur Therapie der allogenen Transplantatabstossung.

■ Projektleitung: Jäckel, Elmar (Dr.); Kooperationspartner: SFB738; Förderung: DFG, SFB 738 TP B4

Identifikation, molekulare Charakterisierung und Isolation regulatorischer T Zellen.

■ Projektleitung: Jäckel, Elmar (Dr.); Kooperationspartner: SFB 738; Förderung: DFG, SFB 738, Z1

Leberbiopsieprogramm nach Organtransplantation.

■ Projektleitung: Jäckel, Elmar (Dr.), Manns, M.P. (Prof. Dr.), Haller, Hermann (Prof. Dr.), Klempnauer, Jürgen (Prof. Dr.); Kooperationspartner: C. Meyer-Heithuis (Dr.); Förderung: DFG, SFB 738, Z2

Regulatory T cell therapy after organ transplantation-from bench to bedside. (CBT3)

■ Projektleitung: Jäckel, Elmar (Dr.); Kooperationspartner: Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation; Förderung: BMBF

Optimierung der Diagnostik und Therapie der Autoimmunhepatitis durch differenzierte Untersuchung der adaptiven Immunantwort.

■ Projektleitung: Jäckel, Elmar (Dr.); Kooperationspartner: KFO250; Förderung: DFG, KFO250, TP07

Kardiovaskuläre Risikomarker in der Therapie der chronischen Hepatitis C Virus Infektion.

■ Projektleitung: Jäckel, Elmar (Dr.); Kooperationspartner: Roche Pharma GmbH; Förderung: Roche Pharma GmbH

Adoptive Transfer of regulatory T cells to modulate xenogeneic immune responses for transplantation (A4).

■ Projektleitung: Jäckel, Elmar (Dr.); Kooperationspartner: SFB Transregio 127 Biology of xenogeneic cell, tissue and organ transplantation - from bench to bedside (Hannover-München-Dresden); Förderung: DFG

p53-abhängige Virusreplikation im transgenen HCC Maus Mosaik Modell zur Aktivierung von chimären T Zellen

■ Projektleitung: Kühnel, Florian (PD Dr.), Kubicka, Stefan (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Sauer, Martin (Prof. Dr.), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Förderkennzeichen KU1213/6-1

Molekulare Therapie des HCC: gezielte, p53-abhängige virale Replikation zur Induktion eines immunogenen Zelltodes im murinen Mausmodell des HCC

■ Projektleitung: Kühnel, Florian (PD Dr.), Kubicka, Stefan (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe, Antragsnummer 109554

Charakterisierung eines systemischen Immunantwort gegen Tumorantigene, die durch eine locale, intratumorale virale Replikation ausgelöst wird

■ Projektleitung: Kubicka, Stefan (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Zender, Lars (Prof. Dr.), Translationale Experimentelle Onkologie, Universitätsklinikum Tübingen; Förderung: Wilhelm-Sander-Stiftung Antragsnummer: 2009.005.1

Viroimmuntherapie des HCC; Rekrutierung und Expansion dendritischer Zellen durch tumorspezifisch-replizierende Viren

■ Projektleitung: Kühnel, Florian (PD Dr.), Kubicka, Stefan (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Transregio-SFB TRR77, Projekt C7

Generierung und Charakterisierung von memory CD8 T-Zellen nach Virus/Tumorimmuninterferenz im transgenen Modell des Hepatozellulären Karzinoms

■ Projektleitung: Kühnel, Florian (PD Dr.), Wirth, Thomas C. (Dr.); Förderung: Wilhelm-Sander-Stiftung, Förderkennzeichen 2011.042.1

Potenzierung antitumoraler Immunreaktionen gegen solide Tumore durch heterologe Onkolyse-gestützte DC-Vakzinierungen

■ Projektleitung: Woller, Norman (Dr.); Förderung: HiLF, MHH

Induktion und Charakterisierung adaptiver Immunreaktionen durch heterologe Onkolyse-gestützte DC-Vakzinierungssequenz zur Behandlung solider Tumore

■ Projektleitung: Woller, Norman (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), ‚Eigene Stelle‘, Förderkennzeichen WO 1933/1-1

Identifizierung von Einflussfaktoren zur nicht-invasiven Leberfibrose-Messung bei Patienten mit akuten und chronischen Lebererkrankungen

■ Projektleitung: Potthoff, Andrej (Dr.), Gebel, Michael (Prof. Dr.), Attia, Dina (Dr.); Förderung: Siemens Healthcare

Evaluierung elastographischer Verfahren zur Vorhersagbarkeit von Komplikationen der Leberzirrhose

■ Projektleitung: Potthoff, Andrej (Dr.), Gebel, Michael (Prof. Dr.), Attia, Dina (Dr.); Kooperationspartner: Lankisch, Tim (Prof. Dr.); Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH; Förderung: Siemens Healthcare

Dynamische quantitative Kontrastsonographie bei Patienten mit Lebertumoren

■ Projektleitung: Potthoff, Andrej (Dr.), Gebel, Michael (Prof. Dr.), Dettmer, Arne (Dr.); Förderung: Bracco Imaging Deutschland

Aufbau einer Datenbank von 3-D-Datensätzen typischer und seltener pathologischer Ultraschallbefunde mit didaktischer Aufbereitung für Lehre, Weiterbildung und Qualitätskontrolle

■ Projektleitung: Gebel, Michael (Prof. Dr.), Potthoff, Andrej (Dr.); Kooperationspartner: Jehle, Gernot, Schallware, D-13125 Berlin; Förderung: Schallware

Prognostische Bedeutung der quantitativen dynamischen Elastographie (ARFI) für die Therapie von chronischen Lebererkrankungen.

■ Projektleitung: Potthoff, Andrej (Dr.), Gebel, Michael (Prof. Dr.), Attia, Dina (Dr.); Förderung: Siemens Healthcare

Histogrammbasierte statistische Bildanalyse (ASQ) zur Diagnose von Lebererkrankungen

■ Projektleitung: Potthoff, Andrej (Dr.), Gebel, Michael (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Karlas, Thomas (Dr.), Keim, Volker (Prof. Dr.); Medizinische Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie Universitätsklinikum Leipzig; Förderung: Toshiba Medical Systems

Neue nicht-invasive akustische Verfahren zur Evaluation von Lebererkrankung und der Steatose der Leber

■ Projektleitung: Potthoff, Andrej (Dr.), Gebel, Michael (Prof. Dr.); Förderung: Zonare Medical Systems

Ernährungsstatus, Aktivität und Muskelkraft unter heimparenteraler Ernährung

■ Projektleitung: Andrea Schneider, Jutta Girke; Förderung: Förderung durch TravaCare GmbH

Supportive parenteral nutrition in LTx candidates

■ Projektleitung: Andrea Schneider, Anika Schettler; Förderung: Förderung durch Baxter GmbH

Cellular mechanisms of intestinal bicarbonate transport: Physiological significance and molecular interactions of the apical Cl-/HCO₃- exchangers Slc26a6 and Slc26a3 in the small intestine

■ Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Förderkennzeichen Se 460/13-4

Physiologische Funktion und Regulation der SLC26a7 und SLC26a9 in der Magenschleimhaut

■ Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Förderkennzeichen Se 460/9-6

Rolle der PDZ-Adaptorproteine der NHERF Familie in der Regulation intestinaler Salztransport und Barrierefunktionen

■ Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), SFB 621 „Pathophysiologie der intestinalen Mukosa“ Projekt C9

RO4995819: mechanistic Investigations of gastropathy

■ Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr. med.); Förderung: F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Optimierung der Diagnostik und Therapie der Autoimmunhepatitis

■ Projektleitung: Taubert, Richard (Dr. med.), Jäckel, Elmar (Dr. med.); Kooperationspartner: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Institute für Immunologie, Witte, Torsten (Prof. Dr. med.), Klinik für Immunologie; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Förderkennzeichen TA 1010/1-2 (KFO 250)

Verbundprojekt: Suszeptibilität bei Infektionen: HCV - Heterologe und angeborene Immunität

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Förderkennzeichen 01KI1008C

Teilprojekt B2: Die Rolle von regulatorischen T Zellen sowie allo- und virusspezifischer T-Zellen nach Lebertransplantation

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.), Cornberg, Markus (PD Dr. med.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Förderkennzeichen SFB 738/B2

Teilprojekt A5: Bedeutung der Hepatitis C Virus-Quasispezies-Entwicklung für die Chronifizierung der HCV-Infektion

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.), Wölk, Benno (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Förderkennzeichen SFB 900/1

Natural killer and T-cell populations in acute hepatitis C virus (HCV) infections

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.), Cornberg, Markus (PD Dr. med.), Wursthorn, Karsten (Dr. med.); Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), TTU/TI Hepatitis, Projekt 8.3.

HBsAg as biomarker for optimized management of patients with hepatitis B virus (HBV) infection

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (PD Dr.), Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.), Manns, Michael P. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Wursthorn, Karsten (Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, MHH, Glebe, Dieter (PD Dr.), Nationales Referenzzentrum Hepatitis B und D, Universitätsklinikum Gießen und Marburg (Gießen); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

Effects of type I interferons on human NK cells: Relevance for hepatitis C virus infection

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.); Förderung: International Research Training Group 1273

Host and viral factors in acute hepatitis C

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (PD Dr. med.); Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.); Förderung: European Commission under the Health Cooperation Work Programme of the 7th Framework Programme for the Research and Technological Development, a Euro-Egyptian initiative to fight Hepatitis C infections (HepaCute)

Teilprojekt 37: Hepatitis Virus Infections and Solid Organ Transplantation.

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung-Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation

Prevention of HBV reinfection after liver transplantation using entecavir mono-therapy after short-term HBIg administration: a pilot study

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.), Michael P. (Prof. Dr. med.); Förderung: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Klinische und immunologische Determinanten des natürlichen Verlaufes und des Therapieansprechens bei der Hepatitis Delta

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.), Cornberg, Markus (PD Dr.); Förderung: GILEAD Förderprogramm Infektiologie

Investigation of Serum Cytokines and Chemokines within the HBV Telbivudine study 2409

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: Novartis

Cellular immune responses within multicenter randomised study comparing the efficacy of pegylated interferon-alfa-2a plus placebo vs. pegylated interferon-alfa-2a plus tenofovir for the treatment of chronic delta hepatitis - The Hep-Net International Delta Hepatitis Interventional Trial II (HIDIT-II)

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.), Michael P. (Prof. Dr. med.); Förderung: Roche Pharmaceuticals

Verbesserung der Diagnose einer chronischen Hepatitis B bei Patienten mit Migrationshintergrund

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.), Heidrich, Benjamin (Dr. med.); Förderung: Bristol Myers Squibb

Immunological parameters in chronic hepatitis B

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.); Förderung: Hoffmann La Roche

Studie zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit des Enzygnost Anti-HCV 4.0

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.); Förderung: Siemens Diagnostics

ExPECT Studie: GT2-HCV-254

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.); Förderung: Roche Molecular Systems

Studie Lumipulse: Bedeutung von HBVcore-related antigens für die Hepatitis B

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.); Förderung: Innogenetics

GWAS - Analyse Hepatitis Delta

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.), Manns, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: Hoffmann - La Roche Ltd.

Analyse der Migration von CD8-positiven Memory T-Zellen nach wiederholter Antigenstimulation

■ Projektleitung: Wirth, Thomas (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, WI 3308, 2-1)

SFB TRR77 Transregio, Teilprojekt C

„Liver cancer - from molecular pathogenesis to targeted therapies“

■ Projektleitung: Wirth, Thomas (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft SFB TRR77 Transregio, Teilprojekt C2

Generierung und Charakterisierung von Memory CD8 T-Zellen nach Virus/Tumor-Immunitätsinterferenz im transgenen Modell des Hepatozellulären Karzinoms

■ Projektleitung: Wirth, Thomas (Dr.); Kooperationspartner: AG Kühnel/Kubicka, Gastroenterologie, MHH; Förderung: Wilhelm Sander-Stiftung, Goethestr. 74, 80336 München

Rolle der professionellen antigenpräsentierenden Zellen für die Immunüberwachung der präkanzerösen Hepatozyten und für die Unterdrückung der Leberkrebsentwicklung

■ Projektleitung: Manns, Michael P. (Prof. Dr. med.), Yevsa, Tetyana (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Ott, Michael (Prof. Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, MHH, und Zell- und Gentherapie, TWINCORE, Hannover, Deutschland; Förderung: Wilhelm Sander-Stiftung, Antragsnummer 2013.107.1

In vitro und in vivo RNA-Interferenz zur Identifikation von synthetisch lethalen Interaktionen und Modulatoren der Sensitivität gegenüber molekularen Therapien im HCC - Untersuchung der Genetik und Immunbiologie des HCC mithilfe tiereexperimenteller Arbeitstechniken sowie immunologischer Methoden

■ Projektleitung: Zender, Lars (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Heikenwälder, Mathias (Prof. Dr. rer. nat.), Universitätsklinikum, Zürich, Schweiz und Helmholtz Zentrum München, Technische Universität, München, Deutschland; Longerich, Thomas (Prof. Dr. med.), Allgemeine Pathologie, Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Heidelberg,

Deutschland, Bruder, Dunja (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für medizinische Mikrobiologie, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg und Leiterin der AG „Immunregulation“, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig, Deutschland, Gereke, Marcus (Dr. rer. nat.), AG „Immunregulation“, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig, Deutschland, Wuestefeld, Torsten (Dr. rer. nat.), Sektion für Translationale Gastrointestinale Onkologie, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Tübingen, Deutschland, Dauch, Daniel (Dr. rer. nat.), Sektion für Translationale Gastrointestinale Onkologie, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Tübingen, Deutschland; Kang, Tae-Won (Dr. rer. nat.), Sektion für Translationale Gastrointestinale Onkologie, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Tübingen, Deutschland, Rudalska, Ramona (Doktorandin), Sektion für Translationale Gastrointestinale Onkologie, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Tübingen, Deutschland, Pesic, Marina (Doktorandin), Sektion für Translationale Gastrointestinale Onkologie, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Tübingen, Deutschland, Heinzmann, Florian (Doktorand), Sektion für Translationale Gastrointestinale Onkologie, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Tübingen, Deutschland Hönicke, Lisa (Doktorandin), Sektion für Translationale Gastrointestinale Onkologie, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Tübingen, Deutschland; Förderung: DFG, Transregional Collaborative Research Center SFB/TRR77

Originalpublikationen

Abel T, El Filali E, Waern J, Schneider IC, Yuan Q, Münch RC, Hick M, Warnecke G, Madrahimov N, Kontermann RE, Schüttrumpf J, Müller UC, Seppen J, Ott M, Buchholz CJ. Specific gene delivery to liver sinusoidal and artery endothelial cells. *Blood* 2013;122(12):2030-2038

Ackermann M, Lachmann N, Hartung S, Eggenschwiler R, Pfaff N, Happel C, Mucci A, Göhring G, Niemann H, Hansen G, Schambach A, Cantz T, Zweigerdt R, Moritz T. Promoter and lineage independent anti-silencing activity of the A2 ubiquitous chromatin opening element for optimized human pluripotent stem cell-based gene therapy. *Biomaterials* 2014;35(5):1531-1542

Anggakusuma, Colpitts CC, Schang LM, Rachmawati H, Frentzen A, Pfaender S, Behrendt P, Brown RJ, Bankwitz D, Steinmann J, Ott M, Meuleman P, Rice CM, Ploss A, Pietschmann T, Steinmann E. Turmeric curcumin inhibits entry of all hepatitis C virus genotypes into human liver cells. *Gut* 2013;DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304299

Anwar SL, Krech T, Hasemeier B, Schipper E, Schweitzer N, Vogel A, Kreipe H, Lehmann U. Loss of imprinting and allelic switching at the DLK1-MEG3 locus in human hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2012;7(11):e49462

Balla DZ, Gottschalk S, Shajan G, Ueberberg S, Schneider S, Hardtke-Wolenski M, Jaeckel E, Hoerr V, Faber C, Scheffler K, Pohmann R, Engelmann J. In vivo visualization of single native pancreatic islets in the mouse. *Contrast Media Mol Imaging* 2013;8(6):495-504

Berg T, Zoulim F, Moeller B, Trinh H, Marcellin P, Chan S, Kitrinos KM, Dinh P, Flaherty Jr JF, McHutchison JG, Manns M. Long-term efficacy and safety of emtricitabine plus tenofovir DF vs tenofovir DF monotherapy in adefovir-experienced chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2014;60(4):715-722

Bertram A, Haenel SS, Hadem J, Hoepfer MM, Gottlieb J, Warnecke G, Kaschinski S, Hafer C, Kühn-Velten WN, Günther D, Kielstein JT. Tissue concentration of paraquat on day 32 after intoxication and failed bridge to transplantation by extracorporeal membrane oxygenation therapy. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013;14:45-6111-14-45

Brangewitz M, Voigtländer T, Helfritz FA, Lankisch TO, Winkler M, Klempnauer J, Manns MP, Schneider AS, Wedemeyer J. Endoscopic closure of esophageal intrathoracic leaks: stent versus endoscopic vacuum-assisted closure, a retrospective analysis. *Endoscopy* 2013;45(6):433-438

Braune S, Kienast S, Hadem J, Wiesner O, Wichmann D, Nierhaus A, Simon M, Welte T, Kluge S. Safety of percutaneous dilatational tracheostomy in patients on extracorporeal lung support. *Intensive Care Med* 2013;39(10):1792-1799

Breitbart A, Scharf GM, Duncker D, Widera C, Gottlieb J, Vogel A, Schmidt S, Brandes G, Heuft HG, Lichtinghagen R, Kempf T, Wollert KC, Bauersachs J, Heineke J. Highly specific detection of myostatin prodomain by an immunoradiometric sandwich assay in serum of healthy individuals and patients. *PLoS One* 2013;8(11):e80454

Brinkhoff B, Ostroumov D, Heemcke J, Woller N, Gürlevik E, Manns MP, Longerich T, Zender L, Harty JT, Kubicka S, Kuhnel F, Wirth TC. Microsphere priming facilitates induction of potent therapeutic T-cell immune responses against autochthonous liver cancers. *Eur J Immunol* 2013;DOI: 10.1002/eji.201343794

Buitrago-Molina LE, Marhenke S, Longerich T, Sharma AD, Boukouris AE, Geffers R, Guigas B, Manns MP, Vogel A. The degree of liver injury determines the role of p21 in liver regeneration and hepatocarcinogenesis in mice. *Hepatology* 2013;58(3):1143-1152

Colombo M, Fernandez I, Abdurakhmanov D, Ferreira PA, Strasser SI, Urbanek P, Moreno C, Streinu-Cercel A, Verheyen A, Iraqi W, Demasi R, Hill A, Lauffer JM, Lonjon-Domanec I, Wedemeyer H. Safety and on-treatment efficacy of telaprevir: the early access programme for patients with advanced hepatitis C. *Gut* 2013;DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305667

Cornberg M, Kenney LL, Chen AT, Waggoner SN, Kim SK, Dienes HP, Welsh RM, Selin LK. Clonal exhaustion as a mechanism to protect against severe immunopathology and death from an overwhelming CD8 T cell response. *Front Immunol* 2013;4:475

- Dayoub R, Vogel A, Schuett J, Lupke M, Spieker SM, Ketter N, Hildt E, Melter M, Weiss TS. Nrf2 activates augments of liver regeneration (ALR) via antioxidant response element and links oxidative stress to liver regeneration. *Mol Med* 2013;19:237-244
- Deest M, Westhaus S, Steinmann E, Manns MP, von Hahn T, Ciesek S. Impact of single nucleotide polymorphisms in the essential HCV entry factor CD81 on HCV infectivity and neutralization. *Antiviral Res* 2014;101(1):37-44
- Deterding K, Grüner N, Buggisch P, Wiegand J, Galle PR, Spengler U, Hinrichsen H, Berg T, Pothhoff A, Malek N, Grosshennig A, Koch A, Diepolder H, Lüth S, Feyerabend S, Jung MC, Rogalska-Taranta M, Schlaphoff V, Cornberg M, Manns MP, Wedemeyer H, Hep-Net Acute HCV-III Study Group. Delayed versus immediate treatment for patients with acute hepatitis C: a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13(6):497-506
- Dietz J, Schelhorn SE, Fitting D, Mihm U, Susser S, Welker MW, Füller C, Däumer M, Teuber G, Wedemeyer H, Berg T, Lengauer T, Zeuzem S, Herrmann E, Sarrazin C. Deep sequencing reveals mutagenic effects of ribavirin during monotherapy of hepatitis C virus genotype 1-infected patients. *J Virol* 2013;87(11):6172-6181
- Eggenschwiler R, Loya K, Wu G, Sharma AD, Sgodda M, Zychlinski D, Herr C, Steinemann D, Teckman J, Bals R, Ott M, Schambach A, Schöler HR, Cantz T. Sustained Knockdown of a Disease-Causing Gene in Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells Using Lentiviral Vector-Based Gene Therapy. *Stem Cells Transl Med* 2013;2(9):641-654
- Eggert T, McGlynn K, Greten TF, Altekruse S. Response to fibrolamellar hepatocellular carcinoma versus conventional hepatocellular carcinoma: better 5-year survival or artefactual result of research methodology? *Gut* 2013;DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306407
- Eggert T, McGlynn KA, Duffy A, Manns MP, Greten TF, Altekruse SF. Epidemiology of fibrolamellar hepatocellular carcinoma in the USA, 2000-10. *Gut* 2013;62(11):1667-1668
- Eggert T, McGlynn KA, Duffy A, Manns MP, Greten TF, Altekruse SF. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in the USA, 2000-2010: A detailed report on frequency, treatment and outcome based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *UEG Journal* 2013;1(5):351-357
- Ernst D, Greer M, Akmatova R, Pischke S, Wedemeyer H, Heiken H, Tillmann H, Schmidt R, Stoll M. Impact of GB virus C viraemia on clinical outcome in HIV-1-infected patients: a 20-year follow-up study. *HIV Med* 2014;15(4):245-250
- Evstatiev R, Alexeeva O, Bokemeyer B, Chohey I, Felder M, Gudehus M, Iqbal T, Khalif I, Marteau P, Stein J, Gasche C, FERG Study Group. Ferric carboxymaltose prevents recurrence of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(3):269-277
- Ferucci ED, Choromanski TL, Hurlburt KJ, Livingston S, Plotnik J, Manns MP, McMahon BJ, James JA. Autoimmune hepatitis in the Alaska Native population: Autoantibody profile and HLA associations. *Liver Int* 2013;DOI: 10.1111/liv.12372
- Frentzen A, Anggakusuma E, Gürlevik E, Hueging K, Knocke S, Ginkel C, Brown RJ, Heim M, Dill MT, Kröger A, Kalinke U, Kaderali L, Kuehnel F, Pietschmann T. Cell entry, efficient RNA replication, and production of infectious hepatitis C virus progeny in mouse liver-derived cells. *Hepatology* 2014;59(1):78-88
- Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I, Marcelin P, Manns M, Nikitin I, Poordad F, Sherman M, Zeuzem S, Scott J, Gilles L, Lenz O, Peeters M, Sekar V, De Smedt G, Beumont-Mauviel M. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naive genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology* 2013;58(6):1918-1929
- Gamrekelashvili J, Kapanadze T, Han M, Wissing J, Ma C, Jaensch L, Manns MP, Armstrong T, Jaffee E, White AO, Citrin DE, Korangy F, Greten TF. Peptidases released by necrotic cells control CD8+ T cell cross-priming. *J Clin Invest* 2013;123(11):4755-4768
- Gautier T, de Haan W, Grober J, Ye D, Bahr MJ, Claudel T, Nijstad N, Van Berkel TJ, Havekes LM, Manns MP, Willems SM, Hogendoorn PC, Lagrost L, Kuipers F, Van Eck M, Rensen PC, Tietge UJ. Farnesoid X receptor activation increases cholesteryl ester transfer protein expression in humans and transgenic mice. *J Lipid Res* 2013;54(8):2195-2205
- Goldbecker A, Weissenborn K, Hamidi Shahrezaei G, Afshar K, Rümke S, Barg-Hock H, Strassburg CP, Hecker H, Tryc AB. Comparison of the most favoured methods for the diagnosis of hepatic encephalopathy in liver transplantation candidates. *Gut* 2013;62(10):1497-1504
- Gross B, Sgodda M, Rasche M, Schambach A, Göhring G, Schlegelberger B, Greber B, Linden T, Reinhardt D, Cantz T, Klusmann JH. Improved generation of patient-specific induced pluripotent stem cells using a chemically-defined and matrigel-based approach. *Curr Mol Med* 2013;13(5):765-776
- Gürlevik E, Fleischmann-Mundt B, Armbrrecht N, Longerich T, Woller N, Kloos A, Hoffmann D, Schambach A, Wirth TC, Manns MP, Zender L, Kubicka S, Kühnel F. Adjuvant gemcitabine therapy improves survival in a locally induced, R0-resectable model of metastatic intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2013;58(3):1031-1041
- Gürlevik E, Schache P, Goetz A, Kloos A, Woller N, Armbrrecht N, Manns MP, Kubicka S, Kühnel F. Meganuclease-mediated virus self-cleavage facilitates tumor-specific virus replication. *Mol Ther* 2013;21(9):1738-1748
- Hardtke-Wolenski M, Fischer K, Noyan F, Schlue J, Falk CS, Stahlhut M, Woller N, Kuehnel F, Taubert R, Manns MP, Jaeckel E. Genetic predisposition and environmental danger signals initiate chronic autoimmune hepatitis driven by CD4(+) T cells. *Hepatology* 2013;58(2):718-728
- Hardtke-Wolenski M, Kraus L, Schmetz C, Trautewig B, Noyan F, Vondran FW, Bektas H, Klempnauer J, Jaeckel E, Lieke T. Exchange of Cytosolic Content between T Cells and Tumor Cells Activates CD4 T Cells and Impedes Cancer Growth. *PLoS One*

2013;8(10):e78558

Heidrich B, Pischke S, Helfritz FA, Mederacke I, Kirschner J, Schneider J, Raupach R, Jäkel E, Barg-Hock H, Lehner F, Klempnauer J, von Hahn T, Cornberg M, Manns MP, Ciesek S, Wedemeyer H. Hepatitis C virus core antigen testing in liver and kidney transplant recipients. *J Viral Hepat* 2013;DOI: 10.1111/jvh.12204

John K, Wielgosz S, Schulze-Osthoff K, Bantel H, Hass R. Increased plasma levels of CK-18 as potential cell death biomarker in patients with HELLP syndrome. *Cell Death Dis* 2013;4:e886

Junge N, Pischke S, Baumann U, Goldschmidt I, Manns M, Wedemeyer H, Pfister ED. Results of single-center screening for chronic hepatitis E in children after liver transplantation and report on successful treatment with ribavirin. *Pediatr Transplant* 2013;17(4):343-347

Juric M, Xiao F, Amasheh S, May O, Wahl K, Bantel H, Manns MP, Seidler U, Bachmann O. Increased epithelial permeability is the primary cause for bicarbonate loss in inflamed murine colon. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(5):904-911

Kabacam G, Wedemeyer H, Savas B, Keskin O, Dalekos G, Tabak F, Idilman R, Erhardt A, Yalcin K, Bozdayi MA, Bozkaya H, Manns M, Dienes H, Yurdaydin C, the HIDIT-1 Study Group. Role of immunohistochemistry for hepatitis D and hepatitis B virus in hepatitis delta. *Liver Int* 2013;DOI: 10.1111/liv.12376

Kalthoff S, Winkler A, Freiberg N, Manns MP, Strassburg CP. Gender matters: estrogen receptor alpha (ERalpha) and histone deacetylase (HDAC) 1 and 2 control the gender-specific transcriptional regulation of human uridine diphosphate glucuronosyltransferases genes (UGT1A). *J Hepatol* 2013;59(4):797-804

Kapanadze T, Gamrekelashvili J, Ma C, Chan C, Zhao F, Hewitt S, Zender L, Kapoor V, Felsher DW, Manns MP, Koranyi F, Greten TF. Regulation of accumulation and function of myeloid derived suppressor cells in different murine models of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013;59(5):1007-1013

Kirstein MM, Boukouris AE, Pothiraju D, Buitrago-Molina LE, Marhenke S, Schütt J, Orlik J, Kühnel F, Hegermann J, Manns MP, Vogel A. Activity of the mTOR inhibitor RAD001, the dual mTOR and PI3-kinase inhibitor BEZ235 and the PI3-kinase inhibitor BKM120 in hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2013;33(5):780-793

Kittner JM, Brokamp F, Jäger B, Wulff W, Schwandt B, Jasinski J, Wedemeyer H, Schmidt RE, Schattenberg JM, Galle PR, Schuchmann M. Disclosure behaviour and experienced reactions in patients with HIV versus chronic viral hepatitis or diabetes mellitus in Germany. *AIDS Care* 2013;25(10):1259-1270

Lachmann N, Happel C, Ackermann M, Lüttge D, Wetzke M, Merkert S, Hetzel M, Kensch G, Jara-Avaca M, Mucci A, Skuljec J, Dittrich AM, Pfaff N, Brenning S, Schambach A, Steinemann D, Göhring G, Cantz T, Martin U, Schwerk N, Hansen G, Moritz T. Gene Correction of Human Induced Pluripotent Stem Cells Repairs the Cellular Phenotype in Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(2):167-182

Lamas Longarela O, Schmidt TT, Schoneweis K, Romeo R, Wedemeyer H, Urban S, Schulze A. Proteoglycans act as cellular hepatitis delta virus attachment receptors. *PLoS One* 2013;8(3):e58340

Landi A, Weismuller TJ, Lankisch TO, Santer DM, Tyrrell DL, Manns MP, Houghton M. Differential Serum Levels of Eosinophilic Eotaxins in Primary Sclerosing Cholangitis, Primary Biliary Cirrhosis, and Autoimmune Hepatitis. *J Interferon Cytokine Res* 2014;34(3):204-214

Lange A, Prenzler A, Frank M, Kirstein M, Vogel A, von der Schulenburg JM. A systematic review of cost-effectiveness of monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2014;50(1):40-49

Lenzen H, Negm AA, Erichsen TJ, Manns MP, Wedemeyer J, Lankisch TO. Successful treatment of cervical esophageal leakage by endoscopic-vacuum assisted closure therapy. *World J Gastrointest Endosc* 2013;5(7):340-345

Lenzen H, Weismuller TJ, Negm AA, Wlecke J, Loges S, Strassburg CP, Manns MP, Lankisch TO. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in bile are associated with disease activity in primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol* 2013;48(10):1205-1212

Lichtinghagen R, Pietsch D, Bantel H, Manns MP, Brand K, Bahr MJ. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Score: Normal Values, Influence Factors and Proposed Cut-Off Values. *J Hepatol* 2013;59(2):236-242

Lissner S, Hsieh CJ, Nold L, Bannert K, Bodammer P, Sultan A, Seidler U, Graeve L, Lamprecht G. The PDZ-interaction of the intestinal anion exchanger downregulated in adenoma (DRA; SLC26A3) facilitates its movement into Rab11a-positive recycling endosomes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013;304(11):G980-90

Liu JZ, Hov JR, Folseraas T, Ellinghaus E, Rushbrook SM, Doncheva NT, Andreassen OA, Weersma RK, Weismüller TJ, Eksteen B, Invernizzi P, Hirschfield GM, Gotthardt DN, Pares A, Ellinghaus D, Shah T, Juran BD, Milkiewicz P, Rust C, Schramm C, Müller T, Srivastava B, Dalekos G, Nöthen MM, Herms S, Winkelmann J, Mitrovic M, Braun F, Ponsioen CY, Croucher PJ, Sterneck M, Teufel A, Mason AL, Saarela J, Leppa V, Dorfman R, Alvaro D, Floreani A, Onengut-Gumuscus S, Rich SS, Thompson WK, Schork AJ, Naess S, Thomsen I, Mayr G, König IR, Hveem K, Cleynen I, Gutierrez-Achury J, Ricano-Ponce I, van Heel D, Björnsson E, Sandford RN, Durie PR, Melum E, Vatn MH, Silverberg MS, Duerr RH, Padyukov L, Brand S, Sans M, Annesse V, Achkar JP, Boberg KM, Marschall HU, Chazouilleres O, Bowlus CL, Wijmenga C, Schrupf E, Vermeire S, Albrecht M, UK-PSCSC Consortium, International IBD Genetics Consortium, Rioux JD, Alexander G, Bergquist A, Cho J, Schreiber S, Manns MP, Farkkila M, Dale AM, Chapman RW, Lazaridis KN, International PSC Study Group, Franke A, Anderson CA, Karlsen TH. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies nine new risk loci for primary sclerosing cholangitis. *Nat Genet* 2013;45(6):670-675

Lunemann S, Malone DF, Hengst J, Port K, Grabowski J, Deterding K, Markova A, Bremer B, Schlaphoff V, Cornberg M, Manns MP, Sandberg JK, Ljunggren HG, Björkström NK, Wedemeyer H. Compromised function of natural killer cells in acute and chronic viral hepatitis. *J*

Infect Dis 2013;DOI: 10.1093/infdis/jit561

Maasoumy B, Cobb B, Bremer B, Luk K, Halfon P, Aslam S, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H. Detection of low HCV viraemia by repeated HCV RNA testing predicts treatment failure to triple therapy with telaprevir. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39(1):85-92

Maasoumy B, Port K, Calle Serrano B, Markova AA, Sollik L, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H. The clinical significance of drug-drug interactions in the era of direct-acting anti-viral agents against chronic hepatitis C virus. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38(11-12):1365-1372

Maasoumy B, Port K, Markova AA, Serrano BC, Rogalska-Taranta M, Sollik L, Mix C, Kirschner J, Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Eligibility and safety of triple therapy for hepatitis C: lessons learned from the first experience in a real world setting. *PLoS One* 2013;8(2):e55285

Manns MP, Lankisch T. Neue endoskopische Verfahren in der Inneren Medizin. *Internist (Berl)* 2013;54(3):277-278

Manns MP, McCone J Jr, Davis MN, Rossaro L, Schiff E, Shiffman ML, Bacon B, Bourliere M, Sulkowski MS, Bruno S, Balart L, Bronowicki JP, Kwo P, Poordad F, Felizarta F, Reddy KR, Helmond FA, Sings HL, Pedicone LD, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Vierling JM. Overall safety profile of boceprevir plus peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C genotype 1: a combined analysis of 3 phase 2/3 clinical trials. *Liver Int* 2013;DOI: 10.1111/liv.12300

Manns MP, Pockros PJ, Norkrans G, Smith CI, Morgan TR, Häussinger D, Shiffman ML, Hadziyannis SJ, Schmidt WN, Jacobson IM, Barcena R, Schiff ER, Shaikh OS, Bacon B, Marcellin P, Deng W, Esteban-Mur R, Poynard T, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Gordon SC. Long-term clearance of hepatitis C virus following interferon alpha-2b or peginterferon alpha-2b, alone or in combination with ribavirin. *J Viral Hepat* 2013;20(8):524-529

Marhenke S, Buitrago-Molina LE, Endig J, Orlik J, Schweitzer N, Klett S, Longerich T, Geffers R, Sanchez Munoz A, Dorrell C, Katz SF, Lechel A, Weng H, Kreh T, Lehmann U, Dooley S, Rudolph KL, Manns MP, Vogel A. P21 Promotes Sustained Liver Regeneration and Hepatocarcinogenesis in Chronic Cholestatic Liver Injury. *Gut* 2013;DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304829

Mihm U, Welker MW, Teuber G, Wedemeyer H, Berg T, Sarrazin C, Bohm S, Alshuth U, Herrmann E, Zeuzem S. Impact of ribavirin priming on viral kinetics and treatment response in chronic hepatitis C genotype 1 infection. *J Viral Hepat* 2014;21(1):42-52

Müller T, Beutler C, Pico AH, Otten M, Dürr A, Al-Abadi H, Guckelberger O, Meyer Zum Buschenfelde D, Jöhrens K, Volkmann M, Lankisch T, Voigtländer T, Anders M, Shibolet O, Jefferson DM, Podolsky DK, Fischer A, Veltzke-Schlieker W, Adler A, Baumgart DC, Sturm A, Wiedenmann B, Schott E, Berg T. Increased T-helper 2 cytokines in bile from patients with IgG4-related cholangitis disrupt the tight junction-associated biliary epithelial cell barrier. *Gastroenterology* 2013;144(5):1116-1128

Negm AA, Poos H, Kruck E, Vonberg RP, Domagk D, Madisch A,

Voigtländer T, Manns MP, Wedemeyer J, Lankisch TO. Microbiologic analysis of peri-pancreatic fluid collected during EUS in patients with pancreatitis: impact on antibiotic therapy. *Gastrointest Endosc* 2013;78(2):303-311

Nörenberg A, Heinz S, Scheller K, Hewitt NJ, Braspenning J, Ott M. Optimization of upcyte(R) human hepatocytes for the in vitro micronucleus assay. *Mutat Res* 2013;758(1-2):69-79

Noyan F, Lee YS, Hardtke-Wolenski M, Knoefel AK, Taubert R, Baron U, Manns MP, Jaeckel E. Donor-specific regulatory T cells generated on donor B cells are superior to CD4+CD25high cells in controlling alloimmune responses in humanized mice. *Transplant Proc* 2013;45(5):1832-1837

Orszag P, Disque C, Keim S, Lorenz MG, Wiesner O, Hadem J, Stiesch M, Haverich A, Kühn C. Monitoring of Patients Supported by Extracorporeal Membrane Oxygenation for Systemic Infections by Broad-Range rRNA Gene PCR Amplification and Sequence Analysis. *J Clin Microbiol* 2014;52(1):307-311

Pallagi P, Balla Z, Singh AK, Dosa S, Ivanyi B, Kukor Z, Toth A, Riederer B, Liu Y, Engelhardt R, Jarmay K, Szabo A, Janovszky A, Perides G, Venglovecz V, Maleth J, Wittmann T, Takacs T, Gray MA, Gacsér A, Hegyi P, Seidler U, Rakonczay Z Jr. The Role of Pancreatic Ductal Secretion in Protection Against Acute Pancreatitis in Mice. *Crit Care Med* 2014;42(3):e177-e188

Pfaender S, Heyden J, Friesland M, Ciesek S, Ejaz A, Steinmann J, Steinmann J, Malarski A, Stoiber H, Tsiavalariis G, Bader W, Jahreis G, Pietschmann T, Steinmann E. Inactivation of hepatitis C virus infectivity by human breast milk. *J Infect Dis* 2013;208(12):1943-1952

Pfaff N, Lachmann N, Ackermann M, Kohlscheen S, Brendel C, Matzig T, Niemann H, Antoniou MN, Grez M, Schambach A, Cantz T, Moritz T. A ubiquitous chromatin opening element (UCOE) prevents transgene silencing in pluripotent stem cells and their differentiated progeny. *Stem Cells* 2013;31(3):488-499

Pischke S, Hardtke S, Bode U, Birkner S, Chatzikyrkou C, Kauffmann W, Bara CL, Gottlieb J, Wenzel J, Manns MP, Wedemeyer H. Ribavirin treatment of acute and chronic hepatitis E: a single-centre experience. *Liver Int* 2013;33(5):722-726

Poordad F, Lawitz E, Reddy KR, Afdhal NH, Hezode C, Zeuzem S, Lee SS, Calleja JL, Brown RS Jr, Craxi A, Wedemeyer H, Nyberg L, Nelson DR, Rossaro L, Balart L, Morgan TR, Bacon BR, Flamm SL, Kowdley KV, Deng W, Koury KJ, Pedicone LD, Dutko FJ, Burroughs MH, Alves K, Wahl J, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS, Protocol 6086 Investigators. Effects of Ribavirin Dose Reduction vs Erythropoietin for Boceprevir-Related Anemia in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection-A Randomized Trial. *Gastroenterology* 2013;145(5):1035-1044.e5

Potthoff A, Attia D, Pischke S, Kirschner J, Mederacke I, Wedemeyer H, Manns MP, Gebel MJ, Rifai K. Influence of different frequencies and insertion depths on the diagnostic accuracy of liver elastography by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI). *Eur J Radiol* 2013;82(8):1207-1212

- Potthoff A, Hahn A, Kubicka S, Schneider A, Wedemeyer J, Klempnauer J, Manns M, Gebel M, Boozari B. Diagnostic value of ultrasound in detection of biliary tract complications after liver transplantation. *Hepat Mon* 2013;13(1):e6003
- Puls F, Goldschmidt I, Bantel H, Agne C, Bröcker V, Dämmrich M, Lehmann U, Berrang J, Pfister ED, Kreipe HH, Baumann U. Auto-phagy-enhancing drug carbamazepine diminishes hepatocellular death in fibrinogen storage disease. *J Hepatol* 2013;59(3):626-630
- Rifai K, Berger D, Potthoff A, Manns MP, Gebel MJ. Fine needle sclerotherapy as a new effective therapeutic approach for nonparasitic splenic cysts: a case series. *Dig Liver Dis* 2013;45(7):595-599
- Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, Lukas M, Fedorak RN, Lee S, Bressler B, Fox I, Rosario M, Sankoh S, Xu J, Stephens K, Milch C, Parikh A, GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369(8):711-721
- Schneider AS, Schettig A, Markowski A, Luettig B, Momma M, Seipt C, Hadem J, Wilhelm M. Assessment of xylitol serum levels during the course of parenteral nutrition including xylitol in intensive care patients: A case control study. *Clin Nutr* 2013;DOI: 10.1016/j.clnu.2013.06.018
- Schrem H, Kurok M, Kaltenborn A, Vogel A, Walter U, Zachau L, Manns MP, Klempnauer J, Kleine M. Incidence and long-term risk of de novo malignancies after liver transplantation with implications for prevention and detection. *Liver Transpl* 2013;19(11):1252-1261
- Schulte B, Schmidt CS, Kuhnigk O, Schäfer I, Fischer B, Wedemeyer H, Reimer J. Structural barriers in the context of opiate substitution treatment in Germany-a survey among physicians in primary care. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2013;8:26-597X-8-26
- Sgodda M, Cantz T. Small but Significant: Inter- and Inpatient Variations in iPS Cell-based Disease Modeling. *Mol Ther* 2013;21(1):5-7
- Sgodda M, Mobus S, Hoepfner J, Sharma AD, Schambach A, Greber B, Ott M, Cantz T. Improved hepatic differentiation strategies for human induced pluripotent stem cells. *Curr Mol Med* 2013;13(5):842-855
- Singh AK, Liu Y, Riederer B, Engelhardt R, Thakur BK, Soleimani M, Seidler U. Molecular transport machinery involved in orchestrating luminal acid-induced duodenal bicarbonate secretion in vivo. *J Physiol* 2013;591(Pt 21):5377-5391
- Singh AK, Xia W, Riederer B, Juric M, Li J, Zheng W, Cinar A, Xiao F, Bachmann O, Song P, Praetorius J, Aalkjaer C, Seidler U. Essential role of the electroneutral Na⁺-HCO₃⁻ cotransporter NBCn1 in murine duodenal acid-base balance and colonic mucus layer build-up in vivo. *J Physiol* 2013;591(Pt 8):2189-2204
- Sultan A, Luo M, Yu Q, Riederer B, Xia W, Chen M, Lissner S, Gessner JE, Donowitz M, Yun CC, Dejonge H, Lamprecht G, Seidler U. Differential Association of the Na/H Exchanger Regulatory Factor (NHERF) Family of Adaptor Proteins with the Raft- and the Non-Raft Brush Border Membrane Fractions of NHE3. *Cell Physiol Biochem* 2013;32(5):1386-1402
- Sy BT, Ratsch BA, Toan NL, Song le H, Wollboldt C, Bryniok A, Nguyen HM, Luong HV, Velavan TP, Wedemeyer H, Kreamsner PG, Bock CT. High Prevalence and Significance of Hepatitis D Virus Infection among Treatment-Naive HBsAg-Positive Patients in Northern Vietnam. *PLoS One* 2013;8(10):e78094
- Thomas T, Zender S, Terkamp C, Jaeckel E, Manns MP. Hypercortisolaemia due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion by a nasal paraganglioma: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes* 2013;6:331-0500-6-331
- van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, Duarte-Rojo A, Manns MP, Zeuzem S, Hofmann WP, de Knegt RJ, Hansen BE, Janssen HL. The number needed to treat to prevent mortality and cirrhosis-related complications among patients with cirrhosis and HCV genotype 1 infection. *J Viral Hepat* 2013;DOI: 10.1111/jvh.12185
- Voigtländer T, Alten T, Lehner F, Strassburg CP, Manns MP, Lankisch TO. Sekundär sklerosierende Cholangitis nach Lebertransplantation: eine seltene Ursache für ein Transplantatversagen. *Z Gastroenterol* 2013;51(3):296-298
- Voigtländer T, Negm AA, Strassburg CP, Lehner F, Manns MP, Lankisch TO. Biliary cast syndrome post-liver transplantation: risk factors and outcome. *Liver Int* 2013;33(8):1287-1292
- von Hahn T, Bange FC, Westhaus S, Rifai K, Attia D, Manns M, Potthoff A, Gebel M. Ultrasound presentation of abdominal tuberculosis in a German tertiary care center. *Scand J Gastroenterol* 2014;49(2):184-190
- Vonberg RP, Höhle M, Aepfelbacher M, Bange FC, Belmar Campos C, Claussen K, Christner M, Cramer JP, Haller H, Hornef M, Fickenscher H, Fraedrich K, Knobloch JK, Kühbacher T, Manns MP, Nitschke M, Peters G, Pulz M, Rohde H, Roseland RT, Sayk F, Schaumburg F, Schöcklmann HO, Schubert S, Solbach W, Karch H, Suerbaum S. Duration of Fecal Shedding of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* O104:H4 in Patients Infected During the 2011 Outbreak in Germany: A Multicenter Study. *Clin Infect Dis* 2013;56(8):1132-1140
- Wedemeyer H, Jensen D, Herring R Jr, Ferenci P, Ma MM, Zeuzem S, Rodriguez-Torres M, Bzowej N, Pockros P, Vierling J, Ipe D, Munson ML, Chen YC, Najera I, Thommes J, PROPEL Investigators. PROPEL: a randomized trial of mericitabine plus peginterferon alpha-2a/ribavirin therapy in treatment-naive HCV genotype 1/4 patients. *Hepatology* 2013;58(2):524-537
- Weismüller TJ, Bleich F, Negm AA, Schneider A, Lankisch TO, Manns MP, Strassburg CP, Wedemeyer J. Screening colonoscopy in liver transplant candidates: risks and findings. *Clin Transplant* 2013;27(2):E161-8
- Wiechert L, Nemeth J, Pusterla T, Bauer C, De Ponti A, Manthey S, Marhenke S, Vogel A, Klingmüller U, Hess J, Angel P. Hepatocyte-specific S100a8 and S100a9 transgene expression in mice causes Cxcl1 induction and systemic neutrophil enrichment. *Cell Commun Signal* 2012;10(1):40-811X-10-40

Wiegand J, Wedemeyer H, Franke A, Rössler S, Zeuzem S, Teuber G, Wächtler M, Römmele U, Ruf B, Spengler U, Trautwein C, Bock CT, Fiedler GM, Thiery J, Manns MP, Brosteau O, Tillmann HL, the German Hep-Net Acute Hepatitis B (GAHB) Study Group. Treatment of severe, nonfulminant acute hepatitis B with lamivudine vs placebo: a prospective randomized double-blinded multicentre trial. *J Viral Hepat* 2013;DOI: 10.1111/jvh.12210

Woll K, Manns M, Schirmacher P. Sonderforschungsbereich SFB/TRR77: Leberkrebs. Von der molekularen Pathogenese zur zielgerichteten Therapie. *Pathologie* 2013;34 Suppl 2:232-234

Woynarowski M, Nemeth A, Baruch Y, Koletzko S, Melter M, Rodeck B, Strassburg CP, Pröls M, Wozniak M, Manns MP, European Autoimmune Hepatitis-Budesonide Study Group. Budesonide versus prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents. *J Pediatr* 2013;163(5):1347-53.e1

Wuestefeld T, Pesic M, Rudalska R, Dauch D, Longerich T, Kang TW, Yevsa T, Heinzmann F, Hoenicke L, Hohmeyer A, Potapova A, Rittelmeyer I, Jarek M, Geffers R, Scharfe M, Klawonn F, Schirmacher P, Malek NP, Ott M, Nordheim A, Vogel A, Manns MP, Zender L. A Direct in vivo RNAi screen identifies MKK4 as a key regulator of liver regeneration. *Cell* 2013;153(2):389-401

Xia W, Yu Q, Riederer B, Singh AK, Engelhardt R, Yeruva S, Song P, Tian DA, Soleimani M, Seidler U. The distinct roles of anion transporters Slc26a3 (DRA) and Slc26a6 (PAT-1) in fluid and electrolyte absorption in the murine small intestine. *Pflugers Arch* 2013;DOI: 10.1007/s00424-013-1381-2

Xiao F, Yu Q, Li J, Johansson ME, Singh AK, Xia W, Riederer B, Engelhardt R, Montrose M, Soleimani M, Tian DA, Xu G, Hansson GC, Seidler U. Slc26a3 deficiency is associated with loss of colonic HCO secretion, absence of a firm mucus layer, and barrier impairment in mice. *Acta Physiol (Oxf)* 2013;DOI: 10.1111/apha.12220

Zender S, Nicleleit I, Wuestefeld T, Sörensen I, Dauch D, Bozko P, El-Khatib M, Geffers R, Bektas H, Manns MP, Gossler A, Wilkens L, Plentz R, Zender L, Malek NP. A critical role for notch signaling in the formation of cholangiocellular carcinomas. *Cancer Cell* 2013;23(6):784-795

Übersichtsarbeiten

Cieplik N, Stangel M, Bachmann O. Neurologische Komplikationen entzündlicher Darmerkrankungen. *Nervenarzt* 2013;84(2):190-196

Greten TF, Malek NP, Schmidt S, Arends J, Bartenstein P, Bechstein W, Bernatik T, Bitzer M, Chavan A, Dollinger M, Domagk D, Drognitz O, Düx M, Farkas S, Folprecht G, Galle P, Geissler M, Gerken G, Habermehl D, Helmberger T, Herfarth K, Hoffmann RT, Holtmann M, Huppert P, Jakobs T, Keller M, Klempnauer J, Kolligs F, Körber J, Lang H, Lehner F, Lordick F, Lubiński A, Manns MP, Mahnken A, Möhler M, Mönch C, Neuhaus P, Niederau C, Ocker M, Otto G, Pereira P, Pott G, Riemer J, Ringe K, Ritterbusch U, Rummeny E, Schirmacher P, Schlitt HJ, Schlottmann K, Schmitz V, Schuler A, Schulze-Bergkamen H, von Schweinitz D, Seehofer D, Sitter H, Strassburg CP, Stroszczyński C, Strobel D, Tannapfel

A, Trojan J, van Thiel I, Vogel A, Wacker F, Wedemeyer H, Wege H, Weinmann A, Wittekind C, Wörmann B, Zech CJ. Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Z Gastroenterol* 2013;51(11):1269-1326

Hatzakis A, Van Damme P, Alcorn K, Gore C, Benazzouz M, Berkane S, Buti M, Carballo M, Cortes Martins H, Deuffic-Burban S, Dominguez A, Donoghoe M, Elzouki AN, Ben-Alaya Bouaffif N, Esmat G, Esteban R, Fabri M, Fenton K, Goldberg D, Goulis I, Hadjichristodoulou C, Hatzigeorgiou T, Hamouda O, Hasurdjiev S, Hughes S, Kautz A, Malik M, Manolakopoulos S, Maticic M, Papatheodoridis G, Peck R, Peterle A, Potamitis G, Prati D, Roudot-Thoraval F, Reic T, Sharara A, Shennak M, Shiha G, Shouval D, Socan M, Thomas H, Thursz M, Tosti M, Trepo C, Vince A, Vounou E, Wiessing L, Manns M. The state of hepatitis B and C in the Mediterranean and Balkan countries: report from a summit conference. *J Viral Hepat* 2013;20 Suppl 2:1-20

Höner zu Siederdisen C, Cornberg M. The role of HBsAg levels in the current management of chronic HBV infection 3. *Annals of Gastroenterology* 2014;27(1):1-8

Höner zu Siederdisen C, Cornberg M. Current and Future Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 2 and 3. *Curr Hepatitis Rep* 2013;12(4):261-268

Höner Zu Siederdisen C, Manns MP, Cornberg M. Was ist gesichert in der Therapie der chronischen Virushepatitis? *Internist (Berl)* 2013;54(12):1427-1433

Maasoumy B, Manns MP. Optimal treatment with boceprevir for chronic HCV infection. *Liver Int* 2013;33 Suppl 1:14-22

Manns MP. 50 Jahre Hepatologie - vom therapeutischen Nihilismus zur gezielten Therapie. *Z Gastroenterol* 2013;51(4):363-370

Manns MP. Liver cirrhosis, transplantation and organ shortage. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110(6):83-84

Manns MP. Prof. Dr. med. Guido Gerken. *Z Gastroenterol* 2013;51(8):723-724

Manns MP. Richtigstellung Prof. Dr. U. Leuschner. *Z Gastroenterol* 2013;51(9):1122

Manns MP. Rolle der akademischen Medizin für Innovationen in Arzneimittelentwicklung und Biomedizintechnik. *Dtsch Med Wochenschr* 2013;138(40):1993-1994

Manns MP, von Hahn T. Novel therapies for hepatitis C - one pill fits all? *Nat Rev Drug Discov* 2013;12(8):595-610

Robaey G, Grebely J, Mauss S, Bruggmann P, Moussalli J, De Gottardi A, Swan T, Arain A, Kautz A, Stover H, Wedemeyer H, Schaefer M, Taylor L, Backmund M, Dalgard O, Prins M, Dore GJ, International Network on Hepatitis in Substance Users. Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Clin Infect Dis* 2013;57 Suppl 2:S129-37

Seidler UE. Gastrointestinal HCO₃- transport and epithelial protection in the gut: new techniques, transport pathways and regulatory

pathways. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13(6):900-908

Stockbrugger R, Quaglio G, O'Morain C, Rubig P, Manns M. Research on digestive and liver diseases: a priority for Europe - the societal importance of gastrointestinal diseases and research. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25(8):879-884

van der Meer AJ, Wedemeyer H, Feld JJ, Hansen BE, Manns MP, Zeuzem S, Janssen HL. Is there sufficient evidence to recommend antiviral therapy in hepatitis C? *J Hepatol* 2014;60(1):191-196

Wedemeyer H, Rybczynska J, Pischke S, Krawczynski K. Immunopathogenesis of hepatitis E virus infection. *Semin Liver Dis* 2013;33(1):71-78

Wedemeyer J, Lankisch T. Endoskopische Vakuumschwammtherapie. *Internist (Berl)* 2013;54(3):309-314

Woller N, Kühnel F. Virus infection, inflammation and prevention of cancer. *Recent Results Cancer Res* 2014;193:33-58

Buchbeiträge, Monografien

Caselitz M, Wagner S, Manns MP. Liver Involvement in Osler-Weber-Rendu Disease (Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia). In: Boyer T, Manns MP, Sanyal AJ Zakim and Boyer's hepatology: a textbook of liver disease. 6th. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2012. S. 822-833

Maasoumy B, Manns MP, Cornberg Markus. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection. In: Thomas HC, Lok ASF, Locarnini SA, Zuckerman AJ Viral Hepatitis. 4th Ed. Oxford: John Wiley & Sons, Ltd, 2013. S. 295-309

Mpofu-Mätzig N, Stange M, Jäckel E, Manns MP, Bachmann O. Gastrointestinal Tract and Endocrine System. In: Steinhoff G Regenerative Medicine. 2. Aufl. Dordrecht: Springer, 2012. S. 983-1022

Sharma AD, Jacob R, Cantz T, Manns MP, Ott M. Liver. In: Steinhoff G Regenerative Medicine. 2. Aufl. Dordrecht: Springer, 2012. S. 929-959

Strassburg CP, Manns MP. Autoimmune Hepatitis. In: Boyer T, Manns MP, Sanyal AJ Zakim and Boyer's hepatology: a textbook of liver disease. 6th. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2012. S. 721-737

Strassburg CP, Manns MP. Liver Biopsy. In: Boyer T, Manns MP, Sanyal AJ Zakim and Boyer's hepatology: a textbook of liver disease. 6th. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2012. S. 173-183

Herausgeberschaften

Manns MP, Fried M, Rogler G Magen-Darm-Trakt. Berlin [u.a.]: Springer, 2013. 216 S. (Module Innere Medizin)

Abstracts

2013 wurden 210 Abstracts publiziert.

Habilitationen

von Hahn, Thomas (PD Dr. med.): Zelleintrittsmechanismen des Hepatitis C Virus.

Wursthorn, Karsten (PD Dr. med.): Intrahepatische und serologische Parameter der Hepatitis B.

Promotionen

Brinkhoff, Benjamin (Dr. med.): Untersuchungen zur Erreichung verbesserter CD8+-T-Zell-Immunantworten durch Vakzinierung mit PLGA-Mikrosphären.

Calle Serrano, Beatriz (Dr. med.): Development and evaluation of a baseline event-anticipation (BEA)-score for hepatitis delta.

Gronert, Álvarez Anna Christina (Dr. rer. nat.): Regulatory T cells in liver transplantation: phenotypical characterisation and effects of immunosuppressive drugs.

Homeyer, Jan (Dr. med.): Etablierung einer zellpermeablen Modifikation der Cre Rekombinase und eines Vektordesigns zur Expression zellpermeabler Proteine.

Juric, Marina (Dr. rer. nat.): Segment-specific impact of TNF- α -induced inflammation on HCO₃-homeostasis and epithelial barrier function in the murine intestine.

Kapanadze, Tamar (Dr. rer. nat.): Hepatic myeloid derived suppressor cells and their role in liver inflammation and hepatocarcinogenesis.

Meyer-Heithuis, Christoph (Dr. med.): Varianten der Konjugatexportpumpe ABC2 beim hepatozellulären Karzinom.

Nörenberg, Astrid (Dr. rer. nat.): Generation of proliferating hepatocytes, liver sinusoidal endothelial cells and stellate cells and establishment of a genotoxicity assay based on proliferating hepatocytes.

Pacher, Martin (Dr. rer. nat. M.Sc.): Transdifferentiation of human fibroblasts to hepatocyte-like cells by transcription factors.

Pickert, Christian Nicolas (Dr. med.): Coloskopische Allergenprovokation mit rBet v 1 bei Patienten mit pollenassoziierter Nahrungsmittelallergie.

Sartisoohn-Wolf, Angelika (Dr. med.): Untersuchungen zur Knochen- und Körperkomposition und IGF-1-Serumkonzentration bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.

Schmelter, Ulla (Dr. med.): Untersuchungen zur Biologie von myeloiden Suppressorzellen in der Maus und bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom.

Schmidt, Sebastian (Dr. med.): Bewertung medizinischer Leitlinien über die Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms mit dem AGREE Instrument.

Master

Brooks, Jennifer (M.Sc.): Etablierung eines metastasierenden Pankreastumor-Resektionsmodells in der Maus.

Niemann, Julia (M.Sc.): Etablierung eines molekularen Adapters zum retargeting humoraler, virusspezifischer Immunreaktionen gegen solide Tumoren.

Sachs, Julia (M.Sc.): Expansion of pluripotent stem cell-derived

endodermal progenitor cells: Molecular characterisation and evaluation of their hepatic differentiation capacity.

Stipendien

Zimmermann, Katharina (M.Sc.): Generierung und Charakterisierung chimärer Antigenrezeptoren gegen den humanen und murinen Asialoglykoproteinrezeptor.

Maasoumy, Benjamin (Dr.): EASL Full Bursary for The International Liver Congress in Amsterdam.

Wissenschaftspreise

Ciesek, Sandra (PD Dr.): YAEL-Preis der GASL.

Deterding, Katja (Dr.): Rudolf Schoen Preis, MHH.

Kubicka, Stefan (Prof. Dr.): Forschungspreis der AIO (Klinischer Teil).

Kühnel, Florian (PD Dr.): Förderpreis der Niedersächsischen Krebsgesellschaft.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bachmann, Oliver (PD Dr.): Sprecher der Deutschen Arbeitsgemeinschaft chronisch entzündliche Darmerkrankungen Mitarbeit an der Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des M. Crohn Gutachter für Gut, Scan J Gastroenterol.

Bantel, Heike (Prof. Dr.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Hepatology, GUT, Journal of Hepatology, Gastroenterology, Liver International, Cell Death & Disease, Cell Death & Differentiation, PLoS One.

Bock, Michael (Dr.): Gutachter für PLoS One.

Ciesek, Sandra (PD Dr.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Gastroenterology, Journal of Hepatology, Plos One, Antiviral Research, Journal of Infectious Diseases.

Cornberg, Markus (PD Dr.): Geschäftsführer des Kompetenznetz Hepatitis Medizinischer Geschäftsführer Deutsche Leberstiftung Programmkomitee 10. und 11. Hep-Net Symposium Kongressteam 120. Internistenkongress Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Hepatology, GUT, Journal of Hepatology, Antiviral Therapy, Liver International, PLoS One, Alimentary Pharmacology & Therapeutics, Journal of Clinical Virology, Zeitschrift für Gastroenterologie, BMJ Open.

Hadem, Johannes (Dr.): Programmkomitee und Organisation 3. Refresher-Kurs Internistische Intensivmedizin der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensiv- und Notfallmedizin in Hannover Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Nephrology Dialysis Transplantation, Hepatology, Critical Care Medicine, European Respiratory Journal, BMC Gastroenterology.

Jäckel, Elmar (Dr.): Fachgutachter der DFG. Reviewer für folgender Zeitschriften: J. Hepatology, Journal of Immunology, Diabetes, Hormones and metabolic research, J of Autoimmunity, Diabetes Research, European Journal Internal Medicine, Am J Transplant Scientific advisory board IFB-Tx, Vorstand und wissenschaftlicher Sekretär SFB 738, Scientific steering committeee DZIF Transplantationskohorte e.V.

Kubicka, Stefan (Prof. Dr.): Deutscher Koordinator der German-Israeli Foundation for Scientific Research and Development (GIF) für den Bereich Gastroenterologie und Hepatologie. Mitglied des Auswahlkomitees der EASL (Member of the European Association for the Study of the Liver (EASL) abstract review committee) Fachgutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für Einzelanträge, Klinische Forschergruppen und Sonderforschungsbereiche. Fachgutachter für Einzelanträge der Deutschen Krebshilfe, der Wilhelm-Sander Stiftung, sowie der German-Israeli Foundation for Scientific Research and Development (GIF). Gutachter bei folgenden Zeitschriften: Journal of Clinical Investigation, Cancer Research, Gastroenterology, Hepatology, Journal of Hepatology, Annals of Oncology, Zeitschrift für Gastroenterologie, World Journal of Gastroenterology.

Kühnel, Florian (PD Dr.): wissenschaftlicher Berater der Firma Sirion-Biotech GmbH, München/Martinsried. Organisation des 4th Adenovirus Workshop, Gutachter bei folgenden Zeitschriften: GUT, Journal of Hepatology, Human Gene Therapy, Molecular Cancer Therapeutics, Cancer Science, International Journal of Cancer, Journal of Gene Medicine, PlosOne, Microbial Biotechnology. Associated Editor bei ISRN Oncology.

Maasoumy, Benjamin (Dr.): Reviewer für: Liver International, Alimentary and Pharmaceutical Therapeutics, Journal of Clinical Virology und Antiviral Therapy.

Potthoff, Andrej (Dr.): Wissenschaftliche Organisation mit Prof. T. Lankisch: 43. Hannoversches Seminar für Gastroenterologie, MHH, Hannover, am 30.11.2013. Wissenschaftliche Leitung: B-Bild-Sonographie: TT Workshop Stufe I und II, Hannover am 25.09.2013. Mitglied im Editorial Board: World Journal of Hepatology, Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Journal of Medical Virology, Journal of Hepatology, World Journal of Hepatology; World Journal of Gastroenterology, Clinical Transplantation, European Journal of Gastroenterology and Hepatology, Advances in Medical Sciences, BMC Infectious Disease.

Schneider, Andrea (Dr.): Mitglieder der S3-Leitliniengruppe der DGEM: Publiziert in Aktuelle Ernährungsmedizin 2013; 38:101-154 S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES und der AKE Künstliche Ernährung im ambulanten Bereich S.C. Bischoff, J. Ahrends, F Dörje, P. Engeser, G Hanke, K. Köchling, A.H. Leischker, S. Mühlbach, A. Schneider, C. Seipt, D. Volkert, U. Zech, Z. Stanga und das DGEM Steering Committee.

Seidler, Ursula (Prof. Dr.): Associate Editor von „ACTA PHYSIOLOGICA“; Regelmäßige Gutachtertätigkeit für eine Reihe von Zeitschriften (Gastroenterology, J. Clin. Invest., Gastroenterology, Am. J. Physiol., J. Physiol. (Lond.), Kidney Int., Eur. J. Physiol., Digestion, Nephron, Cell. Biochem. Physiol., Z. Gastroenterol, u.a.);Gutachtertätigkeit für die DFG, Deutsche Krebshilfe, Österr. Nationalfonds, Hungarian Academy of Sciences, Mukoviszidose e.V., Italienische Mukoviszidosestiftung, Fortüne-Forschungsprogramm Programm der Universität Tübingen; Vertrauensdozent der Studienstiftung; Programmkomitee der European Cystic Fibrosis Society.

Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.): Arbeitsgruppenleiter AG1 der S3-Konsensuskonferenz „Hepatozelluläres Karzinom“ Associate Editor für folgende Fachzeitschriften: Journal of Clinical Virology, Annals of Hepatology, Plos One >30 Reviews für verschiedene Fachzeitschriften: Hepatology, Gastroenterology, Journal of Hepatology, GUT, Vaccine, Liver International, PlosOne, Alimentary Pharmacology & Therapeutics, Vaccine Mitglied Scientific Committee UEG (United European Gastroenterology); Vertreter der europäischen Lebergesellschaft.

Yevsa, Tetyana (Dr. rer. nat.): Gutachter für folgende Fachzeitschrift: Vaccine.

Patente

Jäckel, Elmar (Dr.): Identification, purification and expansion of highly pure, human antigen-specific regulatory T cells for therapeutic use in allergy, autoimmunity and transplantation. EPA mit Nummer EP 11190071.8 MHH, Fatih Noyan, Elmar Jaeckel.