

Bevillingsmodtager Madhurima Basu, MSc, PhD

Ansættelsessted Steno Diabetes Center Copenhagen

Seniorforsker Senior Clinical Researcher, Frederik Persson

Projekttitel SPARK – Systems Proteomics Advancing Research in Diabetic Kidney Disease

Lægmandsresumé

Nyrekomplicationer ved type 2-diabetes mellitus (T2DM) kan skyldes diabetes, kendt som diabetisk nyresygdom (DKD), eller indirekte gennem multifaktorielle mekanismer. Nyrebiopsi er fortsat guldstandarden for diagnosticering af DKD og differentiering fra andre typer nyresygdom, men det er en invasiv procedure. Traditionelt betragtes DKD som en lineær komplikation af kronisk hyperglykæmi, der begynder med albuminuri og udvikler sig til nedsat eGFR. Imidlertid viser evidens, at DKD er heterogen, idet nyrefunktionen kan forblive bevaret trods albuminuri, og nogle patienter præsenterer sig med non-albuminurisk DKD. Tidlige forandringer involverer både glomerulære, tubulære og interstitielle ændringer, hvilket bidrager til denne heterogenitet. Desuden spiller denne heterogenitet forskellige roller i risikoprædiktion og terapeutiske interventioner.

På denne baggrund har vi til hensigt at identificere vævsproteomiske markører ved hjælp af spatial proteomics hos personer med type 2-diabetes og albuminuri med bevaret nyrefunktion, samt at undersøge tilsvarende urinproteomiske mønstre for at udvikle en ikke-invasiv tilgang til risikostratificering af DKD. Dette vil forbedre den diagnostiske præcision og danne grundlag for personlige behandlingsstrategier til at håndtere heterogeniteten ved DKD.

Gennem dette projekt foreslår vi at udarbejde et spatial proteomics atlas for DKD (fra PRIMETIME2-studiekohorten ved SDCC, som inkluderer en biopsiverificeret gruppe af type 2-diabetikere med proteinuri) samt kontrolpersoner (fra PRIMETIME4-kohorten, hvor nyrevæv blev indsamlet under nefrektomi ved SDCC), hvor vi kortlægger proteinlokalisering på subcellulært niveau for at afdække sygdomsspecifikke ændringer i cellulær organisering. Dette vil muliggøre identifikation af vævsafledte signaturer til stratificering af DKD-patienter.

Yderligere vil vi identificere ikke-invasive surrogater for vævsbaserede signaturer gennem specifikke urinproteomiske mønstre ved målrettet proteomisk screening ved hjælp af OLINK-proteomics (PEA-teknologi). Dette kan potentielt tjene som et ikke-



invasivt værktøj til at identificere markører for præcisionsdiagnosticering af DKD. Vævs- og urinproteomicsdata vil blive anvendt til at opbygge en maskinlæringsklassifikator til detektion af subtyper af diabetisk nyresygdom (DKD). Patologiske fund og spatial proteomics vil supplere urindata og dermed muliggøre udvikling af klinisk relevante, non-invasive værktøjer til risikoprædiktion af DKD. Resultatet vil blive valideret i en ekstern kohorte for at sikre robustheden af fundene. Denne tilgang vil bidrage til at identificere klinisk relevante, ikke-invasive metoder til risikoscorings-/prædiktionsmodeller for DKD i klinisk praksis.