



## BAKGRUND

Hos njurtransplantationspatienter har 10-årig graftöverlevnad inte förbättrats under de senaste decennierna. Histologisk undersökning av graftbiopsier har länge varit den gyllene standarden för att bekräfta graftskador, men biopsier är invasiva och histologisk klassificering är inte särskilt robust. Det finns således ett behov av robusta, icke-invasiva metoder för att förutsäga och diagnostisera akuta och kroniska graftlesioner, för att förbättra patientbehandling, livskvalitet och långsiktig graftöverlevnad.

Det finns också en möjlighet för bättre förståelse av de immuna och icke-immuna mekanismer på interstitiell fibros/tubulär atrofi och graftförlust. Genom att kombinera alla de färdigheter som krävs för att bygga vidare på tidigare resultat, kommer **BioMargin** att erbjuda sådana möjligheter vid njurtransplantation genom att integrera flera liknande angreppssätt (mRNA, miRNA, peptider, proteiner, lipider och metaboliter) i blod, graftvävnad och urin, i en väl genomtänkt, flerstegs upptäckt-till-validering translationellt program, enligt högsta europeiska etik- och myndighetskrav samt kvalitetskontroller och kvalitetsbedömningar på alla kliniska och analytiska steg. Det är förmodligen en av de första programmen för att fullfölja en så integrerad och systematisk forskningsansats. Immateriell egendom, kommer reglerings- och etiska frågor regleras noga för att maximera utnyttjandet av detta integrerade system till förmån för SME.

## MÅLSÄTTNINGAR

Uppdraget för **BioMargin** är att förse transplantationskliniker med validerade och lättillgängliga verktyg för tidig förutsägelse av graftskador och njurfunktionsförsämring, ge dem möjlighet att anpassa behandlingen av njurtransplanterade patienter. Faktum är att med utveckling av nya immunosuppressiva läkemedel, har transplantationskliniker flera terapeutiska alternativ och behöver objektiv information för att välja den lämpligaste kombinationen, och/eller sekvensen, för varje enskilt "fall" (definierat som den aktuella statusen för en enskild patient).

De praktiska målsättningarna med **BioMargin** är att:

> Upptäcka, markera och bekräfta:

(1) blod- och/eller urinbiomarkörer, vid olika omiknivåer, av njurtransplanterade lesioner, med god diagnostisk prestanda jämfört med biopsi-histologisk analys ("gyllene standard"); mekanismbaserade klassificerare av graftlesioner, inklusive intern graft-mRNA eller

miRNA samt lipid-, peptid- och proteinlokalisering i graften, för att underlätta histologisk tolkning av biopsin; och

(2) tidiga biomarkörer för kronisk transplantatdysfunktion och slutligen graftförlust, mindre invasiv än graftbiopsi och med förbättrade predikativa värden för långsiktigt resultat.

> Ge kliniker nya verktyg (analytiska tekniker, tolkningsalgoritmer, en särskild webbplats) för att erhålla sådan information i god tid, och främja dessa innovationer för vetenskapliga sällskap och patientorganisationer.

> Ställa upp en europeisk forskningsmiljö för vidare biomarkörforskning inom transplantation, genom att tillhandahålla en databas med alla biomarkörkandidater vid njurtransplantation, antingen utfärdade från **BioMargin** eller tidigare upptäckta av **BioMargin**-partners och andra grupper, liksom en BioMargin nät-biobank för urin-och plasmaprover från njurtransplanterade patienter.

## STRATEGI

**BioMargin**-konsortiet kommer att uppnå sina mål genom det systematiska slutförandet av en arbetsplan som planeras kunna lägga fram alla dessa olika metoder och överföra så många som möjligt av dem till klinikerna, med viss tonvikt på urin-mRNA och peptider/proteiner, vilket för närvarande verkar vara det mest lovande.

Denna strategi förklarar flerstegsarbetsplanen, som möjliggjorts av att det finns stora biobanker som samlats under liknande förhållanden med fyra BioMargin partners (CHU Limoges, MHH, KU Leuven, AP-HP) för att inleda det retrospektiva. Följande steg kommer att inriktas på att utvärdera det diagnostiska och prognostiska resultat av biomarkörerkandidaterna och deras kliniska validering, både för vuxna patienter och barn. Detta kommer att kräva kontinuerligt insamling av prover från de novo njurtransplanterade patienter under det första året efter transplantation i BioMargin biobanker, och inrättande av ett europeiskt kohort av vuxna och pediatrika njurtransplanterade patienter för insamling av urin-och blodprov vid förutbestämda tidpunkter, samt graftprover av biopsier föreskrivna lokalt. Vid alla dessa steg kommer en histologisk blindutvärdering av allograft biopsier av expertpatologer att betraktas som "gold standard".

## FÖRVÄNTADE RESULTAT

**BioMargin** kommer att bidra med nya tidiga och pålitliga diagnostiska verktyg för att förbättra resultaten av njurtransplantation genom att förlänga allograftöverlevnad. Tidig diagnos innebär att terapeutiska och förebyggande åtgärder kan sättas in på ett tidigare stadium för att förhindra, stoppa eller vända de patologiska processer som slutar med graftförluster. De validerade **BioMargin**-biomarkörerna kommer att möjliggöra en noggrannare övervakning av graften för att upptäcka akuta eller kroniska skador tidigare, vilket kommer att leda till tidigare ingripande och förhoppningsvis bättre långsiktigt resultat. Associerat med en noggrannare övervakning av graften och en kortare reaktionstid rörande anpassningen av enskilda patientens behandling, bör andelen renal försämring av transplantatfunktion och av graftförlust minskas. Det allmänna tillståndet för patienterna förbättras, liksom deras livskvalitet.

Tre europeiska SME:er utgör del av **BioMargin**-konsortiet, varav två är forskningsföretag som deltar i biomarkörområdet och en är en kontrakterad organisation för klinisk forskning. Detta

kommer att bidra till att öka konkurrenskraften och stimulera innovationsförmågan för europeiska hälsorelaterade industrier.

## SAMARBETSPARTNERS

**BioMargin**-konsortiet koordineras av det Franska Nationella Institutet för Medicinsk Forskning (INSERM - Prof Pierre Marquet) och samlar 13 kompletterande europeiska partners, däribland tre små och medelstora företag, fem akademiska laboratorier, samt fyra universitetssjukhus och ett företag för tekniköverföring/management från fyra EU-medlemsstater (Frankrike, Belgien, Tyskland och Sverige). Parterna är mycket kompletterande och konsortiet kombinerar alla färdigheter från klinisk nefrologi, kliniska prövningar, histologi,-genomik, statistik och matematisk modellering, reglering och etisk kompetens i kliniska situationer.

**BioMargin** kombinerar alla -omik nivåer (transkriptomik, proteomik, metabolomik, lipidomik) för att bredda utbudet av data som kommer att sammanställas och integreras i matematiska modeller för att markera och validera de bästa möjliga biomarkörerna. Dessa analyser kommer att utföras på ett mycket stort antal prov av urin, blod, och njurbiopsier från patienter som har fått njurtransplantationer, efter en fyrstegs plan från upptäckt till longitudinell klinisk validering.



*Biomargin has received funding from the European Union's Seventh Framework Programme for research, technological, development and demonstration under grant agreement N° 305499*