

## English version

Diabetes is the leading cause of kidney disease. About 1 out of 4 adults with diabetes has kidney disease. The prevalence of chronic kidney disease (CKD) has reached epidemic proportions with 10-12% of the population showing signs of CKD. Since renal dysfunction magnifies processes that accelerate vascular aging the aim of **Peter Stenvinkels** translational project are detailed studies of vascular ageing and calcification processes in CKD patients with and without diabetes. An experienced and knit team of basic and clinical researchers has all the tools needed to accomplish this. By studying carefully pheno- and genotyped CKD patients, transcriptional profiling of diseased arteries will be performed using high-throughput profiling with RNA sequencing, single cell RNA sequencing and differential gene expression of calcified vs. non-calcified arteries. Since his data show that vascular progeria is associated with p<sup>16</sup> accumulation, progerin (mutated lamin A) accumulation and increased senescence we will study the impact of senolytic drugs on *ex vivo* endothelial functions. Additional epidemiological studies, biomarker studies and detailed studies on the impact of dyslipidemia, phosphate, autophagy and bone disease on vascular progeria will provide complementary information. Ongoing interventional studies of two therapies that may arrest vascular progeria (testosterone and vitamin K) may benefit this vulnerable patient group within the near future. Our studies will provide translational information that will be directly relevant to improve years of healthy living in an increasingly aged population. **Peter Stenvinkels** group also perform biomimetic studies (i.e. learn from nature) on wild hibernating bears to reveal how they protect themselves from osteoporosis, muscle wasting and atherosclerosis despite months of immobilisation, anuria, insulin resistance with elevated blood glucose levels and anuria during winter hibernation and obesity during the active summer months.

## Svensk version

Diabetisk njurskada/diabetesnefropati är den vanligaste orsaken till dialysbehandling och njur-transplantation i Sverige. Njurskada är den allvarligaste långtidskomplikationen vid diabetes och svarar för en stor del av den ökade sjuklighet och dödlighet som ses. De vanligaste dödsorsakerna vid diabetes är hjärt-kärlsjukdom och njursvikt. **Peter Stenvinkels** forskning har fokuserat på vad som driver förkalkning och åldrande hos kärl från njursjuka patienter med och utan diabetes. Även hos unga njursjuka patienter noteras manifestationer av kärlsjukdom man normalt ser hos äldre och det finns en påtaglig diskrepans mellan kronologisk och biologisk kärllålder. Gruppen har visat att inflammation, oxidativ och DNA stress, brist på K-vitamin, testosteron bidrar till att njursjuka kärl åldras snabbt samt att kärlförkalkningar är relaterat till somatiska mutationer och uttryck av progerin, lågt uttryck av sirtuin och klotho i kärlväggen, och ökad förekomst av senescenta ("levande döda") celler. Gruppens målsättning är att detaljerade studier på njursjuka patienter skall leda till att nya behandlingsformer kan introduceras för att behandla kärlsjukdom vid diabetes och njursvikt. Som bas för projektet har gruppen systematiskt samlat in data från kroniskt njursjuka patienter före och efter behandling med dialys eller transplantation. Egna biobanker innehåller rikligt med biopsier från fett, muskel och artär. Studierna omfattar >80 biomarkörer, (epi)genetiska analyser, studier av kärlfunktioner, DT hjärta, nya metoder (såsom scRNAseq) och två dubbel-blindstudier med testosteron och vitamin K. Vi undersöker effekt av terapier som påverkar både DNAs stabilitet samt s.k. senolytika som "rensar bort" icke-funktionsdugliga celler. Inom njurbiopsiprojektet letar gruppen efter nya möjligheter till

behandling av diabetesnefropati med hjälp av nya tekniker t.ex transcriptomics (<http://karokidney.org>). Gruppen består av erfarna experimentella grundforskare och kliniskt verksamma läkare inom olika specialiteter. Våra fynd har redan ökat förståelsen för varför njursvikt och diabetes leder till snabbare åldrande av kärl. Peter Stenvinkels grupp genomför även biomimetiska studier där man bl.a. undersöker hur vilda hibernerande björnar kan skydda sig mot benskörhet, muskelutarming och åderförkalkning trots immobilisering, förhöjda blodfetter, insulinresistens med förhöjda blodsockervärden och njursvikt under vintermånaderna samt en uttalad fetma under de aktiva sommarmånaderna.

**References (examples from > 480 original publications):**

1. Qureshi AR, Olauson H, Witasz A, Haarhaus M, Brandenburg V, Wernerson A, Lindholm B, Söderberg M, Wennberg L, Nordfors L, Ripsweden J, Stenvinkel P. Increased circulating sclerostin levels in end-stage renal disease predict biopsy-verified vascular medial calcification and coronary artery calcification. *Kidney Int.* 2015 Dec;88(6):1356-1364.
2. Kooman JP, Kotanko P, Schols AMWJ, Shiels PG, Stenvinkel P, Chronic kidney disease and premature aging: when more leads to less. *Nature Rev Nephrol* 2014;10(12):732-742.
3. Stenvinkel P, Painer J, Kuro-o M, Lanasp M, Arnold W, Ruf T, Shiels P, Johnson R. Novel treatment strategies for chronic kidney disease: insights from the animal kingdom. *Natur Rev Nephrol.* 2018 Apr;14(4):265-284.
4. Stenvinkel P, Luttrupp L, McGuinness D, Witasz A, Qureshi AR, Wernerson A, Nordfors L, Schalling S, Ripsweden J, Wennberg L, Söderberg S, Bárány P, Olauson O, Shiels PG. CDKN2A/p16<sup>INK4a</sup> expression is associated with vascular progeria in chronic kidney disease. *Aging (Albany NY).* 2017 Feb 9;9(2):494-507.

Peter Stenvinkel, Professor, Senior lecturer

Dept of Renal Medicine M99  
Karolinska University hospital  
Stockholm  
e-mail: [peter.stenvinkel@ki.se](mailto:peter.stenvinkel@ki.se)  
Tel 08-58582532

