RESEARCH FOR RARE
Forschung für seltene Erkrankungen

# Paper of the Quarter – QIII/2025 – STOP-FSGS

## Pathology-oriented multiplexing enables integrative disease mapping

Nature 2025 Aug. Epub 2025 Jul 18. >>Pubmed-Link<<

Kuehl M, Okabayashi Y, Wong MN, Gernhold L, Gut G, Kaiser N, Schwerk M, Gräfe SK, Ma FY, Tanevski J, Schäfer PSL, Mezher S, Sarabia Del Castillo J, Goldbeck-Strieder T, Zolotareva O, Hartung M, Delgado Chaves FM, Klinkert L, Gnirck AC, Spehr M, Fleck D, Joodaki M, Parra V, Shaigan M, Diebold M, Prinz M, Kranz J, Kux JM, Braun F, Kretz O, Wu H, Grahammer F, Heins S, Zimmermann M, Haas F, Kylies D, Wanner N, Czogalla J, Dumoulin B, Zolotarev N, Lindenmeyer M, Karlson P, Nyengaard JR, Sebode M, Weidemann S, Wiech T, Groene HJ, Tomas NM, Meyer-Schwesinger C, Kuppe C, Kramann R, Karras A, Bruneval P, Tharaux PL, Pastene D, Yard B, Schaub JA, McCown PJ, Pyle L, Choi YJ, Yokoo T, Baumbach J, Sáez PJ, Costa I, Turner JE, Hodgin JB, Saez-Rodriguez J, Huber TB, Bjornstad P, Kretzler M, Lenoir O, Nikolic-Paterson DJ, Pelkmans L, Bonn S, Puelles VG

---

Die in *Nature* veröffentlichte Studie beschreibt eine neue Methode mit dem Namen „Pathology-oriented multiplexing“ (PathoPlex), mit der sich krankhafte Veränderungen in Gewebeproben deutlich detaillierter untersuchen lassen als mit bisherigen Verfahren. In der medizinischen Pathologie ist es entscheidend, nicht nur einzelne krankheitsrelevante Proteine nachzuweisen, sondern deren räumliche Verteilung, ihr gemeinsames Auftreten und ihre Funktion im Zellverband zu verstehen.

PathoPlex kombiniert eine hochauflösende Bildgebungstechnik mit einer computergestützten Analyse, wodurch es möglich wird, über 140 Proteine gleichzeitig und mit einer sehr hohen Auflösung bis in den subzellulären Bereich in einer einzigen Gewebeprobe sichtbar zu machen. Die Methode ist zudem für die Analyse routinemäßig gewonnener Biopsien geeignet, kann in der klinischen Diagnostik verwendet werden und erlaubt die parallele Untersuchung vieler Proben. Spezielle Analyseprogramme erkennen dabei wiederkehrende Muster von gemeinsam auftretenden Proteinen („Clustern“), die typische krankhafte Prozesse widerspiegeln.

In einem experimentellen Modell einer immunvermittelten Nierenerkrankung bei Mäusen zeigte sich, dass PathoPlex spezifische Proteincluster identifizieren kann, die eng mit dem Fortschreiten der Erkrankung verbunden sind. Diese Cluster liefern nicht nur Informationen über einzelne molekulare Veränderungen, sondern geben Hinweise auf übergeordnete Stress- und Signalwege in den betroffenen Zellen. Damit wird deutlich, dass Krankheiten auf Gewebeebene häufig durch koordinierte Veränderungen vieler Proteine geprägt sind.

Die Methode wurde ebenfalls auf Gewebeproben von Menschen mit diabetischer Nierenerkrankung angewendet. Dabei konnten Proteinmuster identifiziert werden, die mit dem Schweregrad der Nierenschädigung zusammenhängen, unter anderem Hinweise auf zellulären Stress in den Nierentubuli, der eine wichtige Rolle für das Fortschreiten der Erkrankung spielen dürfte. Besonders relevant ist, dass PathoPlex auch bei Menschen mit Diabetes, bei denen noch keine eindeutigen krankhaften Veränderungen unter dem Mikroskop sichtbar sind, bereits charakteristische Stressmuster im Gewebe nachweisen konnte. Dies deutet darauf hin, dass krankhafte Prozesse früher erkannt werden könnten als mit herkömmlichen Methoden. Zusätzlich ermöglichte die Analyse Einblicke in die Gewebeeffekte moderner Medikamente wie SGLT2-Hemmern, die zur Behandlung von Diabetes eingesetzt werden.

Zusammenfassend zeigt die Studie, dass PathoPlex eine sehr leistungsfähige Methode ist, um komplexe Krankheitsmechanismen im Gewebe besser zu verstehen und eröffnet damit neue Möglichkeiten für ein besseres Verständnis von Erkrankungen, eine frühere Diagnostik und langfristig auch für die Entwicklung gezielterer Therapien.

---

**Autoren:** Malte Kühl, Victor Puelles

**Kontakt:** malte.kuehl@clin.au.dk; v.puelles@uke.de

RESEARCH FOR RARE
Forschung für seltene Erkrankungen

# Paper of the Quarter – QIII/2025 – STOP-FSGS

## Pathology-oriented multiplexing enables integrative disease mapping

Nature 2025 Aug. Epub 2025 Jul 18. *>>Pubmed-Link<<*

Kuehl M, Okabayashi Y, Wong MN, Gernhold L, Gut G, Kaiser N, Schwerk M, Gräfe SK, Ma FY, Tanevski J, Schäfer PSL, Mezher S, Sarabia Del Castillo J, Goldbeck-Strieder T, Zolotareva O, Hartung M, Delgado Chaves FM, Klinkert L, Gnirck AC, Spehr M, Fleck D, Joodaki M, Parra V, Shaigan M, Diebold M, Prinz M, Kranz J, Kux JM, Braun F, Kretz O, Wu H, Grahammer F, Heins S, Zimmermann M, Haas F, Kylies D, Wanner N, Czogalla J, Dumoulin B, Zolotarev N, Lindenmeyer M, Karlson P, Nyengaard JR, Sebode M, Weidemann S, Wiech T, Groene HJ, Tomas NM, Meyer-Schwesinger C, Kuppe C, Kramann R, Karras A, Bruneval P, Tharaux PL, Pastene D, Yard B, Schaub JA, McCown PJ, Pyle L, Choi YJ, Yokoo T, Baumbach J, Sáez PJ, Costa I, Turner JE, Hodgin JB, Saez-Rodriguez J, Huber TB, Bjornstad P, Kretzler M, Lenoir O, Nikolic-Paterson DJ, Pelkmans L, Bonn S, Puelles VG

---

The study published in *Nature* describes a novel method called pathology-oriented multiplexing (PathoPlex), which enables the investigation of pathological changes in tissue samples in far greater detail than previous approaches. In medical pathology, it is essential not only to detect individual disease-relevant proteins but also to understand their spatial distribution, co-occurrence, and functional relationships within the cellular context.

PathoPlex combines high-resolution imaging with computer-assisted analysis, making it possible to visualize more than 140 proteins simultaneously in a single tissue sample, with very high resolution extending to the subcellular level. The method is compatible with routinely obtained biopsy specimens, can be applied in clinical diagnostics, and allows the parallel analysis of large numbers of samples. Specialized analytical algorithms identify recurring patterns of co-expressed proteins (“clusters”) that reflect characteristic pathological processes.

In a proof-of-concept experiment using a mouse model of immune-mediated kidney disease, PathoPlex was able to identify specific protein clusters that were closely associated with disease progression. These clusters provide insights not only into individual molecular alterations but also into overarching cellular stress responses and signaling pathways. This highlights that tissue-level disease processes are often driven by coordinated changes across multiple proteins.

The method was also applied to tissue samples from patients with diabetic kidney disease. In this context, protein patterns were identified that correlated with the severity of kidney damage, including markers indicative of cellular stress in renal tubules, which is likely to play an important role in disease progression. Notably, PathoPlex was able to detect characteristic stress patterns even in individuals with diabetes who did not yet show clear pathological changes under conventional microscopy. This suggests that pathological processes may be identified at earlier stages than is possible with traditional methods. In addition, the analysis provided insights into the tissue-level effects of modern therapies such as SGLT2 inhibitors, which are widely used in the treatment of diabetes.

In summary, the study demonstrates that PathoPlex is powerful tool for mapping complex disease mechanisms in tissues. It opens the door to better understanding of disease, earlier detection of pathological changes, and the potential development of more targeted treatments.

---

**Authors:** Malte Kühl, Victor Puelles

**Contact:** malte.kuehl@clin.au.dk; v.puelles@uke.de