

## BADANIE INNODIA

## PRZEGLĄD PROGRAMU INNODIA

Pomimo istotnego postępu w przedklinicznych badaniach dotyczących cukrzycy typu 1, wciąż nie można przełożyć ważnych obserwacji z modeli in vitro i badań na zwierzętach na nowoczesne i skuteczne interwencje kliniczne dzięki wcześniejszemu rozpoznaniu i skutecznej terapii zapobiegającej rozwojowi i progresji cukrzycy typu 1.

INNODIA to międzynarodowe konsorcjum:

**31 ACADEMIC**  
INSTITUTIONS AND CLINICS

**6 EFPIA**  
PARTNERS

**2 PATIENT**  
ORGANIZATIONS

**1 SMALL**  
& MEDIUM SIZED ENTERPRISE

## OGÓLNY CEL INNODIA

Ogólnym celem INNODIA jest zapewnienie postępu w sposób umożliwiający podjęcie decyzji w zakresie sposobu przewidywania, oceny i zapobiegania wystąpieniu cukrzycy typu 1 (T1D) oraz jej postępowania poprzez stworzenie nowoczesnych narzędzi, takich jak biomarkery, modele choroby i paradygmaty badań klinicznych. Narzędzia te umożliwią rozróżnienie i zrozumienie, na poziomie komórkowym i molekularnym, odrębnych szlaków ontogenezy i progresji w przypadku tej niejednorodnej choroby, co pozwoli wpłynąć na leczenie w przyszłości pacjentów z T1D i osoby z grupy ryzyka. W związku z tym celem INNODIA utworzy wszechstronną i interdyscyplinarną sieć naukowców klinicznych i podstawowych, którzy są czołowymi ekspertami w dziedzinie badań nad T1D w Europie, posiadającymi uzupełniającą się wiedzę w zakresie immunologii, biologii komórek beta i badań dotyczących biomarkerów. Konsorcjum będzie w skoordynowany sposób współpracować ze wszystkimi głównymi interesariuszami w tym procesie, zwłaszcza z organami regulacyjnymi i pacjentami z T1D oraz ich rodzinami.

## CELE



Opracowanie europejskiej infrastruktury dla rekrutacji, szczegółowego fenotypowania klinicznego oraz pobierania próbek biologicznych w dużej kohorcie nowo zdiagnozowanych pacjentów z T1D oraz członków ich rodzin należących do grupy ryzyka.



Ustalenie ścisłej sieci współpracy badaczy podstawowych i klinicznych działających w skoordynowany i skoncentrowany sposób, aby uzupełnić braki w wiedzy w odniesieniu do autoodporności komórek beta, co doprowadzi do lepszego zrozumienia patogenezy T1D i opracowania leku na tę chorobę.



Zapewnienie postępu w zakresie rozwoju i zastosowania nowych metod poprzez wykorzystanie naszych głównych mocnych stron w zasobach i technologiach „omicznych”.



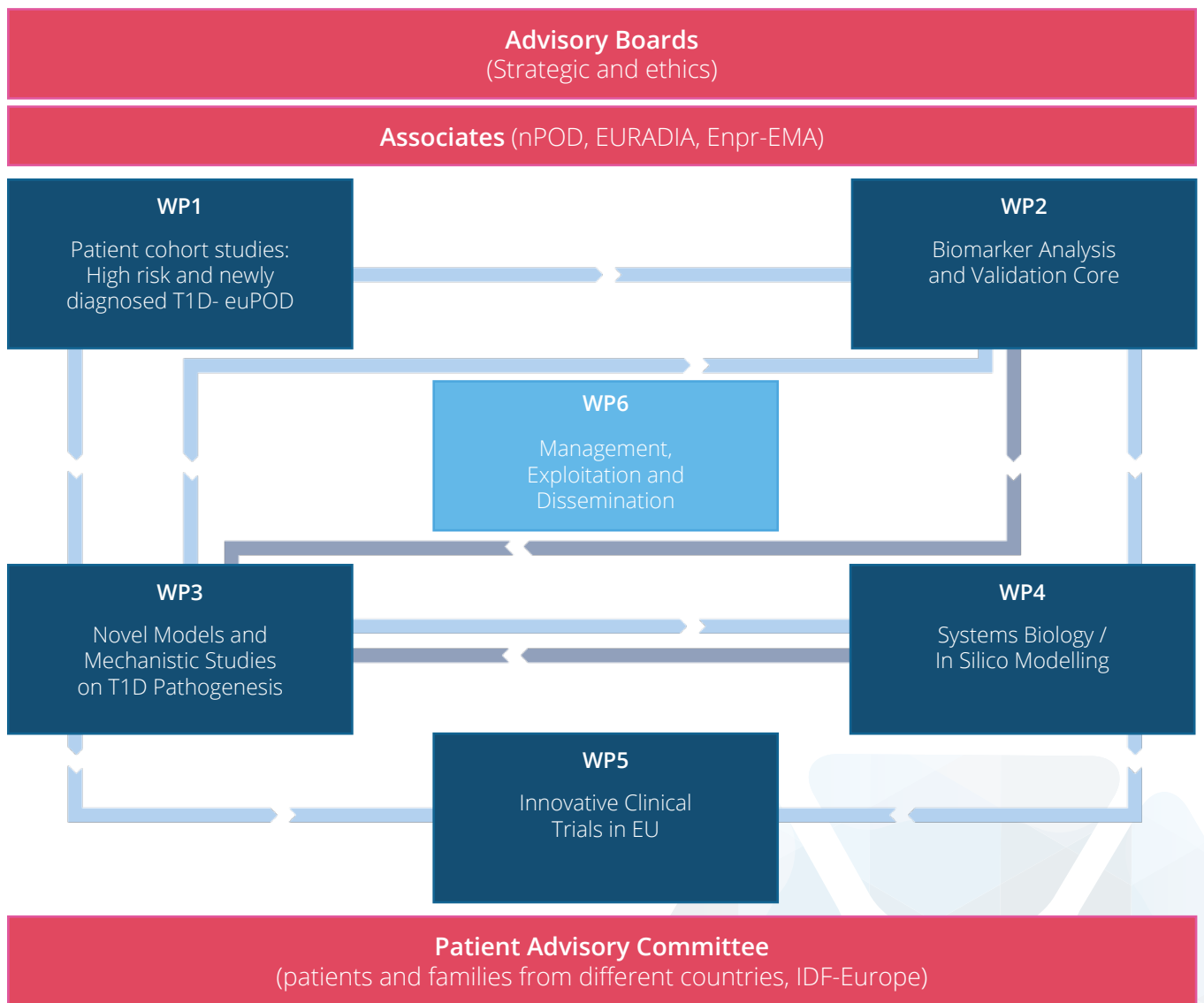
Ustalenie wyjątkowej, zintegrowanej bazy danych gromadzącej dane archiwalne i zawierającej dane z zasobów klinicznych i eksperymentalnych. Umożliwi to wizualizację i modelowanie interakcji pomiędzy fenotypem oraz szlakami genetycznymi, immunologicznymi i metabolicznymi w celu zbadania podtypów, co może potencjalnie pozwolić na zmianę definicję ontogenezy T1D w kontekście strategii profilaktyki i interwencji.



Opracowanie innowacyjnych planów badań klinicznych, które będą wykorzystywały nowatorskie, zwalidowane biomarkery, umożliwiające lepszą stratyfikację pacjentów i odgrywające rolę zastępczych punktów końcowych, co pozwoli przeprowadzić.

# ROBOCZE PAKIETY NAUKOWE

Projekt INNODIA jest podzielony na 6 pakietów roboczych (WP) skoncentrowanych na odrębnych zagadnieniach i wyposażonych w dedykowaną strukturę zarządzania, która zapewnia ścisłą interakcję, komunikację oraz skoncentrowanie na celach i wynikach konsorcjum.



## WP1

WP1 tworzy kliniczną infrastrukturę umożliwiającą przeprowadzenie badań dotyczących związku pomiędzy zmianami w funkcjonowaniu komórek  $\beta$ , profilami immunologicznymi, czynnikami genetycznymi i środowiskowymi u pacjentów z nowo rozpoznaną T1D i pacjentów z grupy ryzyka. Pakiet roboczy dostarczy standaryzowanych zbiorów klinicznie i naukowo istotnych próbek biologicznych z bardzo dużych populacji pacjentów z nowo rozpoznaną T1D i pacjentów z grupy ryzyka.

## NAJWAŻNIEJSZE CELE WP1

- Wykorzystanie dostępu klinicznych partnerów projektu INNODIA do dużych populacji pacjentów z nowo rozpoznaną T1D oraz pacjentów z grupy wysokiego ryzyka poprzez rejestry i współpracę na poziomie krajowym w celu opracowania nowej europejskiej sieci badań klinicznych.
- Ustalenie standaryzowanych procedur kwalifikacji i rekrutacji pacjentów oraz pobierania, przygotowania, transportu i przechowywania próbek.
- Opracowanie standaryzowanych protokołów w oparciu o wielokrotne pomiary C-peptydu (w tym pomiary własne) oraz wszechstronne gromadzenie odpowiednich próbek biologicznych do badań „omicznych”, immunologicznych, wirusologicznych i dotyczących mikrobiomu u pacjentów z nowo rozpoznaną T1D i pacjentów z grupy wysokiego ryzyka.
- Wykorzystanie dostępu partnerów klinicznych do kohort historycznych w celu modelowania pogorszenia czynności komórek  $\beta$  oraz zwalidowania biomarkerów w toku długoterminowej obserwacji pacjentów z autoprzeciwciałami.
- Powołanie europejskiego biobanku tkanek na podstawie skutecznej inicjatywy JDRF-nPOD, zapewniającego dostęp do unikalnych próbek trzustki i tkanek pobranych od pacjentów z T1D, pacjentów z grupy ryzyka, pacjentów z T2D i osób z grupy kontrolnej.

## WP2

WP2 koncentruje się na wykonaniu wielowymiarowych analiz fenotypów T1D i powiązanie ich pojedynczo lub poprzez integrację z wynikami klinicznymi i progresją (WP4), z zamiarem ułatwienia odkrywaniu biomarkerów (we współpracy z WP3), opracowania markerów zastępczych i stratyfikacji oraz lepszego zrozumienia niejednorodności choroby.

### NAJWAŻNIEJSZE CELE WP2

- Opracowanie modułowych platform zapytań do obrazowania i analizy komórkowych i molekularnych cech T1D w odniesieniu do genomów, proteomów, lipidomów i metabolomów komórek  $\beta$  i komórek układu odpornościowego.
- Zastosowanie i zintegrowanie modułowych zbiorów danych w klinicznych grupach T1D (dorośli/dzieci z T1D i grupy wysokiego ryzyka) w testach i walidacji zestawów próbek biologicznych.
- Opracowanie systematycznego podejścia do opracowywania biomarkerów z walidacją nowych algorytmów predykcyjnych i czynników stratyfikacyjnych, nowych zamienników, lepsze zrozumienie molekularnych i komórkowych podstaw niejednorodności i lepsze poznanie szlaków patogenetycznych.

## WP3

WP3 skoncentruje się na opracowaniu nowoczesnych i udoskonalonych sposobów modelowania i monitorowania procesu chorobowego oraz na ocenie wpływu nowych leków w dobrze kontrolowanych warunkach eksperymentalnych. W tym celu WP3 wykorzysta narzędzia służące do odkrywania i walidacji w najważniejszych tkankach ludzkich (np. wysepkach oraz komórkach układu odpornościowego), liniach komórek ludzkich oraz humanizowanych modelach mysich. Nowatorskie metody zaproponowane w WP3 powinny umożliwić poszerzenie naszej wiedzy na temat naturalnej historii T1D, szybkie wprowadzenie nowoczesnych terapii z laboratorium do praktyki klinicznej oraz mechanistyczne wyjaśnienie, dlaczego nowe leki modyfikujące przebieg choroby w przypadku T1D są skuteczne lub nieskuteczne.

### NAJWAŻNIEJSZE CELE WP3

- Odkrycie i zwalidowanie w modelach przedklinicznych biomarkerów oraz technik obrazowania w celu oceny utraty komórek  $\beta$  w przypadku cukrzycy oraz efektu nowoczesnych terapii.
- Wyjaśnienie wzajemnego oddziaływania pomiędzy komórkami  $\beta$  i układem odpornościowym, zarówno w przypadku odpowiedzi wrodzonej, jak i adaptacyjnej, w celu opracowania nowych metod zapobiegania chorobie / odwracania jej efektów.
- Lepsze poznanie niejednorodnej patogenezy T1D u ludzi za pomocą humanizowanych modeli choroby, zastosowania komórek  $\beta$  pochodzących z iPS (z modyfikacją wybranych genów kandydackich związanych z cukrzycą lub bez), ludzkich wysepek i komórek układu odpornościowego oraz nowatorskich ludzkich linii komórkowych.
- Zbadanie nowych metod profilaktyki i leczenia T1D u ludzi w modelach przedklinicznych.

## WP4

WP4 wspiera nadrzędne cele INNODIA związane z zarządzaniem danymi i rozwojem integracyjnych, algorytmicznych metod przewidywania i odkrywania. Algorytmy WP4 pozwolą przewidzieć i ocenić progresję T1D poprzez połączenie i zintegrowanie danych uzyskanych z innych WP za pomocą interdyscyplinarnego podejścia do genetyki molekularnej oraz genomiki funkcjonalnej, biologii komórki i biologii molekularnej, proteomiki, immunologii, metabolomiki oraz biologii komórek  $\beta$  wraz z klinicznym fenotypowaniem pacjentów. WP4 pozwoli stworzyć infrastrukturę zarządzania danymi ułatwiającą analizę poszczególnych typów danych, a także integracyjne analizy odczytów w sposób zgodny z modelami rejestrowania danych przyjętymi w innych WP.

### NAJWAŻNIEJSZE CELE WP4

- Ustalenie i wprowadzenie bezpiecznego środowiska przechowywania danych oraz struktury serwera do zarządzania istotnymi danymi INNODIA.
- Włączenie danych historycznych od partnerów INNODIA do integracji danych oraz uwzględnienie właściwych, publicznie dostępnych danych dotyczących T1D i innych zbiorów danych, np. elektronicznej dokumentacji pacjentów oraz zestawów danych z rejestru, które w sposób ilościowy ujawnią zakresy chorób współistniejących.
- Stworzenie narzędzi do integracyjnej analizy danych uzyskanych z innych pakietów roboczych.
- Komputerowe modelowanie ukierunkowane na różnicową analizę różnych szlaków choroby, np. powolny/szybki spadek ilości C-peptydu oraz markery niejednorodności u pacjentów.
- Identyfikacja biomarkerów i sygnatur biomarkerów umożliwiających przewidywanie ryzyka i progresji choroby, a także odpowiedzi na leczenie.
- Cykliczna iteracja zidentyfikowanych sygnatur z innymi WP w celu walidacji i wdrożenia innowacyjnych planów badań (WP5) innovative trial designs (WP5).

## WP5

Celem WP5 jest ustalenie stopniowej zmiany w sposobie oceny nowoczesnych terapeutyków u nowo zdiagnozowanych pacjentów z T1D i osób z grupy ryzyka T1D. Ustali on sieć badań klinicznych w UE, opracuje nowoczesne modele badań i oceni użyteczność zastępczych biomarkerów w celu przyspieszenia badań klinicznych dotyczących T1D, zmierzając do profilaktyki lub wyleczenia choroby. Strategie te zostaną opracowane dzięki wczesnej i ścisłej współpracy pomiędzy partnerami INNODIA (akademickimi i przemysłowymi) oraz interesariuszami, w tym w szczególności organami regulacyjnymi i pacjentami.

### NAJWAŻNIEJSZE CELE WP5

- Opracowanie, kwalifikacja oraz akredytacja kolaboracyjnej sieci badań klinicznych w ścisłej współpracy z organami regulacyjnymi.
- Opracowanie krótszych, wydajniejszych metod oceny dawki, odstępu pomiędzy dawkami i wczesnej skuteczności u pacjentów z nowo rozpoznaną T1D oraz pacjentów z grupy ryzyka poprzez stworzenie innowacyjnych planów badań klinicznych z możliwością dostosowania do odpowiedzi.
- Stworzenie statystycznego kodu komputerowego, który zautomatyzuje analizy etapowe w celu umożliwienia adaptacyjnego podejmowania decyzji.
- Opracowanie planów badań umożliwiających ocenę terapii skojarzonych oraz postępowanie ze stratyfikacją według biomarkerów w ścisłej współpracy z organami regulacyjnymi.



## WP6

WP6 określi metody zarządzania projektem w celu skutecznego zarządzania konsorcjum INNODIA i zapewnienia nadzoru kierowniczego nad projektem. Wspiera on rozpowszechnianie i wykorzystanie wyników INNODIA i jest odpowiedzialny za interakcję z wewnętrznymi i zewnętrznymi interesariuszami oraz za wdrożenie wszystkich procedur zarządzania niezbędnych do pomyślnego wdrożenia i wykonania planu roboczego INNODIA.

### NAJWAŻNIEJSZE CELE WP6

- Zapewnienie wydajnej koordynacji INNODIA.
- Dostarczenie sprawozdań na temat postępu naukowego, technologicznego i finansowego zgodnie z wymaganiami IMI JU oraz zasad prawnych IMI.
- Zapewnienie prawidłowego wykonania umownych obowiązków konsorcjum.
- Zaprojektowanie i wdrożenie zasad publikacji oraz planów rozpowszechniania.
- Organizacja i wdrożenie zewnętrznej strategii komunikacji INNODIA ze wszystkimi interesariuszami, np. organizacjami zrzeszającymi pacjentów i organami regulacyjnymi.
- Zapewnienie zarządzania kwestiami etycznymi.
- Nadzorowanie i monitorowanie zagrożeń związanych z projektem oraz proponowanie działań zaradczych (w razie potrzeby).

# KOMISJA DORADCZA ZŁOŻONA Z PACJENTÓW

Oczywistym priorytetem INNODIA jest ustawienie w centrum projektu potrzeb i obaw pacjentów z cukrzycą typu 1. Udział pacjentów jest organizowany przez komisję doradczą.

Komisja doradcza złożona z pacjentów (PAC) wyraża doświadczenia, opinie i pragnienia pacjentów oraz ich krewnych, aby pomóc zagwarantować, że cele i strategie INNODIA są ściśle powiązane z celami chorych na cukrzycę typu 1 (T1D) lub osób, na które choroba ta wywiera wpływ. Wprowadzając do projektu INNODIA ważną perspektywę pacjentów i rodzin, PAC pomaga zapewnić, że INNODIA wykorzystuje podejście skoncentrowane na pacjencie i osiąga konkretne wyniki z potencjałem poprawy jakości życia chorych na T1D.

Pacjenci z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 i ich krewni są zachęceni do udziału w tym badaniu poprzez skontaktowanie się z jednym z naszych ośrodków klinicznych w Europie. Jeśli chciałby Pan / chciałyby Pani wziąć udział w tej inicjatywie, prosimy zapoznać się z naszą mapą i wybrać ośrodek w pobliżu oraz wypełnić formularz rejestracji, abyśmy mogli się z Panem/Panią skontaktować.

## SPECYFICZNE DZIAŁANIA

My (PAC) doradzamy zarządowi INNODIA, formułując opinie w różnych obszarach, w tym dotyczących świadomej zgody, weryfikacji protokołów klinicznych i relacji z organami regulacyjnymi i organizacjami zrzeszającymi pacjentów, które są zainteresowane projektem INNODIA.

Pomagamy także przy przekazywaniu wyników szerszej społeczności w trakcie trwania tego 7-letniego projektu. Członkowie tej komisji pełnią przede wszystkim funkcję ambasadorów T1D w INNODIA, pomagając utrzymać skupienie na tym, co najważniejsze, czyli na osobach codziennie żyjących z tą chorobą. PAC współpracuje ze społecznością T1D, uwzględniając jej opinie w kontekście projektu INNODIA.

Dzięki naukowej sieci INNODIA mamy szansę połączyć się z ponad 15 krajami europejskimi oraz możliwość połączenia się z pacjentami w tych krajach.

## CZŁONKOWIE KOMISJI DORADCZEJ ZŁOŻONEJ Z PACJENTÓW



### Johan Keurentjes (1967)

T1D rozpoznano u mnie w wieku 11 lat. Mieszkam w Bussum w Holandii, jestem żonaty i mam dwóch synów oraz córkę. Jestem dyrektorem i współwłaścicielem agencji e-commerce i ukończyłem 9 maratonów.



### Kyle Jacques Rose

Chorobę zdiagnozowano u mnie w wieku 16 lat. Mieszkam w Aix-les-Bains we Francji u podnóża Alp. Chociaż z wykształcenia jestem inżynierem, jestem teraz specjalistycznym konsultantem w ochronie zdrowia. Moja praca polega na promocji sportu i zdrowego stylu życia na podstawie moich wcześniejszych doświadczeń jako profesjonalnego sportowca. Wierzę w nowe terapie/technologie i byłem bardzo podekscytowany zamkniętym badaniem dotyczącym sztucznej trzustki, które prowadzono w Montpellier we Francji!



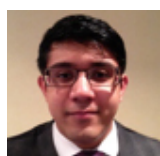
### Anders Kristensen

Cukrzycę typu 1 rozpoznano u mnie, kiedy miałem rok. Mieszkam w Kopenhadze w Danii, gdzie studiuje i uprawiam sporty, ale niestety choroba często wpływa na obie te aktywności. Sądzę, że nikt nie zasługuje na to, aby żyć z tą chorobą, i uważam, że aktywne działanie na rzecz badań w kierunku lepszych terapii i ostatecznie wyleczenia cukrzycy typu 1 jest bardzo ważne. Mówiłem o tym przy kilku okazjach, między innymi podczas pediatrycznego kongresu JDRF w 2013 r. Byłem też prelegentem na forum interesariuszy IMI w 2015 r.



### Olivier Arnaud (1955)

Sam nie mam cukrzycy, ale naprawdę martwię się o małe dzieci i dorosłych z cukrzycą typu 1 w mojej najbliższej rodzinie i kręgu przyjaciół. Dzielę z nimi ich pełne stresu życie oraz nadzieję na wyleczenie. Jestem dumny z pracy dla JDRF Research, którą przedstawiam w Europie, i tego, że wspieram realizację ich wizji „świata bez cukrzycy typu 1”.



### Javir Pall (1994)

Chorobę zdiagnozowano u mnie w wieku 4 lat. Od młodego wieku interesuję się pomocą osobom z cukrzycą – takim jak ja! Pracuję teraz w NHS w Brighton w Wielkiej Brytanii, ale wspieram usługi w całym kraju. Jestem przekonany, że europejska współpraca i udostępnianie zdobytych przez nas informacji doprowadzi mnie do pracy nad projektem „Diabetes Youth Advocates Europe” oraz pozwoli mi zgromadzić dane od młodych ludzi cierpiących na cukrzycę i żyjących w całej Europie. Pływałem, biegałem, nurkowałem, latałem i prowadziłem samochód w ramach wsparcia dla badań nad cukrzycą (oczywiście nie jednocześnie!).



## Markku Saraheimo

Cukrzycę typu 1 rozpoznano u mnie w wieku 7 lat. Mieszkam w Helsinkach w Finlandii. Moja żona cierpi na cukrzycę typu 1 od 14. roku życia, a moja pierwsza córka zachorowała na cukrzycę w wieku 2 lat. Pracuję jako diabetolog/naukowiec w Helsinki City Hospital/Helsinki University. Wolontariat w Fińskim Towarzystwie Diabetologicznym jest częścią mojego życia od ponad 30 lat



## Nathalie Istas (1977)

Cukrzycę typu 1 rozpoznano u mnie w wieku 2 lat. Mieszkam w Belgii, niedaleko Brukseli. Jestem mężatką i dumną mamą dwójki dzieci. Przez kilka lat byłam trenerem na terenie krajów Beneluxu w amerykańskiej korporacji, ale 8 lat temu zdecydowałam, że chcę spędzać więcej czasu w domu, i zrezygnowałam z biznesu, przyjmując posadę nauczycielki. Jestem bardzo dynamiczną, nastawioną entuzjastycznie i silną osobą, która kocha nowe wyzwania, takie jak bycie częścią tego projektu. Sądzę, że ta europejska współpraca może doprowadzić do zrodzenia się nowych pomysłów. Slogan „świat bez cukrzycy typu 1” jest jak muzyka dla moich uszu, ale w międzyczasie chcę wieść jak najbardziej normalne życie z chorobą.



## Dries Van Herzele (1976)

Mieszkam w Linden w Belgii, jestem żonaty i mam trzech synów oraz córkę. Niestety w 2013 r. u naszej 11-letniej wówczas córki rozpoznano cukrzycę typu 1 i jako rodzice ściśle ją obserwujemy.



## Veerle Vanhuyse

Za niecałe dwa tygodnie będę obchodziła moją 33. „rocznicę cukrzycy”. Pierwszy zastrzyk z insuliny przyjąłem w dniu moich 16. urodzin. Miałam glikemię na poziomie 640 mg/dl, więc można powiedzieć, że była to moja „słodka szesnastka”. Niedawno rozpoczęłam pracę jako przedstawiciel ds. komunikacji dla programu INNODIA oraz platformy GPPAD, z czego bardzo się cieszę, ponieważ mam okazję spotkać najważniejszych naukowców z całej Europy łączących swoje siły w walce z cukrzycą typu 1. Kocham moją pracę, moje dwie córki i bieganie. Na dzień dzisiejszy ukończyłam 6 maratonów i podczas dwóch z nich zbierałam pieniądze na pomoc dzieciom cierpiącym na cukrzycę w krajach rozwijających się. Jestem dumna z tego, że jestem częścią PAC!