

## INNODIA FORSCHUNG



## ÜBERBLICK ÜBER INNODIA

Ungeachtet bedeutender Fortschritte im Rahmen präklinischer Typ-1-Forschungsarbeiten haben die wichtigen Erkenntnisse anhand von in vitro-Modellen und Tierstudien noch nicht zu neuen und wirksamen klinischen Maßnahmen mit einer früheren Diagnostizierung und effektiven Behandlungen Verhinderung des Auftretens oder Fortschreitens von T1D geführt.

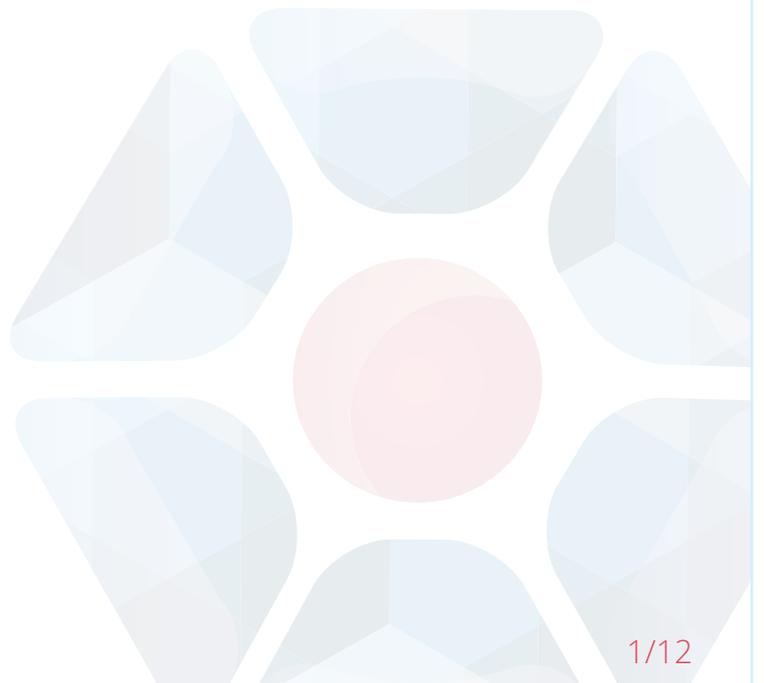
INNODIA ist ein internationales Konsortium, bestehend aus:

**31 ACADEMIC**  
INSTITUTIONS AND CLINICS

**6 EFPIA**  
PARTNERS

**2 PATIENT**  
ORGANIZATIONS

**1 SMALL**  
& MEDIUM SIZED ENTERPRISE



## DAS ÜBERGEORDNETE ZIEL VON INNODIA

Das übergeordnete Ziel von INNODIA besteht daher darin, entscheidende Fortschritte zu erzielen im Hinblick darauf, wie wir den Ausbruch und den Verlauf von Typ-1-Diabetes vorhersagen, beurteilen und verhindern können. Dazu entwickeln wir neue Methoden und Instrumente wie Biomarker, Krankheitsmodelle und klinische Studienparadigmen. Diese Instrumente sollen es ermöglichen, spezifische Wege der Ontogenese und des Verlaufs dieser sehr uneinheitlichen Erkrankung auf zellulärer und molekularer Ebene zu unterscheiden und zu verstehen und so die zukünftige Versorgung von T1D-Patienten und Angehörigen von Risikogruppen zu beeinflussen. Zu diesem Zweck errichtet INNODIA ein umfassendes, interdisziplinäres Netzwerk aus klinischen Forschern und Grundlagenforschern, die führende Experten auf dem Gebiet der T1D-Forschung in Europa sind, und deren Kompetenzen durch Fachwissen aus den Bereichen Immunologie, Betazellbiologie und Biomarkerforschung ergänzt werden. Das Konsortium wird in koordinierter Form mit allen wichtigen Beteiligten des Prozesses interagieren, insbesondere mit Überwachungs- und Zulassungsbehörden sowie Patienten und deren Angehörigen.

## DIE ZIELSETZUNGEN



Aufbau einer europäischen Infra- struktur zur Rekrutierung, detaillierten klinischen Phänotypisierung und Bioprobennahme einer großen Kohorte neu diagnostizierter T1D-Pa- tienten und krankheitsgefähr- deter Familienmitglieder.



Einrichtung eines eng kooperierenden Netzwerks von Grundlagenforschern und klinischen Forschern, die koordiniert und zielgerichtet daran arbeiten, Wissens- lücken bezüglich der B-Zell-Autoimmu- nität zu schließen und so ein besseres Verständnis der Pathogenese von T1D und eine Heilung für die Krankheit zu erreichen.



Vorantreiben der Entwicklung und Anwendung neuer Methoden durch Nutzung unserer großen Stärken an bio- logischen Ressourcen und Omics-Tech- nologien.



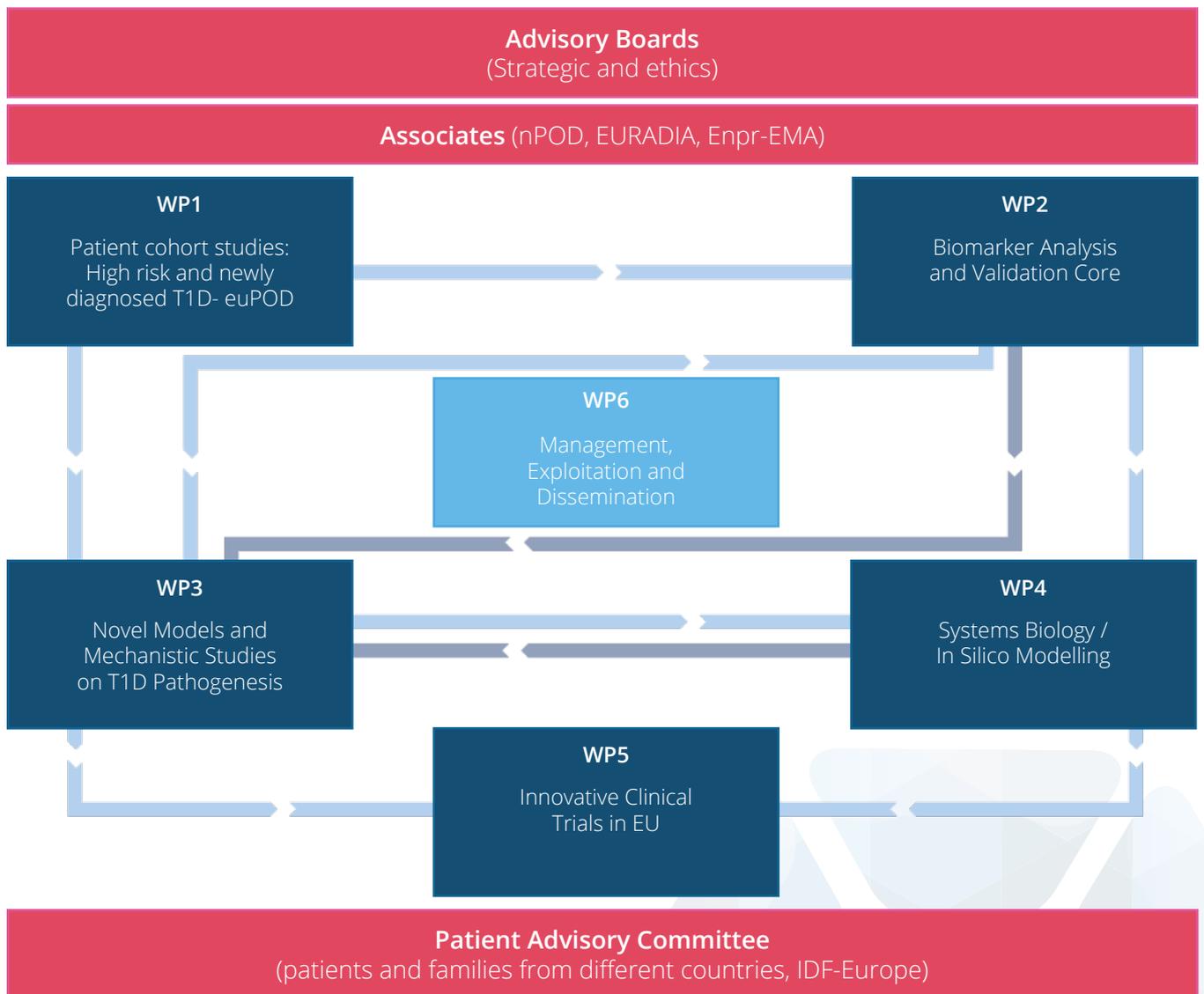
Aufbau einer einzigartigen integrierten Datenbank, in der historische Daten mit Daten aus klinischer Praxis und For- schung kombiniert werden. Dies ermög- licht die Visualisierung und modellhafte Darstellung der Interaktion zwischen Phänotyp, Gen-, Immun- und Stoffwech- selwegen, um Subtypen zu erforschen und möglicherweise die Ontogenese von T1D im Hinblick auf Präventions- und Be- handlungsstrategien neu zu definieren.



Ausarbeitung innovativer klinischer Stu- diendesigns, die neue validierte Biomar- ker für die Patientenstratifizierung und als ergänzende Endpunkte nutzen, was zu kürzeren und gezielteren Behandlungs- studien für Einzelwirkstoff- oder Kombi- nations-therapien führt.

# WISSENSCHAFTLICHE AUFGABENPAKETE

INNODIA ist in 6 Aufgabenpakete (AP) gegliedert, die sich mit verschiedenen Bereichen beschäftigen und zentral gesteuert werden, um eine enge Zusammenarbeit und Kommunikation sowie die Einhaltung der Ziele und Ergebnisvorgaben des Konsortiums sicherzustellen.



# API

API sieht die Schaffung einer klinischen Infrastruktur vor, die Studien zu den Zusammenhängen zwischen veränderter Betazellfunktion, Immunprofilen, genetischen und Umweltfaktoren bei Patienten mit neu aufgetretenem Typ-1-Diabetes und Risikopatienten ermöglicht. Das Aufgabenpaket soll standardisierte Sammlung klinisch und wissenschaftlich relevanter biologischer Proben von sehr großen Populationen von Patienten mit neu aufgetretenem T1D und Risikopatienten hervorbringen.

## WICHTIGSTE ZIELE VON API

- Nutzung des Zugriffs der an INNODIA beteiligten klinischen Partner auf große Populationen aus neu diagnostizierten T1D-Patienten und Hochrisikopatienten über Register und nationale Kooperationen für den Aufbau eines neuen europäischen Netzwerks für klinische Forschung.
- Einführung standardisierter Verfahren für die Eignungsprüfung und Rekrutierung von Patienten sowie für Entnahme, Vorbereitung, Versand und Lagerung von Proben.
- Entwicklung standardisierter Studienprotokolle, basierend auf wiederholten C-Peptid-Messungen (einschließlich zuhause vorgenommener Messungen) und der umfassenden Sammlung geeigneter biologischer Proben für Omics-, Immun-, Virus- und Mikrobiom-Untersuchungen von neu diagnostizierten T1D-Patienten und Hochrisikopatienten.
- Nutzung des Zugangs der klinischen Partner zu historischen Kohorten zwecks Erstellung von Modellen zum Rückgang der Betazellfunktion und Validierung von Biomarkern durch langfristige Nachbeobachtung Autoantikörper-positiver Patienten.
- Aufbau einer europäischen Gewebe-Biobank, basierend auf der erfolgreichen JDRF-nPOD-Initiative, mit Zugriff auf spezifische Pankreas- und Gewebeproben von T1D-Patienten, Risikopatienten, T2D-Patienten und Kontrollpersonen.

## AP2

Der Fokus von AP2 liegt auf der Durchführung mehrdimensionaler Analysen von T1D-Phänotypen und deren Zuordnung – einzeln oder per Integration – zu klinischen Ergebnissen und Verlaufsdaten (AP4), mit dem Ziel, die Identifizierung von Biomarkern (Zusammenarbeit mit AP3), Entwicklung ergänzender Marker und die Patientenstratifizierung zu erleichtern und ein besseres Verständnis des heterogenen Wesens der Erkrankung zu erlangen.

### WICHTIGSTE ZIELE VON AP2

- Entwicklung modularer Abfrageplattformen für die Darstellung und Analyse zellulärer und molekularer Eigenschaften von T1D im Zusammenhang mit Betazell- und Immunzellgenomen, Proteomen, Lipidomen und Metabolome.
- Anwendung und Integration von Datensatzmodulen auf beziehungsweise in klinische T1D-Gruppen (Erwachsene/Kinder mit T1D und Hochrisikogruppen) in Untersuchungs- und Validations-spezifischen Bioproben-Sets.
- Entwicklung eines systematischen Ansatzes für die Identifizierung von Biomarkern mit Validierung neuer prädiktiver Algorithmen und Stratifikatoren, neuer Surrogate, Verbesserung des Verständnisses der molekularen und zellulären Basis der Heterogenität sowie Erlangung besserer Einblicke in Pathogenese-Pfade.

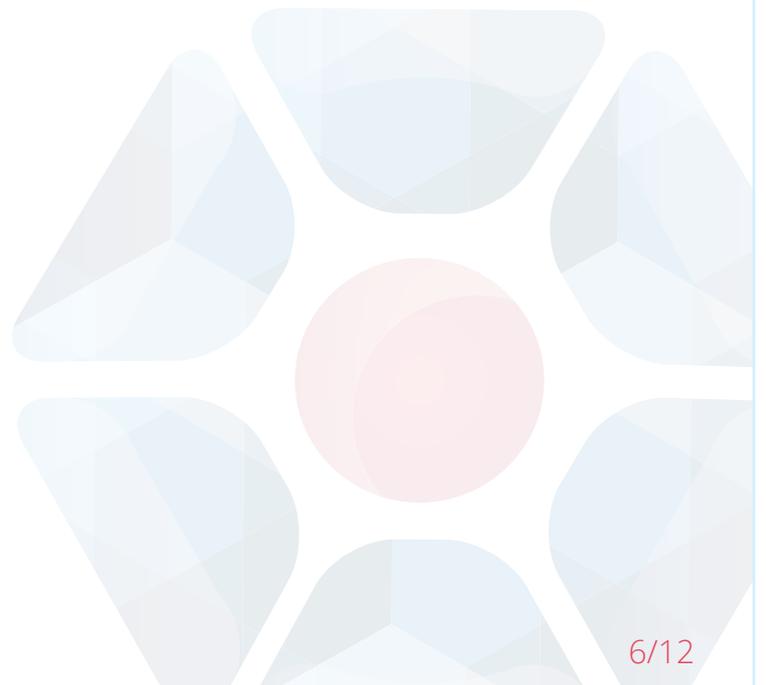


## AP3

AP3 konzentriert sich auf die Entdeckung neuer und besserer Wege zur Modellierung und Beobachtung des Krankheitsverlaufs sowie zur Beurteilung der Wirkung neuer Therapien unter gut kontrollierten Prüfungsbedingungen. Deshalb verwendet AP3 als Instrumente für die Identifizierung und Validierung insbesondere primäres Humangewebe (z. B. humane Insel- und Immunzellen), humane Zelllinien und humanisierte Mausmodelle. Neue Ansätze, die in AP3 vorgeschlagen werden, sollen Erkenntnisse über den natürlichen Verlauf der Entstehung von T1D liefern, die schnelle Übertragung von neuen Therapien aus dem Labor auf den Patienten ermöglichen und mechanistische Erklärungen dafür anbieten, warum neue krankheitsmodifizierende Therapien bei T1D erfolgreich sind oder versagen.

### WICHTIGSTE ZIELE VON AP3

- Identifizierung und Validierung von Biomarkern und Darstellungstechniken für die Beurteilung des Betazellverlusts bei Diabetes und des Ergebnisses neuer Therapieansätze anhand von präklinischen Modellen.
- Aufklärung des Zusammenspiels von Betazellen und Immunsystem, sowohl angeboren als auch adaptiv, um neue Ansätze für die Prävention/Umkehr der Erkrankung zu entwickeln.
- Besseres Verständnis der heterogenen Pathogenese von humanem T1D durch humanisierte Krankheitsmodelle, Verwendung von iPS-derivierten Betazellen (mit oder ohne Modifikation ausgewählter, an Diabetes beteiligter Gene), humanen Insel- und Immunzellen sowie neuer humaner Zelllinien.
- Prüfung neuer Ansätze zur Prävention oder Heilung humaner T1D in präklinischen Modellen.



## AP4

AP4 unterstützt die übergreifenden Ziele von INNODIA bezüglich Datenmanagement und Erarbeitung integrativer algorithmischer Ansätze für Voraussage- und Diagnosezwecke. Die Algorithmen aus AP4 ermöglichen die Vorhersage und Bewertung des Verlaufs von T1D, indem Daten aus anderen AP kombiniert und integriert werden, unter Berücksichtigung der multidisziplinären AP-Ansätze im Hinblick auf Molekulargenetik, funktionale Genomik, Zell- und Molekularbiologie, Proteomik, Immunologie, Metabolomik und Betazell-technologie, kombiniert mit der klinischen Phänotypisierung von Patienten. AP4 erschafft eine Datenverwaltungsstruktur, die die Analyse individueller Datensätze ebenso unterstützt wie integrative Analysen, wobei die Ausgabemodelle mit den Datenerfassungsmodellen der anderen AP kompatibel sind.

### KEY OBJECTIVES OF WP4

- Aufbau und Betrieb einer sicheren Data Warehouse-Umgebung und eines Server-Netzwerks für die Verwaltung von für INNODIA relevanten Daten.
- Einschluss historischer Daten von INNODIA-Partnern im Rahmen der Datenintegration und Einschluss relevanter öffentlich verfügbarer Daten zu T1D sowie andere Datensätze, z. B. elektronische Krankenakten und Registerdatensätze, welche Komorbiditätsspektren quantitativ freilegen.
- Konstruktion von Tools zur integrativen Analyse von Daten aus den anderen Arbeitspaketen.
- In-silico-Modelle für die Differentialanalyse verschiedener Krankheitsverläufe, z. B. langsamer/schneller C-Peptid-Abbau sowie Marker für Heterogenität der Patienten.
- Identifikation von Biomarkern und Biomarker-Signaturen, welche die Vorhersage des Krankheitsrisikos und -verlaufs sowie des Ansprechens auf die Behandlung ermöglichen.
- Zyklische Iteration der ermittelten Signaturen mit den anderen AP zur Validierung und Umsetzung innovativer Studiendesigns (AP5).

## AP5

AP5 soll einen markanten Wechsel hinsichtlich der Art und Weise einläuten, wie neue Therapeutika für neu diagnostizierte T1D-Patienten und Risikopatienten beurteilt werden. Dazu gehören der Aufbau eines EU-weiten Netzwerks für klinische Prüfungen, die Entwicklung neuer Studiendesignmodelle und die Beurteilung des Nutzens ergänzender Biomarker zur Beschleunigung der Leistungsfähigkeit klinischer Studien zu T1D, um auf die Prävention und Heilung der Erkrankung hinzuarbeiten. Diese Strategien werden durch eine frühzeitige und enge Zusammenarbeit der INNODIA-Partner (Wissenschaft und Wirtschaft) und beteiligter Akteure, insbesondere Überwachungs- und Zulassungsbehörden und Patientenorganisationen, weiter entwickelt.

### WICHTIGSTE ZIELE VON AP5

- Entwicklung, Ausarbeitung und Akkreditierung eines kooperativen Netzwerks für klinische Prüfungen in enger Zusammenarbeit mit Überwachungs- und Zulassungsbehörden.
- Entwicklung schnellerer, effizienterer Methoden für die Beurteilung von Dosis, Dosisintervall und frühzeitiger Wirksamkeit bei neu diagnostizierten T1D-Patienten und Risikopatienten durch Erarbeitung innovativer, Response-adaptiver Studiendesigns.
- Erstellung eines statistischen Computercodes, der Interimsanalysen für die adaptive Entscheidungsfindung automatisiert.
- Entwicklung von Studiendesigns, die die Beurteilung von Kombinationstherapien und die Umsetzung der Stratifizierung nach Biomarkern in enger Zusammenarbeit mit den Regulierungsbehörden ermöglichen.

## AP6

AP6 stellt das erforderliche Projektmanagement, das erforderlich ist, um das INNODIA-Konsortium effizient zu verwalten und die Projektsteuerung zu gewährleisten. Es unterstützt die Verbreitung und Nutzung der Ergebnisse von INNODIA und ist zuständig für die Interaktion mit internen und externen Akteuren sowie die Anwendung aller Managementverfahren, die zur erfolgreichen Umsetzung und Durchführung des INNODIA-Arbeitsplans erforderlich sind.

### WICHTIGSTE ZIELE VON AP6

- Gewährleistung der effizienten Koordination von INNODIA.
- Erstellen von Berichten zum wissenschaftlichen, technologischen und finanziellen Fortschritt entsprechend den gesetzlichen Rahmenvorgaben für IMI JU und IMI.
- Sicherstellung der korrekten Ausführung der vertraglichen Pflichten des Konsortiums.
- Konzeption und Umsetzung von Veröffentlichungsrichtlinien und Verbreitungsplänen.
- Organisation und Umsetzung der externen Kommunikationsstrategie von INNODIA mit allen Interessenvertretern, d. h. Patientenorganisationen und Regulierungsbehörden.
- Sicherstellen der Behandlung ethischer Fragen.
- Kontrolle und Überwachung von Projektrisiken und bei Bedarf Vorschlag von Korrekturmaßnahmen.

## BERATENDER PATIENTEN AUSSCHUSS

Eine klare Priorität von INNODIA ist es, die Bedürfnisse und Sorgen von Typ-1-Diabetikern in den Mittelpunkt des Projekts zu stellen. Die Patientenbeteiligung wird über einen beratenden Patientenausschuss organisiert.

Das Patient Advisory Committee (PAC) gibt den Erfahrungen, Meinungen und Wünschen der Patienten und ihrer Angehörigen eine Stimme, um sicherzustellen, dass die Ziele und die Strategie von INNODIA eng mit den Zielen der Menschen abgestimmt sind, die mit Typ-1-Diabetes (T1D) leben und davon betroffen sind. Das PAC bringt INNODIA eine starke Patienten- und Familienperspektive und sorgt dafür, dass INNODIA einen patientenzentrierten Ansatz und spezifische Ergebnisse bietet, die das Leben von Menschen mit T1D verbessern können.

## SPEZIFISCHE AKTIVITÄTEN

Wir (das PAC) beraten den Vorstand von INNODIA, der in einer Reihe von Bereichen Beiträge leistet, einschließlich Einwilligungserklärung, Überprüfung klinischer Prüfpläne und Beziehungen zu Aufsichtsbehörden und Patientenorganisationen, die sich für das INNODIA-Projekt interessieren.

Außerdem unterstützen wir während der gesamten Projektdauer von 7 Jahren die Verbreitung der Ergebnisse in der breiten Öffentlichkeit. Wir helfen auch dabei, Ergebnisse während des 7-jährigen Projekts einer breiteren Öffentlichkeit zu vermitteln. Vor allem aber fungieren die Mitglieder dieses Komitees als T1D-Botschafter innerhalb von INNODIA und helfen dabei, sich auf das zu konzentrieren, was am wichtigsten ist: Menschen, die jeden Tag ihres Lebens mit dieser Krankheit leben. Das PAC arbeitet mit der T1D-Gemeinschaft zusammen und berücksichtigt deren Ansichten im Hinblick auf INNODIA.

Durch das wissenschaftliche Netzwerk von INNODIA haben wir die Möglichkeit, uns mit Patienten in über 15 europäischen Ländern zu verbinden.

## DIE MITGLIEDER DES BERATENDEN PATIENTENAUSSCHUSSES



### **Johan Keurentjes (1967)**

Meine T1D-Diagnose erhielt ich mit 11 Jahren. Ich lebe in Bussum in den Niederlanden. Ich bin verheiratet und habe zwei Söhne und eine Tochter. Ich bin Geschäftsführer und Mitinhaber einer e-Commerce-Agentur und bin 9 Marathons gelaufen.



### **Kyle Jacques Rose**

Ich habe meine Diagnose mit 16 Jahren bekommen. Ich lebe in Aix-les-Bains in Frankreich, am Fuße der Alpen. Ich bin gelernter Ingenieur, bin aber inzwischen als Berater im Gesundheitswesen tätig. Meine Arbeit besteht in der Förderung von Sport und einer gesunden Lebensweise, wobei ich Erfahrungen aus meiner Zeit als Profisportler einbringe. Ich glaube fest an neue Behandlungsmöglichkeiten/Technologien. In Montpellier in Frankreich hatte ich das Glück, eine Studie zu einem Closed-Loop-System einer künstlichen Bauchspeicheldrüse miterleben zu dürfen!



### **Anders Kristensen**

Mein Typ-1-Diabetes wurde diagnostiziert, als ich ein Jahr alt war. Ich lebe in Kopenhagen (Dänemark), bin Student und treibe gerne Sport, aber meine Krankheit schränkt mich bei beiden Dingen oft ein. Ich glaube, niemand verdient es, mit dieser Krankheit leben zu müssen. Deshalb setze ich mich aktiv für die Erforschung besserer Behandlungsmöglichkeiten und langfristig der Heilung von Typ-1-Diabetes ein. Ich habe bei mehreren Gelegenheiten Reden zu diesem Thema gehalten, unter anderem beim Kinderkongress der JDRF 2013. Außerdem war ich Hauptredner beim IMI Stakeholder Forum 2015.



### **Olivier Arnaud (1955)**

Ich bin selbst kein Diabetiker, aber mir liegt das Thema sehr am Herzen, weil in meiner Familie und meinem Freundeskreis mehrere Kinder und junge Erwachsene sind, die Typ-1-Diabetes haben. Ich sehe, wie anstrengend ihr Leben ist und teile ihre Hoffnung auf eine Heilung. Ich bin sehr stolz auf meine Arbeit für JDRF Research, die ich in Europa verrete und deren Vision einer „Welt ohne T1D“ ich unterstütze.



### **Jaivir Pall (1994)**

Ich habe meine Diagnose mit 4 Jahren bekommen. Schon von klein auf war ich daran interessiert, andere Menschen, die wie ich mit Diabetes leben, zu unterstützen! Heute arbeite ich für den National Health Service in Brighton, Großbritannien, unterstütze aber Dienste im gesamten Königreich. Ich glaube fest an die europäische Zusammenarbeit und daran, dass wir das Gelernte miteinander teilen müssen. Das hat mich auch zu meiner Arbeit in einem Projekt namens „Diabetes Youth Advocates“ geführt, bei dem wir von jungen Menschen mit Diabetes aus ganz Europa lernen. Ich bin für die Diabetesforschung geschwommen, gelaufen, geflogen und gefahren (aber nicht alles gleichzeitig!!).



### **Markku Saraheimo**

Meine T1D-Diagnose erhielt ich mit 7 Jahren. Ich lebe in Helsinki in Finnland. Meine Frau hat T1D, seit sie 14 ist, und meine Tochter hat schon mit 2 Jahren Diabetes bekommen. Ich arbeite als Diabetologe/Forscher am Städtischen Krankenhaus von Helsinki/Universität von Helsinki. Meine ehrenamtliche Tätigkeit im finnischen Diabetikerbund begleitet mich seit über 30 Jahren.



### **Nathalie Istas (1977)**

Mein T1D wurde diagnostiziert, als ich 2 Jahre alt war. Ich lebe in Belgien, in der Nähe von Brüssel. Ich bin verheiratet und stolze Mutter von zwei Kindern. Einige Jahre lang habe ich als Benelux-Trainerin für ein amerikanisches Unternehmen gearbeitet, aber vor 8 Jahren habe ich beschlossen, mehr Zeit zu Hause zu verbringen. Daher habe ich das Unternehmen verlassen und bin Lehrerin geworden. Ich bin ein sehr dynamischer, enthusiastischer und starker Mensch und liebe neue Herausforderungen, so wie die Teilnahme an diesem Projekt. Ich bin davon überzeugt, dass aus dieser europäischen Zusammenarbeit neue Ideen hervorgehen können. Das Motto „Eine Welt ohne T1D“ ist Musik in meinen Ohren, aber bis das Wirklichkeit wird, will ich mein Leben mit der Krankheit so normal wie möglich leben.



### **Dries Van Herzele (1976)**

Ich lebe in Linden in Belgien. Ich bin verheiratet und habe drei Söhne und eine Tochter. Leider wurde bei meiner Tochter 2013 T1D diagnostiziert, als sie 11 Jahre alt war, und als Eltern begleiten und betreuen wir sie eng.



### **Veerle Vanhuysse**

In knapp zwei Wochen feiere ich meinen 33. „Diabetes-Jahrestag“. An meinem 16. Geburtstag habe ich meine erste Insulin-Injektion bekommen. Mit einem Blutzuckerspiegel von 640 mg/dl war ich wirklich „süße 16“. Ich arbeite seit kurzem als Kommunikationsbeauftragte für INNODIA und GPPAD. Das ist toll, denn ich treffe hochrangige Wissenschaftler aus ganz Europa, die sich gemeinsam der Bekämpfung von T1D widmen. Ich liebe meinen Beruf, meine beiden Töchter und das Laufen. Ich bin schon sechs Marathons gelaufen, bei zwei davon wurde Geld gesammelt für Kinder mit Diabetes in Entwicklungsländern. Ich bin stolz, zum Beratenden Patientenausschuss zu gehören!