

ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА. НЕЪЕКЦИОННЫЙ ИНСУЛИН.

Мельник А.А., к.б.н.

Сахарный диабет – хроническое заболевание, которое характеризуется недостаточной выработкой или эффективным использованием инсулина, является серьезной проблемой общественного здравоохранения. В настоящее время во всем мире 463 миллиона человек страдает диабетом, а к 2045 году это количество превысит 700 миллионов, что приведет к существенному увеличению годовых медицинских расходов (1,2). Сахарный диабет можно разделить на три основные категории: тип 1, тип 2 и гестационный диабет. Несмотря на разную этиологию, все три типа диабета связаны с повышением уровня глюкозы в крови. Сахарный диабет 1 типа (СД1) – это аутоиммунное заболевание, которое может быть вызванное генетическими, пищевыми или экологическими факторами. Начало заболевания связано с стимуляцией В-лимфоцитов аутореактивными CD4⁺ хелперными клетками, активацией CD8⁺ Т-клеток и поляризацией макрофагов в островках поджелудочной железы. Это приводит к гибели островковых β-клеток, дефициту продуцирования инсулина и отсутствию чувствительности к глюкозе (3-7). СД1 диагностируется в любом возрасте, но чаще встречается в детстве, что делает его наиболее распространенным хроническим заболеванием у детей.

Стратегии лечения СД1.

Традиционная терапия СД1 сосредоточена на заместительной терапии экзогенным инсулином и тщательным мониторингом уровня глюкозы в крови и гликированного гемоглобина А1с (HbA1c). Типичные схемы инсулиновой терапии включают несколько ежедневных инъекций инсулина длительного действия для поддержания базального уровня инсулина, инъекционные или ингаляционные инсулины быстрого действия для регулирования уровня глюкозы в крови до еды и/или непрерывные подкожные инфузии инсулина (8-10). Инъекционный аналог амилина (Pramlintide), является единственным одобренным FDA неинсулиновым препаратом для лечения СД1. Амилин - это гормональный пептид, который стимулирует секрецию глюкагона и ограничивает потребление пищи, задерживая опорожнение желудка (11,12). Pramlintide, вводимый в сочетании с инсулином, помогает поддерживать оптимальный вес и уровни HbA1c у пациентов с СД1 (13).

К настоящему времени инсулин и его аналоги продемонстрировали превосходную эффективность для лечения СД1 (14,15) по сравнению с другими препаратами (16). В 2018 году продажа инсулинов во всем мире составила 21,3 миллиарда долларов и на их долю приходилось 43,7% рынка лекарств от диабета (17). В то же время, помимо высокой эффективности инсулины имеют ряд существенных недостатков. Кроме увеличения веса, инсулинотерапия повышает риск гипогликемии, которая может быть опасной для жизни (18). У некоторых пациентов со временем могут вырабатываться антитела к инсулину (19). Инсулинотерапия также влияет на образ жизни пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, так как необходимо внимательно контролировать уровень глюкозы в крови и потребление углеводов. Пациенты с низким доходом или из слаборазвитых стран и регионов имеют ограниченный доступ к инсулину (20). Для ежедневных инъекций инсулина необходима определенная медицинская подготовка. Однако, до настоящего времени пациенты с СД1 по-прежнему полагаются на лечение инсулином.

Некоторые инновационные подходы к лечению СД1.

Инновационные терапевтические средства для лечения СД1 можно разделить на иммунотерпию для контроля аутоиммунитета при СД1, клеточную терапию для предотвращения разрушения β-клеток и комплексную терапию. Целью иммунной терапии

при СД1 является модуляция нежелательного иммунного ответа и нарушение опосредованной Т-клетками гибели β -клеток. Такой универсальный иммунодепрессант как циклоспорин оказался способным восстанавливать функцию β -клеток у пациентов с СД1. Тем не менее, у него были обнаружены значительные токсичные и побочные эффекты, что препятствовало непрерывному применению препарата (21,22). Хотя эти научные исследования и не были полностью успешными, но они показали возможность модуляции иммунной системы для лечения СД1. Поэтому внимание исследователей было обращено на аутоантигены, связанные с СД1, такие как декарбоксилаза глутаминовой кислоты (GAD) и hsp60 пептид p277. Ожидалось, что при этом будет меньше побочных эффектов, так как GAD является основной аутоантигенной мишенью при СД1, поскольку уровень анти-GAD коррелирует с разрушением β -клеток и служит маркером при прогрессировании заболевания (23-27).

Значительного прогресса в предотвращении начала СД1 показали лекарственные препараты, нацеленные на CD3, который является ко-рецептором Т-клеток и играет важную роль в распознавании антигена. CD3 антитела нацелены на Т-клеточный рецепторный комплекс (TCR)-CD3 на регуляторных Т-клетках (Treg), что приводит к интернализации комплекса. Этот процесс временно создает молчаливые Т-клетки и приостанавливает иммунный ответ. В активированных эффекторных Т-клетках антитела CD3 служат триггерами апоптозного сигнального каскада, что приводит к истощению около 25% Т-клеток (28). В некоторых клинических исследованиях было показано, что теплизумаб, гуманизированное mAb против CD3, способствует продуцированию инсулина и повышению уровня HbA1c (29,33). Более того, в 2019 г. клинические исследования определили, что лечение теплизумабом замедлило прогрессирование СД1 на два года в популяции высокого риска СД1, поэтому FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) присвоило статус прорывной терапии теплизумабом как первой иммунной терапии при СД1 (34,35). Дополнительные лекарственные препараты для подавления Т-клеточного иммунного ответа были протестированы для лечения СД1. К ним относятся антитела к CD20, CD2, ритуксимаб, а также CD80, CD86 и абатацепт. Данные препараты оказали положительное влияние на уровень С-пептида (36,37).

Трансплантация поджелудочной железы рекомендуется некоторым пациентам, страдающим сахарным диабетом (38-40). Однако из-за инвазивности и сложности поиска подходящего донора, операции по трансплантации в последнее десятилетие сократились. Вместо того, чтобы заменять весь орган, трансплантируют островки поджелудочной железы, которые восстанавливают количество β -клеток и их функции. Впервые об этом методе (Эдмонтонский протокол) было сообщено в 2000 году, когда семи пациентам были введены островковые клетки. Пациенты получили достаточную массу островков и могли достичь инсулино-независимой стадии уже к 29 дням после операции. Несмотря на обнадеживающие результаты, Эдмонтонский протокол сталкивается с существенными ограничениями. Последующее клиническое исследование с большим количеством участников показало, что из тридцати шести пациентов, которым была проведена трансплантация, только шестнадцать (44%) стали инсулино-независимыми через год, десять (28%) имели частичную функцию трансплантата через год и десять (28%) имели полную потерю трансплантата через год. Инсулиновая независимость обычно неустойчива в долгосрочной перспективе, но трансплантированные островки все еще функционируют достаточно, чтобы обеспечить защиту от тяжелых эпизодов гипогликемии (41). В соответствии с Эдмонтонским протоколом, чтобы избежать потенциально неблагоприятного аллоиммунного заболевания и аутоиммунного ответа требуются иммунодепрессанты, такие как сиролимус, такролимус и антитела к рецепторам IL-2 (даклизумаб). Трансплантация островков рекомендована только для пациентов у которых гипогликемическое состояние не возможно контролировать с помощью традиционной инсулиновой терапии. Данная процедура не рекомендуется детям.

Это подчеркивает важность оптимизации иммуносупрессивного режима для большей безопасности и пролонгированной инсулиновой независимости при трансплантации островков (42-44). Успех трансплантации островков считается успешным, если субъекты не используют инсулин и они достигают уровня глюкозы натощак, не превышающего 7,77 ммоль/л более 3-х раз в неделю и не превышающих двухчасовых значений 9,99 ммоль/л более 4-х раз в неделю.

Стволовые клетки, секретирующие инсулин, изучаются для лечения диабета. Обычно используемые стволовые клетки включают гемопоэтические стволовые клетки (ГСК), мезенхимальные стволовые клетки (МСК) и плюрипотентные стволовые клетки моноцитов (45,46). Доклиническое исследование показало, что трансплантация аллогенных ГСК костного мозга предотвращает прогрессирование заболевания на модели мышей с СД1. Мезенхимальные стромальные стволовые клетки, ответственные за восстановление ткани, широко используются для лечения СД1 (47). В клиническом исследовании пациентов с СД1 при лечении МСК происходило восстановление функции β -клеток без каких-либо побочных эффектов (48). МСК могут быть получены из жировой ткани.

С развитием клеточной терапии теперь можно создавать островковые 3D-клеточные кластеры, которые выделяют инсулин в зависимости от уровня глюкозы. Недавнее доклиническое исследование показало, что высвобождающие глюкагон островковые α -клетки, выделенные от недиабетических доноров-людей, могут трансдукцироваться в β -клетки с использованием факторов транскрипции, специфичных для β -клеток. Преобразованные β -клетки высвобождают инсулин глюкозозависимым способом и могут образовывать монотипные «псевдоостровки». Пересаженные «псевдоостровки» вылечили болезнь у диабетической мыши и поддерживали функцию высвобождения инсулина в течение шести месяцев (49). Отдельное исследование показало, что индуцированные плюрипотентные стволовые клетки могут дифференцироваться и созревать в островковидные клетки. Островковидные органоиды экспрессировали факторы транскрипции β -клеток и секретируют множество гормонов, включая инсулин, соматостатин и полипептид поджелудочной железы. Секреция инсулина соответствовала концентрации глюкозы.

Искусственная поджелудочная железа - это технологическое устройство, которое функционирует как здоровая поджелудочная железа. Она состоит из системы контроля уровня глюкозы и инфузионного насоса. Предварительно запрограммированный алгоритм позволяет высвободить инсулин или инсулин плюс глюкагон на основе уровня глюкозы. Ожидается, что система искусственной поджелудочной железы (APDS) обеспечит более точный контроль уровня глюкозы для того, чтобы избежать возникновения гипогликемии и гипергликемии (50,51). В 2016 г. первый гибридный APDS с замкнутым контуром был одобрен для пациентов с СД1 и его использование привело к снижению HbA1c. Однако пациентам приходилось вводить информацию о еде вручную, а устройство регулировало базальный инсулин. Спустя три года, в 2019 г., FDA одобрило искусственную поджелудочную железу второго поколения с более точным алгоритмом. В недавно проведенном клиническом исследовании новый APDS продемонстрировал значительно лучшее регулирование уровня глюкозы у пациентов с СД1 за счет сохранения данного показателя в целевом диапазоне (3,8–9,99 ммоль/л) в течение более длительного времени, что делает устройство на сегодняшний день самой передовой технологией для лечения СД1 (52,53). Следующее поколение APDS должно включать в себя еще более точный алгоритм высвобождения инсулина в реальном времени для одновременного лечения инсулином и глюкагоном.

Генная терапия, которая использует плазмидную ДНК или вирус для индукции экспрессии инсулина, может предложить альтернативную терапию диабета. Генная терапия диабета - это многообещающее направление, но исследования остаются в доклинической стадии, возможно, из-за этических соображений и долгосрочной безопасности.

Наблюдение за изменениями, предшествующими началу развития СД1, предполагает, что измененный состав микробиоты кишечника (МК) играет важную роль в патогенезе и прогрессировании заболевания. Так, в исследовании DIABIMMUNE выявлены различия в составе МК младенцев, у которых впоследствии развился СД1 (54). В результате анализа многочисленных научных публикаций и исследований на предмет дисбиоза МК при СД1 выявлено, что самым распространенным отличием состава МК у пациентов с СД1 является снижение уровней Firmicutes с одновременным повышением Bacteroidetes. Бактерии Firmicutes ответственны за синтез бутирата, защитные и иммуномодулирующие функции. По аналогии со снижением количества Firmicutes выявляется снижение Bifidobacterium, выполняющих схожие с Firmicutes функции. При дисбиозе МК происходит созревание аутореактивных лимфоцитов, способных взаимодействовать с аутологичными антигенами организма человека. Аутоиммунная агрессия против β -клеток поджелудочной железы в итоге приводит к повреждению β -клеток, а при гибели более 80% клеток — развитию СД1.

Поэтому для лечения диабета МК было уделено самое пристальное внимание в доклинических и клинических исследованиях. Показано, что лечение мышей ванкомицином не только изменил состав микробиоты, но также уменьшил количество Т-клеток, продуцирующих IL-17 и IFN γ у самцов мышей (55). В другом исследовании, устранение первичного ответа гена миелоидной дифференцировки 88 (MYD88), известного как адаптер врожденного иммунного ответа, у мышей предотвращал развитие СД1, тогда как те же самые нокаутные мыши, выращенные в среде, свободной от микробов, оставались диабетическими (56). Систематические исследования также показали, что состав микробиоты напрямую связан с риском развития СД1 у детей (57-59). Дисбактериоз микробиоты коррелирует с началом СД2 (60-62). Несколько клинических исследований показали, что при лечении метформином у пациентов с СД2 произошли быстрые изменения состава микробиоты и распространение кишечных бактерий (63-65). У мышей, лишенных микробов, зараженных фекальной микробиотой человека после лечения метформином обнаружено снижение уровня HbA1c. Предполагается, что диета с высоким содержанием клетчатки может помочь снизить инсулинорезистентность, возможно, из-за изменения популяция микробиоты в пользу хороших бактерий (66). В настоящее время терапия микробиоты рассматривается как вариант лечения диабета (67,68).

Пероральная кишечнорастворимая капсула AG019 для лечения СД1 с ранним началом.

Биотехнологическая компания Precigen ActoBio™ (США) сообщила об успешных результатах клинических исследований уникального препарата, который можно будет использовать для лечения СД1, диагностированного на начальной стадии. Это экспериментальный препарат AG019 - пероральная кишечнорастворимая капсула, содержащая генетически модифицированные бактерии *Lactococcus lactis*.

Компания Precigen ActoBio™ является пионером нового класса терапевтических агентов, созданных на платформе ActoBiotics™. Платформа ActoBiotics™ обеспечивает новый класс терапевтических агентов, уникальную платформу доставки, точно адаптированную для конкретных заболеваний с эффективностью и безопасностью за счет локальной доставки непосредственно в соответствующую ткань. ActoBiotics™ - это целевые, специально разработанные на основе микробов агенты, которые экспрессируют и локально доставляют терапевтические средства в различные участки заболевания, включая кишечник, рот и носоглотку.

Lactococcus lactis - это вид бактерий, который выделяют из молочной среды или растительного материала. *L.lactis* не является нормальной частью человеческого микро-

биома (совокупность микробов, населяющих человеческое тело) и не колонизирует человеческий организм. Это отличный кандидат для использования в качестве лекарства. Компания ActoBio разработала платформу *L. lactis*, названную ActoBiotics®, для локальной доставки к различным участкам слизистой оболочки, включая ротовую и носовую полости, желудочно-кишечный тракт. Местная доставка также дает терапевтическому *L. lactis* преимущество - отсутствуют побочные эффекты, связанные с широким распространением по всему телу. В отличие от инъекционных биотерапевтических препаратов нет необходимости в стадии очистки - пациент просто глотает таблетку, полную искусственно созданных бактерий, готовых доставить определенную терапевтическую дозу, что снижает общие производственные затраты, а также делает лечение в целом намного более легким.

Созданная формула капсулы предназначена для высвобождения препарата в дистальном участке тонкой кишки (распадается при нейтральном pH). Сублимированные инженерные бактерии становятся регидратированными, метаболически активными и начинают секретировать терапевтический агент, перемещаясь по желудочно-кишечному тракту. Это означает, что время воздействия определяется временем прохождения. У человека с нормальным временем прохождения время воздействия составляет от 48 до 72 часов. Как только бактерии проходят через желудочно-кишечный тракт и выходят из человеческого организма, специальная система предотвращает попадание генетически модифицированных организмов в окружающую среду.

Пероральная капсула AG019 содержит генетически измененные бактерии *Lactococcus lactis* для того, чтобы доставлять в слизистую оболочку тканей желудочно-кишечного тракта два компонента: человеческий проинсулин (hPINS) и человеческий интерлейкин 10 (IL-10) (69-71) (рис.1).

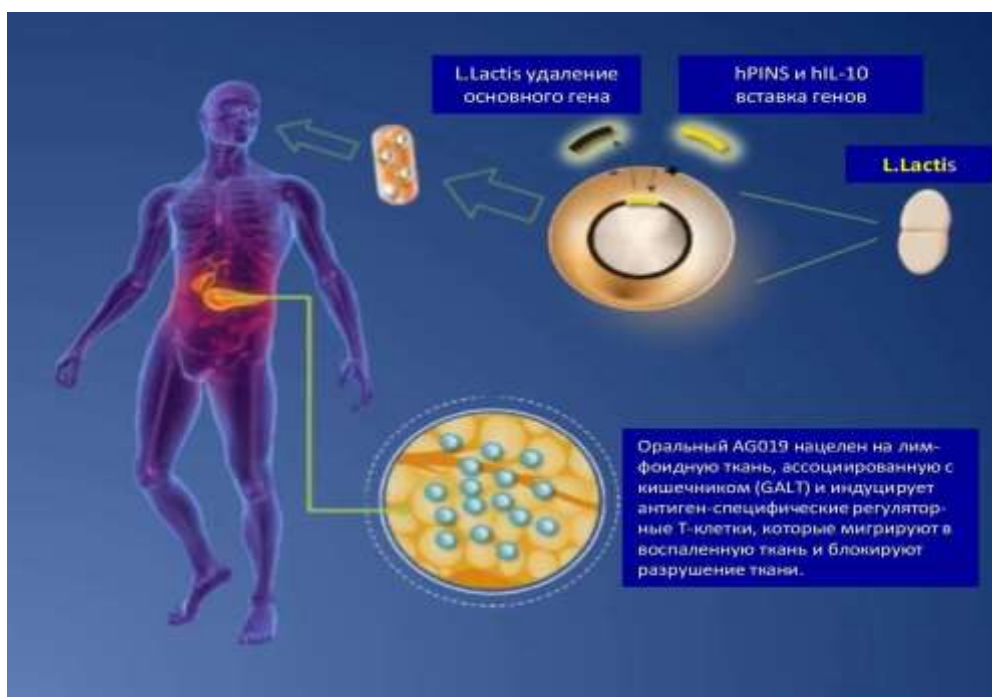


Рис.1. AG019 - пероральная капсула, доставляющая в слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта hPINS и hIL-10.

Механизм действия Precigen ActoBio™

Механизм действия Precigen ActoBio™ связан с индуцированием антиген-специфических регуляторных Т-клеток (Tregs), которые мигрируя в воспаленную ткань и блокируя ее разрушение, ослабляют или устраняют процессы разрушения продуцирующих инсулин β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. В итоге – стабилизируется или улучшается синтез инсулина.

AG019 построен на базе фирменной терапевтической платформы ActoBiotics, которая предполагает генетическую модификацию *Lactococcus lactis*, хорошо изученной и безопасной пищевой бактерией. Терапевтический ген вставляется в геном *Lactococcus lactis*, предварительно лишенный способностей к размножению. Acto-Biotics-based лекарства могут быть сделаны в виде пероральной капсулы, ополаскивателя для полости рта, топического раствора. После своей доставки *Lactococcus lactis* начинает секретировать заданные белки, пептиды или антитела, причем исключительно местно. Производство, включающее ферментацию, концентрирование и сублимационную сушку, не требует дорогостоящих процессов очистки.

Так как СД1 является аутоиммунным заболеванием, когда иммунная система разрушает β -клетки, то с точки зрения долгосрочного терапевтического эффекта имеет смысл обеспечить антиген-специфическую иммунную толерантность к островковым антигенам и обратить вспять аутоиммунный фенотип. В данном случае hPINS выступает антигеном, а цитокин IL-10 необходим для повышения толерантности. Ввиду того, что при СД1 β -клетки неминуемо разрушаются, назначение AG019 (как профилактическое, так и терапевтическое) должно осуществляться, когда заболевание не зашло слишком далеко, то есть еще есть остаточная функциональная β -клеточная масса.

Precigen ActoBio™ осуществила клинические испытания не только самого AG019, но и его сочетания с экспериментальным теплизумабом (teplizumab, PRV-031) – гуманизированным моноклональным антителом против CD3. Белок CD3 является ко-рецептором, участвующим в активации Т-клеток в процессе иммунного ответа. Теплизумаб связывается с эпитопом эpsilon цепи CD3 (CD3E), экспрессирующей на зрелых Т-лимфоцитах, тем самым модулируя патологические иммунные ответы. Итогом становится ингибирование аутореактивных Т-клеток, причем без затрагивания регуляторных Т-клеток. То есть осуществляется возможность для восстановления состояния иммунной толерантности, предполагающей сдерживание атак Т-лимфоцитов на β -клетки (рис.2).

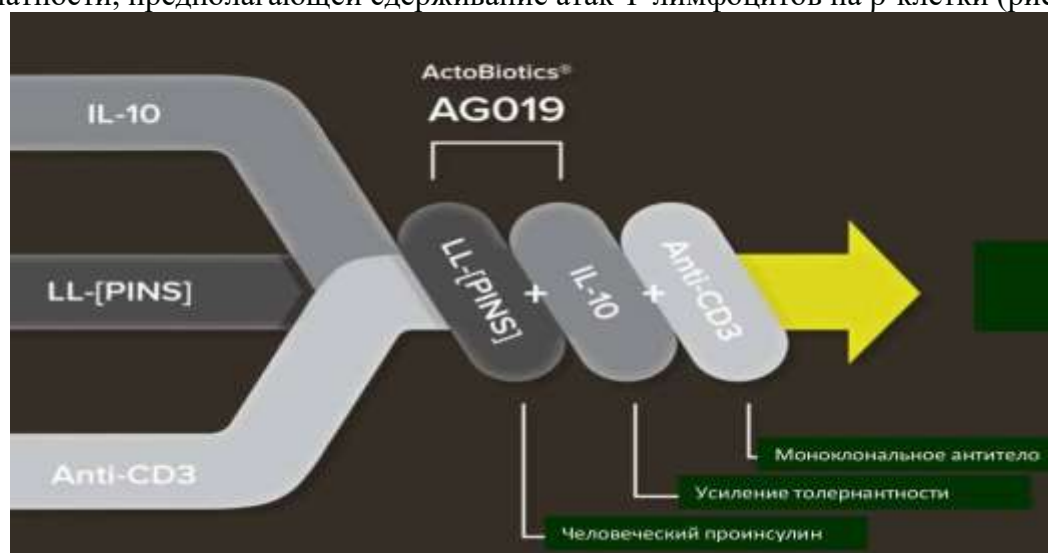


Рис.2. AG019 для доставки активных ингредиентов, которые вызывают антиген-специфическую иммунную толерантность для блокирования прогрессирования заболевания СД1 (hPINS, hIL-10, anti-CD3).

Подтвержден безопасный профиль AG019. Серьезных или тяжелых побочных реакций не выявлено, а AG019 доставляется строго локально и не характеризуется ни системной экспозицией в своих компонентах, ни персистирующей бактериальной колонизацией кишечника.

Результаты первичного анализа клинических исследований фазы Ib/IIa и их значение для потенциала AG019.

Монотерапия AG019 привела к благоприятному изменению С-пептида. У 44% (n=7/16) всех испытуемых (в возрасте 12-42 лет), 56% (n=5/9) [18-42] и 29% (n=2/7) [12-17] он стабилизировался или увеличился в ходе 6-месячного периода наблюдений после 8-недельной терапии. Такие испытуемые получили статус респондентов: коэффициент дисперсии площади под кривой (AUC) С-пептида $\leq 9,7\%$ либо его неотрицательное изменение по сравнению с исходным уровнем. При этом небольшая пропорция респондентов отмечена среди пациентов 17 лет и старше (58%, n=7/12), что наводит на мысль о потенциальной целевой популяции для монотерапии AG019.

Добавление теплизумаба к AG019 обеспечило улучшенные результаты в течение первых 6 месяцев. В статусе респондентов оказались 79% (n=11/14) всех испытуемых (в возрасте 12-40 лет), 70% (n=7/10) [18-40] и 100% (n=4/4) [12-17].

Экспериментальное лечение отразилось снижением концентрации специфичных к проинсулину (PPI) Т-клеток CD8+. Во-первых, оно было сильнее среди респондентов и, во-вторых, зафиксирована тенденция к корреляции с сохранением уровня С-пептида. При этом комбинированная терапия увеличила PPI-специфичных Т-клеток CD8+ с истощенным фенотипом. У взрослых пациентов отмечены тенденции к росту частот как PPI-реактивных Т-регуляторных клеток памяти, так и PPI-реактивных Т-регуляторных клеток 1-типа (Tr1) CD4+.

Первичный анализ показывает, что AG019 можно безопасно вводить либо в виде монотерапии, либо в сочетании с теплизумабом, что дает возможность для хронического лечения СД1, так как наблюдается стабилизация уровня С-пептида в монотерапии с одним 8-недельным циклом лечения AG019 в дополнение к синергическому эффекту, наблюдаемому между AG019 и теплизумабом. Это открывает возможности для устойчивого лечебного эффекта после длительного лечения AG019.

Зключение

Среди современных методов лечения сахарного диабета 1 типа следует отметить такие как применение теплизумаба (гуманизованного mAb против CD3), а также антител к CD20, CD2, ритуксимабу, CD80, CD86 и абатацепту. Кроме того, успешно используют трансплантацию поджелудочной железы и ее островков, искусственную поджелудочную железу, стволовые клетки, генную терапию и изменение микробиоты кишечника. В одном из последних клинических исследований, в котором получены обнадеживающие результаты, является пероральная монотерапия с AG019 или его комбинация с теплизумабом, что позволит в перспективе широко использовать неэкционный инсулин для лечения СД1.

ЛИТЕРАТУРА

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 2019. 2019. Available online: <https://www.diabetesatlas.org/en/> (accessed on 20 August 2020).
2. American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. Diabetes Care 2018, 41, 917–928.
3. Bluestone, J.A.; Herold, K.; Eisenbarth, G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. Nature 2010, 464, 1293–1300.
4. Daneman, D. Type 1 diabetes. Lancet 2006, 367, 847–858.

5. Redondo, M.J.; Fain, P.R.; Eisenbarth, G.S. Genetics of type 1A diabetes. *Recent Prog. Horm. Res.* 2001, 56, 69–89.
6. Atkinson, M.A.; Eisenbarth, G.S.; Michels, A.W. Type 1 diabetes. *Lancet* 2014, 383, 69–82.
7. Burrack, A.L.; Martinov, T.; Fife, B.T. T Cell-Mediated Beta Cell Destruction: Autoimmunity and Alloimmunity in the Context of Type 1 Diabetes. *Front. Endocrinol.* 2017, 8, 343.
8. Melmer, A.; Laimer, M. Treatment Goals in Diabetes. *Endocr. Dev.* 2016, 31, 1–27.
9. Kahanovitz, L.; Sluss, P.M.; Russell, S.J. Type 1 Diabetes—A Clinical Perspective. *Point Care* 2017, 16, 37–40.
10. Pickup, J.C. Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2012, 366, 1616–1624.
11. Ryan, G.J.; Jobe, L.J.; Martin, R. Pramlintide in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin. Ther* 2005, 27, 1500–1512.
12. Woods, S.C.; Lutz, T.A.; Geary, N.; Langhans, W. Pancreatic signals controlling food intake; insulin, glucagon and amylin. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2006, 361, 1219–1235.
13. Ratner, R.E.; Dickey, R.; Fineman, M.; Maggs, D.G.; Shen, L.; Strobel, S.A.; Weyer, C.; Kolterman, O.G. Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycaemic and weight control in Type 1 diabetes mellitus: A 1-year, randomized controlled trial. *Diabet Med.* 2004, 21, 1204–1212.
14. Petersen, M.C.; Shulman, G.I. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol. Rev.* 2018, 98, 2133–2223.
15. Melmer, A.; Laimer, M. Treatment Goals in Diabetes. *Endocr. Dev.* 2016, 31, 1–27.
16. Njardarson Group. Top Pharmaceuticals Poster. Available online: https://njardarson.lab.arizona.edu/content/top_pharmaceuticals-poster (accessed on 21 August 202).
17. Global Diabetes Drugs Market. Available online: <https://www.fortunebusinessinsights.com/industry-reports/infographics/diabetes-drugs-market-100570> (accessed on 1 September 2020).
18. Saboo, B. Key elements of successful intensive therapy in patients with type 1 diabetes. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2015, 19, S44–S46.
19. Fineberg, S.E.; Kawabata, T.T.; Finco-Kent, D.; Fountaine, R.J.; Finch, G.L.; Krasner, A.S. Immunological responses to exogenous insulin. *Endocr. Rev.* 2007, 28, 625–652.
20. PhRMA. Follow the Dollar Report. Available online: <https://www.phrma.org/report/follow-the-dollar-report> (accessed on 10 August 2020).
21. Baekkeskov, S.; Nielsen, J.H.; Marnier, B.; Bilde, T.; Ludvigsson, J.; Lernmark, A. Autoantibodies in newly diagnosed diabetic children immunoprecipitate human pancreatic islet cell proteins. *Nature* 1982, 298, 167–169.
22. Zimmet, P. Antibodies to glutamic acid decarboxylase in the prediction of insulin dependency. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1996, 34 (Suppl. S1), S125–S131.
23. Ludvigsson, J.; Faresjo, M.; Hjorth, M.; Axelsson, S.; Cheramy, M.; Pihl, M.; Vaarala, O.; Forsander, G.; Ivarsson, S.; Johansson, C.; et al. GAD treatment and insulin secretion in recent-onset type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008, 359, 1909–1920.
24. Diabetes Prevention Trial—Type 1 Diabetes Study, G. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2002, 346, 1685–1691.
25. Ludvigsson, J.; Cheramy, M.; Axelsson, S.; Pihl, M.; Akerman, L.; Casas, R.; Clinical GAD-Study Group in Sweden. GAD-treatment of children and adolescents with recent-onset type 1 diabetes preserves residual insulin secretion after 30 months. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2014, 30, 405–414.
26. Elias, D.; Avron, A.; Tamir, M.; Raz, I. DiaPep277 preserves endogenous insulin production by immunomodulation in type 1 diabetes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006, 1079, 340–344.
27. Lazar, L.; Ofan, R.; Weintrob, N.; Avron, A.; Tamir, M.; Elias, D.; Phillip, M.; Josefsberg, Z. Heat-shock protein peptide DiaPep277 treatment in children with newly diagnosed type 1

- diabetes: A randomised, double-blind phase II study. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2007, 23, 286–291.
28. Chatenoud, L. Immune therapy for type 1 diabetes mellitus-what is unique about anti-CD3 antibodies? *Nat. Rev. Endocrinol.* 2010, 6, 149–157.
29. Herold, K.C.; Hagopian, W.; Auger, J.A.; Poumian-Ruiz, E.; Taylor, L.; Donaldson, D.; Gitelman, S.E.; Harlan, D.M.; Xu, D.; Zivin, R.A.; et al. Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2002, 346, 1692–1698.
30. Herold, K.C.; Gitelman, S.; Greenbaum, C.; Puck, J.; Hagopian, W.; Gottlieb, P.; Sayre, P.; Bianchine, P.; Wong, E.; Seyfert-Margolis, V.; et al. Treatment of patients with new onset Type 1 diabetes with a single course of anti-CD3 mAb Teplizumab preserves insulin production for up to 5 years. *Clin. Immunol.* 2009, 132, 166–173.
31. Hagopian, W.; Ferry, R.J., Jr.; Sherry, N.; Carlin, D.; Bonvini, E.; Johnson, S.; Stein, K.E.; Koenig, S.; Daifotis, A.G.; Herold, K.C.; et al. Teplizumab preserves C-peptide in recent-onset type 1 diabetes: Two-year results from the randomized, placebo-controlled Protege trial. *Diabetes* 2013, 62, 3901–3908.
32. Herold, K.C.; Gitelman, S.E.; Willi, S.M.; Gottlieb, P.A.; Waldron-Lynch, F.; Devine, L.; Sherr, J.; Rosenthal, S.M.; Adi, S.; Jalaludin, M.Y.; et al. Teplizumab treatment may improve C-peptide responses in participants with type 1 diabetes after the new-onset period: A randomised controlled trial. *Diabetologia* 2013, 56, 391–400.
33. Sherry, N.; Hagopian, W.; Ludvigsson, J.; Jain, S.M.; Wahlen, J.; Ferry, R.J., Jr.; Bode, B.; Aronoff, S.; Holland, C.; Carlin, D.; et al. Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protege study): 1-year results from a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011, 378, 487–497.
34. Herold, K.C.; Bundy, B.N.; Long, S.A.; Bluestone, J.A.; DiMeglio, L.A.; Dufort, M.J.; Gitelman, S.E.; Gottlieb, P.A.; Krischer, J.P.; Linsley, P.S.; et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381, 603–613.
35. Mulvey, A. FDA Breakthrough Therapy Designation for Teplizumab—Based on the First Study to Delay the Onset of T1D for 2+ Years. 2019. Available online: <https://www.jdrf.org/blog/2019/08/05/fda-breakthrough-therapy-designation-teplizumab-based-first-study-delay-onset-t1d-2-years/> (accessed on 10 August 2020).
36. Buzzetti, R. Diabetes: Immunotherapy for T1DM—still not there yet. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013, 9, 697–698.
37. Orban, T.; Bundy, B.; Becker, D.J.; DiMeglio, L.A.; Gitelman, S.E.; Goland, R.; Gottlieb, P.A.; Greenbaum, C.J.; Marks, J.B.; Monzavi, R.; et al. Co-stimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011, 378, 412–419.
38. Gremizzi, C.; Vergani, A.; Paloschi, V.; Secchi, A. Impact of pancreas transplantation on type 1 diabetes-related complications. *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2010, 15, 119–123.
39. Gondolesi, G.E.; Aguirre, N.F.; Ramisch, D.A.; Mos, F.A.; Pedraza, N.F.; Fortunato, M.R.; Gutierrez, L.M.; Fraguas, H.; Marrugat, R.; Rabin, G.E.; et al. Pancreas Transplantation at a Single Latin-American Center; Overall Results with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Transplant. Proc.* 2018, 50, 1475–1481.
40. Al-Qaoud, T.M.; Odorico, J.S.; Redfield, R.R., 3rd. Pancreas transplantation in type 2 diabetes: Expanding the criteria. *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2018, 23, 454–460.
41. Shapiro, A.M.; Ricordi, C.; Hering, B.J.; Auchincloss, H.; Lindblad, R.; Robertson, R.P.; Secchi, A.; Brendel, M.D.; Berney, T.; Brennan, D.C.; et al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2006, 355, 1318–1330.
42. Faradji, R.N.; Tharavani, T.; Messinger, S.; Froud, T.; Pileggi, A.; Monroy, K.; Mineo, D.; Baidal, D.A.; Cure, P.; Ponte, G.; et al. Long-term insulin independence and improvement in insulin secretion after supplemental islet infusion under exenatide and etanercept. *Transplantation* 2008, 86, 1658–1665.
43. Posselt, A.M.; Bellin, M.D.; Tavakol, M.; Szot, G.L.; Frassetto, L.A.; Masharani, U.; Kerlan, R.K.; Fong, L.; Vincenti, F.G.; Hering, B.J.; et al. Islet transplantation in type 1 diabetics using

- an immunosuppressive protocol based on the anti-LFA-1 antibody efalizumab. *Am. J. Transplant.* 2010, 10, 1870–1880.
44. Turgeon, N.A.; Avila, J.G.; Cano, J.A.; Hutchinson, J.J.; Badell, I.R.; Page, A.J.; Adams, A.B.; Sears, M.H.; Bowen, P.H.; Kirk, A.D.; et al. Experience with a novel efalizumab-based immunosuppressive regimen to facilitate single donor islet cell transplantation. *Am. J. Transplant.* 2010, 10, 2082–2091.
45. Cabello-Olmo, M.; Arana, M.; Radichev, I.; Smith, P.; Huarte, E.; Barajas, M. New Insights into Immunotherapy Strategies for Treating Autoimmune Diabetes. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 4789.
46. Zhao, Y.; Jiang, Z.; Delgado, E.; Li, H.; Zhou, H.; Hu, W.; Perez-Basterrechea, M.; Janostakova, A.; Tan, Q.; Wang, J.; et al. Platelet-Derived Mitochondria Display Embryonic Stem Cell Markers and Improve Pancreatic Islet beta-cell Function in Humans. *Stem Cells Transl. Med.* 2017, 6, 1684–1697.
47. Moreira, A.; Kahlenberg, S.; Hornsby, P. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells for diabetes. *J. Mol. Endocrinol.* 2017, 59, R109–R120.
48. Carlsson, P.O.; Schwarcz, E.; Korsgren, O.; Le Blanc, K. Preserved beta-cell function in type 1 diabetes by mesenchymal stromal cells. *Diabetes* 2015, 64, 587–592.
49. Furuyama, K.; Chera, S.; van Gurp, L.; Oropeza, D.; Ghila, L.; Damond, N.; Vethe, H.; Paulo, J.A.; Joosten, A.M.; Berney, T.; et al. Diabetes relief in mice by glucose-sensing insulin-secreting human alpha-cells. *Nature* 2019, 567, 43–48.
50. Ramli, R.; Reddy, M.; Oliver, N. Artificial Pancreas: Current Progress and Future Outlook in the Treatment of Type 1 Diabetes. *Drugs* 2019, 79, 1089–1101.
51. FDA. What Is the Pancreas? What Is an Artificial Pancreas Device System? 2018. Available online: <https://www.fda.gov/medical-devices/artificial-pancreas-device-system/what-pancreas-what-artificial-pancreas-device-system> (accessed on 10 August 2020).
52. Brown, S.A.; Kovatchev, B.P.; Raghinaru, D.; Lum, J.W.; Buckingham, B.A.; Kudva, Y.C.; Laffel, L.M.; Levy, C.J.; Pinsky, J.E.; Wadwa, R.P.; et al. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381, 1707–1717.
53. NIH. Artificial Pancreas System Better Controls Blood Glucose Levels Than Current Technology. 2019. Available online: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/artificial-pancreas-system-better-controls-blood-glucose-levels-current-technology> (accessed on 9 September 2020).
54. Costa FRC, Françoço MCS, de Oliveira GG, et al. Gut microbiota translocation to the pancreatic lymph nodes triggers NOD2 activation and contributes to T1D onset. *J Exp Med.* 2016.
55. Candon, S.; Perez-Arroyo, A.; Marquet, C.; Valette, F.; Foray, A.P.; Pelletier, B.; Milani, C.; Ventura, M.; Bach, J.F.; Chatenoud, L. Antibiotics in early life alter the gut microbiome and increase disease incidence in a spontaneous mouse model of autoimmune insulin-dependent diabetes. *PLoS ONE* 2015, 10, e0125448.
56. Wen, L.; Ley, R.E.; Volchkov, P.Y.; Stranges, P.B.; Avanesyan, L.; Stonebraker, A.C.; Hu, C.; Wong, F.S.; Szot, G.L.; Bluestone, J.A.; et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature* 2008, 455, 1109–1113.
57. Davis-Richardson, A.G.; Ardisson, A.N.; Dias, R.; Simell, V.; Leonard, M.T.; Kemppainen, K.M.; Drew, J.C.; Schatz, D.; Atkinson, M.A.; Kolaczowski, B.; et al. *Bacteroides dorei* dominates gut microbiome prior to autoimmunity in Finnish children at high risk for type 1 diabetes. *Front. Microbiol.* 2014, 5, 678.
58. De Goffau, M.C.; Fuentes, S.; van den Bogert, B.; Honkanen, H.; de Vos, W.M.; Welling, G.W.; Hyoty, H.; Harmsen, H.J. Aberrant gut microbiota composition at the onset of type 1 diabetes in young children. *Diabetologia* 2014, 57, 1569–1577.
59. Zheng, P.; Li, Z.; Zhou, Z. Gut microbiome in type 1 diabetes: A comprehensive review. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2018, 34, e3043.

60. Musso, G.; Gambino, R.; Cassader, M. Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes. *Annu. Rev. Med.* 2011, 62, 361–380.
61. Beer, K. The Gut Microbiome in Type 2 Diabetes. *Clin. Rev.* 2018, 28, 13–14.
62. Tai, N.; Wong, F.S.; Wen, L. The role of gut microbiota in the development of type 1, type 2 diabetes mellitus and obesity. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2015, 16, 55–65.
63. Forslund, K.; Hildebrand, F.; Nielsen, T.; Falony, G.; Le Chatelier, E.; Sunagawa, S.; Prifti, E.; Vieira-Silva, S.; Gudmundsdottir, V.; Pedersen, H.K.; et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature* 2015, 528, 262–266.
64. Napolitano, A.; Miller, S.; Nicholls, A.W.; Baker, D.; Van Horn, S.; Thomas, E.; Rajpal, D.; Spivak, A.; Brown, J.R.; Nunez, D.J. Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS ONE* 2014, 9, e100778.
65. Wu, H.; Esteve, E.; Tremaroli, V.; Khan, M.T.; Caesar, R.; Manneras-Holm, L.; Stahlman, M.; Olsson, L.M.; Serino, M.; Planas-Felix, M.; et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat. Med.* 2017, 23, 850–858.
66. Weickert, M.O.; Pfeiffer, A.F.H. Impact of Dietary Fiber Consumption on Insulin Resistance and the Prevention of Type 2 Diabetes. *J. Nutr.* 2018, 148, 7–12.
67. Aydin, O.; Nieuwdorp, M.; Gerdes, V. The Gut Microbiome as a Target for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Curr. Diabetes Rep.* 2018, 18, 1–11.
68. Sharma, S.; Tripathi, P. Gut microbiome and type 2 diabetes: Where we are and where to go? *J. Nutr. Biochem.* 2019, 63, 101–108.
69. Lee, M.; Park, H.; Youn, J.; Oh, E.T.; Ko, K.; Kim, S.; Park, Y. Interleukin-10 plasmid construction and delivery for the prevention of type 1 diabetes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006, 1079, 313–319. [CrossRef] 1
70. ActoBio Therapeutics. ActoBio Therapeutics Greenlighted by FDA to Commence a Phase Ib/IIa Trial with AG019 for the Treatment of Early Onset Type 1 Diabetes. 2018. Available online: <https://www.prnewswire.com/news-releases/actobio-therapeutics-greenlighted-by-fda-to-commence-a-phase-ibiia-trial-with-ag019-for-the-treatment-of-early-onset-type-1-diabetes-300621670.html> (accessed on 21 August 2020).
71. ActoBio Therapeutics. ActoBio Therapeutics™ Progresses AG019 to Next Stage of a Phase Ib/IIa Clinical Study for the Treatment of Type 1 Diabetes. 2019. Available online: <https://www.prnewswire.com/news-releases/actobio-therapeutics-progresses-ag019-to-next-stage-of-a-phase-ibiia-clinical-study-for-the-treatment-of-type-1-diabetes-300878301.html> (accessed on 21 August 2020).