

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090673** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.06.23

(22) Дата подачи заявки
2018.09.10

(51) Int. Cl. *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 33/08 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
C12Q 1/68 (2018.01)
G01N 33/564 (2006.01)

(54) **СТРАТИФИКАЦИЯ ГЕНОТИПА ПРИ ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ДИАБЕТА**

(31) **1751094-2**

(32) **2017.09.08**

(33) **SE**

(86) **PCT/SE2018/050904**

(87) **WO 2019/050465 2019.03.14**

(71) Заявитель:

ДИАМИД МЕДИКАЛ АБ (SE)

(72) Изобретатель:

Эссен-Мёллер Андерс (SE)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики аутоиммунного заболевания у пациента, включающему (a) определение генотипа HLA пациента и (b) воздействие на пациента с помощью схемы лечения на основе указанного генотипа.

A1

202090673

202090673

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-561728EA/55

СТРАТИФИКАЦИЯ ГЕНОТИПА ПРИ ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ДИАБЕТА

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к области медицинского лечения, и в частности, к способам иммунотерапевтического лечения пациентов на основе генетического профиля указанных пациентов, а также к соединениям и композициям для применения в таких способах.

Уровень техники

Сахарный диабет 1 типа (T1DM) представляет собой аутоиммунное заболевание, отличающееся иммуно-опосредованным разрушением секретирующих инсулин клеток, бета-клеток, поджелудочной железы. T1DM часто имеет раннее начало, уже в детстве.

Продукция аутоантител к бета-клеткам вызывает разрушение бета-клеток. Процесс разрушения происходит в течение многих лет и в конце концов приводит к нарушению обмена веществ. Эти нарушения сперва проявляются в виде нарушения толерантности к глюкозе и прогрессирования в симптоматическую гипергликемию. Антитела, которые были идентифицированы в связи с развитием T1DM, представляют собой антитела к инсулину (IAA), GAD65 (GADA, включая усеченную GADA или tGADA), IA-2 (IA-2A) и ZnT8 (ZnT8A).

Было предположено, что введение декарбоксилазы глутаминовой кислоты, составленной в виде готовой формы с квасцами, может сохранить функцию бета-клеток у пациентов с недавно начавшимся T1DM (Ludvigsson et al. N Engl J Med. 2012 Feb 2;366(5):433-42).

Также инсулин использовали в качестве антигенного компонента при иммунотерапии для T1DM (Ali et al, Sci Transl Med. 2017 Aug 9;9(402)).

Частота возникновения в течение 6 лет связанных с диабетом аутоантител у детей с генетическим риском описана у Krischer et al. (Diabetologia. 2015 May;58(5):980-7).

В данной области известна, среди прочего из EP1755631 и EP3151853, иммуномодуляция с помощью терапевтического лекарственного средства, предназначенного для лечения диабета и профилактики аутоиммунного диабета.

Сущность изобретения

Количество и тип антител являются прогностическими факторами прогрессирования диабета.

Пациенты с разными генотипами имеют разные наборы и выработку антител, приводящих к разрушению бета-клеток. Это, в свою очередь, будет приводить к разнице в прогрессировании заболевания, на основе которой происходит стимулирование антител у пациента.

За счет идентификации генотипа и измерения и количественного определения количества антител против GAD65 и инсулина одновременно можно получить индивидуальную вакцину для профилактики или лечения T1DM.

Таким образом, в одном аспекте изобретение относится к способу лечения или профилактики аутоиммунного заболевания у человека, включающему определение гаплотипа HLA человека; и воздействие на человека посредством схемы лечения на основе указанного гаплотипа.

В одном варианте осуществления способ включает определение гаплотипа HLA человека, определение специфичности первоначально возникающих аутоантител, связанных с аутоиммунным заболеванием у человека; и воздействие на человека посредством схемы лечения на основе указанного гаплотипа и специфичности указанных первоначально возникающих аутоантител.

В одном варианте осуществления заболеванием является аутоиммунный диабет, такой как Сахарный диабет 1 типа.

В одном варианте осуществления человека, имеющего гаплотип HLA DR3-DQ2 и у которого необязательно сперва появляются GADA, подвергают лечению по меньшей мере аутоантигеном GAD.

В одном варианте осуществления человека, имеющего генотип HLA DR3/4-DQ2/8, подвергают лечению как аутоантигеном GAD, так и аутоантигеном инсулин в виде единой или отдельных готовых форм.

В одном варианте осуществления человек, имеющий гаплотип DR4-DQ8, но не DR3-DQ2 и у которого необязательно сперва появляются аутоантитела к инсулину, подвергают лечению по меньшей мере аутоантигеном инсулином.

В одном варианте осуществления человека, имеющего гаплотип DR4-DQ8, но не DR3-DQ2, подвергают лечению только квасцами.

В одном варианте осуществления человека, имеющего гаплогенотип HLA DR8/4-DQ4/8 и у которого необязательно сперва появляются аутоантитела к инсулину, подвергают лечению по меньшей мере аутоантигеном инсулином.

В одном варианте осуществления человека, имеющего генотип DQ2 и у которого сперва появляются антитела к GAD, подвергают лечению антигеном GAD.

В одном варианте осуществления человека, имеющего генотип HLA-DR4/4-DQ8/8, подвергают лечению антигеном инсулином.

В одном варианте осуществления человека, имеющего генотип HLA-DR8/4-DQ4/8, подвергают лечению антигеном инсулином.

В одном варианте осуществления человека, имеющего генотип HLA-DR3/3-DQ2/2, подвергают лечению антигеном GAD.

В одном варианте осуществления человека, имеющего генотип HLA-DR3/4-DQ2/8, подвергают лечению антигеном GAD.

В одном варианте осуществления введение антигена GAD проводят посредством одного из подкожного, внутрикожного или внутрилимфатического способа.

В одном варианте осуществления антиген GAD получают в виде готовой формы с квасцами.

В одном варианте осуществления введение аутоантигена инсулина проводят

пероральным, подъязычным, внутримышечным, внутрикожным или внутривенным способом.

В одном варианте осуществления антиген инсулин получают в виде готовой формы с квасцами или в виде физиологического раствора.

В одном варианте осуществления введение только квасцов проводят подкожным, внутривенным или внутривенным способом.

В одном аспекте изобретение относится к GAD для применения в качестве аутоантигена в способе согласно указанному выше.

В одном аспекте изобретение относится к инсулину для применения в качестве аутоантигена в способе согласно указанному выше.

В одном аспекте изобретение относится к применению GAD при получении фармацевтической композиции для применения в способе согласно указанному выше.

В одном аспекте изобретение относится к применению инсулина при получении фармацевтической композиции для применения в способе согласно указанному выше.

Определения

Все термины в рамках настоящего изобретения предполагают значение, придаваемое им рядовым специалистом в данной области, в контексте раскрытия. Чтобы избежать разного толкования, несколькими терминами дано конкретное определение ниже.

Термин «квасцы» относится к гидроксиду алюминия, который широко используют в качестве адъюванта в фармацевтических композициях для применения в иммунотерапии. «Только квасцы» относится к композиции, содержащей квасцы, но не антиген.

Термин «GAD» относится к белку декарбоксилаза глутаминовой кислоты и включает в себя изоформы GAD, такие как GAD38, GAD65 и GAD67, а также его фрагменты.

Термин «инсулин» при использовании для инсулина в качестве аутоантигена следует истолковывать, как включающий препроинсулин, проинсулин, а также его фрагменты.

Термин T1D включает все типы диабета, где присутствуют аутоантитела к бета-клеточным аутоантигенам, такие как Сахарный диабет 1 типа (T1DM), диабет 1,5 типа, LADA, LADY, SPIDDM, PIDM и другие.

Термины в единственной форме следует истолковывать, как включающие форму и единственного и множественного числа.

Все ссылки, приведенные в данном документе, явно и полностью включены посредством ссылки.

Подробное Описание

Этиология T1DM еще не выяснена. Однако в патогенезе отмечены аутоантитела против инсулина (IAA), GAD65 (GADA), IA-2 (IA-2A) или ZnT8 (ZnT8A).

В недавних исследованиях обнаружили, что существует две большие группы детей, у которых развиваются аутоантитела к островковым клеткам; одна, в которой в качестве

первого аутоантитела присутствуют IAA, и в эту группу часто включают детей маленького возраста с генотипами HLA, содержащими гаплотип DR4-DQ8, а другая группа часто несколько более старших детей, у которых сперва появляются GADA или tGADA, часто DR3-DQ2-гаплотипа 2, что побудило авторов настоящего изобретения протестировать эффективность GAD-квасцов по сравнению с плацебо в этих группах HLA (см. Пример 2).

Семейство генов HLA (человеческий лейкоцитарный антиген) обеспечивает группу белков, известных как комплекс HLA. комплекс HLA помогает иммунной системе отличать своих от чужих. Внутри комплекса HLA имеются три основные группы, MHC (главный комплекс гистосовместимости) I класса, MHC II класса и MHC III класса. Гены MHC II класса включают в себя гены HLA-D.

Было проведено дополнительное исследование TEDDY (Экологические детерминанты диабета у молодых), направленное на идентификацию генетических и экологических факторов, которое объясняет инициирование первого аутоантитела против островковых клеток.

В исследовании изучали развитие аутоиммунитета против островковых клеток и T1DM. В исследование включали детей - от новорожденных до детей в возрасте 15 лет с генетической предрасположенностью к T1DM.

Участники осуществляли клинические посещения каждые 3 месяца. В каждое посещение кровь анализировали в отношении GADA, IAA, IA-2A, ZnT8A, ДНК, иРНК, возбудителей инфекций, HbA1c, PBMС, эритроцитов, плазмы/сыворотки при хранении. Анализ также проводили на образцах мочи, мазках из носа, водопроводной воды, обрезках ногтей и кортизоле слюны. Образцы кала собирали раз в месяц в течение первых 48 месяцев, а затем ежеквартально.

В дополнение к упомянутому выше анализу проводили опросы, касающиеся диеты матерей во время беременности (FFQ отдельных продуктов), курения; негативных жизненных событий, родительской тревоги, депрессии, зарегистрированных инфекций, лекарственных средств, иммунизации, семейного анамнеза, ДНК родственников первого уровня (FDR), оценки физической активности. Также проводили повторный набор выбывших людей.

Цель состояла в исследовании пренатальных факторов, которые могут влиять на риск появления зависимых от HLA аутоантител. Недиабетические матери одноплодных детей (n=6,947) заполняли опросник 3-4,5 месяца после беременности. Более низкий вес при рождении определяли как ниже 25% веса при рождении детей TEDDY.

Относящиеся к матери факторы, такие как курение, BMI, употребление алкоголя во время 3-его триместра (>2 раз/месяц) и инфекции матери (инфекция нижних дыхательных путей, кожная инфекция или сыпь, инфекция половых органов). После поправки на страну, T1DM у FDR, генотипы HLA и пол ни один из этих относящихся к матери факторов не был связан с первым аутоантителом против островковых клеток.

Среди детей FDR только IAA в качестве первого аутоантитела встречались чаще,

чем только GADA в раннем возрасте, но не в более старшем возрасте.

По сравнению с детьми с генотипом HLA-DR3/4 дети с генотипом HLA-DR3/3 показали сниженный риск проявления только IAA в качестве первого аутоантитела против островковых клеток.

Среди детей с генотипом HLA-DR4/4 и HLA-DR4/8 был сниженный риск только GADA в качестве первого аутоантитела против островковых клеток.

Среди девочек был сниженный риск только IAA в качестве первого аутоантитела против островковых клеток, но не только GADA в качестве первого аутоантитела против островковых клеток.

Среди детей, рожденных с более низким весом при рождении, был сниженный риск только GADA в качестве первого аутоантитела против островковых клеток.

Появления только IAA было более распространено у мальчиков и связано с HLA-DR4/4-DQ8/8 и HLA-DR8/4-DQ4/8.

Появления только GADA не было связано с полом, но связано с HLA-DR3/3-DQ2/2 и HLA-DR3/4-DQ2/8, и менее распространено у детей с низким весом при рождении.

Можно заключить, что только GADA в качестве первого аутоантитела против островковых клеток возникают в первую очередь у людей, имеющих гаплотип HLA-DQ2. Относящиеся к матери факторы, влияющие на вес при рождении, могут влиять на появления GADA в качестве первого аутоантитела.

У людей с генотипами HLA-DR4/4-DQ8/8 и HLA-DR8/4-DQ4/8 обычно в первую очередь обнаруживают наличие IAA в качестве первого аутоантитела против островковых клеток.

У людей с генотипами HLA-DR3/3-DQ2/2 и HLA-DR3/4-DQ2/8 обычно в первую очередь обнаруживают наличие GADA в качестве первого аутоантитела против островковых клеток.

Неожиданно авторы настоящего изобретения смогли показать, что введение аутоантигена GAD T1DM пациентам с гаплотипом HLA, связанным с GADA в качестве первого аутоантитела, можно с успехом использовать в схемах лечения/профилактики T1DM. Таким образом, решение о подлежащем использованию антигене можно принять на основе генотипа пациента.

Кроме того, можно показать, что только квасцы могут задерживать снижение стимулированного С-пептида у пациентов, имеющих гаплотип DR4-DQ8, но не DR3-DQ2.

Согласно настоящему изобретению аутоантиген можно вводить путем внутрилимфатической инъекции, инъекции непосредственно в лимфатический узел, внутрикожной инъекции, подкожной инъекции, внутримышечной инъекции, внутрибрюшинной инъекции, внутривенной инъекции, подкожной инъекции, внутриносового, чрезслизистого или подъязычного применения; или перорально, включая введение в виде таблеток, пеллет, гранул, капсул, пастилок, водных или масляных растворов, суспензий, эмульсий, спреев или в виде восстанавливаемых жидкой средой сухих порошковых форм.

В одном варианте осуществления этого изобретения введение аутоантигена проводят непосредственно в лимфатические узлы или в лимфатическую систему, позволяя резидентным APC представлять антигенные пептиды иммунной системе. Если введение аутоантигенов проводят непосредственно в лимфатический узел или в лимфатическую систему, доза предпочтительно должна составлять между 1 и 15 мкг на аутоантиген, более предпочтительно между 2 и 10 мкг на аутоантиген или 2-5 мкг на аутоантиген. Предпочтительной является готовая форма в виде квасцов.

Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один аутоантиген вводят во внутриахвовую область, область лимфатического узла или внутрелимфатическим способом. В некоторых вариантах осуществления объем для внутриахвовой инъекции антигенов составляет между 0,05 и 0,2 мл, более предпочтительно между 0,05 и 0,15 мл.

Согласно некоторым вариантам осуществления, где по меньшей мере один антиген вводят в область лимфатического узла с помощью или внутрелимфатической инъекции, предпочтительная дозировка составляет между 1-15 мкг, более предпочтительно между 2-10, а наиболее предпочтительно между 2-5 мкг на инъекцию и используемый аутоантиген, причем такое введение происходит по меньшей мере 2 раза, более предпочтительно по меньшей мере 3 раза и наиболее предпочтительно по меньшей мере 4 раза, с интервалом по меньшей мере 14 дней, более предпочтительно с интервалом по меньшей мере 30 дней.

Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один антиген и по меньшей мере одно соединение, индуцирующее IL-10, вводят одновременно. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один антиген и по меньшей мере одно соединение, индуцирующее IL-10, вводят отдельно.

Способ может дополнительно включать в себя предварительное лечение человека для регулирования уровня витамин D в сыворотке, и такое предварительное лечение может включать в себя введение указанному больному витамина D и/или аналогов витамина D, и/или воздействие ультрафиолетового излучения спектра B, предпочтительно в течение 7-90 дней перед введением композиции, содержащей по меньшей мере один бета-клеточный аутоантиген, как описано в EP3151853.

Примеры

Примеры ниже нацелены на дополнительное пояснение изобретения. Примеры не следует истолковывать как ограничение объема изобретения, который определен в приложенной формуле изобретения.

Пример 1: II Фаза TrialNet

Wherrett DK et al. (Lancet, 2011 Jul 23;378(9788):319-27) сообщал по трем группам (A: 3 sc x 20 мкг GAD-квасцы (n=48); B: 2×20 мкг GAD-квасцы и 1 квасцов (n=49); и C: 3 x квасцы (n=48), рандомизированного исследования у больных с диагностированным T1D в течение 100 дней и в возрасте 3-45 лет, что в 1 год 2-h AUC C-пептида с поправкой на возраст, пол и значение C-пептида исходного уровня было 0,412 нмоль/л (0,349-0,478) в группе GAD-квасцы, B 0,382 нмоль/л (0,322-0,446) в группе GAD-квасцы плюс квасцы и C

0,413 нмоль/л (0,351-0,477) в группе квасцы, что соответствует потере среднего значения С-пептида за один год на 44%, 42% и 41% от среднего значения исходного уровня для GAD-квасцы x3, GAD-квасцы x2, и квасцы x3, соответственно. Авторы отмечают, что уровни С-пептида исходного уровня и через один год отражали результаты в контрольных группах трех других исследований TrialNet у больных, лечившихся в течение 3 месяцев после постановки диагноза, которые также демонстрируют, что только квасцы не влияют на потерю секреции инсулина за 12 месяцев.

Таким образом, скорректированное снижение за 12 месяцев составляет 3,7%, 3,5% и 3,42% в месяц. Нескорректированные значения в течение до 24 месяцев показаны в таблице ниже. В ней группы А, В и С показали снижение на 58,3%, 62,3%, 55,1% за два года или на 2,42%, 2,6%, 2,3% за месяц. Квасцы были незначительно лучше.

| Время | AI*3 | | GAD-AI*2 | | GAD-AI*3 | |
|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|------------------|
| | Среднее время* (мес.) | Средний С-пептид | Среднее время* (мес.) | Средний С-пептид | Среднее время* (мес.) | Средний С-пептид |
| Исходный уровень | -0,83 | 0,697 | -0,736 | 0,660 | -0,75 | 0,736 |
| 3 мес. | 2,87 | 0,637 | 2,88 | 0,561 | 2,90 | 0,683 |
| 6 мес. | 6,12 | 0,537 | 6,03 | 0,530 | 5,98 | 0,545 |
| 9 мес. | 9,07 | 0,477 | 9,07 | 0,431 | 9,00 | 0,521 |
| 12 мес. | 12,0 | 0,418 | 12,0 | 0,350 | 12,0 | 0,448 |
| 18 мес. | 18,0 | 0,365 | 18,1 | 0,284 | 18,0 | 0,334 |
| 24 мес. | 24,1 | 0,313 | 24,0 | 0,249 | 23,8 | 0,307 |

Таблица 1: Средний AUC С-пептид за 24 месяцев

Однако выдвигая гипотезу, что GAD в качестве иммуномодулирующего антигена является эффективной в группах HLA, в которых обычно сперва имеются антитела к GAD, и что семейство антигенов-инсулинов эффективно в гаплотипах, при которых часто сперва появляются антитела к инсулину, авторы настоящего изобретения сейчас вновь обратились к данным исследования, и неожиданно было обнаружено, что GAD-квасцы почти в два раза эффективнее, чем только квасцы (изменение/месяц 2,35% против 4,45%) в группе с гаплотипом DR3-DQ2, в которой обычно сперва имеются антитела к GAD. Кроме того, эффективность GAD-квасцы в группах, которые включают DR4-DQ8, в которых сперва обычно имеются IAA (хотя у DR3/DR4-DQ2/DQ8 сперва могут иметься либо GADA, либо IAA) имела преимущество только в 40%. И особо интересно, что только адьювант квасцы (плацебо) был более эффективным, чем активное лекарственное средство в группе с гаплотипом DR4-DQ8, в которую, как сообщается, входят больные, у которых часто сперва имеются IAA.

| Количество участ. & DQ | Группа | Ab | Изменение Стим. С-пепт. AUC за 1 год (%) | Изменение С-пепт. AUC в месяц (%) | Стим. AUC в |
|---------------------------|--|------|---|--|----------------|
| 7 с DQ2 | 3 инъекции 20 мкг GAD-квасцы | GADA | -22,03 | -1,84 | |
| 7 с DQ2 | 2 инъекции 20 мкг GAD-квасцы плюс одну только квасцы | GADA | -34,33 | -2,86 | |
| 14 с DQ2 | В среднем активные группы | GADA | -28,18 | -2,35 | |
| 4 с DQ2 | 3 инъекции только квасцы | GADA | -53,37 | -4,45 | |
| 19 с DQ8 | 3 инъекции 20 мкг GAD-квасцы | IAA | -42,84 | -3,57 | |
| 13 с DQ8 | 2 инъекции 20 мкг GAD-квасцы плюс одну только квасцы | IAA | -37,21 | -3,10 | |
| 32 с DQ8 | В среднем активные группы | IAA | -40,55 | -3,38 | |
| 16 с DQ8 | 3 инъекции только квасцы | IAA | -22,48 | -1,87 | |

Таблица 2: Изменение в стимулированном С-пептиде за 1 год в зависимости от гаплотипа.

Пример 2: DiaPrevIt

В рандомизированном двойном слепом исследовании с контролем плацебо у 50 здоровых детей с множеством аутоантител к островковым клеткам, но без инсулинозависимого сахарного диабета (DiaPREV-IT, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01122446), обнаружили, что профилактическое лечение GAD-квасцы не влияло на прогрессирование и начало клинического T1D.

Исследование проводили у детей в возрасте 4-17,9 лет (медианный возраст 5,2) с GADA и по меньшей мере одним дополнительным аутоантителом против островковых клеток. Включение в исследование завершили в 2012, а период наблюдения составлял 5 лет. Соответствующие критериям дети из исследований Diabetes Prediction in Skåne (DiPiS), The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) получали две подкожные инъекции по 20 мкг GAD-квасцы (n=25) или плацебо (n=25) с интервалом 30

дней. Среди критериев исключения была положительная реакция на HLA DQB1*06:02.

Аутоантитела против островковых клеток дают прогноз клинического начала T1D, и у ребенка с более чем одним аутоантителом против островковых клеток риск развития T1D в течение 10 лет составляет 70%. Размер выборки из 50 детей, рандомизированных 1:1 для лечения либо GAD-квасцы (активно) или только квасцы (плацебо), был основан на предположении, что у 50% не получавших лечение детей с более чем одним аутоантителом будет иметься клинический T1D в течение периода 5 лет. Однако неожиданно было обнаружено, что хотя у половины детей был нарушен метаболизм глюкозы исходного уровня, что указывает на очень высокий риск прогрессирования клинического заболевания, людей, у которых появляется клинический T1D во время 5-летнего периода наблюдения, было только 18 из 50 (36%), а не 50%, как ожидалось. На фоне сообщавшихся общих несущественных результатов было проведено исследование для оценки того, какие, если таковые имеются, подгруппы могли бы объяснить более низкую по сравнению с ожидаемой частоту появления выраженных случаев T1D.

Было обнаружено, что 12 из 18/50 детей, у которых T1D прогрессировал в течение 5-летнего периода наблюдения (170-1830 дней после первой инъекции исследуемого лекарственного средства) были девочки с более высоким уровнем прогрессирования чем у мальчиков ($p=0,012$). На прогрессирование T1D не влиял статус родственников первой степени родства ($p=0,925$), тогда как дети с нарушенным метаболизмом глюкозы исходного уровня, у которых определяли глюкозу в плазме через 120 мин после OGTT $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л, глюкозу в плазме $\geq 11,1$ ммоль/л через 30, 60 и/или 90 минут после OGTT и/или FPIR < 30 в IvGTT, имели более высокую скорость прогрессирования, чем дети с нормальной толерантностью к глюкозе ($p=0,013$).

Время до клинического диагноза не зависело от лечения в полной группе ($p=0,573$) или в стратифицированных группах с 2 или 3-6 аутоантителами ($p=0,957$ и $0,628$, соответственно). Кроме того, на время до диабета существенно не влияло лечение в группе нормального и нарушенного метаболизма глюкозы ($p=0,359$ и $p=0,376$, соответственно) или пол ($p=0,079$ мальчики, $p=0,400$ девочки, соответственно).

Недавние исследования показали, что существует две большие группы детей, у которых развиваются аутоантитела к островковым клеткам; одна, в которой присутствуют IAA в качестве первого аутоантитела, и в эту группу часто включают детей маленького возраста с генотипами HLA, включая гаплотип DR4-DQ8, и другая группа часто несколько более старших детей, у которых сперва появляются GADA или tGADA, часто DR3-DQ2-гаплотипа 2, что побудило авторов настоящего изобретения протестировать в этих группах HLA эффективность GAD-квасцов по сравнению с плацебо. В этом исследовании, включающем только людей с высоким риском клинического T1D, было представлено шесть разных генотипов HLA. Из них три группы HLA DQ 2/2; DQ 2/X; и DQ X/X включали слишком мало больных ($n=2, 2, 1$) для учета в каком-либо анализе. Три оставшиеся группы HLA включали DQ 2/8 ($n=25$), из которых 10 больные получали GAD-квасцы, а 15 получали плацебо; DQ 8/X ($n=11$) где шесть больных получали GAD-квасцы,

а 5 - плацебо; и DQ 8/8 (n=9), где пять человек получали GAD-квасцы, а 4 - плацебо.

Неожиданно, было обнаружено, что при 25 больных в группе DQ2/8 у двоих из 10 больных в группе GAD-квасцы (20%) T1D появился в течение периода пять лет по сравнению с восемью из 15 (53%) людьми, которые получали плацебо (таблица 3), что указывает, что GAD-квасцы эффективны для задержки T1D у людей с высоким риском с гаплотипом DQ2/8. Аналогичные результаты не видны ни в группе DQ 8/X, ни в группе DQ 8/8, где плацебо проявило себя лучше, чем у больных, лечившихся GAD-квасцами.

| 25 человек с положительным DQ2/DQ8 период времени (год) | # людей, у которых появился инсулинозависимый сахарный диабет в группе GAD-квасцы (n=10) | # людей, у которых появился инсулинозависимый сахарный диабет в группе плацебо (n=15) |
|---|--|---|
| 1 | 1 | 0 |
| 2 | 0 | 4 |
| 3 | 0 | 3 |
| 4 | 0 | 1 |
| 5 | 1 | 0 |
| 1-5 | 2 (20%) | 8 (53%) |

Таблица 3

Эксперимент 3: DiagNode-1

Как описано в Tavira et al. Journal of Diabetes Research, Volume 2018, Article ID 9391845), открытое исследование провели у 12 пациентов с T1D, где 4мкг GAD, полученных в виде готовой формы с квасцами, инъецировали непосредственно в паховый лимфоузел три раза с интервалом 30 дней между инъекциями. Согласно предмету этого изобретения было обнаружено, что лечение пациентов, имеющих гаплотип DR3-DQ2, привело к лучшему HbA1c- и стимулировало данные площади под кривой C-пептида, чем у пациентов без гаплотипа DR3-DQ2.

| Пациент ID-# | A1c исходного уровня (B) | A1c% B через 15 мес. | группа Риска | Гаплогенотип | Стимулированный C-пептид исходного уровня (AUC-B) | AUC% AUC B через 15 мес. |
|--------------|--------------------------|----------------------|--------------|------------------|---|--------------------------|
| 1 | 52 | 78,8 | Нейтральная | DR3-DQ2/DR11-DQ7 | 0,364 | 107,56 |
| 2 | 58 | 93,1 | Повыше | DR4/4- | 0,853 | 79,77 |

| | | | | | | |
|----|-----|-------|-----------------|----------------------|-------|--------|
| | | | нная | DQ8/8 | | |
| 3 | 66 | 78,8 | Повыше нная | DR4/10- DQ8/5,1 | 0,426 | 82,11 |
| 4 | 68 | 60,3 | Понижен ная | DR11/13- DQ7v/6,3 | 0,744 | 108,40 |
| 5 | 103 | 43,8 | Повыше нная | DR3/4- DQ2/7 | 0,415 | 85,84 |
| 6 | 78 | 56,4 | Повыше нная | DR3/10- DQ2/5,1 | 0,375 | 71,67 |
| 7 | 41 | 90,2 | Высокая | DR3/4- DQ2/8 | | |
| 8 | 37 | 124,3 | Нейтраль ная | DR4/10- DQ7/5,1 | 0,518 | 104,83 |
| 9 | 66 | 60,6 | Высокая | DR3/4- DQ2/8 | 0,518 | 76,57 |
| 10 | 54 | 94,4 | Повыше нная | DR4/4- DQ8/8 | 0,356 | 62,11 |
| 11 | 37 | 105,4 | Повыше нная | DR3/13- DQ2/6,4 | 0,853 | 61,73 |
| 12 | 50 | 98 | Повыше нная | DR4/10- DQ8/5,1 | 0,69 | 54,38 |

Таблица 4

| DR | Группа Pat ID | A1c% В через 15 мес. | AUC% AUCB через 15 мес. |
|--------------|----------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| DR3s-pat #11 | 1+5+6+7+9 | 65,964 | 85,41 |
| DR3s | 1+5+6+7+9+11 | 72,53 | 80,67 |
| DR4s | 2+3+8+10+12 | 97,73 | 76,63 |

Таблица 5

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или профилактики аутоиммунного заболевания у человека, включающий
 - определение гаплотипа HLA человека; и
 - воздействие на человека посредством схемы лечения на основе указанного гаплотипа.
2. Способ по п.1, включающий
 - определение гаплотипа HLA человека;
 - определение специфичности первоначально возникающих аутоантител, связанных с аутоиммунным заболеванием у человека; и
 - воздействие на человека посредством схемы лечения на основе указанного гаплотипа и специфичности указанных первоначально возникающих аутоантител.
3. Способ по п.1, в котором заболеванием является аутоиммунный диабет, такой как Сахарный диабет 1 типа.
4. Способ по любому из пп. 1-3, в котором человека, имеющего гаплотип HLA DR3-DQ2 и у которого необязательно сперва появляются GADA, подвергают лечению по меньшей мере аутоантигеном GAD.
5. Способ по любому из пп. 1-3, в котором человека, имеющего генотип HLA DR3/4-DQ2/8, подвергают лечению как аутоантигеном GAD, так и аутоантигеном инсулином в одном или отдельных составах.
6. Способ по любому из пп. 1-3, в котором человека, имеющего гаплотип DR4-DQ8, но не DR3-DQ2 и у которого необязательно сперва появляются аутоантитела к инсулину, подвергают лечению по меньшей мере аутоантигеном инсулином.
7. Способ по любому из пп. 1-3, в котором человека, имеющего гаплотип DR4-DQ8, но не DR3-DQ2, подвергают лечению только квасцами.
8. Способ по любому из пп. 1-3, в котором человека, имеющего гаплогенотип HLA DR8/4-DQ4/8 и у которого необязательно сперва появляются аутоантитела к инсулину, подвергают лечению по меньшей мере аутоантигеном инсулином.
9. Способ по любому из пп. 1-8, в котором введение антигена GAD проводят посредством одного из подкожного, внутрикожного или внутрилимфатического способа.
10. Способ по любому из пп. 1-9, в котором антиген GAD составляют с квасцами.
11. Способ по любому из пп. 1-8, в котором введение аутоантигена инсулина проводят пероральным, подъязычным, внутримышечным, внутрикожным или внутрилимфатическим способом.
12. Способы по пп. 1-9 или 11, в которых антиген инсулин составляют с квасцами или в солевом растворе.
13. Способ по любому из пп. 1-8, в котором введение только квасцов проводят подкожным, внутрикожным или внутрилимфатическим способом.
14. GAD для применения в качестве аутоантигена в способе по любому из пп. 1-13.
15. Инсулин для применения в качестве аутоантигена в способе по любому из пп. 1-13.