



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113039194 A

(43) 申请公布日 2021.06.25

(21) 申请号 201880098522.6	A61P 35/00 (2006.01)
(22) 申请日 2018.08.29	A61P 29/00 (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2021.04.08	A61P 1/04 (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/US2018/048632 2018.08.29	A61P 1/00 (2006.01)
(87) PCT国际申请的公布数据 W02020/046297 EN 2020.03.05	A61P 11/00 (2006.01)
(71) 申请人 激流生物科学有限公司 地址 美国加利福尼亚州	A61P 11/06 (2006.01)
(72) 发明人 杰西·杰尼斯 亨利·威尔弗雷德·洛佩兹 乔治·R·马丁 克莱顿·耶茨 查尔斯·加文	A61P 27/02 (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京弘权知识产权代理有限 公司 11363 代理人 郭放 王翠华	A61P 19/02 (2006.01)
(51) Int.Cl. C07K 7/06 (2006.01) A61K 38/08 (2019.01)	A61P 37/02 (2006.01)
	A61P 31/18 (2006.01)
	A61P 31/14 (2006.01)
	A61P 37/06 (2006.01)
	A61P 3/04 (2006.01)
	A61P 3/10 (2006.01)
	A61P 9/10 (2006.01)
	A61P 25/16 (2006.01)
	A61P 25/28 (2006.01)
	A61P 19/06 (2006.01)
	A61P 33/02 (2006.01)
	A61P 31/00 (2006.01)
	A61P 17/02 (2006.01)

权利要求书2页 说明书36页 附图2页

(54) 发明名称

具有免疫调节特性的肽

(57) 摘要

本发明提供了在体外和体内具有免疫调节活性的新型肽。所述肽可以包括由交替型亲水性和疏水性模块组成的特定条带性亲疏区域,所述条带性亲疏区域在生理条件下可以采取两亲性构象。本发明提供了可以与一种或更多种信号传导蛋白,特别是促炎性细胞因子、巨噬细胞抑制蛋白和组蛋白调控蛋白上的关键功能区特异性结合的肽。本发明包括在所述循环中足够稳定以便进行静脉内给药的肽。本发明还提供了包括标的肽的药物组合物。标的肽可用于巨噬细胞活性的调节方法中。在一些情况下,所述肽是CD206结合剂。本发明还提供了采用本发明的肽和组合物治疗受试者所患的慢性炎症相关病症的方法。

1. 一种免疫调节肽,其包含:
 - a) 选自序列号:(1-19)的肽序列;或
 - b) 相对于a)中定义的所述序列具有一个或两个氨基酸取代的序列,其中所述一个或两个氨基酸取代是根据表2所述的氨基酸的取代。
2. 根据权利要求1所述的免疫调节肽,其中b)中定义的所述一个或两个氨基酸取代由所述序列的高度保守性阳离子氨基酸取代组成。
3. 根据权利要求1所述的免疫调节肽,其包含选自以下各项的所述肽序列:RWKFGGFKWR (RP832C) (序列号:1)、FKWRGGRWKF (RP837C) (序列号:3)和FWKRGGRKWF (RP837A) (序列号:4)。
4. 根据权利要求3所述的免疫调节肽,其包含选自FWKRFV (RP837N) (序列号:5)和FVRKWR (RP837C¹) (序列号:16)的所述肽序列。
5. 根据权利要求1所述的免疫调节肽,其包含选自FA00FA00F0 (RP850) (序列号:19)、FWKRFVRKWR (RP837) (序列号:2)和FWKKFVKKWK (RP841) (序列号:7)的所述肽序列。
6. 根据权利要求1所述的免疫调节肽,其包含选自WWHHWWHHWH (序列号:13)、WWRHWHWR (序列号:14)和WWKHWWHKWK (序列号:15) (RP847-849)的肽序列。
7. 根据权利要求1所述的免疫调节肽,其包含所述肽序列GDRGIKGRGF (RP842) (序列号:8)。
8. 根据权利要求1所述的免疫调节肽,其包含所述肽序列LYKKI IKLL (RP846) (序列号:12)。
9. 根据权利要求1所述的免疫调节肽,其包含所述肽序列FYPDFFKKFF (RP844) (序列号:10)。
10. 根据权利要求1所述的免疫调节肽,其包含所述肽序列FFRKSKEKIG (RP853) (序列号:18)。
11. 根据权利要求1所述的免疫调节肽,其包含所述肽序列FFRHFATHLD (RP845) (序列号:11)。
12. 根据权利要求1所述的免疫调节肽,其包含所述肽序列EKLSAFRNFF (RP843) (序列号:9)。
13. 一种药物组合物,其包含权利要求1所述的免疫调节肽和药学上可接受的载体。
14. 一种长度为12个氨基酸残基或更少的肽,其包含选自以下各项的序列:RWKFGGFKWR (RP832C) (序列号:1)、FKWRGGRWKF (RP837C) (序列号:3)和FWKRGGRKWF (RP837A) (序列号:4)。
15. 根据权利要求14所述的肽,其包含所述序列:RWKFGGFKWR (RP832C) (序列号:1)。
16. 根据权利要求14所述的肽,其包含所述序列:FKWRGGRWKF (RP837C) (序列号:3)。
17. 根据权利要求14所述的肽,其包含所述序列:FWKRGGRKWF (RP837A) (序列号:4)。
18. 一种治疗受试者所患的慢性炎症相关病症的方法,所述方法包含:

向所述受试者施用有效量的根据权利要求1所述的肽,以治疗所述受试者所患的慢性炎症相关病症。
19. 根据权利要求18所述的方法,其中所述慢性炎症相关病症选自由以下各项组成的群组:硬皮病或多发性硬化症、肠易激综合征、溃疡性结肠炎、结肠炎、克罗恩病、特发性肺

纤维化、硬皮病、哮喘、角膜炎、关节炎、骨关节炎、类风湿性关节炎、自身免疫性疾病、猫或人免疫缺陷病毒 (FIV或HIV) 感染、癌症、年龄相关性炎症和/或干细胞功能障碍、移植物抗宿主病 (GVHD)、瘢痕瘤、肥胖症、糖尿病、糖尿病创面、其他慢性创面、动脉粥样硬化、帕金森病、阿尔茨海默病、黄斑变性、痛风、胃溃疡、胃炎、粘膜炎、弓形体病和慢性病毒或微生物感染。

20. 根据权利要求19所述的方法, 其中所述病症是癌症。

21. 根据权利要求20所述的方法, 其进一步包含向所述受试者施用有效量的化学治疗剂或免疫治疗剂。

22. 根据权利要求18所述的方法, 其中所述慢性炎症相关病症是纤维化。

23. 根据权利要求18所述的方法, 其中所述慢性炎症相关病症是硬皮病。

具有免疫调节特性的肽

[0001] 介绍

[0002] 急性炎症是组织对有害刺激做出的初始反应。它涉及到一个较为复杂、高度受控的过程,这一过程在损伤组织中存在的细胞(包括巨噬细胞、树突状细胞、组织细胞、枯氏细胞和肥大细胞)感知到损伤相关分子并激活时开始执行。激活后,这些细胞释放出炎症介质,例如血管扩张剂。血管扩张剂使得损伤部位附近的血流量和血管通透性增加。这反过来使得由血液进入损伤组织中的血浆和白细胞(包括嗜中性粒细胞和巨噬细胞)的运动增加。由于炎症介质通常会迅速降解,因此急性炎症需要持续刺激来维持。因此,只要消除有害刺激,便可使急性炎症消退。

[0003] 依据具体作用物和暴露于其的动物的基因组成,多种作用物(包括但不限于细菌、病毒、物理性损伤、化学性损伤、癌症、化疗和放疗)均可引发长期、过度炎症。此类炎症(被称为慢性炎症)被视为是许多广泛流行的衰竭性疾病的促成因素,这些疾病包括心脏病、癌症、呼吸系统疾病、卒中、神经系统疾病(例如阿尔茨海默病)、糖尿病和肾病。慢性炎症会导致正常组织遭到破坏,取而代之的是出现富含胶原蛋白的结缔组织。与正常组织相比,富含胶原蛋白的结缔组织(也被称为瘢痕组织)的组织功能有所减弱。瘢痕组织的长期、持续形成会引起纤维化。纤维化是影响肺、皮肤、肝脏、心脏和骨髓的疾病的常见症状,并且是诸如特发性肺纤维化、硬皮病、瘢痕瘤、肝硬化、心肌纤维化、糖尿病肾病、骨髓增生异常综合征等疾病及其他病症的关键因素。

[0004] 有关慢性炎症和纤维化的研究表明,无论活化剂和受影响组织如何,共用网络中的信号传导蛋白往往共同发挥作用,以确立促炎状态。这种信号传导蛋白网络包括许多不同的细胞因子、细胞因子受体、转录因子和微小RNA,包括TGF β 、TGF β RII和miRNA19b。因此,能够减轻炎症且无有害副作用的治疗剂备受关注。

发明内容

[0005] 本发明提供了在体外和体内具有免疫调节活性的新型肽。所述肽可以包括由交替型亲水性和疏水性模块组成的特定条带性亲疏区域,所述条带性亲疏区域在生理条件下可以采取两亲性构象。所述肽可以与一种或更多种信号传导蛋白,特别是促炎性细胞因子、巨噬细胞抑制蛋白和/或组蛋白调控蛋白上的关键功能区特异性结合的肽。本发明包括施用于受试者后在所述体内循环中足够稳定的肽。本发明还提供了包括标的肽的药物组合物。

[0006] 标的肽可用于巨噬细胞活性的调节方法中。在一些情况下,所述肽是CD206结合剂。本发明还提供了采用本发明的肽和组合物治疗受试者所患的慢性炎症相关病症的方法。

[0007] 本发明的组合物和方法的这些特征和优点以及其他特征和优点将在下文的描述及所附的权利要求书中阐明或变得更加清晰明了。例如,可以通过采用本文所述的式和序列来鉴定合适的免疫调节多肽。此外,所描述的组合物和方法的特征和优点可以通过实施所述方法来了解,或者会通过所述描述而变得显而易见。

附图说明

[0008] 图1展示了小鼠肺纤维化模型中博莱霉素诱发的肺纤维化减轻的结果图。纤维化测量结果是三色染色后的Ashcroft评分。胶原蛋白评分是羟脯氨酸染色后的定量测量结果。更多详细信息请参阅下文的实验部分。

[0009] 图2表明,示例性目的肽与PD-1检查点抑制剂协同作用,以缩减小鼠肿瘤抑制模型中的肿瘤体积。更多详细信息请参阅下文的实验部分。

[0010] 图3表明,示例性肽RP832C和RP837使得来自人类硬皮病患者的样品中的巨噬细胞的生存能力降低。在与各种浓度的肽一同孵育96小时后,对巨噬细胞样品进行评估。

[0011] 图4A-4B展示了示例性肽RP832C和RP837对来自具有高精氨酸酶:IFN γ 比值的硬皮病患者的巨噬细胞样品(图4B)与来自具有低精氨酸酶:IFN γ 比值的健康对照者的样品(图4A)的选择性效应。

[0012] 实施方式

[0013] 以下描述提供了具体细节,以便提供对本发明的全面理解。也就是说,为了避免使所描述的免疫调节肽及治疗受试者的相关方法的方面模糊不清,未示出或详细描述众所周知的结构、材料、过程、技术和操作。另外,本领域技术人员应当理解,可以在不采用这些具体细节的情况下实施和使用所描述的免疫调节肽及治疗受试者的相关方法。实际上,所描述的免疫调节肽和方法可以通过修饰所示的肽、组合物、试剂盒和方法应用于实践中,并且可以与常规使用的其他方法、治疗方案、装置和技术结合使用。

[0014] 免疫调节多肽

[0015] 如上所述,本发明提供了免疫调节肽,特别是具有免疫抑制特性的肽;以及将此类免疫调节肽施用于受试者的方法,特别是患有与持续或慢性炎症相关的医学病症或可能发生此类医学病症的受试者。术语“免疫-调节”和“免疫调节”在本文中可互换使用。在一些情况下,本文所述的免疫调节肽可被称为抗炎肽,反之亦然。在某些情况下,所述免疫调节肽(例如,如本文所述)是抗炎肽,例如,所述肽具有至少一种抗炎特性。

[0016] 可应用于本发明的肽或适于与本发明的肽结合使用的目的免疫调节多肽的某些方面如Jaynes等人在W02016/061133中所述,所述出版物中的内容以引用方式全文并入本文。

[0017] 术语“肽”和“多肽”在本文中同义使用,是指由氨基酸残基构成的聚合物。本文中使用的术语“氨基酸残基”是指任何天然存在的氨基酸、非天然存在的氨基酸或氨基酸模拟物(例如类肽单体)。氨基酸残基可以是L-或D-形式。

[0018] 本发明包括具有条带性亲疏区域的免疫调节肽,所述免疫调节肽包含所述多肽长度的至少25%以及至少一种免疫调节特性。术语“条带性亲疏区域”是指由交替型疏水性和亲水性模块组成的肽序列所构成的区域或部分。“疏水性模块”是由一至五(例如,1至3或1至2)个疏水性氨基酸残基(例如,1、2、3、4或5个疏水性氨基酸残基)组成的肽序列。“亲水性模块”是由一至五(例如,1至3或1至2)个亲水性氨基酸残基(例如,1、2、3、4或5个亲水性氨基酸残基)组成的肽序列。

[0019] 因此,条带性亲疏区域可由式 $(X_{1-5}J_{1-5})_n$ 或 $(J_{1-5}X_{1-5})_n$ 表示,其中每个X均表示亲水性氨基酸残基,每个J均表示疏水性氨基酸残基,并且每个n是介于1至10之间的整数,例如2至10、2至8、3至8、4至8或5至10。本发明的方面包括具有条带性亲疏区域的免疫调节肽,所

述条带性亲疏区域具有特定程度的阳离子电荷。本发明的免疫调节肽可以包括具有阳离子表面的条带性亲疏区域。在某些实施例中,所述条带性亲疏区域具有阳离子电荷(即,电荷 >0 ,例如,+1、+2、+3、+4、+5、+6或更大)。在某些实施例中,所述免疫调节肽包括尾部区域(例如,疏水性尾部序列)。在某些实施例中,免疫调节肽包括两个或更多个条带性亲疏区域。在此类实施例中,所述肽的两个两亲性区域呈二聚体形式,其中所述两个两亲性区域可具有相同或不同的氨基酸序列(即,为同二聚体或异二聚体)。在某些实施例中,所述两个(或更多个)条带性亲疏区域通过连接子或连接区域连接。根据需要,所述连接子可以是连续(或线状)氨基酸序列或非氨基酸部分。

[0020] 疏水性氨基酸残基的特征在于诸如在使用肽的环境中(例如,生理条件下)主要具有非极性化学或物理性质的侧链基团。此类疏水性氨基酸残基可以是天然存在的,也可以是非天然存在的。疏水性氨基酸残基可以是天然存在的氨基酸的模拟物,所述氨基酸的特征在于主要具有非极性化学或物理性质的侧链基团。相反,亲水性氨基酸残基的特征在于诸如在使用肽的环境中(例如,生理条件下)主要表现为极性(例如,带电荷或中性亲水性)的侧链基团。此类亲水性氨基酸残基可以是天然存在的,也可以是非天然存在的。亲水性氨基酸残基可以是天然存在的氨基酸的模拟物,所述氨基酸的特征在于主要表现为亲水性(例如,带电荷或中性极性)的侧链基团。亲水性和疏水性氨基酸残基的示例如下表1所示。合适的非天然存在的氨基酸残基和氨基酸模拟物是本领域所熟知的。请参阅,例如,Liang等人,(2013),“适用于拟肽的天然和非天然氨基酸的表征指标,”PLoS ONE 8(7):e67844。

[0021] 虽然大部分氨基酸残基可以被视为是疏水性或亲水性的,但是根据其背景,少数氨基酸残基可以表现为是疏水性或亲水性的。例如,由于其相对较弱的非极性特征,甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸和/或半胱氨酸有时可以充当亲水性氨基酸残基。相反,由于其较大的稍具疏水性的侧链,组氨酸和精氨酸有时可以充当疏水性氨基酸残基。

[0022] 表1:疏水性和亲水性氨基酸残基

亲水性残基(X)	疏水性残基(J)
精氨酸	色氨酸
组氨酸	苯丙氨酸
赖氨酸	酪氨酸
天冬氨酸	异亮氨酸
谷氨酸	亮氨酸
天冬酰胺	缬氨酸
谷氨酰胺	蛋氨酸
吡咯赖氨酸	半胱氨酸
鸟氨酸	苏氨酸
	丝氨酸
	丙氨酸
	脯氨酸
	甘氨酸
	硒代半胱氨酸
	N-甲酰蛋氨酸

	正亮氨酸
	正缬氨酸

[0024] 本文中使用的术语“抗炎特性”是指可以在计算机中、在体外和/或体内评价的多肽的任何特性,所述特性减少或抑制或者预计减少或抑制由蛋白靶标介导的促炎信号和/或减少或抑制受试者中的炎症。本文中使用的术语“免疫调节特性”是指可以在计算机中、在体外和/或体内评价的多肽的任何特性,所述特性调节或者预计调节一种或更多种参与自身免疫和/或对致病原产生免疫反应的细胞因子的表达或分泌,或者调节细胞因子信号传导通路的一种或更多种组成部分。

[0025] 选定的目的免疫调节肽

[0026] 本文所述的示例性免疫调节肽序列仅仅是示例,并非本文提供的唯一免疫调节多肽。实际上,所揭示的肽的所述序列的片段和变体也在本发明的范围内。

[0027] 本发明提供了满足下述一个或更多个结构式的要求的免疫调节多肽,有时称为“RP肽”。本发明还提供了与本文所揭示的示例性RP肽中的任一种或其变体或其片段具有最低程度的同源性的免疫调节多肽。因此,本发明的肽或多肽是满足下述式中其中一种或者与本文所揭示的示例性RP肽中的任一种具有最低程度的同源性的免疫调节肽。

[0028] 本发明的“片段”包括本文所揭示的肽的至少4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23个连续氨基酸残基(或者至多比标的肽中的氨基酸残基数目少一个),并且保留标的肽的至少一种免疫调节特性。因此,本发明的片段包括相对于本文所揭示的亲本免疫调节肽在所述N-末端和/或所述C-末端缺失一个、两个、三个、四个或更多个氨基酸的肽。

[0029] 本发明的“变体”是基本上类似于本文所揭示的多肽并且保留标的多肽的至少一种免疫调节特性的多肽。变体可以包括本文所揭示的标的多肽的所述N-末端或所述C-末端处的一个或更多个氨基酸残基的缺失(即,截短);在本文所揭示的标的多肽的一个或更多个内部位点处的一个或更多个氨基酸残基的缺失和/或添加;和/或在本文所揭示的标的多肽的一个或更多个位置处的一个或更多个氨基酸残基(例如,一个、两个、三个或甚至更多)的取代。对于长度为12个氨基酸残基或更短的标的多肽,变体多肽可以包括三个或更少的(例如,三个、两个、一个或无)在所述N-末端和/或所述C-末端处缺失的氨基酸残基,无论其是否位于内部。

[0030] 因此,本发明进一步提供与本文所揭示的表(例如,表3)中所揭示的免疫调节多肽中的任一种的相同程度至少为50%(例如,序列同一性至少为50%)(例如,至少为60%、70%、80%、85%、90%、95%或更大)并且仍保留至少一种免疫调节特性的免疫调节多肽。序列同一性基于两个长度相同或相似的肽序列或其片段的比较确定。

[0031] 因此,在某些实施例中,本发明提供了包括与与本文所揭示的多肽中的任一种存在1至10个氨基酸差异(例如,10个或更少、9个或更少、8个或更少、7个或更少、6个或更少、5个或更少、4个或更少、3个或更少、2个或更少或1个氨基酸差异)的氨基酸序列并且仍保留至少一种免疫调节特性的多肽。本文中使用的“氨基酸差异”包括:氨基酸取代、氨基酸插入、末端氨基酸添加、氨基酸缺失、末端氨基酸截短或其任何组合。同源性免疫调节多肽的条带性亲疏区域与表3所示的免疫调节多肽中任一种的条带性亲疏区域之间的差异可以包括本文所探讨的氨基酸残基的缺失、添加和/或取代。被取代的氨基酸残基可以与被置换的

氨基酸残基不相关(例如,在疏水性/亲水性、大小、电荷、极性等方面不相关),或者所述被取代的氨基酸残基可以构成类似的、保守的或高度保守的氨基酸取代。本文中使用的“类似的”、“保守的”和“高度保守的”氨基酸取代的定义如下表2所示。确定氨基酸残基取代是类似的、保守的还是高度保守的完全基于所述氨基酸残基的侧链而非所述肽骨架,所述侧链可以经修饰以增加肽稳定性,具体如下文所示。

[0032] 表2:氨基酸取代的分类

标的多肽中的氨基酸	类似的氨基酸取代	保守的氨基酸取代	高度保守的氨基酸取代
甘氨酸 (G)	A,S,N	A	不适用
丙氨酸 (A)	S,G,T,V,C,P,Q	S,G,T	S
丝氨酸 (S)	T,A,N,G,Q	T,A,N	T,A
苏氨酸 (T)	S,A,V,N,M	S,A,V,N	S
半胱氨酸 (C)	A,S,T,V,I	A	不适用
脯氨酸 (P)	A,S,T,K	A	不适用
蛋氨酸 (M)	L,I,V,F	L,I,V	L,I
缬氨酸 (V)	I,L,M,T,A	I,L,M	I
亮氨酸 (L)	M,I,V,F,T,A	M,I,V,F	M,I
[0033] 异亮氨酸 (I)	V,L,M,F,T,C	V,L,M,F	V,L,M
苯丙氨酸 (F)	W,Y,L,M,I,V	W,L	不适用
酪氨酸 (Y)	F,W,H,L,I	F,W	F
色氨酸 (W)	F,L,V	F	不适用
天冬酰胺 (N)	Q	Q	Q
谷氨酰胺 (Q)	N	N	N
天冬氨酸 (D)	E	E	E
谷氨酸 (E)	D	D	D
组氨酸 (H)	R,K	R,K	R,K
赖氨酸 (K)	R,H,O	R,H,O	R,O
精氨酸 (R)	K,H,O	K,H,O	K,O
鸟氨酸 (O)	R, H, K	R, H, K	K, R

[0034] 下面更为详细地描述了用于标的药物组合物和方法中的特定目的免疫调节肽及其片段和变体。在某些情况下,标的免疫调节肽具有巨噬细胞调节活性。

[0035] 多肽的“长度”是端对端连接的构成所述多肽的氨基酸残基的数目,排除任何非肽连接子和/或所述多肽可含有的修饰。在一些实施例中,所述肽的长度为5至30个氨基酸残基(例如,5至25、10至20或5至18、5至12或5至10、或6至30、6至25、6至20、6至18、6至12、6至10或7至12或7至10个氨基酸残基),并且所述肽包含由交替型亲水性和疏水性模块组成的条带性亲疏区域,所述条带性亲疏区域在生理条件下采取两亲性构象(例如,如本文所述)。在一些实施例中,所述肽的长度为5至12个氨基酸残基(例如,6、7、8、9或10个氨基酸残基),并且所述肽包含由交替型亲水性和疏水性模块组成的条带性亲疏区域,所述条带性亲疏区域在生理条件下采取两亲性构象。在某些情况下,所述肽的条带性亲疏区域的长度为5至18个氨基酸残基(例如,长度为6至18、6至14、6至12、7至12或5、6、7、8、9、10、11或12个氨基酸),其中所述肽任选地被进一步修饰(例如,如本文所述)。所述条带性亲疏区域可以包含:

2个或更多个(例如,3个或更多个或4个或更多个)疏水性模块;以及一个或更多个(例如,2个或更多个、3个或更多个或4个或更多个)亲水性模块(例如,每个均包含至少一个阳离子残基)。在一些实施例中,标的免疫调节肽(例如,如本文所述)是CD206结合肽。在一些情况下,所述肽的所述条带性亲疏区域的长度为6至12个氨基酸残基,例如7至12个。在一些情况下,所述肽的所述条带性亲疏区域的长度为6至10个氨基酸残基。

[0036] 所述疏水性模块可以由任何适宜的残基组成。在某些情况下,所述疏水性模块包括选自苯丙氨酸、色氨酸、丙氨酸、缬氨酸和甘氨酸的氨基酸残基。所述条带性亲疏区域可以共计包括1个、2个或更多个阳离子氨基酸残基,例如3个或更多、4个或更多、5个或更多、6个或更多,甚至更多。所述免疫调节肽可以包含2个、3个或更多个由任何适宜的残基组成的亲水性模块。在一些情况下,所述亲水性模块包括选自赖氨酸、精氨酸、组氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、天冬酰胺和谷氨酰胺的氨基酸残基。

[0037] 在本文所述的式中, $J(N)$ 用于指代特定疏水性模块,其中 N 表示在所述线状式中的位置。类似地, $X(N)$ 用于指代特定亲水性模块,其中 N 表示在所述线状式中的位置。

[0038] 在本文所述的式中, $J_{(nx)}$ 用于指代特定疏水性氨基酸残基,其中 n 表示所述残基所位于的模块, x 表示其在所述模块中的位置。类似地, $X_{(nx)}$ 用于指代特定亲水性氨基酸残基,其中 n 表示所述残基所位于的模块, x 表示其在所述模块中的位置。

[0039] 在所述免疫调节肽的某些情况下,所述条带性亲疏区域包含具有下式的疏水性和亲水性模块:

[0040] $[J1]-[X1]-[J2]$ (式1)。

[0041] 在所述免疫调节肽的一些实施例中,所述条带性亲疏区域包含亲水性和疏水性模块的以下式:

[0042] $[J1]-[X1]-[J2]-[X2]$ (式2)

[0043] 在所述免疫调节肽的一些实施例中,所述条带性亲疏区域包含亲水性和疏水性模块的以下式:

[0044] $[X1]-[J1]-[X2]-[J2]$ (式3)。

[0045] 在所述免疫调节肽的一些实施例中,所述条带性亲疏区域包含疏水性和亲水性模块的以下式:

[0046] $[J1]-[X1]-[J2]-[X2]-[J3]$ (式4)。

[0047] 在某些实施例中,所述条带性亲疏区域包含三个或更多个亲水性模块以及三个或更多个疏水性模块,并且包含下式中的其中一种:

[0048] $[J1]-[X1]-[J2]-[X2]-[J3]-[X3]$ (式5)

[0049] $[J1]-[X1]-[J2]-[X2]-[J3]-[X3]-[J4]$ (式6)。

[0050] 在某些实施例中,所述条带性亲疏区域包含三个或更多个亲水性模块以及三个或更多个疏水性模块,并且包含下式中的其中一种:

[0051] $[X1]-[J1]-[X2]-[J2]-[X3]-[J3]$ (式7)。

[0052] 在式1的一些情况下,所述条带性亲疏区域具有由下式中的其中一种所定义的序列:

[0053] $[J_{1a}J_{1b}]-[X_{1a}X_{1b}]-[J_{2a}J_{2b}]$ (式1A); 以及

[0054] $[J_{2b}J_{2a}]-[X_{1b}X_{1a}]-[J_{1b}J_{1a}]$ (式1B);

[0055] 其中:

[0056] J_{1a} 、 J_{1b} 、 J_{2a} 和 J_{2b} 各自独立地选自疏水性氨基酸残基 (例如, 苯丙氨酸、色氨酸和缬氨酸); 以及

[0057] X_{1a} 和 X_{1b} 各自独立地选自亲水性氨基酸残基 (例如, 赖氨酸或精氨酸)。

[0058] 在式1A的一些情况下, 所述肽包括序列FWKRFV (RP837N) (序列号:5) 或其片段或变体 (例如, 包括一个取代的变体)。

[0059] 在式2的一些实施例中, 所述条带性亲疏区域具有由下式所定义的序列:

[0060] $[J_{1a}J_{1b}] - [X_{1a}X_{1b}] - [J_{2a}] - [X_{2a}]$ (式2A);

[0061] 其中:

[0062] J_{1a} 、 J_{1b} 和 J_{2a} 各自独立地选自疏水性氨基酸残基 (例如, 苯丙氨酸、色氨酸或缬氨酸); 以及

[0063] X_{1a} 、 X_{1b} 和 X_{2a} 各自独立地选自亲水性氨基酸残基 (例如, 赖氨酸或精氨酸)。

[0064] 在式2A的一些情况下, 所述肽包括序列FVRKWR (RP837C¹) (序列号:6) 或其片段或变体 (例如, 包括一个取代的变体)。

[0065] 在式3的一些实施例中, 所述条带性亲疏区域具有由下式所定义的序列:

[0066] $[X_{1a}X_{1b}] - [J_{1a}J_{1b}J_{1c}J_{1d}] - [X_{2a}X_{2b}] - [J_{2a}J_{2b}]$ (式3A);

[0067] 其中:

[0068] J_{1a} 、 J_{1b} 、 J_{1c} 、 J_{1d} 、 J_{2a} 和 J_{2b} 各自独立地选自疏水性氨基酸残基 (例如, 亮氨酸、丝氨酸、丙氨酸或苯丙氨酸); 以及

[0069] X_{1a} 、 X_{1b} 、 X_{2a} 和 X_{2b} 各自独立地选自亲水性氨基酸残基 (例如, 谷氨酸、天冬氨酸、赖氨酸、天冬酰胺或精氨酸)。

[0070] 在式3A的一些实施例中, 所述条带性亲疏区域具有由下式所定义的序列:

[0071] $EX_{1b}LSAFX_{2a}NJ_{2a}J_{2b}$ (序列号:25);

[0072] 其中:

[0073] J_{2a} 和 J_{2b} 各自独立地选自丙氨酸和苯丙氨酸; 以及

[0074] X_{1b} 和 X_{2a} 各自独立地选自赖氨酸和精氨酸。

[0075] 在式3A的一些情况下, 所述肽包括序列EKLSAFRNFF (RP843) (序列号:9) 或其片段或变体 (例如, 包括一个或两个取代的变体)。

[0076] 在式4的某些情况下, 所述条带性亲疏区域具有由下式中的其中一种所定义的序列:

[0077] $[J_{1a}J_{1b}] - [X_{1a}X_{1b}] - [J_{2a}J_{2b}] - [X_{2a}X_{2b}] - [J_{3a}J_{3b}]$ (式4A); 以及

[0078] $[J_{3a}J_{3b}] - [X_{2a}X_{2b}] - [J_{2b}J_{2a}] - [X_{1b}X_{1a}] - [J_{1b}J_{1a}]$ (式4B);

[0079] 其中:

[0080] J_{1a} 、 J_{1b} 、 J_{2a} 、 J_{2b} 、 J_{3a} 和 J_{3b} 各自独立地选自疏水性氨基酸残基 (例如, 苯丙氨酸、酪氨酸、异亮氨酸或亮氨酸); 以及

[0081] X_{1a} 、 X_{1b} 、 X_{2a} 和 X_{2b} 各自独立地选自亲水性氨基酸残基 (例如, 赖氨酸或精氨酸)。在式4A-4B的一些实施例中, 所述条带性亲疏区域具有由下式所定义的序列:

[0082] $LJ_{1b}KKI IKKJ_{3a}L$ (序列号:26)

[0083] 其中 J_{1b} 和 J_{3a} 独立地为苯丙氨酸、酪氨酸或亮氨酸 (例如, 酪氨酸或亮氨酸)。

[0084] 在式4A-4B的一些情况下,所述肽包括序列LYKKIICKLL (RP846) (序列号:12) 或其片段或变体(例如,包括一个或两个取代的变体)。

[0085] 在式4的一些实施例中,所述条带性亲疏区域具有由下式中的其中一种所定义的序列:

[0086] $[J_{1a}J_{1b}J_{1c}] - [X_{1a}] - [J_{2a}J_{2b}] - [X_{2a}X_{2b}] - [J_{3a}J_{3b}]$ (式4C);

[0087] 其中:

[0088] J_{1a} 、 J_{1b} 、 J_{1c} 、 J_{2a} 、 J_{2b} 、 J_{3a} 和 J_{3b} 各自独立地选自疏水性氨基酸残基(例如,苯丙氨酸、酪氨酸或脯氨酸);以及

[0089] X_{1a} 、 X_{2a} 和 X_{2b} 各自独立地选自亲水性氨基酸残基(例如,天冬氨酸、赖氨酸或精氨酸)。

[0090] 在式4C的一些实施例中,所述条带性亲疏区域具有由下式所定义的序列:

[0091] FYPD $J_{2a}J_{2b}X_{2a}X_{2b}J_{3a}J_{3b}$ (序列号:27)

[0092] 其中 J_{2a} 、 J_{2b} 、 J_{3a} 和 J_{3b} 各自独立地为苯丙氨酸或酪氨酸(例如,苯丙氨酸)

[0093] X_{2a} 和 X_{2b} 各自独立地为赖氨酸或精氨酸

[0094] 在式4C的一些情况下,所述肽包括序列FYPDFFKKFF (RP844) (序列号:10) 或其片段或变体(例如,包括一个或两个取代的变体)。

[0095] 在式4的一些实施例中,所述条带性亲疏区域具有由下式中的其中一种所定义的序列:

[0096] $[J_{1a}J_{1b}] - [X_{1a}X_{1b}] - [J_{2a}] - [X_{2a}X_{2b}X_{2c}] - [J_{3a}J_{3b}]$ (式4D);

[0097] 其中:

[0098] J_{1a} 、 J_{1b} 、 J_{2a} 、 J_{3a} 和 J_{3b} 各自独立地选自疏水性氨基酸残基(例如,苯丙氨酸、丝氨酸、甘氨酸或异亮氨酸);以及

[0099] X_{1a} 、 X_{1b} 、 X_{2a} 、 X_{2b} 和 X_{2c} 各自独立地选自亲水性氨基酸残基(例如,谷氨酸、天冬氨酸、赖氨酸或精氨酸)。

[0100] 在式4D的一些实施例中,所述条带性亲疏区域具有由下式所定义的序列:

[0101] $J_{1a}J_{1b}X_{1a}X_{1b}$ SKEKIG (序列号:28)

[0102] 其中:

[0103] J_{1a} 和 J_{1b} 各自独立地为苯丙氨酸或酪氨酸(例如,苯丙氨酸);以及

[0104] X_{1a} 和 X_{1b} 各自独立地为赖氨酸或精氨酸。

[0105] 在式4D的一些情况下,所述肽包括序列FFRKSKEKIG (RP853) (序列号:18) 或其片段或变体(例如,包括一个或两个取代的变体)。

[0106] 在某些情况下,所述条带性亲疏区域具有由下式所定义的序列:

[0107] $[J_{1a}J_{1b}] - [X_{1a}X_{1b}] - [J_{2a}J_{2b}] - [X_{2a}X_{2b}] - [J_{3a}]$ (式4E)

[0108] 其中:

[0109] J_{1a} 、 J_{1b} 、 J_{2a} 、 J_{2b} 和 J_{3a} 各自独立地选自苯丙氨酸、丙氨酸和异亮氨酸;以及 X_{1a} 、 X_{1b} 、 X_{2a} 、 X_{2b} 和 X_{2c} 各自独立地选自鸟氨酸、赖氨酸和精氨酸。

[0110] 在某些情况下,所述条带性亲疏区域具有由下式所定义的序列:

[0111] $[J_{1a}J_{1b}] - [X_{1a}X_{1b}] - [J_{2a}J_{2b}] - [X_{2a}X_{2b}] - [J_{3a}] - [X_{3a}]$ (式5A)

[0112] 其中:

- [0113] J_{1a} 、 J_{1b} 、 J_{2a} 、 J_{2b} 和 J_{3a} 各自独立地选自苯丙氨酸、色氨酸、丙氨酸和缬氨酸；
- [0114] 以及
- [0115] X_{1a} 、 X_{1b} 、 X_{2a} 、 X_{2b} 和 X_{3a} 各自独立地选自鸟氨酸、赖氨酸和精氨酸。
- [0116] 在式5A的一些实施例中，所述条带性亲疏区域具有由下式所定义的序列：
- [0117] $J_{1a}J_{1b}00J_{2a}J_{2b}00J_{3a}0$ (序列号:29)
- [0118] 其中 J_{1a} 、 J_{1b} 、 J_{2a} 、 J_{2b} 和 J_{3a} 各自独立地选自苯丙氨酸和丙氨酸(例如，每个 J_1 、 J_2 和 J_3 模块均包括苯丙氨酸和丙氨酸)。
- [0119] 在式5A的一些实施例中，所述条带性亲疏区域具有由下式所定义的序列：
- [0120] $FAX_{1a}X_{1b}FAX_{2a}X_{2b}J_{3a}FX_{3a}$ (序列号:30)
- [0121] 其中 X_{1a} 、 X_{1b} 、 X_{2a} 、 X_{2b} 和 X_{3a} 各自独立地选自鸟氨酸、赖氨酸和精氨酸。
- [0122] 在式5A的一些情况下，所述肽包括序列FA00FA00F0 (RP850) (序列号:19)或其片段或变体(例如，包括一个或两个取代的变体)。
- [0123] 在式5A的一些实施例中，所述条带性亲疏区域具有由下式所定义的序列：
- [0124] $FWKX_{1b}FVX_{2a}KWX_{3a}$ (序列号:31)
- [0125] 其中 X_{1b} 、 X_{2a} 和 X_{3a} 各自独立地为赖氨酸或精氨酸。
- [0126] 在式5A的一些情况下，所述肽包括序列FWKRFVRKWR (RP837) (序列号:4)或FWKKFVKKWK (RP841) (序列号:7)或其片段或变体(例如，包括一个或两个取代的变体)。
- [0127] 在一些情况下，式5A所示的免疫调节肽并非FFRKFAKRFK (RP183) (序列号:21)或FFKKFFKKFK (RP185) (序列号:22)。
- [0128] 在某些情况下，所述条带性亲疏区域具有由下式所定义的序列：
- [0129] $[J_{1a}J_{1b}] - [X_{1a}X_{1b}] - [J_{2a}J_{2b}] - [X_{2a}X_{2b}] - [J_{3a}] - [X_{3a}]$ (式5A)
- [0130] 其中：
- [0131] J_{1a} 、 J_{1b} 、 J_{2a} 、 J_{2b} 和 J_{3a} 各自独立地选自疏水性氨基酸残基(例如，苯丙氨酸、色氨酸、丙氨酸、缬氨酸和甘氨酸)；以及
- [0132] X_{1a} 、 X_{1b} 、 X_{2a} 、 X_{2b} 和 X_{3a} 各自独立地选自亲水性氨基酸残基(例如，赖氨酸、鸟氨酸、精氨酸、组氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、天冬酰胺或谷氨酰胺)。
- [0133] 在式5A的一些情况下， J_{1a} 、 J_{1b} 、 J_{2a} 、 J_{2b} 和 J_{3a} 各自独立地选自苯丙氨酸、色氨酸、丙氨酸和甘氨酸； X_{1a} 、 X_{1b} 、 X_{2a} 、 X_{2b} 和 X_{3a} 各自独立地选自赖氨酸和精氨酸。在式5A的某些情况下， J_{1a} 、 J_{1b} 、 J_{2a} 、 J_{2b} 和 J_{3a} 各自独立地选自苯丙氨酸、色氨酸、丙氨酸和缬氨酸； X_{1a} 、 X_{1b} 、 X_{2a} 、 X_{2b} 和 X_{3a} 各自独立地选自鸟氨酸、赖氨酸和精氨酸(例如，Lys或Arg)。在式5A的一些情况下， J_{1a} 、 J_{1b} 、 J_{2a} 、 J_{2b} 和 J_{3a} 各自独立地选自苯丙氨酸和丙氨酸； X_{1a} 、 X_{1b} 、 X_{2a} 、 X_{2b} 和 X_{3a} 各自独立地选自赖氨酸和精氨酸。在式5A的某些情况下， J_{1a} 、 J_{1b} 、 J_{2a} 、 J_{2b} 和 J_{3a} 各自为苯丙氨酸； X_{1a} 、 X_{1b} 、 X_{2a} 、 X_{2b} 和 X_{3a} 各自独立地选自赖氨酸和精氨酸。在式5A的一些情况下， J_{1a} 、 J_{1b} 、 J_{2a} 、 J_{2b} 和 J_{3a} 各自为色氨酸，并且 X_{1a} 、 X_{1b} 、 X_{2a} 、 X_{2b} 和 X_{3a} 各自独立地选自组氨酸、赖氨酸和精氨酸。在式5A的一些情况下， J_{1a} 、 J_{2a} 和 J_{3a} 各自独立地选自苯丙氨酸和色氨酸， J_{1b} 选自色氨酸和丙氨酸， J_{2b} 选自缬氨酸、色氨酸和丙氨酸，并且 X_{1a} 、 X_{1b} 、 X_{2a} 、 X_{2b} 和 X_{3a} 各自独立地选自鸟氨酸、赖氨酸、精氨酸或组氨酸。
- [0134] 在式5A的一些实施例中，所述条带性亲疏区域具有由下式所定义的序列：
- [0135] $WWX_{1a}HWWHX_{2b}WX_{3a}$ (序列号:32)

[0136] 其中 X_{1a} 、 X_{2b} 和 X_{3a} 各自独立地为组氨酸、赖氨酸或精氨酸。

[0137] 在式5B的一些情况下,所述肽包括序列WWHHWWHHWH (RP847) (序列号:13)、WWRHWWHRWR (RP848) (序列号:14)或WWKHWWHKWK (RP849) (序列号:15)或其片段或变体(例如,包括一个或两个取代的变体)。

[0138] 在式5的一些实施例中,所述条带性亲疏区域具有由下式所定义的序列:

[0139] $[J_{1a}J_{1b}] - [X_{1a}X_{1b}] - [J_{2a}J_{2b}J_{2c}] - [X_{2b}] - [J_{3a}] - [X_{3a}]$ (式5B);

[0140] 其中:

[0141] J_{1a} 、 J_{1b} 、 J_{2a} 、 J_{2b} 和 J_{3a} 各自独立地选自疏水性氨基酸残基(例如,苯丙氨酸、丙氨酸、苏氨酸或亮氨酸);以及

[0142] X_{1a} 、 X_{1b} 、 X_{2a} 、 X_{2b} 和 X_{3a} 各自独立地选自亲水性氨基酸残基(例如,组氨酸、天冬氨酸、赖氨酸或精氨酸)。

[0143] 在式5B的一些实施例中,所述条带性亲疏区域具有由下式所定义的序列:

[0144] $J_{1a}J_{1b} X_{1a} HJ_{2a} J_{2b} THLD$ (序列号:33)

[0145] 其中:

[0146] J_{1a} 、 J_{1b} 、 J_{2a} 和 J_{2b} 各自独立地选自苯丙氨酸和丙氨酸;以及

[0147] X_{1a} 独立地选自赖氨酸和精氨酸。

[0148] 在式5C的一些情况下,所述肽包括序列FFRHFATHLD (RP845) (序列号:11)或其片段或变体(例如,包括一个或两个取代的变体)。

[0149] 在式5的一些实施例中,所述条带性亲疏区域具有由下式中的其中一种所定义的序列:

[0150] $[J_{1a}] - [X_{1a}] - [J_{2a}J_{2b}J_{2c}] - [X_{2a}] - [J_{3a}J_{3b}] - [X_{3a}X_{3b}]$ (式5C);

[0151] 其中:

[0152] J_{1a} 、 J_{2a} 、 J_{2b} 、 J_{2c} 、 J_{3a} 和 J_{3b} 各自独立地选自疏水性氨基酸残基(例如,苯丙氨酸、酪氨酸、亮氨酸、甘氨酸或异亮氨酸);以及

[0153] X_{1a} 、 X_{2a} 、 X_{3a} 和 X_{3b} 各自独立地选自亲水性氨基酸残基(例如,谷氨酰胺、赖氨酸或组氨酸)。

[0154] 在式5C的一些实施例中,所述条带性亲疏区域具有由下式所定义的序列:

[0155] $J_{1a} QJ_{2a} LGX_{2a} IIHH$ (序列号:34)

[0156] 其中:

[0157] J_{1a} 和 J_{2a} 各自独立地选自苯丙氨酸、酪氨酸和亮氨酸;以及

[0158] X_{2a} 是赖氨酸和精氨酸。

[0159] 在式5C的一些情况下,所述肽包括序列FQFLGKIIHH (RP852) (序列号:17)或其片段或变体(例如,包括一个或两个取代的变体)。

[0160] 在式6的一些实施例中,所述条带性亲疏区域具有由下式所定义的序列:

[0161] $[J_{1a}] - [X_{1a}X_{1b}] - [J_{2a}J_{2b}] - [X_{2a}] - [J_{3a}] - [X_{3a}X_{3b}] - [J_{4a}J_{4b}]$ (式6A);

[0162] 其中:

[0163] J_{1a} 、 J_{2a} 、 J_{2b} 、 J_{3a} 、 J_{4a} 和 J_{4b} 各自独立地选自疏水性氨基酸残基(例如,苯丙氨酸、色氨酸、丙氨酸、异亮氨酸、缬氨酸和甘氨酸);以及

[0164] X_{1a} 、 X_{1b} 、 X_{2a} 、 X_{3a} 和 X_{3b} 各自独立地选自亲水性氨基酸残基(赖氨酸、精氨酸、组氨酸、

天冬氨酸、谷氨酸、天冬酰胺或谷氨酰胺)。

[0165] 在式6A的一些实施例中,所述条带性亲疏区域具有由下式所定义的序列:

[0166] $GX_{1a}X_{1b}GJ_{2b}X_{2a}GX_{3a}X_{3b}GJ_{4b}$ (序列号:35)

[0167] 其中:

[0168] J_{2b} 和 J_{4b} 各自独立地选自苯丙氨酸、色氨酸、丙氨酸、异亮氨酸和缬氨酸;以及

[0169] X_{1a} 、 X_{1b} 、 X_{2a} 、 X_{3a} 和 X_{3b} 各自独立地选自赖氨酸、精氨酸、组氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、天冬酰胺和谷氨酰胺。

[0170] 在式6A的一些实施例中,所述条带性亲疏区域具有由下式所定义的序列:

[0171] $GDX_{1b}GIX_{2a}GHX_{3b}GF$ (序列号:36)

[0172] 其中 X_{1b} 、 X_{2a} 和 X_{3b} 各自独立地选自赖氨酸和精氨酸。

[0173] 在式6A的一些情况下,所述肽包括序列GDRGIKGHRGF (RP842) (序列号:8)或其片段或变体(例如,包括一个或两个取代的变体)。

[0174] 在式7的一些实施例中,所述条带性亲疏区域具有由下式中的其中一种所定义的序列:

[0175] $[X_{1a}X_{1b}] - [J_{1a}] - [X_{2a}] - [J_{2a}] - [X_{3a}] - [J_{3a}J_{3b}J_{3c}]$ (式7A);

[0176] 其中:

[0177] J_{1a} 、 J_{2a} 、 J_{3a} 、 J_{3b} 和 J_{3c} 各自独立地选自疏水性氨基酸残基(例如,异亮氨酸、缬氨酸、亮氨酸、丝氨酸或丙氨酸);以及

[0178] X_{1a} 、 X_{1b} 、 X_{2a} 和 X_{3a} 各自独立地选自亲水性氨基酸残基(例如,赖氨酸或精氨酸)。在式7A的一些实施例中,所述条带性亲疏区域具有由下式所定义的序列:

[0179] $X_{1a}X_{1b}IX_{2a}VX_{3a}LSA$ (序列号:37)

[0180] 其中 X_{1a} 、 X_{1b} 、 X_{2a} 和 X_{3a} 各自独立地选自赖氨酸和精氨酸。

[0181] 在式7A的一些情况下,所述肽包括序列KKIRVRLSA (RP851) (序列号:16)或其片段或变体(例如,包括一个或两个取代的变体)。

[0182] 多聚体肽

[0183] 本发明包括通过分支状或线状连接子连接的两种或更多种免疫调节肽(例如,如本文所述)的多聚体(例如,二聚体)。本发明的方面包括标的免疫调节多肽中任一种的二聚体。所述二聚体可以是同二聚体或异二聚体。任意两种免疫调节多肽可以通过连接子连接。可以使用任何适宜的连接子。可以采用的连接子包括但不限于共价键、肽连接子(例如,含有甘氨酸的连接子或含有Gly和Ser的连接子)、具有末端氨基和/或羧酸基团的C1-C12连接子或聚合物连接子(例如,PEG或经修饰的PEG)。所述二聚体可以包括将第一多肽的C-末端与第二多肽的N-末端连接的连接子。在某些情况下,所述两种多肽可以通过所述C-末端连接。在某些情况下,所述两种多肽可以通过所述N-末端连接。

[0184] 本发明进一步包括已连接在一起的任意两种免疫调节多肽。所述键联可以由肽连接子形成,例如Gly-Gly-Gly (GGG)、Gly-Gly-Gly-Arg (GGGR;序列号:40)、Gly-Pro-Gly (GPG)或Gly-Pro-Gly-Arg (GPGR;序列号:41)序列,其使得第一免疫调节多肽的所述C-末端与第二免疫调节多肽的所述N-末端连接。或者,所述键联可以是类肽连接子(例如,前述肽连接子中任一种的聚N-取代形式)、含有g-氨基酸的聚合物(例如,对应于前述肽连接子中的任一种)或非肽、化学连接子。所连接的免疫调节多肽可以是本文所揭示的多肽中的任一

种(例如,表3中的多肽),并且可以包括连接以形成同二聚体的相同多肽或连接以形成异二聚体的不同多肽。经由肽和非肽连接子连接肽的技术在本领域中是众所周知的,并且本发明的多肽组合旨在涵盖所有此类键联。

[0185] 可以连接任意两种含有条带性亲疏区域的肽(例如,如本文所述)。二聚体肽的所述两个区域相对于彼此可以是同二聚体的或异二聚体的。“同二聚体的”是指所述二聚体肽的两个肽区域具有相同的N端至C端序列或其反向C端至N端序列。本文所述的标的免疫调节多肽可以任何适宜的构型连接以形成多聚体。在某些情况下,所述多聚体包括3种或更多种免疫调节多肽(例如,如本文所述),其中所述多肽可以线状或分支状形式排列。免疫调节多肽的线状多聚体可以包括通过共价键或任选连接子(例如,肽连接子)连接的头对尾排列的已连接肽。在一些情况下,线状多聚体可以称之为低聚体,例如包括免疫调节多肽的序列链段的多肽链(例如,如本文所述)。或者,线性多聚体的所述免疫调节多肽可以通过头对头(例如,N-末端与N-末端相连)和/或尾对尾(例如,C-末端与C-末端相连)构型连接。在分支状多聚体中,所述免疫调节多肽可以通过任何适宜的分支状连接子连接,例如,包括三个用于连接氨基酸残基(例如赖氨酸氨基酸)的官能团的基团。在一些情况下,所述多聚体是二聚体。

[0186] 在某些情况下,所述免疫调节肽二聚体具有下式:

[0187] Z^1-T-Z^2

[0188] 其中:

[0189] T是连接子,例如,肽连接子;

[0190] Z^1 是具有3-10(例如,4-10、5-10或3-6,或者3、4、5或6)个氨基酸残基(由亲水性氨基酸残基和疏水性氨基酸残基(例如,如本文所述)的混合物组成)的第一多肽或区域;以及

[0191] Z^2 是具有3-10(例如,4-10、5-10或3-6,或者3、4、5或6)个氨基酸残基(由亲水性氨基酸残基和疏水性氨基酸残基(例如,如本文所述)的混合物组成)的第二多肽或区域。

[0192] 在所述二聚体的某些情况下,所述亲水性模块由选自赖氨酸和精氨酸的氨基酸残基组成;并且所述疏水性模块由选自苯丙氨酸和色氨酸的氨基酸残基组成。在某些情况下,所述第一和第二多肽(Z^1 和 Z^2)包含四个氨基酸残基。在某些情况下, Z^1 和 Z^2 各自包含四个氨基酸残基,其中两个氨基酸残基是亲水性残基(例如,如本文所述),而剩余的两个氨基酸残基是疏水性残基(例如,如本文所述)。

[0193] 在某些实施例中,所述二聚体具有下式中的其中一种:

[0194] $[X1]-[J1]-T-[J1]-[X1]$ (式8);

[0195] $[J1]-[X1]-T-[X1]-[J1]$ (式9);

[0196] $[X1]-[J1]-T-[J2]-[X2]$ (式10);

[0197] $[J1]-[X1]-T-[X2]-[J2]$ (式11);

[0198] 其中T是连接子(例如,肽连接子)。

[0199] 在式8和9的一些情况下,所述二聚体具有由下式中的其中一种所定义的序列:

[0200] $[X_{1a}X_{1b}]-[J_{1a}J_{1b}]-T-[J_{1b}J_{1a}]-[X_{1b}X_{1a}]$ (式8A);或

[0201] $[J_{1a}J_{1b}]-[X_{1a}X_{1b}]-T-[X_{1b}X_{1a}]-[J_{1b}J_{1a}]$ (式9A);

[0202] 其中:

[0203] T是肽连接子(例如,聚甘氨酸连接子);

- [0204] J_{1a} 和 J_{1b} 各自独立地选自疏水性氨基酸残基 (例如, 色氨酸或苯丙氨酸); 以及
- [0205] X_{1a} 和 X_{1b} 各自独立地选自亲水性氨基酸残基 (例如, 天冬酰胺或精氨酸)。在式 8A 和 9A 的某些情况下, T 是由一个、两个或三个甘氨酸残基组成的肽连接子。
- [0206] 在式 9A 的一些实施例中, 所述二聚体具有由下式所定义的序列:
- [0207] $FW-[X_{1a}X_{1b}]-T-[X_{1b}X_{1a}]-WF$ (序列号: 38)
- [0208] 其中 X_{1a} 和 X_{1b} 各自独立地选自赖氨酸和精氨酸。
- [0209] 在式 9A 的一些实施例中, 所述二聚体具有由下式所定义的序列:
- [0210] $[J_{1a}J_{1b}]-KR-T-RK-[J_{1b}J_{1a}]$ (序列号: 39)
- [0211] 其中 J_{1a} 和 J_{1b} 各自独立地选自色氨酸和苯丙氨酸。
- [0212] 在式 7A 的一些情况下, 所述肽包括序列 FWKRGGKWF (RP837A) (序列号: 4) 或其片段或变体 (例如, 包括一个或两个取代的变体)。
- [0213] 在式 10 和 11 的一些情况下, 所述二聚体具有由下式中的其中一种所定义的序列:
- [0214] $[J_{1a}J_{1b}]-[X_{1a}X_{1b}]-T-[X_{2a}X_{2b}]-[J_{2a}J_{2b}]$ (式 10A)
- [0215] $[X_{1a}X_{1b}]-[J_{1a}J_{1b}]-T-[J_{2a}J_{2b}]-[X_{2a}X_{2b}]$ (式 11A)
- [0216] 其中:
- [0217] J_{1a} 、 J_{1b} 、 J_{2a} 和 J_{2b} 各自独立地选自疏水性氨基酸残基 (例如, 色氨酸或苯丙氨酸); 以及
- [0218] X_{1a} 、 X_{1b} 、 X_{2a} 和 X_{2b} 各自独立地选自亲水性氨基酸残基 (例如, 天冬酰胺或精氨酸)。在式 10A 和 11A 的某些情况下, T 是由一个、两个或三个甘氨酸残基组成的肽连接子。
- [0219] 在某些情况下, 所述二聚体的所述第一和第二多肽 (Z^1 和 Z^2) 包含亲水性和疏水性模块的以下式中的其中一种: $[X1]-[J1]-[X2]-[J2]$ (式 3); 或 $[J1]-[X1]-[J2]-[X2]$ (式 2)。
- [0220] 在某些实施例中, 所述二聚体具有下式中的其中一种:
- [0221] $[X1]-[J1]-[X2]-[J2]-T-[J2]-[X2]-[J1]-[X1]$ (式 12);
- [0222] $[J1]-[X1]-[J2]-[X2]-T-[X2]-[J2]-[X1]-[J1]$ (式 13);
- [0223] $[X1]-[J1]-[X2]-[J2]-T-[J3]-[X3]-[J4]-[X4]$ (式 14);
- [0224] $[J1]-[X1]-[J2]-[X2]-T-[X3]-[J3]-[X4]-[J4]$ (式 15);
- [0225] 其中 T 是肽连接子。
- [0226] 在式 12 和 13 的一些情况下, 所述二聚体具有下式中的其中一种:
- [0227] $[X_{1a}]-[J_{1a}]-[X_{2a}]-[J_{2a}]-T-[J_{2a}]-[X_{2a}]-[J_{1a}]-[X_{1a}]$ (式 12A); 以及
- [0228] $[J_{1a}]-[X_{1a}]-[J_{2a}]-[X_{2a}]-T-[X_{2a}]-[J_{2a}]-[X_{1a}]-[J_{1a}]$ (式 13A);
- [0229] 其中:
- [0230] T 是肽连接子 (例如, 聚甘氨酸连接子);
- [0231] J_{1a} 和 J_{2a} 各自独立地选自苯丙氨酸和色氨酸; 以及
- [0232] X_{1a} 和 X_{2a} 各自独立地选自赖氨酸和精氨酸。
- [0233] 在式 12A 的一些情况下, 所述肽包括序列 RWKFGGFKWR (RP832C) (序列号: 1) 或其片段或变体 (例如, 包括一个或两个取代的变体)。
- [0234] 在式 13A 的一些情况下, 所述肽包括序列 FKWRGGRWKF (RP837C) (序列号: 3) 或其片段或变体 (例如, 包括一个或两个取代的变体)。
- [0235] 在某些实施例中, 免疫调节肽包括尾部区域。

[0236] 在式14和15的一些情况下,所述二聚体具有下式中的其中一种:

[0237] $[X_{1a}] - [J_{1a}] - [X_{2a}] - [J_{2a}] - T - [J_{3a}] - [X_{3a}] - [J_{4a}] - [X_{4a}]$ (式14A); 以及

[0238] $[J_{1a}] - [X_{1a}] - [J_{2a}] - [X_{2a}] - T - [X_{3a}] - [J_{3a}] - [X_{4a}] - [J_{4a}]$ (式15A);

[0239] 其中:

[0240] T是肽连接子(例如,聚甘氨酸连接子);

[0241] J_{1a} 、 J_{2a} 、 J_{3a} 和 J_{4a} 各自独立地选自苯丙氨酸和色氨酸; 以及

[0242] X_{1a} 、 X_{2a} 、 X_{3a} 和 X_{4a} 各自独立地选自赖氨酸和精氨酸。

[0243] 目的免疫调节肽包括但不限于表3所示的多肽中的任一种、其片段(例如,如本文所述)或其变体(例如,如本文所述)。

[0244] 表3:目的选定肽

RP 编号	序列号:	序列
832C	1	RWKFGGFKWR
[0245] 837	2	FWKRFVRKWR
837C	3	FKWRGGRWKF
837A	4	FWKRGGRKWF

[0246] 837N	5	FWKRFV
837C ¹	6	FVRKWR
841	7	FWKKFVKKWK
842	8	GDRGIKGHRGF
843	9	EKLSAFRNFF
844	10	FYPDFFKKFF
845	11	FFRHFATHLD
[0246] 846	12	LYKKIHKLL
847	13	WWHHWWHHWH
848	14	WWRHWWHRWR
849	15	WWKHWWHKWK
851	16	KKIRVRLSA
852	17	FQFLGKIIHH
853	18	FFRKSKEKIG
850	19	FAOOFAOOFO

[0247] 在某些实施例中,标的免疫调节多肽包括选自以下各项的序列:

[0248] a) 选自表3所示的肽序列的序列;

[0249] b) 与a)中定义的序列的序列同一性至少为75%(例如,序列同一性至少为80%、

85%、90%或95%)的序列;以及

[0250] c) 相对于a)中定义的所述序列具有一个或两个氨基酸取代的序列,其中所述一个或两个氨基酸取代是根据表2所述的氨基酸的取代(例如,类似的氨基酸取代、保守的氨基酸取代或高度保守的氨基酸取代)。

[0251] 在某些情况下,a)中所述的序列是RP 832C。在某些情况下,a)中所述的序列是RP 837。在某些情况下,a)中所述的序列是RP 837C。在某些情况下,a)中所述的序列是RP 837A。在某些情况下,a)中所述的序列是RP 837N。在某些情况下,a)中所述的序列是RP 837C¹。在某些情况下,a)中所述的序列是RP 841。在某些情况下,a)中所述的序列是RP 842。在某些情况下,a)中所述的序列是RP 843。在某些情况下,a)中所述的序列是RP 844。在某些情况下,a)中所述的序列是RP 845。在某些情况下,a)中所述的序列是RP 846。在某些情况下,a)中所述的序列是RP 847。在某些情况下,a)中所述的序列是RP 848。在某些情况下,a)中所述的序列是RP 849。在某些情况下,a)中所述的序列是RP 850。在某些情况下,a)中所述的序列是RP 851。在某些情况下,a)中所述的序列是RP 852。在某些情况下,a)中所述的序列是RP 853。

[0252] 在某些情况下,b)中所述的序列具有与a)中定义的序列的序列同一性至少为80%的序列。在某些情况下,b)中所述的序列具有与a)中定义的序列的序列同一性至少为85%的序列。在某些情况下,b)中所述的序列具有与a)中定义的序列的序列同一性至少为90%的序列。在某些情况下,b)中所述的序列具有与a)中定义的序列的序列同一性至少为95%的序列。

[0253] 在某些实施例中,c)中所述的序列相对于a)中定义的所述序列具有一个或两个氨基酸取代,其中所述一个或两个氨基酸取代是根据表2所述的类似的氨基酸取代。在某些实施例中,c)中所述的序列相对于a)中定义的所述序列具有一个或两个氨基酸取代,其中所述一个或两个氨基酸取代是根据表2所述的保守的氨基酸取代。在某些实施例中,c)中所述的序列相对于a)中定义的所述序列具有一个或两个氨基酸取代,其中所述一个或两个氨基酸取代是根据表2所述的高度保守的氨基酸取代。本文所述的免疫调节肽的变体中的任何一种均可应用于表3所示的亲本肽。

[0254] 已排除的多肽

[0255] 本发明的组合物任选地不包括第2012/0270770和2003/0109452号美国专利申请案以及第6,559,281号美国专利所述的多肽,这些出版物中的内容以引用形式全文并入本文。因此,此类出版物中所述的一种或更多种多肽和/或此类多肽的用途可以被排除在本文所揭示的组合物和/或方法的范围之外。此外,Jaynes等人在W02016/061133的表3-9(此表中的内容以引用形式并入本文)中公开的多肽中的任何一种可以任选地被排除在本文所揭示的组合物和/或此类化合物的使用方法之外。在一些情况下,本文表4中揭示的多肽中的任何一种可以任选地被排除在本文所揭示的组合物和/或此类化合物的使用方法之外。

[0256] 在某些情况下,本文所述的式所示的免疫调节肽并非表4所示的多肽。

[0257] 表4:

[0258]

RP编号	序列号:	序列
182	20	KFRKAFKRFF
183	21	FFRKFVKRFFK

185	22	FFKKFFKKFK
186	23	KFKKFFKKFF
233	24	KFKKAFKKAF

[0259] 经修饰的多肽

[0260] 本发明的实施例包括通过化学或遗传手段对本发明的免疫调节多肽中的任一种进行的修饰。此类修饰的示例包括具有L或D形式的非天然氨基酸和/或天然氨基酸的部分或完整序列的多肽的结构。例如,本文所揭示的肽中的任一种及其任何变体均可以全D形式产生。此外,本发明的多肽可以经修饰以含有与所述氨基酸的所述侧链或所述N-末端或C-末端共价连接的碳水化合物或脂质部分,例如糖或脂肪酸。另外,本发明的多肽可以经修饰以增强在施用时的溶解度和/或半衰期。例如,聚乙二醇(PEG)及相关聚合物已用于增强蛋白治疗剂在血液中的溶解度和半衰期。因此,本发明的多肽可以通过PEG聚合物等来修饰。本发明的多肽也可以经修饰以含有硫、磷、卤素、金属等,并且氨基酸模拟物可用于产生本发明的多肽(例如,具有基于结构算法的结构或与本文所揭示的免疫调节多肽中任一种类似的结构)。在某些实施例中,包括氨基酸模拟物的本发明的多肽具有增强特性,例如对降解的抗性。例如,本发明的多肽可以包括一种或更多种(例如,所有)类肽单体。

[0261] 免疫调节多肽可以经由可降解键联(例如二硫键)与另一分子连接。所述二硫键可以通过所述免疫调节多肽中可见的半胱氨酸残基的巯基基团以及所述其他分子中的巯基基团来介导。所述半胱氨酸残基可以,例如,位于免疫调节多肽的所述C-末端或N-末端。使用这种类型的二硫键联,本发明的多肽可与各种类型的有用分子适宜地连接。例如,所述键联可以使用另一种免疫调节多肽(其任选地包括C-末端或N-末端半胱氨酸残基)、荧光标签(例如,Dylight 350)、化学治疗剂(例如,通过将巯基基团添加至所述紫杉醇环结构上的适当位点,接着使用本发明的含有半胱氨酸的肽氧化来形成的紫杉醇衍生物)等实现。

[0262] 已连接的免疫调节多肽(例如,同二聚体或异二聚体)可与靶分子(例如,靶蛋白,例如促炎性信号传导蛋白)结合,其中结合能大于单独的单体多肽的结合能。因此,例如,已连接的免疫调节多肽与NF- κ B II类蛋白(例如,RelB)的结合能可以是至少-700kcal/mol,并且在一些实施例中是至少-750、-800、-900、-1000、-1100、-1200、-1250、-1300、-1350、-1400、-1425、-1450、-1475、-1500、-1525、-1550、-1575、-1600kcal/mol或更大。所述结合能可以诸如在计算机中、在体外或在体内使用本领域所熟知的方法(例如,使用ClusProTM算法)来测定。

[0263] 在一些情况下,如果所述经修饰的肽与目的分子共价连接,则所得到的化合物可以称之为肽共轭物。任何适宜的目的分子均可与标的免疫调节肽连接。所述目的分子可以是肽类或非肽类,可以是天然存在的或合成的。适于与标的免疫调节肽结合使用的目的分子包括但不限于蛋白结构域、多肽、肽标记、特异性结合部分(例如,抗体或抗体片段)、聚合物部分(例如聚乙二醇(PEG))、碳水化合物、右旋糖酐或聚丙烯酸酯、连接子、赋予所需的类药性的部分(例如半衰期延长部分)、标签和固体支持物。在一些情况下,目的分子可以向所得到的经修饰的肽赋予已增强和/或已修饰的特性和功能,包括但不限于水溶性增加、易于进行化学合成、成本、生物共轭位点、稳定性、pI、聚集、与第二靶蛋白的非特异性结合和/或特异性结合减少,例如,如本文所述。

[0264] 在本文所述的肽序列中任一种的一些实施例中,所述肽序列可以扩展以在所述序

列的N-末端和/或C-末端包括一个或更多个另外的残基,例如两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个,甚至更多个另外的残基。任何适宜的残基可以包括在所述肽的N-末端和/或C-末端,以提供所需的特性或基团,例如通过水溶性基团增加溶解度、用于二聚化或多聚化的键联、用于连接标签或特异性结合部分的键联。

[0265] 在一些情况下,标的经修饰的肽的相应式如下式所示:

[0266] B-L-M

[0267] 其中B是免疫调节肽(例如,如本文所述);L是任选的连接基团;M是目的分子,其中L在任何适宜的位置(例如,N-末端、C-末端或经由不参与靶标结合的残基的侧链)与B连接。

[0268] 所述经修饰的肽可包括一个或更多个目的分子。在一些情况下,目的分子通过所述N-末端残基的 α -氨基基团共价连接,或者与所述C-末端残基的 α -羧酸基团共价连接。

[0269] 目的分子可包括多肽或蛋白结构域。目的多肽和蛋白结构域包括但不限于:gD标记、c-Myc表位、FLAG标记、His标记、荧光蛋白(例如,GFP)、 β -半乳糖苷酶蛋白、GST、白蛋白、免疫球蛋白、抗体、Fc结构域或类似的抗体样片段、亮氨酸拉链基序、卷曲螺旋结构域、疏水性区域、亲水性区域、包含在两个或更多个多聚化结构域之间形成分子间二硫键的游离巯基的多肽、“凸出物进入空腔”结构域、 β -乳球蛋白或其片段。

[0270] 目的分子可包括半衰期延长部分。术语“半衰期延长部分”是指与标的化合物共价连接或共轭的药学上可接受的部分、结构域或“载体”,与非共轭形式的标的化合物相比,所述半衰期延长部分可防止或减少标的化合物的体内蛋白水解降解或其他降低活性的化学修饰;提高半衰期或其他药代动力学特性(例如吸收率);降低毒性;改善溶解度;提高标的化合物相对于目的靶标的生物活性和/或靶标选择性;提升可制造性和/或降低标的化合物的免疫原性。

[0271] 在某些实施例中,所述半衰期延长部分是与血清蛋白(例如免疫球蛋白(例如,IgG)或血清白蛋白(例如,人血清白蛋白(HSA))结合的多肽。聚乙二醇是有用的半衰期延长部分的示例。示例性半衰期延长部分包括聚亚烷基二醇部分(例如,PEG)、血清白蛋白或其片段、转铁蛋白受体或其转铁蛋白结合部分、包含适用于增加体内半衰期的多肽的结合位点的部分、乙二醇共聚物、丙二醇共聚物、羧甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚-1,3-二氧戊环、聚-1,3,6-三恶烷、乙烯/马来酸酐共聚物、聚氨基酸(例如,聚赖氨酸)、右旋糖酐n-乙烯基吡咯烷酮、聚n-乙烯基吡咯烷酮、丙二醇均聚物、环氧丙烷聚合物、环氧乙烷聚合物、聚氧乙基化多元醇、聚乙烯醇、线状或分支状糖基化链、聚唾液酸、聚缩醛、脂质、长链脂肪酸、长链疏水性脂族基、免疫球蛋白Fc结构域(参见,例如,第6,660,843号美国专利)、白蛋白(例如,人血清白蛋白;参见,例如,第6,926,898号美国专利和US 2005/0054051;第6,887,470号美国专利)、转甲状腺素蛋白(TTR;参见,例如,US 2003/0195154;2003/0191056)或甲状腺素结合球蛋白(TBG)。

[0272] 在某些实施例中,所述半衰期延长部分是脂质。在某些实施例中,所述半衰期延长部分是脂肪酸。任何适宜的脂质和脂肪酸均可用于标的经修饰的化合物中。参见,例如,Chae等人,“适用于2型抗糖尿病药物的脂肪酸共轭的Exendin-4类似物”,控释杂志,2010年5月21日;144(1):10-6。

[0273] 在某些实施例中,所述免疫调节肽经修饰以包括特异性结合部分。所述特异性结合部分是能与同其互补的第二部分特异性结合的部分。在一些情况下,所述特异性结合部

分以至少 10^{-7} M的亲和力(例如,通过100nM或更低,例如30nM或更低、10nM或更低、3nM或更低、1nM或更低、300pM或更低或100pM或更低的 K_D 测定)与所述互补第二部分结合。特异性结合部分的互补结合部分对包括但不限于配体或激动剂/启动子和受体、抗体和抗原、互补多核苷酸、互补蛋白同或异二聚体、适配子和小分子以及聚组氨酸标记和镍。所述特异性结合对可以包括所述原始特异性结合成员的类似物、衍生物和片段。例如,只要存在表位,针对蛋白抗原的抗体还可以识别肽片段、化学合成蛋白、标记蛋白、衍生蛋白等。用作特异性结合部分的目的蛋白结构域包括但不限于Fc结构域或类似的抗体样片段、亮氨酸拉链基序、卷曲螺旋结构域、疏水性区域、亲水性区域、包含在两个或更多个多聚化结构域之间形成分子间二硫键的游离巯基的多肽或“凸出物进入空腔”结构域(参见,例如,WO 94/10308;第5,731,168号美国专利,Lovejoy等人(1993),科学,259:1288-1293;Harbury等人(1993),科学,262:1401-05;Harbury等人(1994),自然,371:80-83;Hakansson等人(1999),结构,7:255-64。

[0274] 在某些实施例中,所述肽是与靶蛋白特异性结合的已连接的特异性结合部分。所述已连接的特异性结合部分可以是抗体、抗体片段、受体激动剂或适配子。所述已连接的特异性结合部分可以与任何适宜的靶蛋白(例如,预计与标的治疗方法结合靶向的靶蛋白)特异性结合。目的靶蛋白包括但不限于PDGF(例如,PDGF-B)、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、EGF、EGFR、Her2、PD-1、PD-L1、OX-40和LAG3。在某些实施例中,所述已连接的特异性结合部分是受体激动剂或配体,例如,与炎症通路相关的蛋白配体,例如白介素13(IL-13)或被激活的属于toll样受体(TLR)家族成员的分子,例如,TLR3。在某些情况下,所述已连接的特异性结合部分(例如,蛋白、抗体或抗体片段)可以进一步与另外的活性剂(例如,化学治疗剂,例如,如本文所述)连接。

[0275] 免疫调节多肽(例如,如本文所述)可与另外的活性剂共轭,以提供免疫调节多肽的共轭物。根据本文的指导产生和/或制备和选择标的肽后,所述标的肽可与药学活性或诊断部分或生物相容性修饰剂连接、融合、共轭(例如,共价或非共价)或以其他方式缔合。术语“肽共轭物”是指与所揭示的免疫调节肽化合物缔合的任何生物学活性或可检测的分子或药物,无论其采用何种缔合方法。在这方面,应当理解,除了所揭示的免疫调节肽以外,此类共轭物还可包含肽、多肽、蛋白、前药(在体内被代谢成活性剂)、聚合物、核酸分子、小分子、结合剂、模拟剂、合成药物、无机分子、有机分子和放射性同位素。此外,如上所述,所选定的共轭物可与标的肽共价或非共价缔合或连接,并且至少部分基于用于实现共轭的方法而显示出各种化学计量摩尔比率。

[0276] 在某些情况下,目的分子是第二活性剂,例如在标的治疗方法中与目的靶标结合使用的活性剂或药物。在某些情况下,目的分子是小分子、化学治疗剂、抗体、抗体片段、双特异性抗体、适配子或L-蛋白。在一些实施例中,所述肽经修饰以包括可用作药物的部分(例如,蛋白、核酸、有机小分子等)。示例性药用蛋白包括,例如,细胞因子、抗体、趋化因子、生长因子、白介素、细胞表面蛋白、细胞外结构域、细胞表面受体、细胞毒素等。示例性小分子药物包括小分子毒素或治疗剂。任何适宜的治疗剂或诊断剂(例如,如本文所述)均可与免疫调节肽共轭。标题为“联合疗法”的部分中描述了多种治疗剂,包括但不限于抗癌剂、抗增殖剂、细胞毒性剂和化学治疗剂,这些治疗剂中的任一种均可以适用于标的肽共轭物。

[0277] 在某些实施例中,所述经修饰的肽可与双特异性抗体共轭,例如,可以同时与两种

不同类型的目的抗原结合的工程化双特异性单克隆抗体。

[0278] 在某些实施例中,所述经修饰的肽可包括细胞穿透肽(例如,tat)。所述细胞穿透肽可以促进所述分子对细胞的摄取。可以使用任何适宜的标记多肽及其各自的抗体。示例包括聚组氨酸(聚-his)或聚组氨酸-甘氨酸(聚-his-gly)标记;flu HA标记多肽及其抗体12CA5[Field等人,分子与细胞生物学,8:2159-2165(1988)];c-myc标记及其8F9、3C7、6E10、G4、B7和9E10抗体[Evan等人,分子与细胞生物学,5:3610-3616(1985)];以及单纯疱疹病毒糖蛋白D(gD)标记及其抗体[Paborsky等人,蛋白质工程,3(6):547-553(1990)]。其他标记多肽包括Flag-肽[Hopp等人,生物技术,6:1204-1210(1988)];KT3表位肽[Martin等人,科学,255:192-194(1992)];微管蛋白表位肽[Skinner等人,生物化学杂志,266:15163-15166(1991)];以及T7基因10蛋白肽标记[Lutz-Freyermuth等人,美国国家科学院院报,87:6393-6397(1990)]。

[0279] 本领域技术人员应当理解,许多不同的反应可用于使治疗或诊断部分和/或连接子与标的免疫调节肽连接或缔合。在某些实施例中,这可以通过所述肽的氨基酸残基(例如,如本文所述)的反应来实现,所述残基包括氨基酸末端、C-末端羧酸、赖氨酸的胺基、谷氨酸和天冬氨酸的游离羧酸基团、半胱氨酸的巯基基团和芳香族氨基酸的各个部分。共价连接的一种方法是碳二亚胺反应,其使得化合物的羧基(或氨基)与标的肽的氨基(或羧基)连接。另外,已使用双官能剂(例如二醛或亚氨酸酯)将标的肽的氨基基团与抗体分子的氨基基团连接。还可用于使药物附着于免疫调节肽的方式是马来酰亚胺-硫醇共轭化学方法、点击化学方法,例如在叠氮基与炔基基团之间等进行。还可用于使药物附着于肽的方式是席夫碱反应。所述方法可以涉及含有乙二醇或羟基基团的药物的高碘酸盐氧化作用,从而形成醛,然后使其与所述结合剂反应。附着通过具有所述结合剂的氨基基团的席夫碱的形成实现。异硫氰酸盐和吡内酯也可以用作偶联剂,以使药物与结合剂共价结合。

[0280] 应当理解,可以使用多种连接子变体或多种类型的连接子来使所揭示的免疫调节肽与药学活性或诊断部分或生物相容性修饰剂缔合。在一些实施例中,所述连接子在细胞内条件下是可裂解的,所述连接子的裂解可在细胞内环境中释放抗体中的药物单元。在某些实施例中,所述连接子单元是不可裂解的。可用于连接两个或更多个官能或生物活性部分(例如肽、核酸、药物、毒素、抗体、半抗原和报告基团)的二价连接子试剂是已知的,并且描述了得到其共轭物的方法(Hermanson,G.T.(1996),生物共轭技术;学术出版社:纽约:第234-242页)。

[0281] 组合物

[0282] 本发明的组合物包括满足本文所述的结构式中其中一项的要求的免疫调节多肽。例如,所述免疫调节多肽可以具有条带性亲疏区域,所述区域具有与本文所揭示的式任一项相符的序列。通常,本发明的组合物中包括的免疫调节多肽是合成的多肽(例如,通过化学合成制成和/或重组产生的)。

[0283] 本发明的组合物可以包括单一免疫调节多肽或其组合。所述组合物可以基本上不含不满足本文所揭示的结构算法的要求的蛋白和其他多肽。本文中使用的术语“基本上不含蛋白和其他多肽”意指所述组合物中少于5%的蛋白含量由不属于本发明的免疫调节多肽的蛋白和其他多肽构成。基本上不含本发明的非免疫调节多肽的组合物可以具有少于4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%、0.01%或更少并且不满足本文所揭示的结构算法

的要求的蛋白或其他多肽。因此,所述组合物可以基本上不含血液蛋白,例如血清白蛋白、球蛋白、纤维蛋白原以及凝血因子。或者,所述组合物可以基本上不含球蛋白、纤维蛋白原和凝血因子,但是可以包括纯化或重组产生的血清白蛋白。

[0284] 在某些实施例中,本发明的组合物含有在人或其他哺乳动物或动物中并非天然存在的免疫调节多肽。但是,本发明的组合物可以包括在人或其他哺乳动物或动物中天然存在的免疫调节多肽,前提是所述组合物基本上不含与体内免疫调节多肽缔合或与免疫调节多肽共同纯化的生物分子(例如非免疫调节多肽、核酸、脂质、碳水化合物以及代谢物)。本文中使用的术语“基本上不含生物分子”意指所述组合物中少于5%的干重由不属于免疫调节多肽的生物分子构成。基本上不含此类生物分子的组合物可以具有少于4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%、0.01%或更少并且不属于免疫调节多肽的生物分子。因此,例如,所述组合物可以基本上不含血液中富集的生物分子,例如上文探讨的蛋白、脂肪酸、胆固醇、非蛋白凝血因子、代谢物等。另外,所述组合物可以基本上不含细胞,包括红细胞、白细胞和血小板以及细胞碎片。

[0285] 本发明的组合物可以包括至少1mg(例如,至少5、10、20、30、40、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、700、800、900、1000mg或更多)的免疫调节多肽。因此,例如,所述组合物可以包括量等于约1mg至约1000mg(例如,约5mg至约900mg、约5mg至约800mg、约5mg至约700mg、约5mg至约600mg、约10mg至约500mg、约10mg至约400mg、约10mg至约300mg、约10mg至约250mg、约10mg至约200mg、约10mg至约150mg、约10mg至约100mg、约50mg至约500mg、约50mg至约400mg、约50mg至约300mg、约50mg至约250mg、约50mg至约200mg、约50mg至约150mg、约50mg至约100mg、约75mg至约500mg、约75mg至约400mg、约75mg至约300mg、约75mg至约250mg、约75mg至约200mg、约75mg至约150mg、约75mg至约100mg、约100mg至约500mg、约100mg至约400mg、约100mg至约300mg、约100mg至约250mg、约100mg至约200mg或任何含有前述端点中的其中两个的其他范围)的免疫调节多肽。

[0286] 本发明的所述组合物可以包括至少含有1mg/ml(例如,至少5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100mg/ml或更高)免疫调节多肽的溶液。因此,例如,所述组合物可以包括具有免疫调节多肽浓度为约1mg/ml至约1000mg/ml(例如,约5mg/ml至约900mg/ml、约5mg/ml至约800mg/ml、约5mg/ml至约700mg/ml、约5mg/ml至约600mg/ml、约5mg/ml至约500mg/ml、约10mg/ml至约500mg/ml、约10mg/ml至约400mg/ml、约10mg/ml至约300mg/ml、约10mg/ml至约250mg/ml、约10mg/ml至约200mg/ml、约10mg/ml至约150mg/ml、约10mg/ml至约100mg/ml、约50mg/ml至约500mg/ml、约50mg/ml至约400mg/ml、约50mg/ml至约300mg/ml、约50mg/ml至约250mg/ml、约50mg/ml至约200mg/ml、约50mg/ml至约150mg/ml、约50mg/ml至约100mg/ml、约75mg/ml至约500mg/ml、约75mg/ml至约400mg/ml、约75mg/ml至约300mg/ml、约75mg/ml至约250mg/ml、约75mg/ml至约200mg/ml、约75mg/ml至约150mg/ml、约75mg/ml至约100mg/ml、约100mg/ml至约500mg/ml、约100mg/ml至约400mg/ml、约100mg/ml至约300mg/ml、约100mg/ml至约250mg/ml、约100mg/ml至约200mg/ml、约100mg/ml至约150mg/ml或任何含有前述端点中的其中两个的其他范围)的溶液。

[0287] 本发明的组合物包括药物组合物。此类药物组合物可以包含一种或更多种免疫调节多肽和药学上可接受的载体。药物组合物可以进一步包括除本发明的免疫调节多肽之外的蛋白和/或化学治疗剂。所述其他蛋白可以是治疗剂,例如治疗抗体。所述治疗蛋白或抗

体可以具有免疫调节特性或本发明的免疫调节多肽所增强的或增强本发明的免疫调节多肽的其他特性。或者,所述其他蛋白可以是载体蛋白,例如血清白蛋白(例如,HSA)。所述血清白蛋白(例如,HAS、BSA等)可以是纯化或重组产生的。通过将所述药物组合物中的免疫调节多肽与血清白蛋白混合,所述免疫调节多肽可以有效地“负载”于所述血清白蛋白上,从而允许将更大量的免疫调节多肽成功递送至炎症部位。所述化学治疗剂可以是,例如,抗癌性化学治疗剂。此类化学治疗剂包括但不限于吉西他滨、多西他赛、博莱霉素、厄洛替尼、吉非替尼、拉帕替尼、伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、克唑替尼、色瑞替尼、曲美替尼、贝伐单抗、舒尼替尼、索拉非尼、曲妥珠单抗、恩美曲妥珠单抗、利妥昔单抗、伊匹单抗、雷帕霉素、坦罗莫司、依维莫司、甲氨蝶呤、多柔比星、亚伯杉、Folfirinox、顺铂、卡铂、5-氟尿嘧啶、替吉奥、紫杉醇、强的松、左旋甲状腺素和培美曲塞。

[0288] 在标的药物组合物的一些情况下,所述组合物包括免疫调节多肽和化学治疗剂,所述免疫调节多肽是CD206结合肽(例如,如本文所述)。在一些实施例中,用于联合组合物中的所述免疫调节多肽是表3所示的肽。在某些情况下,所述免疫调节肽(例如,表3所示的肽)与化学治疗剂组合。在所述药物组合物的某些情况下,所述化学治疗剂是吉西他滨。在所述药物组合物的一些情况下,所述化学治疗剂是多西他赛。在所述药物组合物的一些情况下,所述化学治疗剂是亚伯杉。

[0289] 在标的药物组合物的一些情况下,所述组合物包括免疫调节多肽,所述免疫调节多肽是CD206结合肽(例如,如本文所述)并且与第二另一药剂(例如,如本文所述)共轭。在一些情况下,所述另一药剂是化学治疗剂。在一些实施例中,用于标的肽共轭物中的所述免疫调节多肽是表3所示的肽。在某些情况下,所述免疫调节肽(例如,表3所示的肽)与化学治疗剂共轭。在标的肽共轭物的某些情况下,所述化学治疗剂是吉西他滨。在标的肽共轭物的一些情况下,所述化学治疗剂是多西他赛。在标的肽共轭物的一些情况下,所述化学治疗剂是亚伯杉。在标的肽共轭物的一些情况下,所述化学治疗剂是紫杉醇。

[0290] 在一些情况下,用于治疗癌症(例如,卵巢癌)的标的药物组合物包括与疫苗接种疗法(例如,促进Th1/Th17免疫的树突状细胞(DC)疫苗接种剂)联合使用的免疫调节多肽。在所述药物组合物的一些情况下,所述免疫调节多肽是与诱导Th17的疫苗接种剂联合使用的佐剂。

[0291] 本发明的药物组合物可被配制成为适于口服给药、肠胃外给药、吸入给药、局部给药、粘膜给药等。在一些实施例中,所述施用通过选自经口、静脉内、腹膜内、吸入、鼻内、前列腺内和肿瘤内的途径进行。本发明不受给药途径限制。被配制成为适于口服给药的组合物可以,例如,包括肠溶衣,以确保其中所含有的肽到达肠内和肠外。肠溶制剂(例如用于口服给药的胃不溶胶囊、用于直肠或阴道给药的栓剂)也构成本发明的一部分。被配制成为适于局部给药的组合物可以,例如,悬浮于凝胶或乳膏中、涂敷于微针上或渗透入绷带或局部贴剂中,以延长其中所含有的肽的作用持续时间。可以雾化形式提供的任何可吸入制剂(包括用于经由肺内途径递送给患者的标的肽)可与本发明结合使用。在一些情况下,所述标的组合物通过瘤内注射施用于诸如可注射的表皮、皮下和/或淋巴结肿瘤中。

[0292] 在一些实施例中,组合物通过粘膜施用(例如,使用标准技术;参见,例如,雷明顿:药物科学与实践,Mack Publishing Company,宾夕法尼亚州伊斯顿,第19版,1995(例如,针对粘膜递送技术,包括鼻内、肺、阴道和直肠技术),以及第517,565号欧洲出版物和Illum等

人,控释杂志,1994,29:133-141(例如,针对鼻内给药技术)。在一些情况下,本发明的组合物可以使用标准技术经真皮或透皮给药。鼻内疫苗接种的方法包括将液滴或喷雾形式的标的组合物施用于待治疗受试者的鼻咽中。在一些实施例中,提供了喷雾状或雾化组合物。

[0293] 还提供了包含标的免疫调节肽的脂质体药物组合物。任何适宜的纳米载体和脂质体都可以用于制备标的肽的脂质体制剂,例如以下出版物中所述的纳米载体和脂质体:Arias,“用于药物递送的脂质体:专利审查”,治疗术专利专家评论,23,2013,第11期,第1399-1414页;以及Torchilin,“多功能纳米载体”,先进药物输送评论,第58卷,第14期,2006年12月1日,第1532-1555页。

[0294] 还提供了包括标的免疫调节肽的纳米颗粒制剂或组合物。纳米颗粒制剂或组合物可以增加目的肽的水溶性,并且可以在治疗应用(例如,如本文所述)中实现所述肽的受保护、持续和靶向递送。在一些情况下,所述制剂是基于聚合物的纳米颗粒制剂。目的纳米颗粒制剂包括白蛋白纳米颗粒,例如包含人血清白蛋白的纳米颗粒制剂。在一些情况下,去溶剂化技术可用于制备白蛋白纳米颗粒。可以采用任何适宜的体外方法确定和选择粒径、肽类药物释放机制、包封效率和肽类药物聚合物相互作用。细胞培养研究、体内药代动力学特征(例如在大鼠中)可用于所需制剂的生物学表征。

[0295] 在一些情况下,包括标的免疫调节肽的所述纳米颗粒制剂组合物由氧化铁纳米颗粒(IONP)组成。IONP可用于多种生物医学应用中。在一些情况下,IONP制剂可在巨噬细胞和/或靶癌细胞中表现出高摄取。可以选择具有所需的细胞毒性、体内分布和/或清除率的IONP,使其与标的免疫调节肽结合使用。具有不同尺寸和涂层的充分表征的各种IONP可以在标的组合物和制剂中使用。在一些情况下,使用聚乙烯亚胺(PEI)涂敷的IONP或PEG化IONP。IONP可以通过多种机制(例如ROS产生和细胞凋亡)增强标的制剂的细胞毒性。

[0296] 还提供了包括免疫调节多肽的试剂盒,所述免疫调节多肽是用于治疗癌症的CD206结合肽(例如,如本文所述)和另一药剂(例如,化学治疗剂或免疫治疗剂)。所述试剂盒可以包括一定剂量的免疫调节肽,所述肽的量可有效抑制受试者体内的癌细胞增殖。所述试剂盒还可以包括一定剂量的另一药剂,例如化学治疗剂或免疫治疗剂(例如,如本文所述),所述药剂的量可有效抑制受试者体内的癌细胞增殖。在一些情况下,所述试剂盒包括插页,所述插页载有所述免疫调节肽和/或所述另一药剂(例如,化学治疗剂或免疫治疗剂)的给药说明书。在一些情况下,所述联合疗法的整套说明书可能会建议(i)在与化学治疗剂联合使用时,降低所述免疫调节肽的剂量;(ii)在与所述免疫调节肽联合使用时,降低另一药剂(例如,化学治疗剂或免疫治疗剂)的剂量;和/或(iii)适用于一种或两种药剂的与通常推荐的方案不同的给药方案。

[0297] 方法

[0298] 本发明提供了使用免疫调节肽(例如,如本文所述)调节巨噬细胞活性的方法。在所述方法的一些情况下,经调节的所述巨噬细胞活性是巨噬细胞极化。所述方法可以包括使巨噬细胞与CD206结合剂(属于本发明的肽)接触,以调节所述巨噬细胞的活性。在一些情况下,调节活性是指抑制巨噬细胞活性。标的方法可以降低所述巨噬细胞的生存能力,其中生存能力可以采用任何适宜的方法来确定。

[0299] 在某些实施例中,本发明的免疫调节多肽可以至少为-650kcal/mol,并且在某些实施例中至少为-700、-750、-800、-850、-900、-925、-950、-975、-1000、-1025、-1050kcal/

mol或更高的亲和力与人CD206结合。所述必需的结合亲和力可以对应于可以在体外或体内检测到的结合亲和力。或者,所述必需的结合亲和力可以对应于可以诸如使用ClusPro™算法在计算机中检测到的结合亲和力。

[0300] 采用标的方法靶向的所述巨噬细胞可以是M2巨噬细胞或肿瘤相关巨噬细胞(TAM)。靶向的所述巨噬细胞可以在体外或体内。

[0301] 在某些实施例中,本发明的肽与两个或更多个靶标(例如,促炎性靶标)结合。在一些实施例中,变体多肽与三个、四个、五个或更多个促炎性靶标结合。例如,如下所述,变体多肽可以与本文所揭示的靶标的任何组合(例如,NF-kB II类蛋白和人血清白蛋白(HSA))结合。此类结合可以基于计算机、体外或体内数据进行。

[0302] 示例性目的RP肽可以与各种炎症相关的信号传导分子(包括NF-kB II类亚基RelB、TGFβ、Notch1、Wnt8R、TRAIL、IL6R、IL10R、EGFR和CDK6)以及其他膜相关的信号传导分子(包括CD206、CD47和SIRP-α、翻译修饰蛋白谷氨酰胺转移酶2(TGM2)和组蛋白修饰酶组蛋白甲基转移酶(HMT))相互作用。在某些情况下,标的肽是CD206结合肽。将这些蛋白靶标折叠成其正常的3维构象后,通常会产生对本文所述的免疫调节肽具有高亲和力的两亲性裂隙。

[0303] 与标的免疫调节肽特异性结合的靶信号传导分子的更多详细信息请参阅以下出版物:Jaynes等人,W02016/061133,此出版物中的内容全文并入本文。

[0304] 用于标的方法中的免疫调节多肽可以基于其结合CD206上的甘露糖结合位点和/或干扰或阻断SIRP-甘露糖与CD206结合的能力确定。例如,所述免疫调节多肽可以与选自自由Glu-725、Tyr-729、Glu-733、Asn-747和Asp-748组成的群组的CD206中的至少一个氨基酸残基或其他物种的CD206蛋白中的同等氨基酸残基结合。或者,所述免疫调节多肽可以与选自自由Phe-708、Thr-709、Trp-710、Pro-714、Glu-719、Asn-720、Trp-721、Ala-722、Glu-725、Tyr-729、Glu-733、Asn-747、Asp-748、Ser-1691、Cys-1693、Phe-1694和Phe-1703组成的群组的人CD206中的至少一个氨基酸残基,或其他物种的CD206蛋白中的同等氨基酸残基结合。在某些实施例中,所述免疫调节多肽可以与选自自由Phe-708、Trp-710、Trp-721、Glu-725、Tyr-729、Glu-733组成的群组的CD206中的至少一个氨基酸残基或其他物种的CD206蛋白中的同等氨基酸残基结合。

[0305] 在某些情况下,所述免疫调节多肽与CD206的纤连蛋白(FBN)结构域结合和/或干扰或阻断胶原蛋白与CD206的结合。在一些情况下,所述免疫调节多肽可以与CD206的纤连蛋白(FBN)结构域特异性结合。在一些情况下,标的免疫调节多肽与所述CD206的C型碳水化合物识别结构域(CRD)结合,以调节(例如,激活)CD206的活性。在一些情况下,标的免疫调节多肽与所述CD206的C型碳水化合物识别结构域(CRD)结合,以调节(例如,干扰、阻断或抑制)CD206的活性。在某些情况下,标的免疫调节多肽特异性结合以调节CD206的活性的所述CRD结构域是CRD 4或5结构域。

[0306] 在某些实施例中,免疫调节多肽与两个或更多个靶标(例如,促炎性靶标)结合。在一些实施例中,免疫调节多肽与三个、四个、五个或更多个促炎性靶标结合。例如,免疫调节多肽可以与本文所揭示的靶标的任何组合结合。此类结合可以基于计算机、体外或体内数据进行。因此,免疫调节多肽可以与两个或更多个NF-kB II类亚基(例如,RelB和至少一个其他NF-kB II类亚基,例如RelA、cRel、NF-kB1或NF-kB2)结合。或者(或另外),免疫调节多

肽可以与NF- κ B II类亚基(例如,RelB)和至少一种其他信号传导分子(例如,至少一种选自由TGF β 、Notch1、Wnt8R、TRAIL、IL6R、IL10R、EGFR、CDK6、CD206、CD47、SIRP- α 、HMT和TGM2组成的群组的信号传导分子)结合。例如,免疫调节多肽可以与NF- κ B II类亚基(例如,RelB)和至少一种选自由TGF β 、Notch1、Wnt8R、TRAIL、IL6R、IL10R、EGFR和CDK6组成的群组的信号传导分子结合。或者,免疫调节多肽可以与NF- κ B II类亚基(例如,RelB)和至少一种选自由CD206、CD47、SIRP- α 和TGM2组成的群组的信号传导分子结合。在其他替代方案中,免疫调节多肽可以与NF- κ B II类亚基(例如,RelB)和HMT结合。在其他替代方案中,免疫调节多肽可以与至少一种选自由TGF β 、Notch1、Wnt8R、TRAIL、IL6R、IL10R、EGFR和CDK6组成的群组的信号传导分子,以及至少一种选自由CD206、CD47、SIRP- α 和TGM2组成的群组的信号传导分子结合。在其他替代方案中,免疫调节多肽可以与至少一种选自由TGF β 、Notch1、Wnt8R、TRAIL、IL6R、IL10R、EGFR和CDK6组成的群组的信号传导分子结合,并且还可以与HMT结合。在另外的其他实施例中,免疫调节多肽可以与以下各项结合:NF- κ B II类亚基(例如,RelB);至少一种选自由TGF β 、Notch1、Wnt8R、TRAIL、IL6R、IL10R、EGFR和CDK6组成的群组的信号传导分子;至少一种选自由CD206、CD47、SIRP- α 和TGM2组成的群组的信号传导分子;以及HMT。在某些实施例中,免疫调节多肽与两个或更多个促炎性靶标结合,并且还和血清白蛋白(例如,人血清白蛋白)结合。

[0307] 本发明的免疫调节多肽提供用于减少炎症和/或治疗与过量炎症相关的病症(无论是急性还是慢性)的强效工具。本文中使用的术语“治疗”和类似单词应意指使医学病症稳定、减少所述医学病症的症状、预防所述医学病症的发生或者治愈所述医学病症。

[0308] 因此,本发明提供了降低/减少至少一种(例如,2、3、4、5种或更多种)促炎性细胞因子在受试者炎症部位处的表达水平和/或活性的方法。所述方法包括向所述受试者施用本发明的免疫调节多肽(或者,例如,包含免疫调节多肽的药物组合物)。所述促炎性细胞因子可以选自由NF- κ B、TNF α 、IL-1、IL-6、IL-8、IL-12、IL-17、IL-23、MCP-1、MMP-1和MMP-9组成的群组。所述降低/减少可以是所述细胞因子的表达或活性降低/减少至少10%(例如,15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%或更大)。

[0309] 本发明还提供了抑制至少一种(例如,2、3、4、5种或更多种)促炎性细胞因子在受试者炎症的潜在部位处的表达水平和/或活性的提高/增加的方法。所述方法包括向所述受试者施用本发明的免疫调节多肽(或者,例如,包含免疫调节多肽的药物组合物)。所述促炎性细胞因子可以选自由NF- κ B、TNF α 、IL-1、IL-6、IL-8、IL-12、IL-17、IL-23、MCP-1、MMP-1和MMP-9组成的群组。所述方法可以通过将此类提高/增加限制为不超过20%(例如,15%、12.5%、10%、7.5%、5%、4%、3%、2%、1%或更少)来抑制细胞因子表达和/或活性。

[0310] 应当理解,在一些情况下,调节受试者炎症部位处的促炎性细胞因子的水平和/或活性可以实现对目的免疫细胞(例如,效应T细胞、调节性T细胞(Treg)、自然杀伤细胞(NK细胞)、B细胞等)的活性的下游调节,并且可以实现对靶标免疫或炎性反应的调控。

[0311] 本发明还提供了一种治疗或预防慢性炎症相关病症的方法。所述慢性炎症相关病症可以是肠易激综合征、溃疡性结肠炎、结肠炎、克罗恩病、特发性肺纤维化、哮喘、角膜炎、关节炎、骨关节炎、类风湿性关节炎、自身免疫性疾病、猫或人免疫缺陷病毒(FIV或HIV)感染、癌症、年龄相关性炎症和/或干细胞功能障碍(例如,在Nlrp3表达中的年龄相关性增加、在肌肉干细胞中的年龄相关性SOCS3升高等)、移植物抗宿主病(GVHD)、瘢痕瘤、硬皮病、肥

胖症、糖尿病、糖尿病创面、其他慢性创面、动脉粥样硬化、多发性硬化症、帕金森病、阿尔茨海默病、黄斑变性、痛风、胃溃疡、胃炎、粘膜炎、弓形体病和慢性病毒或微生物感染(例如,诸如慢性细菌或原生动感染)。所述方法包括向罹患所述病症或可能发展所述病症的受试者施用本发明的免疫调节多肽(或者,例如,包含免疫调节多肽的药物组合物)。

[0312] 本发明还提供了治疗或预防纤维化的方法。所述纤维化可以是,例如,肺纤维化、皮肤纤维化、肝纤维化、肾纤维化或由电离辐射所引起的纤维化。所述方法包括向罹患纤维化或可能发生纤维化的受试者施用本发明的免疫调节多肽(或者,例如,包含免疫调节多肽的药物组合物)。

[0313] 本发明还提供了治疗癌症的方法。所述癌症可以是结肠癌、乳腺癌、白血病、淋巴瘤、卵巢癌、前列腺癌、肝癌、肺癌、睾丸癌、宫颈癌、膀胱癌、子宫内膜癌、肾癌、黑素瘤、甲状腺癌或脑癌或眼癌。所述方法包括向罹患癌症的受试者施用本发明的免疫调节多肽(或者,例如,包含免疫调节多肽的药物组合物)。本发明所揭示的标的物还提供了用于治疗受试者所患的实体瘤癌症的方法。在一些实施例中,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所揭示的化合物。

[0314] 对于前述方法中的任一种,所述受试者可以是动物,例如饲养的动物(例如,马、牛、猪、山羊、绵羊、兔、鸡、火鸡、鸭等)、宠物(例如,狗、猫、兔、仓鼠、沙鼠、鸟、鱼等)、实验室动物(例如,小鼠、大鼠、猴、猩猩、猫头鹰、鱼等)、动物园动物(例如,大猩猩、猩猩、黑猩猩、猴、象、骆驼、斑马、野猪、狮子、虎、长颈鹿、熊、鸟等)、野生动物(例如,鹿、狼、美洲狮、鸟等)或人。

[0315] 与前述方法中的任一种结合,所述免疫调节多肽可以根据动物类型、动物大小和待治疗的病症以一定的剂量和频率施用。通常,所述免疫调节多肽以约1mg至约1000mg(例如,约5mg至约900mg、约5mg至约800mg、约5mg至约700mg、约5mg至约600mg、约10mg至约500mg、约10mg至约400mg、约10mg至约300mg、约10mg至约250mg、约10mg至约200mg、约10mg至约150mg、约10mg至约100mg、约50mg至约500mg、约50mg至约400mg、约50mg至约300mg、约50mg至约250mg、约50mg至约200mg、约50mg至约150mg、约50mg至约100mg、约75mg至约500mg、约75mg至约400mg、约75mg至约300mg、约75mg至约250mg、约75mg至约200mg、约75mg至约150mg、约75mg至约100mg、约100mg至约500mg、约100mg至约400mg、约100mg至约300mg、约100mg至约250mg、约100mg至约200mg或任何含有前述端点中的其中两个的其他范围)的量每日施用一次(每隔一天施用一次或每周施用一次)。所述每日剂量可以每日施用一次,或者分成更小的剂量,在每日多个时间点服用。对于人(以及其他大小类似的哺乳动物),可以每隔一天施用5mg/kg的剂量。所述免疫调节多肽可以一定时间间隔(例如,将多肽施用2-3周,等待2-3周,然后重复此循环)施用固定时间段(例如,2-3周),或者直到促炎性细胞因子水平已降低或稳定、慢性炎症病症或纤维化已减轻或癌症已得到缓解时。

[0316] 所述免疫调节多肽(或包含此类多肽的药物组合物)与前述方法中的任一种结合施用,可以静脉内、腹膜内、肠胃外、原位、皮下、局部、吸入、经鼻、经口、舌下、眼内、通过可植入贮库、使用基于纳米颗粒的递送系统、微针贴片、微球、珠粒、渗透泵或机械泵和/或其他机械装置来进行。

[0317] 与前述方法中的任一种结合时,所述免疫调节多肽(例如,如本文所述)(或包含此类多肽的药物组合物)可以与拟用于减少或预防炎症、治疗或预防慢性炎症或纤维化或治

疗癌症的另一种药物联合施用。在每种情况下,所述免疫调节多肽可以在施用其他药物之前、之时或者之后施用。对于癌症的治疗,所述免疫调节多肽可以与选自以下各项组成的群组的另一治疗剂(例如,化学治疗剂或免疫治疗剂)联合施用:紫杉烷、核苷类似物、类固醇、萘环类、甲状腺激素替代药物、胸苷酸靶向药物、嵌合抗原受体/T细胞疗法、嵌合抗原受体/NK细胞疗法、细胞凋亡调控基因抑制剂(例如,B细胞CLL/淋巴瘤2(BCL-2) BCL-2-类1(BCL-XL)抑制剂)、CARP-1/CCAR1(细胞分裂周期和细胞凋亡调控基因1)抑制剂、集落刺激因子1受体(CSF1R)抑制剂、CD47抑制剂、癌症疫苗(例如,诱导Th17的树突状细胞疫苗)和其他细胞疗法。具体化学治疗剂包括,例如,吉西他滨、多西他赛、博莱霉素、厄洛替尼、吉非替尼、拉帕替尼、伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、克唑替尼、色瑞替尼、曲美替尼、贝伐单抗、舒尼替尼、索拉非尼、曲妥珠单抗、恩美曲妥珠单抗、利妥昔单抗、伊匹单抗、雷帕霉素、坦罗莫司、依维莫司、甲氨蝶呤、多柔比星、亚伯杉、Folfinirox、顺铂、卡铂、5-氟尿嘧啶、替吉奥、紫杉醇、强的松、左旋甲状腺素、培美曲塞、纳成托克斯(navitoclax)、ABT-199。

[0318] 在一些实施例中,用于联合疗法中的所述免疫调节多肽是具有巨噬细胞调节活性(如,如本文所述)的肽。在某些情况下,所述免疫调节多肽是CD206结合肽(例如,如本文所述)。在一些实施例中,用于联合疗法中的所述免疫调节多肽是表3所示的肽。在某些情况下,所述免疫调节肽(例如,表3所示的肽)可以与化学治疗剂联合施用以治疗癌症。在某些情况下,所述化学治疗剂是吉西他滨。在一些情况下,所述化学治疗剂是多西他赛。在一些情况下,所述化学治疗剂是亚伯杉。

[0319] 为了治疗癌症(例如黑素瘤、非小细胞肺癌或淋巴瘤,例如霍奇金淋巴瘤),所述免疫调节多肽可以与免疫治疗剂联合施用。免疫治疗剂是通过诱导、增强或抑制免疫应答而用于治疗疾病的任何适宜的药剂。在一些情况下,所述免疫治疗剂是免疫检查点抑制剂。任何适宜的检查点抑制剂都可以与标的肽联合使用,包括但不限于细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)抑制剂、程序性死亡蛋白1(PD-1)抑制剂和PD-L1抑制剂。示例性目的检查点抑制剂包括但不限于伊匹单抗、派姆单抗和纳武单抗。在某些实施例中,为了治疗癌症和/或炎性疾病,所述免疫调节多肽可以与集落刺激因子1受体(CSF1R)抑制剂联合施用。目的CSF1R抑制剂包括但不限于依米妥珠单抗。

[0320] 任何适宜的癌症疫苗疗法和药剂都可以与标的免疫调节多肽组合物和方法联合使用。为了治疗癌症(例如,卵巢癌),所述免疫调节多肽可以与疫苗接种疗法(例如,促进Th1/Th17免疫的树突状细胞(DC)疫苗接种剂)联合施用。Th17细胞浸润与卵巢癌患者的总生存期显著延长有关。在一些情况下,所述免疫调节多肽与诱导Th17的疫苗接种一起用作辅助治疗方案。

[0321] 同样受关注的是属于CARP-1/CCAR1(细胞分裂周期和细胞凋亡调控基因1)抑制剂(包括但不限于以下出版物中所述的抑制剂:Rishi等人,生物医学纳米技术杂志,第11卷,第9期,2015年9月,pp.1608-1627(20))和CD47抑制剂(包括但不限于抗CD47抗体药剂,例如Hu5F9-G4)的药剂。

[0322] 在某些情况下,相对于单独使用任一组分,所述组合提供了增强效应;在一些情况下,相对于所述组分的组合或累加效应,所述组合提供了超加性或协同效应。可以依次或同时采用、使用标的多肽和化学治疗剂的多种组合。对于多次给药,例如,所述两种药剂可以直接交替给药,或者一种药剂的两次或更多次给药可与另一种药剂的单次给药交替进行。

两种药剂的同时给药也可与各药剂的给药交替或以其他方式分散进行。在一些情况下,治疗开始后,两次给药之间的时间可以是约1-6小时、约6-12小时、约12-24小时、约1-2天、约1-2周或更长时间。

[0323] 在一些实施例中,所述方法是减少癌细胞增殖的方法,其中所述方法包括使所述细胞与有效量的标的免疫调节多肽(例如,如本文所述)接触。所述方法可以与化学治疗剂(例如,如本文所述)的施用联合进行。所述癌细胞可以是体外癌细胞或体内癌细胞。在某些情况下,所述方法包括使所述细胞与免疫调节肽(例如,表3所示的肽)接触,并使所述细胞与化学治疗剂接触。可以靶向任何适宜的癌细胞。在某些情况下,所述化学治疗剂是吉西他滨。在一些情况下,所述化学治疗剂是多西他赛。在一些情况下,所述化学治疗剂是亚伯杉。

[0324] 或者,对于治疗癌症的方法,所述免疫调节多肽(或包含此类多肽的药物组合物)可以与放射疗法联合施用。而且,所述免疫调节多肽可以在施以放射疗法之前或之后施用。

[0325] 本发明的前述方法中的任一种进一步包括评估治疗方法的功效的步骤。由于本发明的免疫调节多肽具有可证明的在组织和血清(数据未示出)中减少组织炎症并抑制炎症介质(例如IL-1、IL-6、IL-12和TNF α)的产生的能力,因此所述治疗方法的功效可以通过测量此类细胞因子(例如,在血清中)的水平来评估,以确定所述水平是否已对所述治疗做出适当响应。根据所述细胞因子水平,免疫调节多肽的剂量可以根据需要向上或向下调整。

[0326] 定义

[0327] 应当理解,本发明不限于本文所描述的特定实施例,因为在实际实施中可能会存在差异。还应当理解,本专利中使用的术语仅用于描述特定实施例,而无意限制本发明构思,本发明的范围将仅由所附权利要求书限定。

[0328] 在提供数值范围的情况下,应当理解,该范围的上限和下限之间的每个中间值以及在该范围内的任何其他规定值或中间值都包含在本发明的范围内。除非上下文另有明确规定,否则每个中间值应低至下限单位的十分之一。这些较小范围的上限和下限可独立地包括在较小范围内,并且也包括在本发明内,需遵守所述范围内任何特别排除的限值的要求。在所述范围包括一个或两个限值的条件下,排除了那些所包括限值中的任一个或两个的范围也包括在本发明内。

[0329] 本文中提出的某些范围在数值前带有术语“大约”。本文中使用术语“大约”的目的是为其后的精确数字以及与该术语之后数字接近或近似的数字提供文字支持。在确定某一数字是否接近或近似于具体列举的数字时,接近或近似的未列举数字在其出现的上下文中可以是基本上等同于所具体列举数字的数字。

[0330] 除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语的含义与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同。尽管与本文所描述的方法和材料类似或等同的方法和材料也可用于本发明的实施或测试中,但本文描述了具有代表性的示例性方法和材料。

[0331] 在本说明书中引用的所有出版物和专利通过引用方式并入本文中,犹如每一单独出版物或专利被具体地和单独地表明通过引用方式并入,且通过引用并入本文的目的是公开和描述与引用的出版物相关的方法和/或材料。任何出版物的引用均是针对其在申请日之前公开的内容,并且不应将其解释为承认由于之前的发明使得本发明无权早于此类出版物。此外,所提供的出版日期可能与实际出版日期不同,可能需要单独确认。

[0332] 需要注意的是,如本文和所附权利要求书中所使用的,单数形式的“一”、“一个”和

“所述/该”包括复数指代对象,除非上下文另有明确说明。还应注意,可以起草权利要求以排除任何可选要素。因此,该陈述旨在作为使用诸如“单独”、“仅”等与陈述权利要求要素有关的专用术语或使用“否定”限制的前置基础。

[0333] 在阅读本发明后,以下内容对所属领域的技术人员来说是显而易见的,本专利所描述和列出的每个单独的实施例都具有分层的组分和特征,这些组分和特征可在不脱离本发明的范围和精神的情况下与其他几个实施例中任一实施例的特征进行快速分解或合并。可按陈述的事件顺序或逻辑上可能的任何其它顺序对任何陈述的方法进行实施。

[0334] 示例

[0335] 用于制备和评价标的免疫调节肽的目的方法和材料包括Jaynes等人在W02016/061133的实验部分中所公开的方法和材料,此出版物中的内容全文并入本文。

[0336] 提出以下示例是为了向本领域普通技术人员完整地公开并叙述构建及使用本发明的方法,并且无意限制发明人所认为其发明的范围,也无意表示以下实验是全部或唯一进行的实验。

[0337] 示例1:肿瘤生长抑制

[0338] 还测试本发明的多肽对小鼠非转移性乳腺癌模型中的肿瘤生长的作用。在37°C、5%CO₂下将MCF-7人非转移性乳腺癌细胞置于正常生长培养基中孵育。在融合达到80%至90%的条件下收获细胞。将免疫功能受损的无胸腺裸小鼠(J:NU)分成2组(每组9只动物)。给所有小鼠注射 $\sim 4.5 \times 10^6$ 个MCF-7细胞,所述细胞已用VIVO Tracker 680染色并且悬浮于200 μ l PBS/Matrigel混合物中。使用装有500 μ l注射器的22号针将细胞皮下注射至已处理的动物的背侧面。

[0339] 对动物进行分配以使其接受溶媒和肽处理。用标的多肽处理接受肽处理的动物。将新鲜制备的肽以100 μ M的浓度溶于无菌生理盐水中,并且用其处理肽组的动物。接受溶媒处理的动物仅注射生理盐水缓冲液。使用装有1ml注射器的271/2号针将所有治疗药物注入肿瘤块,每周注射两次,持续5周。每周测量动物体重和肿瘤体积3次,并且进行荧光标记,接着进行VIVO Tracker 680和IVIS成像。

[0340] 图2表明,肽RP832C和RP185可缩减小鼠肿瘤抑制模型中的肿瘤体积。相应数据表明,本发明的多肽可以在体内抑制肿瘤生长。

[0341] 示例2:施用肽与化学疗法的组合

[0342] 假设炎症在肿瘤发生和转移中发挥着重要作用,并且已知M2巨噬细胞活性与肿瘤发展相关联,可以预计施用本发明的肽(例如,表3所示的选定肽)可对癌症治疗结果产生积极影响。

[0343] 为了验证这一理论,向免疫功能受损(“裸”)小鼠组中的小鼠的左上乳头下注入 $\sim 5 \times 10^6$ 个人三阴性乳腺癌细胞(MDA-MB-231)。在此次给药之后,一组仅接受溶媒;两组接受化学治疗剂吉西他滨,其q4d剂量为40mg/kg体重。其中一组还接受每日剂量为5mg/kg体重的受试肽;并且第四组仅接受每日剂量为5mg/kg体重的肽。从研究的第32天开始,在吉西他滨+RP-182组中,将RP-182的浓度增加至20mg/kg体重。在初始细胞施用之后的不同时间点评定肿瘤体积。在50天后,处死小鼠。

[0344] 在第二项实验中,将C42B前列腺癌细胞的异种移植物引入四个小鼠组中,并且在处理之前允许肿瘤生长至约100m³。一组仅用溶媒处理;第二组用多西他赛处理,剂量为

2.5mg/kg体重,每周施用一次;第三组用受试肽处理,剂量为10mg/kg体重,每天皮下给药一次;第四组用多西他赛(剂量为2.5mg/kg,每周一次)和受试肽(剂量为10mg/kg,每天一次)处理。在初始细胞施用之后的不同时间点评定肿瘤体积;在27天后,处死小鼠。

[0345] 预计本发明的肽(例如,表3所示的选定肽)在与化学治疗剂(包括吉西他滨和多西他赛)以及检查点抑制剂疗法和其他免疫疗法一起施用时将产生协同效应。尤其是,本发明的肽在与最近开发的CAR-T(嵌合抗原受体/T细胞)疗法结合使用时尤为有用。此类疗法在破坏肿瘤细胞的同时产生非常高的全身性死细胞物质负荷,从而过度刺激免疫系统并产生可能对患者而言是致命的“细胞因子风暴”。

[0346] 示例3:选定肽的研究

[0347] 表5:表3-4所示的选定肽对CD206的结合能使用ClusPro算法计算:

RP 编号	ClusPro 中所示的对 CD206 的结合能
832C	-1312
837	-1218
182	-998
183	-943
107	-757
426	-732
185	-953
186	-948
233	-713
851	-714
852	-963
853	-700

[0350] 示例4:RP肽对硬皮病患者中的巨噬细胞活性的选择性影响。

[0351] 将源自健康志愿者和硬皮病患者的外周血源性巨噬细胞在MCS-F中培养7天,然后针对精氨酸酶1(M2标志物)或IFN γ (M1标志物)进行qPCR,接着用RP肽(剂量范围为0-100 μ M)处理。48小时后,更换培养基,并用所述肽对细胞进行再处理。96小时后,通过PrestoBlue测定法测定细胞存活率。(图4A)源自健康对照者(具有低精氨酸酶:IFN γ 比值:3.6)的巨噬细胞对目的RP肽(RP182、RP185、RP832C、RP837)对存活率的影响具有抵抗力。(图4B):在硬皮病(SSc)患者(具有高精氨酸酶:IFN γ 比值:8.8)中,即使在0.01 μ M下,目的RP肽(RP182、RP185、RP832C、RP837)也使得96小时时的存活率大幅降低。

[0352] 示例5:博莱霉素引发的肺纤维化的挽救

[0353] 博莱霉素的气管内滴注(IT)被用作肺纤维化模型。研究了标的肽对博莱霉素诱发的小鼠肺纤维化的挽救。实验参数:在6-8周内研究了四组(n=8)C57BL6雄性小鼠。2.5U/kg博莱霉素以单次推注方式进行IT给药。72小时后,通过IT施用1mg/kg目的肽(RP182、RP185、RP832、RP837),每两天一次。在此博莱霉素激发实验中,纤维化测量结果是三色染色后的Ashcroft评分。胶原蛋白评分是羟脯氨酸染色后的定量测量结果。图1展示了这些结果的相应图表。

[0354] 标的肽使得纤维化和胶原蛋白沉积减少。对肺组织切片进行苏木精和曙红(H/E)

以及马氏三色染色。与已处理和未处理肺组的肺泡不同,溶媒组的肺泡似乎被纤维化组织包围,且胶原蛋白沉积增加。体重变化:与溶媒处理组的体重相比,RP肽处理组的体重无明显变化。Ashcroft评分分析:溶媒组的肺标本显示肺结构已变形,并且纤维化和胶原蛋白沉积增加,因此评分接近6,而肽处理组的肺标本显示肺结构组织良好,因此评分较低。

[0355] 纤维化和胶原蛋白沉积水平评估:经ImageJ软件测定,与溶媒组相比,已处理组的纤维化和胶原蛋白沉积显著减少。肺重量变化:与肽处理组相比,溶媒组的肺重量更高,这是由于肽处理组的纤维化和胶原蛋白含量降低所指。TGFβ1和αSMA的IHC染色:经肽处理的肺组织显示与TGFβ1和αSMA的纤维化相关的标志物明显减少。

[0356] 这些结果表明,示例性肽使得小鼠肺纤维化模型中博莱霉素诱发的肺纤维化减轻。

[0357] 示例6:目的RP肽与PD-1检查点抑制剂在CT26异种移植物中协同作用。

[0358] 图2展示了有关小鼠肿瘤抑制模型中目的肽(有和无抗PD1抗体)对肿瘤体积的影响的研究结果。肽RP832C和RP185以10mg/kg的剂量给药,每天一次。抗PD1抗体以200ug的剂量进行腹膜内给药,每周两次。所述示例中提供的结果证明了本发明的肽的功效。

[0359] 虽然本文附有权利要求书,但仍提供了以下条款来阐明本发明的各方面:

[0360] 条款1。一种长度为5至30(例如,6至30或6至18)个氨基酸残基的免疫调节肽,所述肽包含:由式1-7中其中一项所述的交替型亲水性和疏水性模块组成的条带性亲疏区域(例如,长度为6至12或6至10个氨基酸残基),所述条带性亲疏区域在生理条件下采取两亲性构象,其包含:2个或更多个(例如,3个或更多个或4个或更多个)疏水性模块;以及一个或更多个(例如,2个或更多个或3个或更多个)亲水性模块,每个均包含至少一个阳离子残基;其中所述免疫调节肽与CD206特异性结合。

[0361] 条款2。根据条款1所述的免疫调节肽,其中所述条带性亲疏区域的相应式如式5所示,并且具有由下式所定义的序列:

[0362] $[J_{1a}J_{1b}] - [X_{1a}X_{1b}] - [J_{2a}J_{2b}] - [X_{2a}X_{2b}] - [J_{3a}] - [X_{3a}]$ (式5A);

[0363] 其中: J_{1a} 、 J_{1b} 、 J_{2a} 、 J_{2b} 和 J_{3a} 各自独立地选自疏水性氨基酸残基(例如,苯丙氨酸、色氨酸、丙氨酸、缬氨酸和甘氨酸); X_{1a} 、 X_{1b} 、 X_{2a} 、 X_{2b} 和 X_{3a} 各自独立地选自亲水性氨基酸残基(例如,赖氨酸、精氨酸、组氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、天冬酰胺或谷氨酰胺)。

[0364] 条款3。根据条款2所述的免疫调节肽,其中: J_{1a} 、 J_{1b} 、 J_{2a} 、 J_{2b} 和 J_{3a} 各自独立地选自苯丙氨酸、色氨酸、丙氨酸和甘氨酸; X_{1a} 、 X_{1b} 、 X_{2a} 、 X_{2b} 和 X_{3a} 各自独立地选自赖氨酸和精氨酸。

[0365] 条款4。根据条款2所述的免疫调节肽,其中: J_{1a} 、 J_{1b} 、 J_{2a} 、 J_{2b} 和 J_{3a} 各自独立地选自苯丙氨酸、色氨酸、丙氨酸和缬氨酸; X_{1a} 、 X_{1b} 、 X_{2a} 、 X_{2b} 和 X_{3a} 各自独立地选自鸟氨酸、赖氨酸和精氨酸。

[0366] 条款5。根据条款2-4中任一项所述的免疫调节肽,其具有由下式所定义的序列: $FAX_{1a}X_{1b}FAX_{2a}X_{2b}J_{3a}FX_{3a}$ (序列号:30)

[0367] 其中 X_{1a} 、 X_{1b} 、 X_{2a} 、 X_{2b} 和 X_{3a} 各自独立地选自鸟氨酸、赖氨酸和精氨酸。

[0368] 条款6。根据条款5所述的免疫调节肽,其具有序列FA00FA00F0 (序列号:19) (RP850)。

[0369] 条款7。根据条款2-4所述的免疫调节肽,其具有由下式所定义的序列: $FWKX_{1b}FVX_{2a}KW_{3a}$ (序列号:31)

- [0370] 其中 X_{1b} 、 X_{2a} 和 X_{3a} 各自独立地为赖氨酸或精氨酸。
- [0371] 条款8。根据条款7所述的免疫调节肽,其具有选自FWKRFVRKWR(序列号:4)(RP837)和FWKKFVKKWK(序列号:7)(RP841)的序列。
- [0372] 条款9。根据条款8所述的免疫调节肽,其中: J_{1a} 、 J_{1b} 、 J_{2a} 、 J_{2b} 和 J_{3a} 各自为色氨酸,并且 X_{1a} 、 X_{1b} 、 X_{2a} 、 X_{2b} 和 X_{3a} 各自独立地选自组氨酸、赖氨酸和精氨酸。
- [0373] 条款10。根据条款9所述的免疫调节肽,其具有由下式所定义的序列:
 $WWX_{1a}HWWX_{2b}WX_{3a}$ (序列号:32)
- [0374] 其中 X_{1a} 、 X_{2b} 和 X_{3a} 各自独立地为组氨酸、赖氨酸或精氨酸。
- [0375] 条款11。根据条款10所述的免疫调节肽,其具有选自WVHHVHHVHH(序列号:13)、WVHVHVHV(序列号:14)和WVKHVHV(序列号:15)(RP847-849)的序列。
- [0376] 条款12。根据条款1所述的免疫调节肽,其中所述条带性亲疏区域的相应式如式6所示,并且具有由下式所定义的序列:
- [0377] $[J_{1a}] - [X_{1a}X_{1b}] - [J_{2a}J_{2b}] - [X_{2a}] - [J_{3a}] - [X_{3a}X_{3b}] - [J_{4a}J_{4b}]$ (式6A);
- [0378] 其中 J_{1a} 、 J_{2a} 、 J_{2b} 、 J_{3a} 、 J_{4a} 和 J_{4b} 各自独立地选自疏水性氨基酸残基(例如,苯丙氨酸、色氨酸、丙氨酸、异亮氨酸、缬氨酸和甘氨酸);以及
- [0379] X_{1a} 、 X_{1b} 、 X_{2a} 、 X_{3a} 和 X_{3b} 各自独立地选自亲水性氨基酸残基(赖氨酸、精氨酸、组氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、天冬酰胺或谷氨酰胺)。
- [0380] 条款13。根据条款12所述的免疫调节肽,其具有序列GDRGIKGRGF(序列号:8)(RP842)。
- [0381] 条款14。根据条款1所述的免疫调节肽,其中所述条带性亲疏区域的相应式如式1所示,并且具有由下式中的其中一种所定义的序列: $[J_{1a}J_{1b}] - [X_{1a}X_{1b}] - [J_{2a}J_{2b}]$ (式1A);以及
 $[J_{2b}J_{2a}] - [X_{1b}X_{1a}] - [J_{1b}J_{1a}]$ (式1B);
- [0382] 其中: J_{1a} 、 J_{1b} 、 J_{2a} 和 J_{2b} 各自独立地选自疏水性氨基酸残基(例如,苯丙氨酸、色氨酸和缬氨酸); X_{1a} 和 X_{1b} 各自独立地选自亲水性氨基酸残基(例如,赖氨酸或精氨酸)。
- [0383] 条款15。根据条款14所述的免疫调节肽,其具有序列FWKRFV(序列号:5)(RP837N)。
- [0384] 条款16。根据条款1所述的免疫调节肽,其中所述条带性亲疏区域的相应式如式2所示,并且具有由下式所定义的序列:
- [0385] $[J_{1a}J_{1b}] - [X_{1a}X_{1b}] - [J_{2a}] - [X_{2a}]$ (式2A)
- [0386] 其中: J_{1a} 、 J_{1b} 、 J_{2a} 和 J_{2b} 各自独立地选自疏水性氨基酸残基(例如,苯丙氨酸、色氨酸和缬氨酸); X_{1a} 、 X_{1b} 和 X_{2a} 各自独立地选自亲水性氨基酸残基(例如,赖氨酸或精氨酸)。
- [0387] 条款17。根据条款16所述的免疫调节肽,其具有序列
- [0388] FVRKWR(序列号:6)(RP837C¹)。
- [0389] 条款18。根据条款1所述的免疫调节肽,其中所述条带性亲疏区域的相应式如式4所示,并且具有由下式中的其中一种所定义的序列:
- [0390] $[J_{1a}J_{1b}] - [X_{1a}X_{1b}] - [J_{2a}J_{2b}] - [X_{2a}X_{2b}] - [J_{3a}J_{3b}]$ (式4A);以及
 $[J_{3a}J_{3b}] - [X_{2a}X_{2b}] - [J_{2b}J_{2a}] - [X_{1b}X_{1a}] - [J_{1b}J_{1a}]$ (式4B);其中 J_{1a} 、 J_{1b} 、 J_{2a} 、 J_{2b} 、 J_{3a} 和 J_{3b} 各自独立地选自疏水性氨基酸残基(例如,苯丙氨酸、酪氨酸或亮氨酸); X_{1a} 、 X_{1b} 、 X_{2a} 和 X_{2b} 各自独立地选自亲水性氨基酸残基(例如,赖氨酸或精氨酸)。
- [0391] 条款19。根据条款18所述的免疫调节肽,其具有序列LYKKI IKLL(序列号:12)

(RP846)。

[0392] 条款20。根据条款1所述的免疫调节肽,其中所述条带性亲疏区域的相应式如式4所示,并且具有由下式所定义的序列:

[0393] $[J_{1a}J_{1b}J_{1c}] - [X_{1a}] - [J_{2a}J_{2b}] - [X_{2a}X_{2b}] - [J_{3a}J_{3b}]$ (式4C);

[0394] 其中 J_{1a} 、 J_{1b} 、 J_{1c} 、 J_{2a} 、 J_{2b} 、 J_{3a} 和 J_{3b} 各自独立地选自疏水性氨基酸残基(例如,苯丙氨酸、酪氨酸和脯氨酸); X_{1a} 、 X_{2a} 和 X_{2b} 各自独立地选自亲水性氨基酸残基(例如,天冬氨酸、赖氨酸或精氨酸)。

[0395] 条款21。根据条款20所述的免疫调节肽,其具有序列FYPDFFKKFF(序列号:10)(RP844)。

[0396] 条款22。根据条款1所述的免疫调节肽,其中所述条带性亲疏区域的相应式如式4所示,并且具有由下式所定义的序列: $[J_{1a}J_{1b}] - [X_{1a}X_{1b}] - [J_{2a}] - [X_{2a}X_{2b}X_{2c}] - [J_{3a}J_{3b}]$ (式4D);其中 J_{1a} 、 J_{1b} 、 J_{2a} 、 J_{3a} 和 J_{3b} 各自独立地选自疏水性氨基酸残基(例如,苯丙氨酸、丝氨酸、甘氨酸或异亮氨酸); X_{1a} 、 X_{1b} 、 X_{2a} 、 X_{2b} 和 X_{2c} 各自独立地选自亲水性氨基酸残基(例如,谷氨酸、天冬氨酸、赖氨酸或精氨酸)。

[0397] 条款23。根据条款22所述的免疫调节肽,其具有序列FFRKSKEKIG(序列号:18)(RP853)。

[0398] 条款24。根据条款1所述的免疫调节肽,其中所述条带性亲疏区域的相应式如式4所示,并且具有由下式所定义的序列: $[J_{1a}J_{1b}] - [X_{1a}X_{1b}] - [J_{2a}J_{2b}] - [X_{2a}X_{2b}] - [J_{3a}]$ (式4E);其中 J_{1a} 、 J_{1b} 、 J_{2a} 、 J_{2b} 和 J_{3a} 各自独立地选自疏水性氨基酸残基(例如,苯丙氨酸、丙氨酸或异亮氨酸); X_{1a} 、 X_{1b} 、 X_{2a} 、 X_{2b} 和 X_{2c} 各自独立地选自亲水性氨基酸残基(例如,鸟氨酸、赖氨酸或精氨酸)。

[0399] 条款25。根据条款1所述的免疫调节肽,其中所述条带性亲疏区域的相应式如式5所示,并且具有由下式所定义的序列: $[J_{1a}] - [X_{1a}] - [J_{2a}J_{2b}J_{2c}] - [X_{2a}] - [J_{3a}J_{3b}] - [X_{3a}X_{3b}]$ (式5C);其中 J_{1a} 、 J_{2a} 、 J_{2b} 、 J_{2c} 、 J_{3a} 和 J_{3b} 各自独立地选自疏水性氨基酸残基(例如,苯丙氨酸、亮氨酸、甘氨酸或异亮氨酸); X_{1a} 、 X_{2a} 、 X_{3a} 和 X_{3b} 各自独立地选自亲水性氨基酸残基(例如,谷氨酰胺、赖氨酸或组氨酸)。

[0400] 条款26。根据条款25所述的免疫调节肽,其具有序列FQFLGKIIHH(序列号:17)(RP852)。

[0401] 条款27。根据条款1所述的免疫调节肽,其中所述条带性亲疏区域的相应式如式7所示,并且具有由下式所定义的序列: $[X_{1a}X_{1b}] - [J_{1a}] - [X_{2a}] - [J_{2a}] - [X_{3a}] - [J_{3a}J_{3b}J_{3c}]$ (式7A);其中 J_{1a} 、 J_{2a} 、 J_{3a} 、 J_{3b} 和 J_{3c} 各自独立地选自疏水性氨基酸残基(例如,异亮氨酸、缬氨酸、亮氨酸、丝氨酸或丙氨酸); X_{1a} 、 X_{1b} 、 X_{2a} 和 X_{3a} 各自独立地选自亲水性氨基酸残基(例如,赖氨酸或精氨酸)。

[0402] 条款28。根据条款27所述的免疫调节肽,其具有序列KKIRVRLSA(序列号:16)(RP851)。

[0403] 条款29。根据条款1所述的免疫调节肽,其中所述条带性亲疏区域的相应式如式5所示,并且具有由下式所定义的序列: $[J_{1a}J_{1b}] - [X_{1a}X_{1b}] - [J_{2a}J_{2b}J_{2c}] - [X_{2b}] - [J_{3a}] - [X_{3a}]$ (式5B);

[0404] 其中 J_{1a} 、 J_{1b} 、 J_{2a} 、 J_{2b} 和 J_{3a} 各自独立地选自疏水性氨基酸残基(例如,苯丙氨酸、丙

氨酸、苏氨酸或亮氨酸); X_{1a} 、 X_{1b} 、 X_{2a} 、 X_{2b} 和 X_{3a} 各自独立地选自亲水性氨基酸残基(例如, 组氨酸、天冬氨酸、赖氨酸或精氨酸)。

[0405] 条款30. 根据条款29所述的免疫调节肽, 其具有序列FFRHFATHLD(序列号:11)(RP845)。

[0406] 条款31. 根据条款40所述的免疫调节肽, 其中所述条带性亲疏区域的相应式如式3所示, 并且具有由下式所定义的序列: $[X_{1a}X_{1b}] - [J_{1a}J_{1b}J_{1c}J_{1d}] - [X_{2a}X_{2b}] - [J_{2a}J_{2b}]$ (式3A); 其中: J_{1a} 、 J_{1b} 、 J_{1c} 、 J_{1d} 、 J_{2a} 和 J_{2b} 各自独立地选自疏水性氨基酸残基(例如, 亮氨酸、丝氨酸、丙氨酸或苯丙氨酸); X_{1a} 、 X_{1b} 、 X_{2a} 和 X_{2b} 各自独立地选自亲水性氨基酸残基(例如, 谷氨酸、天冬氨酸、赖氨酸、天冬酰胺或精氨酸)。

[0407] 条款32. 根据条款31所述的免疫调节肽, 其具有序列EKLSAFRNFF(序列号:9)(RP843)。

[0408] 条款33. 根据条款1所述的免疫调节肽, 其中所述条带性亲疏区域包含通过肽连接子连接的第一和第二多肽的二聚体, 所述连接子连接所述第一多肽的C-末端与所述第二多肽的N-末端。

[0409] 条款34. 根据条款33所述的免疫调节肽, 其中:

[0410] 所述亲水性模块由选自赖氨酸、精氨酸和鸟氨酸的氨基酸残基组成; 以及

[0411] 所述疏水性模块由选自苯丙氨酸和色氨酸的氨基酸残基组成。

[0412] 条款35. 根据条款33或34所述的免疫调节肽, 其中所述第一和第二多肽包含下式中的其中一种: $[X1] - [J1] - [X2] - [J2]$ (式3); 或 $[J1] - [X1] - [J2] - [X2]$ (式2)。

[0413] 条款36. 根据条款33-35中任一项所述的免疫调节肽, 其中所述二聚体具有下式中的其中一种: $[X1] - [J1] - [X2] - [J2] - T - [J2] - [X2] - [J1] - [X1]$; 或

[0414] $[J1] - [X1] - [J2] - [X2] - T - [X2] - [J2] - [X1] - [J1]$; 其中T是所述肽连接子。

[0415] 条款37. 根据条款36所述的免疫调节肽, 其中所述二聚体具有下式中的其中一种: $[X_{1a}] - [J_{1a}] - [X_{2a}] - [J_{2a}] - T - [J_{2a}] - [X_{2a}] - [J_{1a}] - [X_{1a}]$ (式12A); 或 $[J_{1a}] - [X_{1a}] - [J_{2a}] - [X_{2a}] - T - [X_{2a}] - [J_{2a}] - [X_{1a}] - [J_{1a}]$ (式13A); 其中T是所述肽连接子(例如, 聚甘氨酸连接子)。

[0416] 条款38. 根据条款37所述的免疫调节肽, 其具有选自RWKFGGFKWR(序列号:1)(RP832C)和FKWRGGRWKF(序列号:3)(RP837C)的序列。

[0417] 条款39. 根据条款33或34所述的免疫调节肽, 其中所述二聚体具有下式中的其中一种: $[X_{1a}X_{1b}] - [J_{1a}J_{1b}] - T - [J_{1b}J_{1a}] - [X_{1b}X_{1a}]$ (式8A); 或 $[J_{1a}J_{1b}] - [X_{1a}X_{1b}] - T - [X_{1b}X_{1a}] - [J_{1b}J_{1a}]$ (式9A); 其中:T是所述肽连接子(例如, 聚甘氨酸连接子); J_{1a} 和 J_{1b} 各自独立地选自疏水性氨基酸残基(例如, 色氨酸和苯丙氨酸); X_{1a} 和 X_{1b} 各自独立地选自亲水性氨基酸残基(例如, 天冬酰胺或精氨酸)。

[0418] 条款40. 根据条款49所述的免疫调节肽, 其具有序列FWKRGGRKWF(序列号:4)(肽837A)。

[0419] 条款41. 根据条款1-40中任一项所述的免疫调节肽, 其包含:

[0420] a) 选自表3所示的肽序列的序列;

[0421] b) 与a)中定义的序列的序列同一性至少为75%(例如, 序列同一性至少为80%、85%、90%或95%)的序列; 或

[0422] c) 相对于a)中定义的所述序列具有一个或两个氨基酸取代的序列, 其中所述一个

或两个氨基酸取代是根据表2所述的氨基酸的取代(例如,类似的氨基酸取代、保守的氨基酸取代或高度保守的氨基酸取代)。

[0423] 条款42。根据条款1-41所述的免疫调节肽,其由选自表3所示的序列(序列号:1-19)中的任一项的序列组成。

[0424] 条款43。一种长度为6至30个氨基酸残基的免疫调节肽,其包含:

[0425] a) 选自序列号:(1-19)(例如,RP832C、837、837A、837C、837N、841-842、843-850和853)的肽序列;或

[0426] b) 相对于a)中定义的所述序列具有一个或两个氨基酸取代的序列,其中所述一个或两个氨基酸取代是根据表2所述的氨基酸的取代(例如,类似的氨基酸取代、保守的氨基酸取代或高度保守的氨基酸取代)。

[0427] 条款44。根据条款43所述的免疫调节肽,其中b)中定义的一个或两个氨基酸取代由用另一种阳离子氨基酸残基实现的所述序列中的阳离子氨基酸取代组成(例如,K替换为O、O替换为K、K替换为R等等)。

[0428] 条款45。根据条款43所述的免疫调节肽,其包含选自以下各项的所述肽序列:RWKFGGFKWR (RP832C) (序列号:1)、FKWRGGRWKF (RP837C) (序列号:3)和FWKRGGRKWF (RP837A) (序列号:4)。

[0429] 条款46。根据条款43所述的免疫调节肽,其包含选自FWKRFV (RP837N) (序列号:5)和FVRKWR (RP837C¹) (序列号:6)的肽序列。

[0430] 条款47。根据条款43所述的免疫调节肽,其包含选自FAOOF AOOFO (RP850) (序列号:19)、FWKRFVRKWR (RP837) (序列号:4)和FWKKFVKKWK (RP841) (序列号:7)的肽序列。

[0431] 条款48。根据条款43所述的免疫调节肽,其包含选自WVHHVHHVH (序列号:13)、WVRHVVRVR (序列号:14)和WVKHVVHKWK (序列号:15) (RP847-849)的肽序列。

[0432] 条款49。根据条款43所述的免疫调节肽,其包含所述肽序列GDRG IKGHRGF (RP842) (序列号:8)。

[0433] 条款50。根据条款43所述的免疫调节肽,其包含所述肽序列LYKK I I K K L L (RP846) (序列号:12)。

[0434] 条款51。根据条款43所述的免疫调节肽,其包含所述肽序列FYPDFFKKFF (RP844) (序列号:10)。

[0435] 条款52。根据条款43所述的免疫调节肽,其包含所述肽序列FFRKSKEKIG (RP853) (序列号:18)。

[0436] 条款53。根据条款43所述的免疫调节肽,其包含所述肽序列FFRHFATHLD (RP845) (序列号:11)。

[0437] 条款54。根据条款43所述的免疫调节肽,其包含所述肽序列EKLSAFRNFF (RP843) (序列号:9)。

[0438] 条款55。一种免疫调节肽(例如,长度为12个氨基酸残基或更少),其包含选自以下各项的序列:RWKFGGFKWR (RP832C) (序列号:1)、FKWRGGRWKF (RP837C) (序列号:3)和FWKRGGRKWF (RP837A) (序列号:4)。

[0439] 条款56。根据条款55所述的免疫调节肽,其由所述序列:RWKFGGFKWR (RP832C) (序列号:1)组成。

- [0440] 条款57.根据条款55所述的免疫调节肽,其由所述序列:FKWRGGRWKF (RP837C) (序列号:3) 组成。
- [0441] 条款58.根据条款55所述的免疫调节肽,其由所述序列:FWKRGGRKWF (RP837A) (序列号:4) 组成。
- [0442] 条款59.一种药物组合物,其包含条款1-58中任一项所述的免疫调节肽和药学上可接受的载体。
- [0443] 条款60.根据条款59所述的药物组合物,其中所述组合物被配制成为适于口服给药、肠胃外给药、吸入给药或局部给药。
- [0444] 条款61.根据条款59或60所述的药物组合物,其中所述组合物被配制成为适于静脉内或皮下给药。
- [0445] 条款62.根据条款59或60所述的药物组合物,其中所述组合物被配制成为适于口服给药,并且进一步包含肠溶衣。
- [0446] 条款63.根据条款59或60所述的药物组合物,其中所述组合物被配制成为适于以选自由以下各项组成的群组的形式进行局部给药:凝胶悬浮液、乳膏、微针、渗透入绷带或局部贴剂。
- [0447] 条款64.一种调节巨噬细胞活性的方法,所述方法包含:使巨噬细胞与CD206结合剂接触,以调节所述巨噬细胞的活性。
- [0448] 条款65.根据条款64所述的方法,其中所述CD206结合剂与甘露糖结合位点结合,以调节信号调控蛋白(SIRP)-甘露糖与CD206的结合。
- [0449] 条款66.根据条款64-65中任一项所述的方法,其中所述CD206结合剂与CD206结合,且结合能至少为-650kcal/mol。
- [0450] 条款67.根据条款64-66中任一项所述的方法,其中所述CD206结合剂与选自Phe-708、Thr-709、Trp-710、Pro-714、Glu-719、Asn-720、Trp-721、Ala-722、Glu-725、Tyr-729、Glu-733、Asn-747、Asp-748、Ser-1691、Cys-1693、Phe-1694和Phe-1703的CD206中至少一个氨基酸残基直接接触。
- [0451] 条款68.根据条款64-67中任一项所述的方法,其中经调节的所述巨噬细胞活性是巨噬细胞极化。
- [0452] 条款69.根据条款64-68中任一项所述的方法,其中所述巨噬细胞的生存能力降低。
- [0453] 条款70.根据条款64-69中任一项所述的方法,其中所述巨噬细胞是M2巨噬细胞或肿瘤相关巨噬细胞(TAM)。
- [0454] 条款71.根据条款64-70中任一项所述的方法,其中所述CD206结合剂抑制巨噬细胞活性。
- [0455] 条款72.根据条款64-71中任一项所述的方法,其中所述CD206结合剂是免疫调节肽。
- [0456] 条款73.根据条款64-71中任一项条款所述的方法,其中所述巨噬细胞在体外。
- [0457] 条款74.根据条款64-71中任一项条款所述的方法,其中所述巨噬细胞在体内。
- [0458] 条款75.根据条款64-74中任一项所述的方法,其中所述CD206结合剂是根据条款1-58中任一项所述的免疫调节肽。

[0459] 条款76。一种治疗受试者所患的慢性炎症相关病症的方法,所述方法包含:向所述受试者施用有效量的CD206结合剂(例如,根据条款1-58中任一项所述的免疫调节肽),以治疗所述受试者所患的慢性炎症相关病症。

[0460] 条款77。根据条款76所述的方法,其中所述慢性炎症相关病症选自以下各项组成的群组:硬皮病或多发性硬化症、肠易激综合征、溃疡性结肠炎、结肠炎、克罗恩病、特发性肺纤维化、硬皮病、哮喘、角膜炎、关节炎、骨关节炎、类风湿性关节炎、自身免疫性疾病、猫或人免疫缺陷病毒(FIV或HIV)感染、癌症、年龄相关性炎症和/或干细胞功能障碍、移植抗宿主病(GVHD)、瘢痕瘤、肥胖症、糖尿病、糖尿病创面、其他慢性创面、动脉粥样硬化、帕金森病、阿尔茨海默病、黄斑变性、痛风、胃溃疡、胃炎、粘膜炎、弓形体病和慢性病毒或微生物感染。

[0461] 条款78。根据条款76-77中任一项所述的方法,其中所述CD206结合剂是根据条款1-58中任一项所述的免疫调节肽。

[0462] 条款79。根据条款77所述的方法,其中所述病症是癌症。

[0463] 条款80。根据条款79所述的方法,其进一步包含向所述受试者施用有效量的另一药剂。

[0464] 条款81。根据条款80所述的方法,其中所述另一药剂是化学治疗剂。

[0465] 条款82。根据条款80所述的方法,其中所述化学治疗剂选自吉西他滨、多西他赛、博莱霉素、厄洛替尼、吉非替尼、拉帕替尼、伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、克唑替尼、色瑞替尼、曲美替尼、贝伐单抗、舒尼替尼、索拉非尼、曲妥珠单抗、恩美曲妥珠单抗、利妥昔单抗、伊匹单抗、雷帕霉素、坦罗莫司、依维莫司、甲氨蝶呤、多柔比星、亚伯杉、Folfirinox、顺铂、卡铂、5-氟尿嘧啶、替吉奥、紫杉醇、强的松、左旋甲状腺素和培美曲塞。

[0466] 条款83。根据条款81所述的方法,其中所述化学治疗剂是亚伯杉。

[0467] 条款84。根据条款81所述的方法,其中所述化学治疗剂是吉西他滨或多西他赛。

[0468] 条款85。根据条款80所述的方法,其中所述另一药剂是免疫治疗剂。

[0469] 条款86。根据条款85所述的方法,其中所述免疫治疗剂是免疫检查点抑制剂。

[0470] 条款87。根据条款86所述的方法,其中所述免疫检查点抑制剂选自细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)抑制剂、程序性死亡蛋白1(PD-1)抑制剂和PD-L1抑制剂。

[0471] 条款88。根据条款87所述的方法,其中所述免疫检查点抑制剂选自伊匹单抗、派姆单抗和纳武单抗。

[0472] 条款89。根据条款76所述的方法,其中所述慢性炎症相关病症是纤维化。

[0473] 条款90。根据条款76所述的方法,其中所述慢性炎症相关病症是硬皮病。

[0474] 条款91。根据条款76-90中任一项所述的方法,其中所述CD206结合剂是根据条款1-58中任一项所述的免疫调节肽。

[0475] 条款92。根据条款91所述的方法,其中所述CD206结合剂由表3所示的免疫调节肽组成。

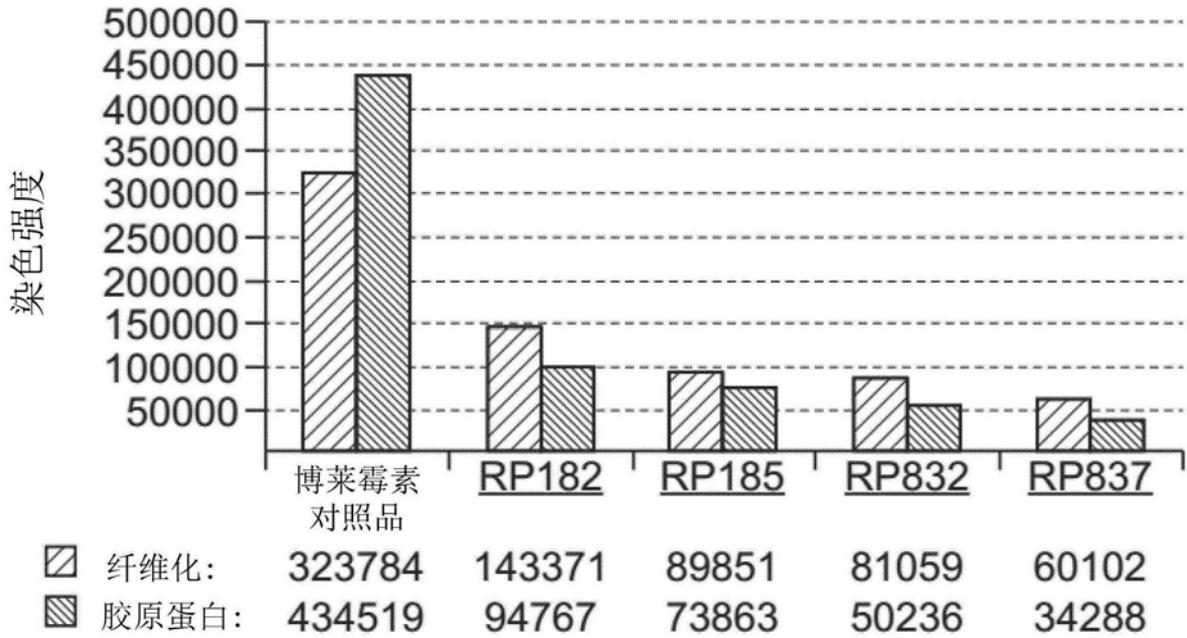


图1

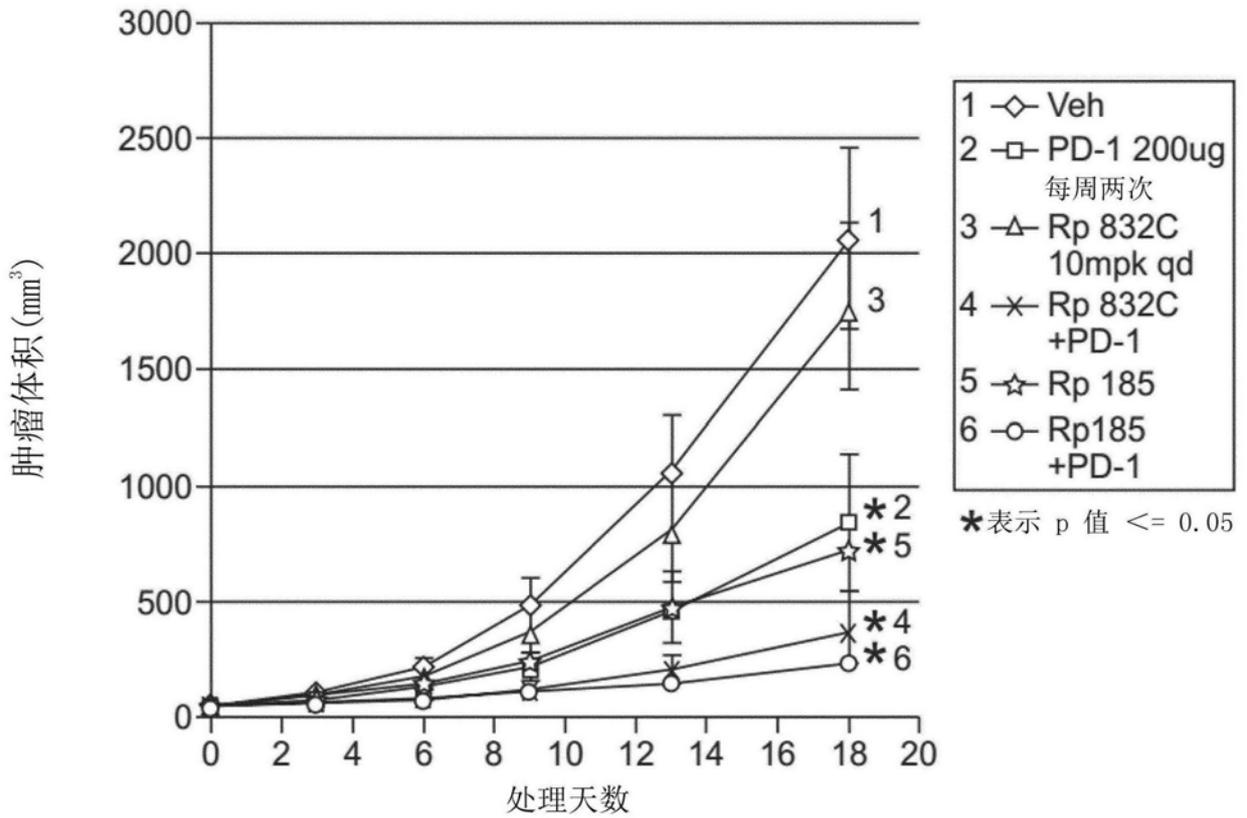


图2

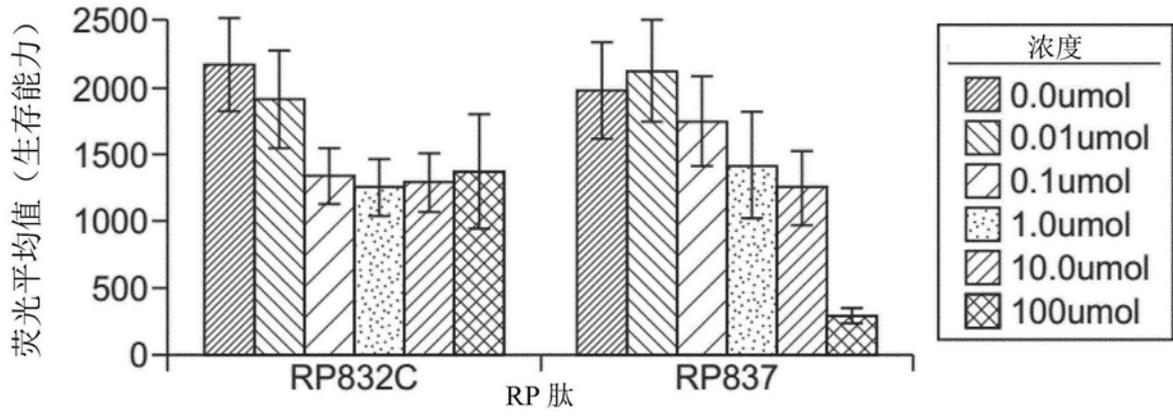


图3

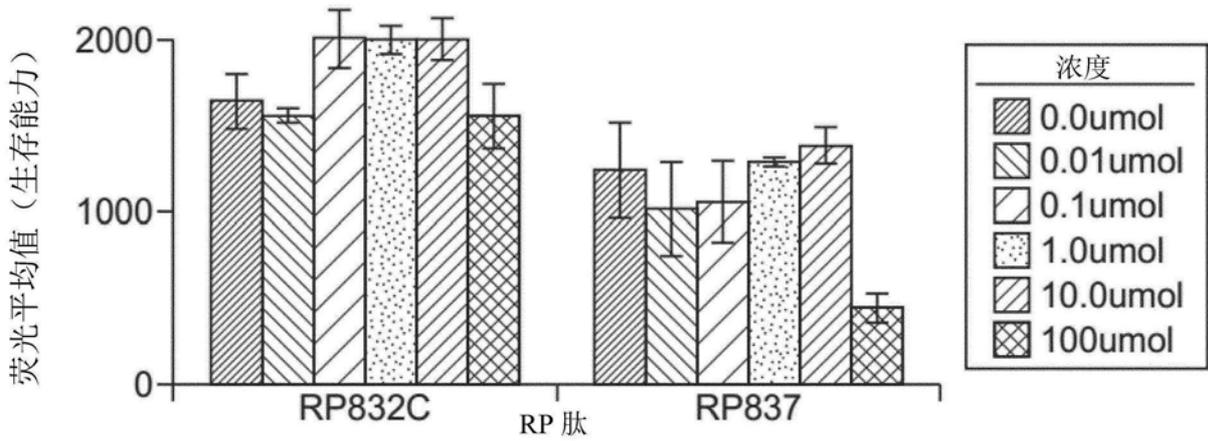


图4A

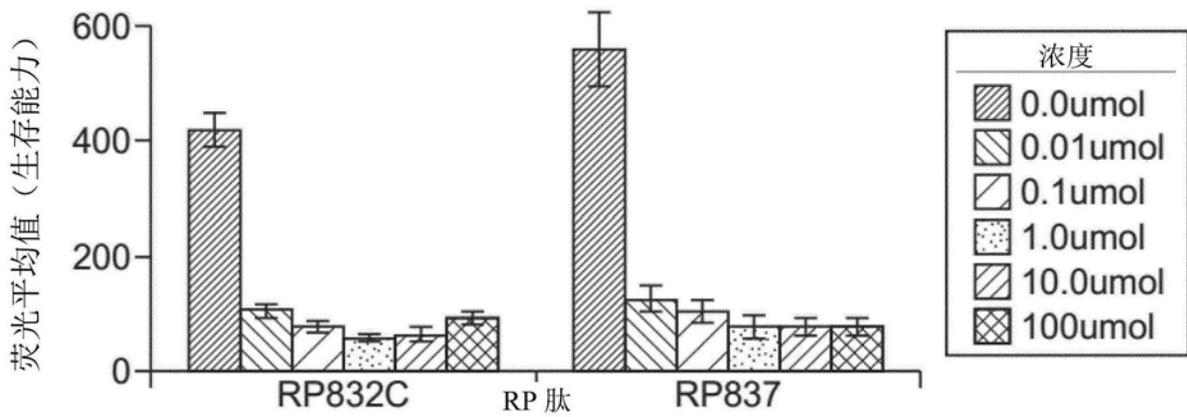


图4B