(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112384239 A
(43)申请公布日 2021.02.19

(21)申请号 201980045533.2
(22)申请日 2019.05.09
(30)优先权数据
62/669,044 2018.05.09 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.01.06
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/031440 2019.05.09
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/217628 EN 2019.11.14
(71)申请人 芝加哥大学
地址 美国伊利诺斯州
申请人 阿诺基昂股份公司
(72)发明人 杰弗里·A·哈贝尔
大卫·斯科特·威尔森
金姆·布伦格尔
克里斯汀·玛丽·洛伦兹
(74)专利代理机构 北京柏杉松知识产权代理事务所(普通合伙) 11413
代理人 邱俊霞 刘继富
(51)Int.Cl.
A61K 39/00(2006.01)

权利要求书16页 说明书74页
序列表32页 附图8页

(54)发明名称

影响免疫耐受的组合物和方法

(57)摘要

本公开提供了包含靶向甘露糖受体的融合甘露糖的抗原的组合物。所述组合物可用于预防免疫或减少还会引发免疫反应的基于蛋白质的药物免疫反应。

CN 112384239 A

1.一种式1的化合物：

$$X—[Y(Z)_p]_m—R^2$$

式1

其中：

X包含抗原、其耐受原性部分或其模拟物；

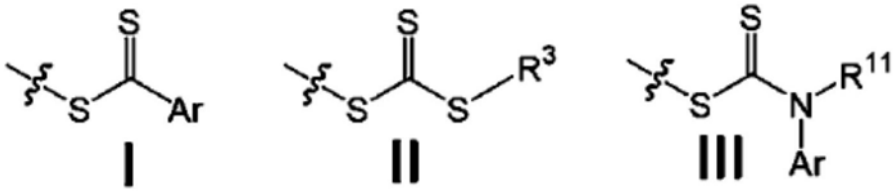
Y包含连接基部分；

Z包含特异性靶向甘露糖受体的部分；

p是2至250的整数；

m是1至100的整数；

R^2是官能团I至III中的任一个：



其中Ar是经取代或未经取代的芳香族基团，

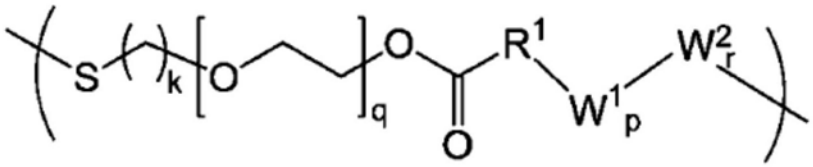
R^3是任意含碳的直链或杂环部分，并且R^{11}是氢或烷基。

2.根据权利要求1所述的化合物，其中特异性靶向甘露糖受体的部分选自α-连接的甘露糖、β-连接的甘露糖、经取代的甘露糖、甘露糖-6-磷酸、N-乙酰甘露糖胺和具有β(1-4)、α(1-6)、α(1-2)和/或α(1-3)连接的甘露聚糖。

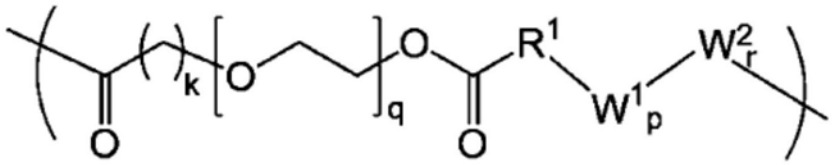
3.根据权利要求1所述的化合物，其中Y是由N-羟基琥珀酰亚胺基连接基、马来酰亚胺连接基、PEG连接基、乙烯基砜连接基、吡啶基二硫醇-聚(乙二醇)连接基、吡啶基二硫醇连接基、n-硝基苯基碳酸酯连接基、NHS-酯接头和硝基苯氧基聚(乙二醇)酯连接基中的至少一种反应形成的连接基。

4.根据权利要求3所述的化合物，其中Y共价结合至X。

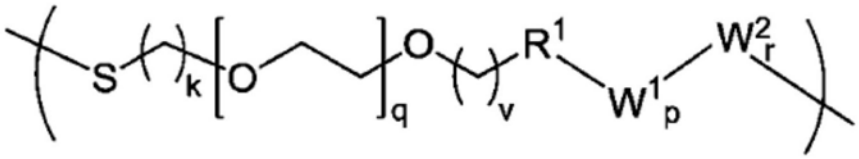
5.根据权利要求1所述的化合物，其中-$[Y(Z)_p]$-由式Ya至式Yr中的一种表示：



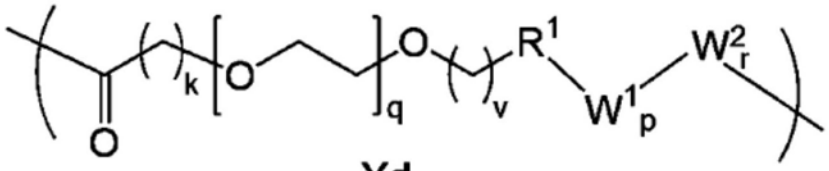
Ya



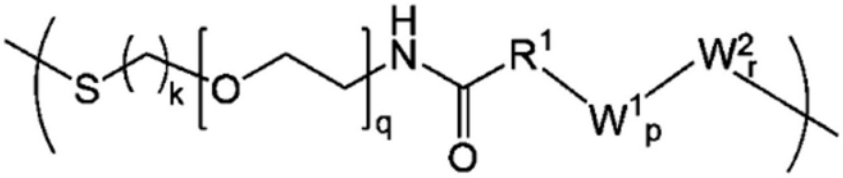
Yb



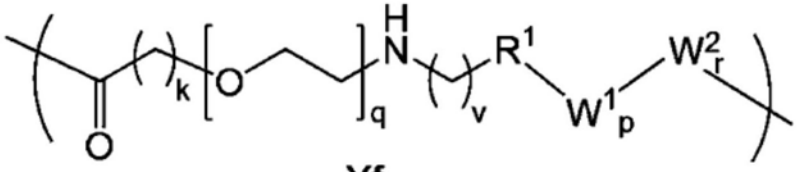
Yc



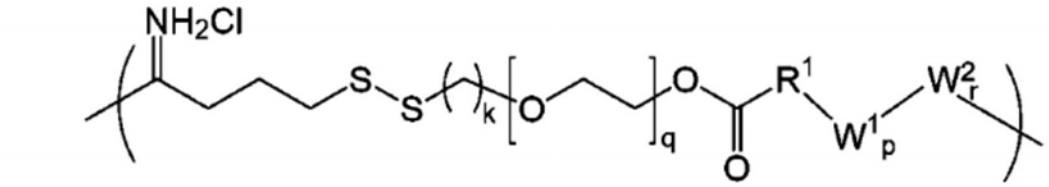
Yd



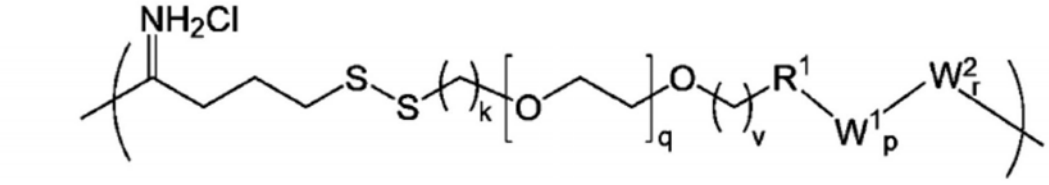
Ye



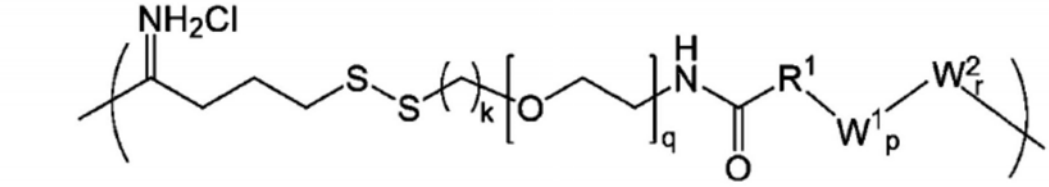
Yf



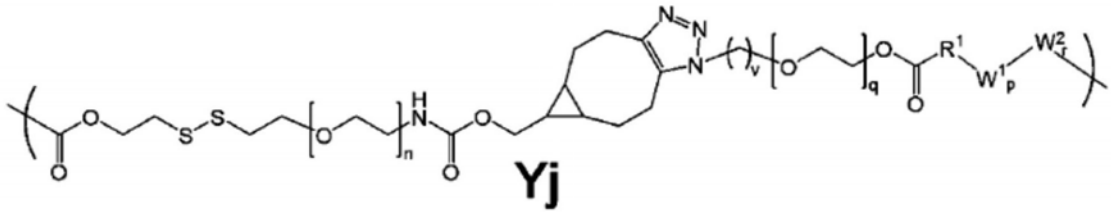
Yg



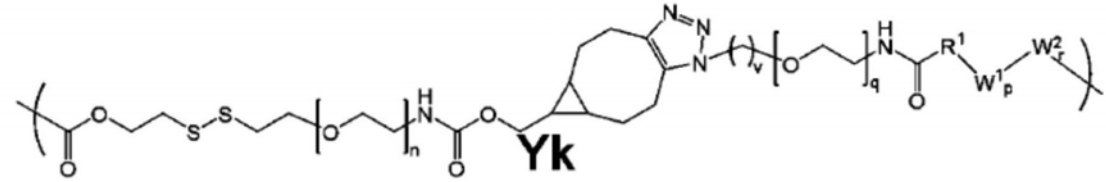
Yh



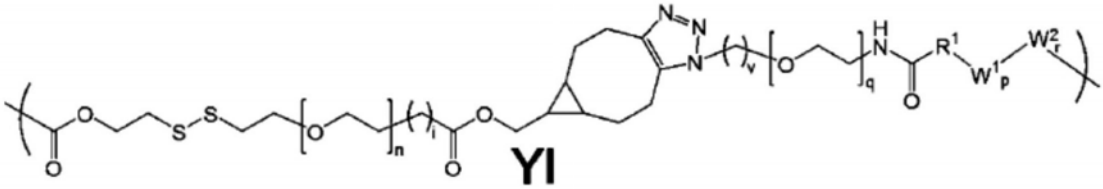
Yi



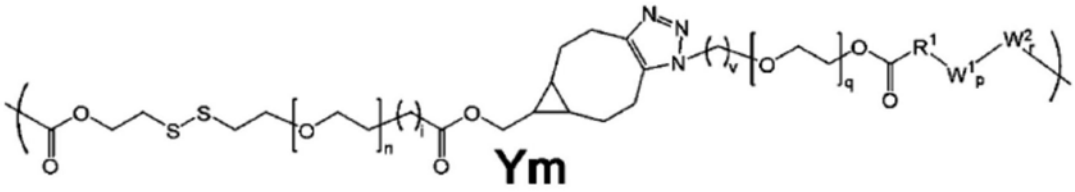
Yj



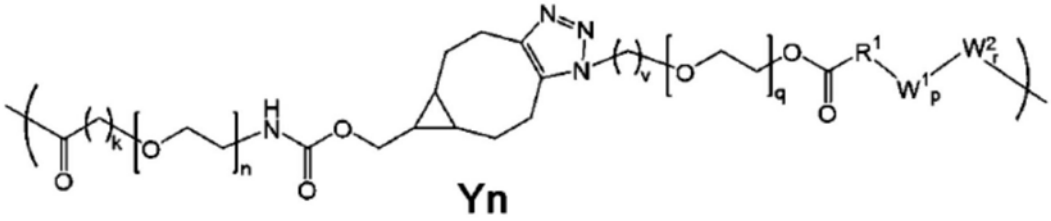
Yk



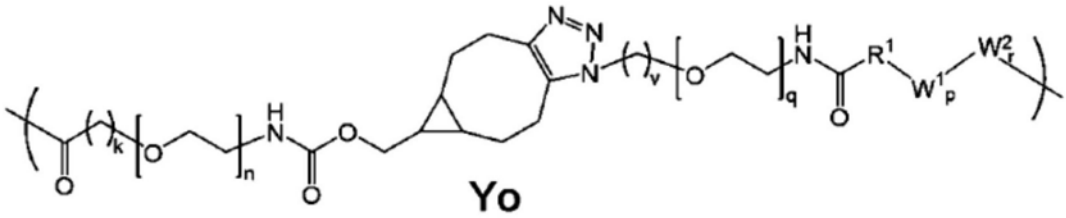
Yl



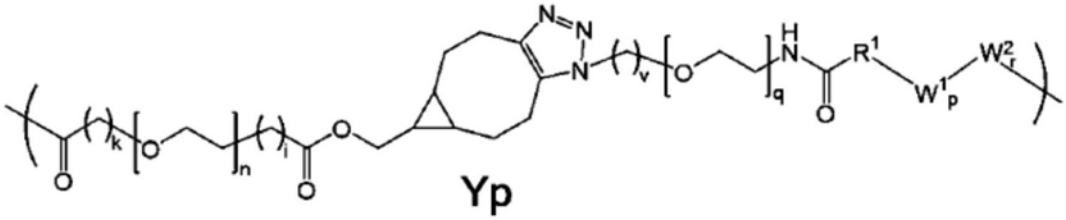
Ym



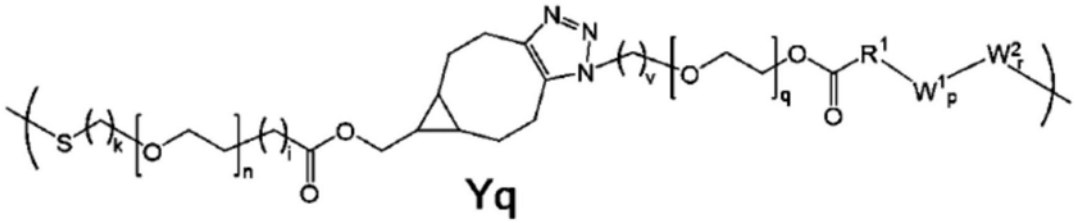
Yn



Yo

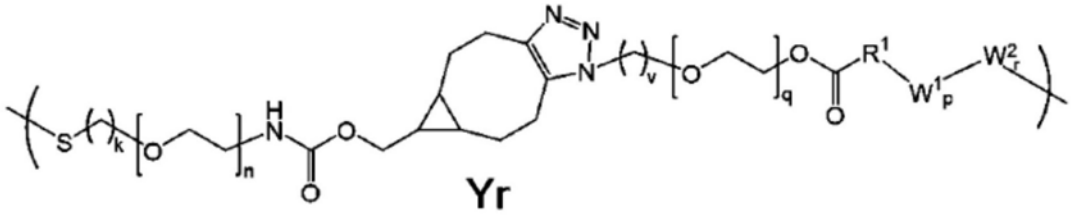


Yp



Yq

和



Yr

其中

n是1至100的整数；

q是1至44的整数；

k是1至12的整数；

i是0至20的整数；

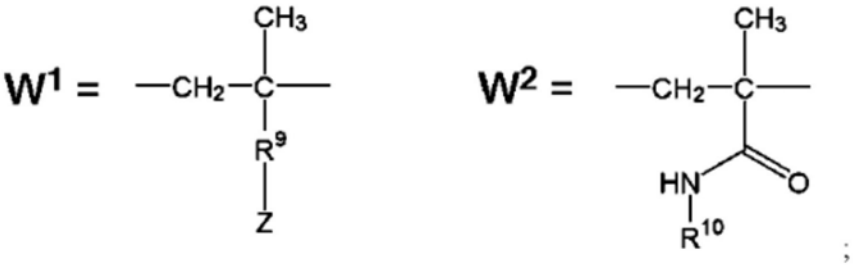
v是1至4的整数；

p是2至250的整数；

r是0至250的整数；

R_1是$-CH_2-$、$-(CH_2)_2-C(CH_3)(CN)-$、$-(CH_2)_2-C(CH_3)(CH_3)-$、$-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$或$-CH(CH_3)-$；

W^1和W^2定义如下：



R^9是直接键合，$-(CH_2)_2-NH-C(O)-$(乙基乙酰胺基团或“EtAcN”)或$-(CH_2)_2-(O-CH_2-CH_2)_t-NH-C(O)-$(聚乙二醇化的乙酰胺基团或“$Et-PEG_t-AcN$”)；

t是1至5的整数；

Z是甘露糖或靶向甘露糖受体的部分；并且

R^{10}是脂肪族基团、醇、含脂肪胺的基团或脂肪醇。

6.根据权利要求1所述的化合物，其中Y是与X结合的抗体、抗体片段、肽或其他配体。

7.根据权利要求1所述的化合物，其中X是患者针对其可以产生或已经产生不良免疫反应的抗原。

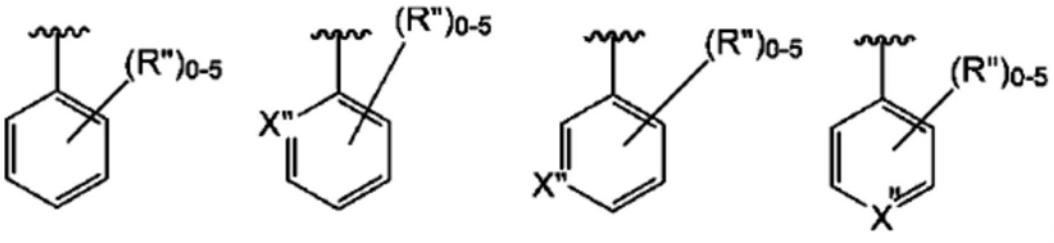
8.根据权利要求7所述的化合物，其中所述抗原是外源移植抗原、异型抗原、自身免疫抗原、食物抗原、动物抗原、植物抗原、环境抗原、治疗性抗原、合成的自身抗原或其耐受原性部分。

9.根据权利要求8所述的化合物，其中X是天冬酰胺酶抗原或卵清蛋白抗原。

10.根据权利要求1所述的化合物，其中甘露糖受体是甘露糖-6-磷酸受体。

11.根据权利要求1所述的化合物，其中Y和X通过配置为在化合物到达目标区域时裂解的键连接。

12.根据权利要求1所述的化合物，其中Ar选自：



其中，如果存在，R”的每个实例独立地选自任选经取代的C_{1-6}烷基、任选经取代的C_{1-6}烷氧基、任选经取代的氨基、OH或卤素，其中，X”是杂原子。

13.根据权利要求12所述的化合物，其中X”是N。

14.根据权利要求1所述的化合物，其中R^{11}是C_{1-6}-烷基。

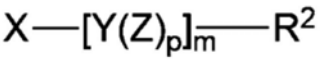
15.根据权利要求1所述的化合物，其中R^{11}是$-CH_3$。

16.根据权利要求1所述的化合物，其中R^3是C_{1-6}-烷基。

17.一种组合物，其包含权利要求1至16中任一项所述的化合物。

18.根据权利要求1至16中任一项所述的化合物用于诱导对抗原、其耐受原性部分或其模拟物的耐受性的用途。

19.一种诱导对抗原靶标的免疫耐受的方法，其包括向对象施用式1的组合物：



式1

其中：

X包含抗原、其耐受原性部分或其模拟物；

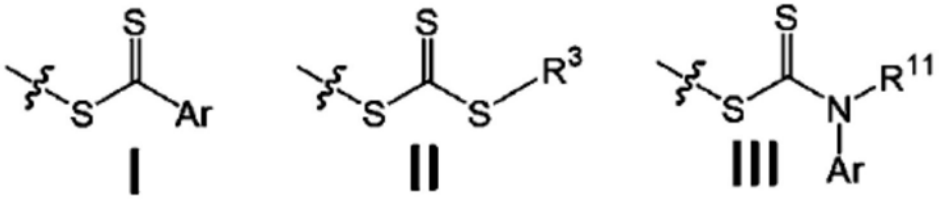
Y包含连接基部分；

Z包含特异性靶向甘露糖受体的部分；

p是2至250的整数；

m是1至100的整数；

R^2是官能团I至III中的任一个：



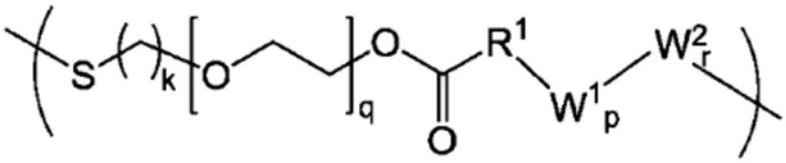
其中Ar是经取代或未经取代的芳香族基团，R^3是任意含碳的直链或杂环部分，并且R^{11}是氢或烷基。

20.根据权利要求19所述的方法，其中特异性靶向甘露糖受体的部分选自α-连接的甘露糖、β-连接的甘露糖、经取代的甘露糖、甘露糖-6-磷酸、N-乙酰甘露糖胺和具有β(1-4)、α(1-6)、α(1-2)和/或α(1-3)连接的甘露聚糖。

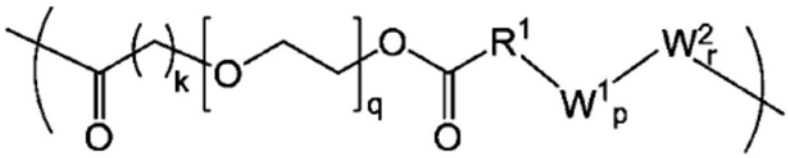
21.根据权利要求19或20所述的方法，其中Y是由N-羟基琥珀酰亚胺基连接基、PEG连接基、马来酰亚胺连接基、乙烯基砜连接基、吡啶基二硫醇-聚(乙二醇)连接基、吡啶基二硫醇连接基、n-硝基苯基碳酸酯连接基、NHS-酯接头和硝基苯氧基聚(乙二醇)酯连接基中的至少一种反应形成的连接基。

22.根据权利要求19至21中任一项所述的方法，其中Y共价结合至X。

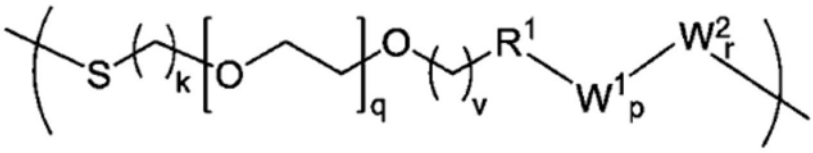
23.根据权利要求19至22中任一项所述的化合物，其中-[$Y(Z)_p$]-由式Ya至式Yr中的一种表示：



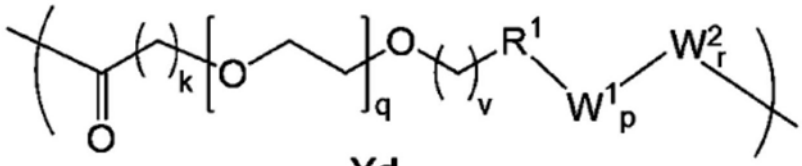
Ya



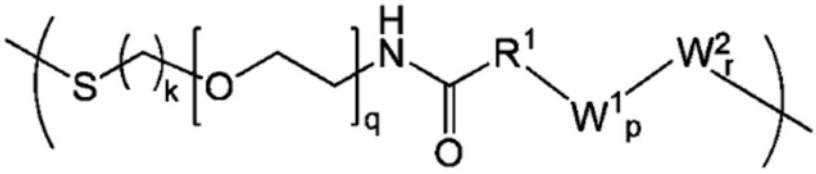
Yb



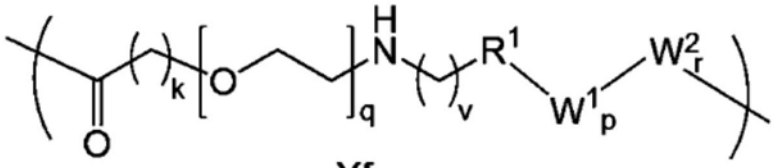
Yc



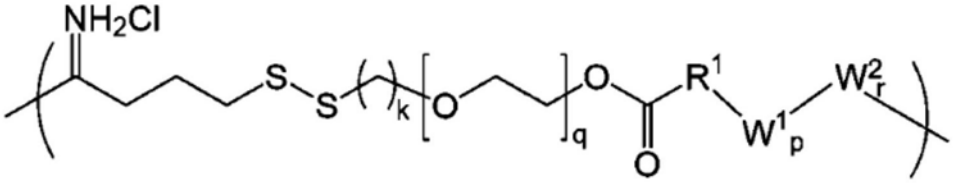
Yd



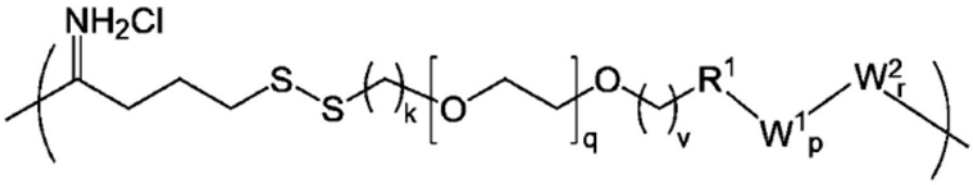
Ye



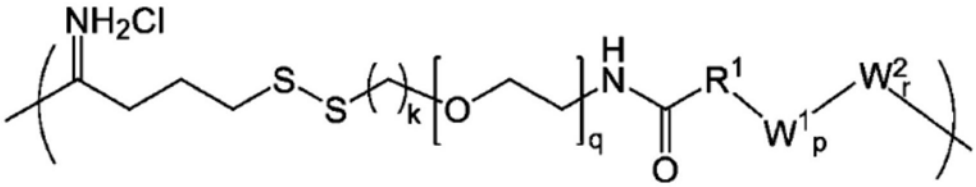
Yf



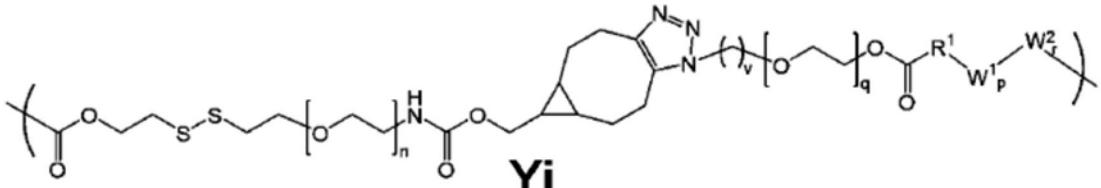
Yg



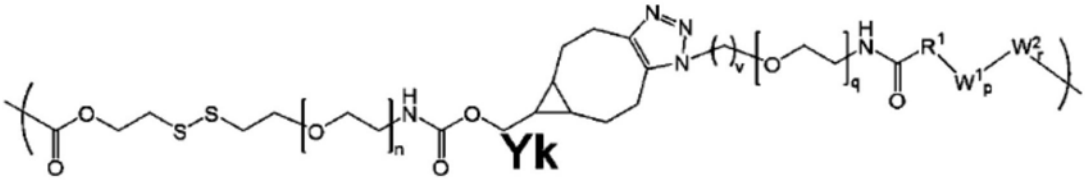
Yh



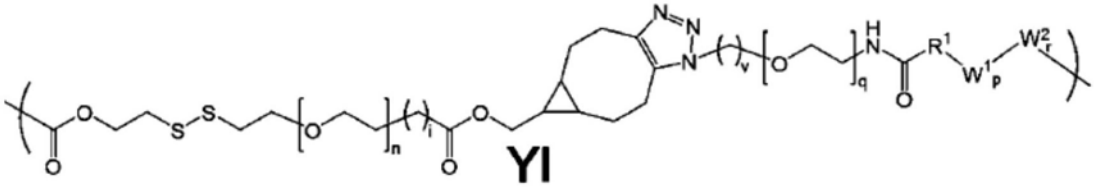
Yi



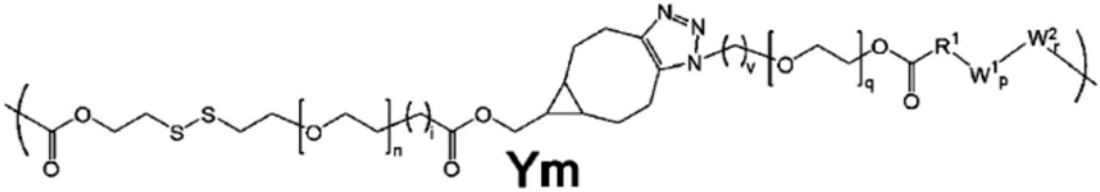
Yj



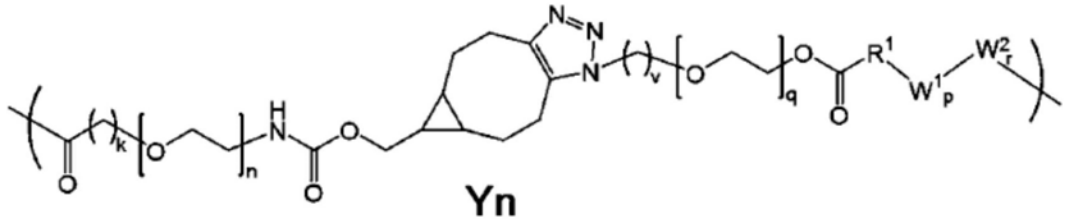
Yk



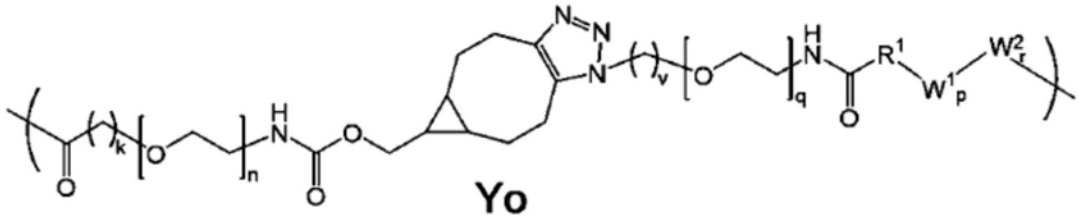
Yl



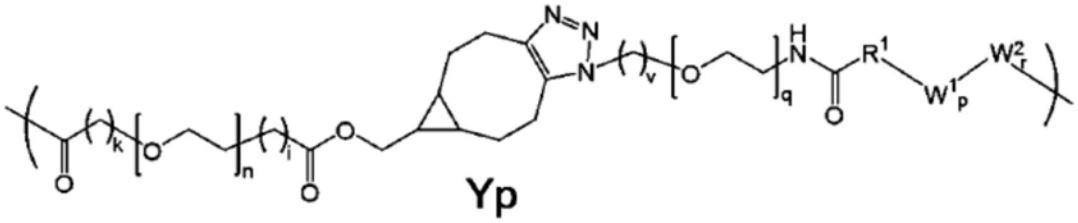
Ym



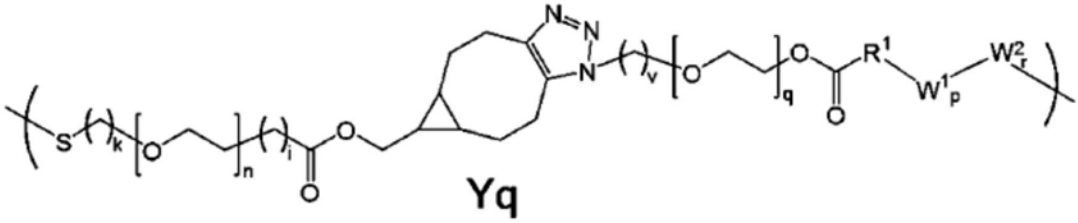
Yn



Yo

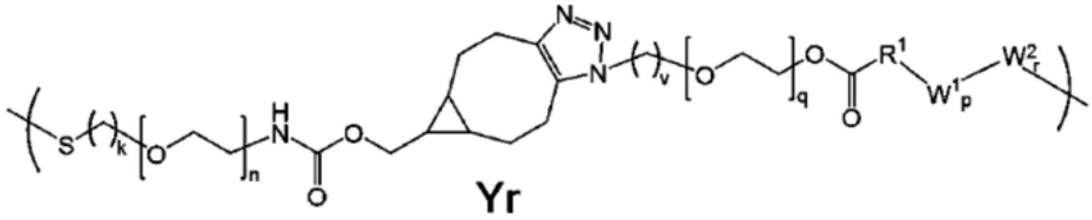


Yp



Yq

和



Yr

其中

n是1至100的整数；

q是1至44的整数；

k是1至12的整数；

i是0至20的整数；

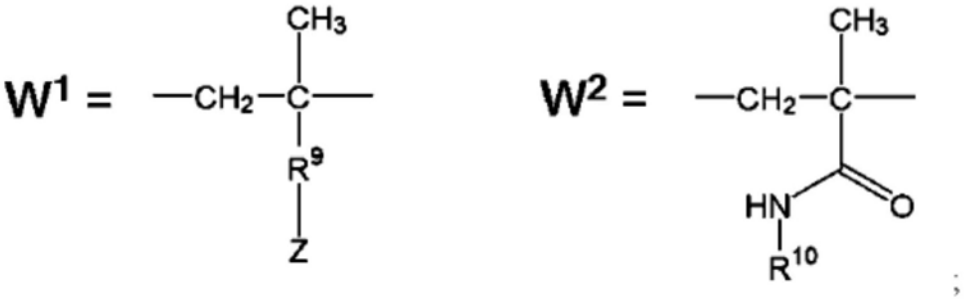
v是1至4的整数；

p是2至250的整数；

r是0至250的整数；

R^1是$-CH_2-$、$-(CH_2)_2-C(CH_3)(CN)-$、$-(CH_2)_2-C(CH_3)(CH_3)-$、$-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$或$-CH(CH_3)-$；

W^1和W^2定义如下：



R^9是直接键合、-$(CH_2)_2$-NH-C(O)-(乙基乙酰胺基团或"EtAcN")或-$(CH_2)_2$-$(O-CH_2-CH_2)_t$-NH-C(O)-(聚乙二醇化的乙酰胺基团或"Et-PEG_t-AcN")

t是1至5的整数；

Z是甘露糖或靶向甘露糖受体的部分；并且

R^{10}是脂肪族基团、醇、含脂肪胺的基团或脂肪醇。

24.根据权利要求19或20所述的方法，其中Y是与X结合的抗体、抗体片段、肽或其他配体。

25.根据权利要求19至24中任一项所述的方法，其中X是患者针对其可以产生或已经产生不良免疫反应的抗原。

26.根据权利要求19至25中任一项所述的方法，其中所述抗原是外源移植抗原、异型抗原、自身免疫抗原、食物抗原、动物抗原、植物抗原、环境抗原、治疗剂、合成的自身抗原或其耐受原性部分。

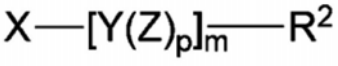
27.根据权利要求19至26中任一项所述的方法，其中所述抗原包含在囊泡、细胞片段或细胞中。

28.根据权利要求19至27中任一项所述的方法，其中X是天冬酰胺酶抗原或卵清蛋白抗原。

29.根据权利要求19至28中任一项所述的方法，其中甘露糖受体是甘露糖-6-磷酸受体。

30.根据权利要求19至29中任一项所述的方法，其中X和Y之间的键配置为在所述对象的靶位点处裂解。

31.一种治疗或预防针对抗原的不良免疫反应的方法，其包括向需要抑制针对抗原的免疫反应的对象施用包含式1的化合物的组合物：



式1

其中：

X包含抗原、其耐受原性部分或其模拟物；

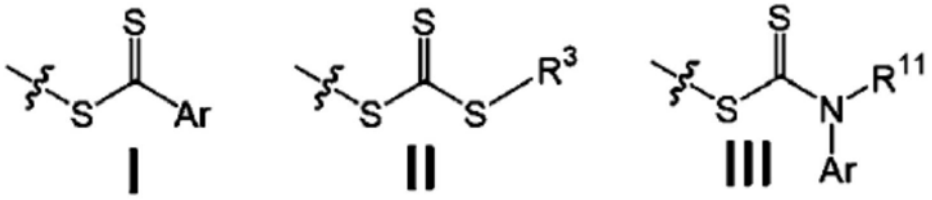
Y包含连接基部分；

Z包含特异性靶向甘露糖受体的部分；

p是2至250的整数；

m是1至100的整数；

R^2是官能团I至III中的任一个：



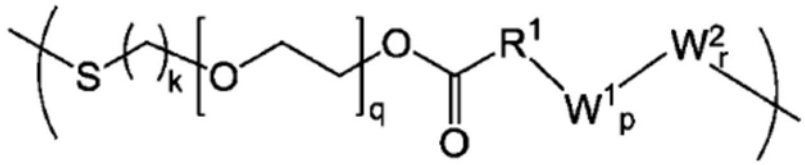
其中Ar是经取代或未经取代的芳香族基团，R^3是任意含碳的直链或杂环部分，并且R^{11}是氢或烷基。

32.根据权利要求31所述的方法，其中特异性靶向甘露糖受体的部分选自α-连接的甘露糖、β-连接的甘露糖、经取代的甘露糖、甘露糖-6-磷酸、N-乙酰甘露糖胺和具有β(1-4)、α(1-6)、α(1-2)和/或α(1-3)连接的甘露聚糖。

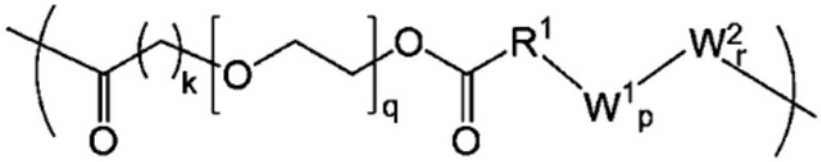
33.根据权利要求31或32所述的方法，其中Y是由N-羟基琥珀酰亚胺基连接基、PEG连接基、马来酰亚胺连接基、乙烯基砜连接基、吡啶基二硫醇-聚(乙二醇)连接基、吡啶基二硫醇连接基、n-硝基苯基碳酸酯连接基、NHS-酯接头和硝基苯氧基聚(乙二醇)酯连接基中的至少一种反应形成的连接基。

34.根据权利要求31至33中任一项所述的方法，其中Y共价结合至X。

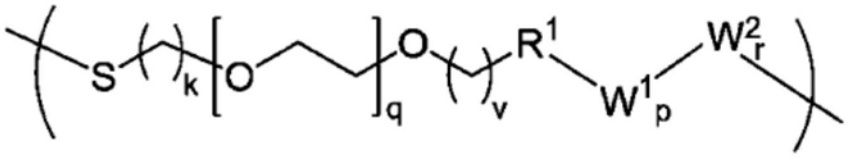
35.根据权利要求31至34中任一项所述的方法，其中-[Y(Z)$_p$]-由式Ya至式Yr中的一种表示：



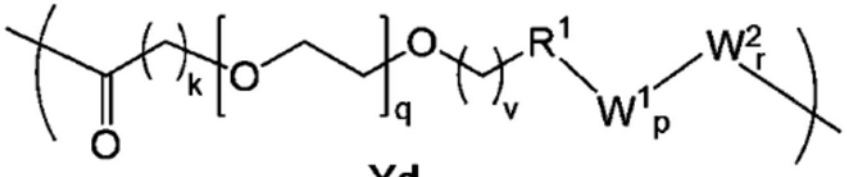
Ya



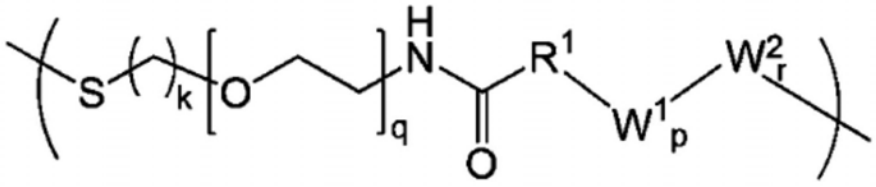
Yb



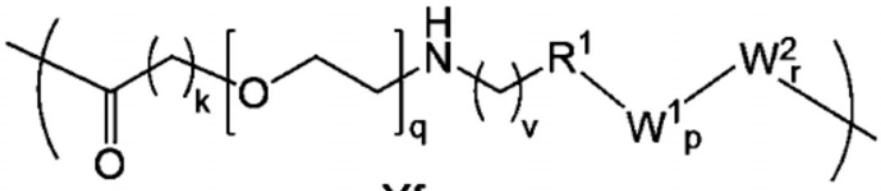
Yc



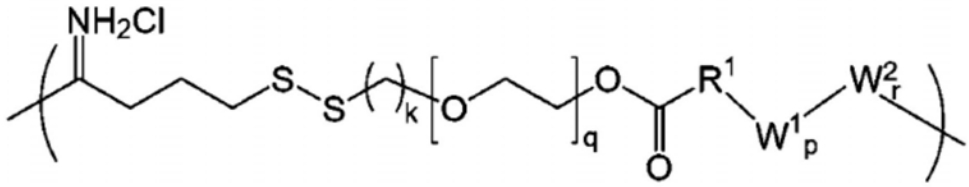
Yd



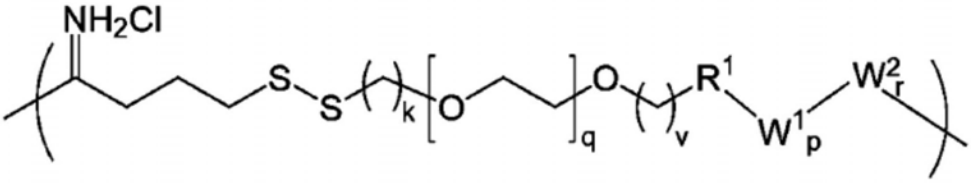
Ye



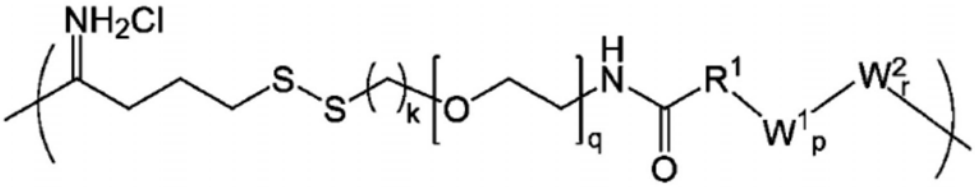
Yf



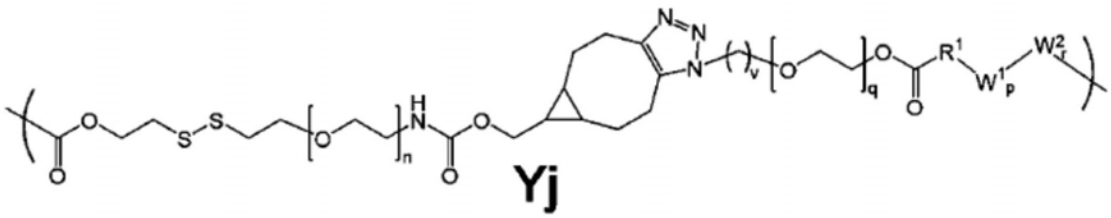
Yg



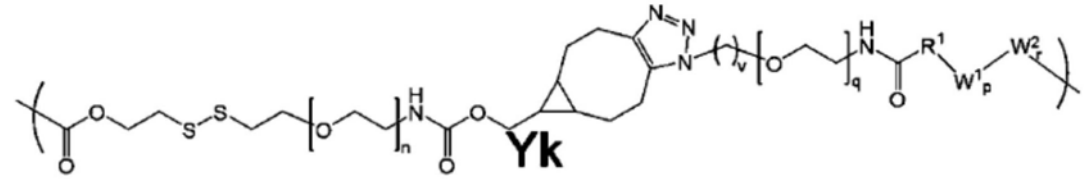
Yh



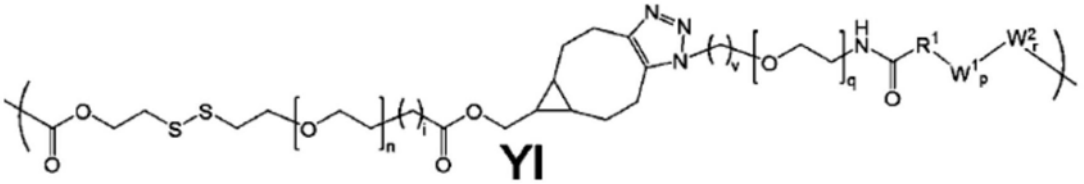
Yi



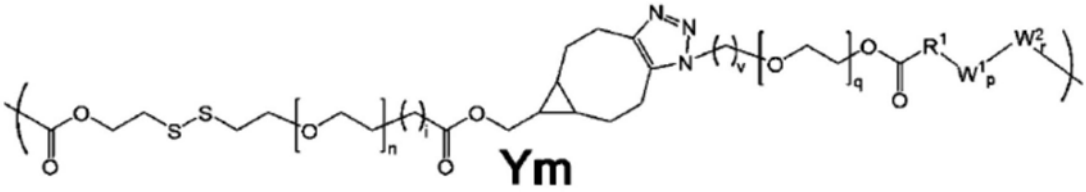
Yj



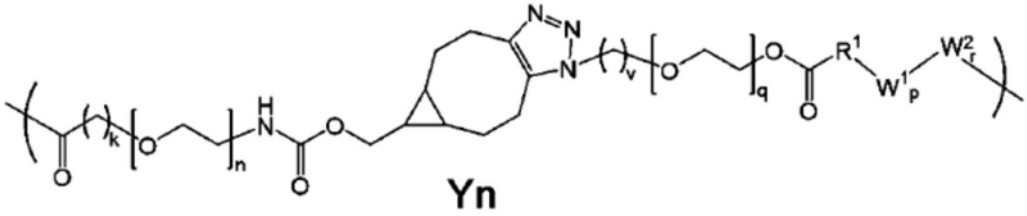
Yk



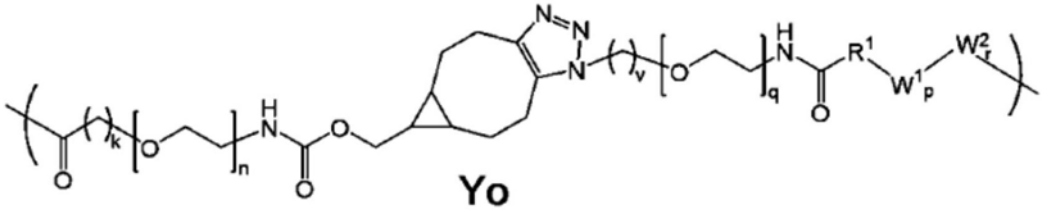
Yl



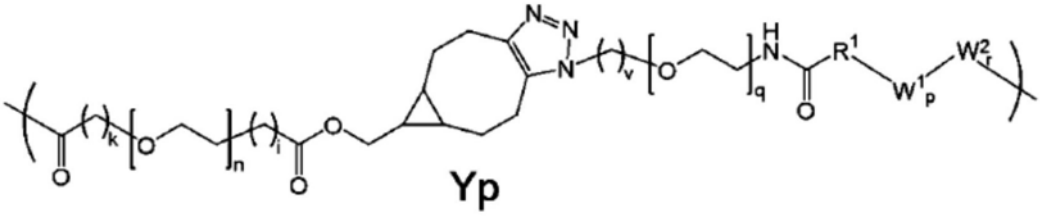
Ym



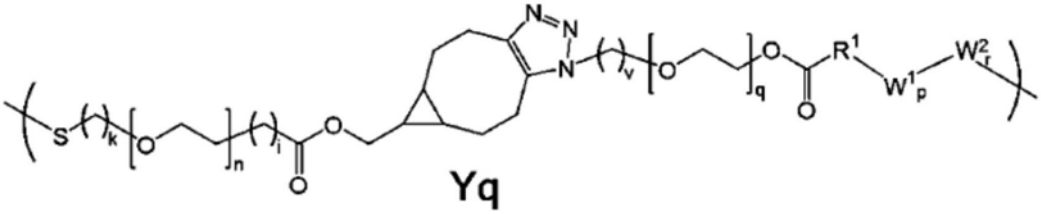
Yn



Yo

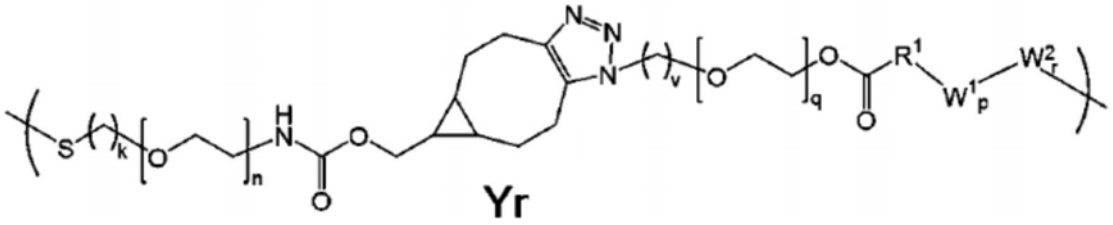


Yp



Yq

和



其中

n是1至100的整数；

q是1至44的整数；

k是1至12的整数；

i是0至20的整数；

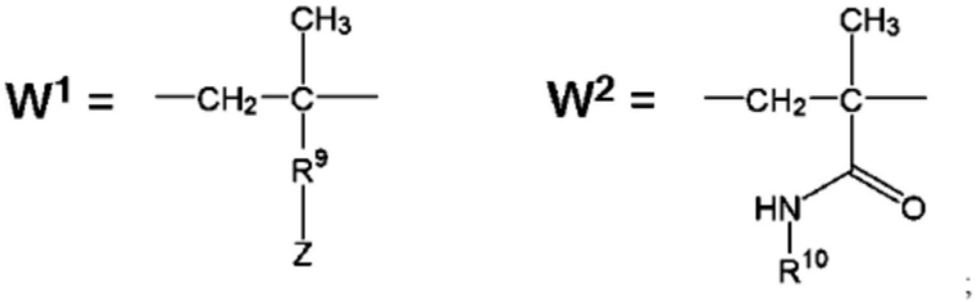
v是1至4的整数；

p是2至250的整数；

r是0至250的整数；

R^1是-CH_2-、-$(CH_2)_2$-C(CH_3)(CN)-、-$(CH_2)_2$-C(CH_3)(CH_3)-、-$(CH_2)_2$-CH(CH_3)-或-CH(CH_3)-；

W^1和W^2定义如下：



R^9是直接键合、-$(CH_2)_2$-NH-C(O)-(乙基乙酰胺基团或“EtAcN”)或-$(CH_2)_2$-$(O-CH_2-CH_2)_t$-NH-C(O)-(聚乙二醇化的乙酰胺基团或“Et-PEG_t-AcN”)

t是1至5的整数；

Z是甘露糖或靶向甘露糖受体的部分；并且

R^{10}是脂肪族基团、醇、含脂肪胺的基团或脂肪醇。

36.根据权利要求31至35所述的方法，其中Y是与X结合的抗体、抗体片段、肽或其他配体。

37.根据权利要求31至36中任一项所述的方法，其中X是患者针对其可以产生或已经产生不良免疫反应的抗原。

38.根据权利要求31至37中任一项所述的方法，其中所述抗原是外源移植抗原、异型抗原、自身免疫抗原、食物抗原、动物抗原、植物抗原、环境抗原、治疗剂、合成的自身抗原或其耐受原性部分。

39.根据权利要求31至38中任一项所述的方法，其中所述抗原包含在囊泡、细胞片段或细胞中。

40.根据权利要求31至39中任一项所述的方法，其中X是天冬酰胺酶抗原或卵清蛋白抗原。

41.根据权利要求31至40中任一项所述的方法，其中甘露糖受体是甘露糖-6-磷酸受体。

42.根据权利要求31至41中任一项所述的方法，其中Y和X通过配置为在化合物到达目标区域时裂解的键连接。

43.根据权利要求1至8和10至16中任一项所述的化合物，其中所述抗原包括至少一种自身免疫抗原或其耐受原性部分。

44.根据权利要求43所述的化合物，其中至少一种自身免疫抗原包括髓磷脂碱性蛋白(MPB)的一个或多个免疫原性片段、髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白(MOG)的一个或多个免疫原性片段、髓磷脂蛋白脂质蛋白(PLP)的一个或多个免疫原性片段、MBP、MOG或PLP的至少一种。

45.根据权利要求44所述的化合物，其中至少一种自身免疫抗原包括SEQ ID NO:23至SEQ ID NO:47中的至少一种。

46.根据权利要求44所述的化合物，其中至少一种自身免疫抗原包括SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46和SEQ ID NO:47中的至少一种。

47.根据权利要求46所述的化合物，其还包含SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:42中的至少一种。

48.根据权利要求43至47中任一项所述的化合物，其用于治疗多发性硬化症。

49.一种用于治疗或预防多发性硬化症的方法，所述方法包括对患有或被预计患有多发性硬化症的对象施用包含根据权利要求43至47中任一项所述的化合物的组合物。

50.根据权利要求43所述的化合物，其中所述至少一种自身免疫抗原包括胰岛素、胰岛素原、前胰岛素原、谷氨酸脱羧酶-65(GAD-65或谷氨酸脱羧酶2)、GAD-67、葡萄糖-6磷酸酶2、胰岛特异性葡萄糖6磷酸酶催化亚基相关蛋白(IGRP)、胰岛素瘤相关蛋白2(IA-2)、胰岛素瘤相关蛋白2β(IA-2β)、ICA69、ICA12(SOX-13)、羧肽酶H、Imogen 38、GLIMA 38、嗜铬粒蛋白A、HSP-60、羧肽酶E、外周蛋白、葡萄糖转运蛋白2、肝癌-肠-胰腺/胰腺相关蛋白、S100β、胶质纤维酸性蛋白、再生基因II、胰十二指肠同源盒1、营养不良性肌强直激酶和SST G蛋白偶联受体1-5或任何这些抗原的免疫原性片段中的至少一种。

51.根据权利要求50所述的化合物，其中至少一种自身免疫抗原包括SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:19中的至少一种，或SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:19中的任一种的免疫原性片段。

52.根据权利要求50所述的化合物，其中至少一种自身免疫抗原包括SEQ ID NO:4至SEQ ID NO:19中的至少一种。

53.根据权利要求50至52中任一项所述的化合物，其用于治疗1型糖尿病。

54.一种用于治疗或预防1型糖尿病的方法，所述方法包括对患有或被预计患有1型糖尿病的对象施用包含根据权利要求50至52中任一项所述的化合物的组合物。

55.根据权利要求1至8和10至16中任一项所述的化合物，其中所述抗原包括食物抗原或其耐受原性部分。

56.根据权利要求55所述的化合物，其中所述抗原包括组织转谷氨酰胺酶、高分子量谷蛋白、低分子量谷蛋白、麸质、α-麦醇溶蛋白、γ-麦醇溶蛋白、ω-麦醇溶蛋白、大麦醇溶蛋

白、黑麦醇溶蛋白、燕麦蛋白及其脱酰胺化形式中的至少一种。

57.根据权利要求55所述的化合物，其中所述抗原包括组织转谷氨酰胺酶、高分子量谷蛋白、低分子量谷蛋白、麸质、α-麦醇溶蛋白、γ-麦醇溶蛋白、ω-麦醇溶蛋白、大麦醇溶蛋白、黑麦醇溶蛋白、燕麦蛋白及其脱酰胺化形式中的至少一种的耐受原性部分。

58.根据权利要求57所述的化合物，其中抗原包括SEQ ID NO:54至SEQ ID NO:61中的至少一种。

59.根据权利要求55至58中任一项所述的化合物，其用于治疗乳糜泻。

60.一种用于治疗或预防乳糜泻的方法，所述方法包括对患有或被预计患有乳糜泻的对象施用包含根据权利要求55至58中任一项所述的化合物的组合物。

影响免疫耐受的组合物和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年5月9日提交的美国临时专利申请第62/669044的优先权，该临时申请的全部内容通过引用并入本文。

[0003] 发明背景

1.技术领域

[0004] 本发明的实施方案一般地涉及有机化学、生物化学和免疫学领域。

2.背景技术

[0005] 小分子(例如分子量小于500道尔顿的非肽或基于核酸的分子)过去一直占据着FDA新分子实体(NME)批准的主导地位。从1982年FDA批准胰岛素作为重组DNA技术生产的第一种药物起，基于蛋白质的药物批准量呈上升趋势，过去23年中FDA生物制剂许可证申请(BLA)批准量几乎逐年增加。

[0006] 小分子药物和基于蛋白质的药物之间的主要区别在于抗原呈递细胞吸收蛋白质(包括基于蛋白质的药物)、对其进行加工并将其作为I类和II类主要组织相容性复合体(MHC)的肽呈递给免疫系统的能力。表达和纯化的基于蛋白质的药物不含任何病原体相关分子模式(PAMP)和危险相关分子(DAMP)。尽管基于蛋白质的药物具有抗免疫原性设计，但是使用这些药物治疗的患者中有很大一部分会产生针对药物的抗体(抗药物抗体)。

[0007] 这些和其他实例表明，基于蛋白质的药物免疫原性可能逆转一些患者的治疗效果，甚至使治疗疾病的新方法无效。抗药物抗体提供的负面影响凸显了对开发允许临床医生诱导对异源和部分异源的蛋白质的耐受性的平台的需求。

[0008] 诱导抗原特异性免疫耐受的技术仍处于起步阶段，但其对于防止对许多基于蛋白质的药物的免疫、对于逆转对变应原的免疫、以及对于预防和逆转对自身免疫抗原的免疫是必需的。

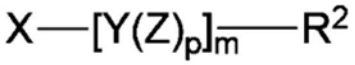
发明内容

[0009] 有用的耐受原性药物由抗原和诱导耐受性的成分组成。诱导耐受性的成分可以是化学缀合实体、融合蛋白的一部分、纳米颗粒或被抗原脉冲的细胞。理想情况下，诱导耐受性的药物是基于所试图耐受的药物，并且可以轻松地进行修饰。

[0010] 本文公开了用于诱导对治疗性蛋白质例如基于蛋白质的药物的耐受性的组合物和方法。在一些方面，本公开提供了治疗性、聚合物连接的抗原，其包括甘露糖单体或其衍生物。在一些实施方案中，甘露糖的衍生物包括任选经取代的甘露糖取代基。在一些实施方案中，甘露糖衍生物包括在C1、C2、C3、C4、C5和/或C6位置具有磷酸的甘露糖。在一些实施方案中，靶向部分包含甘露糖-6-磷酸。在一些实施方案中，包含甘露糖或甘露糖衍生的部分的组合物诱导对基于免疫原性蛋白质的治疗剂的耐受性、缺失抗原特异性CD4和CD8 T细胞、提高调节性T细胞应答和产生IL-10的Breg细胞的水平、和/或减少抗原特异性浆细胞和

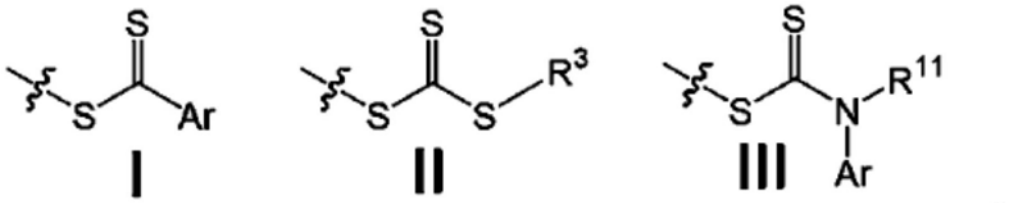
记忆B细胞。本文公开的组合物可以靶向递送至抗原呈递细胞，包括但不限于肝细胞、LSEC、库普弗细胞和星状细胞。在一些方面，本文公开的组合物表现出对结合甘露糖的受体的亲和力并与之特异性结合。

[0011] 在一些实施方案中，提供了下式1的化合物以及包含此类化合物的组合物：

[0012] 

式1

[0013] 其中X包含抗原、其耐受原性部分或其模拟物，Y包含连接基部分，Z包含特异性靶向甘露糖受体的部分，p为约2至约250的整数，m为约1至约100的整数，并且R^2是官能团I至III中的任何一个：

[0014] 

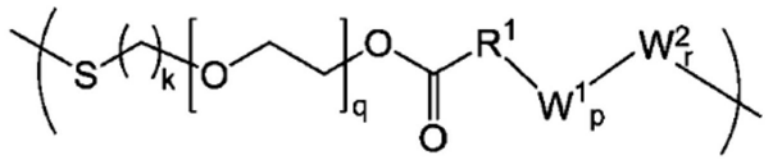
I II III ，

[0015] 其中Ar是经取代或未经取代的芳香族基团，其中R^3是任何含碳的直链或杂环部分，且R^{11}是氢或烷基。

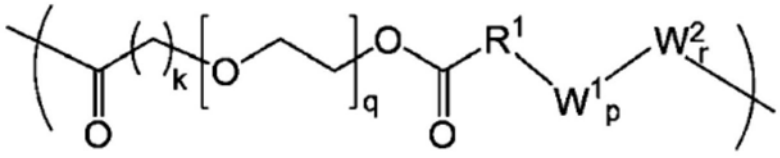
[0016] 在一些实施方案中，特异性靶向甘露糖受体的部分选自α-连接的甘露糖、β-连接的甘露糖、经取代的甘露糖、甘露糖-6-磷酸、N-乙酰甘露糖胺和具有β(1-4)、α(1-6)、α(1-2)和/或α(1-3)连接的甘露聚糖。在一些实施方案中，组合使用多个这些靶向部分，以增强对甘露糖受体的靶向和/或结合。

[0017] 在一些实施方案中，Y是由N-羟基琥珀酰亚胺基连接基、马来酰亚胺连接基、PEG连接基、乙烯基砜连接基、吡啶基二硫醇-聚(乙二醇)连接基、吡啶基二硫醇连接基，n-硝基苯基碳酸酯连接基、NHS-酯连接基和硝基苯氧基聚(乙二醇)酯连接基中的至少一个反应产生的连接基。在一些实施方案中，Y共价结合至X。

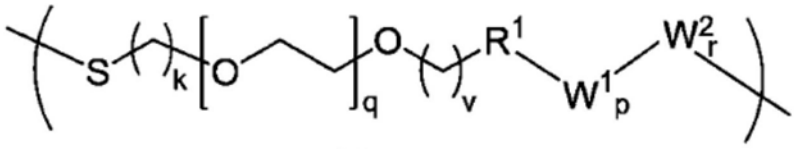
[0018] 根据一个实施方案，式1(-[Y(Z)p]-)的以下部分由式Ya至Yr中的一个表示：



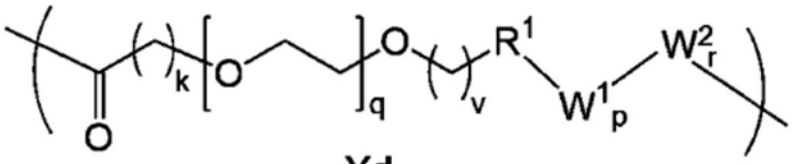
Ya

[0019] 

Yb

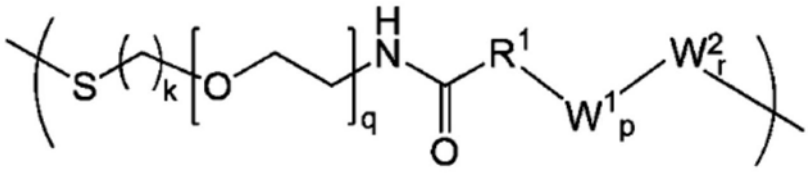


Yc

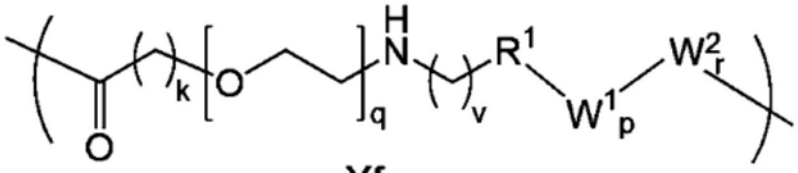


Yd

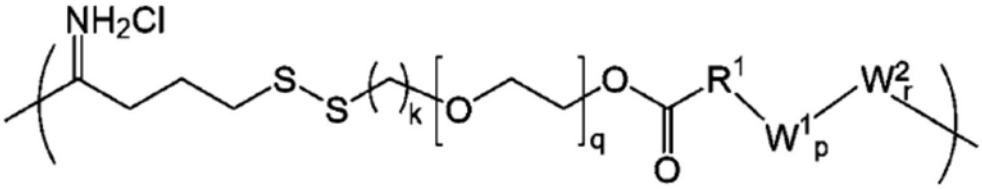
[0020]



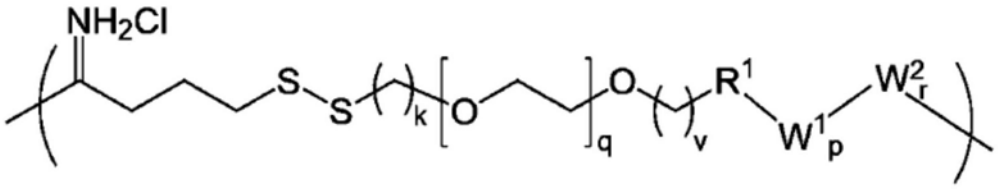
Ye



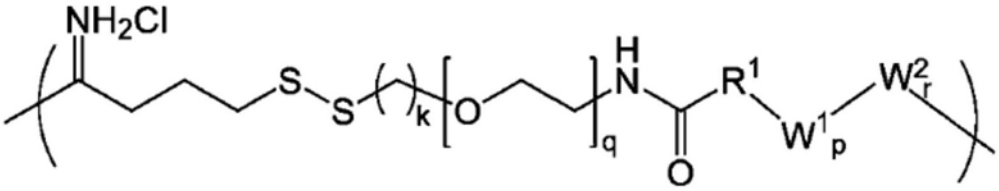
Yf



Yg

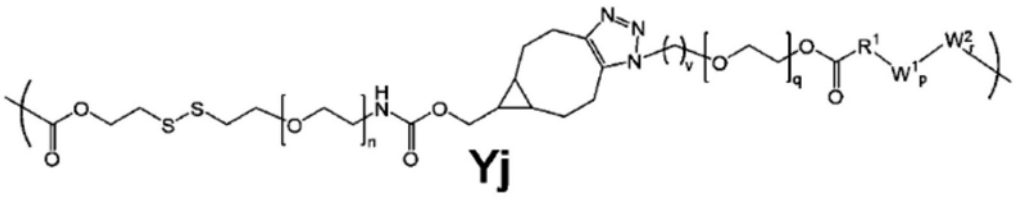


Yh

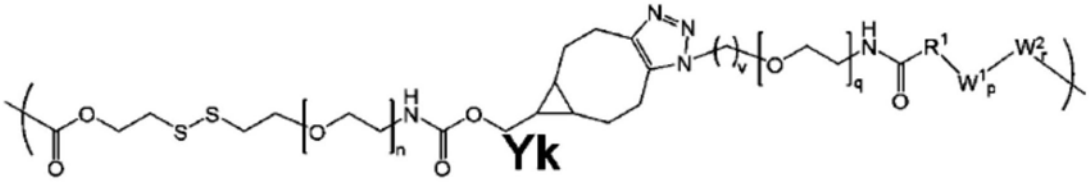


Yi

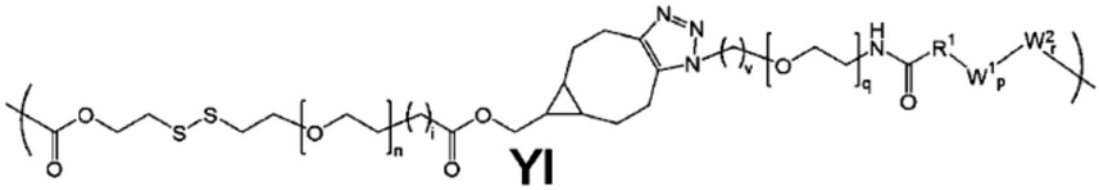
[0021]



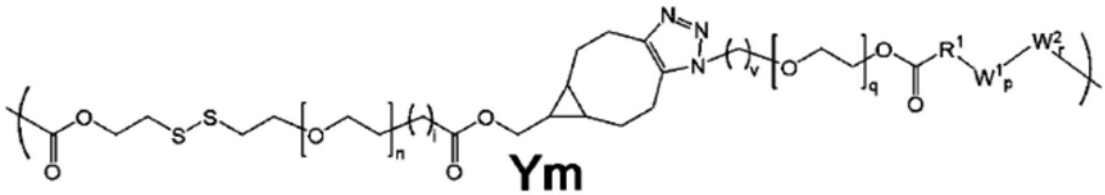
Yj



Yk

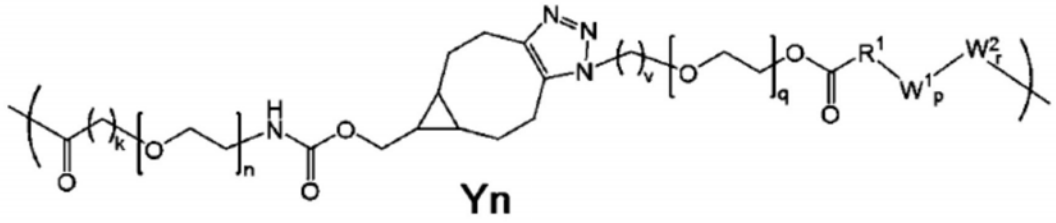


Yl

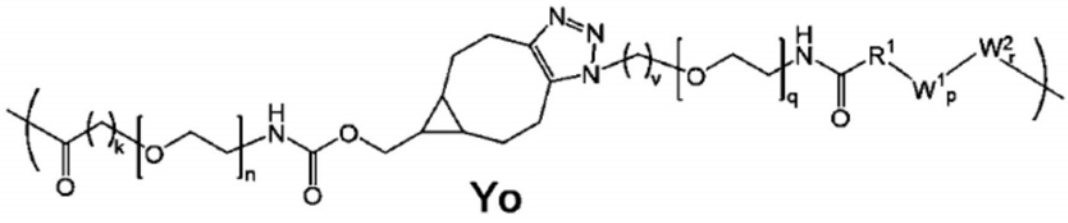


Ym

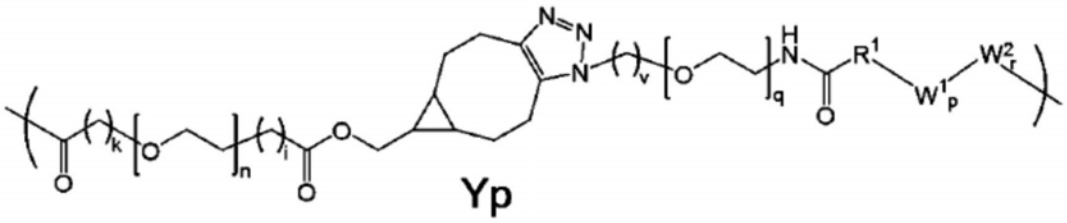
[0022]



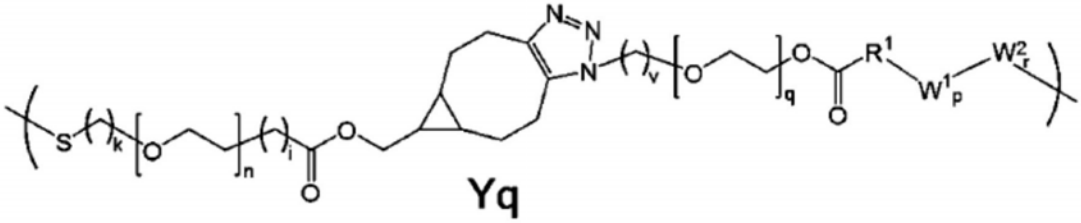
Yn



Yo

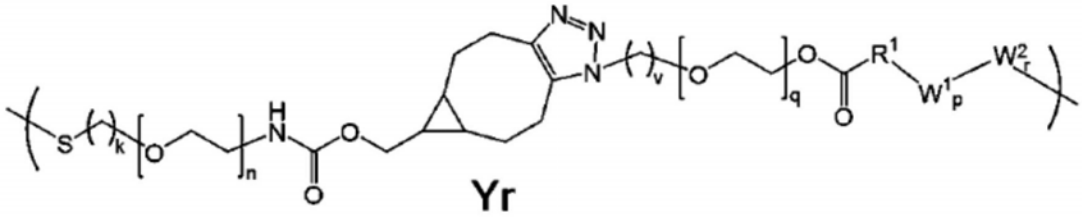


Yp



Yq

和



Yr

[0023] 其中

[0024] n是约1至约100的整数；

[0025] q是约1至约44的整数；

[0026] k是约1至约12的整数；

[0027] i是0至约20的整数；

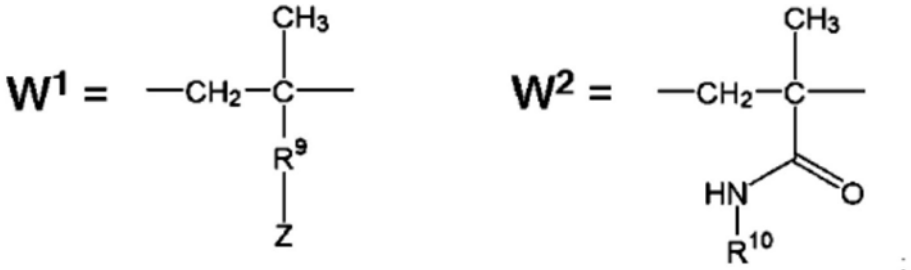
[0028] v是约1至约4的整数；

[0029] p是约2至约250的整数；

[0030] r是0至约250的整数；

[0031] R^1是$-CH_2-$、$-(CH_2)_2-C(CH_3)(CN)-$、$-(CH_2)_2-C(CH_3)(CH_3)-$、$-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$或$-CH(CH_3)-$；

[0032] W^1和W^2定义如下：

[0033] 

[0034] R^9是直接键合、-$(CH_2)_2$-NH-C(O)-(乙基乙酰胺基或"EtAcN")或-$(CH_2)_2$-$(O-CH_2-CH_2)_t$-NH-C(O)-(聚乙二醇化的乙基乙酰胺基或"Et-PEG_t-AcN")；

[0035] t是1至5的整数，Z是甘露糖或甘露糖受体靶向部分；R^{10}为脂肪族基团、醇、含脂肪族胺的基团或脂肪族醇。

[0036] 在一些实施方案中，Y是与X结合的抗体、抗体片段、肽或其他配体。

[0037] 在一些实施方案中，X是抗原，患者针对X可以产生或已经产生不期望的免疫应答。例如，根据实施方案，抗原可以是外源移植抗原、同种异型抗原、自身免疫抗原、食物抗原、动物抗原、植物抗原、环境抗原、治疗性抗原、合成的自身抗原、或其耐受原性(例如，免疫原性或能够诱导免疫应答)部分。在一些实施方案中，X是天冬酰胺酶抗原或卵清蛋白抗原。在一些实施方案中，抗原包含在囊泡、细胞片段或细胞中。

[0038] 在一些实施方案中，抗原包含至少一种自身免疫抗原或其耐受原性部分。在一些实施方案中，至少一种自身免疫抗原包括髓磷脂碱性蛋白(MPB)的一个或多个免疫原性片段、髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白(MOG)的一个或多个免疫原性片段，髓磷脂蛋白脂质蛋白(PLP)的一个或多个免疫原性片段、MBP、MOG或PLP中的至少一种。在一些实施方案中，至少一种自身免疫抗原包含SEQ ID NO:23至SEQ ID NO:47中的至少一种。在一些实施方案中，至少一种自身免疫抗原包括SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46和SEQ ID NO:47中的至少一种。在一些实施方案中，化合物任选地还包含SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:42中的至少一种。在一些实施方案中，此类化合物用于治疗或预防多发性硬化。在一些实施方案中，施用此类化合物以用于在被预测患有多发性硬化的对象中预防多发性硬化。在一些方面，将此类化合物施用于表现出一种或多于一种多发性硬化症症状的对象。

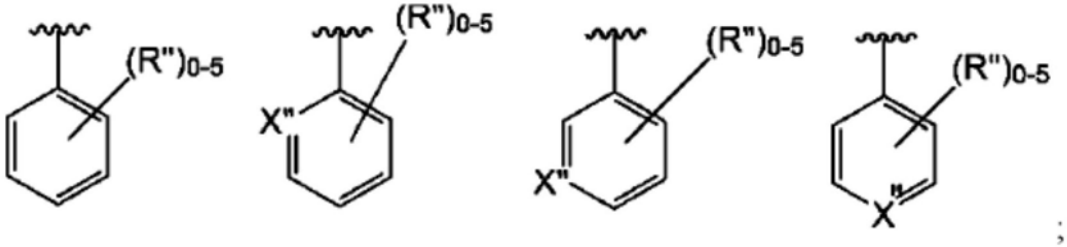
[0039] 在一些实施方案中，至少一种自身免疫抗原包括胰岛素、胰岛素原、前胰岛素原、谷氨酸脱羧酶-65(GAD-65或谷氨酸脱羧酶2)、GAD-67、葡萄糖-6磷酸酶2、胰岛特异性葡萄糖6磷酸酶催化亚基相关蛋白(IGRP)、胰岛素瘤相关蛋白2(IA-2)、胰岛素瘤相关蛋白2β(IA-2β)、ICA69、ICA12(SOX-13)、羧肽酶H、Imogen 38、GLIMA 38、嗜铬粒蛋白A、HSP-60、羧肽酶E、外周蛋白、葡萄糖转运蛋白2、肝癌-肠-胰腺/胰腺相关蛋白、S100β、胶质纤维酸性蛋白、再生基因II、胰十二指肠同源盒1、营养不良性肌强直激酶和SST G-蛋白偶联的受体1至5或这些抗原中任一种的免疫原性片段中的至少一种。在一些实施方案中，自身免疫抗原包括胰岛素原的免疫原性片段。任选地，包括IA-2、GAD-65、GAD-67、胰岛素和/或IGRP的免疫原性片段。在一些实施方案中，至少一种自身免疫抗原包括SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:19或

SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:19中任一种的免疫原性片段中的至少一种。在一些实施方案中，至少一种自身免疫抗原包括SEQ ID NO:4至SEQ ID NO:19中的至少一种。在一些实施方案中，这样的化合物用于治疗或预防1型糖尿病。在一些实施方案中，施用此类化合物以用于在被预测患有1型糖尿病的对象中预防1型糖尿病。在一些方面，将此类化合物施用于表现出一种或多于一种1型糖尿病症状的对象。

[0040] 在一些实施方案中，抗原包括食物抗原或其耐受原性部分。在一些实施方案中，抗原包括组织转谷氨酰胺酶、高分子量谷蛋白、低分子量谷蛋白、麸质、α-麦醇溶蛋白、γ-麦醇溶蛋白、ω-麦醇溶蛋白、大麦醇溶蛋白、黑麦醇溶蛋白、燕麦蛋白及其脱酰胺形式中的至少一种。在一些实施方案中，抗原包括组织转谷氨酰胺酶、高分子量谷蛋白、低分子量谷蛋白、麸质、α-麦醇溶蛋白、γ-麦醇溶蛋白、ω-麦醇溶蛋白、大麦醇溶蛋白、黑麦醇溶蛋白、燕麦蛋白及其脱酰胺形式中的至少一种的耐受原性部分。在一些实施方案中，抗原包括SEQ ID NO:54至SEQ ID NO:61中的至少一种。在一些实施方案中，这样的化合物用于治疗或预防乳糜泻。在一些实施方案中，施用此类化合物以用于在被预测患有乳糜泻的对象中预防乳糜泻。在一些方面，将此类化合物施用于表现出一种或多于一种乳糜泻症状的对象。

[0041] 在一些实施方案中，甘露糖受体是甘露糖-6-磷酸受体。在一些实施方案中，Y和X通过键连接，该键配置为在化合物到达靶区域时裂解。有利地，在一些实施方案中，当化合物在靶位点(例如，结合甘露糖受体的位点)时触发该裂解。在一些实施方案中，这允许将游离抗原递送至靶位点。

[0042] 在一些实施方案中，Ar选自：

[0043] 

;

[0044] 其中，如果存在，R"的每个例子独立地选自任选经取代的C1-6烷基、任选经取代的C1-6烷氧基、任选经取代的氨基、OH或卤素，其中，X"是杂原子。在一些实施方案中，X"是N。在一些实施方案中，R^{11}是C1-6烷基。在一些实施方案中，R^{11}为$-CH_3$。在一些实施方案中，R^3为C1-6烷基。

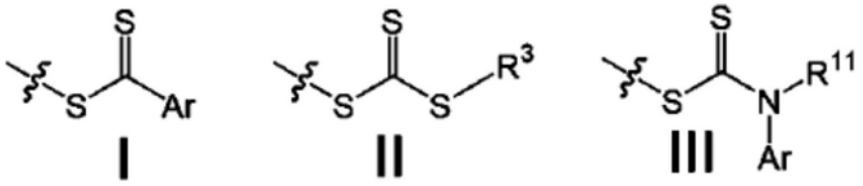
[0045] 本文还提供了包含如上或本文其他地方所述的化合物的组合物。同样地，本文提供了这些化合物在针对抗原、一种或多于一种抗原的一个耐受原性部分(或多个部分)和/或抗原或抗原部分的模拟物诱导耐受原性(或治疗不期望的免疫应答)中的用途。还提供了此类化合物在制备药物中的用途，该药物用于针对抗原、一种或多于一种抗原的一个耐受原性部分(或多个部分)和/或抗原或抗原部分的模拟物诱导耐受性(或治疗不期望的免疫应答)。

[0046] 本公开的一些方面涉及包含式1的化合物的组合物：

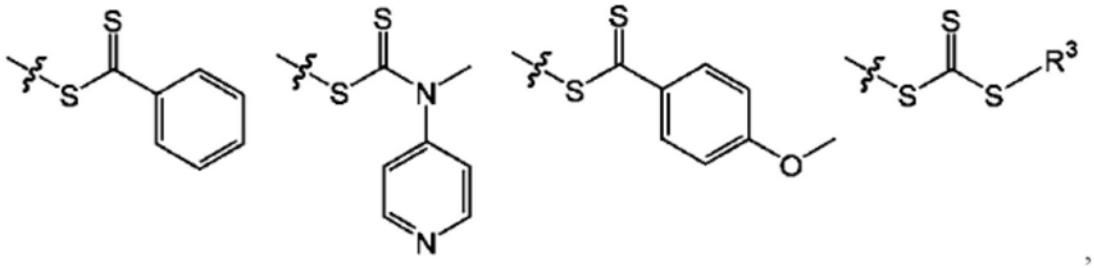
[0047] $$X—[Y(Z)_p]_m—R^2$$

式1

[0048] 其中X包含抗原或其耐受原性部分，Y包含连接基部分，Z包含特异性靶向甘露糖受体的部分，p为约2至约250的整数，m为约1至约100的整数，并且R^2是官能团I至III中的任何一个：

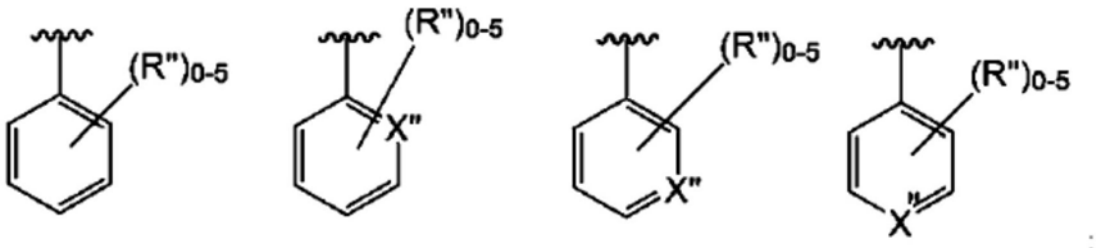
[0049] 

[0050] 其中Ar是经取代或未经取代的芳香族基团，R^3是任何含碳的直链或杂环部分，且R^{11}是氢或烷基。在一些实施方案中，R^2包括封端基团。在一些实施方案中，R^2当与构建体断开连接时形成稳定或基本稳定的自由基。在一些实施方案中，R^2是用于活性聚合的可逆加成-断裂链转移(RAFT)剂。在一些实施方案中，R^2可以可逆地添加至构建体和从构建体中除去以延长连接基区域。在一些实施方案中，R^2是RAFT剂。在一些实施方案中，R^2不是RAFT剂。在一些实施方案中，R^2是H或不存在。在一些实施方案中，R^2为任选经取代的二硫代苯甲酸酯、三硫代碳酸酯或黄原酸酯。在一些实施方案中，R^3或R^{11}可以是氢、任选经取代的烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的芳基或任选经取代的杂芳基。在一些实施方案中，在一些实施方案中，R^3为氢、任选经取代的C_6-芳基或C_{1-6}-烷基(任选被卤素或羟基取代)。在一些实施方案中，如上提供的Ar是苯基(任选地被一个或多于一个OH基团、NH_2基团和/或卤素取代)。在一些实施方案中，R^2是以下官能团中的一种：

[0051] 

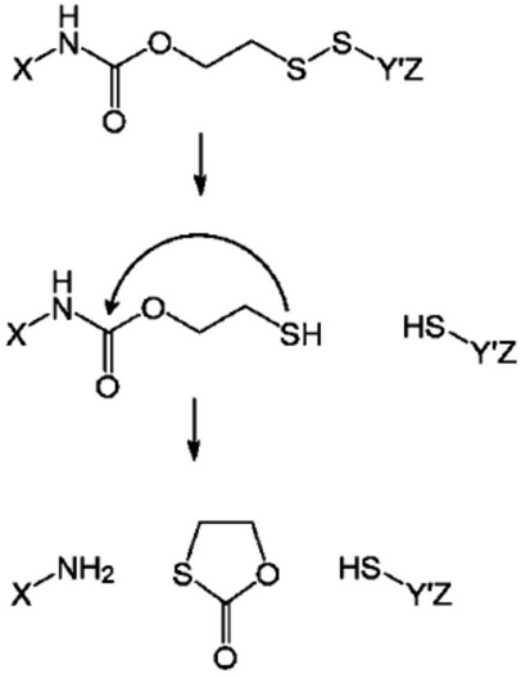
[0052] 其中R^3如上定义。在一些实施方案中，官能团I或II中的任一个中的Ar为具有6至14个环成员(其中1至4个环成员为杂原子)的任选经取代的C_6-C_{14}芳基或任选经取代的杂芳基。在一些实施方案中，任选经取代的C_6-C_{14}芳基任选地被选自C_1-C_6烷基、氨基、卤素、-OH或其组合的一个或多于一个官能团取代。

[0053] 在一些实施方案中，Ar选自：

[0054] 

[0055] 其中，如果存在，R”的每个例子独立地选自任选经取代的C_{1-6}-烷基、任选经取代的C_{1-6}烷氧基、任选经取代的氨基、OH或卤素。在一些实施方案中，X”是杂原子。在一些实施方案中，X”是N。在一些实施方案中，R^{11}是C_{1-6}-烷基。在一些实施方案中，R^{11}是-CH_3。在一些实施方案中，R^3是C_{1-6}-烷基。

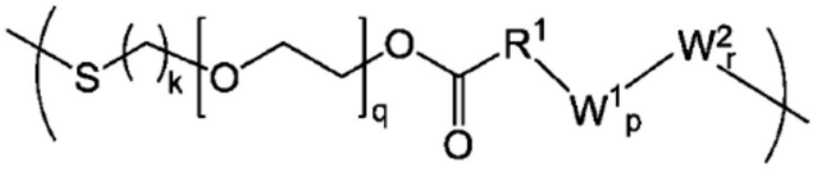
[0056] 在一些实施方案中,Y和X通过键连接,键在化合物的靶位点裂解或配置为裂解。在一些实施方案中,Y和X通过二磺胺酰基(disulfanyl)乙基酯或二硫键结合。在一些实施方案中,Y和X之间的键配置为当式1的化合物在患者中达到其生物学靶标(例如,肝、肝细胞和/或肝中的细胞的胞质溶胶)时裂解。在一些实施方案中,在细胞还原剂(例如谷胱甘肽)存在下,Y-X键裂解。在一些实施方案中,有利地,X和Y之间的键裂解后,保留X的天然形式和/或活性形式。在一些实施方案中,X从Y上裂解后,X的形式比与Y结合时更具活性。在一些实施方案中,X和Y之间的含二硫醇的化合物,特别是含二磺胺酰基乙基氨基甲酸酯的键(命名为包括X的游离胺,否则称为"二磺胺酰基乙基酯",但其不包括X的游离胺)是有利的,因为具有进入细胞后裂解和释放其原始形式的抗原的能力,例如如下所示(其中Y'表示连接基的其余部分,X和Z如定义)

[0057] 

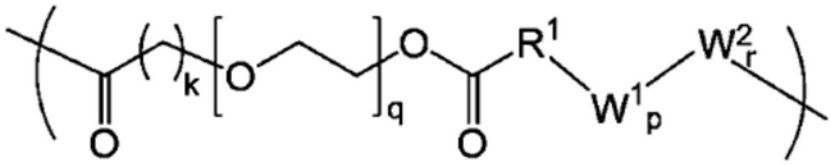
。

[0058] 在一些实施方案中,式1化合物的靶向肝的部分不是半乳糖、半乳糖胺、N-乙酰半乳糖胺、葡萄糖、葡萄糖胺和/或N-乙酰葡萄糖胺。

[0059] 在一些实施方案中,Y为连接基。在一些实施方案中,Y是由涉及以下至少一种的一种或多于一种反应产生的反应产物:N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)连接基、NHS酯连接基、PEG连接基、马来酰亚胺连接基、乙烯基砜连接基、吡啶基二硫醇基-聚(乙二醇)连接基、吡啶基二硫醇连接基、n-硝基苯基碳酸酯连接基或硝基苯氧基聚(乙二醇)酯连接基。连接基可具有一个或多于一个与其结合的甘露糖部分或靶向甘露糖受体的部分。在一些实施方案中,Y包含与一个或多于一个甘露糖部分或靶向甘露糖受体的部分结合的抗体、抗体片段、肽或二磺胺酰基乙基酯。在一些方面,-[Y(Z)$_p$]-是由式Ya至Yr中的一种表示的基团:

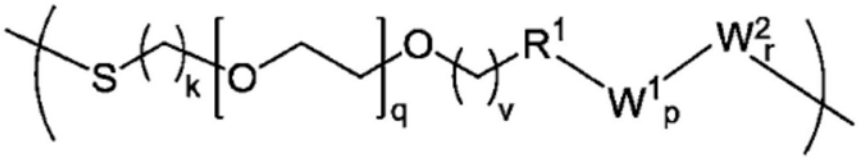


Ya

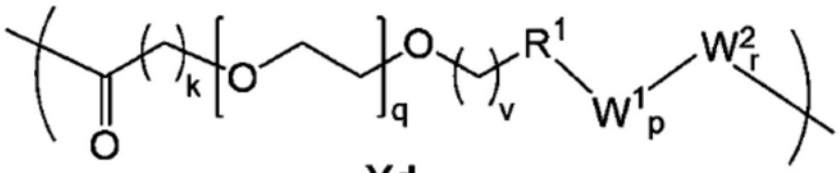


Yb

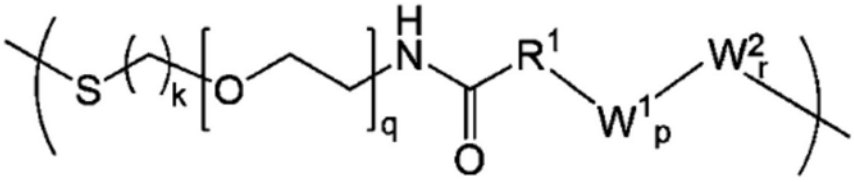
[0060]



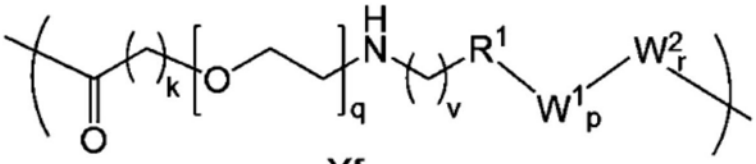
Yc



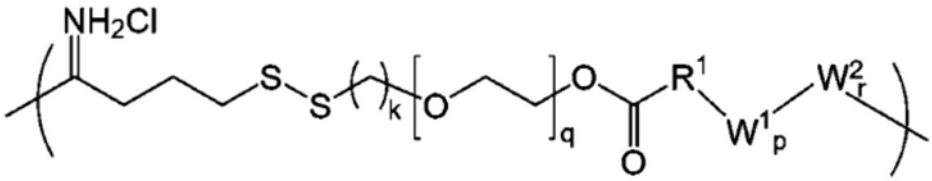
Yd



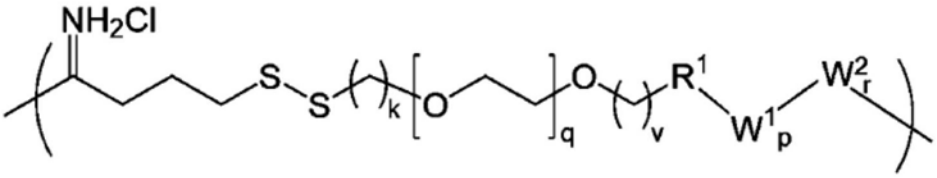
Ye



Yf

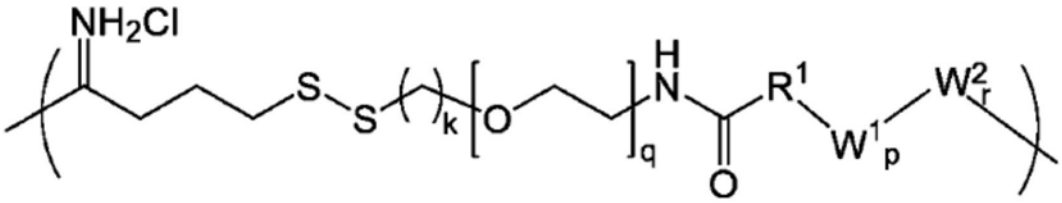


Yg

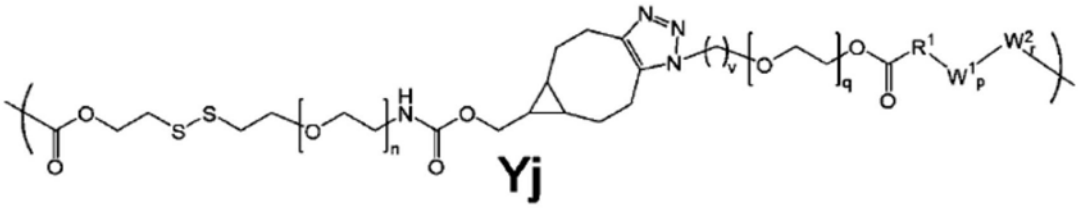


Yh

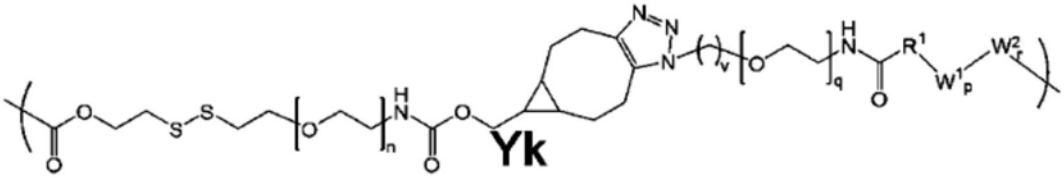
[0061]



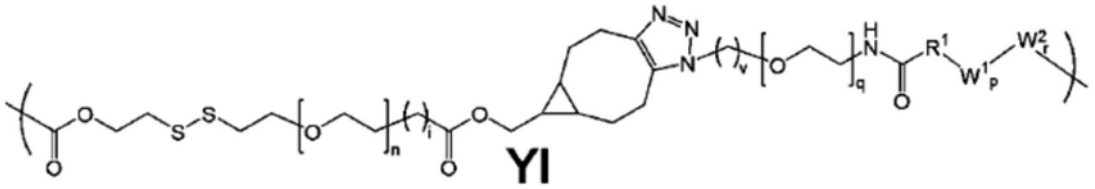
Yi



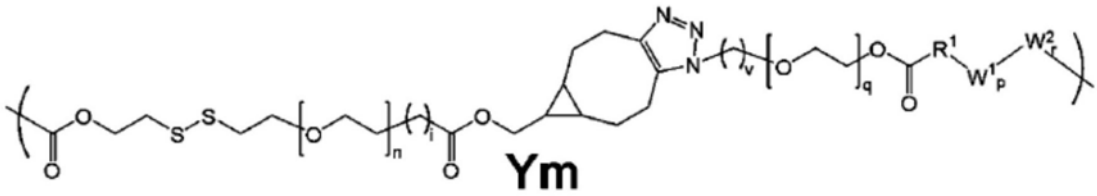
Yj



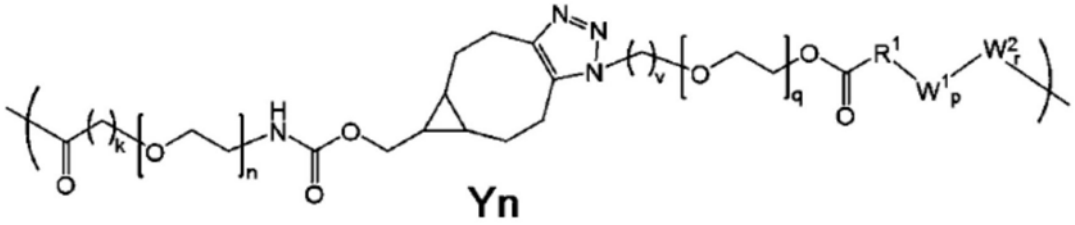
Yk



Yl

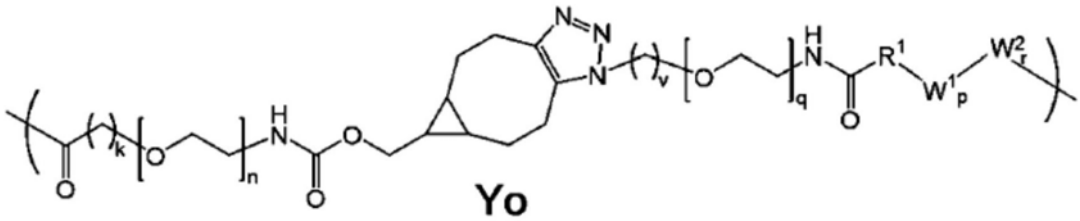


Ym

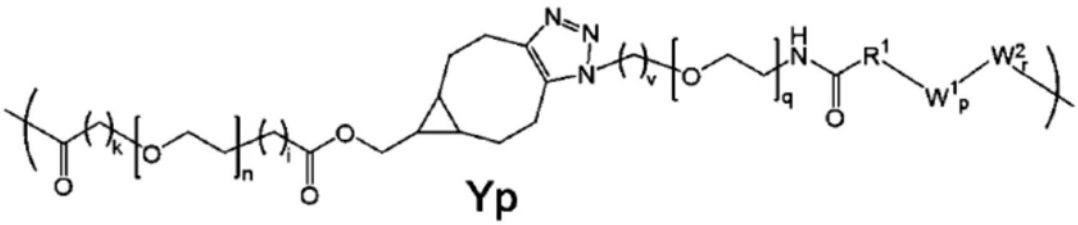


Yn

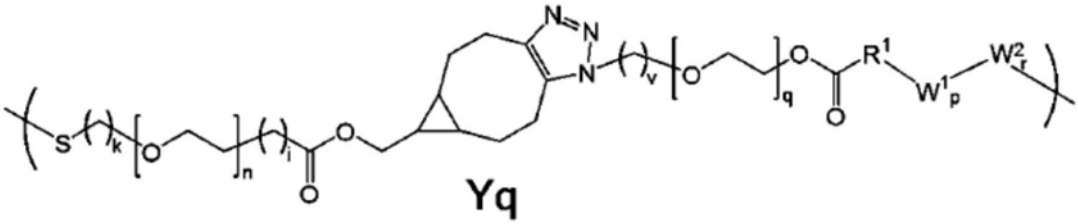
[0062]



Yo

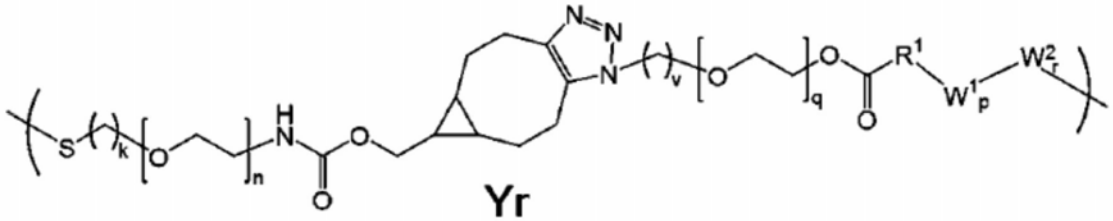


Yp

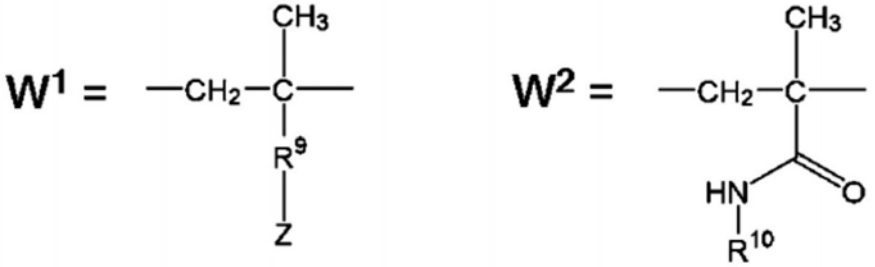


Yq

和

[0063] 

[0064] 其中左边的开括号“(”表示X和Y之间的键的位置，右边的闭括号“)”表示Y和R^2之间的键的位置。在一些实施方案中，n是大于或等于约:1、10、20、40、50、75、100、150的整数或包括和/或涵盖上述值的范围。在一些实施方案中，n是大于或等于约:1、2、3、4、5、10、15、20、30、40、50的整数或包括和/或涵盖上述值的范围。在一些实施方案中，q是大于或等于约:1、10、20、40、50、75、100、150的整数或包括和/或涵盖上述值的范围。在一些实施方案中，q是大于或等于约:1、2、3、4、5、10、15、20、30、40、50、75、100、150的整数或包括和/或涵盖上述值的范围。在一些实施方案中，k是大于或等于约:1、2、3、4、5、10、15、20的整数或包括和/或涵盖上述值的范围。在一些实施方案中，v是大于或等于约:1、2、3、4、5、10、15、20的整数或包括和/或涵盖上述值的范围。在一些实施方案中，k是2。在一些实施方案中，v是2。在一些实施方案中，n是4。在一些实施方案中，n是44。在一些实施方案中，q是3。如本文所用的，所公开的变量在一个实施方案中具有结构、值或值的范围，当在另一个实施方案中使用该变量时，该变量也可以具有那些值(即使未针对另一个实施方案定义该变量)。在一些实施方案中，n是1至100的整数。在一些实施方案中，q是1至44的整数。在一些实施方案中，k是1至12的整数。在一些实施方案中，i是0至20的整数。在一些实施方案中，v是1至4的整数。在一些实施方案中，R^1是$-CH_2-$、$-(CH_2)_2-C(CH_3)(CN)-$、$-(CH_2)_2-C(CH_3)(CH_3)-$、$-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$或$-CH(CH_3)-$。在一些实施方案中，W^1和W^2如下所示：

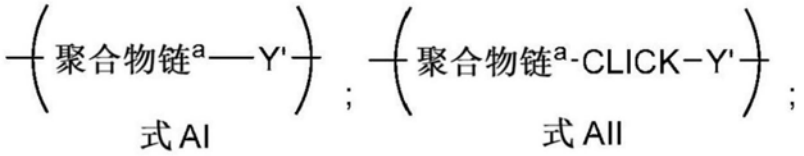
[0065] 

[0066] 其中Z是甘露糖或靶向甘露糖受体的部分，R^9是直接键合、$-(CH_2)_2-NH-C(O)-$(乙基乙酰胺基基团或“EtAcN”)或$-(CH_2)_2-(O-CH_2-CH_2)_t-NH-C(O)-$(聚乙二醇化的乙基乙酰胺基或“Et-$PEG_t$-AcN”)，t为1至5的整数，p为2至250的整数，R^{10}为脂肪族基团、醇、含脂肪族胺的基团或脂肪族醇，并且r是0至250的整数。在一些实施方案中，$-W^1{}_p-W^2{}_r-$(例如，如在$-[Y(Z)_p]-$中或在连接基结构中所提供的)是W_1和W_2的无规共聚物或嵌段共聚物。在一些实施方案中，W^1的重复单元的数目表示为p，并且其中p是至少约1的整数。在一些实施方案中，W^2的重复单元的数目表示为r，并且其中r是至少约1的整数。在一些实施方案中，R^{10}为C_f烷基或C_f烷基OH_g，其中f表示烷基中的碳数，并且是0至10的整数，并且g表示烷基上存在的羟基数并且是0至10的整数。在一些实施方案中，R^{10}是2-羟乙基。在一些方面，$-W^1{}_p-W^2{}_q-$表示W^1和W^2单体的嵌段共聚物或无规共聚物。

[0067] 在一些实施方案中，连接基包含聚合物链，其具有修饰聚合物链的靶向肝的侧基部分。在一些实施方案中，聚合物链(或Y)包含如本文其他地方所公开的Y’。在一些实施方

案中，聚合物链包含丙烯酸酯部分(例如，基于丙烯酸酯的聚合物和/或基于丙烯酸酯的共聚物)。在一些实施方案中，丙烯酸酯部分包含一种或多于一种包含靶向肝的侧基部分的丙烯酸酯单元(例如，丙烯酸酯衍生物，包括甲基丙烯酸酯及其衍生物)。在一些实施方案中，聚合物链包含亲水部分和/或区域。在一些实施方案中，亲水部分包括具有-$(CH_2CH_2O)_s$-的一个或多于一个区域的长度，其中s是约1至约44的整数。在一些实施方案中，s是大于或等于约：1、2、3、4、5、10、15、20、30、40、50、75、100、150的整数或包括和/或涵盖上述值的范围。在一些实施方案中，亲水部分包含一个或多于一个聚乙二醇(PEG)区域。在一些实施方案中，PEG可以具有通过以PEG的g/mol为单位的重均分子量(Mw)除以以PEG的g/mol为单位的数均分子量(Mw)(例如，Mw/Mn)来测量的多分散性。在一些实施方案中，PEG链的数均或重均分子量(g/mol)等于或至少为约：500、1000、2000、5000、10000，或包括和/或涵盖上述值的范围。在一些实施方案中，聚合物链是任选经取代的。在一些实施方案中，聚合物链包含亲水基团侧基，例如-OH、-SO(OH)$_2$、任选经取代的聚醚、任选经取代的聚氨基等。

[0068] 在一些实施方案中，使用点击化学连接化合物的抗原和靶向肝的部分，例如，通过用包含炔基(或叠氮化物)的第一连接基臂使抗原官能化，用包含叠氮化物(或炔基)的第二连接基臂使靶向肝的部分官能化，并通过“点击”化学将它们点击在一起。在一些实施方案中，使用可以在无铜条件下被点击的炔基。在一些实施方案中，-[Y(-Z)$_p$]-是由式AI-AIV的一个或多于一个表示的基团：



式AI 式AII

[0069]



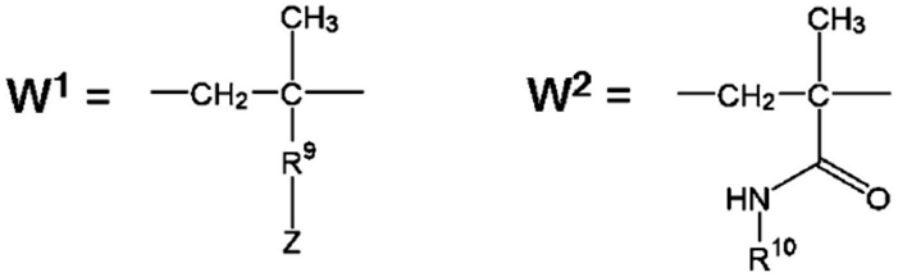
；和/或

式AIII



式AIV ，

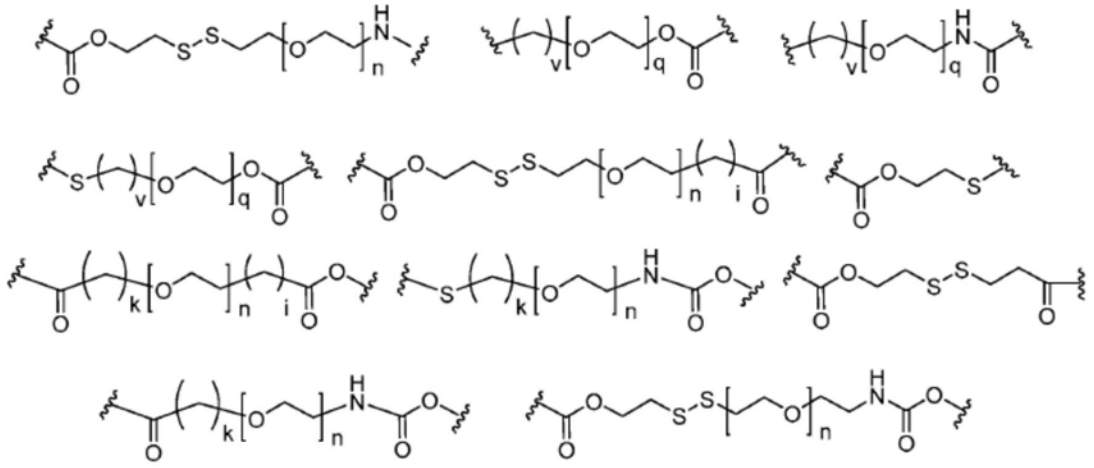
[0070] 其中左边的开括号“(”表示X和Y之间的键的位置，右边的闭括号“)”表示Y和R^2之间的键的位置，Y'是具有两种或多于两种不同类型的重复单元的无规共聚物或嵌段共聚物，其中至少一种类型的重复单元包含Z侧基(或多个Z侧基)，其中Z为甘露糖和/或靶向甘露糖受体的部分。在一些实施方案中，Y'是W^1和W^2的无规共聚物或嵌段共聚物，其中W^1和W^2如下所示：

[0071] 

[0072] 其中Z是甘露糖和/或靶向甘露糖受体的部分(包括但不限于甘露糖胺、N-乙酰甘露糖胺或N-乙酰葡萄糖胺中的一种或多于一种),R^9是直接键合、任选经取代的-C(O)-NH-$(CH_2)_2$-(乙基乙酰胺基团或"EtAcN")或任选经取代的-C(O)-NH-$(CH_2)_2$-$(O-CH_2-CH_2)_t$-(聚乙二醇化的乙基乙酰胺基团或"Et-PEG_t-AcN"),t为1至5的整数。在一些实施方案中,t是等于或至少为约:1、2、3、4、5、10、20的整数,或包括和/或涵盖上述值的范围。在一些实施方案中,R^{10}为脂肪族基团、醇、含脂肪族胺的基团或脂肪族醇。在一些实施方案中,R^9或R^{10}独立地为任选经取代的烷基、任选经取代的聚醚或任选经取代的聚氨基。在一些实施方案中,R^{10}为任选经取代的C_f烷基、任选经取代的C_f烷基OH_g或任选经取代的-(C_f烷基OH_g)-O)$_e$-H,其中f表示烷基中的碳数并且为0至10的整数,g表示烷基上存在的羟基的数目,并且是0至10的整数,并且e表示烷基/醚重复单元的数目并且是0至10的整数。在一些实施方案中,e、f和g独立地选择等于或至少为约:0、1、2、3、4、5、10的整数,或包括和/或涵盖上述值的范围。在一些实施方案中,R^{10}是2-羟乙基(例如,$-CH_2CH_2OH$)。在一些实施方案中,R^{10}是任选经取代的2-羟乙基。在一些实施方案中,R^{10}是任选经取代的聚醚。

[0073] 在一些实施方案中,Y'表示为$-W^1{}_p-W^2{}_r-$。如本文其他地方所述,$-W^1{}_p-W^2{}_r-$可以表示具有p个W^1重复单元和r个W^2重复单元的W^1和W^2单体的嵌段共聚物或无规共聚物。在一些实施方案中,p是等于或大于约:1、50、85、100、150、165、200、225、250、300、400的整数,或包括和/或涵盖上述值的范围。在一些实施方案中,r是等于或大于约:1、50、85、100、150、165、200、225、250、300、400的整数,或包括和/或涵盖上述值的范围。在一些实施方案中,Y'是W^1或W^2的均聚物。在一些实施方案中,r是0。在一些实施方案中,p和r之和是等于或大于约:1、50、85、100、150、165、170、200、225、250、300、400、600、800的整数,或包括和/或涵盖上述值的范围。

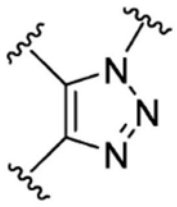
[0074] 在一些实施方案中,存在或任选不存在聚合物链^{a}和聚合物链^b。在一些实施方案中,如果存在,聚合物链^{a}和聚合物链^{b}可独立地包含亲水性聚合物。在一些实施方案中,如果存在,聚合物链^{a}和聚合物链^{b}可独立地包含一个或多于一个任选经取代的-$(CH_2CH_2O)_s$-、任选经取代的-$(CH_2)_u$-或任选经取代的亚烷基。在一些实施方案中,u是大于或等于约:1、5、10、15、20的整数或包括和/或涵盖上述值的范围。在一些实施方案中,聚合物链^{a}和聚合物链^{b}包含或组成为以下结构中的一个或多于一个或其一部分:

[0075] 

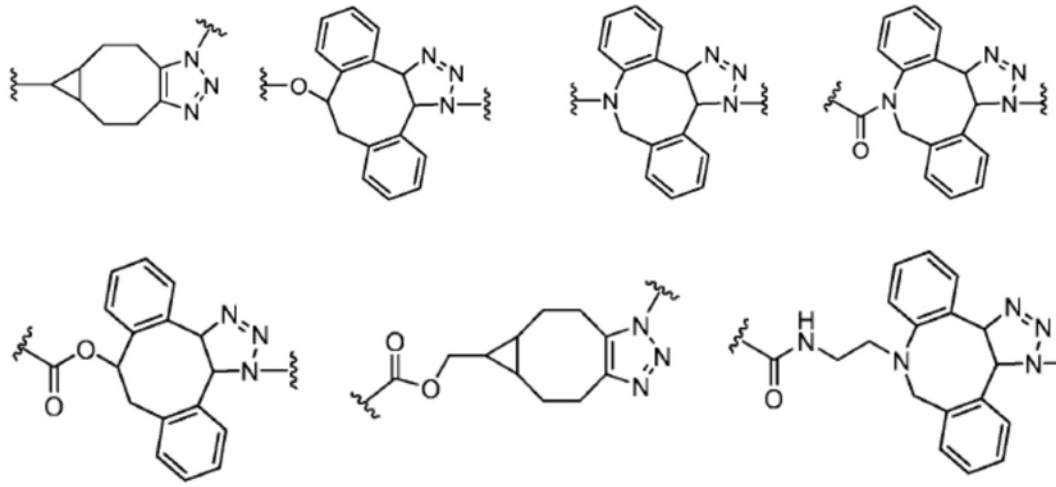
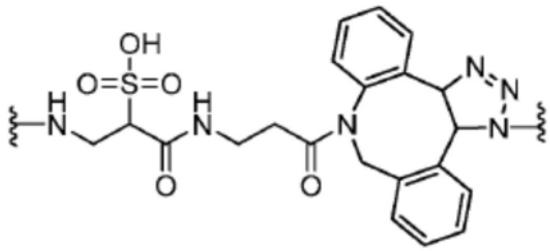
[0076] 其中变量(例如i、k、n、q、v等)如本文其他地方所公开。在一些实施方案中,例如,n是约1至约100的整数,q是约1至约100的整数,k是约1至约20的整数,i是约0至约20的整数,并且v是约1至约20的整数。在一些实施方案中,n或q表示PEG链中重复单元的数目。在一些实施方案中,PEG链可以具有一定多分散性。在一些实施方案中,n和q不表示多个重复单元,而是独立地表示存在Mn(以g/mol为单位)或Mw(以g/mol为单位)为等于或至少约500、1000、2000、5000、10000或包含和/或涵盖上述值的范围的PEG聚合物链。在一些实施方案中,k、i和v可各自独立地包含任选经取代的亚烷基。

[0077] 在一些实施方案中,n是大于或等于约:1、10、20、40、50、75、100、150的整数或包括和/或涵盖上述值的范围。在一些实施方案中,n是大于或等于约:1、2、3、4、5、10、15、20、30、40、50的整数或包括和/或涵盖上述值的范围。在一些实施方案中,q是大于或等于约:1、10、20、40、50、75、100、150的整数或包括和/或涵盖上述值的范围。在一些实施方案中,q是大于或等于约:1、2、3、4、5、10、15、20、30、40、50、75、100、150的整数或包括和/或涵盖上述值的范围。在一些实施方案中,k是大于或等于约:1、2、3、4、5、10、15、20的整数或包括和/或涵盖上述值的范围。在一些实施方案中,v是大于或等于约:1、2、3、4、5、10、15、20的整数或包括和/或涵盖上述值的范围。在一些实施方案中,k是2。在一些实施方案中,v是2。在一些实施方案中,n是4。在一些实施方案中,n是44。在一些实施方案中,q是3。如本文所用的,所公开的变量在一个实施方案中具有结构、值或值的范围,当在另一个实施方案中使用该变量时,该变量也可以具有那些值(即使未针对该另一个实施方案定义该变量)。

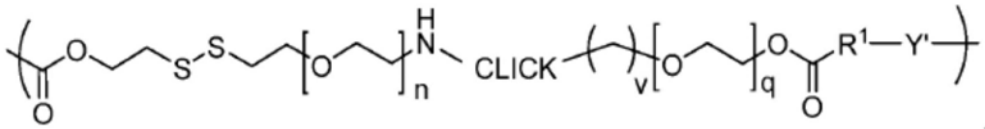
[0078] 在一些实施方案中,“CLICK”基团(点击基团)和/或-[Y(-Z)$_p$]-更一般地包括以下功能单元:

[0079] 

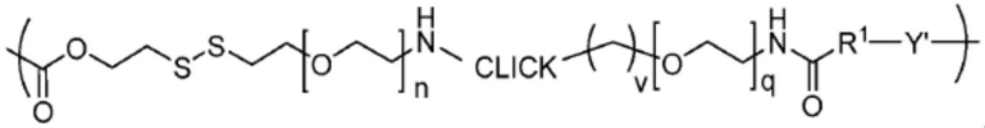
[0080] 在一些实施方案中,“CLICK”基团和/或-[Y(-Z)$_p$]-更一般地包含一个或多于一个以下单元(每个单元可任选地被取代):

[0081] 
和

。

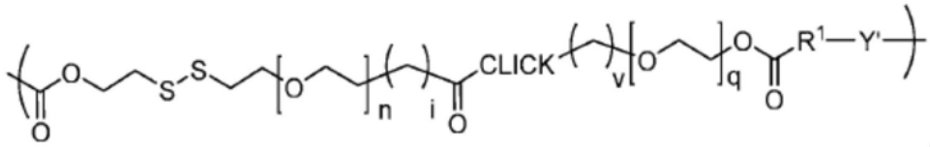
[0082] 在一些实施方案中,-[Y(-Z)p]-包含以下一个或多于一个功能单元：



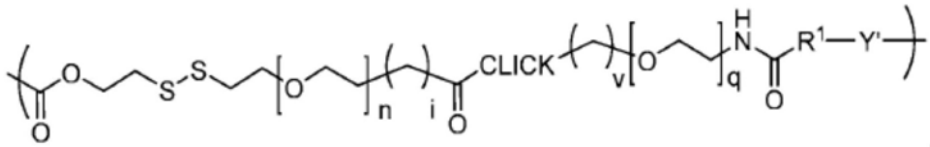
,



,



,



,

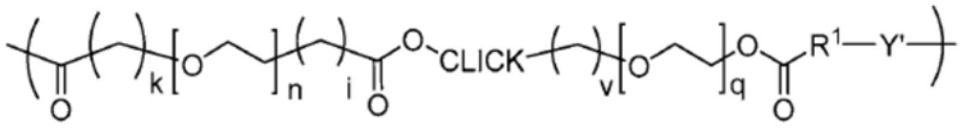


,

[0083]

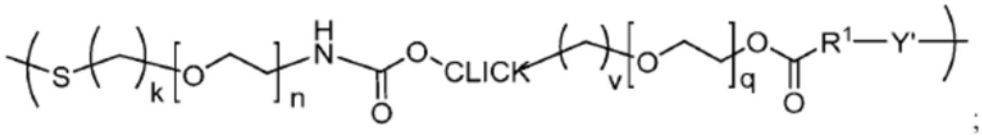


,





;



;或

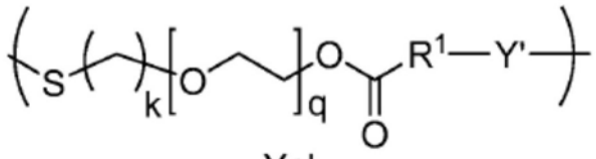


,

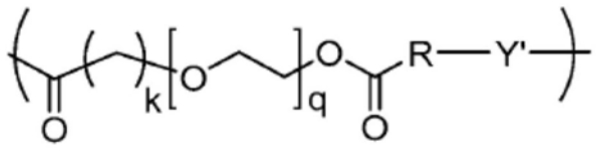
[0084] 其中每个变量(例如i、k、n、q、v、CLICK、R^1、Y'等)如本文其他地方所公开。在一些实施方案中,例如,n是约1至约44的整数,q是约1至约44的整数,k是约1至约12的整数,i是

约0至约20的整数，v是约1至约4的整数，且R^1是-CH_2-、-$(CH_2)_2$-C(CH_3)(CN)-、-$(CH_2)_2$-C(CH_3)(CH_3)-、-$(CH_2)_2$-CH(CH_3)-、-CH(CH_3)-或不存在。

[0085] 在一些实施方案中，-[Y(Z)$_p$]-是由式Ya'至Yr'的任一个或多于一个表示的基团：

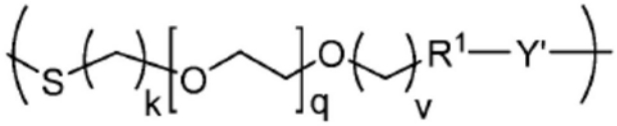


Ya'

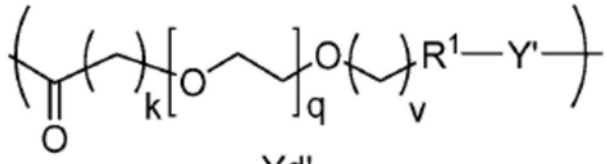


Yb'

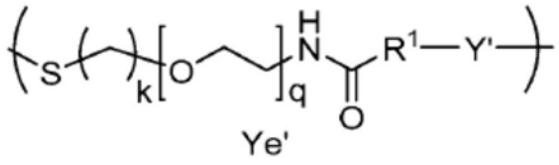
[0086]



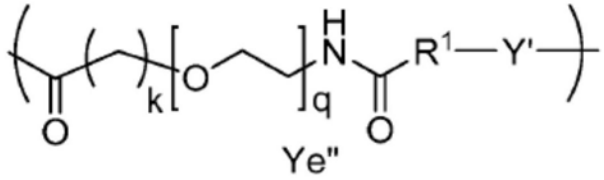
Yc'



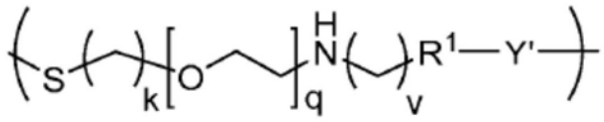
Yd'



Ye'

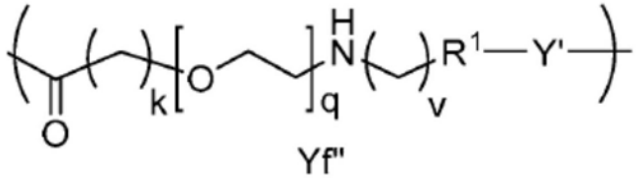


Ye"

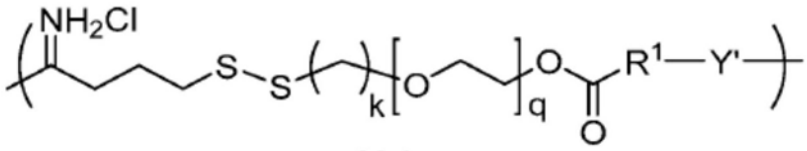


Yf'

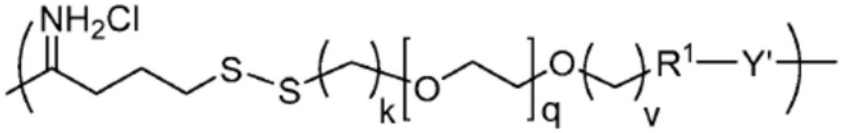
[0087]



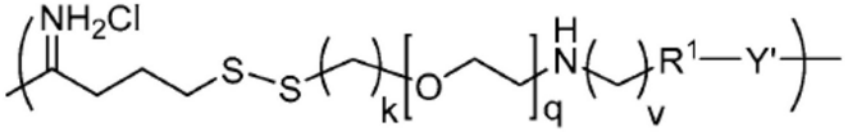
Yf"



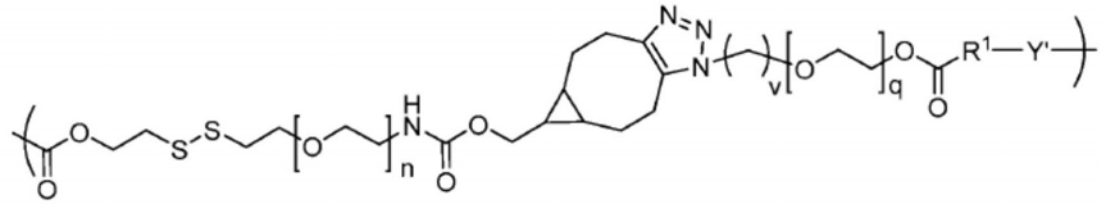
Yg'



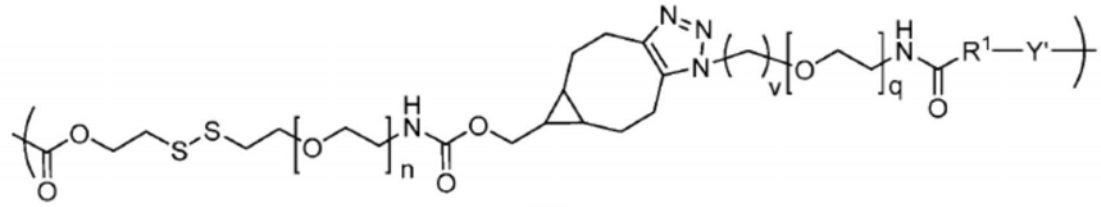
Yh'



Yi'

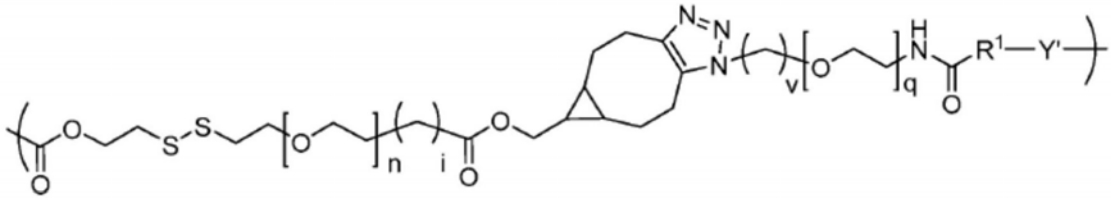


Yj'

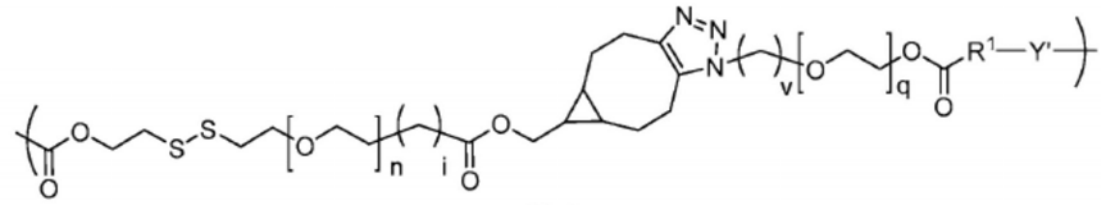


Yk'

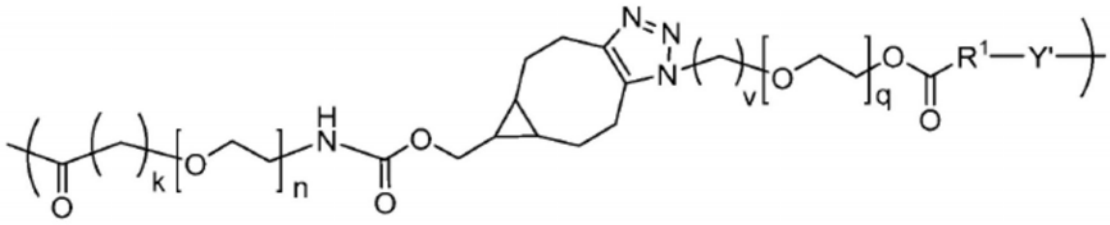
[0088]



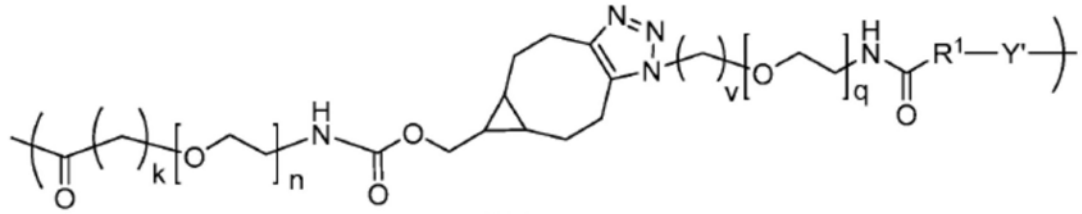
Yl'



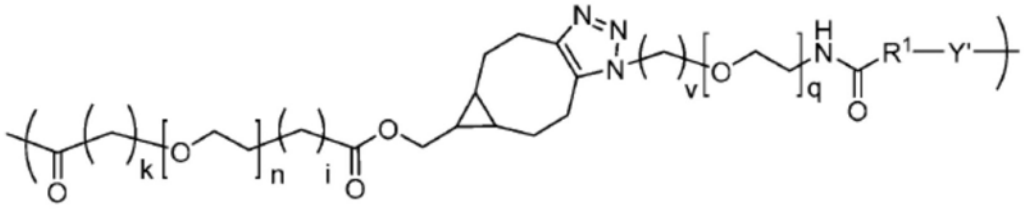
Ym'



Yn'

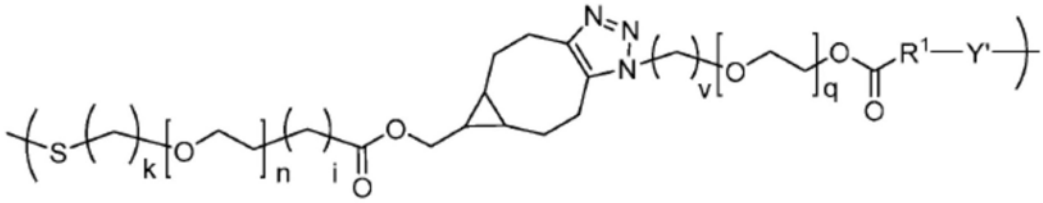


Yo'

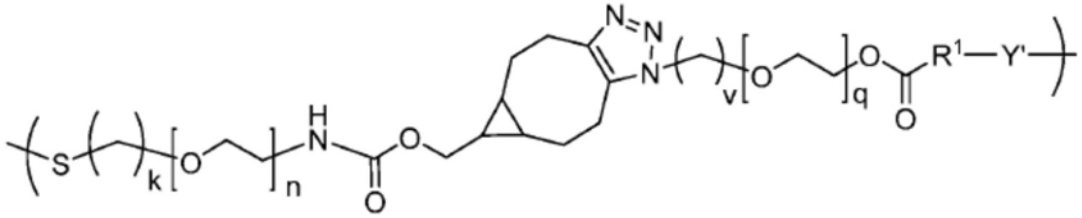


Yp'

[0089]



Yq'



Yr'

,

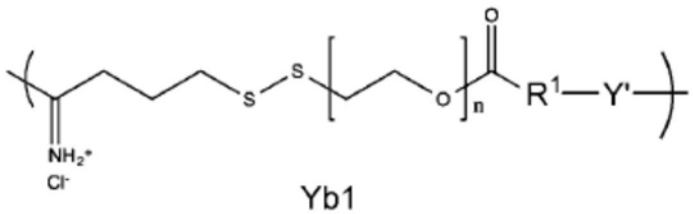
[0090] 其中变量(例如i、k、n、q、v、R^1、Y'等)如本文其他地方所公开。例如,在一些实施方案中,n是大于或等于约:1、2、3、4、5、10、15、20、30、40、50的整数或包括和/或涵盖上述值的范围。在一些实施方案中,q是大于或等于约:1、2、3、4、5、10、15、20、30、40、50、75、100、150的整数或包括和/或涵盖上述值的范围。在一些实施方案中,k是大于或等于约:1、2、3、4、5、10、15、20的整数或包括和/或涵盖上述值的范围。在一些实施方案中,v是大于或等于约:1、2、3、4、5、10、15、20的整数或包括和/或涵盖上述值的范围。在一些实施方案中,k是2。在一些实施方案中,v是2。在一些实施方案中,n是4。在一些实施方案中,n是43或44。在一些实施方案中,q是3。在一些实施方案中,R^1是$-CH_2-$、$-(CH_2)_2-C(CH_3)(CN)-$、$-(CH_2)_2-C(CH_3)(CH_3)-$、$-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$或$-CH(CH_3)-$。在一些实施方案中,Y'是W^1和W^2的无规共聚物或嵌段共聚物,其具有的p个W^1重复单元和的r个W^2重复单元。

[0091] 在一些实施方案中,如本文其他地方所示,靶向部分包括一个或多于一个修饰连接基的一部分的靶向肝的侧基。在一些实施方案中,连接基的一部分是聚合物链,该聚合物链具有沿着链无规或嵌段连接的靶向侧基部分。在一些实施方案中,聚合物链包含丙烯酸酯部分(例如,丙烯酸酯聚合物和/或丙烯酸酯共聚物)。在一些实施方案中,丙烯酸酯部分

包含丙烯酸酯单元,其包含靶向肝的侧基部分。在一些实施方案中,丙烯酸酯部分还包含不包括靶向肝的侧基部分的丙烯酸酯单元。

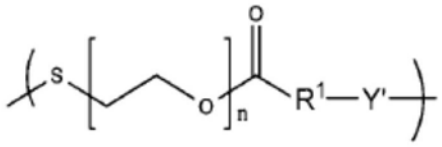
[0092] 在一些实施方案中,Y是由涉及以下至少一种的一种或多于一种反应产生的连接基:N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)连接基、NHS酯连接基、PEG连接基、马来酰亚胺连接基、乙烯基砜连接基、吡啶基二硫醇-聚(乙二醇)连接基、吡啶基二硫醇连接基、n-硝基苯基碳酸酯连接基或硝基苯氧基聚(乙二醇)酯连接基。连接基可以结合有一个或多于一个甘露糖和/或靶向甘露糖受体的部分(包括但不限于甘露糖胺、N-乙酰甘露糖胺或N-乙酰葡萄糖胺中的一种或多于一种)。在实施方案中,Y包含与一个或多于一个甘露糖部分或靶向甘露糖受体的部分(包括但不限于甘露糖胺、N-乙酰甘露糖胺或N-乙酰葡萄糖胺中的一种或多于一种)结合的抗体、抗体片段、肽或二磺胺酰基乙基酯。

[0093] 在一些实施方案中,-[Y(-Z)$_p$]-包括以下结构中的一种:

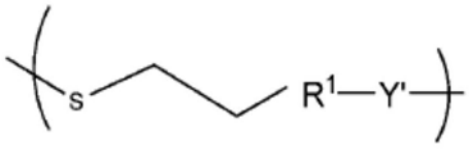


Yb1

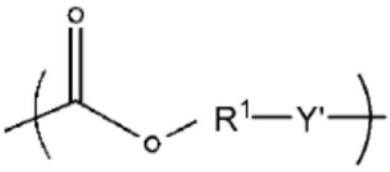
[0094]



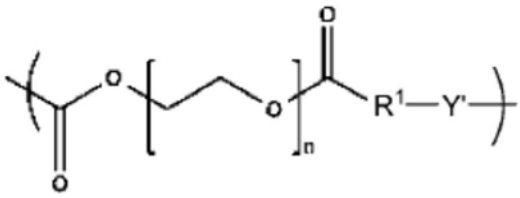
Yc1



Yd1

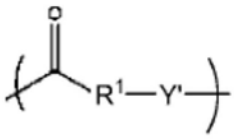


Ye1

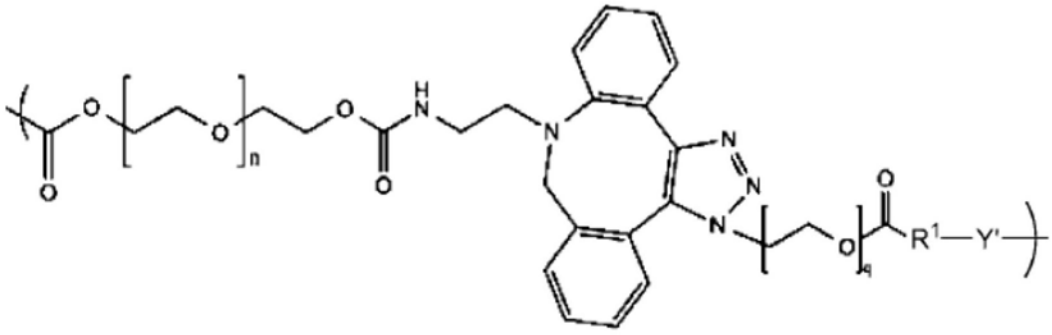


Yf1

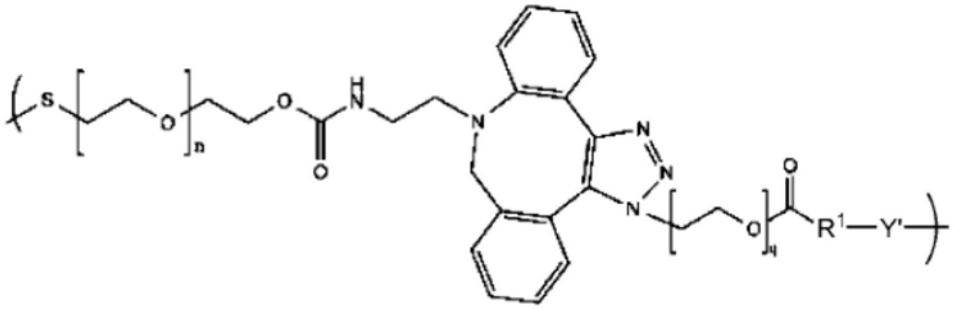
[0095]



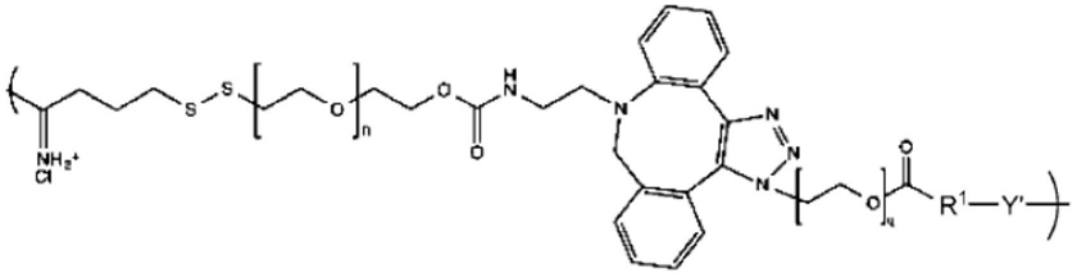
Yg1



Yh1

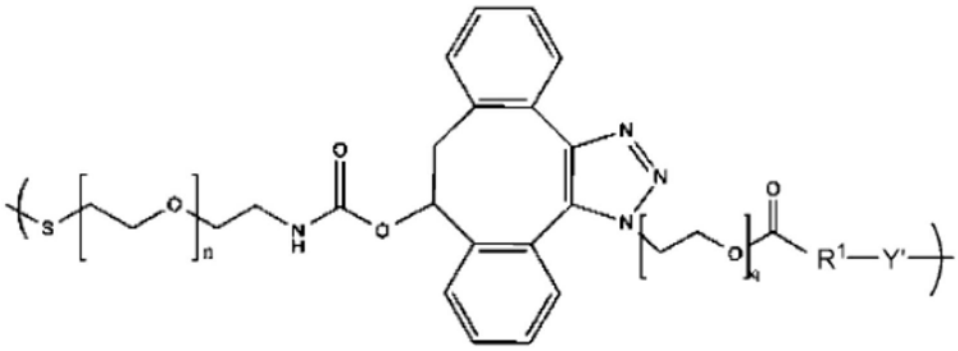


Yi1

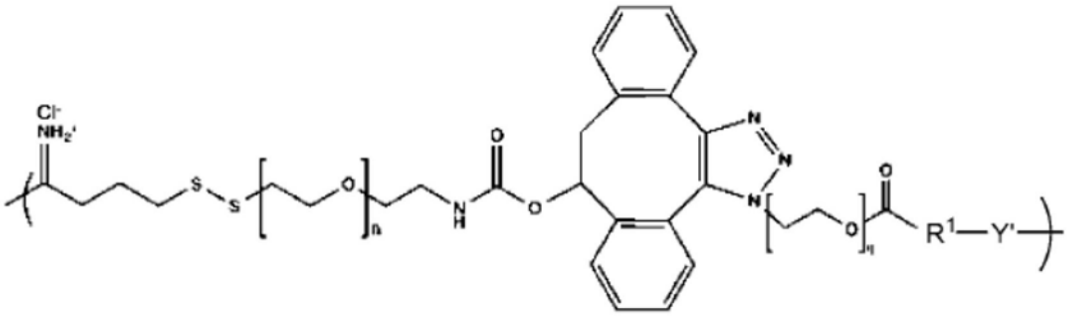


Yj1

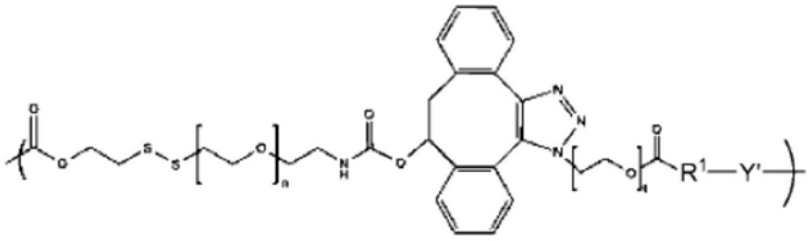
[0096]



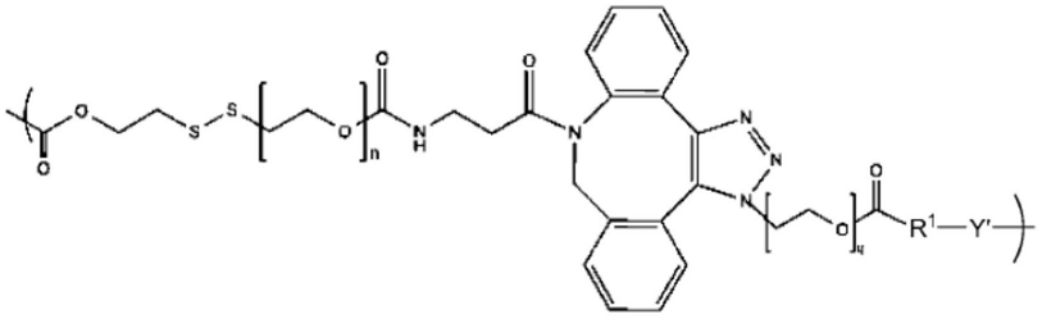
Yk1



YL1

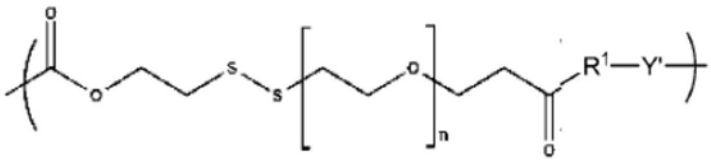


Ym1

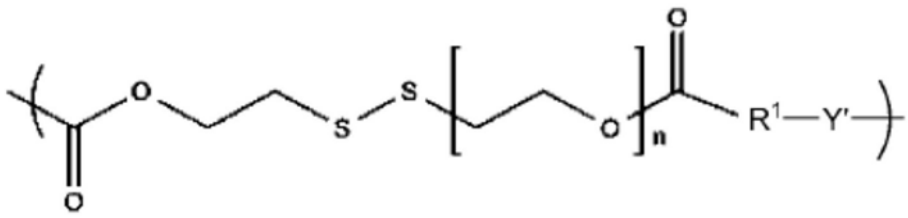


Yn1

[0097]



Yo1



Yp1

,

[0098] 其中变量如本文其他地方所公开。

[0099] 在一些实施方案中,其他连接基结构可以在美国申请公开第2017/0007708A1号和第2016/0243248A1号以及国际公开第WO 2017/046652号中找到,其各自通过引用整体并入。

[0100] 在一些实施方案中,使用各种比例的W^1与W^2(例如,如本文其他地方公开的任何式中所提供的W^1和W^2)。在一些实施方案中,大多数Y'重复单元包含W^1。在一些实施方案中,W^1与W^2的比例等于或大于约50:1、约25:1、约10:1、约5:1、约4:1、约2:1、约1:1、约1:2、约1:4、约1:5、约1:10、约1:25、约1:50,以及所列的那些之间的任何比例,包括端点。在一些实施方案中,p与r的比例等于或大于约50:1、约25:1、约10:1、约5:1、约4:1、约2:1、约1:1、约1:2、约1:4、约1:5、约1:10、约1:25、约1:50,以及所列的那些之间的任何比例,包括端点。在一些

实施方案中，提供没有W^2部分的W^1的均聚物。

[0101] X可以是外源移植抗原、异型抗原或自身免疫抗原。在一些方面，X表示抗原，针对X患者可能发展或已经发展出不期望的免疫应答。在一些实施方案中，X是抗原，针对X的对象例如移植接受对象或自身免疫患者产生不期望的免疫应答。在一些实施方案中，X是异源细胞外囊泡、细胞片段或含有异型抗原的细胞，针对X的移植接受对象或自身免疫患者产生不期望的免疫应答。在另外的实施方案中，X是外来食物、动物、植物或环境抗原，患者针对X产生不希望的免疫应答。在一些方面，X是外源治疗剂，患者针对该外源治疗剂产生不期望的免疫应答。在另一方面，X是合成的自身抗原，患者针对X产生不期望的免疫应答。在一些实施方案中，X是较大抗原的耐受原性部分。在一些实施方案中，X或X的一部分为、至少为或至多为3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个、46个、47个、48个、49个、50个、51个、52个、53个、54个、55个、56个、57个、58个、59个、60个、61个、62个、63个、64个、65个、66个、67个、68个、69个、70个、71个、72个、73个、74个、75个、76个、77个、78个、79个、80个、81个、82个、83个、84个、85个、86个、87个、88个、89个、90个、91个、92个、93个、94个、95个、96个、97个、98个、99个、100个、101个、102个、103个、104个、105个、106个、107个、108个、109个、110个、111个、112个、113个、114个、115个、116个、117个、118个、119个、120个、121个、122个、123个、124个、125个、126个、127个、128个、129个、130个、131个、132个、133个、134个、135个、136个、137个、138个、139个、140个、141个、142个、143个、144个、145个、146个、147个、148个、149个、150个、151个、152个、153个、154个、155个、156个、157个、158个、159个、160个、161个、162个、163个、164个、165个、166个、167个、168个、169个、170个、171个、172个、173个、174个、175个、176个、177个、178个、179个、180个、181个、182个、183个、184个、185个、186个、187个、188个、189个、190个、191个、192个、193个、194个、195个、196个、197个、198个、199个、200个、201个、202个、203个、204个、205个、206个、207个、208个、209个、210个、211个、212个、213个、214个、215个、216个、217个、218个、219个、220个、221个、222个、223个、224个、225个、226个、227个、228个、229个、230个、231个、232个、233个、234个、235个、236个、237个、238个、239个、240个、241个、242个、243个、244个、245个、246个、247个、248个、249个、250个、251个、252个、253个、254个、255个、256个、257个、258个、259个、260个、261个、262个、263个、264个、265个、266个、267个、268个、269个、270个、271个、272个、273个、274个、275个、276个、277个、278个、279个、280个、281个、282个、283个、284个、285个、286个、287个、288个、289个、290个、291个、292个、293个、294个、295个、296个、297个、298个、299个、300个、301个、302个、303个、304个、305个、306个、307个、308个、309个、310个、311个、312个、313个、314个、315个、316个、317个、318个、319个、320个、321个、322个、323个、324个、325个、326个、327个、328个、329个、330个、331个、332个、333个、334个、335个、336个、337个、338个、339个、340个、341个、342个、343个、344个、345个、346个、347个、348个、349个、350个、351个、352个、353个、354个、355个、356个、357个、358个、359个、360个、361个、362个、363个、364个、365个、366个、367个、368个、369个、370个、371个、372个、373个、374个、375个、376个、377个、378个、379个、380个、381个、382个、383个、384个、385个、386个、387个、388个、389个、390个、391个、392个、393个、394个、395

个、396个、397个、398个、399个、400个、401个、402个、403个、404个、405个、406个、407个、408个、409个、410个、411个、412个、413个、414个、415个、416个、417个、418个、419个、420个、421个、422个、423个、424个、425个、426个、427个、428个、429个、430个、431个、432个、433个、434个、435个、436个、437个、438个、439个、440个、441个、442个、443个、444个、445个、446个、447个、448个、449个、450个、451个、452个、453个、454个、455个、456个、457个、458个、459个、460个、461个、462个、463个、464个、465个、466个、467个、468个、469个、470个、471个、472个、473个、474个、475个、476个、477个、478个、479个、480个、481个、482个、483个、484个、485个、486个、487个、488个、489个、490个、491个、492个、493个、494个、495个、496个、497个、498个、499个、或500个氨基酸的长度(或其中可衍生的任何范围)。在一些实施方案中,X是天冬酰胺酶抗原或卵清蛋白抗原。在一些实施方案中,X是髓磷脂碱性蛋白、髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白、蛋白脂质蛋白、胰岛素、胰岛素原、前胰岛素原、高分子量谷蛋白、低分子量谷蛋白、α-麦醇溶蛋白或γ-麦醇溶蛋白、大麦醇溶蛋白、黑麦醇溶蛋白或燕麦蛋白中的一种或多于一种的免疫原性片段。

[0102] 在一些实施方案中,Z是特异性靶向甘露糖受体的部分,其选自α-连接的甘露糖、β-连接的甘露糖、经取代的甘露糖、甘露糖-6-磷酸、N-乙酰甘露糖胺和具有β(1-4)、α(1-6)、α(1-2)和/或α(1-3)连接的甘露聚糖。在一些方面中,甘露糖受体是甘露糖-6-磷酸受体。

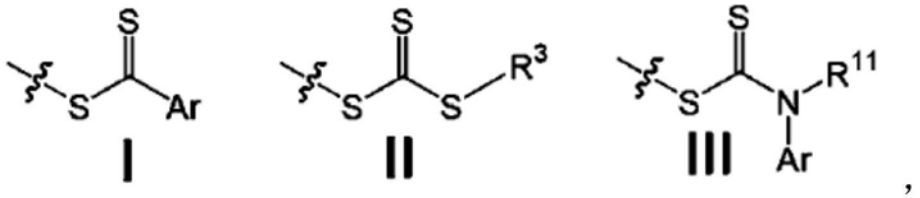
[0103] 本公开的一些方面涉及如本文公开的组合物在本文公开的任何方法中的用途。一些实施方案提供了本文公开的任何组合物用于诱导对抗原或其耐受原性部分的耐受性的用途。特别预期的是,实施方案的任何步骤或要素可以在本文公开的不同实施方案的任何其他步骤或要素的背景下实施。

[0104] 在一些实施方案中,提供了诱导对抗原靶标的免疫耐受的方法。该方法包括施用式1的组合物:

[0105] $$X—[Y(Z)_p]_m—R^2$$

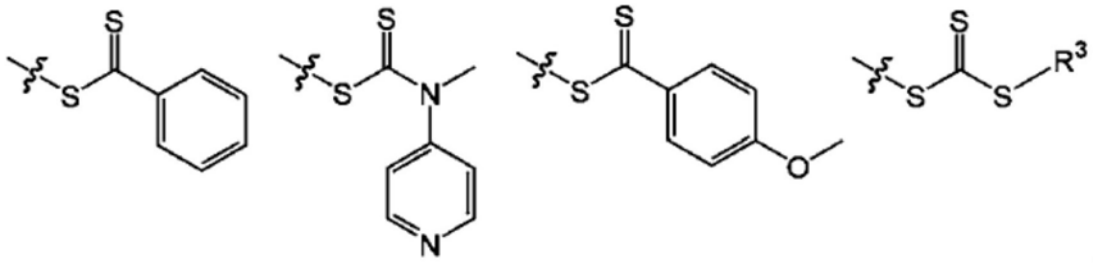
式1

[0106] 其中变量如本文其他地方所公开。在一些实施方案中,例如,X包含抗原或其耐受原性部分,Y包含连接基部分,Z包含特异性靶向甘露糖受体的部分,p是2至250的整数,m是1至100的整数,R^2是官能团I至III中的任一个:

[0107] 

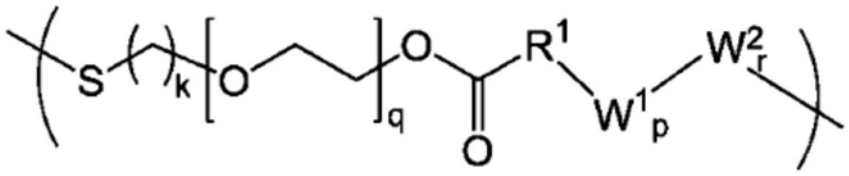
,

[0108] 其中Ar是经取代或未经取代的芳香族基团,R^3是任何含碳的直链或杂环部分,且R^{11}是氢或烷基。在一些实施方案中,R^2是以下官能团之一:

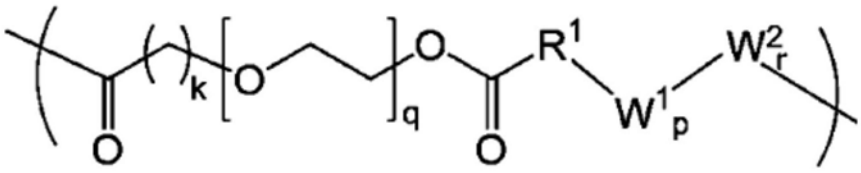
[0109] 

[0110] 其中R^3如上定义。

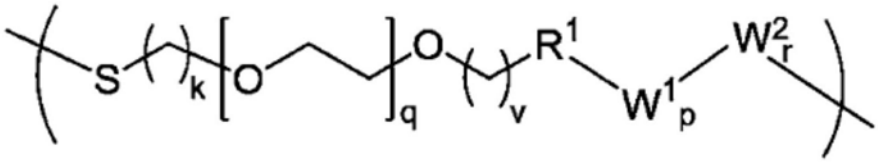
[0111] 在一些实施方案中,Y是如本文其他地方所述的连接基。在一些实施方案中,Y是由涉及以下N-羟基琥珀酰亚胺基(NHS)连接基、NHS酯连接基、PEG连接基、马来酰亚胺连接基、乙烯基砜连接基、吡啶基二硫醇-聚(乙二醇)连接基、吡啶基二硫醇连接基、n-硝基苯基碳酸酯连接基或硝基苯氧基聚(乙二醇)酯连接基中的至少一个的一个或多于一个反应产生的连接基。连接基可具有一个或多于一个与之结合的甘露糖部分或靶向甘露糖受体的部分。在实施方案中,Y包含与一个或多于一个甘露糖部分或靶向甘露糖受体的部分结合的抗体、抗体片段、肽或二磺胺酰基乙基酯。在一些实施方案中,-[Y(-Z)$_p$]-如本文其他地方所公开。例如,在一些方面,-[Y(Z)$_p$]-是由以下顺序的式Ya至Yr中的一种表示的基团:



Ya

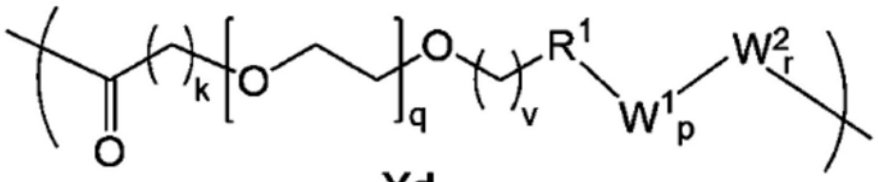


Yb

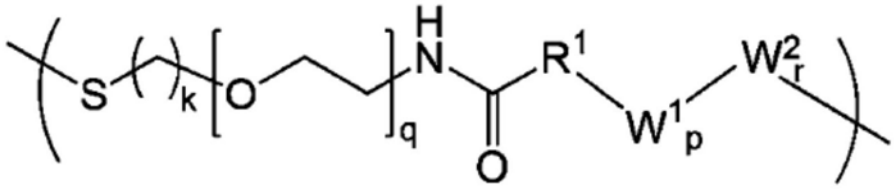


Yc

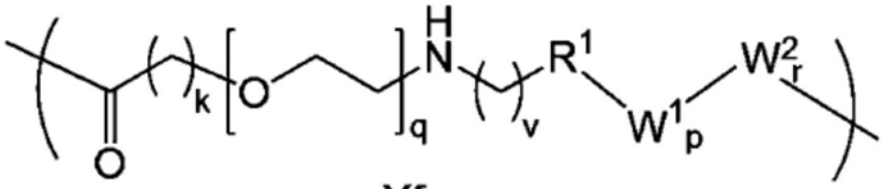
[0112]



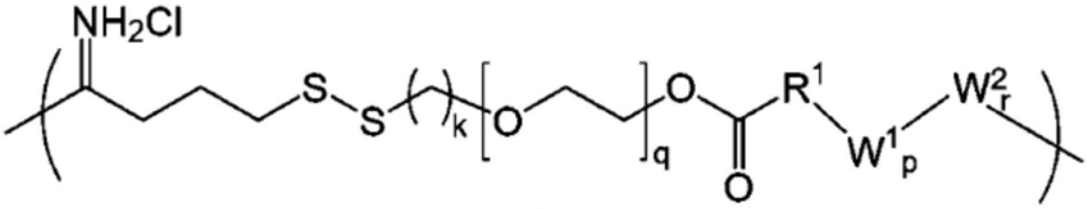
Yd



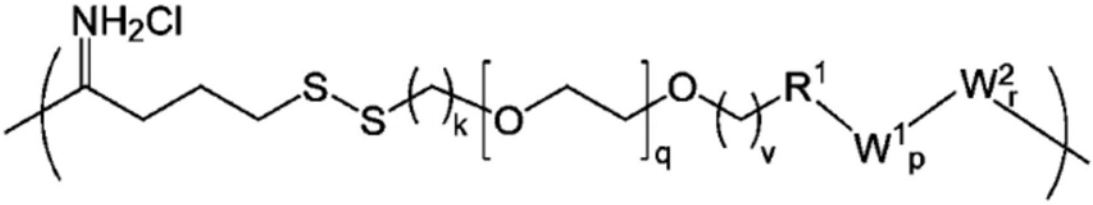
Ye



Yf

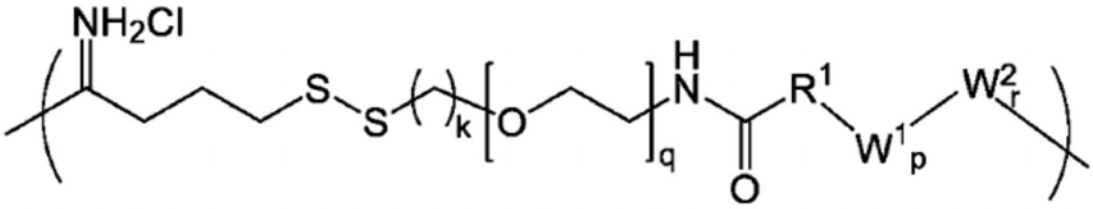


Yg

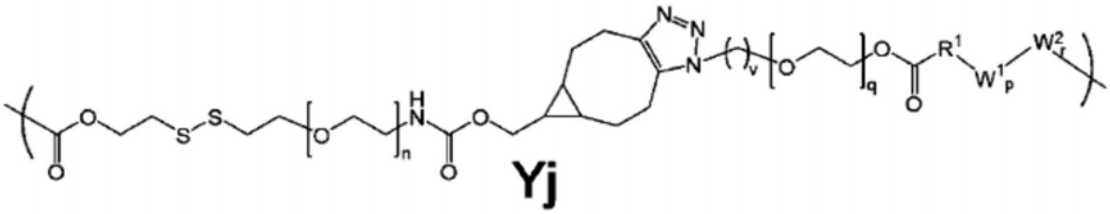


Yh

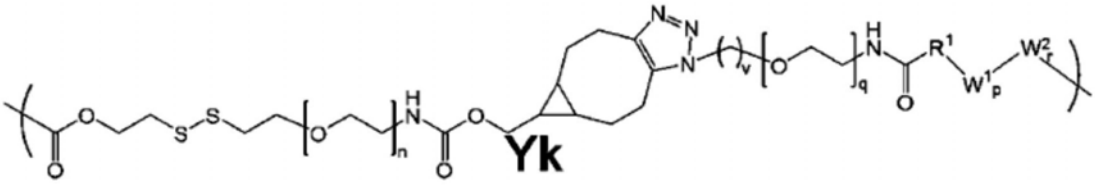
[0113]



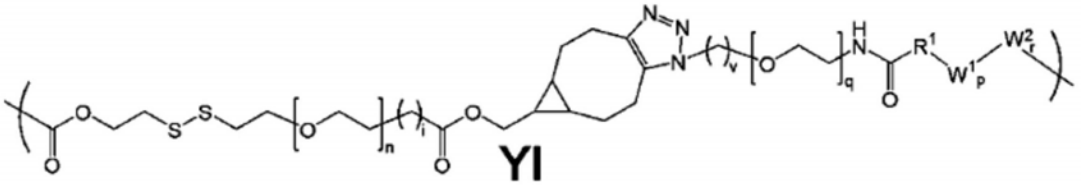
Yi



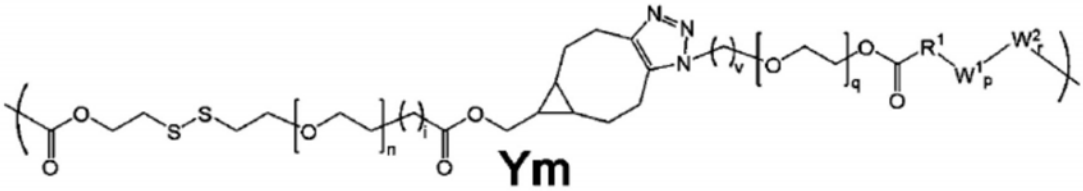
Yj



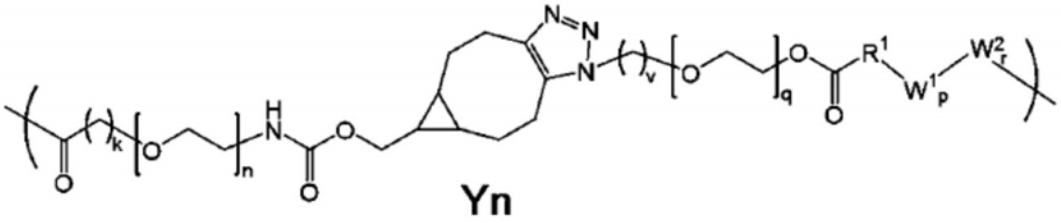
Yk



Yl

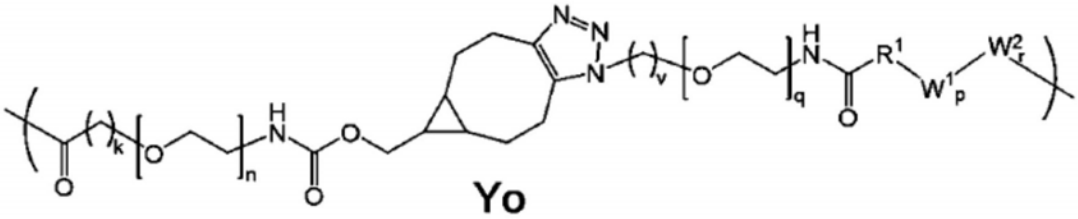


Ym

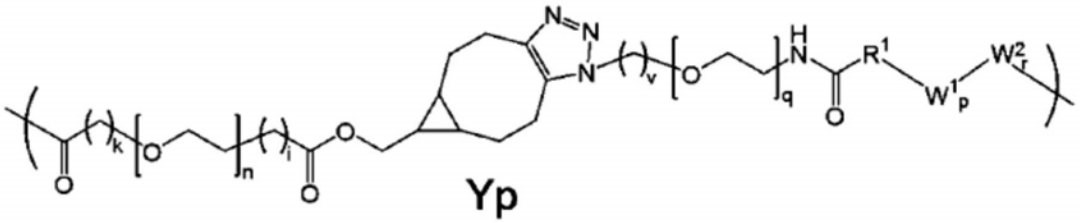


Yn

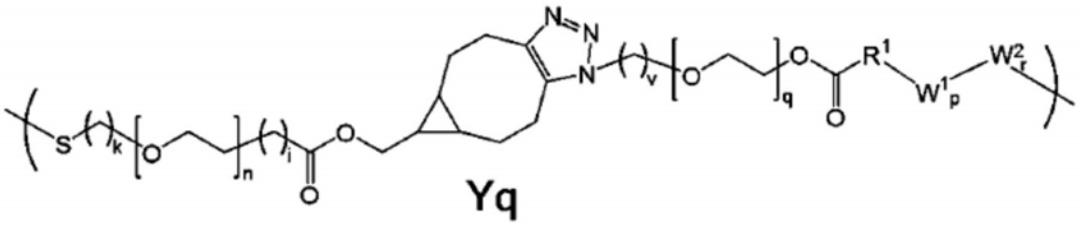
[0114]



Yo

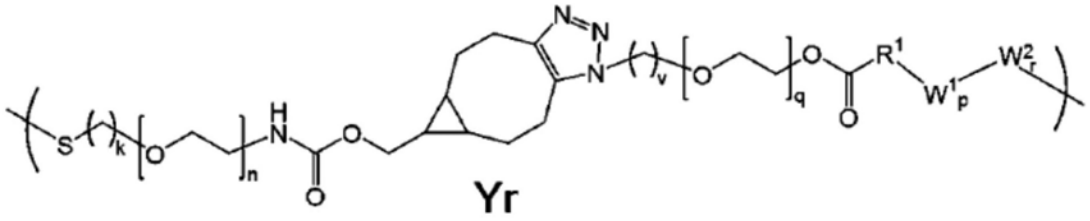


Yp



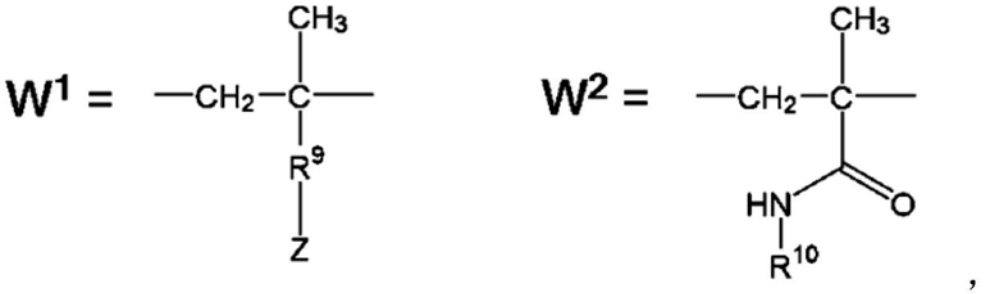
Yq

和

[0115] 

,

[0116] 其中左边的开括号“(”表示X和Y之间的键的位置，右边的闭括号“)”表示Y和R^2之间的键的位置，在n是1至100的整数，q是1至44的整数，k是1至12的整数，i是0至20的整数，v是1至4的整数，R^1是$-CH_2-$、$-(CH_2)_2-C(CH_3)(CN)-$、$-(CH_2)_2-C(CH_3)(CH_3)-$、$-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$或$-CH(CH_3)$，W^1和W^2如下所示：

[0117] 

,

[0118] 其中Z是甘露糖或靶向甘露糖受体的部分，R^9是直接键合、$-(CH_2)_2-NH-C(O)-$(乙基乙酰胺基团或“EtAcN”)或$-(CH_2)_2-(O-CH_2-CH_2)_t-NH-C(O)-$(聚乙二醇化的乙基乙酰胺基或“Et-$PEG_t$-AcN”)，t为1至5、1至3或1或2的整数，p为2至250的整数，R^{10}为脂肪族基团、醇、含脂肪族胺的基团或脂肪族醇，并且r是0至250的整数。在一些实施方案中，R^{10}为C_f烷基或C_f烷基OH_g，其中f表示烷基中的碳数，并且是0至10的整数，并且g表示烷基上存在的羟基数并且是0至10的整数。在一些实施方案中，R^{10}是2-羟乙基。在一些方面，$-W^1{}_p-W^2{}_q-$表示W^1和W^2单体的嵌段共聚物或无规共聚物。

[0119] X可以是外源移植抗原、异型抗原或自身免疫抗原。在一些方面，X表示抗原，针对X患者可能发展或已经发展出不期望的免疫应答。在一些实施方案中，X可以是抗原，针对X的对象例如移植接受对象或自身免疫患者产生不期望的免疫应答。在一些实施方案中，X可以是异源细胞外囊泡、细胞片段或含有异型抗原的细胞，针对X的移植接受对象或自身免疫患者产生不期望的免疫应答。在另外的实施方案中，X可以是外来食物、动物、植物或环境抗原，患者针对X产生不希望的免疫应答。在一些方面，X可以是外源治疗剂，患者针对外源治疗剂产生不期望的免疫应答。在另一方面，X可以是合成的自身抗原，患者针对X产生不期望的免疫应答。在一些实施方案中，X可以是较大抗原的耐受原性部分。在一些实施方案中，X或X的一部分至少为或至多为3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个、46个、47个、48个、49个、50个、51个、52个、53个、54个、55个、56个、57个、58个、59个、60个、61个、62个、63个、64个、65个、66个、67个、68个、69个、70个、71个、72个、73个、74个、75个、76个、77个、78个、79个、80个、81个、82个、83个、84个、85个、86个、87个、88个、89个、90个、91个、92个、93个、94个、95个、96个、97个、98个、99个、100个、101个、102个、103个、104个、105个、106个、107个、108个、109个、110个、111个、112个、113个、114个、115个、116

个、117个、118个、119个、120个、121个、122个、123个、124个、125个、126个、127个、128个、129个、130个、131个、132个、133个、134个、135个、136个、137个、138个、139个、140个、141个、142个、143个、144个、145个、146个、147个、148个、149个、150个、151个、152个、153个、154个、155个、156个、157个、158个、159个、160个、161个、162个、163个、164个、165个、166个、167个、168个、169个、170个、171个、172个、173个、174个、175个、176个、177个、178个、179个、180个、181个、182个、183个、184个、185个、186个、187个、188个、189个、190个、191个、192个、193个、194个、195个、196个、197个、198个、199个、200个、201个、202个、203个、204个、205个、206个、207个、208个、209个、210个、211个、212个、213个、214个、215个、216个、217个、218个、219个、220个、221个、222个、223个、224个、225个、226个、227个、228个、229个、230个、231个、232个、233个、234个、235个、236个、237个、238个、239个、240个、241个、242个、243个、244个、245个、246个、247个、248个、249个、250个、251个、252个、253个、254个、255个、256个、257个、258个、259个、260个、261个、262个、263个、264个、265个、266个、267个、268个、269个、270个、271个、272个、273个、274个、275个、276个、277个、278个、279个、280个、281个、282个、283个、284个、285个、286个、287个、288个、289个、290个、291个、292个、293个、294个、295个、296个、297个、298个、299个、300个、301个、302个、303个、304个、305个、306个、307个、308个、309个、310个、311个、312个、313个、314个、315个、316个、317个、318个、319个、320个、321个、322个、323个、324个、325个、326个、327个、328个、329个、330个、331个、332个、333个、334个、335个、336个、337个、338个、339个、340个、341个、342个、343个、344个、345个、346个、347个、348个、349个、350个、351个、352个、353个、354个、355个、356个、357个、358个、359个、360个、361个、362个、363个、364个、365个、366个、367个、368个、369个、370个、371个、372个、373个、374个、375个、376个、377个、378个、379个、380个、381个、382个、383个、384个、385个、386个、387个、388个、389个、390个、391个、392个、393个、394个、395个、396个、397个、398个、399个、400个、401个、402个、403个、404个、405个、406个、407个、408个、409个、410个、411个、412个、413个、414个、415个、416个、417个、418个、419个、420个、421个、422个、423个、424个、425个、426个、427个、428个、429个、430个、431个、432个、433个、434个、435个、436个、437个、438个、439个、440个、441个、442个、443个、444个、445个、446个、447个、448个、449个、450个、451个、452个、453个、454个、455个、456个、457个、458个、459个、460个、461个、462个、463个、464个、465个、466个、467个、468个、469个、470个、471个、472个、473个、474个、475个、476个、477个、478个、479个、480个、481个、482个、483个、484个、485个、486个、487个、488个、489个、490个、491个、492个、493个、494个、495个、496个、497个、498个、499个或500个氨基酸的长度(或其中可衍生的任何范围)。在一些实施方案中,X是天冬酰胺酶抗原或卵清蛋白抗原。在特定的实施方案中,X是天冬酰胺酶抗原或卵清蛋白抗原,Z是特异性靶向甘露糖受体的部分,其可以选自α-连接的甘露糖、β-连接的甘露糖、经取代的甘露糖、甘露糖-6-磷酸、N-乙酰甘露糖胺和具有β(1-4)、α(1-6)、α(1-2)和/或α(1-3)连接的甘露聚糖。

[0120] 在一些方面,提供了一种治疗或预防针对抗原的不期望的免疫应答的方法。该方法包括向需要抑制针对抗原的免疫应答的对象施用有效量的包含式1的化合物的组合物。可以施用该组合物以清除特异性结合抗原部分X的循环蛋白或肽或抗体,该循环蛋白或肽或抗体是参与移植排斥、针对治疗剂产生免疫应答、自身免疫疾病、超敏反应和/或过敏的

原因。施用有效量的组合物可以将在施用后约12小时至约48小时的时间测量的抗体的浓度减少至少50重量%，所述抗体是患者血液中的移植排斥、针对治疗剂产生免疫应答、自身免疫疾病、超敏反应和/或过敏的原因。可以施用该组合物以使患者具有针对抗原部分X的耐受性。

[0121] 在本申请全文中讨论了其他实施方案。关于一个方面讨论的任何实施方案也适用于其他方面，反之亦然。本文描述的每个实施方案应理解为适用于所有方面的实施方案。可以预期的是，可以针对任何方法或组合物来实现本文所讨论的任何实施方案，反之亦然。此外，组合物和试剂盒可用于实现本文公开的方法。

[0122] 与“包括”、“包含”或“特征在于”同义的术语“包含”是包含性的或开放式的，并且不排除其他未叙述的要素或方法步骤。短语“组成为”不包括未指定的任何要素、步骤或成分。短语“基本上组成为”将所描述的主题的范围限制为指定的材料或步骤，以及不实质影响其基本和新颖特征的材料或步骤。可以想到，在术语“包括”的上下文中描述的实施方案在术语“组成为”或“基本上组成为”的上下文中也可以实现。

[0123] 术语“有效量”或“治疗有效量”是指当施用于需要这种治疗的哺乳动物时，足以实现本文所定义的治疗的本发明组合物的量。该量将取决于对象和所治疗的疾病状况、对象的体重和年龄、疾病状况的严重性、所选择的本公开内容的具体组成、要遵循的施用方案、施用时间、施用方式等而变化，所有这些都可以由本领域普通技术人员容易地确定。

[0124] 为各种取代基提供的“数值”和“范围”旨在涵盖所述范围内的所有整数。例如，当将n定义为表示包含1至100的混合物的整数时，其中该混合物通常包含指定为n±10%的整数(对于1至约25的较小整数，则为±3)，应该理解n可以是1至100的整数(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、22、25、30、34、35、37、40、41、45、50、54、55、59、60、65、70、75、80、82、83、85、88、90、95、99、100或其中的任一个)。术语“±10%”或“±3”应理解为公开并为使用的等效范围提供具体支持。

[0125] 术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生，并且该描述包括所述事件或情况发生的情况以及事件或情况未发生的情况。

[0126] 特异性结合特定靶标的肽、蛋白质或片段称为该靶标的“配体”。

[0127] 术语“多肽”是指氨基酸残基链，无论是否具有翻译后修饰(例如磷酸化或糖基化)和/或与其他多肽的复合和/或与核酸和/或碳水化合物，或其他分子复合为多亚基复合物。因此，蛋白聚糖在本文中也称为多肽。长多肽(具有50个以上的氨基酸)被称为“蛋白质”。短多肽(具有50个氨基酸或少于50个氨基酸)被称为“肽”。根据大小、氨基酸组成和三维结构，一些多肽可以称为“抗原结合分子”、“抗体”、“抗体片段”或“配体”。多肽可以通过许多方法产生，其中许多是本领域众所周知的。例如，可以通过提取(例如，从分离的细胞中)、通过表达编码该多肽的重组核酸或通过化学合成来获得多肽。多肽可以通过例如重组技术产生，并且将编码多肽的表达载体引入宿主细胞(例如，通过转化或转染)以表达所编码的多肽。

[0128] 如本文所用的“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”包括任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。在一些实施方案中，这些介质和试剂可以与药物活性物质组合使用。除非任何常规介质或试剂与活性成分不相容，否则考虑将其用于治疗组合物中。补充活性成分也可以掺入组合物中。

[0129] 如本文所用，关于多肽的术语“纯化的”是指已经化学或生物学合成并且因此基本

上未被其他多肽污染，或者已经与天然伴随的大多数其他细胞成分(例如其他细胞蛋白质、核酸或细胞成分，例如脂质膜)分开或分离的多肽。纯化的多肽的实例是至少70干重％不含与之天然缔合的天然存在的蛋白质和有机分子的多肽。因此，制备的纯化的多肽可以是例如至少80干重％、至少90干重％或至少99干重％的多肽。还可以经过工程改造，使多肽包含有助于纯化或标记(例如，捕获到亲和基质上、在显微镜下可视化)的标签序列(例如，多聚组氨酸标签、myc标签、FLAG®标签、SNAP®标签或其他亲和标签)。因此，除非另有说明，否则包含多肽的经纯化的组合物是指经纯化的多肽。术语“分离的”表示本公开内容的多肽或核酸不处于其天然环境中。因此，本公开的分离产物可以包含在培养物上清液中、其部分富集、从异源来源产生、克隆在载体中或用媒介物配制等。

[0130] 关于多肽或多核苷酸序列比较，使用术语“序列同一性”。该表述特别是指序列同一性的百分比，例如相应参考多肽或相应参考多核苷酸的至少80％、至少81％、至少82％、至少83％、至少84％、至少85％、至少86％、至少87％、至少88％、至少89％、至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％或至少99％。特别地，所讨论的多肽和参考多肽在具有20个、30个、40个、45个、50个、60个、70个、80个、90个、100个或多于100个氨基酸的连续片段或在参考多肽全长上显示出指示的序列同一性。在一些实施方案中，尽管序列与参考核苷酸(或相应的多肽)不同，但是多核苷酸显示出与参考序列至少某种程度的功能等同，并且在一些实施方案中，显示出功能增强。

[0131] 术语“治疗”是指对哺乳动物的疾病或病症的任何治疗，包括：防止或预防疾病或病症，即，使得临床症状不发展；抑制疾病或病症，即阻止或抑制临床症状的发展；和/或缓解疾病或病症，即引起临床症状消退。

[0132] 术语“不期望的免疫应答”是指对象免疫系统的反应在给定情况下是不希望的。如果免疫系统的反应不引起疾病或病症的预防、减少或治愈，而是引起、增强或恶化疾病或病症，则该免疫系统的反应是不期望的。通常，如果针对不适当的靶标，免疫系统的反应会导致、增强或恶化疾病。举例来说，不期望的免疫应答包括但不限于移植排斥、针对治疗剂的免疫应答、自身免疫性疾病以及过敏或超敏反应。

[0133] 术语“可操作地连接”是指其中两种组分在结合至靶位点之前结合以形成活性复合物的情况。例如，通过生物素和链霉抗生物素蛋白分子的复合作用，将与生物素-链霉抗生物素蛋白复合物的一半缀合的分子和与另一半生物素-链霉抗生物素蛋白复合物缀合的抗原可操作地连接。术语可操作地连接还旨在指将两个分子缀合在一起的共价连接或化学连接。

[0134] 在整个申请中，术语“约”根据其在蛋白质化学领域中的简单和普通含义使用，以指示值包括用于确定该值的装置或方法的误差的标准偏差。

[0135] 如本说明书和权利要求书中所使用的，词语“包含”、“具有”、“包括”或“含有”是包含性的或开放式的，并且不排除其他未引用的要素或方法步骤。

[0136] 方法可以涉及多次施用一种或多于一种化合物、组合物和/或试剂。在一些实施方案中，在施用对其诱导耐受性的组合物之前，向细胞或对象提供诱导耐受性的试剂。预期在本发明的一些实施方案中，化合物、组合物和/或试剂可以配制成药学上可接受的制剂。

[0137] “疾病”定义为由于例如感染、遗传缺陷或环境压力的任何原因引起的身体部位、器官或系统的病理状况。在本文中，“与健康有关的疾病”被定义为指可能不是病理性的但

要寻求治疗的身体部位、器官或系统的状况。实例包括寻求美容疗法的状况，例如皮肤起皱、皮肤斑点等。疾病可以是任何疾病，并且非限制性实例包括过度增生性疾病，例如癌症和癌前病变、伤口和感染。

[0138] 如果对象表现出增加患病可能性的特征、状况或行为，则可以“预测患有该病”。增加患病可能性的特征、状况或行为被称为危险因素，其本质上可能是行为、生理、人口、环境或遗传因素。行为风险因素通常与对象选择采取的行动有关。人口危险因素是与总体人群有关的因素，例如年龄或性别。环境风险因素包括与暴露于环境中的物体有关的因素，例如空气污染和获得清洁水的机会。遗传风险因素基于个体的遗传构成，并可能反映个体基因与环境因素之间的相互作用。具有大量表现出与疾病相关的危险因素的对象可能处于增加的罹患该疾病的风险中，并且可以被“预测患有该疾病”。

[0139] “预防”和“防止”根据其通常和简单的含义使用，表示“在...之前采取行动”或此类行为。在特定疾病或与健康有关的病症的情况下，这些术语是指向对象施用或应用试剂、药物或补救措施，或向对象执行某种手术或疗法，以阻止疾病或与健康相关的病症的发作。

[0140] 如本文所用，“抗原”是用作适应性免疫应答的受体的靶标的任何物质，所述受体例如为T细胞受体、I类和II类主要组织相容性复合体、B细胞受体或抗体。在一些实施方案中，抗原可以源自体内(例如，“自身”、“自动”或“内源性”)。在另外的实施方案中，抗原可以源自体外(“非自身”、“外源”或“外源性”)，例如通过吸入、摄入、注射或移植、经皮等进入体内。在一些实施方案中，外源抗原可以在体内被生物化学修饰。外来抗原包括但不限于食物抗原、动物抗原、植物抗原、环境抗原、治疗剂以及同种异体移植物中存在的抗原。本文提供了抗原的非限制性实例。

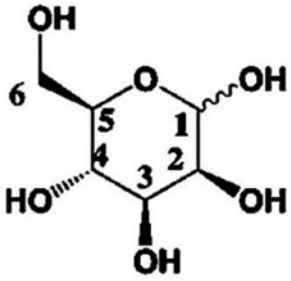
[0141] 如本文所用，“抗原结合分子”涉及分子，特别是涉及蛋白质，例如免疫球蛋白分子，其包含提供与表位结合(在一些实施方案中为特异性结合)的抗体可变区。抗体可变区可以存在于例如完整抗体、抗体片段和抗体或抗体片段的重组衍生物中。如本文所用，术语抗体的“抗原结合片段”(或“结合部分”)是指保留特异性结合靶序列的能力的抗体的一个或多于一个片段。包含抗体可变区的抗原结合片段包括(但不限于)“Fv”、“Fab”和“F(ab′)$_2$”区域、“单结构域抗体(sdAb)”、“纳米抗体”、“单链Fv(scFv)”片段、“串联scFv”(V_HA-V_LA-V_HB-V_LB)、“二抗体”、“三抗体”或“三体”、“单链双抗体(scDb)”和“双特异性T细胞衔接子”(BiTE)”。

[0142] “表位”(也称为抗原决定簇)是可被适应性免疫系统识别，例如被抗体、B细胞、主要组织相容性复合体分子或T细胞识别的例如蛋白质的大分子的片段。表位是大分子能够与抗体或其抗原结合片段结合的部分或片段。在本文中，术语“结合”特别涉及特异性结合。在本发明的一些实施方案的上下文中，优选术语“表位”是指被免疫系统识别的蛋白质或多蛋白质的片段。

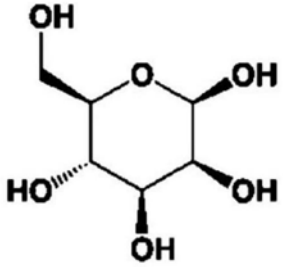
[0143] 术语甘露糖或甘露糖基化部分是指以D-异构体和L-异构体的开链形式和环状形式存在的单糖。在环状形式中，有两种端基异构体，即α和β。在α形式中，C1醇基团位于轴向位置，而在β形式中，C1醇基团位于赤道位置。特别地，“甘露糖”是指环状六元吡喃糖，更特别地是D-异构体，甚至更特别地是α-D-形式(α-D-甘露糖)。在立体化学图示的非限制性实例上，甘露糖的结构和编号。在当前的式中，甘露糖残基是单糖，它通过一个单一的位点连接到聚合物的主链上，例如连接到C1-C4和C6的伯醇。因此，一种醇用于将甘露糖连接至聚

合物，而其他醇在中性pH下保持OH基团。在一些实施方案中，本文公开的方法的有利的多官能度至少部分来自用于装饰聚合物侧面的多个单体。

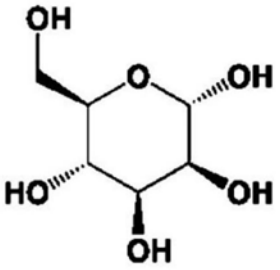
[0144]



甘露糖



α-D-甘露糖



β-D-甘露糖

[0145] 每当基团被描述为“任选经取代”时，该基团可以未经取代或被一个或多于一个所示取代基取代。同样，当基团被描述为“未经取代或经取代”时，如果是经取代的，则取代基可以选自一个或多于一个所示的取代基。如果没有指示取代基，则指所述的“任选经取代的”或“经取代的”基团可以被一个或多于一个各自独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}烯基、C_{1-6}炔基、C_{1-6}环烷基、C_{1-6}芳基、C_{1-6}杂芳基、C_{1-6}杂环基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}酰基、氰基、羟基、氨基、卤素取代的C_{1-6}烷基、卤素取代的C_{1-6}烷氧基和卤素的基团取代。

[0146] 如本文所用，“化学修饰”是指多肽的一个或多于一个氨基酸的天然化学结构的变化。可以对侧链或末端进行这样的修饰，例如改变氨基末端或羧基末端。在一些实施方案中，修饰用于产生可以方便地用于将多肽连接至其他材料或用于连接治疗剂的化学基团。

[0147] 通常可以在不改变活性的情况下对氨基酸序列进行“保守改变”。这些变化称为“保守置换”或突变；即，可以将属于具有特定大小或特性的一组氨基酸的氨基酸置换为其他氨基酸。氨基酸序列的取代基可以选自该氨基酸所属类别的其他成员。例如，非极性(疏水性)氨基酸包括丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、蛋氨酸和酪氨酸。极性中性氨基酸包括甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、天冬酰胺和谷氨酰胺。带正电的(碱性)氨基酸包括精氨酸、赖氨酸和组氨酸。带负电的(酸性)氨基酸包括天冬氨酸和谷氨酸。如聚丙烯酰胺凝胶电泳或等电点所确定的，这种取代预期不会显著影响表观分子量。保守置换还包括用序列的旋光异构体置换其他旋光异构体，特别是用d氨基酸置换l氨基酸的序列的一个或多于一个残基。此外，序列中的所有氨基酸均可从d异构体置换为l异构体。示例性的保守置换包括但不限于Lys置换为Arg以维持正电，反之亦然；Glu置换为Asp以保持负电荷，反之亦然；Ser置换为Thr以保持游离的OH-；和Gln置换为Asn以维持游离的$-NH_2$。另一类型的保守置换的情况是其中如果需要化学衍生化，则引入具有所需化学相对性的氨基酸以赋予用于化学缀合反应的反应位点。这样的氨基酸包括但不限于Cys(以插入巯基)、Lys(以插入伯胺)、Asp和Glu(以插入羧酸基团)或含有酮、叠氮化物、炔烃、烯烃和四嗪侧链的特殊非规范氨基酸。带有游离$-NH_2$或-SH的氨基酸的保守置换或添加对于与式1的连接基和甘露糖基化部分进行化学缀合特别有利。此外，在一些情况下可以进行多肽序列或相应核酸序列的点突变、缺失和插入，而不会损失多肽或核酸片段的功能。取代基可包括例如1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、15个、20个、25个、30个、35个、40个、45个、50个或多于50个残基(包括其间任意数量的取代)。可在本文的实施方案中使用的变体可以具有多达200个的总数(例如，多达1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9

个、10个、15个、20个、25个、30个、35个、40个、45个、50个、55个、60个、65个、70个、75个、80个、85个、90个、95个、100个、110个、120个、130个、140个、150个、160个、170个、180个、190个或200个，包括其间的任意数量)的氨基酸序列的变化(例如，交换、插入、缺失、N末端截短和/或C末端截短)。在一些实施方案中，变化的数量大于200个。另外，在一些实施方案中，变体包括多肽序列或与参考序列(例如，未修饰或天然序列)表现出一定程度的功能等同的相应核酸序列。在一些实施方案中，变体表现出与未修饰或天然参考序列约80％、约85％、约90％、约95％、约97％、约98％、约99％的功能相当(以及其间的任何程度的功能相当)。本文描述的氨基酸残基采用单字母氨基酸代号或三字母缩写，以符合标准多肽命名法J.Biol.Chem.,(1969),243,3552-3559。本文中所有氨基酸残基序列均由左右方向为从氨基端至羧基端的常规方向的式表示。

[0148] 术语“靶向肝的部分”是指具有将例如多肽导向表达甘露糖受体的肝细胞的能力的甘露糖部分。肝包括不同的细胞类型，包括但不限于肝细胞、正弦上皮细胞、库普弗细胞、星状细胞和/或树突状细胞。通常，靶向肝的部分将多肽引导至这些细胞中的一个或多于一个。在各个肝细胞的表面上，存在识别并特异性结合靶向肝的部分的受体。可以通过抗原或配体与甘露糖基化或甘露糖基化部分的化学缀合来实现肝靶向。天然存在的去唾液酸化蛋白不包括在本公开的一些实施方案的范围内。

[0149] 术语“无规共聚物”是指混合的两种或多于两种单体同时聚合的产物，其中在聚合物链中任何给定位置发现给定单体单元的概率与该位置上相邻单元的性质无关(伯努利分布)。因此，当标识为Wp的可变基团表示无规共聚物时，该链可包含2个至最多约150个W1和W2基团的任何序列，例如：-W1-W2-W1-W2-；-W2-W1-W2-W1-；-W1-W1-W1-W2-；-W1-W1-W2-W2-；-W1-W2-W2-W1-；-W1-W2-W1-W2-W2-W1-W2-W1-；-W1-W1-W2-W2-W1-W2-W2-W1-；和W2-W2-W1-W2-W1-W1-W1-W2-W2-W1-W2-W2-W1；无限地，其中Z连接到各个W1基团并且W1和W2组本身可以相同或不同。

[0150] 关于多肽(或核酸)序列比较，使用术语“序列同一性”。该表述特别是指序列同一性的百分比，例如相应参考多肽或相应参考多核苷酸的至少80％、至少81％、至少82％、至少83％、至少84％、至少85％、至少86％、至少87％、至少88％、至少89％、至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％或至少99％。特别地，所讨论的多肽和参考多肽在具有20个、30个、40个、45个、50个、60个、70个、80个、90个、100个或多于100个氨基酸的连续片段(或其中可衍生的任何范围)或在参考多肽全长上显示出指示的序列同一性。

[0151] 如在生物学领域中通常使用的术语“特异性结合”是指与非靶标组织相比以相对高的亲和力结合至靶标的分子，并且通常涉及多个非共价相互作用，例如静电相互作用、范德华相互作用、氢键等。特异性结合相互作用的特征是抗体-抗原结合、酶-底物结合和一些蛋白质-受体相互作用。尽管此类分子可能会不时结合其特定靶标以外的组织，但这种非靶标结合是无关紧要的，因此高亲和力结合对仍可以属于特异性结合的定义。

[0152] 术语“不期望的免疫应答”是指对象免疫系统的反应，在给定情况下是不希望的。如果免疫系统的反应不引起疾病或病症的预防、减少或治愈，而是引起、增强或恶化疾病或病症，或与疾病或疾病的诱发或恶化相关，则该免疫系统的反应是不需要的。通常，如果针对不适当的靶标，免疫系统的反应会导致、增强或恶化疾病。举例来说，不期望的免疫应答

包括但不限于移植排斥,针对治疗剂的免疫应答、自身免疫性疾病以及过敏或超敏反应。

[0153] 术语“变体”应理解为蛋白质(或核酸),与衍生它的蛋白质相比区别在于其长度、序列或结构发生了一个或多于一个变化。衍生出蛋白质变体的多肽也称为亲本多肽或多核苷酸。术语“变体”包括母体分子的“片段”或“衍生物”。通常,“片段”的长度或大小小于母体分子,而“衍生物”与母体分子相比在其序列或结构上显示出一个或多于一个差异。还包括修饰的分子,例如但不限于翻译后修饰的蛋白(例如糖基化、磷酸化、泛素化、棕榈酰化或蛋白水解切割的蛋白)和经修饰的核酸,例如甲基化的DNA。术语“变体”也涵盖不同分子的混合物,例如但不限于RNA-DNA杂交体。天然存在的和人工构建的变体应理解为包含在本文所用的术语“变体”中。此外,可用于本发明的变体还可以衍生自亲本分子的同源物、直系同源物或旁系同源物或人工构建的变体,条件是该变体表现出亲本分子的至少一种生物学活性,例如具有功能活性。变体可以通过与衍生其的亲本多肽具有一定程度的序列同一性来表征。更精确地,在本公开内容的上下文中的蛋白质变体可以表现出与其亲本多肽至少80%的序列同一性。优选地,蛋白质变体的序列同一性是20个、30个、40个、45个、50个、60个、70个、80个、90个、100个或多于100个氨基酸的连续片段。如上所述,在一些实施方案中,变体表现出与未修饰或天然参考序列约80%、约85%、约90%、约95%、约97%、约98%、约99%的功能相当(以及其间的任何程度的功能相当)。

[0154] 特别考虑到的是,关于本发明的一个实施方案讨论的任何限制可以适用于本发明的任何其他实施方案。此外,本发明的任何组合物可用于本发明的任何方法中,并且本发明的任何方法可用于制备或利用本发明的任何组合物。

[0155] 除非明确指出仅指代替代方案或替代方案是互斥的,否则在权利要求中使用的术语“或”用于表示“和/或”,尽管本公开内容支持仅指替代方案和“和/或”的定义。

[0156] 通过以下详细描述,本发明的其他目的、特征和优点将变得明显。然而,应该理解,详细说明和具体实施例虽然指示了本发明的优选实施方案,但是仅以示例的方式给出,因为通过该详细描述,在本发明的精神和范围内的各种改变和修改对于本领域技术人员而言将变得明显。

[0157] 附图简要说明

[0158] 以下附图构成了本说明书的一部分,并且被包括在本说明书内以进一步说明本发明的一些方面。通过参考这些附图中的一个或多于一个,结合在本文呈现的具体实施方案的详细描述,可以更好地理解本发明。

[0159] 图1A至图1G:OVA-p(人)诱导T细胞缺失。在过继转移7.0×10^5个OTI和OTII T细胞后一天和7天,用盐水或10μg游离OVA或与p(人)(OVA-p(人))缀合的OVA形式的OVA处理BLK6小鼠。在初始OTI和OTII T细胞转移后的14天,通过皮内注射LSP和OVA处理小鼠,然后在第19天通过流式细胞仪评估引流淋巴结(dLN)中的免疫应答。图1A:第19天dLN中OTII T细胞的比例。图1B:第19天dLN中OTI T细胞的比例。图1C:第19天肝中OTII T细胞的比例。图1D:第19天肝中OTI T细胞的比例。图1E:第19天dLN中调节性T细胞(Treg)的比例。图1F:第19天肝中调节性T细胞的比例。图1G:第19天dLN中滤泡辅助性T细胞(Tfh)作为总CD4 T细胞的一部分的比例。

[0160] 图2A至2B:OVA-p(人)诱导DL中的T细胞无反应性。在过继转移7.0X10^5个OTI和OTII T细胞后一天和7天,用盐水或10μg游离OVA或与p(人)(OVA-p(人))缀合的OVA形式的

OVA处理BLK6小鼠。在初始OTI和OTII T细胞转移后的14天，通过皮内注射LPS和OVA处理小鼠，在第19天评估引流淋巴结(dLN)中的免疫应答。用OVA(A)或SIINFEKL(肽)将dLN的细胞再刺激6小时，然后通过流式细胞仪确定产生IFN-γ的细胞的百分比。图2A：在dLN中产生IFN-γ的CD4+T细胞的百分比。图2B：在dLN中产生IFN-γ的CD8+T细胞的百分比。

[0161] 图3A至3D：对蛋白质疗法的耐受性诱导。向每组五只BALB/c小鼠每周一次注射2.5μg配制为游离天冬酰胺酶(ASNase)或与p(人)(ASNase-p(人))缀合的天冬酰胺酶，持续3周，然后换成每周一次静脉注射(i.v.)15μg ASNase，持续8周。在最初的3周内，通过静脉注射或皮下注射ASNase-p(人)。从小鼠中获取血清，并每周监测αASNase的存在。图3A：通过静脉注射或皮下注射ASNase和ASNase-p(人)处理的小鼠的Pan IgGαASNase滴度。图3B：第38天治疗组的αASNase IgG1滴度。图3C：第38天治疗组的αASNase IgG2a滴度。图3D：第38天治疗组的αASNase IgG2b滴度。E：第38天治疗组的αASNase IgG3滴度。

[0162] 图4A至4B：对p(人)缀合物的应答。图4A：与用ASNase处理过的动物相比，用ASNase-p(人)处理过的动物的骨髓具有更少的αASNase浆细胞。图4B：用ASNase-p(人)处理的动物的脾脏中产生IL-10的B调节细胞的百分比更高。

[0163] 图5：对蛋白质疗法的耐受性诱导。图5是描述对与p(人)连接基和甘露糖缀合的蛋白质治疗性天冬酰胺酶的耐受性诱导的图。对每组五只BALB/c小鼠每周一次注射2.5μg的配制为游离天冬酰胺酶(ASNase)或与p(人)缀合的天冬酰胺酶(ASNase-p(人))，持续三周，然后换成每周一次静脉注射15μg ASNase，持续7周。从小鼠中获取血清，并每周监测抗ASNase的存在。在整个分析过程中，任何用ASNase-p(人)治疗的动物都没有产生可测量水平的抗ASNase抗体。

[0164] 图6：用于评估抗天冬酰胺酶(抗ASNase)体液免疫反应的p(人)-蛋白缀合物的p(人)-ASNase施用方案。

[0165] 图7A至图7B：评估p(人)蛋白缀合物在抗天冬酰胺酶(抗ASNase)上的体液免疫反应。图7A是描述第71、73和76天的血清天冬酰胺浓度的图。与已经用盐水处理然后施用野生型ASNase的动物相比，仅用盐水或p(人)-ASNase处理的小鼠的血清天冬酰胺浓度明显降低。图7B是描述研究中每只动物的血清天冬酰胺浓度相对于抗ASNase滴度的图。血清天冬酰胺浓度与抗ASNase滴度之间存在很强的相关性(r＝0.8)。

具体实施方式

[0166] 本文公开的一些实施方案通过提供包含融合了甘露糖的抗原的组合物克服了现有技术的不足。所述组合物可用于预防免疫或减少还会引发免疫反应的基于蛋白质的药物免疫反应。

[0167] 多种甘露糖结合受体由抗原呈递细胞(APC)表达，并充当这些细胞进行抗原摄取和向T细胞抗原交叉呈递的途径。在没有共同刺激的情况下，APC摄取并呈递给T细胞的抗原会导致T细胞缺失、失活以及T调节细胞的形成，从而控制抗原特异性免疫反应。

[0168] 在一些实施方案中，本公开提供了一些治疗组合物，其靶向递送至抗原呈递细胞，特别是肝细胞、LSEC、库普弗细胞和/或星状细胞，更特别是肝细胞和/或LSEC(并被这些细胞摄取)，甚至更特别地特异性结合甘露糖结合受体。

[0169] 肝靶向促进两种治疗机制：耐受性和清除率。耐受性利用肝脏在清除凋亡细胞和

加工其蛋白质以被免疫系统识别为“自身”中的作用，以及肝脏在对外周蛋白质进行免疫耐受取样中的作用。清除通过迅速清除和分解毒素、多肽等来利用肝脏在血液净化中的作用。这些组合物对肝脏的靶向是通过甘露糖基化部分完成的。甘露糖基化部分是化学缀合的。抗原可以是内源性的(自身抗原)或外源性的(外源抗原)，包括但不限于：移植受体对其产生不期望的免疫反应(例如，移植排斥)的外源移植抗原，患者对其产生不期望的免疫(例如过敏或超敏)反应的外来食品、动物、植物或环境抗原，患者对其产生不期望的免疫反应(例如，超敏反应和/或治疗活性降低)的治疗剂，患者对其产生不期望的免疫反应(例如，自身免疫疾病)的自身抗原或其耐受原性的部分(例如片段或表位)；这些组合物可用于诱导对抗原的耐受性。因此，根据实施方案，本公开的组合物可用于治疗不期望的免疫反应，例如移植排斥、对治疗剂的免疫反应、自身免疫疾病和/或过敏反应。还提供了包含治疗有效量的本公开的组合物与至少一种药学上可接受的赋形剂混合的药物组合物。在另一个方面，本公开提供了用于治疗不期望的免疫反应，例如移植排斥、对治疗剂的反应、自身免疫疾病或过敏反应的方法。

[0170] B.化学定义

[0171] 如本文所用，“小分子”是指通过常规有机化学方法(例如，在实验室中)合成或在自然界中发现的有机化合物。通常，小分子的特征在于它包含一些碳-碳键，并且分子量小于约1500克/摩尔。在一些实施方案中，小分子小于约1000克/摩尔。在一些实施方案中，小分子小于约550克/摩尔。在一些实施方案中，小分子为约200克/摩至约550克/摩尔。在一些实施方案中，小分子不包括肽(例如，通过肽基键连接的包含2个或多于2个氨基酸的化合物)。在一些实施方案中，小分子不包括核酸。

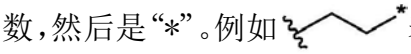
[0172] 如本文所用，术语“氨基”是指-NH_2；术语“硝基”是指-NO_2；术语“卤代”或“卤素”表示-F、-Cl、-Br或-I；术语“巯基”是指-SH；术语“氰基”是指-CN；术语“叠氮基”是指-N_3；术语“甲硅烷基”是指-SiH_3，术语“羟基”是指-OH。在一些实施方案中，卤素可以是-Br或-I。

[0173] 如本文所用，“一价阴离子”是具有-1电荷的阴离子。这样的阴离子是本领域技术人员众所周知的。一价阴离子的非限制性实例包括卤化物(例如，F-、Cl-、Br-和I-)、NO2-、NO3-、氢氧化物(OH-)和叠氮化物(N3-)。

[0174] 如本文所用，结构表明该键可以是单键或双键。化学领域的技术人员理解，在一些情况下，两个特定原子之间的双键在化学上是可行的，而在一些情况下，双键是不可行的。因此，本发明考虑了仅在化学上可行时才可以形成双键。

[0175] 术语“烷基”包括直链烷基、带支链的烷基、环烷基(脂环族)、环状烷基、无杂原子取代的烷基、杂原子取代的烷基、无杂原子取代的Cn烷基和杂原子取代的Cn烷基。在一些实施方案中，考虑了低级烷基。带支链的烷基的实例包括但不限于异丙基、仲丁基、叔丁基等。直链烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基等。烷基可以具有1个至30个碳原子(当本文中出现时，例如“1个至30个”的数值范围是指给定范围内的每个整数；例如，“1个至30个碳原子”是指烷基可以由1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个或30个碳原子组成，尽管本定义还涵盖了出现术语“烷基”，但未指定数值范围)。“烷基”基团也可以是具有1个至12个碳原子的中等大小的烷基。术语“低级烷基”是指具有1个至6个碳原子(即1个、2个、3个、4个、5个或6个碳原子)的烷

基。术语“无杂原子取代的Cn-烷基”是指具有直链或支链、环状或无环结构的基团，其还不具有碳-碳双键或三键，并且还具有总共n个碳原子，其全部是非芳香族，3个或多于3个氢原子且无杂原子。例如，无杂原子取代的C1-C10烷基具有1个至10个碳原子。-CH_3(甲基)、-CH_2CH_3(乙基)、-$CH_2CH_2CH_3$(正丙基)、-$CH(CH_3)_2$(异丙基)、-$CH(CH_2)_2$(环丙基)、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$(正丁基)、-$CH(CH_3)CH_2CH_3$(仲丁基)、-$CH_2CH(CH_3)_2$(异丁基)、-$C(CH_3)_3$(叔丁基)、-$CH_2C(CH_3)_3$(新戊基)、环丁基、环戊基和环己基基团都是无杂原子取代的烷基的非限制性实例。术语“无杂原子取代的Cn烷基”是指具有一个饱和碳原子作为连接点，没有碳-碳双键或三键，还具有直链或支链、环状或无环结构，还具有总共n个碳原子，其全部为非芳香族，0个、1个或大于1个氢原子，至少一个杂原子的基团，其中每个杂原子独立地选自N、O、F、Cl、Br、I、Si、P和S。例如，杂原子取代的C1-C10烷基具有1个至10个碳原子。下列基团是经杂原子取代的烷基的所有非限制性实例：三氟甲基、-CH_2F、-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2OH、-CH_2OCH_3、-$CH_2OCH_2CF_3$、-$CH_2OC(O)CH_3$、-CH_2NH_2、-CH_2NHCH_3、-$CH_2N(CH3)_2$、-CH_2CH_2Cl、-CH_2CH_2OH、$CH_2CH_2OC(O)CH_3$、-$CH_2CH_2NHCO_2C(CH_3)_3$和-$CH_2Si(CH_3)_3$。

[0176] 如本文所用，术语“亚烷基”是指二价的完全饱和的直链脂肪族烃基。亚烷基的实例包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基、亚庚基和亚辛基。亚烷基可以表示为，其后是碳原子数，然后是“*”。例如表示亚乙基。亚烷基可以具有1个至30个碳原子(在本文中出现时，例如“1个至30个”的数值范围是指给定范围内的每个整数；例如，“1个至30个碳原子”是指烷基可以由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等组成，直至并包括30个碳原子，尽管本定义还涵盖了出现术语“亚烷基”，但未指定数值范围。亚烷基基团也可以是具有1个至12个碳原子的中等大小的烷基。亚烷基基团也可以是具有1个至4个碳原子的低级烷基。亚烷基基团可以是经取代的或未经取代的。例如，低级亚烷基可以通过取代低级亚烷基的一个或多于一个氢和/或通过用C3至C6单环环烷基(例如，)取代相同碳上两个氢来取代。

[0177] 术语“烯基”包括直链烯基、带支链的烯基、环烯基、环状烯基、无杂原子取代的烯基、杂原子取代的烯基、无杂原子取代的Cn烯基和杂原子取代的Cn烯基。在一些实施方案中，考虑了低级烯基。术语“低级烯基”是指具有1个至6个碳原子(即1个、2个、3个、4个、5个或6个碳原子)的烯基。术语“无杂原子取代的Cn烯基”是指具有直链或支链、环状或无环结构的基团，其还具有至少一个非芳香族碳-碳双键，但无碳-碳三键，总共n个碳原子，三个或多于三个氢原子，并且没有杂原子。例如，无杂原子取代的C2-C10烯基具有2个至10个碳原子。无杂原子取代的烯基包括：-CH=CH_2(乙烯基)、-CH=$CHCH_3$、-CH=$CHCH_2CH_3$、-CH_2CH=CH_2(烯丙基)、-CH_2CH=$CHCH_3$和-CH=CH-C_6H_5。术语“杂原子取代的Cn烯基”是指具有单个非芳香族碳原子作为连接点并且具有至少一个非芳香族碳-碳双键但不具有碳-碳三键，还具有直链或支链、环状或无环结构，还具有总共n个碳原子，0、1或多个氢原子和至少一个杂原子的基团，其中每个杂原子独立地选自N、O、F、Cl、Br、I、Si、P和S。例如，杂原子取代的C_2-C_{10}烯基具有2个至10个碳原子。-CH=CHF、-CH=CHCl和-CH=CHBr基团是杂原子取代的烯基的非限制性实例。

[0178] 术语“芳基”包括无杂原子取代的芳基、杂原子取代的芳基、无杂原子取代的Cn芳基、杂原子取代的Cn芳基、杂芳基、杂环芳基、碳环芳基、联芳基和衍生自单价基团的多环稠

合烃(PAH)。术语“无杂原子取代的Cn芳基”是指具有作为仅含碳原子的芳环结构的一部分的单个碳原子作为连接点的基团,其还具有总共n个碳原子,5个或多于5个氢原子,并且没有杂原子。例如,无杂原子取代的C6-C10芳基具有6个至10个碳原子。无杂原子取代的芳基的非限制性实例包括苯基(Ph)、甲基苯基、(二甲基)苯基、-$C_6H_4CH_2CH_3$、-$C_6H_4CH_2CH_2CH_3$、-$C_6H_4CH(CH_3)_2$、-$C_6H_4CH(CH_2)_2$、-$C_6H_3(CH_3)CH_2CH_3$、-$C_6H_4CH=CH_2$、-$C_6H_4CH=CHCH_3$、-$C_6H_4C\equiv CH$、-$C_6H_4C\equiv CCH_3$、萘基和衍生自联苯基的基团。术语“杂原子取代的Cn芳基”是指具有单个芳香族碳原子或单个芳香族杂原子作为连接点,还具有总共n个碳原子/至少一个氢原子和至少一个杂原子的基团,另外,其中每个杂原子独立地选自N、O、F、Cl、Br、I、Si、P和S。例如,无杂原子取代的C1-C10芳基具有1个至10个碳原子。杂原子取代的芳基的非限制性实例包括以下基团:-C_6H_4F、-C_6H_4Cl、-C_6H_4Br、-C_6H_4I、-C_6H_4OH、-$C_6H_4OCH_3$、-$C_6H_4OCH_2CH_3$、-$C_6H_4OC(O)CH_3$、-C_6H4NH_2、-$C_6H_4NHCH_3$、-$C_6H_4N(CH3)_2$、-$C_6H_4CH_2OH$、-$C_6H_4CH_2OC(O)CH_3$、-$C_6H_4CH_2NH_2$、-$C_6H_4CF_3$、-C_6H_4CN、-C_6H_4CHO、-C_6H_4CHO、-$C_6H_4C(O)CH_3$、-$C_6H_4C(O)C_6H_5$、-$C_6H_4CO_2H$、-$C_6H_4CO_2CH_3$、-$C_6H_4CONH_2$、-$C_6H_4CONHCH_3$、-$C_6H_4CON(CH_3)_2$、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、吲哚基和咪唑基。在一些实施方案中,考虑杂原子取代的芳基。在一些实施方案中,考虑无杂原子取代的芳基。在一些实施方案中,芳基可以被一个或多个含杂原子的取代基单取代、二取代、三取代、四取代或五取代。

[0179] 术语“芳烷基”包括无杂原子取代的芳烷基、杂原子取代的芳烷基、无杂原子取代的Cn芳烷基、杂原子取代的Cn芳烷基、杂芳烷基和杂环芳烷基。在一些实施方案中,考虑了低级芳烷基。术语“低级芳烷基”是指具有7个至12个碳原子(即7个、8个、9个、10个、11个或12个碳原子)的芳烷基。术语“无杂原子取代的Cn芳烷基”是指具有单个饱和碳原子作为连接点的基团,其还具有其中至少6个碳原子形成仅含碳原子芳环结构的总共n个碳原子,7个或多于7个氢原子,并且没有杂原子。例如,无杂原子取代的C7-C10芳烷基具有7个至10个碳原子。无杂原子取代的芳烷基的非限制性实例是:苯甲基(苄基,Bn)和苯乙基。术语“杂原子取代的Cn芳烷基”是指具有一个饱和碳原子作为连接点,并且还具有总共n个碳原子,0个、1个或多于1个氢原子和至少一个杂原子的基团,其中至少一个碳原子包括在芳香环结构中,另外,其中每个杂原子独立地选自N、O、F、Cl、Br、I、Si、P和S。例如,杂原子取代的C2-C10杂芳烷基具有2个至10个碳原子。

[0180] 术语“酰基”包括直链酰基、带支链的酰基、环酰基、环状酰基、无杂原子取代的酰基、杂原子取代的酰基、无杂原子取代的Cn酰基、杂原子取代的Cn酰基、烷基羰基、烷氧基羰基和氨基羰基基团。在一些实施方案中,考虑了低级酰基。术语“低级酰基”是指具有1个至6个碳原子(即1个、2个、3个、4个、5个或6个碳原子)的酰基。术语“无杂原子取代的Cn酰基”是指具有羰基的单个碳原子作为连接点的基团,其还具有直链或支链、环状或无环结构,还具有总共n个碳原子,1个或多于1个氢原子,总共一个氧原子,并且没有其他杂原子。例如,无杂原子取代的C1-C10酰基具有1个至10个碳原子。基团-CHO、-C(O)CH_3、-C(O)CH_2CH_3、-C(O)$CH_2CH_2CH_3$、-C(O)$CH(CH_3)_2$、-C(O)$CH(CH_2)_2$、-C(O)C_6H_5、-C(O)$C_6H_4CH_3$、-C(O)$C_6H_4CH_2CH_3$和-$COC_6H_3(CH_3)_2$是无杂原子取代的酰基的非限制性实例。术语“杂原子取代的Cn酰基”是指具有是羰基的一部分的单个碳原子作为连接点,还具有直链或支链、环状或无环结构,还具有总共n个碳原子,0个、1个或多于1个的氢原子,除羰基的氧以外至少一个其他杂原子的基团,其中每个其他杂原子独立地选自N、O、F、Cl、Br、I、Si、P和S。例如,杂原子取代的C1-C10

酰基具有1至10个碳原子。基团-C(O)CH_2CF_3、-CO_2H、-CO_2-、-CO_2CH_3、-$CO_2CH_2CH_3$、-$CO_2CH_2CH_2CH_3$、-$CO_2CH(CH_3)_2$、-$CO_2CH(CH_2)_2$、-C(O)NH_2(氨基甲酰基)、-C(O)$NHCH_3$、-C(O)$NHCH_2CH_3$、-CONHCH$(CH_3)_2$、-CONHCH$(CH_2)_2$、-CON$(CH_3)_2$和-$CONHCH_2CF_3$是杂原子取代的酰基的非限制性实例。

[0181] 术语“烷氧基”包括直链烷氧基、带支链的烷氧基、环烷氧基、环状烷氧基、无杂原子取代的烷氧基、杂原子取代的烷氧基、无杂原子取代的Cn烷氧基和杂原子取代的Cn烷氧基。在一些实施方案中,考虑了低级烷氧基。术语“低级烷氧基”是指具有1个至6个碳原子(即1个、2个、3个、4个、5个或6个碳原子)的烷氧基。术语“无杂原子取代的Cn烷氧基”是指具有-OR结构的基团,其中R为如上定义的无杂原子取代的Cn烷基。无杂原子取代的烷氧基包括:-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$OCH_2CH_2CH_3$、-OCH$(CH_3)_2$和-OCH$(CH_2)_2$。术语“杂原子取代的Cn烷氧基”是指具有-OR结构的基团,其中R为如上定义的杂原子取代的Cn烷基。例如,-OCH_2CF_3是杂原子取代的烷氧基。

[0182] 术语“烯基氧基”包括直链烯基氧基、带支链的烯基氧基、环烯基氧基、环状烯基氧基、无杂原子取代的烯基氧基、杂原子取代的烯基氧基、无杂原子取代的Cn烯基氧基和杂原子取代的Cn烯基氧基。术语“无杂原子取代的Cn烯基氧基”是指具有-OR结构的基团,其中R为如上定义的无杂原子取代的Cn烯基氧基。术语“杂原子取代的Cn烯基氧基”是指具有-OR结构的基团,其中R为如上定义的杂原子取代的Cn烯基。

[0183] 术语“炔基氧基”包括直链炔基氧基、带支链的炔基氧基、环炔基氧基、环状炔基氧基、无杂原子取代的炔基氧基、杂原子取代的炔基氧基、无杂原子取代的Cn炔基氧基和杂原子取代的Cn炔基氧基。术语“无杂原子取代的Cn炔基氧基”是指具有-OR结构的基团,其中R为如上定义的无杂原子取代的Cn炔基。术语“杂原子取代的Cn-炔基氧基”是指具有-OR结构的基团,其中R为如上定义的杂原子取代的Cn-炔基氧基。

[0184] 术语“芳氧基”包括无杂原子取代的芳氧基、杂原子取代的芳氧基、无杂原子取代的Cn芳氧基、杂原子取代的Cn芳氧基、杂芳氧基和杂环芳氧基。术语“无杂原子取代的Cn芳氧基”是指具有-OAr结构的基团,其中Ar为如上定义的无杂原子取代的Cn芳基。无杂原子取代的芳氧基的非限制性实例是-OC6H5。术语“杂原子取代的Cn芳氧基”是指具有-OAr结构的基团,其中Ar为如上定义的杂原子取代的Cn芳基。

[0185] 术语“芳烷氧基”包括无杂原子取代的芳烷氧基、杂原子取代的芳烷氧基、杂原子取代的Cn芳烷氧基、杂原子取代的Cn芳烷氧基、杂芳烷氧基和杂环芳烷氧基。术语“无杂原子取代的Cn芳烷氧基”是指具有-OAr结构的基团,其中Ar为如上定义的无杂原子取代的Cn芳烷基。术语“杂原子取代的Cn芳烷氧基”是指具有-OAr结构的基团,其中Ar为如上定义的杂原子取代的Cn芳烷基。

[0186] 术语“酰氧基”包括直链酰氧基、带支链的酰氧基、环酰氧基、环状酰氧基、无杂原子取代的酰氧基、杂原子取代的酰氧基、无杂原子取代的Cn酰氧基、杂原子取代的Cn酰氧基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基和羧基基团。术语“无杂原子取代的Cn酰氧基”是指具有-OAc结构的基团,其中Ac为如上定义的无杂原子取代的Cn酰基。例如,-OC(O)CH_3是无杂原子取代的酰氧基的非限制性实例。术语“杂原子取代的Cn酰氧基”是指具有-OAc结构的基团,其中Ac为如上定义的杂原子取代的Cn酰基。例如,-OC(O)OCH_3和-OC(O)$NHCH_3$是无杂原子取代的酰氧基基团的非限制性实例。

[0187] 术语“烷基氨基”包括直链烷基氨基、带支链的烷基氨基、环烷基氨基、环状烷基氨基、杂原子未取代的烷基氨基、杂原子取代的烷基氨基、杂原子未取代的Cn烷基氨基和杂原子取代的Cn烷基氨基。术语“无杂原子取代的Cn烷基氨基”是指具有一个氮原子作为连接点的基团，其还具有与该氮原子连接的一个或两个饱和碳原子，还具有直链或支链、环状或无环结构，包含全部都是非芳香族的总共n个碳原子，4个或多于4个氢原子，总共1个氮原子，并且没有附加杂原子。例如，无杂原子取代的C1-C10烷基氨基具有1个至10个碳原子。术语“无杂原子取代的Cn烷基氨基”包括具有-NHR结构的基团，其中R为如上所定义的无杂原子取代的Cn烷基。无杂原子取代的烷基氨基包括-$NHCH_3$、-$NHCH_2CH_3$、-$NHCH_2CH_2CH_3$、-$NHCH(CH_3)_2$、-$NHCH(CH_2)_2$、-$NHCH_2CH_2CH_2CH_3$、-$NHCH(CH_3)CH_2CH_3$、-$NHCH_2CH(CH_3)_2$、-$NHC(CH_3)_3$、-$N(CH_3)_2$、-$N(CH_3)CH_2CH_3$、-$N(CH_2CH_3)_2$、N-吡咯烷基和N-哌啶基。术语“杂原子取代的Cn烷基氨基”是指具有单个氮原子作为连接点，还具有与该氮原子连接的一个或两个饱和碳原子，无碳-碳双键或三键，还具有直链或支链、环状或无环结构的基团，其还具有全部都是非芳香族的总共n个碳原子，0个、1个或多于1个氢原子，以及至少一个附加杂原子，即除在连接点的氮原子外，其中每个附加杂原子独立地选自N、O、F、Cl、Br、I、Si、P和S。例如，杂原子取代的C_1-C_{10}烷基氨基具有1个至10个碳原子。术语“杂原子取代的Cn烷基氨基”包括具有-NHR结构的基团，其中R为如上所定义的杂原子取代的Cn烷基。

[0188] 术语“烯基氨基”包括直链烯基氨基、带支链的烯基氨基、环烯基氨基、环状烯基氨基、无杂原子取代的烯基氨基、杂原子取代的烯基氨基、无杂原子取代的Cn烯基氨基、杂原子取代的Cn烯基氨基、二烯基氨基和烷基(链烯基)氨基基团。术语“无杂原子取代的Cn烯基氨基”是指具有单个氮原子作为连接点的基团，其还具有与氮原子连接的一个或两个碳原子，还具有直链或支链、环状或无环结构，含至少一个非芳香族碳-碳双键，总共n个碳原子，4个或多于4个氢原子，总共1个氮原子且没有附加杂原子。例如，无杂原子取代的C2-C10烯基氨基具有2个至10个碳原子。术语“无杂原子取代的Cn烯基氨基”包括具有-NHR结构的基团，其中R为如上所定义的无杂原子取代的Cn烯基。术语“杂原子取代的Cn烯基氨基”是指具有单个氮原子作为连接点并且具有至少一个非芳香族碳-碳双键但不具有碳-碳三键的基团，其还具有与氮原子相连的一个或两个碳原子，还具有直链或支链、环状或无环结构，还具有总共n个碳原子，0个、1个或多于1个氢原子和至少一个附加杂原子，即除在连接点的氮原子外，每个杂原子独立地选自N、O、F、Cl、Br、I、Si、P和S。例如，杂原子取代的C_2-C_{10}烯基氨基具有2个至10个碳原子。术语“杂原子取代的Cn烯基氨基”包括具有-NHR结构的基团，其中R为如上所定义的杂原子取代的Cn烯基。

[0189] 术语“炔基氨基”包括直链炔基氨基、带支链的炔基氨基、环炔基氨基、环状炔基氨基、无杂原子取代的炔基氨基、杂原子取代的炔基氨基、无杂原子取代的Cn炔基氨基、杂原子取代的Cn炔基氨基、二炔基氨基、烷基(炔基)烯基(炔基)氨基基团。术语“无杂原子取代的Cn炔基氨基”是指具有单个氮原子作为连接点的基团，其还具有与氮原子连接的一个或两个碳原子，还具有直链或支链、环状或无环结构，含至少一个非芳香族碳-碳三键，总共n个碳原子，至少一个氢原子，总共1个氮原子且没有附加杂原子。例如，无杂原子取代的C2-C10炔基氨基具有2个至10个碳原子。术语“无杂原子取代的Cn炔基氨基”包括具有-NHR结构的基团，其中R为如上所定义的无杂原子取代的Cn炔基。术语“杂原子取代的Cn炔基氨基”是指具有单个氮原子作为连接点，还具有与该氮原子连接的一个或两个饱和碳原子，还具有

至少一个非芳香族碳-碳三键，还具有直链或支链、环状或无环结构的基团，其还具有总共n个碳原子，0个、1个或多于2个氢原子，以及至少一个附加杂原子，即除在连接点的氮原子外，其中每个附加杂原子独立地选自N、O、F、Cl、Br、I、Si、P和S。例如，杂原子取代的C_2-C_{10}-炔基氨基具有2个至10个碳原子。术语“杂原子取代的Cn炔基氨基”包括具有-NHR结构的基团，其中R为如上所定义的术语杂原子取代的Cn炔基。

[0190] 术语“芳基氨基”包括无杂原子取代的芳基氨基、无杂原子取代的芳基氨基、无杂原子取代的Cn-芳基氨基、杂原子取代的Cn-芳基氨基、杂芳基氨基、杂环芳基氨基和烷基(芳基)氨基基团。术语“无杂原子取代的Cn-芳基氨基”是指具有单个氮原子作为连接点的基团，其还具有与氮原子连接的至少一个芳香族环结构，其中该芳香族环结构仅包含碳原子，还具有总共n个碳原子，6个或多于6个氢原子，总共1个氮原子，并且没有附加杂原子。例如，无杂原子取代的C_6-C_{10}-芳基氨基具有6个至10个碳原子。术语“无杂原子取代的Cn-芳基氨基”包括具有-NHR结构的基团，其中R为如上所定义的术语无杂原子取代的Cn-芳基。术语“杂原子取代的Cn-芳基氨基”是指具有单个氮原子作为连接点的基团，其还具有总共n个碳原子，至少一个氢原子，至少一个附加杂原子，即除了在连接点的氮原子之外，其中至少一个碳原子被结合到一个或多个芳环结构中，另外其中每个附加杂原子独立地选自N、O、F、Cl、Br、I、Si、P和S。例如，杂原子取代的C_6-C_{10}-芳基氨基具有6个至10个碳原子。术语“杂原子取代的Cn-芳基氨基”包括具有-NHR结构的基团，其中R为如上所定义的术语杂原子取代的Cn-芳基。

[0191] 术语“芳烷基氨基”包括无杂原子取代的芳烷基氨基、杂原子取代的芳烷基氨基、无杂原子取代的Cn-芳烷基氨基、杂原子取代的Cn-芳烷基氨基、杂芳烷基氨基、杂环芳烷基氨基和二芳烷基氨基基团。术语“无杂原子取代的Cn-芳烷基氨基”是指具有单个氮原子作为连接点的基团，其还具有与该氮原子连接的一个或两个饱和碳原子，还具有总共n个碳原子，其中至少6个碳原子形成仅包含碳原子的芳香族环结构，8个或多于8个氢原子，总共一个氮原子且不包含附加杂原子。例如，无杂原子取代的C_7-C_{10}芳烷基氨基具有7个至10个碳原子。术语“无杂原子取代的Cn-芳烷基氨基”包括具有-NHR结构的基团，其中R为如上所定义的术语无杂原子取代的Cn-芳烷基。术语“杂原子取代的Cn-芳烷基氨基”是指具有单个氮原子作为连接点的基团，其还具有至少一个或两个与该氮原子连接的饱和碳原子，还具有总共n个碳原子，0个、1个或多于1个的氢原子，至少一个附加杂原子，即除了在连接点的氮原子之外，其中至少一个碳原子包括在芳环中，另外，其中每个杂原子独立地选自N、O、F、Cl、Br、I、Si、P和S。例如，杂原子取代的C_7-C_{10}芳烷基氨基具有7个至10个碳原子。术语“杂原子取代的Cn-芳烷基氨基”包括具有-NHR结构的基团，其中R为如上所定义的术语杂原子取代的Cn-芳烷基。

[0192] 术语“酰胺基”包括直链酰胺基、带支链的酰胺基、环酰胺基、环状酰胺基、无杂原子取代的酰胺基、杂原子取代的酰胺基、无杂原子取取代的Cn酰胺基、杂原子取代的Cn酰胺基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、酰基氨基、烷基氨基羰基氨基、芳基氨基羰基氨基和脲基基团。术语“无杂原子取代的Cn酰胺基”是指具有单个氮原子作为连接点的基团，其还具有经由其碳原子连接至氮原子的羰基，还具有直链或支链、环状或非环状结构，还具有总共n个碳原子，1个或多于1个氢原子，总共一个氧原子，总共一个氮原子，并且没有其他杂原子。例如，无杂原子取代的C_1-C_{10}酰胺基具有1个至10个碳

原子。术语“无杂原子取代的Cn-酰胺基”包括具有-NHR结构的基团，其中R为如上所定义的术语无杂原子取代的Cn-酰基。基团-NHC(O)CH_3是无杂原子取代的酰胺基基团的非限制性实例。术语“杂原子取代的Cn酰胺基”是指具有单个氮原子作为连接点的基团，其还具有经由其碳原子连接至氮原子的羰基，还具有直链或支链、环状或非环状结构，还具有总共n个芳香族或非芳香族碳原子，0个、1个或多于1个的氢原子，除羰基的氧以外还至少有一个附加杂原子，其中每个附加杂原子独立地选自N、O、F、Cl、Br、I、Si、P和S。例如，杂原子取代的C_1-C_{10}酰胺基具有1个至10个碳原子。术语“杂原子取代的Cn酰胺基”包括具有-NHR结构的基团，其中R为如上所定义的术语无杂原子取代的Cn酰基。基团-$NHCO_2CH_3$是杂原子取代的酰胺基基团的非限制性实例。

[0193] 术语“烷基硫代”包括直链烷基硫代、带支链的烷基硫代、环烷基硫代、环状烷基硫代、无杂原子取代的烷基硫代、杂原子取代的烷基硫代、无杂原子取代的Cn烷基硫代和杂原子取代的Cn烷基硫代。术语“无杂原子取代的Cn烷基硫代”包括具有-SR结构的基团，其中R为如上所定义的术语无杂原子取代的Cn烷基。基团-SCH3是无杂原子取代的烷基硫代基团的一个实例。术语“杂原子取代的Cn烷基硫代”包括具有-SR结构的基团，其中R为如上所定义的术语杂原子取代的Cn烷基。

[0194] 术语“烯基硫代”包括直链烯基硫代、带支链的烯基硫代、环烯基硫代、环状烯基硫代、无杂原子取代的烯基硫代、杂原子取代的烯基硫代、无杂原子取代的Cn烯基硫代和杂原子取代的Cn烯基硫代。术语“无杂原子取代的Cn烯基硫代”包括具有-SR结构的基团，其中R为如上所定义的术语无杂原子取代的Cn烯基。术语“杂原子取代的Cn烯基硫代”包括具有-SR结构的基团，其中R为如上所定义的术语杂原子取代的Cn烯基。

[0195] 术语“炔基硫代”包括直链炔基硫代、支链炔基硫代、环炔基硫代、环状炔基硫代、无杂原子取代的炔基硫代、杂原子取代的炔基硫代、无杂原子取代的Cn炔基硫代和杂原子取代的Cn炔基硫代。术语“无杂原子取代的Cn炔基硫代”是指具有-SR结构的基团，其中R为如上定义的术语无杂原子取代的Cn炔基。术语“杂原子取代的Cn炔基硫代”是指具有-SR结构的基团，其中R为如上定义的术语杂原子取代的Cn炔基。

[0196] 术语“芳基硫代”包括无杂原子取代的芳基硫代、杂原子取代的芳基硫代、无杂原子取代的Cn芳基硫代、杂原子取代的Cn芳基硫代、杂芳基硫代和杂环芳基硫代基团。术语“无杂原子取代的Cn芳基硫代”是指具有-SAr结构的基团，其中Ar是如上定义的术语无杂原子取代的Cn芳基。基团-SC_6H_5是无杂原子取代的芳基硫代基团的一个实例。术语“杂原子取代的Cn芳基硫代”包括具有-SAr结构的基团，其中R为如上所定义的术语杂原子取代的Cn芳基。

[0197] 术语“芳烷基硫代”包括无杂原子取代的芳烷基硫代、杂原子取代的芳烷基硫代、无杂原子取代的Cn芳烷基硫代、杂原子取代的Cn芳烷基硫代、杂芳烷基硫代和杂环芳烷基硫代基团。术语“无杂原子取代的Cn芳烷基硫代”是指具有-SAr结构的基团，其中Ar是如上定义的术语无杂原子取代的Cn芳烷基。基团-$SCH_2C_6H_5$是无杂原子取代的芳烷基硫代的一个实例。术语“杂原子取代的Cn芳烷基硫代”是指具有-SAr结构的基团，其中Ar是如上定义的术语杂原子取代的Cn芳烷基。

[0198] 术语“酰基硫代”包括直链酰基硫代、带支链的酰基硫代、环酰基硫代、环状酰基硫代、无杂原子取代的酰基硫代、杂原子取代的酰基硫代、无杂原子取代的Cn酰基硫代、杂原

子取代的Cn酰基硫代、烷基羰基氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基和羧基基团。术语“无杂原子取代的Cn酰基硫代”是指具有-SAc结构的基团，其中Ac是如上定义的术语无杂原子取代的Cn酰基。基团-$SCOCH_3$是无杂原子取代的酰基硫代基团的一个实例。术语“杂原子取代的Cn酰基硫代”是指具有-SAc结构的基团，其中Ac是如上定义的术语杂原子取代的Cn酰基。

[0199] 术语“烷基甲硅烷基”包括直链烷基甲硅烷基、带支链的烷基甲硅烷基、环烷基甲硅烷基、环状烷基甲硅烷基、无杂原子取代的烷基甲硅烷基、杂原子取代的烷基甲硅烷基、无杂原子取代的Cn-烷基甲硅烷基和杂原子取代的Cn-烷基甲硅烷基。术语“无杂原子取代的Cn-烷基甲硅烷基”是指具有单个硅原子作为连接点的基团，其还具有与该硅原子连接的一个、两个或三个饱和碳原子，还具有直链或支链、环状的或非环状结构，包含总共n个碳原子，所有这些原子均为非芳香族，5个或多于5个氢原子，总共1个硅原子，并且没有其他杂原子。例如，无杂原子取代的C1-C10-烷基甲硅烷基具有1个至10个碳原子。烷基甲硅烷基包括二烷基氨基基团。基团-$Si(CH_3)_3$和-$Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$是无杂原子取代的烷基甲硅烷基的非限制性实例。术语“杂原子取代的Cn-烷基甲硅烷基”是指具有单个硅原子作为连接点的基团，其还具有与硅原子连接的至少一个、两个或三个饱和碳原子，没有碳-碳双或三键，还具有直链或支链、环状或无环结构，还具有总共n个碳原子，这些碳原子均为非芳香族，0个、1个或多于1个氢原子，以及至少一个附加杂原子，即除了在连接点的硅原子外，每个附加杂原子独立地选自N、O、F、Cl、Br、I、Si、P和S。例如，杂原子取代C_1-C_{10}-烷基甲硅烷基具有1个至10个碳原子。

[0200] 术语“膦酸酯”包括直链膦酸酯、带支链的膦酸酯、环膦酸酯、环状膦酸酯、无杂原子取代的膦酸酯、杂原子取代的膦酸酯、无杂原子取代的Cn膦酸酯和杂原子取代的Cn膦酸酯。术语“无杂原子取代的Cn膦酸酯”是指具有单个磷原子作为连接点的基团，其还具有直链或支链、环状或无环结构，并且还具有总共n个碳原子，2个或多于2个氢原子，总共三个氧原子，并且没有附加杂原子。这三个氧原子直接与磷原子相连，其中一个氧原子与磷原子双键键合。例如，无杂原子取代的C_0-C_{10}-膦酸酯具有0个至10个碳原子。基团-$P(O)(OH)_2$、-$P(O)(OH)OCH_3$、-$P(O)(OH)OCH_2CH_3$、-$P(O)(OCH_3)_2$和-$P(O)(OH)(OC_6H_5)$是无杂原子取代的膦酸酯基团的非限制性实例。术语“杂原子取代的Cn膦酸酯”是指具有单个磷原子作为连接点的基团，其还具有直链或支链、环状或无环结构，并且还具有总共n个碳原子，2个或多于2个氢原子，三个或多于三个氧原子，其中三个直接与磷原子相连，这三个氧原子之一与磷原子双键键合，除三个氧原子外，还至少具有一个附加杂原子，其中每个附加杂原子独立地选自N、O、F、Cl、Br、I、Si、P和S。例如，无杂原子取代的C_0-C_{10}膦酸酯具有0个至10个碳原子。

[0201] 术语“次膦酸酯”包括直链次膦酸酯、带支链的次膦酸酯、环次膦酸酯、环状次膦酸酯、无杂原子取代的次膦酸酯、杂原子取代的次膦酸酯、无杂原子取代的Cn次膦酸酯和杂原子取代的Cn次膦酸酯。术语“无杂原子取代的Cn次膦酸酯”是指具有单个磷原子作为连接点的基团，其还具有直链或支链、环状或无环结构，并且还具有总共n个碳原子，2个或多于2个氢原子，总共两个氧原子，并且没有附加杂原子。这两个氧原子直接与磷原子相连，其中一个氧原子与磷原子双键键合。例如，无杂原子取代的C0-C10次膦酸酯具有0个至10个碳原子。基团-$P(O)(OH)H$、-$P(O)(OH)CH_3$、-$P(O)(OH)CH_2CH_3$、-$P(O)(OCH_3)CH_3$和-$P(O)(OC_6H_5)H$为无杂原子取代的次膦酸酯基团的非限制性实例。术语“杂原子取代的Cn次膦酸酯”是指具有

单个磷原子作为连接点的基团，其还具有直链或支链、环状或无环结构，并且还具有总共n个碳原子，2个或多于2个氢原子，两个或多于两个氧原子，其中两个直接与磷原子相连，这两个氧原子之一与磷原子双键键合，除两个氧原子外，还至少具有一个附加杂原子，其中每个附加杂原子独立地选自N、O、F、Cl、Br、I、Si、P和S。例如，无杂原子取代的C0-C10次膦酸酯具有0个至10个碳原子。

[0202] 任何显然未满足的化合价应理解为被氢原子适当地填充。例如，具有-O或-N取代基的化合物应分别理解为-OH或-NH_2。

[0203] 本文所讨论的任何属、亚属或特定化合物均被特别考虑为排除在本文所述的任何实施方案之外。

[0204] 本文所述的化合物可以使用本领域技术人员已知的常规有机化学方法合成和/或是可商购获得的(例如，ChemBridge Co.,San Diego,CA)。

[0205] 要求保护的发明还旨在涵盖本发明的任何化合物的盐。本文所用的术语“盐”应理解为是与无机和/或有机酸和碱形成的酸性和/或碱性盐。两性离子(内部盐或内盐)应理解为包括在本文所用的术语“盐”中，季铵盐例如烷基铵盐也包括在其中。尽管例如在合成过程中的分离或纯化步骤中可以使用其他盐，但是优选无毒的药学上可接受的盐。盐包括但不限于钠、锂、钾、胺、酒石酸盐、柠檬酸盐、氢卤化物、磷酸盐等。盐可以是例如药学上可接受的盐。因此，考虑了本发明化合物的药学上可接受的盐。

[0206] 如本文所用，术语“药学上可接受的盐”是指对活生物体基本上无毒的本发明化合物的盐。通常的药学上可接受的盐包括通过本发明的化合物与无机或有机酸或有机碱反应制备的那些盐，这取决于本发明化合物上存在的取代基。

[0207] 可用于制备药学上可接受的盐的无机酸的非限制性实例包括：盐酸、磷酸、硫酸、氢溴酸、氢碘酸、亚磷酸等。可用于制备药学上可接受的盐的有机酸的实例包括：脂肪族一元羧酸和二元羧酸，例如草酸、碳酸、柠檬酸、琥珀酸、苯基-杂原子取代的链烷酸、脂族和芳香族硫酸等。因此，由无机或有机酸制备的药学上可接受的盐包括盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氢碘酸盐、氢氟酸盐、乙酸盐、丙酸盐、甲酸盐、草酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、马来酸盐等。

[0208] 合适的药学上可接受的盐也可以通过使本发明的试剂与有机碱例如甲胺、乙胺、乙醇胺、赖氨酸、鸟氨酸等反应而形成。

[0209] 药学上可接受的盐包括在本发明的一些化合物上发现的羧酸盐或磺酸盐基团与无机阳离子，例如钠、钾、铵或钙，或有机阳离子，例如异丙基铵、三甲基铵、四甲基铵和咪唑鎓之间形成的盐。

[0210] 还考虑了本发明化合物的衍生物。在一些方面，“衍生物”是指化学修饰的化合物，其在化学修饰之前仍保留化合物的所需作用。这样的衍生物可以在母体分子上具有一个或多于一个化学部分的添加、去除或取代。可以对本文公开的化合物和结构进行类型修饰的非限制性实例包括添加或除去低级烷烃，例如甲基、乙基、丙基或经取代的低级烷烃，例如羟甲基或氨基甲基基团；羧基和羰基；羟基；硝基、氨基、酰胺和偶氮基团；硫酸盐、磺酸基、磺酸基、巯基、磺酰基、亚砜基、磷酸基、膦酰基、磷酰基基团和卤素取代基。另外的修饰可以包括原子框架的一个或多于一个原子的添加或缺失，例如，乙基被丙基取代；苯基被较大或

较小的芳香族基团取代。可选地，在环状或双环结构中，诸如N、S或O的杂原子可以代替碳原子取代到该结构中。

[0211] 方法中使用的化合物可以包含一个或多于一个不对称取代的碳或氮原子，并且可以分离成光学活性或外消旋形式。因此，除非特别指出具体的立体化学或异构形式，否则意指结构的所有手性、非对映异构、外消旋形式、差向异构形式和所有几何异构形式。化合物可以外消旋体和外消旋混合物、单一对映体、非对映体混合物和单个非对映体形式存在。在一些实施方案中，获得单个非对映异构体。如IUPAC 1974 Recommendations所定义，本发明化合物的手性中心可具有S-构型或R-构型。化合物可以是例如D-形式或L-形式。在本领域中众所周知如何制备和分离这些旋光形式。例如，立体异构体的混合物可以通过标准技术分离，其包括但不限于外消旋形式的拆分，正相、反相和手性色谱法，优选的盐形成、重结晶等或通过从手性原料的手性合成或通过目标手性中心的故意合成。

[0212] 另外，构成本文所述化合物的原子旨在包括这些原子的所有同位素形式。本文所用的同位素包括具有相同原子序数但质量数不同的那些原子。作为一般示例而非限制，氢的同位素包括氘和氚，而碳的同位素包括13C和14C。

[0213] 如上所述，本文所述的化合物可以前药形式存在。如本文所用，“前药”旨在包括当该前药施用给对象时，释放活性母体药物或在体内被代谢成活性药物或本文所述方法中使用的其他化合物的任何共价键合载体。由于已知前药可增强许多所需的药物质量(例如溶解度、生物利用度、制造等)，因此，如果需要，本文所述的一些方法中使用的化合物可以前药形式递送。因此，本发明涵盖本文所述化合物的前药以及递送前药的方法。实施方案中使用的化合物的前药可以制备成通过将化合物中存在的官能团修饰为以常规操作或体内方式将修饰物裂解成母体化合物的形式。

[0214] 因此，前药包括例如本文所述的化合物，其中羟基、氨基或羧基分别键合至当将前药施用于对象时裂解形成游离羟基、游离氨基或羧酸的任何基团。其他实例包括但不限于醇和胺官能团的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物；烷基、碳环、芳基和烷基芳基酯，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、苯基、苄基和苯基乙基酯等。

[0215] 应该认识到，在任何实施方案中形成任何盐的部分的特定阴离子或阳离子并不重要，只要该盐作为一个整体是药理学上可接受的。药学上可接受的盐的其他实例及其制备和使用方法见Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection and Use (2002)，其通过引用并入本文。

[0216] C.药物制剂及其施用

[0217] 1.药物制剂和施用途径

[0218] 本文公开的药物组合物包含有效量的一种或多于一种溶解或分散在药学上可接受的载体中的候选物质或其他试剂。短语“药学上或药理学上可接受的”是指当适当地施用于动物例如人时不产生不利、过敏或其他不良反应的分子实体和组合物。根据本公开，本领域技术人员将知道包含至少一种候选物质或另外的活性成分的药物组合物的制备，如Remington's Pharmaceutical Sciences,18th Ed.Mack Printing Company,1990所示，其通过引用并入本文。此外，对于动物(例如人)的施用，应理解，制剂应符合FDA生物标准办公室要求的无菌性、热原性、一般安全性和纯度标准。

[0219] 如本文所用，“药学上可接受的载体”包括如本领域普通技术人员已知的任何和所

有溶剂、分散介质、包衣、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂(例如,抗菌剂、抗真菌剂)、等渗剂、吸收延迟剂、盐、防腐剂、药物、药物稳定剂、凝胶、黏合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、甜味剂、调味剂、染料等类似材料及其组合(参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences,18th Ed.Mack Printing Company,1990,pp.1289-1329)。除非任何常规载体与活性成分不相容,否则考虑将其用于治疗组合物或药物组合物中。

[0220] 根据本文公开的实施方案施用的化合物可包含不同类型的载体,这取决于它是以固体、液体还是气雾剂形式施用,以及对于诸如注射之类的施用途径是否需要无菌。实施方案可以通过本领域普通技术人员已知的静脉内、皮内、动脉内、腹膜内、病变内、颅内、关节内、前列腺内、胸膜内、气管内、鼻内、玻璃体内、阴道内、直肠内、局部、肿瘤内、肌内、全身、皮下、结膜下、黏膜、心包内、脐内、眼内、口服、局部、通过吸入(例如,气雾剂吸入)、通过注射、通过输注、通过连续输注、通过局部灌注直接沐浴靶细胞、通过导管、通过灌洗、在乳霜中、在脂质组合物(例如,脂质体)中或通过其他方法或上述方法的任意组合(参见,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,1990)。

[0221] 可以通过物理和生理因素来确定施用于动物患者的本文公开的实施方案的组合物的实际剂量,所述物理和生理因素例如体重、病症的严重程度、所治疗的疾病的类型、先前或同时的治疗干预、患者的特发性疾病和施用途径。无论如何,负责施用的从业者将确定组合物中活性成分的浓度和个体对象的合适剂量。

[0222] 在一些实施方案中,药物组合物可以包含例如至少约0.1%的本公开的化合物。在其他实施方案中,化合物可占单位重量的例如约2%至约75%,或约25%至约60%,和其中可衍生的任何范围。在其他非限制性实例中,每次施用剂量还可包含约1微克/kg体重、约5微克/kg体重、约10微克/kg体重、约50微克/kg体重、约100微克/kg体重、约200微克/kg体重、约350微克/kg体重、约500微克/kg体重、约1毫克/kg体重、约5毫克/kg体重、约10毫克/kg体重、约50毫克/kg体重、约100毫克/kg体重、约200毫克/kg体重、约350毫克/kg体重、约500毫克/kg体重,至约1000mg/kg体重或多于约1000mg/kg体重,以及其中可衍生的任何范围。在本文所列数字的可衍生的范围的非限制性实例中,可以基于上述数量施用约5mg/kg体重至约100mg/kg体重、约5微克/kg体重至约500mg/kg体重等。

[0223] 在任何情况下,组合物可包含各种抗氧化剂以防止一种或多于一种组分的氧化。另外,可以通过诸如各种抗细菌剂和抗真菌剂的防腐剂来预防微生物的作用,所述防腐剂包括但不限于对羟基苯甲酸酯(例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯)、氯丁醇、苯酚、山梨酸、乙基汞硫代水杨酸钠或其组合。

[0224] 可以将候选物质配制成游离碱、中性或盐形式的组合物。药学上可接受的盐包括酸加成盐,例如与蛋白质组合物的游离氨基形成的那些,或与无机酸,例如盐酸或磷酸,或有机酸,例如乙酸、草酸、酒石酸或扁桃酸形成的那些。与游离羧基形成的盐也可以衍生自无机碱,例如钠、钾、铵、钙或铁的氢氧化物;或有机碱,例如异丙胺、三甲胺、组氨酸或普鲁卡因。

[0225] 在组合物为液体形式的实施方案中,载体可以是溶剂或分散介质,其包括但不限于水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等)、脂质(例如,甘油三酯、植物油、脂质体)及其组合。可以例如通过使用诸如卵磷脂的包衣;通过分散在诸如液体多元醇或脂质的载体中来维持所需的粒度;通过使用表面活性剂,例如羟丙基纤维素;或此类方法的组合

来维持适当的流动性。可能优选包括等渗剂，例如糖、氯化钠或其组合。

[0226] 在其他实施方案中，可以使用滴眼剂、滴鼻剂或喷雾剂、气雾剂或吸入剂。通常将此类组合物设计成与靶组织类型相容。在非限制性实例中，鼻溶液通常是设计成以滴剂或喷雾剂形式施用于鼻道的水溶液。制备滴鼻剂，使其在许多方面与鼻腔分泌物相似，从而维持正常的纤毛作用。因此，在一些实施方案中，水性滴鼻剂通常是等渗的或稍微缓冲以维持约5.5至约6.5的pH。另外，如果需要，与眼科制剂、药物或合适的药物稳定剂中使用的那些相似的抗微生物防腐剂可包含在制剂中。例如，各种商业的鼻用制剂是已知的，并且包括诸如抗生素或抗组胺药的药物。

[0227] 在一些实施方案中，所述候选物质被制备用于通过诸如口服摄取的途径施用。在这些实施方案中，固体组合物可包括例如溶液剂、混悬剂、乳剂、片剂、丸剂、胶囊(例如硬壳或软壳明胶胶囊)、缓释制剂、口腔组合物、锭剂、酏剂、混悬剂、糖浆剂、晶片或其组合。口服组合物可以直接与饮食中的食物混合。在一些实施方案中，用于口服施用的载体包括惰性稀释剂、可吸收的可食用载体或其组合。在其他方面，口服组合物可以被制备为糖浆剂或酏剂。糖浆剂或酏剂，并且可以包含例如至少一种活性剂、甜味剂、防腐剂、调味剂、染料、防腐剂或其组合。

[0228] 在一些实施方案中，口服组合物可包含一种或多于一种黏合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、矫味剂及其组合。在一些实施方案中，组合物可包含以下一种或多于一种：黏合剂，例如黄芪胶、阿拉伯胶、玉米淀粉、明胶或其组合；赋形剂，例如磷酸氢二钙、甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素、碳酸镁或其组合；崩解剂，例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、海藻酸或其组合；润滑剂，例如硬脂酸镁；甜味剂，例如蔗糖、乳糖、糖精或其组合；调味剂，例如薄荷、冬青油、樱桃调味剂、桔子调味剂等；或其前述的组合。当剂量单位形式是胶囊剂时，除上述类型的材料外，它还可包含载体，例如液体载体。各种其他材料可以作为涂层存在或以其他方式改变剂量单位的物理形式。例如，片剂、丸剂或胶囊剂可以用虫胶、糖或两者包衣。

[0229] 适用于其他施用方式的其他制剂包括栓剂。栓剂是通常用药的具有各种重量和形状的固体剂型，用于插入直肠、阴道或尿道。插入后，栓剂会软化、融化或溶解在腔液中。通常，对于栓剂，常规的载体可以包括例如聚亚烷基二醇、甘油三酯或其组合。在一些实施方案中，栓剂可由包含例如约0.5％至约10％，优选约1％至约2％的活性成分的混合物形成。

[0230] 无菌的可注射溶液通过以下方法来制备：在适当溶剂中将活性化合物以所需量与以上列举的各种其他成分合并，如果需要的话然后进行过滤杀菌。通常，分散体通过将将各种无菌的活性成分并入到无菌载剂中来制备，所述无菌载剂含有基本的分散介质和/或其他成分。对于用于制备无菌注射液、混悬剂或乳剂的无菌粉剂，一些制备方法可能包括真空干燥或冷冻干燥技术，这些技术可从预先无菌过滤的液体介质中提取出活性成分以及任何其他所需成分的粉末。如有必要，液体介质应适当缓冲，并在随足够的盐水或葡萄糖注射之前先使液体稀释剂等渗。还考虑了制备用于直接注射的高度浓缩的组合物，其中设想使用DMSO作为溶剂可获得极快的渗透，从而将高浓度的活性剂递送到较小的区域。

[0231] 组合物必须在制造和储存条件下稳定，并且防止微生物如细菌和真菌的污染作用。应当理解，内毒素污染应至少保持在安全水平，例如小于0.5ng/mg蛋白质。

[0232] 在特定的实施方案中，可注射组合物的持久的吸收通过在组合物中使用延迟吸收

的试剂，例如单硬脂酸铝、明胶或其组合来实现。

[0233] 2.组合疗法

[0234] 在一些实施方案中，预期本文公开的诱导耐受性的组合物可以与作为治疗方案的一部分的被诱导耐受性的组合物一起使用。该过程可包括同时或在分开施用药剂产生期望的治疗益处的一段时间内使细胞与药剂接触。这可以通过使细胞、组织或生物体与包含两种或多于两种试剂的单一组合物或药理制剂接触，或者通过使细胞与两种或多于两种不同的组合物或制剂接触来实现，其中一种组合物包含一种试剂，另一种组合物包含另一种试剂。

[0235] 本文讨论的化合物可以在其他试剂的数分钟至数周的间隔之前、同时和/或之后。在将试剂分别施加到细胞、组织或生物体的实施方案中，通常将确保在每次递送的时间之间没有显著的时间段到期，使得试剂仍将能够在细胞、组织或生物体上发挥有利的联合作用。例如，在这种情况下，可以预期的是，可以使细胞、组织或生物体与两种、三种、四种或多于四种形式的候选物质基本同时地(即，在少于约几分钟内)接触。在其他方面，可以在施用被诱导耐受性的组合物之前和/或之后的1分钟、5分钟、10分钟、20分钟、30分钟、45分钟、60分钟、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、11小时、12小时、13小时、14小时、15小时、16小时、17小时、18小时、19小时、20小时、21小时、22小时、22小时、23小时、24小时、25小时、26小时、27小时、28小时、29小时、30小时、31小时、32小时、33小时、34小时、35小时、36小时、37小时、38小时、39小时、40小时、41小时、42小时、43小时、44小时、45小时、46小时、47小时、48小时、1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周或8周或长于8周的时间，以及其中可衍生的任何范围内施用或提供一种或多于一种诱导耐受性的组合物。在一些实施方案中，可以采用一个以上的疗程。预期可以实施多个疗程。

[0236] D.生物和细胞来源

[0237] 可用于一些方法的细胞可以来自多种来源。实施方案包括使用哺乳动物细胞，例如来自猴子、黑猩猩、兔子、小鼠、大鼠、雪貂、狗、猪、人和牛的细胞。或者，细胞可以来自果蝇、酵母或大肠杆菌，它们都是用于评估同源重组的模型系统。

[0238] 方法可能涉及细胞、组织或器官，其涉及心脏、肺、肾、肝、骨髓、胰腺、皮肤、骨骼、静脉、动脉、角膜、血液、小肠、大肠、大脑、脊髓、平滑肌、骨骼肌、卵巢、睾丸、子宫和脐带。

[0239] 此外，方法可以使用在以下类型的细胞中：血小板、中幼粒细胞、红细胞、淋巴细胞、脂肪细胞、成纤维细胞、上皮细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、骨骼肌细胞、内分泌细胞、神经胶质细胞、神经元、分泌细胞、屏障功能细胞、收缩细胞、吸收细胞、黏膜细胞、角膜缘细胞(来自角膜)、干细胞(全能干细胞、多能干细胞或专能干细胞)、未受精或受精的卵母细胞或精子。

[0240] 而且，方法可以用植物或植物的一部分或在植物或植物的一部分中实施，包括果实、花、叶、茎、种子、切条。植物可以是农业的、药用的或装饰性的。

[0241] E.抗原

[0242] 在式1的组合物中或在本公开内容的任何组合物或方法中用作X的抗原可以是蛋白质或肽，例如抗原可以是完整或部分治疗剂、全长移植蛋白或其肽、全长自身抗原或其肽、全长过敏原或其肽和/或核酸或上述抗原的模拟物。根据实施方案，也可以使用多个片

段的组合。例如，如果鉴定为P的更长的肽具有抗原区域A、B、C和D，则本文公开的用于诱导对P的耐受性的组合物可以包含A、B、C和D的任何组合，以及A、B、C和D的任意的重复。列出的在某个类别中或与任何特定疾病或反应相关的任何特定抗原，并不排除该抗原被视为另一类别的一部分或与另一疾病或反应相关。

[0243] 在一些实施方案中，抗原包含一种或多于一种治疗剂和基因治疗载体，治疗剂是蛋白质、肽、抗体和抗体样分子(包括抗体片段和具有抗体和抗体片段的融合蛋白)。这些包括人类、非人类(例如小鼠)和非天然(例如工程改造)的蛋白、抗体、嵌合抗体、人源化抗体、病毒和病毒样颗粒以及非抗体结合支架，例如纤连蛋白、DARPins、knottin等。在一些实施方案中，使用移植受体针对其产生不良免疫应答的人同种异体移植抗原。在一些实施方案中，抗原包含一种或多于一种引起不良自身免疫反应的自身抗原。尽管自身抗原是自身免疫性疾病患者的内源性来源的，但是根据一些实施方案，所公开的组合物中使用的多肽根据实施方案是外源性合成的(与从来源中纯化和浓缩相反)。

[0244] 在一些实施方案中，需要耐受的抗原包括一种或多于一种外源抗原，例如食物、动物、植物和环境抗原，患者针对这些抗原产生不良免疫反应。尽管治疗蛋白由于其外源性来源也可以被认为是外源抗原，但是为了清楚起见，在本公开的描述中，将这种治疗剂作为单独的组描述。类似地，可以食用植物或动物抗原被视为食物抗原，环境抗原可以源自植物。但是，它们被认为是外源抗原。为了简单起见，将不尝试区分和定义所有这些潜在的重叠基团，因为本领域技术人员可以理解，尤其是根据详细描述和实施例，可以在本公开的组合物中使用的抗原。

[0245] 在一些实施方案中，X选自胰岛素、胰岛素原、前胰岛素原、麸质、麦醇溶蛋白、髓磷脂碱性蛋白、髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白和蛋白脂质蛋白、凝血因子VIII、凝血因子IX、天冬酰胺酶、尿酸酶和任何前述的片段。在一些实施方案中，抗原X不是全长蛋白质。例如，在一些实施方案中，抗原不是全长麦醇溶蛋白、胰岛素或胰岛素原。在一些实施方案中，抗原不是全长髓磷脂碱性蛋白，不是全长髓磷脂少突胶质细胞蛋白或不是全长蛋白脂质蛋白。在一些实施方案中，抗原X不是蛋白的片段。如下面更详细地讨论的，存在可能需要耐受的多种抗原。这些可以包括但不限于当对象暴露于抗原时导致不良免疫反应的外源抗原。在一些实施方案中，不良免疫反应可以是例如通过口服或经鼻或通过一些其他黏膜途径摄取抗原的结果。这些途径可能是食物抗原的情况。在一些实施方案中，可以将抗原有意地施用于对象，例如，通过施用治疗组合物来治疗对象所患的疾病或病症。在其他实施方案中，抗原可以由对象产生，例如自身免疫抗原。例如，在一些实施方案中，X包含外源移植抗原，移植受体针对该外源抗原或其耐受原性部分产生不良免疫应答。在一些实施方案中，X包括患者针对其产生不良免疫反应的外来食物、动物、植物或环境抗原，或其耐受原性部分。在一些实施方案中，X包含患者针对其产生不良免疫反应的外源治疗剂，或其耐受原性部分。在一些实施方案中，X包含合成自身抗原或其耐受原性部分，针对自身抗原的内源形式患者会产生不良免疫反应。

[0246] 继上文进一步详述，在一些实施方案中提供了化合物，其中X是食物抗原。在一些这样的实施方案中，X是伴花生球蛋白(Ara h 1)、过敏原II(Ara h 2)、花生凝集素、蓝豆蛋白(Ara h 6)、α-乳白蛋白(ALA)、乳运铁蛋白、Pen a 1过敏原(Pen a 1)、过敏原Pen m 2(Pen m 2)、原肌球蛋白快速同工型、高分子量谷蛋白、低分子量谷蛋白、α-麦醇溶蛋白、γ-

麦醇溶蛋白、ω-麦醇溶蛋白、大麦醇溶蛋白、黑麦碱(seclain)和燕麦蛋白中的一种或多于一种。在一些实施方案中,还使用这些抗原中的任何一个的片段和/或这些抗原中的任何一个的模拟表位。在一些实施方案中,X选自麸质、高分子量谷蛋白、低分子量谷蛋白、α-麦醇溶蛋白、γ-麦醇溶蛋白、ω-麦醇溶蛋白、大麦醇溶蛋白、黑麦碱和燕麦蛋白及其片段。在一些实施方案中,X选自麸质、高分子量谷蛋白、低分子量谷蛋白、α-麦醇溶蛋白、γ-麦醇溶蛋白和ω-麦醇溶蛋白及其片段。在一些实施方案中,X是麸质或其片段。在一些实施方案中,X是麦醇溶蛋白或其片段。

[0247] 在一些实施方案中,提供了化合物,其中X是治疗剂。在一些实施方案中,X选自因子VII、因子IX、天冬酰胺酶和尿酸酶及其片段。在一些实施方案中,X是选自因子VII和因子IX及其片段的治疗剂。在一些实施方案中,X是选自因子VIII或其片段的治疗剂。在一些实施方案中,当X为治疗剂时,该化合物可用于治疗、预防、减少或以其他方式改善针对血友病治疗剂而产生的免疫反应。如本文中所讨论的,以上抗原的任何抗原部分的模拟表位可以用于一些实施方案中。

[0248] 在一些实施方案中,X包含天冬酰胺酶或其片段。在一些实施方案中,X包含尿酸酶或其片段。在一些这样的实施方案中,该化合物可以用于治疗、预防、减少或以其他方式改善针对抗肿瘤剂产生的免疫反应。如本文中所讨论的,以上抗原的任何抗原部分的模拟表位可以用于一些实施方案中。

[0249] 在一些实施方案中,X与自身免疫性疾病有关。例如,在一些实施方案中,相关的自身免疫性疾病是I型糖尿病、多发性硬化症、类风湿性关节炎、白癜风、葡萄膜炎、寻常性天疱疮和视神经脊髓炎中的一种或多于一种。

[0250] 在一些实施方案中,自身免疫性疾病是I型糖尿病,并且X包含胰岛素或其片段。在一些实施方案中,自身免疫性疾病是I型糖尿病,并且X包含胰岛素原或其片段。在一些实施方案中,自身免疫性疾病是I型糖尿病,并且X包含前胰岛素原或其片段。如本文中所讨论的,以上抗原的任何抗原部分的模拟表位可以用于一些实施方案中。在一些实施方案中,可以将这些抗原的组合包括在耐受原性化合物中,这样可以帮助减少沿胰岛素途径的多个点对自身抗原的免疫反应。

[0251] 在一些实施方案中,自身免疫性疾病是I型糖尿病,并且X包含髓磷脂碱性蛋白或其片段。在一些实施方案中,自身免疫性疾病是多发性硬化症,并且X包含髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白或其片段。在一些实施方案中,自身免疫性疾病是多发性硬化症,并且X包含蛋白脂质蛋白质或其片段。如本文中所讨论的,以上抗原的任何抗原部分的模拟表位可以用于一些实施方案中。在一些实施方案中,可以将这些抗原的组合包括在耐受原性化合物(例如,抗原或MOG、MBP和/或PLP的片段的混合物)中,这样可以帮助减少在沿控制脱髓鞘或髓磷脂修复的酶促途径的多个点上对自身抗原的免疫反应。

[0252] 如本文中所讨论的,以上(或本文另外公开)自身抗原的任何抗原部分的模拟表位可以用于一些实施方案中。

[0253] 在一些实施方案中,药学上可接受的组合物组成为或基本上组成为以下化合物,其中X是食物抗原、治疗剂、自身抗原或其片段、连接基Y和选自甘露糖和/或靶向甘露糖受体的部分的靶向肝脏的部分Z(包括但不限于甘露糖胺、N-乙酰基甘露糖胺或N-乙酰基葡糖胺中的一种或多于一种)。

[0254] 耐受原性抗原可以是完整的蛋白质、完整的蛋白质的一部分、肽等，并且可以被衍生化(如上所述)以连接至连接基和/或接合抗原的部分，可以是变体和/或可以含有保守取代，特别是保持序列同一性，和/或可以被去唾液酸化。

[0255] 在抗原是治疗性蛋白质、肽、抗体或抗体样分子的实施方案中，特异性抗原可以选自:阿巴西普、阿昔单抗、阿达木单抗、腺嘌呤脱氨酶、Ado-曲妥珠单抗-美坦新偶联物、α-半乳糖苷酶、β-半乳糖苷酶、Aldeslukin、阿糖苷酶、α-阿葡糖苷酶、α-1-蛋白酶抑制剂、阿那白滞素、阿尼普酶(茴香化纤溶酶原链激酶激活复合物)、抗凝血酶III、抗胸腺细胞球蛋白、阿替普酶、贝伐单抗、比伐卢定、A型肉毒杆菌毒素、B型肉毒杆菌毒素、C1-酯酶抑制剂、康纳单抗、羧肽酶G2(葡糖苷酶和Voraxaze)、赛妥珠单抗、西妥昔单抗、胶原酶、响尾蛇科免疫Fab、阿法达贝泊汀、依库珠单抗、地高辛免疫Fab、阿法链道酶、依库珠单抗、依那西普、因子VIIa、因子VIII、因子IX、因子XI、因子XIII、纤维蛋白原、非格司亭、加硫酶(Galsulfase)、戈利木单抗、醋酸组氨瑞林、透明质酸酶、艾杜硫酶、伊米苷酶、英夫利昔单抗[包括重组人胰岛素(“rHu胰岛素”)和牛胰岛素]、干扰素-α2a、干扰素-α2b、干扰素-β1a、干扰素-β1b、干扰素-γ1b、依匹单抗、L-精氨酸酶、L-天冬酰胺酶、L-蛋氨酸酶、乳糖酶、拉罗尼酶、来匹芦定/水蛭素、美卡舍明、美卡舍明-林菲培、甲氧基那他珠单抗、奥曲肽、奥法木单抗、奥普瑞白介素、胰淀粉酶、胰脂肪酶、木瓜蛋白酶、聚乙二醇-天冬酰胺酶、聚乙二醇-阿霉素HCl、PEG-依泊艾汀-β、聚乙二醇非格司亭、聚乙二醇-干扰素-α2a、聚乙二醇-干扰素-α2b、普瑞凯希、培维索孟、苯丙氨酸氨裂合酶(PAL)、蛋白C、拉布立酶(尿酸酶)、沙可劳塞酶、鲑鱼降钙素、沙格司亭、链球菌激酶、替奈普酶、特立帕肽、托珠单抗(Atlizumab)、曲妥珠单抗、1型α-干扰素、尤特克单抗、vW因子。治疗蛋白可以从天然来源获得(例如，浓缩和纯化)或合成，例如重组，并且包括通常为IgG单克隆的抗体治疗剂或片段或融合体。

[0256] 特定的治疗性蛋白质、肽、抗体或抗体样分子包括但不限于阿昔单抗、阿达木单抗、α-半乳糖苷酶、β-半乳糖苷酶、Aldeslukin、α-阿葡糖苷酶、因子VIII、因子IX、英夫利昔单抗、胰岛素(包括rHu胰岛素)、L-天冬酰胺酶、拉罗尼酶、那他珠单抗、奥曲肽、苯丙氨酸氨裂合酶(PAL)或拉布立酶(尿酸酶)和通常是各种形式的IgG单克隆抗体。

[0257] 一些实施方案采用止血剂(例如，因子VIII和因子IX)、胰岛素(包括rHu胰岛素)和非人类治疗性尿酸酶、PAL和天冬酰胺酶。

[0258] 在一些实施方案中，通过使用例如基因治疗载体来递送治疗剂。在一些这样的实施方案中，可以针对这种载体和/或其运载物的一部分(例如，治疗剂)产生免疫反应。因此，在一些实施方案中，耐受需要针对的抗原包括基因治疗载体，包括但不限于:腺病毒和腺相关病毒(以及相应的变体-1、-2、-5、-6、-8、-9和/或其他细小病毒)、慢病毒和逆转录病毒。

[0259] 血液学和移植中不良的免疫反应包括自身免疫性再生障碍性贫血、移植排斥(通常)和移植物抗宿主病(骨髓移植排斥)。在其中耐受原性抗原是人同种异体移植抗原的实施方案中，特定序列可以选自:各种MHC I类和MHC II类单倍型蛋白的亚基(例如，在组织交叉匹配中鉴定的供体/受体差异)，以及单氨基酸多态性的次要血型抗原，包括RhCE、Kell、Kidd、Duffy和Ss。这样的组合物可以针对给定的供体/受体对单独制备。

[0260] 在1型糖尿病中，抗原包括但不限于:胰岛素、胰岛素原、前胰岛素原、谷氨酸脱羧酶-65(GAD-65或谷氨酸脱羧酶2)、GAD-67、葡萄糖-6磷酸酶2(IGRP或胰岛特异性葡萄糖6磷酸酶催化亚基相关蛋白)、胰岛素瘤相关蛋白2β(IA-2β)和胰岛素瘤相关蛋白2(IA-2)、;其

他抗原，包括ICA69、ICA12(SOX-13)、羧肽酶H、Imogen 38、GLIMA 38、嗜铬粒蛋白A、HSP-60、羧肽酶E、外周蛋白、葡萄糖转运蛋白2、肝癌-肠-胰腺/胰腺相关蛋白、S100β、胶质纤维酸性蛋白、再生基因II、胰十二指肠同源盒1、营养不良性肌强直激酶、胰岛特异性葡萄糖-6-磷酸酶催化亚基相关蛋白和SST G-蛋白偶联受体1-5或这些抗原中任一种的免疫原性片段或部分。应当注意，胰岛素是可以被表征为自身抗原和治疗性蛋白抗原的抗原的实例。例如，rHu胰岛素和牛胰岛素是治疗性蛋白质抗原(是不良免疫攻击的对象)，而内源性人胰岛素是自身抗原(是不良免疫攻击的对象)。由于内源性人胰岛素不可用于药物组合物中，因此在本公开的组合物的一些实施方案中采用重组形式。

[0261] 包括可用于本公开的组合物中的外源获得的形式的人胰岛素具有以下序列(UNIPROT P01308)：

[0262] MALWMRLLPLLALLALWGPDPAAAFVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTR REAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEGSLQKRGIVEQCCTSICSLYQLENYCN

[0263] (SEQ ID NO:1)。

[0264] 包括可用于组合物中的外源获得的形式的GAD-65具有以下序列(UNIPROT Q05329)：

[0265] MASPGSGFWSFGSEDGSGDSENPGTARAWCQVAQKFTGGIGNKLCALLYGDAEKP AESGGSQPPRAAARKAACACDQKPCSCSKVDVNYAFLHATDLLPACDGERPTLAFL QDVMNILLQYVVKSFDRSTKVIDFHYPNELLQEYNWELADQPQNLEEILMHCQTTL KYAIKTGHPRYFNQLSTGLDMVGLAADWLTSTANTNMFTYEIAPVFVLLEYVTLKK MREIIGWPGGSGDGIFSPGGAISNMYAMMIARFKMFPEVKEKGMAALPRLIAFTSEH SHFSLKKGAAALGIGTDSVILIKCDERGKMIPSDLERRILEAKQKGFVPFLVSATAGTT VYGAFDPLLAVADICKKYKIWMHVDAAWGGGLLMSRKHKWKLSGVERANSVTW NPHKMMGVPLQCSALLVREEGLMQNCNQMHASYLFQQDKHYDLSYDTGDKALQC GRHVDVFKLWLMWRAKGTTGFEAHVDKCLELAEYLYNIIKNREGYEMVFDGKPQH TNVCFWYIPPSLRTLEDNEERMSRLSKVAPVIKARMMEYGTTMVSYQPLGDKVNFF RMVISNPAATHQDIDFLIEEIERLGQDL (SEQ ID NO: 2)。

[0266] 包括可用于本公开的组合物中的外源获得的形式的IGRP具有以下序列(UNIPROT QN9QR9)：

[0267] MDFLHRNGVLIIQHLQKDYRAYYTFLNFMSNVGDPRNIFFIYFPLCFQFNQTVGTKMI WVAVIGDWLNLIFKWILFGHRPYWWVQETQIYPNHSSPCLEQFPTTCETGPGSPSGH AMGASCVWYVMVTAALSHTVCGMDKFSITLHRLTWSFLWSVFWLIQISVCISRVFIA THFPHQVILGVIGGMLVAEAFEHTPGIQTASLGTYLKTNLFLFLFAVGFYLLLRVLNI DLLWSVPIAKKWCANPDWIHIDTTPFAGLVRNLGVLFGLGFAINSEMFLLSCRGGNN YTLSFRLLCALTSLTILQLYHFLQIPTHEEHLFYVLSFCKSASIPLTVVAFIPYSVHMLM KQSGKKSQ (SEQ ID NO: 3)。

[0268] 在一些实施方案中，包括可用于本公开的耐受原性组合物中的外源获得的形式的人胰岛素原具有以下序列：

[0269] FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEGSLQKRGIVEQCCTSICSLYQLENYCN (SEQ ID NO: 4)。

[0270] 取决于实施方案,可用于本公开的耐受原性组合物的用于治疗1型糖尿病的肽/表位包括以下序列中的一些或全部,其单独在耐受原性组合物中或一起在耐受原性组合物的混合物中:

[0271] 人胰岛素原1-70:

[0272] FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEGSLQKRGIVEQ (SEQ ID NO: 5);

[0273] 人胰岛素原9-70:

[0274] SHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEGSLQKRGIVEQ (SEQ ID NO: 6);

[0275] 人胰岛素原9-38:SHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQ(SEQ IDNO:7);

[0276] 人胰岛素原1-38:

[0277] FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQ(SEQ ID NO:8);

[0278] 人胰岛素原9-23:SHLVEALYLVCGERG(SEQ ID NO:9);

[0279] 人胰岛素原45-71(C13-A6):GGGPGAGSLQPLALEGSLQKRGIVEQC(SEQ ID NO:10);

[0280] 人胰岛素原C24-A1:LALEGSLQKRG(SEQ ID NO:11);

[0281] 人胰岛素原C19-A3:GSLQPLALEGSLQKRGIV(SEQ ID NO:12);

[0282] 人胰岛素原C13-32:GGGPGAGSLQPLALEGSLQK(SEQ ID NO:13);

[0283] 人胰岛素原B9-C4:SHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAED(SEQ IDNO:14);

[0284] 人胰岛素原C22-A5:QPLALEGSLQKRGIVEQ(SEQ ID NO:15);

[0285] 人IA-2 718-782:

[0286] AYQAEPNTCATAQGEGNIKKNRHPDFLPYDHARIKLKVESSPSRSDYINASPIIEHDPRMPAYIA (SEQ ID NO: 16);

[0287] 人IA-2 785-819:GPLSHTIADFWQMVWESGCTVIVMLTPLVEDGVKQ(SEQ ID NO:17);

[0288] 人IA-2 828-883:

[0289] GASLYHVYEVNLVSEHIWCEDFLVRSFYLKNVQTQETRTLTQFHFLSWPAEGTPAS (SEQ ID NO: 18);

[0290] 人IA-2 943-979:

[0291] EHVRDQRPGLVRSKDQFEFALTAVAEEVNAILKALPQCG (SEQ ID NO: 19)。

[0292] 在甲状腺的自身免疫性疾病中,包括桥本氏甲状腺炎和格雷夫斯氏病,主要抗原包括但不限于甲状腺球蛋白(TG)、甲状腺过氧化物酶(TPO)和促甲状腺激素受体(TSHR);其他抗原包括碘钠同向转运蛋白(NIS)和巨蛋白(megalin)。在甲状腺相关性眼病和皮肤病中,除包括TSHR的甲状腺自身抗原外,抗原是胰岛素样生长因子1受体。在甲状旁腺功能减退症中,主要抗原是钙敏感受体。

[0293] 在艾迪生氏病中,主要抗原包括但不限于21-羟化酶、17α-羟化酶和P450侧链裂解酶(P450scc);其他抗原包括ACTH受体、P450c21和P450c17。

[0294] 在卵巢早衰中,主要抗原包括但不限于FSH受体和α-烯醇化酶。

[0295] 在自身免疫性垂体炎或垂体自身免疫性疾病中，主要抗原包括但不限于垂体腺特异性蛋白质因子(PGSF)1a和2；另一种抗原是2型碘化甲腺原氨酸脱碘酶。

[0296] 在多发性硬化症中，主要抗原包括但不限于髓磷脂碱性蛋白(“MBP”)、髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白(“MOG”)和髓磷脂蛋白脂质蛋白(“PLP”)。

[0297] 包括可用于本公开的组合物中的外源获得的形式的MBP具有以下序列(UNIPROT P02686)：

[0298] MGNHAGKRELNAEKASTNSETNRGESEKKRNLGELSRTTSEDNEVFGEADANQNNG TSSQDTAVTDSKRTADPKNAWQDAHPADPGSRPHLIRLFSRDAPGREDNTFKDRPSE SDELQTIQEDSAATSESLDVMASQKRPSQRHGSKYLATASTMDHARHGFLPRHRDT GILDSIGRFFGGDRGAPKRGSGKDSHHPARTAHYGSLPQKSHGRTQDENPVVHFFKN IVTPRTPPPSQGKGRGLSLSRFSWGAEGQRPGFGYGGRASDYKSAHKGFKGVDAQG TLSKIFKLGGRDSRSGSPMARR (SEQ ID NO: 20)。

[0299] 包括可用于本公开的组合物中的外源获得的形式的MOG具有以下序列(UNIPROT Q16653)：

[0300] MASLSRPSLPSCLCSFLLLLLLQVSSSYAGQFRVIGPRHPIRALVGDEVELPCRISPGK NATGMEVGWYRPPFSRVVHLYRNGKDQDGDQAPEYRGRTELLKDAIGEGKVTLRIR NVRFSDEGGFTCFFRDHSYQEEAAMELKVEDPFYWVSPGVLVLLAVLPVLLLQITVG LIFLCLQYRLRGKLRAEIENLHRTFDPHFLRVPCWKITLFVIVPVLGPLVALIICYNWL HRRLAGQFLEELRNPF (SEQ ID NO: 21)。

[0301] 包括可用于本公开的组合物中的外源获得的形式的PLP具有以下序列(UNIPROT P60201)：

[0302] MGLLECCARCLVGAPFASLVATGLCFFGVALFCGCGHEALTGTEKLIETYFSKNYQD YEYLINVIHAFQYVIYGTASFFFLYGALLLAEGFYTTGAVRQIFGDYKTTICGKGLSA TVTGGQKGRGSRGQHQAHSLERVCHCLGKWLGHPDKFVGITYALTVVWLLVFACS AVPVYIYFNTWTTCQSIAFPSKTSASIGSLCADARMYGVLPWNAFPGKVCGSNLLSIC KTAEFQMTFHLFIAAFVGAAATLVSLLTFMIAATYNFAVLKLMGRGTKF (SEQ ID NO: 22)。

[0303] 可用于本公开的组合物的用于治疗多发性硬化症的肽/表位包括以下序列中的一些或全部，其单独在耐受原性组合物中或一起在耐受原性组合物的组合(例如，混合物)中：

[0304] MBP 13-32:KYLATASTMDHARHGFLPRH(SEQ ID NO:23)；

[0305] MBP 83-99:ENPWHFFKNIVTPRTP(SEQ ID NO:24)；

[0306] MBP 111-129:LSRFSWGAEGQRPGFGYGG(SEQ ID NO:25)；

[0307] MBP 146-170:AQGTLSKIFKLGGRDSRSGSPMARR(SEQ ID NO:26)；

[0308] MOG 1-20:GQFRVIGPRHPIRALVGDEV(SEQ ID NO:27)；

[0309] MOG 35-55:MFVGWYRPPFSRWHLYRNGK(SEQ ID NO:28)；

[0310] PLP 139-154:HCLGKWLGHPDKFVGI(SEQ ID NO:29)；

[0311] MOG 30-60:KNATGMEVGWYRSPFSRVVHLYRNGKDQDAE(SEQ ID NO:30)；

[0312] MBP 83-99:ENPVVHFFKNIVTPRTP(SEQ ID NO:31)；

[0313] MOG 35-55:MEVGWYRPPFSRVVHLYRNGK(SEQ ID NO:32)；

[0314] MBP 82-98:DENPVVHFFKNIVTPRT(SEQ ID NO:33)；

[0315] MBP 82-99:DENPVVHFFKNIVTPRTP(SEQ ID NO:34)；

[0316] MBP 82-106:DENPVVHFFKNIVTPRTPPPSQGKG(SEQ ID NO:35)；

[0317] MBP 87-106:VHFFKNIVTPRTPPPSQGKG(SEQ ID NO:36)；

[0318] MBP 131-155:ASDYKSAHKGLKGVDAQGTLSKIFK(SEQ ID NO:37)；

[0319] PLP 41-58:GTEKLIETYFSKNYQDYE(SEQ ID NO:38)；

[0320] PLP 89-106:GFYTTGAVRQIFGDYKTT(SEQ ID NO:39)；

[0321] PLP 95-116:AVRQIFGDYKTTICGKGLSATV(SEQ ID NO:40)；

[0322] PLP 178-197:NTWTTCQSIAFPSKTSASIG(SEQ ID NO:41)；

[0323] PLP 190-209:SKTSASIGSLCADARMYGVL(SEQ ID NO:42)；

[0324] MOG 11-30:PIRALVGDEVELPCRISPGK(SEQ ID NO:43)；

[0325] MOG 21-40:ELPCRISPGKNATGMEVGWY(SEQ ID NO:44)；

[0326] MOG 64-86:EYRGRTELLKDAIGEGKVTLRIR(SEQ ID NO:45)；

[0327] MOG1-62：

[0328] GQFRVIGPRHPIRALVGDEVELPCRISPGKNATGMEVGWYRPPFSRVVHLYRNGKDQ DGDQA (SEQ ID NO. 46)

[0329] MBP76-136：

[0330] SHGRTQDENPVVHFFKNIVTPRTPPPSQGKGRGLSLSRFSWGAEGQRPGFGYGGRAS DYKSCG (SEQ ID NO: 47)

[0331] 在类风湿关节炎中，主要抗原包括但不限于胶原蛋白II、免疫球蛋白结合蛋白、免疫球蛋白G的可结晶片段区域、双链DNA以及与类风湿性关节炎病理相关的蛋白质的天然形式和瓜氨酸化形式的蛋白质，包括纤维蛋白/纤维蛋白原、波形蛋白、I型和II型胶原蛋白以及α-烯醇化酶。

[0332] 在自身免疫性胃炎中，主要抗原是H+-K+-ATP酶。

[0333] 在恶性贫血中，主要抗原是内在因素。

[0334] 在乳糜泻中，主要抗原包括但不限于组织转谷氨酰胺酶和天然或脱酰胺形式的麸质或类麸质蛋白，例如α-麦醇溶蛋白、γ-麦醇溶蛋白和ω-麦醇溶蛋白、谷蛋白、大麦醇溶蛋白、黑麦醇溶蛋白和燕麦蛋白。例如，本领域技术人员将理解，虽然乳糜泻的主要抗原是α麦醇溶蛋白，但α麦醇溶蛋白通过组织谷氨酰胺酶脱酰胺作用将α麦醇溶蛋白的谷氨酰胺转化为谷氨酸，从而在体内变得更具免疫原性。因此，尽管α麦醇溶蛋白最初是外源食物抗原，但是根据实施方案，在体内对其进行修饰以变得更具免疫原性后，就可以将其表征为自身抗原。

[0335] 在白癜风中，主要抗原是酪氨酸酶和酪氨酸酶相关蛋白1和2。

[0336] 包括可用于本公开的组合物中的外源获得的形式的被T细胞1、Melan-A识别的MART1、黑色素瘤抗原具有以下序列(UNIPROT Q16655)：

MPREDAHFIYGYPKKGHGHSYTTAEEAAGIGILTVILGVLLLIGCWYCRRRNGYRAL

[0337] MDKSLHVGTQCALTRRCPQEGFDHRDSKVSLQEKNCEPVVPNAPPAYEKLSAEQSP PPYSP (SEQ ID NO: 48)。

[0338] 包括可用于本公开的组合物中的外源获得的形式的酪氨酸酶具有以下序列(UNIPROT P14679)：

MLLAVLYCLLWSFQTSAGHFPRACVSSKNLMEKECCPPWSGDRSPCGQLSGRGSCQ
NILLSNAPLGPQFPFTGVDDRESWPSVFYNRTCQCSGNFMGFNCGNCKFGFWGPNCT
ERRLLVRRNIFDLSAPEKDKFFAYLTLAKHTISSDYVIPIGTYGQMKNGSTPMFNDINI
YDLFVWMHYYVSMDALLGGSEIWRDIDFAHEAPAFLPWHRLFLLRWEQEIQKLTGD
ENFTIPYWDWRDAEKCDICTDEYMGGQHPTNPNLLSPASFFSSWQIVCSRLEEYNSH
[0339] QSLCNGTPEGPLRRNPGNHDKSRTPRLPSSADVEFCLSLTQYESGSMDKAANFSFRN
TLEGFASPLTGIADASQSSMHNALHIYMNGTMSQVQGSANDPIFLLHHAFVDSIFEQ
WLRRHRPLQEVYPEANAPIGHNRESYMVPFIPLYRNGDFFISSKDLGYDYSYLQDSD
PDSFQDYIKSYLEQASRIWSWLLGAAMVGAVLTALLAGLVSLLCRHKRKQLPEEKQ
PLLMEKEDYHSLYQSHL (SEQ ID NO: 49)。

[0340] 包括可用于本公开的组合物中的外源获得的形式的黑色素细胞蛋白PMEL、gp100具有以下序列(UNIPROT P40967)：

MDLVLKRCLLHLAVIGALLAVGATKVPRNQDWLGVSRQLRTKAWNRQLYPEWTE
AQRLDCWRGGQVSLKVSNDGPTLIGANASFSIALNFPGSQKVLPDGQVIWVNNTIIN
GSQVWGGQPVYPQETDDACIFPDGGPCPSGSWSQKRSFVYVWKTWGQYWQVLGG
PVSGLSIGTGRAMLGTHTMEVTVYHRRGSRSYVPLAHSSSAFTITDQVPFSVSVSQLR
ALDGGNKHFLRNQPLTFALQLHDPSGYLAEADLSYTWDFGDSSGTLISRALVVTHTY
[0341] LEPGPVTAQVVLQAAIPLTSCGSSPVPGTTDGHRPTAEAPNTTAGQVPTTEVVGTTPG
QAPTAEPSGTTSVQVPTTEVISTAPVQMPTAESTGMTPEKVPVSEVMGTTLAEMSTP
EATGMTPAEVSIVVLSGTTAAQVTTTEWVETTARELPIPEPEGPDASSIMSTESITGSL
GPLLDGTATLRLVKRQVPLDCVLYRYGSFSVTLDIVQGIESAEILQAVPSGEGDAFEL
TVSCQGGLPKEACMEISSPGCQPPAQRLCQPVLPSPACQLVLHQILKGGSGTYCLNVS
LADTNSLAVVSTQLIMPGQEAGLGQVPLIVGILLVLMAVVLASLIYRRRLMKQDFSV
PQLPHSSSHWLRLPRIFCSCPIGENSPLLSGQQV (SEQ ID NO: 50)。

[0342] 在重症肌无力中，主要抗原是乙酰胆碱受体。

[0343] 在寻常型天疱疮和变体中，主要抗原包括但不限于桥粒芯糖蛋白3、1和4；其他抗原包括天疱膜联蛋白、桥粒芯胶蛋白、桥粒斑珠蛋白、斑周蛋白、桥粒斑蛋白和乙酰胆碱受体。

[0344] 在大疱性类天疱疮中，主要抗原包括BP180和BP230；其他抗原包括网蛋白和层黏连蛋白5。

[0345] 在疱疹样皮炎杜林病中，主要抗原包括但不限于子宫内膜和组织转谷氨酰胺酶。

[0346] 在大疱性表皮松解症中，主要抗原是胶原蛋白VII。

[0347] 在系统性硬化症中，主要抗原包括但不限于基质金属蛋白酶1和3、胶原蛋白特异性分子伴侣热休克蛋白47、原纤蛋白1和PDGF受体；其他抗原包括Scl-70、U1 RNP、Th/To、Ku、Jo1、NAG-2、着丝粒蛋白、拓扑异构酶I、核仁蛋白、RNA聚合酶I、RNA聚合酶II和RNA聚合酶III、PM-Slc、原纤蛋白和B23。

[0348] 在混合性结缔组织病中，主要抗原是U1snRNP。

[0349] 在干燥综合征中，主要抗原包括但不限于核抗原SS-A和SS-B；其他抗原包括胞衬蛋白、聚(ADP-核糖)聚合酶和拓扑异构酶、毒蕈碱受体和Fc-γ受体IIIb。

[0350] 在系统性红斑狼疮中，主要抗原包括核蛋白，其包括“史密斯抗原”、SS-A、高迁移率族蛋白b1(HMGB1)、核小体、组蛋白和双链DNA(针对这种疾病过程产生的自身抗体)。

[0351] 在肺出血-肾炎综合征中，主要抗原包括但不限于包括胶原蛋白IV的肾小球基底膜蛋白。

[0352] 在风湿性心脏病中，主要抗原是心肌肌球蛋白。

[0353] 在自身免疫性多内分泌综合征中，1型抗原包括芳香族L-氨基酸脱羧酶、组氨酸脱羧酶、半胱氨酸亚磺酸脱羧酶、色氨酸羟化酶、酪氨酸羟化酶、苯丙氨酸羟化酶、肝P450细胞色素P4501A2和2A6、SOX-9、SOX-10、钙敏感受体蛋白、以及1型干扰素、干扰素α、干扰素β和干扰素ω。

[0354] 在视神经脊髓炎中，主要抗原是AQP4。

[0355] 包括可用于本公开的组合物中的外源获得的形式的水通道蛋白-4具有以下序列(UNIPROT P55087)：

[0356] MSDRPTARRWGKCGPLCTRENIMVAFKGVWTQAFWKAVTAEFLAMLIFVLLSLGST INWGGTEKPLPVDMVLISLCFGLSIATMVQCFGHISGGHINPAVTVAMVCTRKISIAK SVFYIAAQCLGAIIGAGILYLVTPPSVVGGLGVTMVHGNLTAGHGLLVELIITFQLVFT IFASCDSKRTDVTGSIALAIGFSVAIGHLFAINYTGASMNPARSFGPAVIMGNWENHW IYWVGPIIGAVLAGGLYEYVFCPDVEFKRRFKEAFSKAAQQTKGSYMEVEDNRSQV ETDDLILKPGVVHVIDVDRGEEKKGKDQSGEVLSSV (SEQ ID NO: 51)。

[0357] 在葡萄膜炎中，主要抗原包括视网膜S抗原或“S-拘留蛋白”以及光间受体视黄类物质结合蛋白(IRBP)或视黄醇结合蛋白3。

[0358] 包括可用于本公开的组合物中的外源获得的形式的S-拘留蛋白具有以下序列(UNIPROT P10523)：

[0359] MAASGKTSKSEPNHVIFKKISRDKSVTIYLGNRDYIDHVSQVQPVDGVVLVDPDLVK GKKVYVTLTCAFRYGQEDIDVIGLTFRRDLYFSRVQVYPPVGAASTPTKLQESLLKK LGSNTYPFLLTFPDYLPCSVMLQPAPQDSGKSCGVDFEVKAFATDSTDAEEDKIPKKS SVRLLIRKVQHAPLEMGPQPRAEAAWQFFMSDKPLHLAVSLNKEIYFHGEPIPVTVT VTNNTEKTVKKIKAFVEQVANVVLYSSDYYVKPVAMEEAQEKVPPNSTLTKTLTLL PLLANNRERRGIALDGKIKHEDTNLASSTIIKEGIDRTVLGILVSYQIKVKLTVSGFLGE LTSSEVATEVPFRLMHPQPEDPAKESYQDANLVFEEFARHNLKDAGEAEEGKRDKN DVDE (SEQ ID NO: 52)。

[0360] 包括可用于本公开的组合物中的外源获得的形式的IRBP具有以下序列(UNIPROT

P10745)：

[0361] MMREWVLLMSVLLCGLAGPTHLFQPSLVLDMAKVLLDNYCFPENLLGMQEAIQQAI
KSHEILSISDPQTLASVLTAGVQSSLNDPRLVISYEPSTPEPPPQVPALTSLSEEELLAW
LQRGLRHEVLEGNVGYLRVDSVPGQEVLSMMGEFLVAHVWGNLMGTSALVLDLR
HCTGGQVSGIPYIISYLHPGNTILHVDTIYNRPSNTTTEIWTLPQVLGERYGADKDVV
VLTSSQTRGVAEDIAHILKQMRRAIVVGERTGGGALDLRKLRIGESDFFFTVPVSRSL
GPLGGGSQTWEGSGVLPCVGTPAEQALEKALAILTLRSALPGVVHCLQEVLKDYYT
LVDRVPTLLQHLASMDFSTVVSEEDLVTKLNAGLQAASEDPRLLVRAIGPTETPSWP
APDAAAEDSPGVAPELPEDEAIRQALVDSVFQVSVLPGNVGYLRFDSFADASVLGVL
APYVLRQVWEPLQDTEHLIMDLRHNPGGPSSAVPLLLSYFQGPEAGPVHLFTTYDRR
TNITQEHFSHMELPGPRYSTQRGVYLLTSHRTATAAEEFAFLMQSLGWATLVGEITA
GNLLHTRTVPLLDTPEGSLALTVPVLTFIDNHGEAWLGGGVVPDAIVLAEEALDKAQ
EVLEFHQSLGALVEGTGHLLEAHYARPEVVGQTSALLRAKLAQGAYRTAVDLESLA
SQLTADLQEVSGDHRLLVFHSPGELVVEEAPPPPPAVPSPEELTYLIEALFKTEVLPGQ
[0362] LGYLRFDAMAELETVKAVGPQLVRLVWQQLVDTAALVIDLRYNPGSYSTAIPLLCS
YFFEAEPRQHLYSVFDRATSKVTEVWTLPQVAGQRYGSHKDLYILMSHTSGSAAEA
FAHTMQDLQRATVIGEPTAGGALSVGIYQVGSSPLYASMPTQMAMSATTGKAWDL
AGVEPDITVPMSEALSIAQDIVALRAKVPTVLQTAGKLVADNYASAELGAKMATKL
SGLQSRYSRVTSEVALAEILGADLQMLSGDPHLKAAHIPENAKDRIPGIVPMQIPSPE
VFEELIKFSFHTNVLEDNIGYLRFDMFGDGELLTQVSRLLVEHIWKKIMHTDAMIIDM
RFNIGGPTSSIPILCSYFFDEGPPVLLDKIYSRPDDSVSELWTHAQVVGERYGSKKSMV
ILTSSVTAGTAEEFTYIMKRLGRALVIGEVTSGGCQPPQTYHVDDTNLYLTIPTARSV
GASDGSSWEGVGVTPHVVVPAEEALARAKEMLQHNQLRVKRSPGLQDHL (SEQ ID
NO:53)。

[0363] 在耐受性抗原是可以针对其产生不良免疫反应的外源抗原，例如食物抗原的实施方案中，特定抗原包括但不限于：来自花生：伴花生球蛋白(Ara h 1)、过敏原II(Ara h 2)、花生凝集素、蓝豆蛋白(Ara h 6)；例如具有标识为UNIPROTQ6PSU6的序列的伴花生球蛋白；来自苹果：31kda主要过敏原/疾病抵抗蛋白同源物(Mal d 2)、脂质转移蛋白前体(Mal d 3)、主要过敏原Mal d 1.03D(Mal d 1)；来自牛奶：α-乳清蛋白(ALA)、乳运铁蛋白；来自猕猴桃：猕猴桃素(Act c 1、Act d 1)、植物半胱氨酸蛋白酶抑制剂(phytocystatin)、类索马甜的蛋白质(Act d2)、Kiwellin(Act d 5)；来自蛋清：类卵黏蛋白、卵清蛋白、卵运铁蛋白和溶菌酶；来自蛋黄：卵黄蛋白、apovitillin和vosvetin；来自芥末：2S白蛋白(Sin a 1)、11S球蛋白(Sin a 2)、脂质转移蛋白(Sin a 3)、组装抑制蛋白(Sin a 4)；来自芹菜：组装抑制蛋白(Api g 4)、高分子量糖蛋白(Api g 5)；来自虾：Pen a 1过敏原(Pena 1)、过敏原Pen m 2(Pen m 2)、原肌球蛋白快速同工型；来自小麦和/或其他谷物：高分子量谷蛋白、低分子量谷蛋白、α-麦醇溶蛋白、γ-麦醇溶蛋白和ω-麦醇溶蛋白、大麦醇溶蛋白、黑麦醇溶蛋白和/或燕麦蛋白；在本公开内容的组合物中用于治疗乳糜泻的肽/表位包括以下序列的

一些或全部,单独在式1的组合物中或一起在式1的组合物的混合物中:

[0364] 与DQ-2相关的天然α-麦醇溶蛋白“33-聚体”:

[0365] LQLQPFPQPQLPYPQPQLPYPQPQLPYPQPQPF(SEQ ID NO:54);

[0366] 与DQ-2相关的脱酰胺的α-麦醇溶蛋白“33-聚体”:

[0367] LQLQPFPQPELPYPQPELPYPQPELPYPQPQPF(SEQ ID NO:55);

[0368] 与DQ-8相关的α-麦醇溶蛋白:

[0369] QQYPSGQGSFQPSQQNPQ(SEQ ID NO:56);

[0370] 与DQ-8相关的ω-麦醇溶蛋白(小麦,U5UA46):

[0371] QPFPQPEQPFPW(SEQ ID NO:57);

[0372] α-麦醇溶蛋白“15-聚体”片段:ELQPFPQPELPYPQP(SEQ ID NO:58);

[0373] 麦醇溶蛋白连接基:GCRGGGPQPQPFPSQQPY(SEQ ID NO:59);

[0374] 延长的麦醇溶蛋白:

[0375] GCRGGGPQPQPFPSQQPYLQLQPFPQPQLPYPQPQLPYPQPQLPYPQPQPF(SEQ ID NO:60);

[0376] 脱酰胺的延长的麦醇溶蛋白:

[0377] GCRGGGPQPQPFPSQQPYLQLQPFPQPELPYPQPELPYPQPELPYPQPQPF (SEQ ID NO:61);来自草莓:主要的草莓过敏原Fra a1-E(Fra a 1);和来自香蕉:组装抑制蛋白(Mus xp 1)。

[0378] 在抗原是针对动物、植物和环境抗原而产生不良免疫反应的外源抗原的实施方案中,特定抗原可以例如是:猫、小鼠、狗、马、蜂、粉尘、树木和秋麒麟草属植物、包括以下衍生的蛋白质或多肽:杂草(包括豚草过敏原amb a 1、2、3、5和6以及Amb t 5;藜Che a 2和5;以及其他杂草过敏原Par j 1、2和3以及Par o 1);草(包括主要过敏原Cyn d 1、7和12;Dac g 1、2和5;Hol I 1.01203;Lol p 1、2、3、5和11;Mer a 1;Pha a 1;Poa p 1和5);豚草和其他杂草的花粉(包括皱叶酸模、羊腿藜(lambs quarter)、藜(pigweed)、车前草、小酸模和蒿属植物)、草(包括百慕大草(Bermuda)、约翰逊草(Johnson)、肯塔基草(Kentucky)、鸭茅(Orchard)、黄花草和提摩西草)和树木(包括梓树、榆树、山核桃木、橄榄、山核桃、悬铃木和胡桃木);粉尘(包括来自物种尘螨的主要过敏原,例如Der p1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、14、15、18、20、21和23;来自物种粉尘螨的主要过敏原,例如Der f 1、2、3、6、7、10、11、13、14、15、16、18、22和24;来自物种热带无爪螨的主要过敏原,例如Blo t 1、2、3、4、5、6、10、11、12、13、19和21;来自梅氏嗜霉螨的过敏原Eur m 2、来自腐食酪螨的过敏原Tyr p 13和来自蟑螂的过敏原Bla g 1、2和4;Per a 1、3和7);宠物(包括猫、狗、啮齿动物和农场动物;主要的猫过敏原包括Fel d 1至8、猫IgA、BLa g 2和猫白蛋白;主要的狗过敏原包括Can f 1至6和狗白蛋白);蜂螫伤,包括主要过敏原Api m 1至12;和真菌,包括来源于曲霉种和青霉菌种、以及烟草赤星病菌种、avidiella tassiana菌种和红色毛癣菌种的过敏原。

[0379] 在帕金森氏病中,主要抗原是α突触核蛋白。α突触核蛋白,包括用于本公开的耐受原性组合物中的外源获得的形式,具有以下序列(UNIPROTP37840):

[0380] MDVFMKGLSKAKEGVVAAAEKTKQGVAEAAGKTKEGVLYVGSKTKEGVVHGVAT VAEKTKEQVTNVGGAVVTGVTAVAQKTVEGAGSIAAATGFVKKDQLGKNEEGAPQ EGILEDMPVDPDNEAYEMPSEEGYQDYEPEA. (SEQ ID NO: 62)。

[0381] 抗原可以是完整的蛋白质、完整的蛋白质的一部分、肽等,并且可以被衍生化(如上所述)以连接至连接基和/或甘露糖基化部分,可以是变体和/或可以含有保守取代,特别

是保持序列同一性，和/或可以被去唾液酸化。

[0382] F.实施例

[0383] 列出以下实施例以说明本发明在本文公开的非限制性实施方案。本领域技术人员应当理解，以下实施例中公开的技术代表发明人发现的在实践本发明的实施方案中功能良好的技术。然而，根据本公开，本领域技术人员应当理解，可以在所公开的具体实施方案中做出许多改变，并且在不脱离本文公开的本发明的实施方案的精神和范围的情况下仍可获得相同或相似的结果。

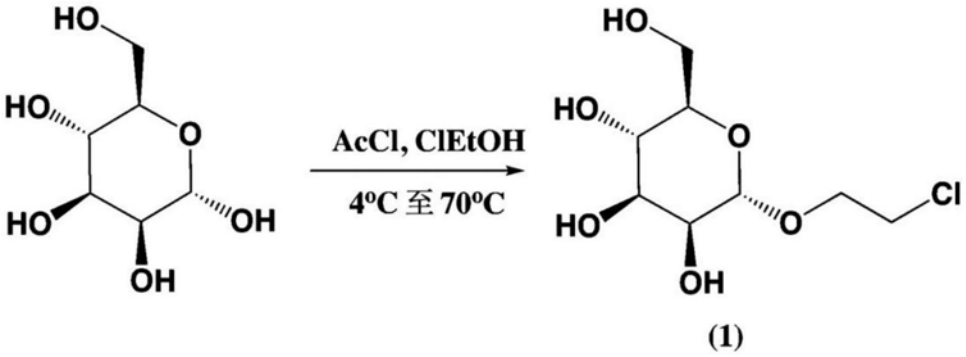
[0384] 实施例1

[0385] 聚合物和缀合物的合成

[0386] 除非另有说明，否则所有反应均在室温下进行。除非另有说明，否则化学药品均为试剂级并且购自Sigma-Aldrich(Saint Louis,MO,USA)。使用Superdex200 10/300色谱柱(General Electric Healthcare Lifesciences)在*ÄKTA*蛋白纯化系统(General Electric Healthcare Lifesciences)上进行尺寸排阻色谱。除非另有说明，否则所有的NMR光谱都是在Bruker Avance-II 400MHz NMR上收集的，并使用MnovaNMR(Mestrelab)分析NMR光谱。在Dionex Ultimate 3000UHPLC(Thermo Fisher Scientific)上进行高压尺寸排阻色谱。使用Biorad Universal Hood Gel Doc 2000系统(Biorad)使凝胶成像。如实施例中所公开的与聚合物缀合的抗原是根据本文所公开的实施方案包括使用抗原的免疫原性片段的实施方案的耐受原性抗原的非限制性实例。

[0387] 化合物1:1-(2-氯乙基)-α-D-甘露糖

[0388] 将乙酰氯(4.35mL,61.05mmol)逐滴添加至D-甘露糖(10.0g,55.51mmol)在氯乙醇(40mL,413.68mmol)中的冰冷溶液中。将混合物在4℃下搅拌15分钟，然后转移到70℃的油浴中。然后将反应搅拌4小时。冷却至室温后，将深棕色溶液倒入400mL乙酸乙酯和DCM(3:1，体积/体积)溶液中，以除去过量的氯乙醇。将混合物在-20℃下放置30分钟，然后从上清液中收集到深棕色黏稠沉淀物。将沉淀物溶解在无水乙醇中，并加入3勺活性炭。将悬浮液混合1.5小时，然后通过硅藻土过滤并用乙醇洗涤。在最后一步中，通过旋转蒸发仪蒸发乙醇，得到12.8g(95.24%)的产物:$C_8H_{15}ClO_6$,ESI-MS$[M+Na]^+$理论值＝m/z265.0455,$[M+Na]^+$实测值＝m/z 265.0458;^1H NMR(400MHz,D_2O)δ4.86(s,C1,1H),3.92(dd,C2,1H),3.62-3.85(来自7H的多个信号:C3、C4、C5、C6、C6'、乙氧基);^{13}C NMR(100MHz,D_2O)δ99.84,76.32,72.94,70.52,69.94,69.65,67.76,66.75,60.96,43.39。

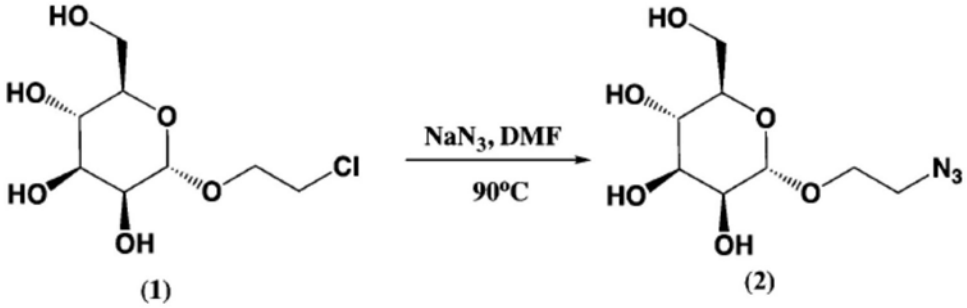
[0389] 

(1)

[0390] 化合物2:1-(2-叠氮基乙基)-α-D-甘露糖

[0391] 将化合物1(12.7g,52.48mmol)溶解在15mL的N,N-二甲基甲酰胺中。向该溶液中加

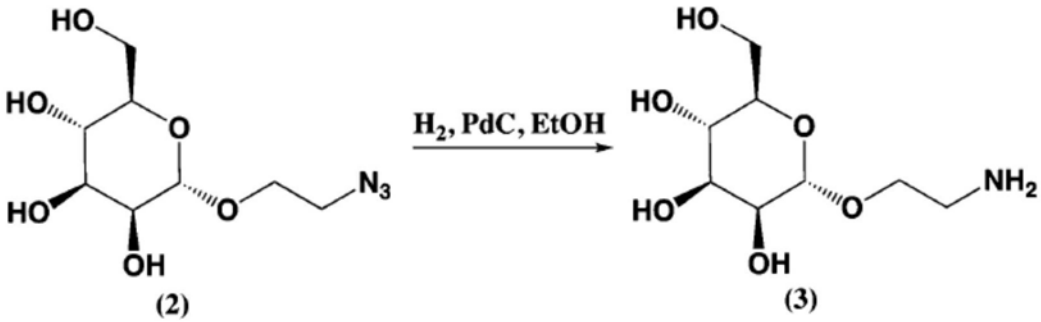
入叠氮化钠(5.0g,76.92mmol),并将悬浮液置于油浴中,在90℃下搅拌过夜。16小时后,将反应混合物通过硅藻土过滤,然后通过旋转蒸发除去溶剂,得到油状棕色物质。将残余物吸附在硅胶上,并使用快速色谱纯化(DCM:MeOH 92:8,体积/体积)得到5.6g(42.86%)的纯产物:$C_8H_{15}N_3O_6$,ESI-MS[M+Na]$^+$理论值=m/z 272.2578,[M+Na]$^+$实测值=m/z 272.0850;^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ4.84(s,C1,1H),3.91(dd,C2,1H),3.39-3.87(来自7H的多个信号:C3、C4、C5、C6、C6'、乙氧基);^{13}C NMR(100MHz,D_2O)δ99.85,72.94,70.44,69.98,66.73,66.34,50.24。

[0392] 

(1) (2)

[0393] 化合物3:1-(2-氨基乙基)-α-D-甘露糖

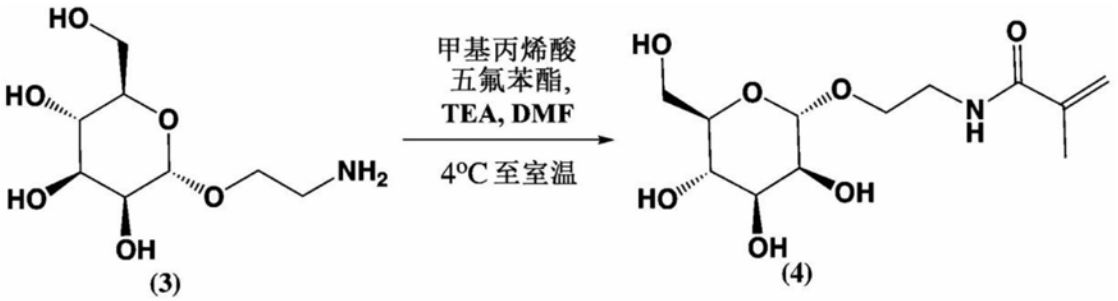
[0394] 以2巴的氢气初始压力将2(5.5g,22.09mmol)和10%钯碳(10勺)的悬浮液(5.5g,22.09mmol)在Shlenk烧瓶中氢化。通过TLC监测还原过程。3h后,反应完成,并将悬浮液通过硅藻土过滤。真空蒸发溶剂,得到4.9g(99.48%)产物:C8H17NO6,ESI-MS[M+Na]+理论值=m/z 246.0954,[M+Na]+实测值=m/z246.0955;1H NMR(400MHz,D2O)δ4.80(s,C1,1H),3.89(dd,C2,1H),3.83-3.44(来自7H的多个信号:C3、C4、C5、C6、C6'、乙氧基);13C NMR(100MHz,D2O)δ99.87,72.74,70.55,70.03,68.82,66.81,60.97,39.94。

[0395] 

(2) (3)

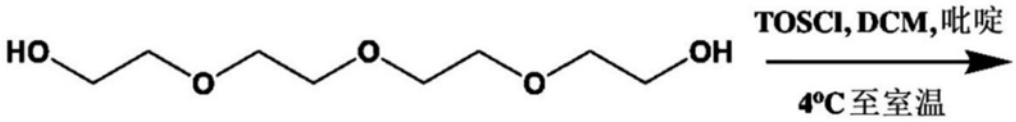
[0396] 化合物4:N-[2-(α-D-甘露糖)乙基]甲酰胺

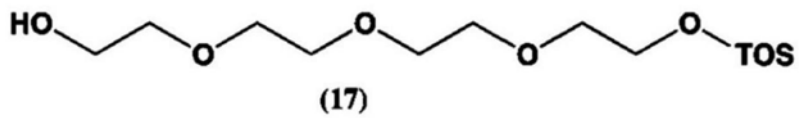
[0397] 将化合物3(4.5g,20.17mmol)溶解在10mL的N,N-二甲基甲酰胺中。向该溶液中加入三乙胺(3mL,22.28mmol),并将混合物冷却至4℃。随后,在恒定搅拌下逐滴加入甲基丙烯酸五氟苯酯(4.38mL,24.21mmol)。30分钟后,移去冰浴,并将反应在室温下继续搅拌4h。然后,蒸发溶剂,并将残余物吸附在硅胶上。使用快速色谱法(DCM:MeOH 95:5,体积/体积)纯化粗物质得到3.8g(64.73%)的甘露糖单体:C12H21NO7,ESI-MS[M+Na]+理论值=m/z 314.1216,[M+Na]+实测值=m/z 314.1208;1H NMR(400MHz,D2O)δ5.6(s,1H),5.38(s,1H),4.78(s,1H),3.84(s,C2,1H),3.77-3.34(来自7H的多个信号:C3、C4、C5、C6、C6'、乙氧基),1.85(s,3H);13C NMR(100MHz,D2O)δ172.06,139.06,121.00,99.63,72.78,70.47,69.99,66.58,65.73,60.78,39.04,17.68。

[0398] 

[0399] 化合物17:4-甲基苯磺酸2-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙酯

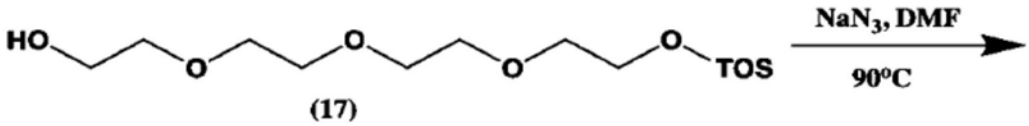
[0400] 将四甘醇(2.5g,12.9mmol)和吡啶(1.0g,12.6mmol)添加到50mL的DCM中,并在0℃下搅拌20分钟。向该溶液中缓慢加入在15mL的DCM中的对甲苯磺酰氯(2.37g,10mmol)。然后将反应混合物在0℃下搅拌2h,然后在室温下搅拌4h。之后,蒸发溶剂,并将粗产物通过快速色谱法纯化(乙酸乙酯:己烷6:4,体积/体积)。最终产量为1.95g(72.22%):C15H2407S,ESI-MS[M+H]+理论值=m/z 349.1321,[M+H]+实测值=m/z 349.1325;1H NMR(400MHz,CDCl3)δ7.68(d,2H),7.24(d,2H),4.00-4.12(m,2H),3.42-3.70(m,14H),2.89(t,1H),2.33(s,3H);13C NMR(100MHz,DMSO-d6)δ144.68,132.76,129.68,127.73,72.34,70.46,70.41,70.22,70.10,69.17,68.44,61.40,21.41。



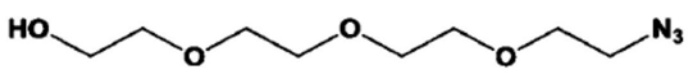
[0401] 
(17)

[0402] 化合物18:2-(2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙-1-醇

[0403] 在室温下将叠氮化钠(1.5g,23.1mmol)加入到17(1.5g,4.3mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(75mL)溶液中。将反应混合物在90℃下搅拌过夜。然后将反应物过滤,并真空除去溶剂。然后将所得黏稠液体通过快速柱色谱法纯化(乙酸乙酯:己烷6:4,体积/体积),得到纯产物(1.25g,83%):C8H17N3O4,ESI-MS[M+Na]+理论值=m/z 242.1117,[M+Na]+实测值=m/z 242.1171;1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ3.49-3.65(m,14H),3.30(t,2H),2.91(t,1H);13C NMR(100MHz,DMSO-d6)δ72.43,70.56,70.52,70.46,70.21,69.91,61.51,50.54。



(17)

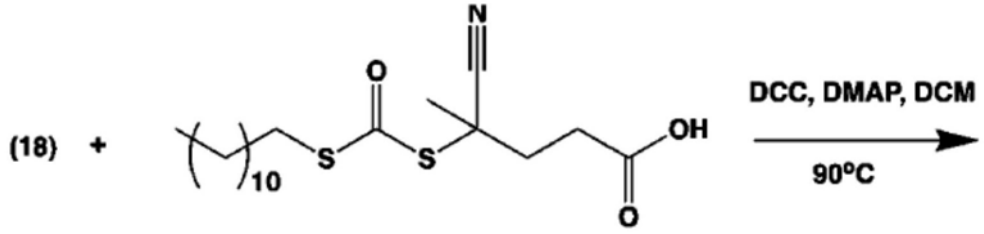
[0404] 
(18)

[0405] 化合物19:4-氰基-4(((十二烷基硫代)碳硫基)硫代)戊酸2-(2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙酯

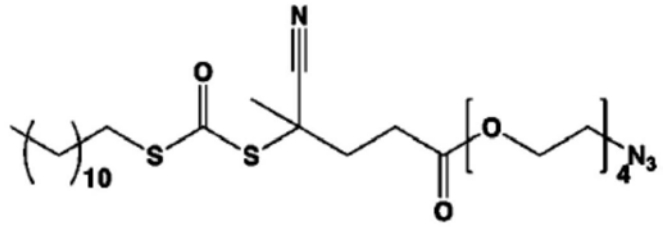
[0406] 将4-氰基-4-[(十二烷基磺胺基硫代羰基)磺胺基]戊酸(500mg,1.24mmol)、化合

物18(226mg,1.03mmol)和DCC(255mg,1.24mmol)溶解于4mL的DCM中。将该溶液置于冰浴中,搅拌30分钟。之后,逐滴加入溶解在1mL的DCM中的4-二甲基氨基吡啶(12.6mg,0.10mmol)。将溶液在0℃下搅拌2小时,然后在室温下搅拌1小时。反应完成后,将DCM真空蒸发。将粗产物通过柱色谱法纯化(DCM:乙酸乙酯97:3,体积/体积),得到300mg(88.57%)纯产物:C27H48N4O5S3,ESI-MS[M+H]+理论值=m/z 604.2865[M+H]+实测值=m/z604.2862;1H NMR(400MHz,CDCl3)δ4.26(t,2H),3.76-3.65(m,12H),3.39(t,2H),3.33(t,2H),2.66(dd,2H),2.53(m,1H),2.38(m,1H),1.88(s,3H),1.69(dt,2H),1.38(m,2H),1.26(s,16H),0.88(t,3H);13C NMR(100MHz,CDCl3)δ216.92,171.46,119.00,70.72,70.68,70.61,70.07,68.96,64.16,50.69,46.35,37.06,33.81,31.91,29.71,29.62,29.54,29.42,29.34,29.07,28.93,27.68,24.84,22.69,14.13。

[0407]



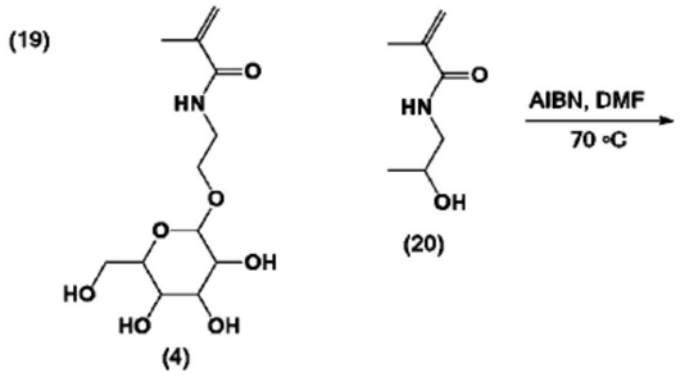
[0408]



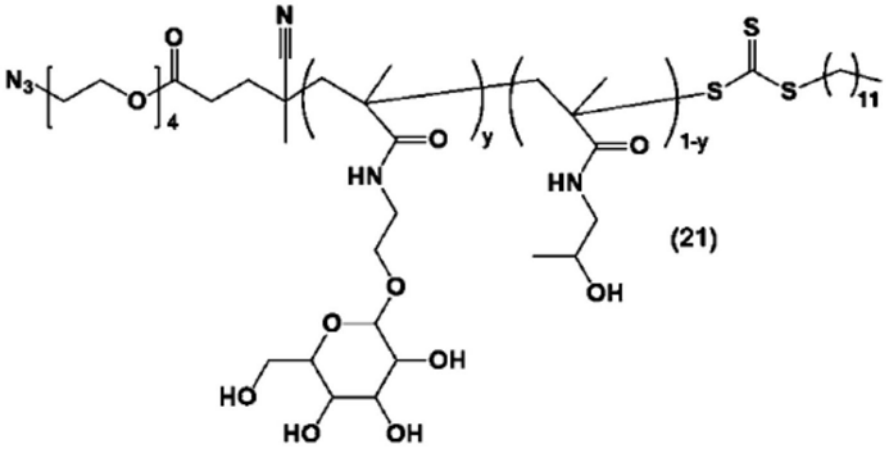
(19)

[0409] 化合物21:p(人)

[0410] 将甘露糖单体(4)(150.0mg,0.51mmol)和(20)(130.0mg,1.03mmol)溶解在600μl无水DMF中,并加入到schlenk管中。然后,将在100μl的DMF中的RAFT试剂(19)(18.5mg,0.03mmol)和在10μl的DMF中的AIBN(1mg,0.006mmol)加入到schlenk管中。通过四个冷冻-泵-解冻循环对试管进行脱气,然后将其浸入预先加热至70℃的油浴中以引发聚合反应。将反应搅拌14小时。之后,通过将聚合物的黏稠溶液转移至20mL冷丙酮中,使聚合物沉淀。将浅黄色悬浮液在冰箱中放置30分钟。然后将沉淀物离心并重新悬浮在新的丙酮中。重复处理3次。在最后步骤中,将所得的糖聚合物(150mg,47.6%)在真空烘箱中减压干燥,并通过1H NMR和GPC进行表征。生物学研究中使用的p(HPMA-TLR7)的数均分子量为15425Da,其通过尺寸排阻色谱法,使用葡聚糖标准品测定,聚合度为82.1,由1:2.25摩尔比的甘露糖:HPMAd组成,其通过1H NMR测定。

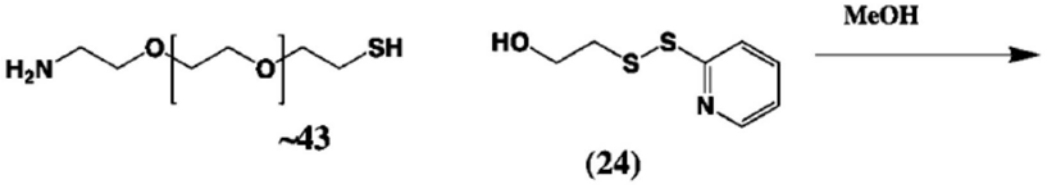


[0411]

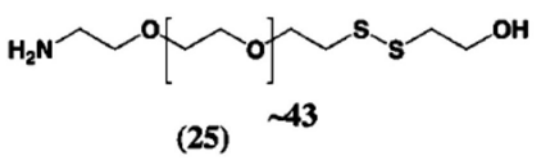


[0412] 化合物25:乙醇二磺胺基聚乙二醇胺

[0413] 将硫醇聚乙二醇胺(JenKem Technology,USA)(1.0g,0.5mmol)的DCM(5ml)溶液滴加到搅拌的2-(2-吡啶基二硫代)乙醇(24)(467.5mg,2.5mmol)的MeOH(3ml)溶液中。将该溶液在室温下搅拌10小时,然后通过旋转蒸发除去大约一半的溶剂。然后将剩余的粗产物倒入冰冷的己烷(40ml)中,并在-20℃放置4小时。将沉淀物和溶剂混合物以2000g离心3分钟。然后倒出溶剂,并在减压下从沉淀的沉淀物中除去过量的溶剂。然后将粗产物不经进一步纯化用于下一步(65%粗产率)。最终结构通过1H NMR和反相色谱进行表征。



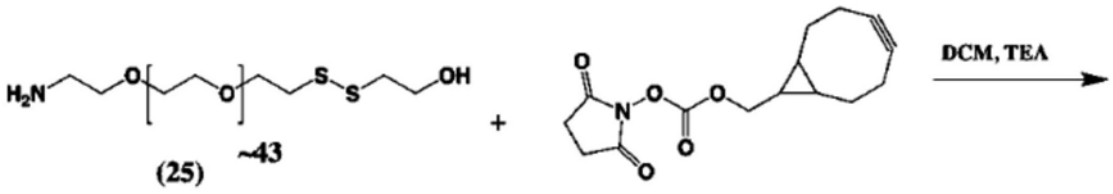
[0414]



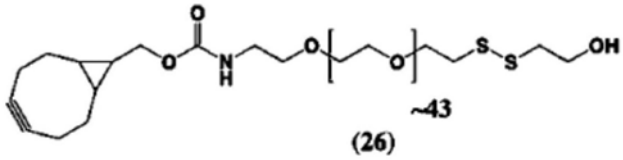
[0415] 化合物26:乙醇二磺胺基聚乙二醇(1R,8S,9s)-双环[6.1.0]壬-4-炔-9-基甲基氨基甲酸酯

[0416] 将(1R,8S,9s)-双环[6.1.0]壬-4-炔-9-基甲基N-琥珀酰亚胺碳酸酯(90mg,0.30mmol)的DCM(0.5ml)溶液逐滴添加至搅拌的冰冷的乙醇二磺胺基聚乙二醇胺25(0.5g,

0.24mmol)和三甲胺(48mg,48mmol)的DCM(5ml)溶液中。加入(1R,8S,9s)-双环[6.1.0]壬-4-炔-9-基甲基N-琥珀酰亚胺基碳酸酯后,使反应温度升至室温并再搅拌6小时。然后反应混合物倒入冰冷的己烷(40ml)中,并在-20℃放置4小时。将沉淀物和溶剂混合物以2000g离心3分钟。然后倒出溶剂,并在减压下从粒状沉淀物中除去过量的溶剂。然后将粗产物不经进一步纯化用于下一步(75%粗产率)。最终结构通过1H NMR和反相色谱进行表征。

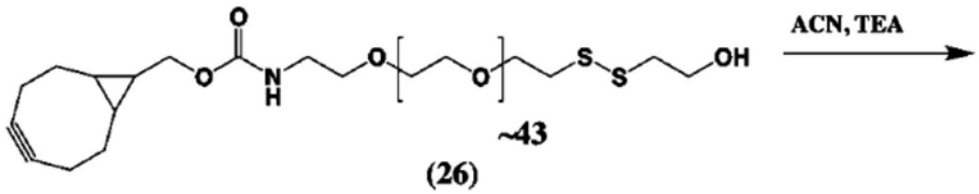


[0417]

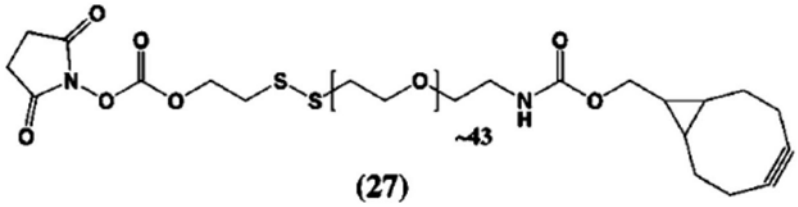


[0418] 化合物27:N-琥珀酰亚胺氨基甲酸酯乙醇二磺胺基聚乙二醇(1R,8S,9s)-双环[6.1.0]壬-4-炔-9-基甲基氨基甲酸酯(自降解连接基)

[0419] 将乙醇二磺胺基聚乙二醇(1R,8S,9s)-双环[6.1.0]壬-4-炔-9-基甲基氨基甲酸酯(300mg,0.13mmol)的无水乙腈(ACN)(1.5ml)溶液滴加到搅拌的N,N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯26(0.5g,0.24mmol)和三甲胺(48mg,.48mmol)的无水ACN(5ml)溶液中。将反应混合物搅拌过夜,然后倒入冰冷的己烷(40ml)中,并在-20℃放置4小时。将沉淀物和溶剂混合物以2000g离心3分钟。然后倒出溶剂,并在减压下从沉淀的沉淀物中除去过量的溶剂。通过硅胶薄层的DCM:MeOH(85:15)纯化(产率:43%,129mg)使粗产物通过硅胶快速色谱纯化。最终结构通过1H NMR和反相色谱进行表征。



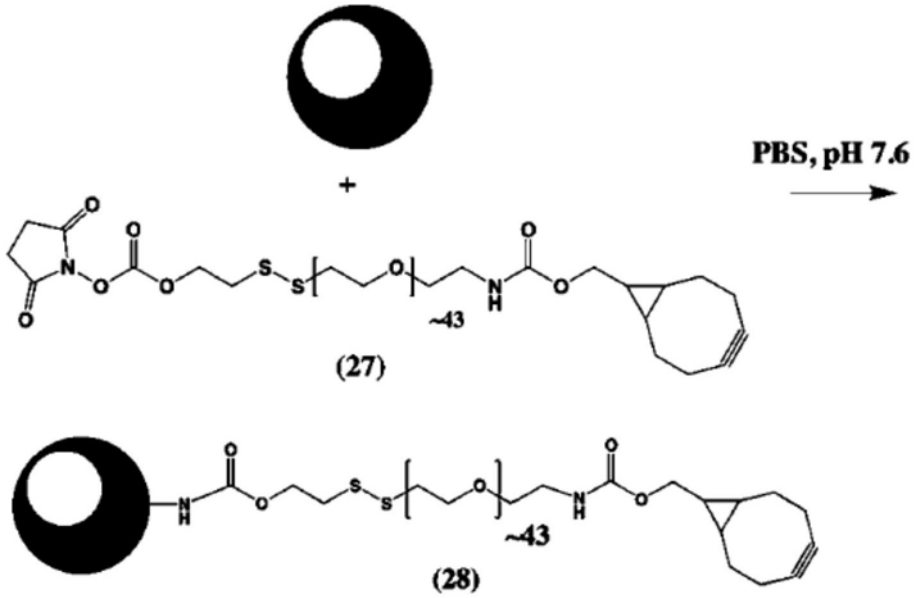
[0420]



[0421] 化合物28:用于OVA-自降解连接基缀合物、天冬酰胺酶-自降解连接基缀合物的通用程序

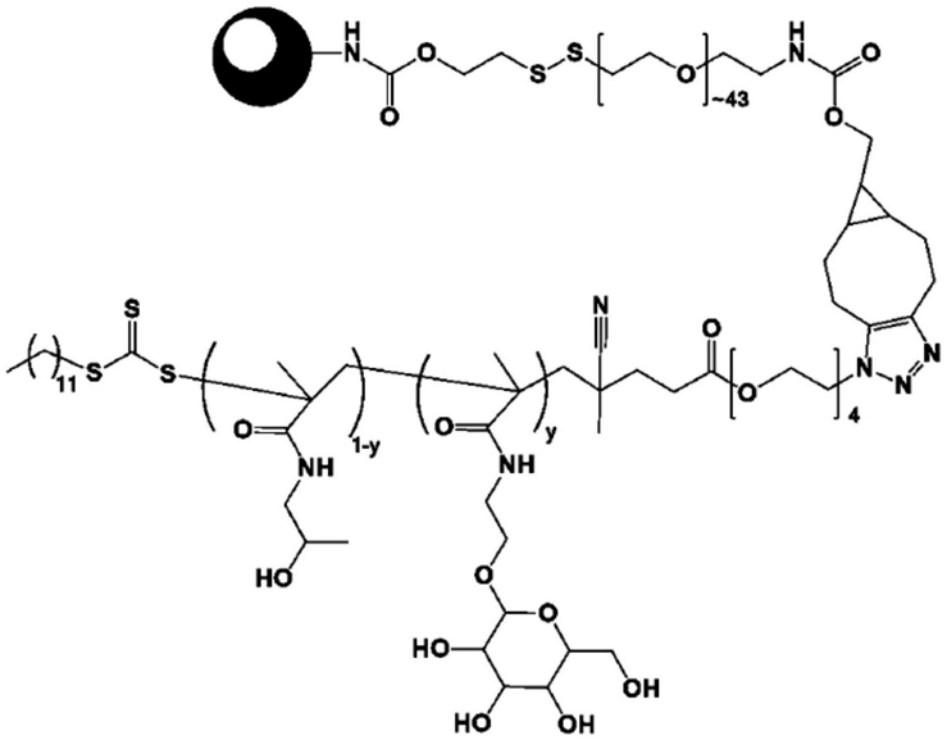
[0422] 将EndoGrade®卵清蛋白(OVA)(Hyglos)(10mg,222.2nmol)、重组天冬酰胺酶(7.2mg,222.2nmol)和自降解连接基(27)(5mg)添加到无内毒素的试管中。将pH 7.7的磷酸盐缓冲液(200μL)添加到试管中,并将试管在室温下搅拌1小时。然后将反应混合物过滤(0.22μM),并通过具有30kDa截止限的Thebamo脱盐柱(Thermo Fisher)纯化缀合物。通过凝

胶电泳和高压尺寸排阻色谱法进行验证化学缀合。

[0423] 

[0424] 化合物29：

[0425] 将如上所述制备的化合物28在PBS中的溶液添加至无内毒素的试管中，并添加p(人)(21)(30mg)，并将反应在室温下搅拌30分钟。然后将反应混合物过滤(0.22μM)，并通过尺寸排阻色谱法纯化最终产物。通过凝胶电泳和高压尺寸排阻色谱法进行验证化学缀合。

[0426] 

[0427] 实施例2

[0428] OTI/OTII处理耐受性模型

[0429] 过继转移7.0×10^5个OTI和OTII T细胞一天和7天后将BLK6小鼠用盐水或10μg呈游离OVA或与p(人)缀合的OVA形式的OVA(OVA-p(人))(作为免疫原性抗原的非限制性实例)进行处理。在最初的OTI和OTII T细胞转移后14天，通过皮内注射LPS和OVA处理这些小鼠，

然后在第19天评估引流淋巴结(dLN)的免疫反应,并与用盐水处理,但没有进行LPS和OVA处理(未处理)的小鼠进行比较。

[0430] 如图1至图2所示,在CD4+T细胞区室中诱导了明显的耐受性。如图1所示,就总细胞频率而言,两种OVA-p(人)的施用方案在处理后均导致了相当低的OTII细胞水平,统计学上低于通过OVA处理的水平(*表示p<0.05,**表示p<0.01)。如图1所示,当通过流式细胞仪分析剩下的细胞中是否存在转录因子FoxP3和受体CD25时,与单独使用OVA处理相比,FoxP3+CD25+细胞(T调节细胞的标志物)的数量在统计学上显著增加。此外,与LPS和OVA处理的其他组相比,OVA-p(人)处理的动物的脾脏中T滤泡辅助细胞(Tfh)的百分比更低。如图2所示,通过流式细胞术分析剩余细胞的暴露于OVA抗原后的IFN-γ的表达时,在接受OVA-p(人)的组中表达该炎性细胞因子的CD4+T细胞的频率降低。

[0431] 如图1所示,在CD8+T细胞区室中也诱导了明显的耐受性。如图1所示,就总细胞频率而言,OVA-p(人)导致了相当低的OTI细胞水平,统计学上低于通过OVA处理的水平(*表示p<0.05,**表示p<0.01)。如图2所示,通过流式细胞术分析剩余细胞的暴露于SIINFEKLE抗原后的IFN-γ的表达时,在接受OVA-p(人)的组中表达该炎性细胞因子的CD8+T细胞的频率降低。

[0432] 实施例3

[0433] 静脉注射天冬酰胺酶的耐受性诱导

[0434] 向每组五只BALB/c小鼠每周一次分别注射2.5μg配制为游离天冬酰胺酶(ASNase)或与p(人)缀合的天冬酰胺酶(ASNase-p(人))(作为免疫原性抗原的非限制性实例),持续3周,然后在第4周改用15μg的ASNase每周一次静脉注射,持续8周。在最初的3周内,通过静脉注射或皮下注射施用ASNase-p(人)。从小鼠中获取血清,并每周监测αASNase的存在。

[0435] 在实验期间,在第4周静脉注射ASNase后,用盐水处理并皮下施用ASNase-p(人)的动物的血清αASNase IgG迅速增加(图3),经静脉施用ASNase-p(人)处理的动物的血清αASNase IgG不会增加。此外,在处理38天后,通过静脉内输注用ASNase-p(人)处理的动物经历了明显更低的αASNase IgG亚类滴度(图3)。

[0436] 在第22周时(耐受3周,ASNase治疗8周以及最后一次Asnase施用后11周),处死通过静脉输注生理盐水和ASNase-p(人)处理的动物,收集这些动物中的脾脏、肝脏和骨髓并加工成单细胞悬浮液。用缺乏活性的重组ASNase在体外刺激这些器官的细胞3天。三天后,通过流式细胞仪分析细胞中是否存在产生αASNase的细胞(浆细胞)和产生IL-10的B调节细胞。结果表明,与用ASNase-p(人)处理的动物相比,用ASNase-p(人)处理的动物的骨髓具有更少的αASNase浆细胞(图4)。相较而言,用ASNase-p(人)处理的动物的脾脏中产生IL-10的B调节细胞的百分比更高。

[0437] 实施例4

[0438] 对抗天冬酰胺酶(anti-ASNase)体液免疫反应的影响

[0439] 为了评估p(人)蛋白缀合物预防抗天冬酰胺酶(anti-ASNase)体液免疫反应,从而避免由于快速的抗体介导的从血清中清除生物治疗剂而导致的功效丧失的能力,在第21天、第14天和第7天,通过静脉输注用盐水或2.5μg与p(人)缀合的ASNase(p(人)-ASNase)处理小鼠(n=每组5只动物)。7天后,然后每周一次静脉输注15μg的野生型ASNase处理小鼠4周。然后在第49天用15μg的野生型ASNase处理小鼠。在第70天,将在第21天/第14天/第7天、

第0天、第14天、第21天和49天用盐水处理过的小鼠用15μg的野生型ASNase处理，以评估ASNase在天然的小鼠中的功效(图6)。在第70天，还对已经接受了盐水或p(人)-ASNase然后用野生型ASNase的处理的小鼠施用了15μg的野生型ASNase。评估第71天、第73天和第76天的每只动物的血清天冬酰胺浓度。

[0440] 结果显示，在用ASNase治疗后的一天，每组动物的血清天冬酰胺浓度相似。但是，在第7天施用天冬酰胺后三天，与仅在第0天、第7天、第14天、第21天和第49天接受盐水然后再施用野生型ASNase的动物相比，仅接受盐水或p(人)-ASNase处理的动物的血清天冬酰胺浓度明显降低(图7A)。此外，用p(人)-ASNase处理的动物在第76天的天冬酰胺血清浓度明显低于其他组。当针对研究中的每只动物绘制血清天冬酰胺浓度相对于抗ASNase滴度的图时，血清天冬酰胺浓度与抗ASNase滴度之间变得明显具有强相关性(r＝0.8)(图7B)。这些结果证明，p(人)-ASNase抑制与抗ASNase免疫反应相关的功效丧失。

[0441] **********

[0442] 根据本公开的教导，本文所公开和要求保护的所有方法和组合物可以不需要不合适的实验即制成和实现。尽管本发明的组合物和方法已经按照优选实施方案进行了描述，但是对于本领域技术人员明显的是，可以对所述方法和装置以及在本文所描述方法的步骤或步骤的顺序中实施变化，而不脱离本发明的概念、精神和范围。更具体地，明显地，化学和生理两方面都相关的特定试剂可以替代本文所描述的试剂，同时会实现相同或相似的结果。所有对本领域技术人员明显的这类相似的替代和改变都被视为在如由所附权利要求限定的本发明的精神、范围和概念内。

序列表

<110> 芝加哥大学
阿诺基昂股份公司
<120> 影响免疫耐受的组合物和方法
<130> ARCD.P0659WO
<150> 62/669044
<151> 2018-05-09
<160> 62
<170> SIPOSequenceListing 1.0
<210> 1
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 1

```
Met Ala Leu Trp Met Arg Leu Leu Pro Leu Leu Ala Leu Leu Ala Leu
1               5                  10                  15
Trp Gly Pro Asp Pro Ala Ala Ala Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly
            20                  25                  30
Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe
        35                  40                  45
Phe Tyr Thr Pro Lys Thr Arg Arg Glu Ala Glu Asp Leu Gln Val Gly
    50                  55                  60
Gln Val Glu Leu Gly Gly Gly Pro Gly Ala Gly Ser Leu Gln Pro Leu
65                  70                  75                  80
Ala Leu Glu Gly Ser Leu Gln Lys Arg Gly Ile Val Glu Gln Cys Cys
                85                  90                  95
Thr Ser Ile Cys Ser Leu Tyr Gln Leu Glu Asn Tyr Cys Asn
            100                 105                 110
```

<210> 2
<211> 585
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 2

```
Met Ala Ser Pro Gly Ser Gly Phe Trp Ser Phe Gly Ser Glu Asp Gly
1               5                  10                  15
Ser Gly Asp Ser Glu Asn Pro Gly Thr Ala Arg Ala Trp Cys Gln Val
            20                  25                  30
Ala Gln Lys Phe Thr Gly Gly Ile Gly Asn Lys Leu Cys Ala Leu Leu
```

35 40 45

Tyr Gly Asp Ala Glu Lys Pro Ala Glu Ser Gly Gly Ser Gln Pro Pro
50 55 60

Arg Ala Ala Ala Arg Lys Ala Ala Cys Ala Cys Asp Gln Lys Pro Cys
65 70 75 80

Ser Cys Ser Lys Val Asp Val Asn Tyr Ala Phe Leu His Ala Thr Asp
85 90 95

Leu Leu Pro Ala Cys Asp Gly Glu Arg Pro Thr Leu Ala Phe Leu Gln
100 105 110

Asp Val Met Asn Ile Leu Leu Gln Tyr Val Val Lys Ser Phe Asp Arg
115 120 125

Ser Thr Lys Val Ile Asp Phe His Tyr Pro Asn Glu Leu Leu Gln Glu
130 135 140

Tyr Asn Trp Glu Leu Ala Asp Gln Pro Gln Asn Leu Glu Glu Ile Leu
145 150 155 160

Met His Cys Gln Thr Thr Leu Lys Tyr Ala Ile Lys Thr Gly His Pro
165 170 175

Arg Tyr Phe Asn Gln Leu Ser Thr Gly Leu Asp Met Val Gly Leu Ala
180 185 190

Ala Asp Trp Leu Thr Ser Thr Ala Asn Thr Asn Met Phe Thr Tyr Glu
195 200 205

Ile Ala Pro Val Phe Val Leu Leu Glu Tyr Val Thr Leu Lys Lys Met
210 215 220

Arg Glu Ile Ile Gly Trp Pro Gly Gly Ser Gly Asp Gly Ile Phe Ser
225 230 235 240

Pro Gly Gly Ala Ile Ser Asn Met Tyr Ala Met Met Ile Ala Arg Phe
245 250 255

Lys Met Phe Pro Glu Val Lys Glu Lys Gly Met Ala Ala Leu Pro Arg
260 265 270

Leu Ile Ala Phe Thr Ser Glu His Ser His Phe Ser Leu Lys Lys Gly
275 280 285

Ala Ala Ala Leu Gly Ile Gly Thr Asp Ser Val Ile Leu Ile Lys Cys
290 295 300

Asp Glu Arg Gly Lys Met Ile Pro Ser Asp Leu Glu Arg Arg Ile Leu
305 310 315 320

Glu Ala Lys Gln Lys Gly Phe Val Pro Phe Leu Val Ser Ala Thr Ala
325 330 335

Gly Thr Thr Val Tyr Gly Ala Phe Asp Pro Leu Leu Ala Val Ala Asp
340 345 350

Ile Cys Lys Lys Tyr Lys Ile Trp Met His Val Asp Ala Ala Trp Gly
355 360 365
Gly Gly Leu Leu Met Ser Arg Lys His Lys Trp Lys Leu Ser Gly Val
370 375 380
Glu Arg Ala Asn Ser Val Thr Trp Asn Pro His Lys Met Met Gly Val
385 390 395 400
Pro Leu Gln Cys Ser Ala Leu Leu Val Arg Glu Glu Gly Leu Met Gln
405 410 415
Asn Cys Asn Gln Met His Ala Ser Tyr Leu Phe Gln Gln Asp Lys His
420 425 430
Tyr Asp Leu Ser Tyr Asp Thr Gly Asp Lys Ala Leu Gln Cys Gly Arg
435 440 445
His Val Asp Val Phe Lys Leu Trp Leu Met Trp Arg Ala Lys Gly Thr
450 455 460
Thr Gly Phe Glu Ala His Val Asp Lys Cys Leu Glu Leu Ala Glu Tyr
465 470 475 480
Leu Tyr Asn Ile Ile Lys Asn Arg Glu Gly Tyr Glu Met Val Phe Asp
485 490 495
Gly Lys Pro Gln His Thr Asn Val Cys Phe Trp Tyr Ile Pro Pro Ser
500 505 510
Leu Arg Thr Leu Glu Asp Asn Glu Glu Arg Met Ser Arg Leu Ser Lys
515 520 525
Val Ala Pro Val Ile Lys Ala Arg Met Met Glu Tyr Gly Thr Thr Met
530 535 540
Val Ser Tyr Gln Pro Leu Gly Asp Lys Val Asn Phe Phe Arg Met Val
545 550 555 560
Ile Ser Asn Pro Ala Ala Thr His Gln Asp Ile Asp Phe Leu Ile Glu
565 570 575
Glu Ile Glu Arg Leu Gly Gln Asp Leu
580 585

<210> 3
<211> 355
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 3

Met Asp Phe Leu His Arg Asn Gly Val Leu Ile Ile Gln His Leu Gln
1 5 10 15
Lys Asp Tyr Arg Ala Tyr Tyr Thr Phe Leu Asn Phe Met Ser Asn Val
20 25 30

Gly Asp Pro Arg Asn Ile Phe Phe Ile Tyr Phe Pro Leu Cys Phe Gln
35 40 45
Phe Asn Gln Thr Val Gly Thr Lys Met Ile Trp Val Ala Val Ile Gly
50 55 60
Asp Trp Leu Asn Leu Ile Phe Lys Trp Ile Leu Phe Gly His Arg Pro
65 70 75 80
Tyr Trp Trp Val Gln Glu Thr Gln Ile Tyr Pro Asn His Ser Ser Pro
85 90 95
Cys Leu Glu Gln Phe Pro Thr Thr Cys Glu Thr Gly Pro Gly Ser Pro
100 105 110
Ser Gly His Ala Met Gly Ala Ser Cys Val Trp Tyr Val Met Val Thr
115 120 125
Ala Ala Leu Ser His Thr Val Cys Gly Met Asp Lys Phe Ser Ile Thr
130 135 140
Leu His Arg Leu Thr Trp Ser Phe Leu Trp Ser Val Phe Trp Leu Ile
145 150 155 160
Gln Ile Ser Val Cys Ile Ser Arg Val Phe Ile Ala Thr His Phe Pro
165 170 175
His Gln Val Ile Leu Gly Val Ile Gly Gly Met Leu Val Ala Glu Ala
180 185 190
Phe Glu His Thr Pro Gly Ile Gln Thr Ala Ser Leu Gly Thr Tyr Leu
195 200 205
Lys Thr Asn Leu Phe Leu Phe Leu Phe Ala Val Gly Phe Tyr Leu Leu
210 215 220
Leu Arg Val Leu Asn Ile Asp Leu Leu Trp Ser Val Pro Ile Ala Lys
225 230 235 240
Lys Trp Cys Ala Asn Pro Asp Trp Ile His Ile Asp Thr Thr Pro Phe
245 250 255
Ala Gly Leu Val Arg Asn Leu Gly Val Leu Phe Gly Leu Gly Phe Ala
260 265 270
Ile Asn Ser Glu Met Phe Leu Leu Ser Cys Arg Gly Gly Asn Asn Tyr
275 280 285
Thr Leu Ser Phe Arg Leu Leu Cys Ala Leu Thr Ser Leu Thr Ile Leu
290 295 300
Gln Leu Tyr His Phe Leu Gln Ile Pro Thr His Glu Glu His Leu Phe
305 310 315 320
Tyr Val Leu Ser Phe Cys Lys Ser Ala Ser Ile Pro Leu Thr Val Val
325 330 335
Ala Phe Ile Pro Tyr Ser Val His Met Leu Met Lys Gln Ser Gly Lys

340 345 350

Lys Ser Gln
355

<210> 4
<211> 86
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 4

Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr
1 5 10 15
Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Pro Lys Thr Arg Arg
20 25 30
Glu Ala Glu Asp Leu Gln Val Gly Gln Val Glu Leu Gly Gly Gly Pro
35 40 45
Gly Ala Gly Ser Leu Gln Pro Leu Ala Leu Glu Gly Ser Leu Gln Lys
50 55 60
Arg Gly Ile Val Glu Gln Cys Cys Thr Ser Ile Cys Ser Leu Tyr Gln
65 70 75 80
Leu Glu Asn Tyr Cys Asn
85

<210> 5
<211> 70
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 5

Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr
1 5 10 15
Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Pro Lys Thr Arg Arg
20 25 30
Glu Ala Glu Asp Leu Gln Val Gly Gln Val Glu Leu Gly Gly Gly Pro
35 40 45
Gly Ala Gly Ser Leu Gln Pro Leu Ala Leu Glu Gly Ser Leu Gln Lys
50 55 60
Arg Gly Ile Val Glu Gln
65 70

<210> 6
<211> 62
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 6

Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe
1 5 10 15
Phe Tyr Thr Pro Lys Thr Arg Arg Glu Ala Glu Asp Leu Gln Val Gly
20 25 30
Gln Val Glu Leu Gly Gly Gly Pro Gly Ala Gly Ser Leu Gln Pro Leu
35 40 45
Ala Leu Glu Gly Ser Leu Gln Lys Arg Gly Ile Val Glu Gln
50 55 60

<210> 7

<211> 30

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 7

Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe
1 5 10 15
Phe Tyr Thr Pro Lys Thr Arg Arg Glu Ala Glu Asp Leu Gln
20 25 30

<210> 8

<211> 38

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 8

Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr
1 5 10 15
Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Pro Lys Thr Arg Arg
20 25 30
Glu Ala Glu Asp Leu Gln
35

<210> 9

<211> 15

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 9

Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly
1 5 10 15

<210> 10

<211> 27

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 10
Gly Gly Gly Pro Gly Ala Gly Ser Leu Gln Pro Leu Ala Leu Glu Gly
1 5 10 15
Ser Leu Gln Lys Arg Gly Ile Val Glu Gln Cys
20 25
<210> 11
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 11
Leu Ala Leu Glu Gly Ser Leu Gln Lys Arg Gly
1 5 10
<210> 12
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 12
Gly Ser Leu Gln Pro Leu Ala Leu Glu Gly Ser Leu Gln Lys Arg Gly
1 5 10 15
Ile Val
<210> 13
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 13
Gly Gly Gly Pro Gly Ala Gly Ser Leu Gln Pro Leu Ala Leu Glu Gly
1 5 10 15
Ser Leu Gln Lys
20
<210> 14
<211> 28
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 14
Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe
1 5 10 15
Phe Tyr Thr Pro Lys Thr Arg Arg Glu Ala Glu Asp
20 25

<210> 15
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 15
Gln Pro Leu Ala Leu Glu Gly Ser Leu Gln Lys Arg Gly Ile Val Glu
1 5 10 15
Gln
<210> 16
<211> 65
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 16
Ala Tyr Gln Ala Glu Pro Asn Thr Cys Ala Thr Ala Gln Gly Glu Gly
1 5 10 15
Asn Ile Lys Lys Asn Arg His Pro Asp Phe Leu Pro Tyr Asp His Ala
20 25 30
Arg Ile Lys Leu Lys Val Glu Ser Ser Pro Ser Arg Ser Asp Tyr Ile
35 40 45
Asn Ala Ser Pro Ile Ile Glu His Asp Pro Arg Met Pro Ala Tyr Ile
50 55 60
Ala
65
<210> 17
<211> 35
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 17
Gly Pro Leu Ser His Thr Ile Ala Asp Phe Trp Gln Met Val Trp Glu
1 5 10 15
Ser Gly Cys Thr Val Ile Val Met Leu Thr Pro Leu Val Glu Asp Gly
20 25 30
Val Lys Gln
35
<210> 18
<211> 56
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 18

Gly Ala Ser Leu Tyr His Val Tyr Glu Val Asn Leu Val Ser Glu His
1 5 10 15
Ile Trp Cys Glu Asp Phe Leu Val Arg Ser Phe Tyr Leu Lys Asn Val
20 25 30
Gln Thr Gln Glu Thr Arg Thr Leu Thr Gln Phe His Phe Leu Ser Trp
35 40 45
Pro Ala Glu Gly Thr Pro Ala Ser
50 55

<210> 19
<211> 39
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 19

Glu His Val Arg Asp Gln Arg Pro Gly Leu Val Arg Ser Lys Asp Gln
1 5 10 15
Phe Glu Phe Ala Leu Thr Ala Val Ala Glu Glu Val Asn Ala Ile Leu
20 25 30
Lys Ala Leu Pro Gln Cys Gly
35

<210> 20
<211> 304
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 20

Met Gly Asn His Ala Gly Lys Arg Glu Leu Asn Ala Glu Lys Ala Ser
1 5 10 15
Thr Asn Ser Glu Thr Asn Arg Gly Glu Ser Glu Lys Lys Arg Asn Leu
20 25 30
Gly Glu Leu Ser Arg Thr Thr Ser Glu Asp Asn Glu Val Phe Gly Glu
35 40 45
Ala Asp Ala Asn Gln Asn Asn Gly Thr Ser Ser Gln Asp Thr Ala Val
50 55 60
Thr Asp Ser Lys Arg Thr Ala Asp Pro Lys Asn Ala Trp Gln Asp Ala
65 70 75 80
His Pro Ala Asp Pro Gly Ser Arg Pro His Leu Ile Arg Leu Phe Ser
85 90 95
Arg Asp Ala Pro Gly Arg Glu Asp Asn Thr Phe Lys Asp Arg Pro Ser
100 105 110
Glu Ser Asp Glu Leu Gln Thr Ile Gln Glu Asp Ser Ala Ala Thr Ser

115 120 125

Glu Ser Leu Asp Val Met Ala Ser Gln Lys Arg Pro Ser Gln Arg His
130 135 140

Gly Ser Lys Tyr Leu Ala Thr Ala Ser Thr Met Asp His Ala Arg His
145 150 155 160

Gly Phe Leu Pro Arg His Arg Asp Thr Gly Ile Leu Asp Ser Ile Gly
165 170 175

Arg Phe Phe Gly Gly Asp Arg Gly Ala Pro Lys Arg Gly Ser Gly Lys
180 185 190

Asp Ser His His Pro Ala Arg Thr Ala His Tyr Gly Ser Leu Pro Gln
195 200 205

Lys Ser His Gly Arg Thr Gln Asp Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe
210 215 220

Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg Thr Pro Pro Pro Ser Gln Gly Lys Gly
225 230 235 240

Arg Gly Leu Ser Leu Ser Arg Phe Ser Trp Gly Ala Glu Gly Gln Arg
245 250 255

Pro Gly Phe Gly Tyr Gly Gly Arg Ala Ser Asp Tyr Lys Ser Ala His
260 265 270

Lys Gly Phe Lys Gly Val Asp Ala Gln Gly Thr Leu Ser Lys Ile Phe
275 280 285

Lys Leu Gly Gly Arg Asp Ser Arg Ser Gly Ser Pro Met Ala Arg Arg
290 295 300

<210> 21

<211> 247

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 21

Met Ala Ser Leu Ser Arg Pro Ser Leu Pro Ser Cys Leu Cys Ser Phe
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gln Val Ser Ser Ser Tyr Ala Gly Gln Phe
20 25 30

Arg Val Ile Gly Pro Arg His Pro Ile Arg Ala Leu Val Gly Asp Glu
35 40 45

Val Glu Leu Pro Cys Arg Ile Ser Pro Gly Lys Asn Ala Thr Gly Met
50 55 60

Glu Val Gly Trp Tyr Arg Pro Pro Phe Ser Arg Val Val His Leu Tyr
65 70 75 80

Arg Asn Gly Lys Asp Gln Asp Gly Asp Gln Ala Pro Glu Tyr Arg Gly

85 90 95
Arg Thr Glu Leu Leu Lys Asp Ala Ile Gly Glu Gly Lys Val Thr Leu
100 105 110
Arg Ile Arg Asn Val Arg Phe Ser Asp Glu Gly Gly Phe Thr Cys Phe
115 120 125
Phe Arg Asp His Ser Tyr Gln Glu Glu Ala Ala Met Glu Leu Lys Val
130 135 140
Glu Asp Pro Phe Tyr Trp Val Ser Pro Gly Val Leu Val Leu Leu Ala
145 150 155 160
Val Leu Pro Val Leu Leu Leu Gln Ile Thr Val Gly Leu Ile Phe Leu
165 170 175
Cys Leu Gln Tyr Arg Leu Arg Gly Lys Leu Arg Ala Glu Ile Glu Asn
180 185 190
Leu His Arg Thr Phe Asp Pro His Phe Leu Arg Val Pro Cys Trp Lys
195 200 205
Ile Thr Leu Phe Val Ile Val Pro Val Leu Gly Pro Leu Val Ala Leu
210 215 220
Ile Ile Cys Tyr Asn Trp Leu His Arg Arg Leu Ala Gly Gln Phe Leu
225 230 235 240
Glu Glu Leu Arg Asn Pro Phe
245

<210> 22
<211> 277
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 22
Met Gly Leu Leu Glu Cys Cys Ala Arg Cys Leu Val Gly Ala Pro Phe
1 5 10 15
Ala Ser Leu Val Ala Thr Gly Leu Cys Phe Phe Gly Val Ala Leu Phe
20 25 30
Cys Gly Cys Gly His Glu Ala Leu Thr Gly Thr Glu Lys Leu Ile Glu
35 40 45
Thr Tyr Phe Ser Lys Asn Tyr Gln Asp Tyr Glu Tyr Leu Ile Asn Val
50 55 60
Ile His Ala Phe Gln Tyr Val Ile Tyr Gly Thr Ala Ser Phe Phe Phe
65 70 75 80
Leu Tyr Gly Ala Leu Leu Leu Ala Glu Gly Phe Tyr Thr Thr Gly Ala
85 90 95
Val Arg Gln Ile Phe Gly Asp Tyr Lys Thr Thr Ile Cys Gly Lys Gly

100 105 110

Leu Ser Ala Thr Val Thr Gly Gly Gln Lys Gly Arg Gly Ser Arg Gly

115 120 125

Gln His Gln Ala His Ser Leu Glu Arg Val Cys His Cys Leu Gly Lys

130 135 140

Trp Leu Gly His Pro Asp Lys Phe Val Gly Ile Thr Tyr Ala Leu Thr

145 150 155 160

Val Val Trp Leu Leu Val Phe Ala Cys Ser Ala Val Pro Val Tyr Ile

165 170 175

Tyr Phe Asn Thr Trp Thr Thr Cys Gln Ser Ile Ala Phe Pro Ser Lys

180 185 190

Thr Ser Ala Ser Ile Gly Ser Leu Cys Ala Asp Ala Arg Met Tyr Gly

195 200 205

Val Leu Pro Trp Asn Ala Phe Pro Gly Lys Val Cys Gly Ser Asn Leu

210 215 220

Leu Ser Ile Cys Lys Thr Ala Glu Phe Gln Met Thr Phe His Leu Phe

225 230 235 240

Ile Ala Ala Phe Val Gly Ala Ala Ala Thr Leu Val Ser Leu Leu Thr

245 250 255

Phe Met Ile Ala Ala Thr Tyr Asn Phe Ala Val Leu Lys Leu Met Gly

260 265 270

Arg Gly Thr Lys Phe

275

<210> 23

<211> 20

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 23

Lys Tyr Leu Ala Thr Ala Ser Thr Met Asp His Ala Arg His Gly Phe

1 5 10 15

Leu Pro Arg His

20

<210> 24

<211> 16

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 24

Glu Asn Pro Trp His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg Thr Pro

1 5 10 15

<210> 25
<211> 19
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 25
Leu Ser Arg Phe Ser Trp Gly Ala Glu Gly Gln Arg Pro Gly Phe Gly
1 5 10 15
Tyr Gly Gly
<210> 26
<211> 25
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 26
Ala Gln Gly Thr Leu Ser Lys Ile Phe Lys Leu Gly Gly Arg Asp Ser
1 5 10 15
Arg Ser Gly Ser Pro Met Ala Arg Arg
20 25
<210> 27
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 27
Gly Gln Phe Arg Val Ile Gly Pro Arg His Pro Ile Arg Ala Leu Val
1 5 10 15
Gly Asp Glu Val
20
<210> 28
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 28
Met Glu Val Gly Trp Tyr Arg Pro Pro Phe Ser Arg Trp His Leu Tyr
1 5 10 15
Arg Asn Gly Lys
20
<210> 29
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 29
His Cys Leu Gly Lys Trp Leu Gly His Pro Asp Lys Phe Val Gly Ile
1 5 10 15
<210> 30
<211> 31
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 30
Lys Asn Ala Thr Gly Met Glu Val Gly Trp Tyr Arg Ser Pro Phe Ser
1 5 10 15
Arg Val Val His Leu Tyr Arg Asn Gly Lys Asp Gln Asp Ala Glu
20 25 30
<210> 31
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 31
Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg Thr
1 5 10 15
Pro
<210> 32
<211> 21
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 32
Met Glu Val Gly Trp Tyr Arg Pro Pro Phe Ser Arg Val Val His Leu
1 5 10 15
Tyr Arg Asn Gly Lys
20
<210> 33
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 33
Asp Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg
1 5 10 15
Thr
<210> 34
<211> 18

<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 34
Asp Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg
1 5 10 15
Thr Pro
<210> 35
<211> 25
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 35
Asp Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg
1 5 10 15
Thr Pro Pro Pro Ser Gln Gly Lys Gly
20 25
<210> 36
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 36
Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg Thr Pro Pro Pro Ser
1 5 10 15
Gln Gly Lys Gly
20
<210> 37
<211> 25
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 37
Ala Ser Asp Tyr Lys Ser Ala His Lys Gly Leu Lys Gly Val Asp Ala
1 5 10 15
Gln Gly Thr Leu Ser Lys Ile Phe Lys
20 25
<210> 38
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 38
Gly Thr Glu Lys Leu Ile Glu Thr Tyr Phe Ser Lys Asn Tyr Gln Asp

1 5 10 15
Tyr Glu
<210> 39
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 39
Gly Phe Tyr Thr Thr Gly Ala Val Arg Gln Ile Phe Gly Asp Tyr Lys
1 5 10 15
Thr Thr
<210> 40
<211> 22
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 40
Ala Val Arg Gln Ile Phe Gly Asp Tyr Lys Thr Thr Ile Cys Gly Lys
1 5 10 15
Gly Leu Ser Ala Thr Val
20
<210> 41
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 41
Asn Thr Trp Thr Thr Cys Gln Ser Ile Ala Phe Pro Ser Lys Thr Ser
1 5 10 15
Ala Ser Ile Gly
20
<210> 42
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 42
Ser Lys Thr Ser Ala Ser Ile Gly Ser Leu Cys Ala Asp Ala Arg Met
1 5 10 15
Tyr Gly Val Leu
20
<210> 43
<211> 20

<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 43
Pro Ile Arg Ala Leu Val Gly Asp Glu Val Glu Leu Pro Cys Arg Ile
1 5 10 15
Ser Pro Gly Lys
20
<210> 44
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 44
Glu Leu Pro Cys Arg Ile Ser Pro Gly Lys Asn Ala Thr Gly Met Glu
1 5 10 15
Val Gly Trp Tyr
20
<210> 45
<211> 23
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 45
Glu Tyr Arg Gly Arg Thr Glu Leu Leu Lys Asp Ala Ile Gly Glu Gly
1 5 10 15
Lys Val Thr Leu Arg Ile Arg
20
<210> 46
<211> 62
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 46
Gly Gln Phe Arg Val Ile Gly Pro Arg His Pro Ile Arg Ala Leu Val
1 5 10 15
Gly Asp Glu Val Glu Leu Pro Cys Arg Ile Ser Pro Gly Lys Asn Ala
20 25 30
Thr Gly Met Glu Val Gly Trp Tyr Arg Pro Pro Phe Ser Arg Val Val
35 40 45
His Leu Tyr Arg Asn Gly Lys Asp Gln Asp Gly Asp Gln Ala
50 55 60
<210> 47

<211> 63
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 47
Ser His Gly Arg Thr Gln Asp Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys
1 5 10 15
Asn Ile Val Thr Pro Arg Thr Pro Pro Pro Ser Gln Gly Lys Gly Arg
20 25 30
Gly Leu Ser Leu Ser Arg Phe Ser Trp Gly Ala Glu Gly Gln Arg Pro
35 40 45
Gly Phe Gly Tyr Gly Gly Arg Ala Ser Asp Tyr Lys Ser Cys Gly
50 55 60
<210> 48
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 48
Met Pro Arg Glu Asp Ala His Phe Ile Tyr Gly Tyr Pro Lys Lys Gly
1 5 10 15
His Gly His Ser Tyr Thr Thr Ala Glu Glu Ala Ala Gly Ile Gly Ile
20 25 30
Leu Thr Val Ile Leu Gly Val Leu Leu Leu Ile Gly Cys Trp Tyr Cys
35 40 45
Arg Arg Arg Asn Gly Tyr Arg Ala Leu Met Asp Lys Ser Leu His Val
50 55 60
Gly Thr Gln Cys Ala Leu Thr Arg Arg Cys Pro Gln Glu Gly Phe Asp
65 70 75 80
His Arg Asp Ser Lys Val Ser Leu Gln Glu Lys Asn Cys Glu Pro Val
85 90 95
Val Pro Asn Ala Pro Pro Ala Tyr Glu Lys Leu Ser Ala Glu Gln Ser
100 105 110
Pro Pro Pro Tyr Ser Pro
115
<210> 49
<211> 529
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 49
Met Leu Leu Ala Val Leu Tyr Cys Leu Leu Trp Ser Phe Gln Thr Ser

1 5 10 15
Ala Gly His Phe Pro Arg Ala Cys Val Ser Ser Lys Asn Leu Met Glu
20 25 30
Lys Glu Cys Cys Pro Pro Trp Ser Gly Asp Arg Ser Pro Cys Gly Gln
35 40 45
Leu Ser Gly Arg Gly Ser Cys Gln Asn Ile Leu Leu Ser Asn Ala Pro
50 55 60
Leu Gly Pro Gln Phe Pro Phe Thr Gly Val Asp Asp Arg Glu Ser Trp
65 70 75 80
Pro Ser Val Phe Tyr Asn Arg Thr Cys Gln Cys Ser Gly Asn Phe Met
85 90 95
Gly Phe Asn Cys Gly Asn Cys Lys Phe Gly Phe Trp Gly Pro Asn Cys
100 105 110
Thr Glu Arg Arg Leu Leu Val Arg Arg Asn Ile Phe Asp Leu Ser Ala
115 120 125
Pro Glu Lys Asp Lys Phe Phe Ala Tyr Leu Thr Leu Ala Lys His Thr
130 135 140
Ile Ser Ser Asp Tyr Val Ile Pro Ile Gly Thr Tyr Gly Gln Met Lys
145 150 155 160
Asn Gly Ser Thr Pro Met Phe Asn Asp Ile Asn Ile Tyr Asp Leu Phe
165 170 175
Val Trp Met His Tyr Tyr Val Ser Met Asp Ala Leu Leu Gly Gly Ser
180 185 190
Glu Ile Trp Arg Asp Ile Asp Phe Ala His Glu Ala Pro Ala Phe Leu
195 200 205
Pro Trp His Arg Leu Phe Leu Leu Arg Trp Glu Gln Glu Ile Gln Lys
210 215 220
Leu Thr Gly Asp Glu Asn Phe Thr Ile Pro Tyr Trp Asp Trp Arg Asp
225 230 235 240
Ala Glu Lys Cys Asp Ile Cys Thr Asp Glu Tyr Met Gly Gly Gln His
245 250 255
Pro Thr Asn Pro Asn Leu Leu Ser Pro Ala Ser Phe Phe Ser Ser Trp
260 265 270
Gln Ile Val Cys Ser Arg Leu Glu Glu Tyr Asn Ser His Gln Ser Leu
275 280 285
Cys Asn Gly Thr Pro Glu Gly Pro Leu Arg Arg Asn Pro Gly Asn His
290 295 300
Asp Lys Ser Arg Thr Pro Arg Leu Pro Ser Ser Ala Asp Val Glu Phe
305 310 315 320

Cys Leu Ser Leu Thr Gln Tyr Glu Ser Gly Ser Met Asp Lys Ala Ala
325 330 335
Asn Phe Ser Phe Arg Asn Thr Leu Glu Gly Phe Ala Ser Pro Leu Thr
340 345 350
Gly Ile Ala Asp Ala Ser Gln Ser Ser Met His Asn Ala Leu His Ile
355 360 365
Tyr Met Asn Gly Thr Met Ser Gln Val Gln Gly Ser Ala Asn Asp Pro
370 375 380
Ile Phe Leu Leu His His Ala Phe Val Asp Ser Ile Phe Glu Gln Trp
385 390 395 400
Leu Arg Arg His Arg Pro Leu Gln Glu Val Tyr Pro Glu Ala Asn Ala
405 410 415
Pro Ile Gly His Asn Arg Glu Ser Tyr Met Val Pro Phe Ile Pro Leu
420 425 430
Tyr Arg Asn Gly Asp Phe Phe Ile Ser Ser Lys Asp Leu Gly Tyr Asp
435 440 445
Tyr Ser Tyr Leu Gln Asp Ser Asp Pro Asp Ser Phe Gln Asp Tyr Ile
450 455 460
Lys Ser Tyr Leu Glu Gln Ala Ser Arg Ile Trp Ser Trp Leu Leu Gly
465 470 475 480
Ala Ala Met Val Gly Ala Val Leu Thr Ala Leu Leu Ala Gly Leu Val
485 490 495
Ser Leu Leu Cys Arg His Lys Arg Lys Gln Leu Pro Glu Glu Lys Gln
500 505 510
Pro Leu Leu Met Glu Lys Glu Asp Tyr His Ser Leu Tyr Gln Ser His
515 520 525
Leu

<210> 50
<211> 661
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 50

Met Asp Leu Val Leu Lys Arg Cys Leu Leu His Leu Ala Val Ile Gly
1 5 10 15
Ala Leu Leu Ala Val Gly Ala Thr Lys Val Pro Arg Asn Gln Asp Trp
20 25 30
Leu Gly Val Ser Arg Gln Leu Arg Thr Lys Ala Trp Asn Arg Gln Leu
35 40 45
Tyr Pro Glu Trp Thr Glu Ala Gln Arg Leu Asp Cys Trp Arg Gly Gly

50 55 60

Gln Val Ser Leu Lys Val Ser Asn Asp Gly Pro Thr Leu Ile Gly Ala
65 70 75 80

Asn Ala Ser Phe Ser Ile Ala Leu Asn Phe Pro Gly Ser Gln Lys Val
85 90 95

Leu Pro Asp Gly Gln Val Ile Trp Val Asn Asn Thr Ile Ile Asn Gly
100 105 110

Ser Gln Val Trp Gly Gly Gln Pro Val Tyr Pro Gln Glu Thr Asp Asp
115 120 125

Ala Cys Ile Phe Pro Asp Gly Gly Pro Cys Pro Ser Gly Ser Trp Ser
130 135 140

Gln Lys Arg Ser Phe Val Tyr Val Trp Lys Thr Trp Gly Gln Tyr Trp
145 150 155 160

Gln Val Leu Gly Gly Pro Val Ser Gly Leu Ser Ile Gly Thr Gly Arg
165 170 175

Ala Met Leu Gly Thr His Thr Met Glu Val Thr Val Tyr His Arg Arg
180 185 190

Gly Ser Arg Ser Tyr Val Pro Leu Ala His Ser Ser Ser Ala Phe Thr
195 200 205

Ile Thr Asp Gln Val Pro Phe Ser Val Ser Val Ser Gln Leu Arg Ala
210 215 220

Leu Asp Gly Gly Asn Lys His Phe Leu Arg Asn Gln Pro Leu Thr Phe
225 230 235 240

Ala Leu Gln Leu His Asp Pro Ser Gly Tyr Leu Ala Glu Ala Asp Leu
245 250 255

Ser Tyr Thr Trp Asp Phe Gly Asp Ser Ser Gly Thr Leu Ile Ser Arg
260 265 270

Ala Leu Val Val Thr His Thr Tyr Leu Glu Pro Gly Pro Val Thr Ala
275 280 285

Gln Val Val Leu Gln Ala Ala Ile Pro Leu Thr Ser Cys Gly Ser Ser
290 295 300

Pro Val Pro Gly Thr Thr Asp Gly His Arg Pro Thr Ala Glu Ala Pro
305 310 315 320

Asn Thr Thr Ala Gly Gln Val Pro Thr Thr Glu Val Val Gly Thr Thr
325 330 335

Pro Gly Gln Ala Pro Thr Ala Glu Pro Ser Gly Thr Thr Ser Val Gln
340 345 350

Val Pro Thr Thr Glu Val Ile Ser Thr Ala Pro Val Gln Met Pro Thr
355 360 365

Ala Glu Ser Thr Gly Met Thr Pro Glu Lys Val Pro Val Ser Glu Val
370 375 380
Met Gly Thr Thr Leu Ala Glu Met Ser Thr Pro Glu Ala Thr Gly Met
385 390 395 400
Thr Pro Ala Glu Val Ser Ile Val Val Leu Ser Gly Thr Thr Ala Ala
405 410 415
Gln Val Thr Thr Thr Glu Trp Val Glu Thr Thr Ala Arg Glu Leu Pro
420 425 430
Ile Pro Glu Pro Glu Gly Pro Asp Ala Ser Ser Ile Met Ser Thr Glu
435 440 445
Ser Ile Thr Gly Ser Leu Gly Pro Leu Leu Asp Gly Thr Ala Thr Leu
450 455 460
Arg Leu Val Lys Arg Gln Val Pro Leu Asp Cys Val Leu Tyr Arg Tyr
465 470 475 480
Gly Ser Phe Ser Val Thr Leu Asp Ile Val Gln Gly Ile Glu Ser Ala
485 490 495
Glu Ile Leu Gln Ala Val Pro Ser Gly Glu Gly Asp Ala Phe Glu Leu
500 505 510
Thr Val Ser Cys Gln Gly Gly Leu Pro Lys Glu Ala Cys Met Glu Ile
515 520 525
Ser Ser Pro Gly Cys Gln Pro Pro Ala Gln Arg Leu Cys Gln Pro Val
530 535 540
Leu Pro Ser Pro Ala Cys Gln Leu Val Leu His Gln Ile Leu Lys Gly
545 550 555 560
Gly Ser Gly Thr Tyr Cys Leu Asn Val Ser Leu Ala Asp Thr Asn Ser
565 570 575
Leu Ala Val Val Ser Thr Gln Leu Ile Met Pro Gly Gln Glu Ala Gly
580 585 590
Leu Gly Gln Val Pro Leu Ile Val Gly Ile Leu Leu Val Leu Met Ala
595 600 605
Val Val Leu Ala Ser Leu Ile Tyr Arg Arg Arg Leu Met Lys Gln Asp
610 615 620
Phe Ser Val Pro Gln Leu Pro His Ser Ser Ser His Trp Leu Arg Leu
625 630 635 640
Pro Arg Ile Phe Cys Ser Cys Pro Ile Gly Glu Asn Ser Pro Leu Leu
645 650 655
Ser Gly Gln Gln Val
660

<210> 51

<211> 323
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 51

Met Ser Asp Arg Pro Thr Ala Arg Arg Trp Gly Lys Cys Gly Pro Leu
1 5 10 15
Cys Thr Arg Glu Asn Ile Met Val Ala Phe Lys Gly Val Trp Thr Gln
20 25 30
Ala Phe Trp Lys Ala Val Thr Ala Glu Phe Leu Ala Met Leu Ile Phe
35 40 45
Val Leu Leu Ser Leu Gly Ser Thr Ile Asn Trp Gly Gly Thr Glu Lys
50 55 60
Pro Leu Pro Val Asp Met Val Leu Ile Ser Leu Cys Phe Gly Leu Ser
65 70 75 80
Ile Ala Thr Met Val Gln Cys Phe Gly His Ile Ser Gly Gly His Ile
85 90 95
Asn Pro Ala Val Thr Val Ala Met Val Cys Thr Arg Lys Ile Ser Ile
100 105 110
Ala Lys Ser Val Phe Tyr Ile Ala Ala Gln Cys Leu Gly Ala Ile Ile
115 120 125
Gly Ala Gly Ile Leu Tyr Leu Val Thr Pro Pro Ser Val Val Gly Gly
130 135 140
Leu Gly Val Thr Met Val His Gly Asn Leu Thr Ala Gly His Gly Leu
145 150 155 160
Leu Val Glu Leu Ile Ile Thr Phe Gln Leu Val Phe Thr Ile Phe Ala
165 170 175
Ser Cys Asp Ser Lys Arg Thr Asp Val Thr Gly Ser Ile Ala Leu Ala
180 185 190
Ile Gly Phe Ser Val Ala Ile Gly His Leu Phe Ala Ile Asn Tyr Thr
195 200 205
Gly Ala Ser Met Asn Pro Ala Arg Ser Phe Gly Pro Ala Val Ile Met
210 215 220
Gly Asn Trp Glu Asn His Trp Ile Tyr Trp Val Gly Pro Ile Ile Gly
225 230 235 240
Ala Val Leu Ala Gly Gly Leu Tyr Glu Tyr Val Phe Cys Pro Asp Val
245 250 255
Glu Phe Lys Arg Arg Phe Lys Glu Ala Phe Ser Lys Ala Ala Gln Gln
260 265 270
Thr Lys Gly Ser Tyr Met Glu Val Glu Asp Asn Arg Ser Gln Val Glu

275 280 285

Thr Asp Asp Leu Ile Leu Lys Pro Gly Val Val His Val Ile Asp Val
290 295 300

Asp Arg Gly Glu Glu Lys Lys Gly Lys Asp Gln Ser Gly Glu Val Leu
305 310 315 320

Ser Ser Val

<210> 52

<211> 405

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 52

Met Ala Ala Ser Gly Lys Thr Ser Lys Ser Glu Pro Asn His Val Ile
1 5 10 15

Phe Lys Lys Ile Ser Arg Asp Lys Ser Val Thr Ile Tyr Leu Gly Asn
20 25 30

Arg Asp Tyr Ile Asp His Val Ser Gln Val Gln Pro Val Asp Gly Val
35 40 45

Val Leu Val Asp Pro Asp Leu Val Lys Gly Lys Lys Val Tyr Val Thr
50 55 60

Leu Thr Cys Ala Phe Arg Tyr Gly Gln Glu Asp Ile Asp Val Ile Gly
65 70 75 80

Leu Thr Phe Arg Arg Asp Leu Tyr Phe Ser Arg Val Gln Val Tyr Pro
85 90 95

Pro Val Gly Ala Ala Ser Thr Pro Thr Lys Leu Gln Glu Ser Leu Leu
100 105 110

Lys Lys Leu Gly Ser Asn Thr Tyr Pro Phe Leu Leu Thr Phe Pro Asp
115 120 125

Tyr Leu Pro Cys Ser Val Met Leu Gln Pro Ala Pro Gln Asp Ser Gly
130 135 140

Lys Ser Cys Gly Val Asp Phe Glu Val Lys Ala Phe Ala Thr Asp Ser
145 150 155 160

Thr Asp Ala Glu Glu Asp Lys Ile Pro Lys Lys Ser Ser Val Arg Leu
165 170 175

Leu Ile Arg Lys Val Gln His Ala Pro Leu Glu Met Gly Pro Gln Pro
180 185 190

Arg Ala Glu Ala Ala Trp Gln Phe Phe Met Ser Asp Lys Pro Leu His
195 200 205

Leu Ala Val Ser Leu Asn Lys Glu Ile Tyr Phe His Gly Glu Pro Ile
210 215 220

Pro Val Thr Val Thr Val Thr Asn Asn Thr Glu Lys Thr Val Lys Lys
225 230 235 240
Ile Lys Ala Phe Val Glu Gln Val Ala Asn Val Val Leu Tyr Ser Ser
245 250 255
Asp Tyr Tyr Val Lys Pro Val Ala Met Glu Glu Ala Gln Glu Lys Val
260 265 270
Pro Pro Asn Ser Thr Leu Thr Lys Thr Leu Thr Leu Leu Pro Leu Leu
275 280 285
Ala Asn Asn Arg Glu Arg Arg Gly Ile Ala Leu Asp Gly Lys Ile Lys
290 295 300
His Glu Asp Thr Asn Leu Ala Ser Ser Thr Ile Ile Lys Glu Gly Ile
305 310 315 320
Asp Arg Thr Val Leu Gly Ile Leu Val Ser Tyr Gln Ile Lys Val Lys
325 330 335
Leu Thr Val Ser Gly Phe Leu Gly Glu Leu Thr Ser Ser Glu Val Ala
340 345 350
Thr Glu Val Pro Phe Arg Leu Met His Pro Gln Pro Glu Asp Pro Ala
355 360 365
Lys Glu Ser Tyr Gln Asp Ala Asn Leu Val Phe Glu Glu Phe Ala Arg
370 375 380
His Asn Leu Lys Asp Ala Gly Glu Ala Glu Glu Gly Lys Arg Asp Lys
385 390 395 400
Asn Asp Val Asp Glu
405

<210> 53
<211> 1247
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 53

Met Met Arg Glu Trp Val Leu Leu Met Ser Val Leu Leu Cys Gly Leu
1 5 10 15
Ala Gly Pro Thr His Leu Phe Gln Pro Ser Leu Val Leu Asp Met Ala
20 25 30
Lys Val Leu Leu Asp Asn Tyr Cys Phe Pro Glu Asn Leu Leu Gly Met
35 40 45
Gln Glu Ala Ile Gln Gln Ala Ile Lys Ser His Glu Ile Leu Ser Ile
50 55 60
Ser Asp Pro Gln Thr Leu Ala Ser Val Leu Thr Ala Gly Val Gln Ser
65 70 75 80

Ser Leu Asn Asp Pro Arg Leu Val Ile Ser Tyr Glu Pro Ser Thr Pro
85 90 95
Glu Pro Pro Pro Gln Val Pro Ala Leu Thr Ser Leu Ser Glu Glu Glu
100 105 110
Leu Leu Ala Trp Leu Gln Arg Gly Leu Arg His Glu Val Leu Glu Gly
115 120 125
Asn Val Gly Tyr Leu Arg Val Asp Ser Val Pro Gly Gln Glu Val Leu
130 135 140
Ser Met Met Gly Glu Phe Leu Val Ala His Val Trp Gly Asn Leu Met
145 150 155 160
Gly Thr Ser Ala Leu Val Leu Asp Leu Arg His Cys Thr Gly Gly Gln
165 170 175
Val Ser Gly Ile Pro Tyr Ile Ile Ser Tyr Leu His Pro Gly Asn Thr
180 185 190
Ile Leu His Val Asp Thr Ile Tyr Asn Arg Pro Ser Asn Thr Thr Thr
195 200 205
Glu Ile Trp Thr Leu Pro Gln Val Leu Gly Glu Arg Tyr Gly Ala Asp
210 215 220
Lys Asp Val Val Val Leu Thr Ser Ser Gln Thr Arg Gly Val Ala Glu
225 230 235 240
Asp Ile Ala His Ile Leu Lys Gln Met Arg Arg Ala Ile Val Val Gly
245 250 255
Glu Arg Thr Gly Gly Gly Ala Leu Asp Leu Arg Lys Leu Arg Ile Gly
260 265 270
Glu Ser Asp Phe Phe Phe Thr Val Pro Val Ser Arg Ser Leu Gly Pro
275 280 285
Leu Gly Gly Gly Ser Gln Thr Trp Glu Gly Ser Gly Val Leu Pro Cys
290 295 300
Val Gly Thr Pro Ala Glu Gln Ala Leu Glu Lys Ala Leu Ala Ile Leu
305 310 315 320
Thr Leu Arg Ser Ala Leu Pro Gly Val Val His Cys Leu Gln Glu Val
325 330 335
Leu Lys Asp Tyr Tyr Thr Leu Val Asp Arg Val Pro Thr Leu Leu Gln
340 345 350
His Leu Ala Ser Met Asp Phe Ser Thr Val Val Ser Glu Glu Asp Leu
355 360 365
Val Thr Lys Leu Asn Ala Gly Leu Gln Ala Ala Ser Glu Asp Pro Arg
370 375 380
Leu Leu Val Arg Ala Ile Gly Pro Thr Glu Thr Pro Ser Trp Pro Ala

385 390 395 400
Pro Asp Ala Ala Ala Glu Asp Ser Pro Gly Val Ala Pro Glu Leu Pro
405 410 415
Glu Asp Glu Ala Ile Arg Gln Ala Leu Val Asp Ser Val Phe Gln Val
420 425 430
Ser Val Leu Pro Gly Asn Val Gly Tyr Leu Arg Phe Asp Ser Phe Ala
435 440 445
Asp Ala Ser Val Leu Gly Val Leu Ala Pro Tyr Val Leu Arg Gln Val
450 455 460
Trp Glu Pro Leu Gln Asp Thr Glu His Leu Ile Met Asp Leu Arg His
465 470 475 480
Asn Pro Gly Gly Pro Ser Ser Ala Val Pro Leu Leu Leu Ser Tyr Phe
485 490 495
Gln Gly Pro Glu Ala Gly Pro Val His Leu Phe Thr Thr Tyr Asp Arg
500 505 510
Arg Thr Asn Ile Thr Gln Glu His Phe Ser His Met Glu Leu Pro Gly
515 520 525
Pro Arg Tyr Ser Thr Gln Arg Gly Val Tyr Leu Leu Thr Ser His Arg
530 535 540
Thr Ala Thr Ala Ala Glu Glu Phe Ala Phe Leu Met Gln Ser Leu Gly
545 550 555 560
Trp Ala Thr Leu Val Gly Glu Ile Thr Ala Gly Asn Leu Leu His Thr
565 570 575
Arg Thr Val Pro Leu Leu Asp Thr Pro Glu Gly Ser Leu Ala Leu Thr
580 585 590
Val Pro Val Leu Thr Phe Ile Asp Asn His Gly Glu Ala Trp Leu Gly
595 600 605
Gly Gly Val Val Pro Asp Ala Ile Val Leu Ala Glu Glu Ala Leu Asp
610 615 620
Lys Ala Gln Glu Val Leu Glu Phe His Gln Ser Leu Gly Ala Leu Val
625 630 635 640
Glu Gly Thr Gly His Leu Leu Glu Ala His Tyr Ala Arg Pro Glu Val
645 650 655
Val Gly Gln Thr Ser Ala Leu Leu Arg Ala Lys Leu Ala Gln Gly Ala
660 665 670
Tyr Arg Thr Ala Val Asp Leu Glu Ser Leu Ala Ser Gln Leu Thr Ala
675 680 685
Asp Leu Gln Glu Val Ser Gly Asp His Arg Leu Leu Val Phe His Ser
690 695 700

Pro Gly Glu Leu Val Val Glu Glu Ala Pro Pro Pro Pro Pro Ala Val
705 710 715 720
Pro Ser Pro Glu Glu Leu Thr Tyr Leu Ile Glu Ala Leu Phe Lys Thr
725 730 735
Glu Val Leu Pro Gly Gln Leu Gly Tyr Leu Arg Phe Asp Ala Met Ala
740 745 750
Glu Leu Glu Thr Val Lys Ala Val Gly Pro Gln Leu Val Arg Leu Val
755 760 765
Trp Gln Gln Leu Val Asp Thr Ala Ala Leu Val Ile Asp Leu Arg Tyr
770 775 780
Asn Pro Gly Ser Tyr Ser Thr Ala Ile Pro Leu Leu Cys Ser Tyr Phe
785 790 795 800
Phe Glu Ala Glu Pro Arg Gln His Leu Tyr Ser Val Phe Asp Arg Ala
805 810 815
Thr Ser Lys Val Thr Glu Val Trp Thr Leu Pro Gln Val Ala Gly Gln
820 825 830
Arg Tyr Gly Ser His Lys Asp Leu Tyr Ile Leu Met Ser His Thr Ser
835 840 845
Gly Ser Ala Ala Glu Ala Phe Ala His Thr Met Gln Asp Leu Gln Arg
850 855 860
Ala Thr Val Ile Gly Glu Pro Thr Ala Gly Gly Ala Leu Ser Val Gly
865 870 875 880
Ile Tyr Gln Val Gly Ser Ser Pro Leu Tyr Ala Ser Met Pro Thr Gln
885 890 895
Met Ala Met Ser Ala Thr Thr Gly Lys Ala Trp Asp Leu Ala Gly Val
900 905 910
Glu Pro Asp Ile Thr Val Pro Met Ser Glu Ala Leu Ser Ile Ala Gln
915 920 925
Asp Ile Val Ala Leu Arg Ala Lys Val Pro Thr Val Leu Gln Thr Ala
930 935 940
Gly Lys Leu Val Ala Asp Asn Tyr Ala Ser Ala Glu Leu Gly Ala Lys
945 950 955 960
Met Ala Thr Lys Leu Ser Gly Leu Gln Ser Arg Tyr Ser Arg Val Thr
965 970 975
Ser Glu Val Ala Leu Ala Glu Ile Leu Gly Ala Asp Leu Gln Met Leu
980 985 990
Ser Gly Asp Pro His Leu Lys Ala Ala His Ile Pro Glu Asn Ala Lys
995 1000 1005
Asp Arg Ile Pro Gly Ile Val Pro Met Gln Ile Pro Ser Pro Glu Val

1010 1015 1020

Phe Glu Glu Leu Ile Lys Phe Ser Phe His Thr Asn Val Leu Glu Asp
1025 1030 1035 1040

Asn Ile Gly Tyr Leu Arg Phe Asp Met Phe Gly Asp Gly Glu Leu Leu
1045 1050 1055

Thr Gln Val Ser Arg Leu Leu Val Glu His Ile Trp Lys Lys Ile Met
1060 1065 1070

His Thr Asp Ala Met Ile Ile Asp Met Arg Phe Asn Ile Gly Gly Pro
1075 1080 1085

Thr Ser Ser Ile Pro Ile Leu Cys Ser Tyr Phe Phe Asp Glu Gly Pro
1090 1095 1100

Pro Val Leu Leu Asp Lys Ile Tyr Ser Arg Pro Asp Asp Ser Val Ser
1105 1110 1115 1120

Glu Leu Trp Thr His Ala Gln Val Val Gly Glu Arg Tyr Gly Ser Lys
1125 1130 1135

Lys Ser Met Val Ile Leu Thr Ser Ser Val Thr Ala Gly Thr Ala Glu
1140 1145 1150

Glu Phe Thr Tyr Ile Met Lys Arg Leu Gly Arg Ala Leu Val Ile Gly
1155 1160 1165

Glu Val Thr Ser Gly Gly Cys Gln Pro Pro Gln Thr Tyr His Val Asp
1170 1175 1180

Asp Thr Asn Leu Tyr Leu Thr Ile Pro Thr Ala Arg Ser Val Gly Ala
1185 1190 1195 1200

Ser Asp Gly Ser Ser Trp Glu Gly Val Gly Val Thr Pro His Val Val
1205 1210 1215

Val Pro Ala Glu Glu Ala Leu Ala Arg Ala Lys Glu Met Leu Gln His
1220 1225 1230

Asn Gln Leu Arg Val Lys Arg Ser Pro Gly Leu Gln Asp His Leu
1235 1240 1245

<210> 54
<211> 33
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 54

Leu Gln Leu Gln Pro Phe Pro Gln Pro Gln Leu Pro Tyr Pro Gln Pro
1 5 10 15

Gln Leu Pro Tyr Pro Gln Pro Gln Leu Pro Tyr Pro Gln Pro Gln Pro
20 25 30

Phe

<210> 55
<211> 33
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 55
Leu Gln Leu Gln Pro Phe Pro Gln Pro Glu Leu Pro Tyr Pro Gln Pro
1 5 10 15
Glu Leu Pro Tyr Pro Gln Pro Glu Leu Pro Tyr Pro Gln Pro Gln Pro
20 25 30
Phe
<210> 56
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 56
Gln Gln Tyr Pro Ser Gly Gln Gly Ser Phe Gln Pro Ser Gln Gln Asn
1 5 10 15
Pro Gln
<210> 57
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 57
Gln Pro Phe Pro Gln Pro Glu Gln Pro Phe Pro Trp
1 5 10
<210> 58
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 58
Glu Leu Gln Pro Phe Pro Gln Pro Glu Leu Pro Tyr Pro Gln Pro
1 5 10 15
<210> 59
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 59
Gly Cys Arg Gly Gly Gly Pro Gln Pro Gln Pro Phe Pro Ser Gln Gln
1 5 10 15

Pro Tyr

<210> 60

<211> 51

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 60

Gly Cys Arg Gly Gly Gly Pro Gln Pro Gln Pro Phe Pro Ser Gln Gln
1 5 10 15
Pro Tyr Leu Gln Leu Gln Pro Phe Pro Gln Pro Gln Leu Pro Tyr Pro
20 25 30
Gln Pro Gln Leu Pro Tyr Pro Gln Pro Gln Leu Pro Tyr Pro Gln Pro
35 40 45
Gln Pro Phe
50

<210> 61

<211> 51

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 61

Gly Cys Arg Gly Gly Gly Pro Gln Pro Gln Pro Phe Pro Ser Gln Gln
1 5 10 15
Pro Tyr Leu Gln Leu Gln Pro Phe Pro Gln Pro Glu Leu Pro Tyr Pro
20 25 30
Gln Pro Glu Leu Pro Tyr Pro Gln Pro Glu Leu Pro Tyr Pro Gln Pro
35 40 45
Gln Pro Phe
50

<210> 62

<211> 140

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 62

Met Asp Val Phe Met Lys Gly Leu Ser Lys Ala Lys Glu Gly Val Val
1 5 10 15
Ala Ala Ala Glu Lys Thr Lys Gln Gly Val Ala Glu Ala Ala Gly Lys
20 25 30
Thr Lys Glu Gly Val Leu Tyr Val Gly Ser Lys Thr Lys Glu Gly Val
35 40 45
Val His Gly Val Ala Thr Val Ala Glu Lys Thr Lys Glu Gln Val Thr

50 55 60

Asn Val Gly Gly Ala Val Val Thr Gly Val Thr Ala Val Ala Gln Lys
65 70 75 80

Thr Val Glu Gly Ala Gly Ser Ile Ala Ala Ala Thr Gly Phe Val Lys
85 90 95

Lys Asp Gln Leu Gly Lys Asn Glu Glu Gly Ala Pro Gln Glu Gly Ile
100 105 110

Leu Glu Asp Met Pro Val Asp Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Glu Met Pro
115 120 125

Ser Glu Glu Gly Tyr Gln Asp Tyr Glu Pro Glu Ala
130 135 140

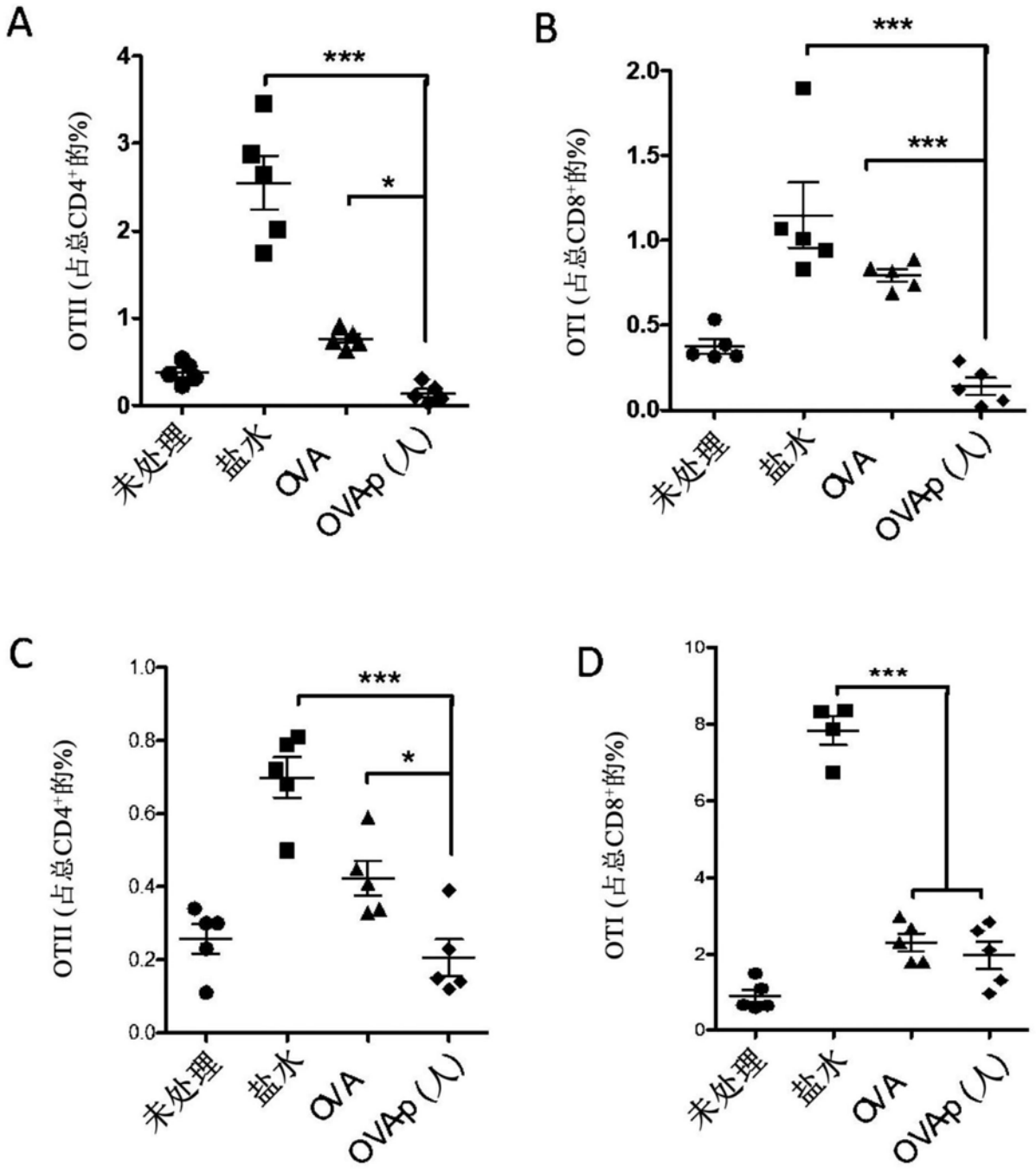

A
OTII (占总CD4+的%)
***
*
未处理
盐水
OVA
OVAp (八)
B
OTI (占总CD8+的%)
***
***
未处理
盐水
OVA
OVAp (八)
C
OTII (占总CD4+的%)
***
*
未处理
盐水
OVA
OVAp (八)
D
OTI (占总CD8+的%)
***
未处理
盐水
OVA
OVAp (八)

图1A-D

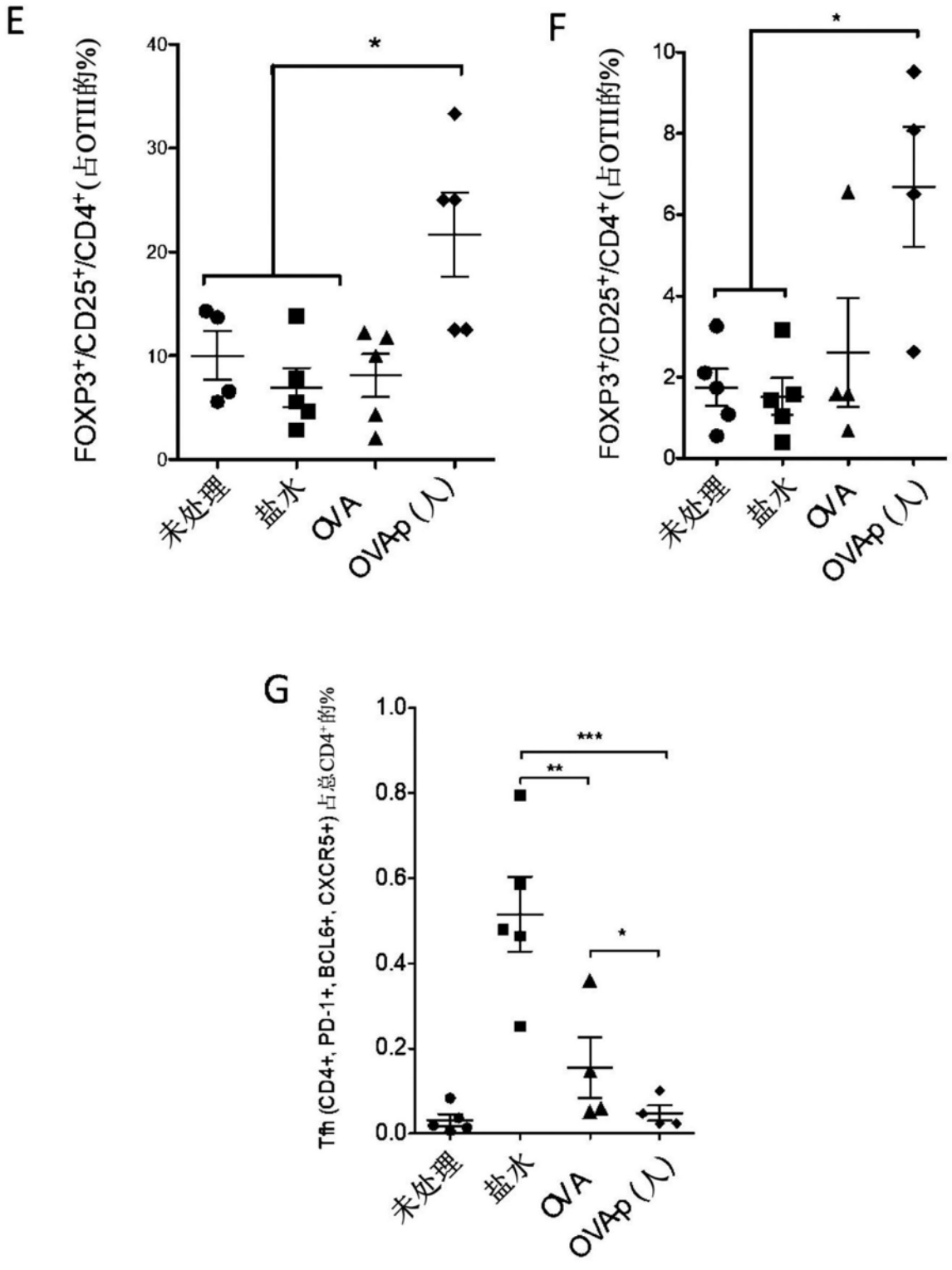

E
FOXP3+/CD25+/CD4+(占OTII的%)
40
30
20
10
0
*
未处理
盐水
OVA
OVAp (人)
F
FOXP3+/CD25+/CD4+(占OTII的%)
10
8
6
4
2
0
*
未处理
盐水
OVA
OVAp (人)
G
Tfh (CD4+, PD-1+, BCL6+, CXCR5+) 占总CD4+的%
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
***
**
*
未处理
盐水
OVA
OVAp (人)

图1E-G

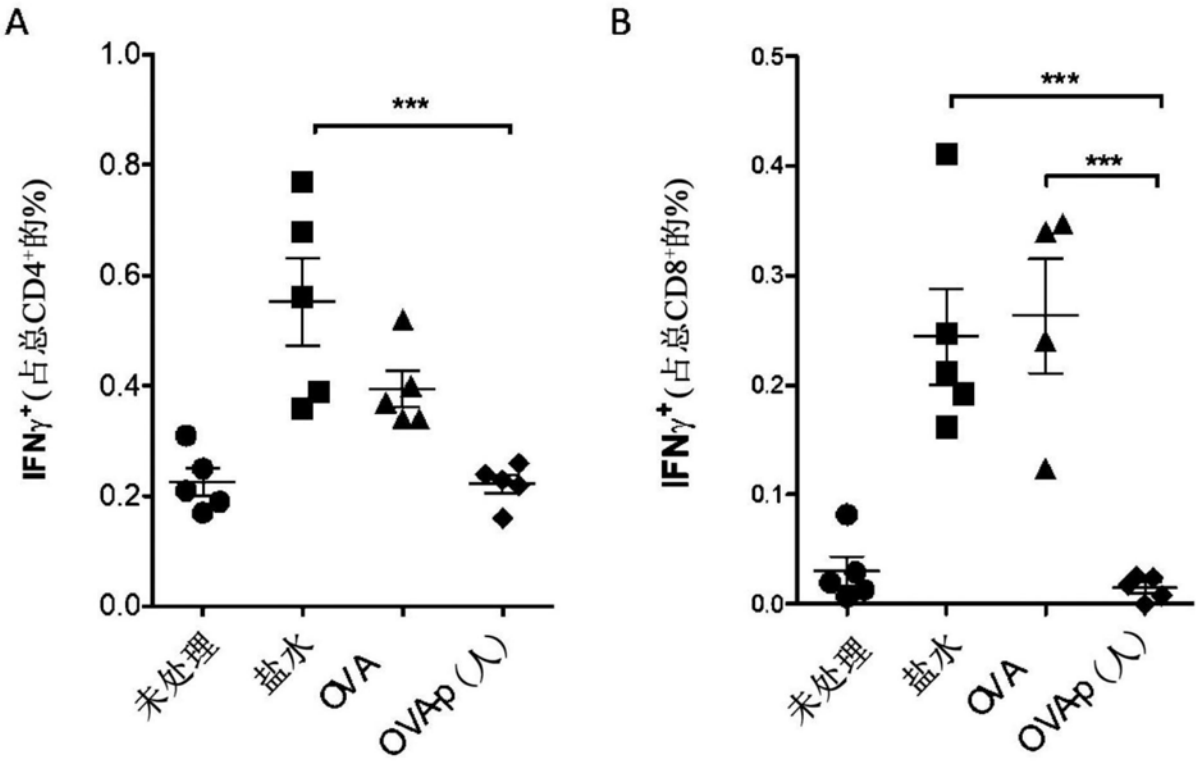

A
B
IFNγ+(占总CD4+的%)
IFNγ+(占总CD8+的%)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
***
***
***
未处理
盐水
OVA
OVAp（人）

图2A-B

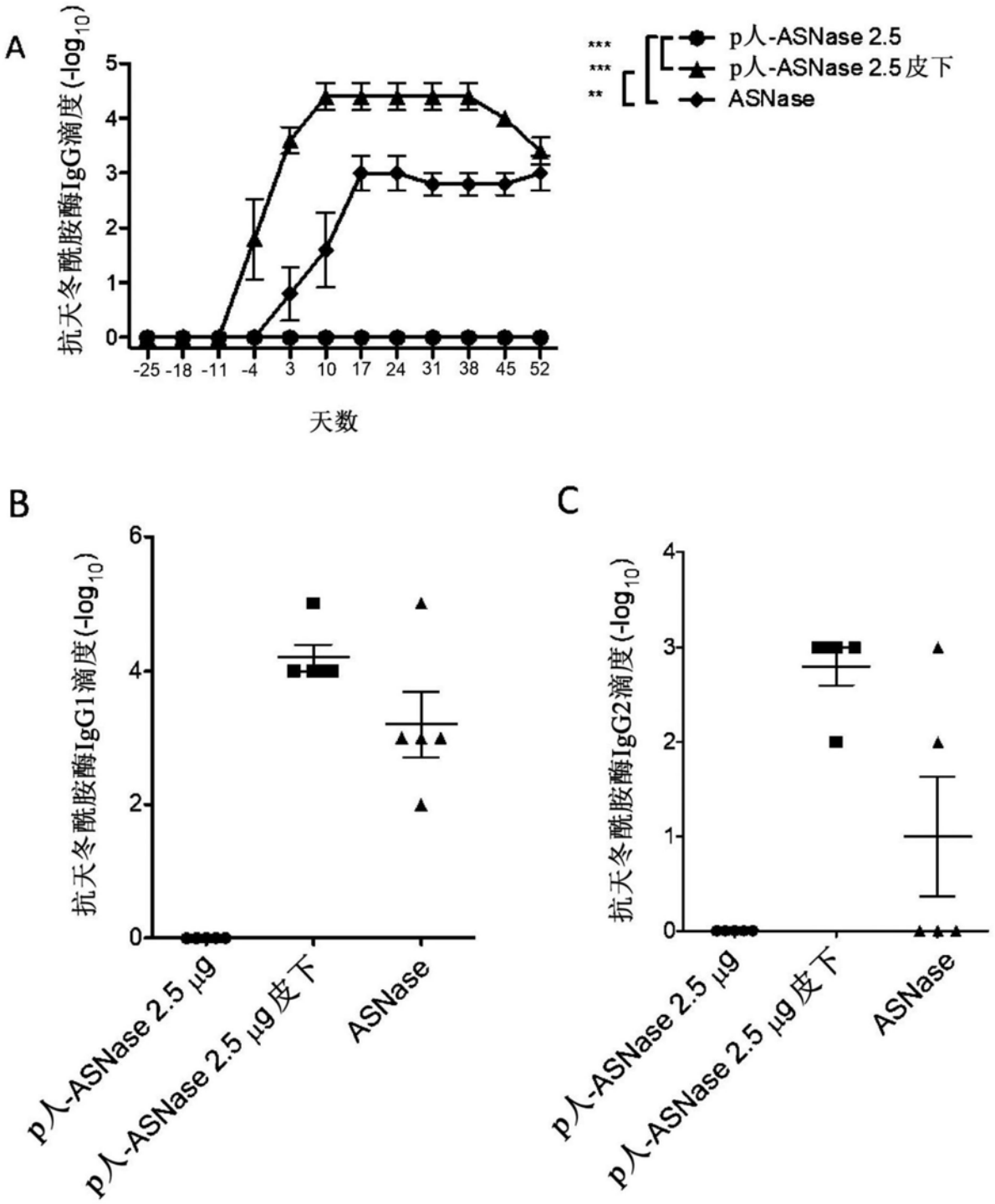

A
抗天冬酰胺酶IgG滴度(-log10)
天数
-25 -18 -11 -4 3 10 17 24 31 38 45 52
***
***
**
p人-ASNase 2.5
p人-ASNase 2.5皮下
ASNase
B
抗天冬酰胺酶IgG1滴度(-log10)
p人-ASNase 2.5 μg
p人-ASNase 2.5 μg皮下
ASNase
C
抗天冬酰胺酶IgG2滴度(-log10)
p人-ASNase 2.5 μg
p人-ASNase 2.5 μg皮下
ASNase

图3A-C

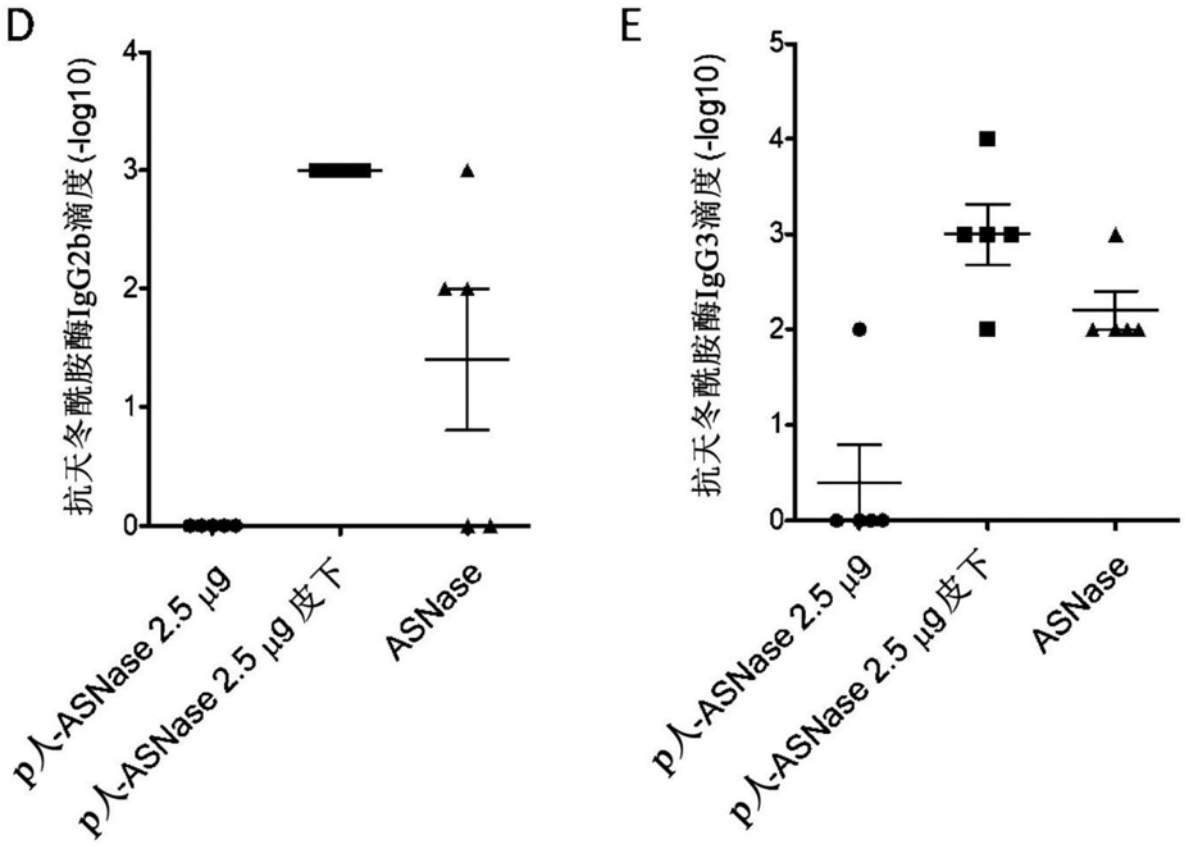

D
抗天冬酰胺酶IgG2b滴度(-log10)
0
1
2
3
4
p人-ASNase 2.5 μg
p人-ASNase 2.5 μg皮下
ASNase
E
抗天冬酰胺酶IgG3滴度(-log10)
0
1
2
3
4
5
p人-ASNase 2.5 μg
p人-ASNase 2.5 μg皮下
ASNase

图3D-E

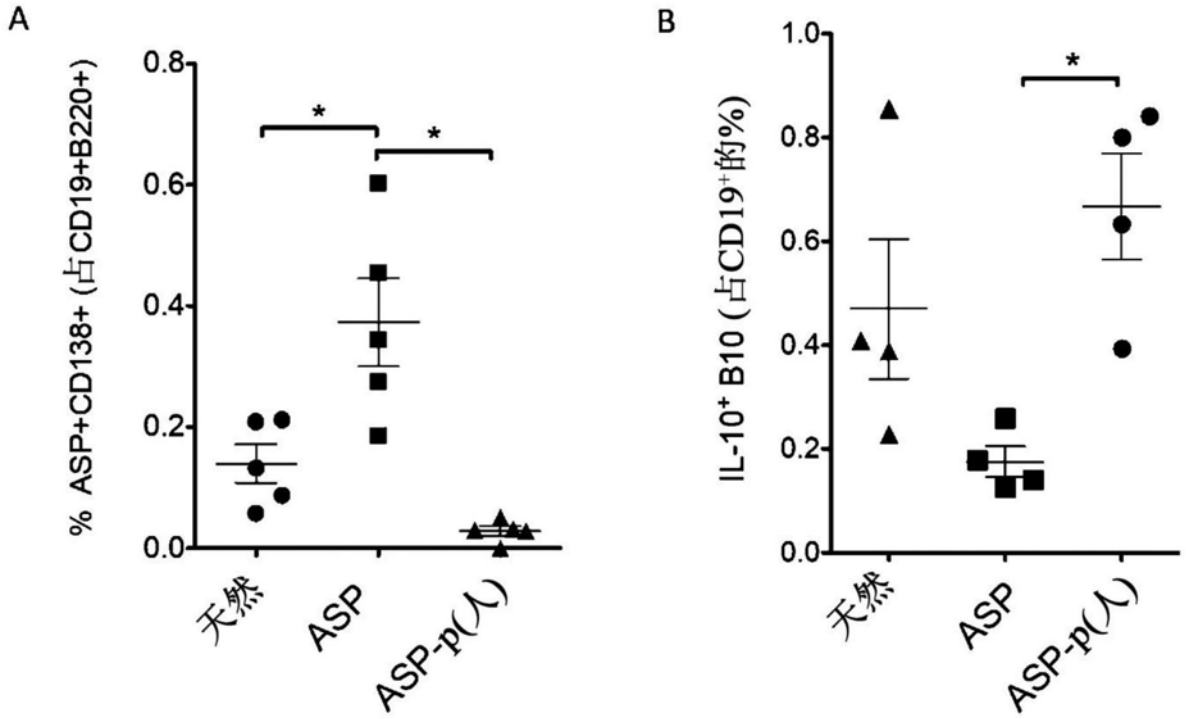

A
% ASP+CD138+ (占CD19+B220+)
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
*
*
天然
ASP
ASP-p(人)
B
IL-10+ B10 (占CD19+的%)
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
*
天然
ASP
ASP-p(人)

图4A-B

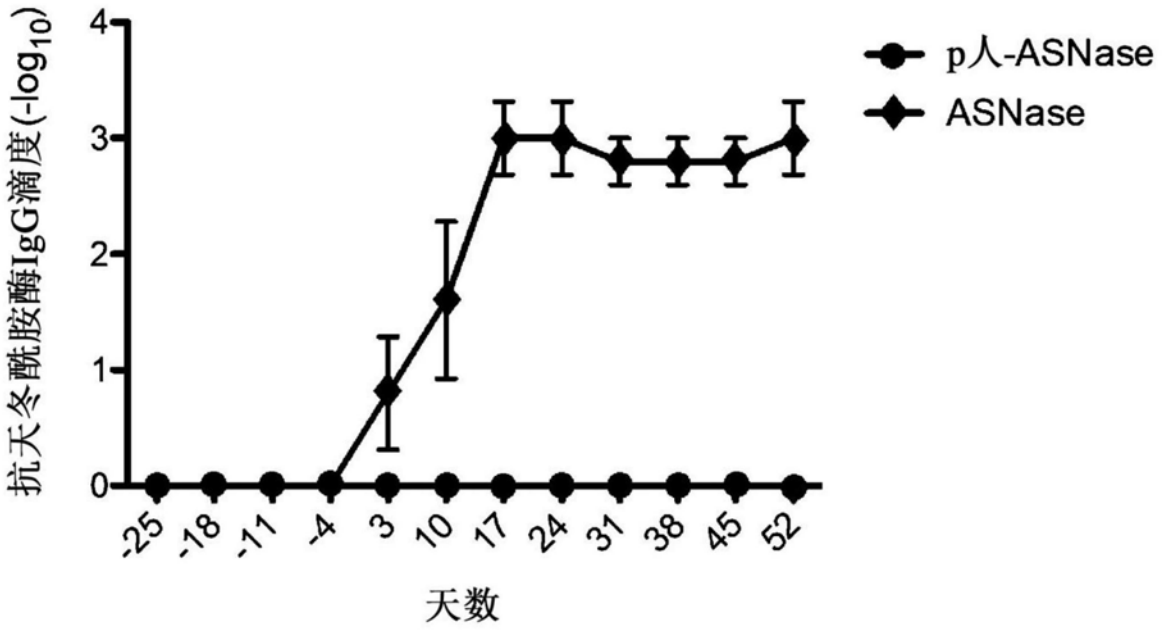

抗天冬酰胺酶IgG滴度(-log10)
4
3
2
1
0
-25
-18
-11
-4
3
10
17
24
31
38
45
52
天数
p人-ASNase
ASNase

图5

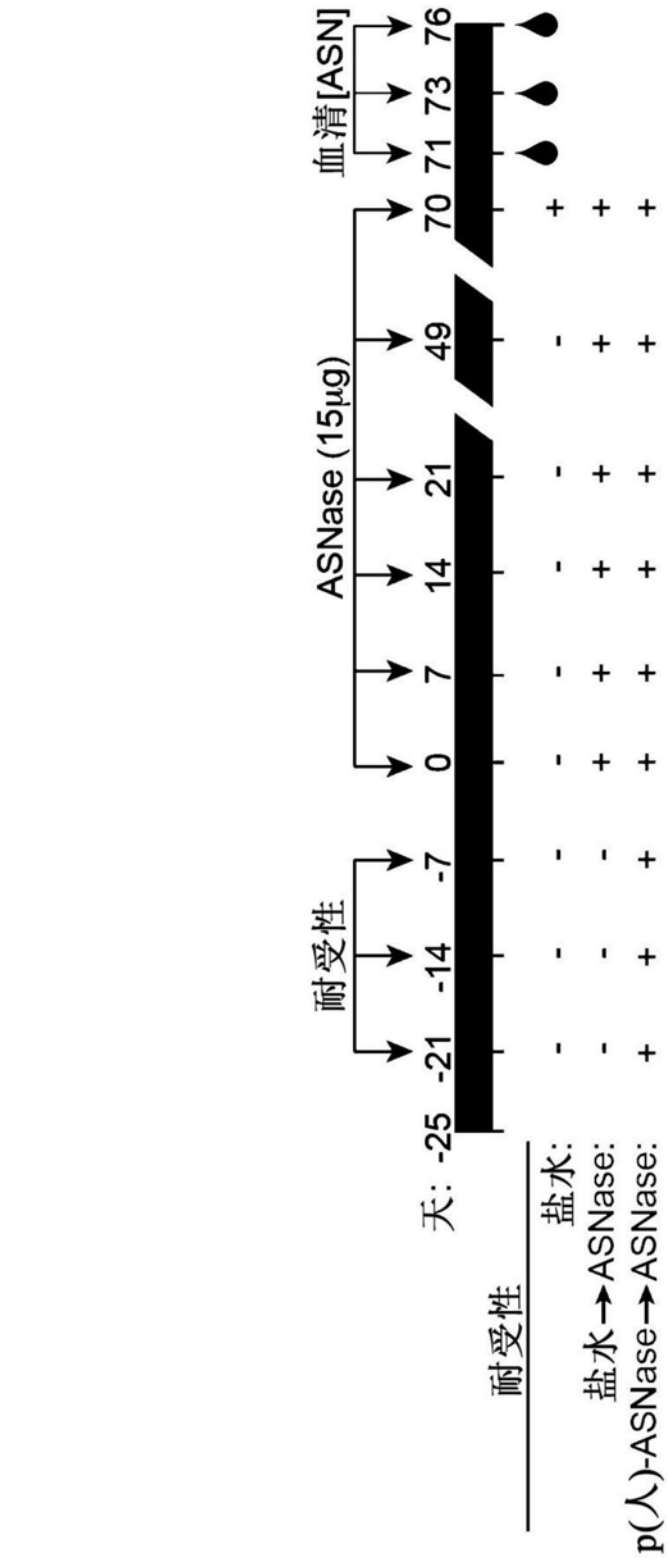

耐受性
ASNase (15μg)
血清[ASN]
天: -25 -21 -14 -7 0 7 14 21 49 70 71 73 76
耐受性
盐水: - - - - + + + + + + + + +
盐水→ASNase: - - - - + + + + + + + + +
p(人)-ASNase→ASNase: + + + + + + + + + + + + +

图6

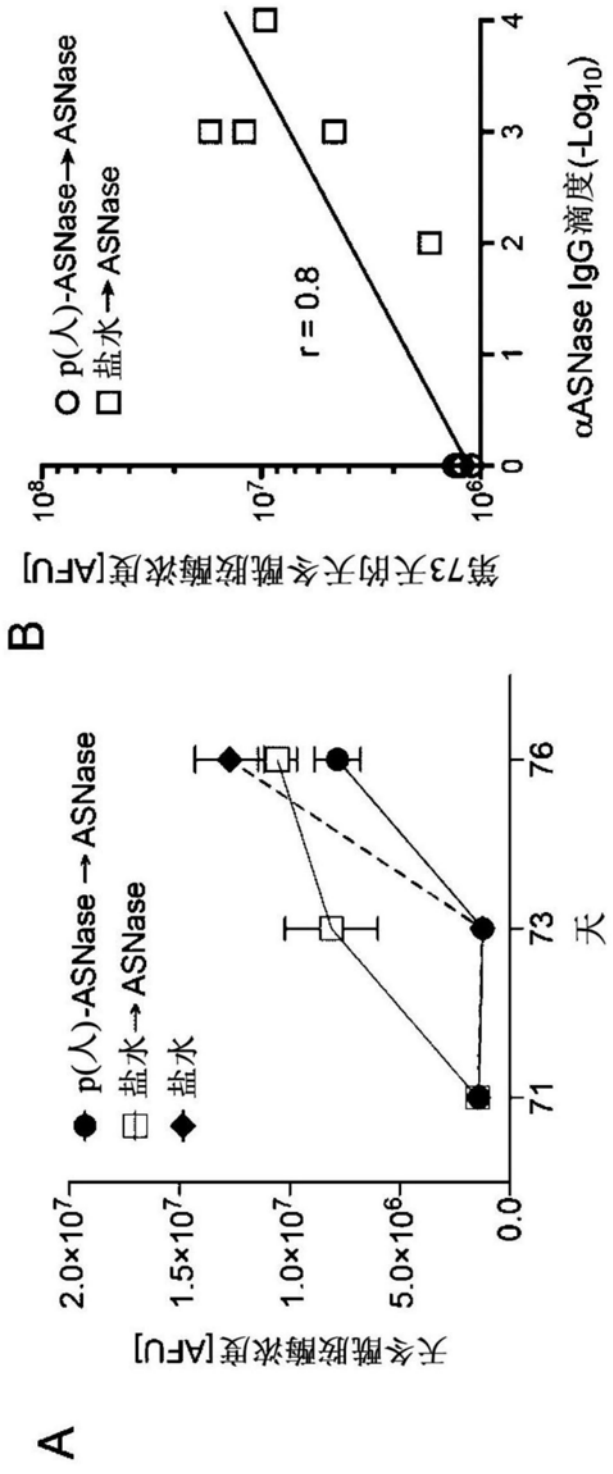

A
天冬酰胺酶浓度[AFU]
2.0×10^7
1.5×10^7
1.0×10^7
5.0×10^6
0.0
71
73
76
天
p(人)-ASNase → ASNase
盐水→ ASNase
盐水
B
第73天的天冬酰胺酶浓度[AFU]
10^8
10^7
10^6
r = 0.8
0
1
2
3
4
αASNase IgG滴度(-Log10)
p(人)-ASNase→ ASNase
盐水→ ASNase

图7A-B