(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119137156 A
(43)申请公布日 2024.12.13

(21)申请号 202380022424.5

(22)申请日 2023.02.16

(30)优先权数据
63/268,183 2022.02.17 US
63/268,190 2022.02.17 US
63/483,456 2023.02.06 US
63/483,466 2023.02.06 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.08.16

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/062761 2023.02.16

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/159140 EN 2023.08.24

(71)申请人 阿诺基昂股份公司
地址 瑞士埃居布朗

(72)发明人 S·孔托斯 G·P·康利
D·S·瓦萨夫 R·I·戈尔德斯坦
J·M·西尔弗曼
N·P·尼尔森二世 N·T·保利

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 张文辉

(51)Int.Cl.
C07K 16/30(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)

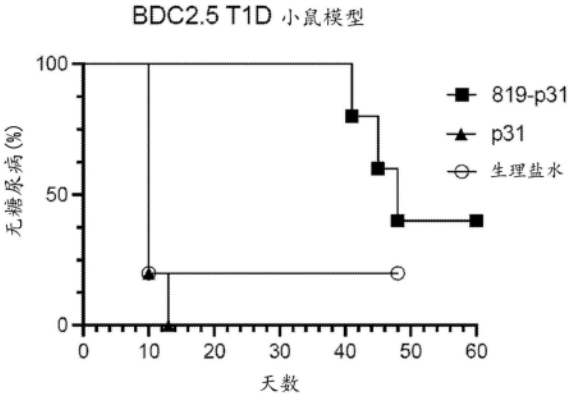
权利要求书9页 说明书79页
序列表（电子公布） 附图45页

(54)发明名称

用于免疫耐受的抗ASGR1多肽和使用方法

(57)摘要

本文公开了与去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)结合的结合多肽及其用于诱导针对感兴趣的抗原的免疫耐受的使用方法，例如，用于治疗、改善、抑制或预防与针对感兴趣的抗原的不期望的免疫应答相关联的疾病或病症，例如自身免疫性疾病。



CN 119137156 A

1.去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)结合多肽,其包含重链可变区(VH),所述重链可变区包含第一重链互补决定区(HCDR1)、第二重链互补决定区(HCDR2)和第三重链互补决定区(HCDR3);

其中所述HCDR1包含SEQ ID NO:9的序列;

其中所述HCDR2包含SEQ ID NO:10的序列;并且

其中所述HCDR3包含SEQ ID NO:11的序列。

2.根据权利要求1所述的ASGR1结合多肽,其中所述重链可变区包含与SEQ ID NO:15具有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。

3.根据权利要求1所述的ASGR1结合多肽,其进一步包含轻链可变区(VL),所述轻链可变区包含第一轻链互补决定区(LCDR1)、第二轻链互补决定区(LCDR2)和第三轻链互补决定区(LCDR3);

其中所述LCDR1包含SEQ ID NO:25的序列;

其中所述LCDR2包含SEQ ID NO:26的序列;并且

其中所述LCDR3包含SEQ ID NO:27的序列。

4.根据权利要求3所述的ASGR1结合多肽,其中所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:31具有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。

5.根据权利要求1所述的ASGR1结合多肽,其中所述重链可变区包含SEQ ID NO:15的序列,并且所述轻链可变区包含SEQ ID NO:31的序列。

6.根据权利要求1所述的ASGR1结合多肽,其中所述ASGR1结合多肽是抗体、Fab'片段、$F(ab')_2$片段、结构域抗体(dAb)或scFv。

7.根据权利要求1所述的ASGR1结合多肽,其中所述ASGR1结合多肽包含Fc结构域,任选地其中所述Fc结构域被沉默。

8.编码根据权利要求1所述的ASGR1结合多肽的多核苷酸,所述多核苷酸包含SEQ ID NO:12-14的序列中的一者或多者。

9.根据权利要求8所述的多核苷酸,其中所述多核苷酸包含SEQ ID NO:16的序列。

10.编码根据权利要求3所述的ASGR1结合多肽的多核苷酸,所述多核苷酸包含SEQ ID NO:25-27的序列中的一者或多者。

11.根据权利要求10所述的多核苷酸,其中所述多核苷酸包含SEQ ID NO:32的序列。

12.根据权利要求11所述的多核苷酸,其中所述多核苷酸进一步包含SEQ ID NO:16的序列。

13.致耐受性化合物,其包含根据权利要求1至12中任一项所述的ASGR1结合多肽,其中所述ASGR1结合多肽缀合或融合到期望耐受的抗原。

14.根据权利要求13所述的致耐受性化合物,其中所述ASGR1结合多肽和所述抗原使用接头缀合或融合,任选地其中所述接头是多肽接头或化学缀合接头。

15.根据权利要求14所述的致耐受性化合物,其中所述接头是可切割接头。

16.根据权利要求15所述的致耐受性化合物,其中所述接头包含甘氨酸和/或丝氨酸,任选地其中所述接头包含SEQ ID NO:37的序列。

17.根据权利要求13所述的致耐受性化合物,其中所述抗原缀合或融合到所述ASGR1结合多肽的N末端或C末端。

18.根据权利要求13所述的致耐受性化合物,其中所述抗原包含食物抗原。

19.根据权利要求18所述的致耐受性化合物,其中所述食物抗原与腹泻性乳糜泻相关联。

20.根据权利要求19所述的致耐受性化合物,其中所述抗原包含与SEQ ID NO:41具有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列。

21.根据权利要求19所述的致耐受性化合物,其中所述抗原包含SEQ ID NO:41。

22.根据权利要求13至19中任一项所述的致耐受性化合物,其中所述食物抗原选自伴花生球蛋白(Ara h 1)、过敏原II(Ara h 2)、花生凝集素、羽扇豆球蛋白(Ara h 6)、31kda主要过敏原/抗病性蛋白同源物(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)、a-乳清蛋白(ALA)、乳转铁蛋白、猕猴桃素(Act c 1、Act d 1)、植物半胱氨酸蛋白酶抑制剂、索马甜样蛋白(Act d 2)、kiwellin(Act d 5)、卵类粘蛋白、卵清蛋白、卵转铁蛋白、和溶菌酶、卵黄球蛋白、apovitillin、vosvetin、2S白蛋白(Sin a 1)、11S球蛋白(Sin a 2)、脂质转移蛋白(Sin a 3)、抑制蛋白(Sin a 4)、抑制蛋白(Api g 4)、高分子量糖蛋白(Api g 5)、原肌球蛋白(Pen a 1)、精氨酸激酶(Pen m 2)、原肌球蛋白快速同种型、高分子量麦谷蛋白、低分子量麦谷蛋白、α-、γ-和Ω-麦醇溶蛋白、大麦醇溶蛋白、黑麦醇溶蛋白、燕麦蛋白、来自草莓的发病机制相关蛋白(Fra a 1)、抑制蛋白(Mus a 1)、所述抗原中的任何一者的一部分和所述抗原中的任何一者的模拟物。

23.根据权利要求13至19或22中任一项所述的致耐受性化合物,其中所述食物抗原选自由以下项组成的组:高分子量麦谷蛋白、低分子量麦谷蛋白、α-、γ-和Ω-麦醇溶蛋白、大麦醇溶蛋白、黑麦醇溶蛋白、燕麦蛋白、所述抗原中的任何一者的一部分和所述抗原中的任何一者的模拟物。

24.根据权利要求13至19中任一项所述的致耐受性化合物,其中所述抗原包含与SEQ ID NO:40-54中的任何一者具有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段。

25.根据权利要求13至17中任一项所述的致耐受性化合物,其中所述抗原包含自身抗原。

26.根据权利要求25所述的致耐受性化合物,其中所述自身抗原选自甲状腺球蛋白、甲状腺过氧化物酶、促甲状腺激素受体、谷氨酸脱羧酶(GAD)、21OH羟化酶、17OH羟化酶、H+/K+ATP酶、内因子、转谷氨酰胺酶、酪氨酸酶、酪氨酸酶相关蛋白2、髓鞘碱性蛋白、蛋白脂蛋白、桥粒芯蛋白、乙酰胆碱受体、2-含氧酸脱氢酶复合物、胰岛素、胰岛素原、前胰岛素原、胰岛素瘤相关蛋白2(IA-2)、胰岛素瘤相关蛋白213(IA-213)、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、胰腺十二指肠同源框1、强直性肌营养不良蛋白激酶(DMPK)、胰岛特异性葡萄糖-6-磷酸酶催化亚基相关蛋白、SST G-蛋白偶联受体1-5、髓过氧化物酶(MPO)、蛋白酶3/成髓细胞素,以及所述抗原中的任何一者的一部分和所述抗原中的任何一者的模拟物。

27.根据权利要求13至17或25至26中任一项所述的致耐受性化合物,其中所述抗原包含与自身免疫性疾病相关联的抗原。

28.根据权利要求27所述的致耐受性化合物,其中所述自身免疫性疾病选自由以下项

组成的组:多发性硬化症、1型糖尿病、类风湿性关节炎、白癜风、葡萄膜炎、寻常型天疱疮、视神经脊髓炎、Goodpasture病、帕金森病、重症肌无力、腹泻性乳糜泻、原发性胆汁性胆管炎、Sjogren综合征、自身免疫性肝炎、心肌炎、炎症性心肌病和抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎。

29.根据权利要求27或28所述的致耐受性化合物,其中所述自身免疫性疾病是多发性硬化症。

30.根据权利要求29所述的致耐受性化合物,其中所述抗原包含与SEQ ID NO:100、71-99、101-106或157-159中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段。

31.根据权利要求27或28所述的致耐受性化合物,其中所述自身免疫性疾病是1型糖尿病。

32.根据权利要求31所述的致耐受性化合物,其中所述抗原包含与SEQ ID NO:55-70或153-156中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段。

33.致耐受性化合物,其包含缀合或融合到期望耐受的抗原的ASGR1结合多肽,其中所述ASGR1结合多肽包含重链可变区,所述重链可变区包含HCDR1、HCDR2和HCDR3中的一者、二者或全部三者;

其中所述HCDR1包含SEQ ID NO:9的序列;

其中所述HCDR2包含SEQ ID NO:10的序列;并且/或

其中所述HCDR3包含SEQ ID NO:11的序列。

34.根据权利要求33所述的致耐受性化合物,其中所述重链可变区包含与SEQ ID NO:15具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。

35.根据权利要求33或34所述的致耐受性化合物,其中所述ASGR1结合多肽进一步包含轻链可变区,所述轻链可变区包含LCDR1、LCDR2和LCDR3中的一者、二者或全部三者;

其中所述LCDR1包含SEQ ID NO:25的序列;

其中所述LCDR2包含SEQ ID NO:26的序列;并且/或

其中所述LCDR3包含SEQ ID NO:27的序列。

36.根据权利要求35所述的致耐受性化合物,所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:31具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。

37.根据权利要求33至36中任一项所述的致耐受性化合物,其中所述重链可变区包含SEQ ID NO:15的序列,并且所述轻链可变区包含SEQ ID NO:31的序列。

38.根据权利要求33至37中任一项所述的致耐受性化合物,其中所述ASGR1结合多肽是抗体、Fab'片段、$F(ab')_2$片段、结构域抗体(dAb)或scFv。

39.根据权利要求33至38中任一项所述的致耐受性化合物,其中所述ASGR1结合多肽包含Fc结构域,任选地其中所述Fc结构域被沉默。

40.根据权利要求34至39所述的致耐受性化合物,其中所述抗原是多肽。

41.根据权利要求33至40中任一项所述的致耐受性化合物,其中所述ASGR1结合多肽和

所述抗原使用接头缀合或融合,任选地其中所述接头是多肽接头或化学缀合接头。

42.根据权利要求41所述的致耐受性化合物,其中所述接头是可切割接头。

43.根据权利要求41所述的致耐受性化合物,其中所述接头包含甘氨酸和/或丝氨酸,任选地其中所述接头包含SEQ ID NO:37的序列。

44.根据权利要求33至43中任一项所述的致耐受性化合物,其中所述抗原缀合或融合到所述ASGR1结合多肽的N末端或C末端。

45.根据权利要求33至44中任一项所述的致耐受性化合物,其中所述ASGR1结合多肽包含Fc结构域,任选地其中所述Fc结构域被沉默,并且所述抗原缀合或融合到所述Fc结构域,任选地其中所述抗原缀合或融合到所述Fc结构域的C末端。

46.根据权利要求33至35中任一项所述的致耐受性化合物,其中所述抗原包含食物抗原。

47.根据权利要求46所述的致耐受性化合物,其中所述食物抗原选自伴花生球蛋白(Ara h 1)、过敏原II(Ara h 2)、花生凝集素、羽扇豆球蛋白(Ara h 6)、31kda主要过敏原/抗病性蛋白同源物(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)、a-乳清蛋白(ALA)、乳转铁蛋白、猕猴桃素(Act c 1、Act d 1)、植物半胱氨酸蛋白酶抑制剂、索马甜样蛋白(Act d 2)、kiwellin(Act d 5)、卵类粘蛋白、卵清蛋白、卵转铁蛋白和溶菌酶、卵黄球蛋白、apovitillin、vosvetin、2S白蛋白(Sin a 1)、11S球蛋白(Sin a 2)、脂质转移蛋白(Sin a 3)、抑制蛋白(Sin a 4)、抑制蛋白(Api g 4)、高分子量糖蛋白(Api g 5)、原肌球蛋白(Pen a 1)、精氨酸激酶(Pen m 2)、原肌球蛋白快速同种型、高分子量麦谷蛋白、低分子量麦谷蛋白、α-、γ-和Ω-麦醇溶蛋白、大麦醇溶蛋白、黑麦醇溶蛋白、燕麦蛋白、来自草莓的发病机制相关蛋白(Fra a 1)、抑制蛋白(Mus a 1)、所述抗原中的任何一者的一部分和所述抗原中的任何一者的模拟物。

48.根据权利要求46或47所述的致耐受性化合物,其中所述食物抗原选自由以下项组成的组:高分子量麦谷蛋白、低分子量麦谷蛋白、α-、γ-和Ω-麦醇溶蛋白、大麦醇溶蛋白、黑麦醇溶蛋白、燕麦蛋白、所述抗原中的任何一者的一部分和所述抗原中的任何一者的模拟物。

49.根据权利要求46至48中任一项所述的致耐受性化合物,其中所述食物抗原与腹泻性乳糜泻相关联。

50.根据权利要求49所述的致耐受性化合物,其中所述抗原包含与SEQ ID NO:40-54中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段。

51.根据权利要求33至45中任一项所述的致耐受性化合物,其中所述抗原包含自身抗原。

52.根据权利要求51所述的致耐受性化合物,其中所述自身抗原选自甲状腺球蛋白、甲状腺过氧化物酶、促甲状腺激素受体、谷氨酸脱羧酶(GAD)、21OH羟化酶、17OH羟化酶、H+/K+ATP酶、内因子、转谷氨酰胺酶、酪氨酸酶、酪氨酸酶相关蛋白2、髓鞘碱性蛋白、蛋白脂蛋白、桥粒芯蛋白、乙酰胆碱受体、2-含氧酸脱氢酶复合物、胰岛素、胰岛素原、前胰岛素原、胰岛素瘤相关蛋白2(IA-2)、胰岛素瘤相关蛋白213(IA-213)、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、胰腺十二指肠同源框1、强直性肌营养不良蛋白激酶(DMPK)、胰岛特异性葡萄糖-6-磷酸酶催化亚基相关蛋白、SST G-蛋白偶联受体1-5、髓过氧化物酶(MPO)、蛋白酶3/成髓细胞素,以及所述抗原中的任何一者的一部分和所述抗原中的任何一者的模拟物。

53.根据权利要求33至45或51至52中任一项所述的致耐受性化合物,其中所述抗原包含与自身免疫性疾病相关联的抗原。

54.根据权利要求53所述的致耐受性化合物,其中所述自身免疫性疾病选自由以下项组成的组:1型糖尿病、多发性硬化症、类风湿性关节炎、白癜风、葡萄膜炎、寻常型天疱疮、视神经脊髓炎、Goodpasture病、帕金森病、重症肌无力、腹泻性乳糜泻、原发性胆汁性胆管炎、Sjogren综合征、自身免疫性肝炎、心肌炎、炎症性心肌病和抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎。

55.根据权利要求53或54所述的致耐受性化合物,其中所述自身免疫性疾病是1型糖尿病。

56.根据权利要求55所述的致耐受性化合物,其中所述抗原包含与SEQ ID NO:55-70或153-156中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段。

57.根据权利要求53或54所述的致耐受性化合物,其中所述自身免疫性疾病是多发性硬化症。

58.根据权利要求57所述的致耐受性化合物,其中所述抗原包含与SEQ ID NO:71-106或157-159中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段。

59.根据权利要求53或54所述的致耐受性化合物,其中所述自身免疫性疾病是:

类风湿性关节炎,其中所述抗原包含与SEQ ID NO:107-116、160-239或272-288中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段;

Sjogren综合征,其中所述抗原包含与SEQ ID NO:117-118或240-245中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段;

风湿性心脏病、自身免疫性心肌炎、病毒性心肌炎或炎症性心肌病,其中所述抗原包含与SEQ ID NO:119或251-270中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段;

帕金森病,其中所述抗原包含与SEQ ID NO:120或247-250中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段;

抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎(ANCA血管炎),其中所述抗原包含与SEQ ID NO:121-129中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段;

原发性胆汁性胆管炎,其中所述抗原包含与SEQ ID NO:130-132或271中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段;或

自身免疫性肝炎,其中所述抗原包含与SEQ ID NO:133-140中的任何一者具有至少

80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性的序列或其片段。

60.根据权利要求33至45中任一项所述的致耐受性化合物,其中所述抗原包含同种异体抗原。

61.根据权利要求60所述的致耐受性化合物,其中所述同种异体抗原选自由以下项组成的组:MHC I类和MHC II类单倍型蛋白的亚基以及它们与它们呈递的抗原的复合物,以及次要血型抗原RhCE、Kell、Kidd、Duffy、Diego和MNSs。

62.组合物,其包含根据权利要求33至61中任一项所述的致耐受性化合物以及药学上可接受的赋形剂。

63.诱导对抗原的耐受的方法,受试者能够对所述抗原产生不期望的免疫应答,所述方法包括向所述受试者施用根据权利要求33至61中任一项所述的致耐受性化合物或根据权利要求62所述的组合物。

64.根据权利要求63所述的方法,其中在所述受试者暴露于所述抗原之前、在所述受试者暴露于所述抗原之后或在两种情况下,施用所述致耐受性化合物或所述组合物。

65.根据权利要求63或64所述的方法,其中所述不期望的免疫应答与以下项相关联:针对食物、动物、植物或环境过敏原的过敏反应、自身免疫性疾病、治疗剂、或移植物抗宿主疾病。

66.根据权利要求33至45中任一项所述的致耐受性化合物或根据权利要求63所述的组合物,其用于在受试者中诱导对抗原的耐受,所述受试者能够对所述抗原产生不期望的免疫应答。

67.根据权利要求66所述使用的致耐受性化合物或组合物,其中所述不期望的免疫应答与以下项相关联:针对食物、动物、植物或环境过敏原的过敏反应、自身免疫性疾病、治疗剂、或移植物抗宿主疾病相关联。

68.根据权利要求33至45中任一项所述的致耐受性化合物或根据权利要求62所述的组合物,其用于制备药物。

69.根据权利要求33至45中任一项所述的化合物或根据权利要求62所述的组合物,其用于在有此需要的受试者中诱导免疫耐受。

70.诱导对期望耐受的抗原的耐受的方法,所述方法包括:

向受试者施用包含以下项的化合物:

(i)去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)结合多肽,其包含重链可变区,所述重链可变区包含HCDR1、HCDR2和HCDR3;

其中所述HCDR1包含与SEQ ID NO:9具有至少90％同一性的序列;

其中所述HCDR2包含与SEQ ID NO:10具有至少90％同一性的序列;并且

其中所述HCDR3包含与SEQ ID NO:11具有至少90％同一性的序列;以及

(ii)期望耐受的抗原,

其中所述ASGR1结合多肽缀合或融合到所述期望耐受的抗原。

71.根据权利要求70所述的方法,其中所述ASGR1结合多肽进一步包含轻链可变区,所述轻链可变区包含LCDR1、LCDR2和LCDR3;

其中所述LCDR1包含与SEQ ID NO:25具有至少90％同一性的序列;

其中所述LCDR2包含与SEQ ID NO:26具有至少90％同一性的序列;并且

其中所述LCDR3包含与SEQ ID NO:27具有至少90％同一性的序列。

72.根据权利要求70或71所述的方法,其中所述期望耐受的抗原与腹泻性乳糜泻相关联。

73.根据权利要求72所述的方法,其中所述抗原包含与SEQ ID NO:41、40、43-54中的任何一者具有至少80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性的序列或其片段。

74.根据权利要求70或71所述的方法,其中所述期望耐受的抗原与MS相关联。

75.根据权利要求74所述的方法,其中所述抗原包含与SEQ ID NO:100、71-99、101-106或157-159中的任何一者具有至少80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性的序列或其片段。

76.根据权利要求70或71所述的方法,其中所述期望耐受的抗原与1型糖尿病相关联。

77.根据权利要求76所述的方法,其中所述抗原包含与SEQ ID NO:55-70或153-156中的任何一者具有至少80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性的序列或其片段。

78.根据权利要求70至77中任一项所述的方法,其中所述施用经由静脉内途径。

79.将抗原递送到受试者的肝脏组织的方法,所述方法包括:

将抗原缀合或融合到去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)结合多肽,从而生成ASGR1结合多肽-抗原复合物;以及

使所述ASGR1结合多肽-抗原复合物与受试者的肝脏组织原位接触,

其中所述接触允许所述ASGR1结合多肽与所述肝脏组织上的ASGR1结合,从而将所述抗原递送到肝脏组织。

80.将抗原递送到受试者的肝脏组织的方法,所述方法包括:

使缀合或融合到抗原的去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)结合多肽原位接触受试者的肝脏组织,从而允许所述ASGR1结合多肽与所述肝脏组织上的ASGR1结合,

其中所述ASGR1结合多肽包含重链可变区,所述重链可变区包含HCDR1、HCDR2和HCDR3;

其中所述HCDR1包含与SEQ ID NO:9具有至少90％同一性的序列;

其中所述HCDR2包含与SEQ ID NO:10具有至少90％同一性的序列;并且

其中所述HCDR3包含与SEQ ID NO:11具有至少90％同一性的序列;并且

其中所述ASGR1结合多肽包含轻链可变区,所述轻链可变区包含LCDR1、LCDR2和LCDR3;

其中所述LCDR1包含与SEQ ID NO:25具有至少90％同一性的序列;

其中所述LCDR2包含与SEQ ID NO:26具有至少90％同一性的序列;并且

其中所述LCDR3包含与SEQ ID NO:27具有至少90％同一性的序列。

81.根据权利要求79或80所述的方法,其中将所述抗原原位递送到所述受试者的肝脏组织在所述受试者中诱导对所述抗原的耐受。

82.根据权利要求80至81中任一项所述的方法,其用于治疗自身免疫性疾病。

83.根据权利要求80至82中任一项所述的方法,其用于治疗过敏反应。

84.去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)结合多肽,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含HCDR1、HCDR2、HCDR3,并且所述轻链可变区包含LCDR1、LCDR2和LCDR3;

其中所述HCDR1包含SEQ ID NO:297的序列;

其中所述HCDR2包含SEQ ID NO:298的序列;

其中所述HCDR3包含SEQ ID NO:299的序列;;

其中所述LCDR1包含SEQ ID NO:313的序列;

其中所述LCDR2包含SEQ ID NO:314的序列;并且

其中所述LCDR3包含SEQ ID NO:315的序列。

85.根据权利要求84所述的ASGR1结合多肽,其中所述重链可变区包含与SEQ ID NO:303具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。

86.根据权利要求84所述的ASGR1结合多肽,其中所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:319具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。

87.根据权利要求84至86中任一项所述的ASGR1结合多肽,其中所述重链可变区包含SEQ ID NO:303的序列,并且所述轻链可变区包含SEQ ID NO:319的序列。

88.去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)结合多肽,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含HCDR1、HCDR2、HCDR3,并且所述轻链可变区包含LCDR1、LCDR2和LCDR3;

其中所述HCDR1包含SEQ ID NO:329的序列;

其中所述HCDR2包含SEQ ID NO:330的序列;

其中所述HCDR3包含SEQ ID NO:331的序列;

其中所述LCDR1包含SEQ ID NO:345的序列;

其中所述LCDR2包含SEQ ID NO:346的序列;并且

其中所述LCDR3包含SEQ ID NO:347的序列。

89.去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)结合多肽,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含HCDR1、HCDR2、HCDR3,并且所述轻链可变区包含LCDR1、LCDR2和LCDR3;

其中所述HCDR1包含SEQ ID NO:361的序列;

其中所述HCDR2包含SEQ ID NO:362的序列;

其中所述HCDR3包含SEQ ID NO:363的序列;

其中所述LCDR1包含SEQ ID NO:377的序列;

其中所述LCDR2包含SEQ ID NO:378的序列;并且

其中所述LCDR3包含SEQ ID NO:379的序列。

90.去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)结合多肽,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含HCDR1、HCDR2、HCDR3,并且所述轻链可变区包含LCDR1、LCDR2和LCDR3;

其中所述HCDR1包含SEQ ID NO:393的序列;

其中所述HCDR2包含SEQ ID NO:394的序列;

其中所述HCDR3包含SEQ ID NO:395的序列;

其中所述LCDR1包含SEQ ID NO:409的序列;

其中所述LCDR2包含SEQ ID NO:410的序列;并且

其中所述LCDR3包含SEQ ID NO:411的序列。

91.去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)结合多肽,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含HCDR1、HCDR2、HCDR3,并且所述轻链可变区包含LCDR1、LCDR2和LCDR3;

其中所述HCDR1包含SEQ ID NO:425的序列;

其中所述HCDR2包含SEQ ID NO:426的序列;

其中所述HCDR3包含SEQ ID NO:427的序列;

其中所述LCDR1包含SEQ ID NO:441的序列;

其中所述LCDR2包含SEQ ID NO:442的序列;并且

其中所述LCDR3包含SEQ ID NO:443的序列。

92.去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)结合多肽,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含HCDR1、HCDR2、HCDR3,并且所述轻链可变区包含LCDR1、LCDR2和LCDR3;

其中所述HCDR1包含SEQ ID NO:457的序列;

其中所述HCDR2包含SEQ ID NO:458的序列;

其中所述HCDR3包含SEQ ID NO:459的序列;

其中所述LCDR1包含SEQ ID NO:473的序列;

其中所述LCDR2包含SEQ ID NO:474的序列;并且

其中所述LCDR3包含SEQ ID NO:475的序列。

93.去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)结合多肽,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含HCDR1、HCDR2、HCDR3,并且所述轻链可变区包含LCDR1、LCDR2和LCDR3;

其中所述HCDR1包含SEQ ID NO:489的序列;

其中所述HCDR2包含SEQ ID NO:490的序列;

其中所述HCDR3包含SEQ ID NO:491的序列;

其中所述LCDR1包含SEQ ID NO:505的序列;

其中所述LCDR2包含SEQ ID NO:506的序列;并且

其中所述LCDR3包含SEQ ID NO:507的序列。

94.去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)结合多肽,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含HCDR1、HCDR2、HCDR3,并且所述轻链可变区包含LCDR1、LCDR2和LCDR3;

其中所述HCDR1包含SEQ ID NO:521的序列;

其中所述HCDR2包含SEQ ID NO:522的序列;

其中所述HCDR3包含SEQ ID NO:523的序列;

其中所述LCDR1包含SEQ ID NO:537的序列;

其中所述LCDR2包含SEQ ID NO:538的序列;并且

其中所述LCDR3包含SEQ ID NO:539的序列。

95.去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)结合多肽,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含HCDR1、HCDR2、HCDR3,并且所述轻链可变区包含LCDR1、LCDR2和LCDR3;

其中所述HCDR1包含SEQ ID NO:553的序列;

其中所述HCDR2包含SEQ ID NO:554的序列;

其中所述HCDR3包含SEQ ID NO:555的序列;

其中所述LCDR1包含SEQ ID NO:569的序列;

其中所述LCDR2包含SEQ ID NO:570的序列;并且

其中所述LCDR3包含SEQ ID NO:571的序列。

用于免疫耐受的抗ASGR1多肽和使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2022年2月17日提交的美国临时专利申请号63/268,183、2022年2月17日提交的美国临时专利申请号63/268,190、2023年2月6日提交的美国临时专利申请号63/483,456和2023年2月6日提交的美国临时专利申请号63/483,466的优先权。

[0003] 序列表的引用

[0004] 本申请与呈电子格式的序列表一起提交。该序列表以名称为ANOK.048WO_ST26的XML文件的形式提供,该文件创建并最后修改于2023年2月16日,大小为649,053个字节。电子序列表中的信息在此通过引用以其整体并入。

技术领域

[0005] 本公开的各方面涉及与ASGR1结合的结合多肽及其使用方法以用于诱导针对期望抗原的免疫耐受,诸如以用于疾病的预防或治疗。

背景技术

[0006] 肝脏参与多种致耐受性过程。例如,它在对被吸收到从肠道排出的血液中的非自身抗原或对由肝脏代谢活动产生的新形成的抗原的免疫耐受的发展中发挥作用。用治疗性组合物靶向肝脏可能有益于抗原特异性免疫耐受的诱导。

发明内容

[0007] 诸如被吸收到从肠道排出的血液中的非自身抗原或由肝脏代谢活动产生的新形成的抗原等抗原无法在健康个体中诱导免疫应答。针对CD4+和CD8+T细胞的抗原特异性免疫耐受和交叉耐受诱导分别归因于肝脏中的各种细胞类型,这些细胞类型包括肝细胞和肝窦内皮细胞(LSEC)。肝细胞是构成肝实质的主要细胞类型,并且它们可以加工并呈递MHC-I和MHC-II上的抗原,以分别向CD8+和CD4+T细胞发出信号。LSEC有效地清除、加工血流中的MHC-I和MHC-II上的可溶性抗原并且将其呈递到循环淋巴细胞,通常导致CD4+调控性T细胞或无变应性CD8+T细胞的诱导。

[0008] 本文公开了去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)结合多肽。在一些实施方案中,ASGR1结合多肽包含重链可变区。在一些实施方案中,重链可变区包含HCDR1、HCDR2和HCDR3中的一者或多者。在一些实施方案中,ASGR1结合多肽包含或进一步包含轻链可变区。在一些实施方案中,轻链可变区包含LCDR1、LCDR2和LCDR3中的一者或多者。

[0009] 本文还公开了致耐受性化合物,其包含缀合或融合到期望耐受的抗原的ASGR1结合多肽。ASGR1结合多肽和抗原可以使用接头缀合或融合。ASGR1结合多肽和抗原可以与化学缀合接头化学地缀合。ASGR1结合多肽和抗原可以重组地融合。

[0010] 本文还公开了组合物,该组合物包含本文公开的致耐受性化合物中的任何一者和药学上可接受的赋形剂。

[0011] 本文还公开了诱导对抗原的耐受的方法,受试者能够对该抗原产生不期望的免疫

应答。在一些实施方案中,该方法包括向受试者施用本文公开的致耐受性化合物或组合物中的任何一者。

[0012] 本文还公开了本文公开的致耐受性化合物或组合物,用于在受试者中诱导对抗原的耐受,受试者能够对该抗原产生不期望的免疫应答,或用于制备药物。

[0013] 在若干实施方案中,提供了一种去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)结合多肽,其包含重链可变区(VH),该重链可变区包含第一重链互补决定区(HCDR1)、第二重链互补决定区(HCDR2)和第三重链互补决定区(HCDR3)。在若干实施方案中,HCDR1包含SEQ ID NO:9的序列。在若干实施方案中,HCDR2包含SEQ ID NO:10的序列。在若干实施方案中,HCDR3包含SEQ ID NO:11的序列。在若干实施方案中,HCDR1包含SEQ ID NO:9的序列,HCDR2包含SEQ ID NO:10的序列,并且HCDR3包含SEQ ID NO:11的序列。在若干实施方案中,VH包含与SEQ ID NO:15具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。

[0014] 在若干实施方案中,ASGR1结合多肽进一步包含轻链可变区(VL),该轻链可变区包含第一轻链互补决定区(LCDR1)、第二轻链互补决定区(LCDR2)和第三轻链互补决定区(LCDR3)。在若干实施方案中,LCDR1包含SEQ ID NO:25的序列。在若干实施方案中,LCDR2包含SEQ ID NO:26的序列。在若干实施方案中,LCDR3包含SEQ ID NO:27的序列。在若干实施方案中,LCDR1包含SEQ ID NO:25的序列,LCDR2包含SEQ ID NO:26的序列,并且LCDR3包含SEQ ID NO:27的序列。在若干实施方案中,VL包含与SEQ ID NO:31具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。

[0015] 在若干实施方案中,重链可变区包含SEQ ID NO:15的序列,并且轻链可变区包含SEQ ID NO:31的序列。

[0016] 在若干实施方案中,ASGR1结合多肽是抗体、Fab'片段、$F(ab')_2$片段、结构域抗体(dAb)或scFv。在若干实施方案中,ASGR1结合多肽包含Fc结构域,任选地其中Fc结构域被沉默。

[0017] 在若干实施方案中,提供了编码ASGR1结合多肽的多核苷酸,该多核苷酸包含SEQ ID NO:12-14的序列或与其具有至少95%同一性的序列中的一者或多者。在若干实施方案中,多核苷酸包含SEQ ID NO:16的序列。在若干实施方案中,多核苷酸包含SEQ ID NO:25-27的序列中的一者或多者。在若干实施方案中,多核苷酸包含SEQ ID NO:32的序列。在若干实施方案中,多核苷酸进一步包含SEQ ID NO:16的序列。

[0018] 在若干实施方案中,提供了一种致耐受性化合物,其包含如本文所公开的ASGR1结合多肽,其中ASGR1结合多肽缀合或融合到期望耐受的抗原。在若干实施方案中,ASGR1结合多肽和抗原使用接头缀合或融合,任选地其中接头是多肽接头或化学缀合接头。在若干实施方案中,接头是可切割接头。在若干实施方案中,接头包含甘氨酸和/或丝氨酸,任选地其中接头包含SEQ ID NO:37的序列或与其具有至少约80%、85%、90%或95%同一性的序列。在若干实施方案中,抗原缀合或融合到ASGR1结合多肽的N末端或C末端。

[0019] 在若干实施方案中,抗原包含食物抗原。在若干实施方案中,食物抗原与腹泻性乳糜泻相关联。在若干实施方案中,抗原包含与SEQ ID NO:41具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列。在若干实施方案中,抗原包含SEQ

ID NO:41。在若干实施方案中,食物抗原选自伴花生球蛋白(Ara h 1)、过敏原II(Ara h 2)、花生凝集素、羽扇豆球蛋白(Ara h 6)、31kda主要过敏原/抗病性蛋白同源物(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)、a-乳清蛋白(ALA)、乳转铁蛋白、猕猴桃素(Act c 1、Act d 1)、植物半胱氨酸蛋白酶抑制剂(phytocystatin)、索马甜样蛋白(Act d 2)、kiwellin(Act d 5)、卵类粘蛋白、卵清蛋白、卵转铁蛋白、和溶菌酶、卵黄球蛋白、apovitillin、vosvetin、2S白蛋白(Sin a 1)、11S球蛋白(Sin a 2)、脂质转移蛋白(Sin a 3)、抑制蛋白(Sin a 4)、抑制蛋白(Api g 4)、高分子量糖蛋白(Api g 5)、原肌球蛋白(Pen a 1)、精氨酸激酶(Pen m 2)、原肌球蛋白快速同种型、高分子量麦谷蛋白、低分子量麦谷蛋白、α-、γ-和Ω-麦醇溶蛋白、大麦醇溶蛋白、黑麦醇溶蛋白、燕麦蛋白、来自草莓的发病机制相关蛋白(Fra a 1)、抑制蛋白(Mus a 1)、所述抗原中的任何一者的一部分和所述抗原中的任何一者的模拟物。在若干实施方案中,食物抗原选自由以下项组成的组:高分子量麦谷蛋白、低分子量麦谷蛋白、α-、γ-和Ω-麦醇溶蛋白、大麦醇溶蛋白、黑麦醇溶蛋白、燕麦蛋白、所述抗原中的任何一者的一部分和所述抗原中的任何一者的模拟物。在若干实施方案中,抗原包含与SEQ ID NO:40-54中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段。

[0020] 在若干实施方案中,抗原包含自身抗原。在若干实施方案中,自身抗原选自甲状腺球蛋白、甲状腺过氧化物酶、促甲状腺激素受体、谷氨酸脱羧酶(GAD)、21OH羟化酶、17OH羟化酶、H+/K+ATP酶、内因子、转谷氨酰胺酶、酪氨酸酶、酪氨酸酶相关蛋白2、髓鞘碱性蛋白、蛋白脂蛋白、桥粒芯蛋白、乙酰胆碱受体、2-含氧酸脱氢酶复合物、胰岛素、胰岛素原、前胰岛素原、胰岛素瘤相关蛋白2(IA-2)、胰岛素瘤相关蛋白213(IA-213)、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、胰腺十二指肠同源框1、强直性肌营养不良蛋白激酶(DMPK)、胰岛特异性葡萄糖-6-磷酸酶催化亚基相关蛋白、SST G-蛋白偶联受体1-5、髓过氧化物酶(MPO)、蛋白酶3/成髓细胞素,以及所述抗原中的任何一者的一部分和所述抗原中的任何一者的模拟物。

[0021] 在若干实施方案中,抗原包含与自身免疫性疾病相关联的抗原。在若干实施方案中,自身免疫性疾病选自由以下项组成的组:多发性硬化症、1型糖尿病、类风湿性关节炎、白癜风、葡萄膜炎、寻常型天疱疮、视神经脊髓炎、Goodpasture病、帕金森病、重症肌无力、腹泻性乳糜泻、原发性胆汁性胆管炎、Sjogren综合征、自身免疫性肝炎、心肌炎、炎症性心肌病和抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎。在若干实施方案中,自身免疫性疾病是多发性硬化症。在若干实施方案中,抗原包含与SEQ ID NO:100、71-99、101-106或157-159中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段。在若干实施方案中,自身免疫性疾病是1型糖尿病。在若干实施方案中,抗原包含与SEQ ID NO:55-70或153-156中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段。

[0022] 在若干实施方案中,提供了致耐受性化合物,其包含缀合或融合到期望耐受的抗原的ASGR1结合多肽,其中ASGR1结合多肽包含重链可变区,该重链可变区包含HCDR1、HCDR2和HCDR3中的一者、二者或全部三者;其中HCDR1包含SEQ ID NO:9的序列;其中HCDR2包含SEQ ID NO:10的序列;和/或其中HCDR3包含SEQ ID NO:11的序列。在若干实施方案中,重链

可变区包含与SEQ ID NO:15具有至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的序列。在若干实施方案中,ASGR1结合多肽进一步包含轻链可变区,该轻链可变区包含LCDR1、LCDR2和LCDR3中的一者、二者或全部三者;其中LCDR1包含SEQ ID NO:25的序列;其中LCDR2包含SEQ ID NO:26的序列;和/或其中LCDR3包含SEQ ID NO:27的序列。在若干实施方案中,轻链可变区包含与SEQ ID NO:31具有至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的序列。在若干实施方案中,重链可变区包含SEQ ID NO:15的序列,并且轻链可变区包含SEQ ID NO:31的序列。在若干实施方案中,ASGR1结合多肽是抗体、Fab'片段、$F(ab')_2$片段、结构域抗体(dAb)或scFv。在若干实施方案中,ASGR1结合多肽包含Fc结构域,任选地其中Fc结构域被沉默。在若干实施方案中,抗原是多肽。

[0023] 在若干实施方案中,ASGR1结合多肽和抗原使用接头缀合或融合,任选地其中接头是多肽接头或化学缀合接头。在若干实施方案中,接头是可切割接头。在若干实施方案中,接头包含甘氨酸和/或丝氨酸,任选地其中接头包含SEQ ID NO:37的序列。在若干实施方案中,抗原缀合或融合到ASGR1结合多肽的N末端或C末端。在若干实施方案中,ASGR1结合多肽包含Fc结构域,任选地其中Fc结构域被沉默,并且抗原缀合或融合到Fc结构域,任选地其中抗原缀合或融合到Fc结构域的C末端。

[0024] 在若干实施方案中,抗原包含食物抗原。在若干实施方案中,食物抗原选自伴花生球蛋白(Ara h 1)、过敏原II(Ara h 2)、花生凝集素、羽扇豆球蛋白(Ara h 6)、31kda主要过敏原/抗病性蛋白同源物(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)、a-乳清蛋白(ALA)、乳转铁蛋白、猕猴桃素(Act c 1、Act d 1)、植物半胱氨酸蛋白酶抑制剂(phytocystatin)、索马甜样蛋白(Act d 2)、kiwellin(Act d 5)、卵类粘蛋白、卵清蛋白、卵转铁蛋白、和溶菌酶、卵黄球蛋白、apovitillin、vosvetin、2S白蛋白(Sin a 1)、11S球蛋白(Sin a 2)、脂质转移蛋白(Sin a 3)、抑制蛋白(Sin a4)、抑制蛋白(Api g 4)、高分子量糖蛋白(Api g 5)、原肌球蛋白(Pen a 1)、精氨酸激酶(Pen m 2)、原肌球蛋白快速同种型、高分子量麦谷蛋白、低分子量麦谷蛋白、α-、γ-和Ω-麦醇溶蛋白、大麦醇溶蛋白、黑麦醇溶蛋白、燕麦蛋白、来自草莓的发病机制相关蛋白(Fra a 1)、抑制蛋白(Mus a 1)、所述抗原中的任何一者的一部分和所述抗原中的任何一者的模拟物。在若干实施方案中,食物抗原选自由以下项组成的组:高分子量麦谷蛋白、低分子量麦谷蛋白、α-、γ-和Ω-麦醇溶蛋白、大麦醇溶蛋白、黑麦醇溶蛋白、燕麦蛋白、所述抗原中的任何一者的一部分和所述抗原中的任何一者的模拟物。在若干实施方案中,食物抗原与腹泻性乳糜泻相关联。在若干实施方案中,抗原包含与SEQ ID NO:40-54中的任何一者具有至少80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性的序列或其片段。

[0025] 在若干实施方案中,抗原包含自身抗原。在若干实施方案中,自身抗原选自甲状腺球蛋白、甲状腺过氧化物酶、促甲状腺激素受体、谷氨酸脱羧酶(GAD)、21OH羟化酶、17OH羟化酶、H+/K+ATP酶、内因子、转谷氨酰胺酶、酪氨酸酶、酪氨酸酶相关蛋白2、髓鞘碱性蛋白、蛋白脂蛋白、桥粒芯蛋白、乙酰胆碱受体、2-含氧酸脱氢酶复合物、胰岛素、胰岛素原、前胰岛素原、胰岛素瘤相关蛋白2(IA-2)、胰岛素瘤相关蛋白213(IA-213)、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、胰腺十二指肠同源框1、强直性肌营养不良蛋白激酶(DMPK)、胰岛特异性葡萄糖-6-磷酸酶催化亚基相关蛋白、SST G-蛋白偶联受体1-5、髓过氧化物酶(MPO)、蛋白酶3/成髓细胞素,以及所述抗原中的任何一者的一部分和所述抗原中的任何一者的模拟物。

[0026] 在若干实施方案中,抗原包含与自身免疫性疾病相关联的抗原。在若干实施方案中,自身免疫性疾病选自由以下项组成的组:1型糖尿病、多发性硬化症、类风湿性关节炎、白癜风、葡萄膜炎、寻常型天疱疮、视神经脊髓炎、Goodpasture病、帕金森病、重症肌无力、腹泻性乳糜泻、原发性胆汁性胆管炎、Sjogren综合征、自身免疫性肝炎、心肌炎、炎症性心肌病和抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎。在若干实施方案中,自身免疫性疾病是1型糖尿病。在若干实施方案中,抗原包含与SEQ ID NO:55-70或153-156中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段。在若干实施方案中,自身免疫性疾病是多发性硬化症。在若干实施方案中,抗原包含与SEQ ID NO:71-106或157-159中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段。在若干实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎,其中抗原包含与SEQ ID NO:107-116、160-239或272-288中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段;Sjogren综合征,其中抗原包含与SEQ ID NO:117-118或240-245中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段;风湿性心脏病、自身免疫性心肌炎、病毒性心肌炎或炎症性心肌病,其中抗原包含与SEQ ID NO:119或251-270中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段;帕金森病,其中抗原包含与SEQ ID NO:120或247-250中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段;抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎(ANCA血管炎),其中抗原包含与SEQ ID NO:121-129中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段;原发性胆汁性胆管炎,其中抗原包含与SEQ ID NO:130-132或271中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段;或自身免疫性肝炎,其中抗原包含与SEQ ID NO:133-140中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段。

[0027] 在若干实施方案中,抗原包含同种异体抗原。在若干实施方案中,同种异体抗原选自由以下项组成的组:MHC I类和MHC II类单倍型蛋白的亚基以及它们与它们呈递的抗原的复合物,以及次要血型抗原RhCE、Kell、Kidd、Duffy、Diego和MNSs。

[0028] 还提供了组合物,该组合物包含根据本公开的致耐受性化合物以及药学上可接受的赋形剂。

[0029] 本文提供了诱导对抗原的耐受的方法,受试者能够对该抗原产生不期望的免疫应答,该方法包括向受试者施用本文提供的致耐受性化合物或组合物。在若干实施方案中,在受试者暴露于抗原之前、在受试者暴露于抗原之后或在两种情况下,施用化合物或组合物。在若干实施方案中,不期望的免疫应答与以下项相关联:针对食物、动物、植物或环境过敏原的过敏反应、自身免疫性疾病、治疗剂或移植物抗宿主疾病。

[0030] 在若干实施方案中,提供了用于在受试者中诱导对抗原的耐受的如本文所公开的

致耐受性化合物或组合物,受试者能够对该抗原产生不期望的免疫应答。在若干实施方案中,不期望的免疫应答与以下项相关联:针对食物、动物、植物或环境过敏原的过敏反应、自身免疫性疾病、治疗剂或移植物抗宿主疾病。在若干实施方案中,致耐受性化合物或组合物用于制备药物。在若干实施方案中,组合物用于在有此需要的受试者中诱导免疫耐受。

[0031] 本文还提供了诱导对期望耐受的抗原的耐受的方法,该方法包括向受试者施用化合物,该化合物包含:(i)去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)结合多肽,其包含重链可变区,该重链可变区包含HCDR1、HCDR2和HCDR3;其中HCDR1包含与SEQ ID NO:9具有至少90%同一性的序列;其中HCDR2包含与SEQ ID NO:10具有至少90%同一性的序列;并且其中HCDR3包含与SEQ ID NO:11具有至少90%同一性的序列;以及(ii)期望耐受的抗原,其中ASGR1结合多肽缀合或融合到该期望耐受的抗原。

[0032] 在若干实施方案中,ASGR1结合多肽进一步包含轻链可变区,该轻链可变区包含LCDR1、LCDR2和LCDR3,其中LCDR1包含与SEQ ID NO:25具有至少90%同一性的序列,其中LCDR2包含与SEQ ID NO:26具有至少90%同一性的序列,并且其中LCDR3包含与SEQ ID NO:27具有至少90%同一性的序列。

[0033] 在若干实施方案中,该期望耐受的抗原与腹泻性乳糜泻相关联。在若干实施方案中,抗原包含与SEQ ID NO:41、40、43-54中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段。在若干实施方案中,该期望耐受的抗原与MS相关联。在若干实施方案中,抗原包含与SEQ ID NO:100、71-99、101-106或157-159中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段。在若干实施方案中,该期望耐受的抗原与1型糖尿病相关联。在若干实施方案中,抗原包含与SEQ ID NO:55-70或153-156中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段。

[0034] 在若干实施方案中,施用经由静脉内途径。

[0035] 在若干实施方案中,提供了将抗原递送到受试者的肝脏组织的方法,该方法包括:将抗原缀合或融合到去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)结合多肽,从而生成ASGR1结合多肽-抗原复合物;以及使ASGR1结合多肽-抗原复合物与受试者的肝脏组织原位接触,其中该接触允许ASGR1结合多肽与肝脏组织上的ASGR1结合,从而将抗原递送到肝脏组织。

[0036] 在额外的实施方案中,提供了将抗原递送到受试者的肝脏组织的方法,该方法包括:使缀合或融合到抗原的去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)结合多肽原位接触受试者的肝脏组织,从而允许ASGR1结合多肽与肝脏组织上的ASGR1结合,其中ASGR1结合多肽包含重链可变区,该重链可变区包含HCDR1、HCDR2和HCDR3,其中HCDR1包含与SEQ ID NO:9具有至少90%同一性的序列,其中HCDR2包含与SEQ ID NO:10具有至少90%同一性的序列;并且其中HCDR3包含与SEQ ID NO:11具有至少90%同一性的序列;并且其中ASGR1结合多肽包含轻链可变区,该轻链可变区包含LCDR1、LCDR2和LCDR3,其中LCDR1包含与SEQ ID NO:25具有至少90%同一性的序列,其中LCDR2包含与SEQ ID NO:26具有至少90%同一性的序列;并且其中LCDR3包含与SEQ ID NO:27具有至少90%同一性的序列。在若干实施方案中,将抗原原位递送到受试者的肝脏组织在受试者中诱导对抗原的耐受。在若干实施方案中,该方法用于治疗自身免疫性疾病。

[0037] 在若干实施方案中,该方法用于治疗过敏反应。

[0038] 在若干实施方案中,提供了去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)结合多肽,其包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含HCDR1、HCDR2、HCDR3,并且该轻链可变区包含LCDR1、LCDR2和LCDR3;其中HCDR1包含SEQ ID NO:297的序列;其中HCDR2包含SEQ ID NO:298的序列;其中HCDR3包含SEQ ID NO:299的序列;其中LCDR1包含SEQ ID NO:313的序列;其中LCDR2包含SEQ ID NO:314的序列;并且其中LCDR3包含SEQ ID NO:315的序列。在若干实施方案中,重链可变区包含与SEQ ID NO:303具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。在若干实施方案中,轻链可变区包含与SEQ ID NO:319具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。在若干实施方案中,重链可变区包含SEQ ID NO:303的序列,并且轻链可变区包含SEQ ID NO:319的序列。

[0039] 在若干实施方案中,提供了去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)结合多肽,其包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含HCDR1、HCDR2、HCDR3,并且该轻链可变区包含LCDR1、LCDR2和LCDR3;其中HCDR1包含SEQ ID NO:329的序列;其中HCDR2包含SEQ ID NO:330的序列;其中HCDR3包含SEQ ID NO:331的序列;其中LCDR1包含SEQ ID NO:345的序列;其中LCDR2包含SEQ ID NO:346的序列;并且其中LCDR3包含SEQ ID NO:347的序列。

[0040] 在若干实施方案中,提供了去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)结合多肽,其包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含HCDR1、HCDR2、HCDR3,并且该轻链可变区包含LCDR1、LCDR2和LCDR3;其中HCDR1包含SEQ ID NO:361的序列;其中HCDR2包含SEQ ID NO:362的序列;其中HCDR3包含SEQ ID NO:363的序列;其中LCDR1包含SEQ ID NO:377的序列;其中LCDR2包含SEQ ID NO:378的序列;并且其中LCDR3包含SEQ ID NO:379的序列。

[0041] 在若干实施方案中,提供了去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)结合多肽,其包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含HCDR1、HCDR2、HCDR3,并且该轻链可变区包含LCDR1、LCDR2和LCDR3;其中HCDR1包含SEQ ID NO:393的序列;其中HCDR2包含SEQ ID NO:394的序列;其中HCDR3包含SEQ ID NO:395的序列;其中LCDR1包含SEQ ID NO:409的序列;其中LCDR2包含SEQ ID NO:410的序列;并且其中LCDR3包含SEQ ID NO:411的序列。

[0042] 在若干实施方案中,提供了去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)结合多肽,其包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含HCDR1、HCDR2、HCDR3,并且该轻链可变区包含LCDR1、LCDR2和LCDR3;其中HCDR1包含SEQ ID NO:425的序列;其中HCDR2包含SEQ ID NO:426的序列;其中HCDR3包含SEQ ID NO:427的序列;其中LCDR1包含SEQ ID NO:441的序列;其中LCDR2包含SEQ ID NO:442的序列;并且其中LCDR3包含SEQ ID NO:443的序列。

[0043] 在若干实施方案中,提供了去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)结合多肽,其包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含HCDR1、HCDR2、HCDR3,并且该轻链可变区包含LCDR1、LCDR2和LCDR3;其中HCDR1包含SEQ ID NO:457的序列;其中HCDR2包含SEQ ID NO:458的序列;其中HCDR3包含SEQ ID NO:459的序列;其中LCDR1包含SEQ ID NO:473的序列;其中LCDR2包含SEQ ID NO:474的序列;并且其中LCDR3包含SEQ ID NO:475的序列。

[0044] 在若干实施方案中,提供了去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)结合多肽,其包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含HCDR1、HCDR2、HCDR3,并且该轻链可变区包含LCDR1、LCDR2和LCDR3;其中HCDR1包含SEQ ID NO:489的序列;其中HCDR2包含SEQ ID NO:

490的序列;其中HCDR3包含SEQ ID NO:491的序列;其中LCDR1包含SEQ ID NO:505的序列;其中LCDR2包含SEQ ID NO:506的序列;并且其中LCDR3包含SEQ ID NO:507的序列。

[0045] 在若干实施方案中,提供了去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)结合多肽,其包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含HCDR1、HCDR2、HCDR3,并且该轻链可变区包含LCDR1、LCDR2和LCDR3;其中HCDR1包含SEQ ID NO:521的序列;其中HCDR2包含SEQ ID NO:522的序列;其中HCDR3包含SEQ ID NO:523的序列;其中LCDR1包含SEQ ID NO:537的序列;其中LCDR2包含SEQ ID NO:538的序列;并且其中LCDR3包含SEQ ID NO:539的序列。

[0046] 在若干实施方案中,提供了去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)结合多肽,其包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含HCDR1、HCDR2、HCDR3,并且该轻链可变区包含LCDR1、LCDR2和LCDR3;其中HCDR1包含SEQ ID NO:553的序列;其中HCDR2包含SEQ ID NO:554的序列;其中HCDR3包含SEQ ID NO:555的序列;其中LCDR1包含SEQ ID NO:569的序列;其中LCDR2包含SEQ ID NO:570的序列;并且其中LCDR3包含SEQ ID NO:571的序列。

[0047] 在若干实施方案中,本文提供了去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)结合多肽,其包含重链可变区,该重链可变区包含HCDR1、HCDR2和HCDR3,其中HCDR1包含SEQ ID NO:9的序列;其中HCDR2包含SEQ ID NO:10的序列;并且其中HCDR3包含SEQ ID NO:11的序列。在若干实施方案中,重链可变区包含与SEQ ID NO:15具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。

[0048] 在若干实施方案中,ASGR1结合多肽进一步包含轻链可变区,该轻链可变区包含LCDR1、LCDR2和LCDR3,其中LCDR1包含SEQ ID NO:25的序列,其中LCDR2包含SEQ ID NO:26的序列;并且其中LCDR3包含SEQ ID NO:27的序列。在若干实施方案中,轻链可变区包含与SEQ ID NO:31具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。在若干实施方案中,重链可变区包含SEQ ID NO:15的序列,并且轻链可变区包含SEQ ID NO:31的序列。

[0049] 取决于实施方案,ASGR1结合多肽任选地是抗体、Fab'片段、$F(ab')_2$片段、结构域抗体(dAb)或scFv。在若干实施方案中,ASGR1结合多肽包含Fc结构域,任选地其中Fc结构域被沉默。

[0050] 本文还提供了编码ASGR1结合多肽的多核苷酸,该多核苷酸包含SEQ ID NO:12-14或25-27的序列中的一者或多者。在若干实施方案中,多核苷酸包含SEQ ID NO:16或32或二者的序列。在若干实施方案中,多核苷酸编码根据本文中的公开的ASGR1结合多肽。

[0051] 在若干实施方案中,还提供了致耐受性化合物,其包含缀合或融合到期望耐受的抗原的ASGR1结合多肽。在若干实施方案中,ASGR1结合多肽包含重链可变区,该重链可变区包含HCDR1、HCDR2和HCDR3,其中HCDR1包含SEQ ID NO:9的序列,其中HCDR2包含SEQ ID NO:10的序列,并且其中HCDR3包含SEQ ID NO:11的序列。在若干实施方案中,重链可变区包含与SEQ ID NO:15具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。

[0052] 在若干实施方案中,本文提供的致耐受性化合物还包含轻链可变区,该轻链可变区包含LCDR1、LCDR2和LCDR3,其中LCDR1包含SEQ ID NO:25的序列,其中LCDR2包含SEQ ID NO:26的序列,并且其中LCDR3包含SEQ ID NO:27的序列。在若干实施方案中,轻链可变区包

含与SEQ ID NO:31具有至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的序列。在若干实施方案中,其中重链可变区包含SEQ ID NO:15的序列,并且轻链可变区包含SEQ ID NO:31的序列。

[0053] 在本文提供的致耐受性化合物的若干实施方案中,ASGR1结合多肽是抗体、Fab'片段、$F(ab')_2$片段、结构域抗体(dAb)或scFv。在本文提供的致耐受性化合物的若干实施方案中,ASGR1结合多肽包含Fc结构域,任选地其中Fc结构域被沉默。

[0054] 在本文提供的致耐受性化合物的若干实施方案中,抗原是多肽。在若干实施方案中,ASGR1结合多肽和抗原使用接头缀合或融合,任选地其中接头是多肽接头或化学缀合接头。在一些实施方案中,接头是可切割接头。在若干实施方案中,接头包含甘氨酸和/或丝氨酸,任选地其中接头包含SEQ ID NO:37的序列。在若干实施方案中,抗原缀合或融合到ASGR1结合多肽的N末端或C末端。在本文提供的致耐受性化合物的一些实施方案中,ASGR1结合多肽包含Fc结构域,任选地其中Fc结构域被沉默,并且抗原缀合或融合到Fc结构域,任选地其中抗原缀合或融合到Fc结构域的C末端。

[0055] 在本文提供的致耐受性化合物的若干实施方案中,抗原包含食物抗原。在若干实施方案中,食物抗原选自伴花生球蛋白(Ara h 1)、过敏原II(Ara h2)、花生凝集素、羽扇豆球蛋白(Ara h 6)、31kda主要过敏原/抗病性蛋白同源物(Mal d 2)、脂质转移蛋白前体(Mal d 3)、主要过敏原Mal d 1.03D(Mal d1)、a-乳清蛋白(ALA)、乳转铁蛋白、猕猴桃素(Act c 1、Act d 1)、植物半胱氨酸蛋白酶抑制剂(phytocystatin)、索马甜样蛋白(Act d 2)、kiwellin(Act d 5)、卵类粘蛋白、卵清蛋白、卵转铁蛋白、和溶菌酶、卵黄球蛋白、apovitillin、vosvetin、2S白蛋白(Sin a 1)、11S球蛋白(Sin a 2)、脂质转移蛋白(Sin a 3)、抑制蛋白(Sin a 4)、抑制蛋白(Api g 4)、高分子量糖蛋白(Api g 5)、原肌球蛋白(Pen a 1)、精氨酸激酶(Pen m 2)、原肌球蛋白快速同种型、高分子量麦谷蛋白、低分子量麦谷蛋白、α-、γ-和Ω-麦醇溶蛋白、大麦醇溶蛋白、黑麦醇溶蛋白、燕麦蛋白、来自草莓的发病机制相关蛋白(Fra a 1)、抑制蛋白(Mus a 1)、所述抗原中的任何一者的一部分和所述抗原中的任何一者的模拟物。

[0056] 在若干实施方案中,食物抗原选自由以下项组成的组:高分子量麦谷蛋白、低分子量麦谷蛋白、α-、γ-和Ω-麦醇溶蛋白、大麦醇溶蛋白、黑麦醇溶蛋白、燕麦蛋白、所述抗原中的任何一者的一部分和所述抗原中的任何一者的模拟物。

[0057] 在若干实施方案中,食物抗原与腹泻性乳糜泻相关联。在若干实施方案中,抗原包含与SEQ ID NO:40-54中的任何一者具有至少80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性的序列或其片段。

[0058] 在本文提供的致耐受性化合物的若干实施方案中,抗原包含自身抗原。在若干实施方案中,自身抗原选自甲状腺球蛋白、甲状腺过氧化物酶、促甲状腺激素受体、谷氨酸脱羧酶(GAD)、21OH羟化酶、17OH羟化酶、H+/K+ATP酶、内因子、转谷氨酰胺酶、酪氨酸酶、酪氨酸酶相关蛋白2、髓鞘碱性蛋白、蛋白脂蛋白、桥粒芯蛋白、乙酰胆碱受体、2-含氧酸脱氢酶复合物、胰岛素、胰岛素原、前胰岛素原、胰岛素瘤相关蛋白2(IA-2)、胰岛素瘤相关蛋白213(IA-213)、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、胰腺十二指肠同源框1、强直性肌营养不良蛋白激酶(DMPK)、胰岛特异性葡萄糖-6-磷酸酶催化亚基相关蛋白、SST G-蛋白偶联受体1-5、髓过氧化物酶(MPO)、蛋白酶3/成髓细胞素,以及所述抗原中的任何一者的一部分和所述抗原中的任何一者的模拟物。

[0059] 在本文提供的致耐受性化合物的若干实施方案中,抗原包含与自身免疫性疾病相关联的抗原。在若干实施方案中,自身免疫性疾病选自由以下项组成的组:1型糖尿病、多发性硬化症、类风湿性关节炎、白癜风、葡萄膜炎、寻常型天疱疮、视神经脊髓炎、Goodpasture病、帕金森病、重症肌无力、腹泻性乳糜泻、原发性胆汁性胆管炎、Sjogren综合征、自身免疫性肝炎、心肌炎、炎症性心肌病和抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎。

[0060] 在本文提供的致耐受性化合物的若干实施方案中,自身免疫性疾病是1型糖尿病。在若干实施方案中,抗原包含与SEQ ID NO:55-70或153-156中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段。

[0061] 在本文提供的致耐受性化合物的若干实施方案中,自身免疫性疾病是多发性硬化症。在若干实施方案中,抗原包含与SEQ ID NO:71-106或157-159中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段。

[0062] 在本文提供的致耐受性化合物的若干实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎。在若干实施方案中,抗原包含与SEQ ID NO:107-116、160-239或272-288中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段。

[0063] 在本文提供的致耐受性化合物的若干实施方案中,自身免疫性疾病是Sjogren综合征。在若干实施方案中,抗原包含与SEQ ID NO:117-118或240-245中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段。

[0064] 在本文提供的致耐受性化合物的若干实施方案中,自身免疫性疾病是风湿性心脏病、自身免疫性心肌炎、病毒性心肌炎或炎症性心肌病。在若干实施方案中,抗原包含与SEQ ID NO:119或251-270中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段。

[0065] 在本文提供的致耐受性化合物的若干实施方案中,自身免疫性疾病是帕金森病。在若干实施方案中,抗原包含与SEQ ID NO:120或247-250中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段。

[0066] 在本文提供的致耐受性化合物的若干实施方案中,自身免疫性疾病是抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎(ANCA血管炎)。在若干实施方案中,抗原包含与SEQ ID NO:121-129中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段。

[0067] 在本文提供的致耐受性化合物的若干实施方案中,自身免疫性疾病是原发性胆汁性胆管炎。在若干实施方案中,抗原包含与SEQ ID NO:130-132或271中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段。

[0068] 在本文提供的致耐受性化合物的若干实施方案中,自身免疫性疾病是自身免疫性肝炎。在若干实施方案中,抗原包含与SEQ ID NO:133-140中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段。

[0069] 在本文提供的致耐受性化合物的若干实施方案中,抗原包含同种异体抗原。在若干实施方案中,同种异体抗原选自由以下项组成的组:MHC I类和MHC II类单倍型蛋白的亚基以及它们与它们呈递的抗原的复合物,以及次要血型抗原RhCE、Kell、Kidd、Duffy、Diego和MNSs。

[0070] 在若干实施方案中,本文还提供了组合物,该组合物包含根据本公开的致耐受性化合物以及药学上可接受的赋形剂。

[0071] 本文还提供了诱导对抗原的耐受的方法,受试者能够对该抗原产生不期望的免疫应答,该方法包括向受试者施用根据本公开的致耐受性化合物或根据本公开的组合物。

[0072] 在若干实施方案中,在受试者暴露于抗原之前、在受试者暴露于抗原之后或在两种情况下,施用致耐受性化合物或组合物。

[0073] 在若干实施方案中,不期望的免疫应答与以下项相关联:针对食物、动物、植物或环境过敏原的过敏反应、自身免疫性疾病、治疗剂或移植物抗宿主疾病。

[0074] 本文还提供了用于在受试者中诱导对抗原的耐受的本公开的致耐受性化合物和/或本公开的组合物,受试者能够对该抗原产生不期望的免疫应答。在若干实施方案中,不期望的免疫应答与以下项相关联:针对食物、动物、植物或环境过敏原的过敏反应、自身免疫性疾病、治疗剂或移植物抗宿主疾病。

[0075] 本文还提供了用于制备药物的本公开的致耐受性化合物和/或本公开的组合物。额外地,本文提供了用于在有此需要的受试者中诱导免疫耐受的本公开的化合物和/或本公开的组合物。

[0076] 在若干实施方案中,提供了诱导对期望耐受的抗原的耐受的方法,该方法包括向受试者施用化合物,该化合物包含(i)去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)结合多肽,其包含重链可变区,该重链可变区包含HCDR1、HCDR2和HCDR3,其中HCDR1包含与SEQ ID NO:9具有至少90%同一性的序列,其中HCDR2包含与SEQ ID NO:10具有至少90%同一性的序列,并且其中HCDR3包含与SEQ ID NO:11具有至少90%同一性的序列;以及(ii)期望耐受的抗原,其中ASGR1结合多肽缀合或融合到该期望耐受的抗原。

[0077] 在若干实施方案中,ASGR1结合多肽进一步包含轻链可变区,该轻链可变区包含LCDR1、LCDR2和LCDR3,其中LCDR1包含与SEQ ID NO:25具有至少90%同一性的序列,其中LCDR2包含与SEQ ID NO:26具有至少90%同一性的序列,并且其中LCDR3包含与SEQ ID NO:27具有至少90%同一性的序列。

[0078] 在所提供的方法的若干实施方案中,该期望耐受的抗原与腹泻性乳糜泻相关联。在若干实施方案中,抗原包含与SEQ ID NO:40-54中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段。

[0079] 在所提供的方法的若干实施方案中,该期望耐受的抗原与多发性硬化症(MS)相关联。在若干实施方案中,抗原包含与SEQ ID NO:71-106或157-159中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段。

[0080] 在所提供的方法的若干实施方案中,其中该期望耐受的抗原与1型糖尿病相关联。在若干实施方案中,抗原包含与SEQ ID NO:55-70或153-156中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段。

[0081] 在所提供的方法的若干实施方案中,施用经由静脉内途径。

[0082] 本文还提供了将抗原递送到受试者的肝脏组织的方法,该方法包括:将抗原缀合或融合到去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)结合多肽,从而生成ASGR1结合多肽-抗原复合物;以及使ASGR1结合多肽-抗原复合物与受试者的肝脏组织原位接触,其中该接触允许ASGR1结合多肽与肝脏组织上的ASGR1结合,从而将抗原递送到肝脏组织。

[0083] 额外地提供了将抗原递送到受试者的肝脏组织的方法,该方法包括:使缀合或融合到抗原的去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)结合多肽原位接触受试者的肝脏组织,从而允许ASGR1结合多肽与肝脏组织上的ASGR1结合,其中ASGR1结合多肽包含重链可变区,该重链可变区包含HCDR1、HCDR2和HCDR3,其中HCDR1包含与SEQ ID NO:9具有至少90%同一性的序列,其中HCDR2包含与SEQ ID NO:10具有至少90%同一性的序列,并且其中HCDR3包含与SEQ ID NO:11具有至少90%同一性的序列;并且其中ASGR1结合多肽包含轻链可变区,该轻链可变区包含LCDR1、LCDR2和LCDR3,其中LCDR1包含与SEQ ID NO:25具有至少90%同一性的序列,其中LCDR2包含与SEQ ID NO:26具有至少90%同一性的序列,并且其中LCDR3包含与SEQ ID NO:27具有至少90%同一性的序列。在若干实施方案中,将抗原原位递送到受试者的肝脏组织在受试者中诱导对抗原的耐受。在若干实施方案中,此类方法用于治疗自身免疫性疾病。在若干实施方案中,此类方法用于治疗过敏反应。

附图说明

[0084] 除本文描述的特征之外,额外的特征和变化也将从附图和实施方案的以下描述中变得显而易见。应理解,这些附图描绘了各种实施方案并且不旨在限制范围。

[0085] 图1A描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性重链框架序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的肽序列和DNA序列。

[0086] 图1B描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性重链互补决定区(CDR)序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的肽序列和DNA序列。

[0087] 图1C描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性重链可变区序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的肽序列和DNA序列。

[0088] 图1D描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性轻链框架序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的肽序列和DNA序列。

[0089] 图1E描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性轻链互补决定区(CDR)序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的肽序列和DNA序列。

[0090] 图1F描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性轻链可变区序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的肽序列和DNA序列。

[0091] 图2A描绘了以下项的序列:人去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)(SEQ ID NO:33)、其跨越氨基酸Q62-L291的细胞外结构域(ECD)(SEQ ID NO:34)以及可以用于抗原生产和纯化的His-Avi标记的变体(SEQ ID NO:35)。

[0092] 图2B描绘了以下项的序列:在BDC2.5模型中诱导T1D病状的p31模拟表位肽、具有半胱氨酸接头以附接ASGR1结合多肽的可缀合p31变体、甘氨酸-丝氨酸接头的非限制性实例以及可以用于抗体融合的甘氨酸-丝氨酸接头p31变体。

[0093] 图3描绘了生存曲线,其示出在预激活的BDC2.5模型中,肝靶向抗原保护小鼠免遭T1D的侵害。NOD.SCID小鼠在第0天接受静脉注射3x 10^5激活的BDC2.5 T细胞的过继转移,并且在第0天和第4天用静脉注射50pmol/g的αASGR1-p31、50pmol/g p31或生理盐水处理。每周测量血糖2-3次,持续105天。在连续两次血糖测量值≥250mg/dL之后,小鼠被认为患有糖尿病。每组7-8只动物进行实验。

[0094] 图4描绘了NOD.SCID小鼠的糖尿病发作生存曲线,该小鼠具有过继性地转移的BCD2.5脾细胞,该脾细胞用以下项处理:与抗ASGR1抗体mAb-60819融合的p31耐受原(819-p31)、仅p31肽或生理盐水对照。

[0095] 图5描绘了EAE模型小鼠的EAE疾病严重程度曲线,该模型小鼠注射有致脑炎T细胞和与mAb-60819融合的MOG10的肝靶向耐受原(819-MOG10)。819-MOG10以2pmol/g(“剂量水平1”)或10pmol/g(“剂量水平2”)施用。

[0096] 图6A描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性重链框架序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的肽序列和DNA序列。

[0097] 图6B描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性重链互补决定区(CDR)序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的肽序列和DNA序列。

[0098] 图6C描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性重链可变区序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序

列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0099] 图6D描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性轻链框架序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0100] 图6E描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性轻链互补决定区(CDR)序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0101] 图6F描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性轻链可变区序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0102] 图7描绘了NOD.SCID小鼠的糖尿病发作生存曲线,该小鼠具有过继性地转移的BCD2.5脾细胞,该脾细胞用以下项处理:与抗ASGR1抗体mAb-60856融合的p31耐受原(856-p31)、仅p31肽或生理盐水对照。

[0103] 图8A描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性重链框架序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0104] 图8B描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性重链互补决定区(CDR)序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0105] 图8C描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性重链可变区序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0106] 图8D描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性轻链框架序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、

90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0107] 图8E描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性轻链互补决定区(CDR)序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0108] 图8F描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性轻链可变区序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0109] 图9A描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性重链框架序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0110] 图9B描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性重链互补决定区(CDR)序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0111] 图9C描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性重链可变区序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0112] 图9D描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性轻链框架序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0113] 图9E描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性轻链互补决定区(CDR)序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0114] 图9F描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性轻链可变区序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序

列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0115] 图10描绘了NOD.SCID小鼠的糖尿病发作生存曲线，该小鼠具有过继性地转移的BCD2.5脾细胞，该脾细胞用以下项处理：与抗ASGR1抗体mAb-60869融合的p31耐受原(869-p31)、仅p31肽或生理盐水对照。

[0116] 图11A描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性重链框架序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列，但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0117] 图11B描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性重链互补决定区(CDR)序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列，但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0118] 图11C描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性重链可变区序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列，但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0119] 图11D描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性轻链框架序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列，但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0120] 图11E描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性轻链互补决定区(CDR)序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列，但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0121] 图11F描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性轻链可变区序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列，但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0122] 图12A描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性重链框架序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列，但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、

90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0123] 图12B描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性重链互补决定区(CDR)序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0124] 图12C描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性重链可变区序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0125] 图12D描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性轻链框架序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0126] 图12E描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性轻链互补决定区(CDR)序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0127] 图12F描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性轻链可变区序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0128] 图13A描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性重链框架序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0129] 图13B描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性重链互补决定区(CDR)序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0130] 图13C描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性重链可变区序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序

列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0131] 图13D描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性轻链框架序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列，但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0132] 图13E描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性轻链互补决定区(CDR)序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列，但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0133] 图13F描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性轻链可变区序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列，但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0134] 图14A描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性重链框架序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列，但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0135] 图14B描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性重链互补决定区(CDR)序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列，但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0136] 图14C描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性重链可变区序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列，但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0137] 图14D描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性轻链框架序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列，但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的肽序列和DNA序列。

[0138] 图14E描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性轻链互补决定区(CDR)

序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的肽序列和DNA序列。

[0139] 图14F描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性轻链可变区序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的肽序列和DNA序列。

[0140] 图15A描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性重链框架序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的肽序列和DNA序列。

[0141] 图15B描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性重链互补决定区(CDR)序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的肽序列和DNA序列。

[0142] 图15C描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性重链可变区序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的肽序列和DNA序列。

[0143] 图15D描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性轻链框架序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的肽序列和DNA序列。

[0144] 图15E描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性轻链互补决定区(CDR)序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的肽序列和DNA序列。

[0145] 图15F描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性轻链可变区序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的肽序列和DNA序列。

[0146] 图16A描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性重链框架序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的肽序列和DNA序列。

[0147] 图16B描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性重链互补决定区(CDR)序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的肽序列和DNA序列。

[0148] 图16C描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性重链可变区序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的肽序列和DNA序列。

[0149] 图16D描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性轻链框架序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的肽序列和DNA序列。

[0150] 图16E描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性轻链互补决定区(CDR)序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的肽序列和DNA序列。

[0151] 图16F描绘了可以用于本文提供的抗ASGR1抗体的非限制性轻链可变区序列。所提供的DNA序列编码所提供的肽序列,但还设想了可以凭借密码子简并性来编码相同的肽序列的其他DNA序列。还设想了与其中所提供的序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的肽序列和DNA序列。

具体实施方式

[0152] 针对各种抗原的免疫反应可能是发病率和死亡率的重要来源。个体中可能会发生免疫反应,其对个体的健康和幸福产生不利影响,降低个体所接受的治疗的功效,甚至对个体中自然发生或存在的内源性分子产生反应。虽然在某些情况下利用广泛的免疫抑制来解决某些类型的免疫应答,但这些可能会导致对感染和疾病的普遍易感性。因此,更加量身定制的方案(诸如本文描述的那些)是有利的,因为可以靶向抗原特异性免疫应答。本文公开的若干实施方案利用肝脏及其各种类型的细胞在对特异性抗原的免疫耐受的发展中的作用。例如,在若干实施方案中,将特异性抗原、其免疫原性片段和/或其模拟物(统称为抗原,

除非另外指示为特定类型,例如片段)连接或偶联到被配置为靶向肝脏(或者肝脏内或与肝脏相关联的特定细胞)的分子,从而允许特异性抗原、其免疫原性片段和/或其模拟物被加工,并且允许免疫系统被重新校准以减少、改善或以其他方式消除针对该抗原(或抗原的一部分,或多种抗原)的免疫应答。例如,在若干实施方案中,本文提供的组合物靶向递送到肝脏(并且被肝脏摄取),诸如肝细胞或表达清道夫受体(例如,去唾液酸糖蛋白受体(ASGPR)等)的其他细胞。

[0153] 本文公开的一些实施方案证明,肝细胞可以使用合成构建体(诸如本文公开的那些组合物)来操纵,以主动地诱导抗原特异性CD4+或CD8+T细胞的免疫耐受,例如通过细胞外抗原的呈递或交叉呈递。肝细胞被认为是"非专业抗原呈递细胞",是用于抗原呈递以引发致耐受性T细胞应答的有前途的细胞候选者。肝细胞占整个肝脏的80%,并且与循环T淋巴细胞直接接触。肝细胞不表达免疫共刺激分子。因此,测试了肝细胞是否通过呈递和交叉呈递血源性抗原来促进外周致耐受性产生。本文证明,并且根据若干实施方案,肝细胞可以原位操纵(例如,通过用根据本文公开的实施方案的构建体来靶向肝细胞),以通过将抗原呈递和交叉呈递到T细胞来促进外周致耐受性产生。

[0154] 与其他器官不同,在炎症的情况下,循环淋巴细胞仅渗出并进入到实质细胞,而肝脏微脉管系统具有独特的有孔内皮,没有任何基底膜,从而允许循环T淋巴细胞与肝脏MHC+实质细胞(包括肝细胞)之间的直接物理接触。与其他肝脏细胞(尤其是LSEC)相比,肝细胞在体外的交叉呈递能力较差。尽管如此,由于缺乏导致T细胞克隆耗竭的CD28共刺激,通过体外和体内转基因和/或病毒载剂转导获得的直接抗原表达,以及随后肝细胞的MHC-I依赖性抗原呈递,可以主要通过抗原特异性CD8+T淋巴细胞的次优激活来产生免疫耐受。在慢病毒介导的肝细胞依赖性抗原呈递时,还发生CD4+CD25+FoxP3+Treg细胞的诱导,这指示其他抗原呈递细胞(APC)可能参与肝细胞驱动的致耐受性机制,因为肝细胞表达低水平的MHC-II以与CD4+T细胞相互作用。

[0155] 肝细胞在数量上超过肝脏的其他细胞组分,并且与血液的组分密切接触。在本文公开的一些实施方案中,肝细胞用于通过细胞外抗原摄取和呈递或交叉呈递的机制来建立CD4+和CD8+T细胞外周耐受。在其他实施方案中,单独地或与抗原呈递或交叉呈递结合,本文公开的构建体和组合物用于通过其他机制来诱导耐受。肝细胞拥有凝集素受体(以及其他的受体),包括去唾液酸糖蛋白受体(ASGPR)。细胞凋亡过程激活神经氨酸酶,其使糖蛋白去唾液酸化以暴露末端N-乙酰半乳糖胺残基,该残基与ASGPR结合。肝细胞依赖性抗原呈递或交叉呈递(以及在施用本文公开的构建体之后由肝脏常驻型免疫细胞诱导的其他机制[包括调控性T细胞的诱导]和相关方法)可以更普遍地用于经由T细胞耗竭和/或无变应性来诱导免疫耐受的方法。在一些实施方案中,肝细胞可用作用于致耐受性预防或治疗干预的靶细胞。

[0156] 一般而言,本文提供的组合物包含感兴趣的抗原(例如,期望免疫耐受的抗原,包括较大分子的抗原性片段,或在一些实施方案中,其多种抗原/片段)、靶向部分(例如,分子,特别是结合多肽或抗体,其特异性地靶向肝脏、肝脏内的细胞类型或另一靶器官或细胞或者被它们识别,例如在淋巴结和/或脾脏中),其中感兴趣的抗原和靶向部分诸如使用接头连接。在一些实施方案中,可以使用这些抗原的模拟物来代替抗原或抗原片段。

[0157] 用于连接感兴趣的抗原和靶向部分的方案是本领域普遍已知的。例如,当感兴趣

的抗原和靶向部分都是蛋白质时(例如,当靶向部分是抗体时),感兴趣的抗原和靶向部分可以以不同的构型融合在一起,诸如任一蛋白质的末端。在一些实施方案中,感兴趣的抗原和靶向部分可以以不同的构型重组地融合在一起。在一些实施方案中,感兴趣的抗原和靶向部分可以使用传统的重组克隆技术来融合。感兴趣的抗原和靶向部分可以使用接头连接,如本领域通常所理解的。在若干实施方案中,接头被有利地设计和/或被配置为在体内释放抗原(或其抗原片段或其模拟物),所释放的抗原(或其抗原片段或其模拟物)呈其天然或基本上天然的形式(例如,它缀合或融合到接头之前的形式)。在一些实施方案中,分子的抗原性部分经由可降解键附接到接头。因此,在若干实施方案中,感兴趣的抗原在肝脏(或其他靶位点)处、在其中或在其附近被释放,并且以某种方式被加工并呈递到免疫系统,该方式允许免疫系统自我识别天然抗原(或其抗原片段或其模拟物),并减少或消除针对该抗原的免疫应答。

[0158] 在若干实施方案中,抗原可以是内源性的(例如,自体抗原或自身抗原)或外源性的(例如,外来抗原),包括但不限于:外来同种异体抗原,移植受者针对其产生不期望的免疫应答(例如,移植物抗宿主疾病或移植排斥);外来食物、动物、植物或环境抗原,患者对其产生不期望的免疫应答(例如,过敏反应或超敏反应);治疗剂,患者对其产生不期望的免疫应答(例如,超敏反应和/或治疗活性降低);自身抗原,患者对其产生不期望的免疫应答(例如,自身免疫性疾病);或其致耐受性部分(例如,片段或表位)。本文提供的组合物可用于诱导对抗原的耐受作用,并且可用于治疗不期望的免疫应答,例如,移植物抗宿主疾病、移植排斥、针对治疗剂的免疫应答、自身免疫性疾病和/或过敏反应,这取决于实施方案。

[0159] 还提供了药物组合物,其含有治疗有效量的本公开的化合物。在一些实施方案中,将化合物与至少一种药学上可接受的赋形剂混合。在另一方面,本公开提供了用于治疗不期望的免疫应答的方法,不期望的免疫应答诸如移植物抗宿主疾病、移植排斥、针对治疗剂的应答、自身免疫性疾病或过敏反应。

[0160] 术语

[0161] 在以下的详细描述中,参考了形成其一部分的附图。在附图中,除非上下文另有规定,否则相似的符号通常标识相似的组件。详细描述、附图和权利要求中描述的说明性实施方案并不旨在限制。在不脱离本文呈现的主题的精神或范围的情况下,可以利用其他实施方案,并且可以做出其他改变。将容易理解的是,如本文总体描述并在附图中说明的本公开的各方面可以以多种不同的配置来布置、替换、组合、分离和设计,所有这些在本文中都被明确地考虑。

[0162] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本主题所属领域的普通技术人员通常所理解的相同含义。本文主题的描述中使用的术语仅出于描述特定实施方案的目的,并且不旨在限制本主题。

[0163] 本文使用冠词“一个”和“一种”来指该冠词的语法对象中的一个或多于一个(例如,至少一个)。举例来说,“一个元件”意指一个元件或多于一个元件。

[0164] 所谓“约”意指与参考数量、水平、值、数目、频率、百分比、尺寸、大小、量、重量或长度相比变化至多10%的数量、水平、值、数目、频率、百分比、尺寸、大小、量、重量或长度。

[0165] 在若干实施方案中,抗原结合多肽包含一个或多个互补决定区(“一个CDR”或“多个CDR”)。如本文所用,术语“CDR”应被给予其普通含义,并且还应指抗体可变区序列内的互

补决定区(也被称为“最小识别单元”或“高变区”)。CDR允许抗原结合蛋白与特定感兴趣的抗原特异性地结合。有三个重链可变区CDR(CDRH1、CDRH2和CDRH3)和三个轻链可变区CDR(CDRL1、CDRL2和CDRL3)。两条链中的每一条中的CDR通常通过构架区对齐,以形成与靶蛋白上的特异性表位或结构域特异性地结合的结构。从N末端至C末端,天然存在的轻链可变区和重链可变区二者通常遵循这些元件的以下顺序:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。已经设计了编号系统以用于为占据这些结构域中的每一者中的位置的氨基酸分配编号。

[0166] 给定CDR或FR的精确氨基酸序列边界可以使用许多众所周知的方案中的任何一者来容易地确定,这些方案包括由以下文献描述的方案:Kabat etal.(1991),"Sequences of Proteins of Immunological Interest,"5th Ed.Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD(“Kabat”编号方案);Al-Lazikani et al,(1997)JMB 273,927-948(“Chothia”编号方案);MacCallum et al,J.Mol.Biol.262:732-745(1996),"Antibody-antigen interactions:Contact analysis and binding site topography,"J.Mol.Biol.262,732-745."(“Contact”编号方案);Lefranc MP et al,"IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variabledomains and Ig superfamily V-like domains,"Dev Comp Immunol,2003Jan;27(1):55-77(“IMGT”编号方案);Honegger A and Pliickthun A,"Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains:an automatic modeling and analysis tool,"J Mol Biol,2001Jun8;309(3):657-70,(“Aho”编号方案);以及Martin et ah,"Modeling antibody hypervariable loops:a combined algorithm,"PNAS,1989,86(23):9268-9272,(“AbM”编号方案)。

[0167] 给定CDR或FR的边界可以根据用于鉴定的方案而变化。例如,Kabat方案基于结构比对,而Chothia方案基于结构信息。Kabat和Chothia方案的编号均基于最常见的抗体区域序列长度,具有由插入字母(例如“30a”)容纳的插入,并且在一些抗体中出现缺失。这两种方案将某些插入和缺失(“插入缺失”)放置在不同的位置,从而导致不同的编号。Contact方案基于复杂晶体结构的分析,并且在许多方面与Chothia编号方案相似。AbM方案是Kabat与Chothia定义之间的折中方案,基于Oxford Molecular的AbM抗体建模软件所使用的方案。

[0168] 在整个本说明书中,除非上下文另有要求,否则单词“包含(comprises)”、“包含(comprises)”和“包含(comprising)”将被理解为暗示包括所陈述的步骤或元件或者步骤组或元件组,但并不排除任何其他步骤或元件或者步骤组或元件组。所谓“由……组成”意指包括并限于短语“由……组成”之后的任何内容。因此,短语“由.....组成”指示所列出的元件是必需的或强制性的,并且指示可以不存在其他元件。所谓“基本上由……组成”意指包括在该短语之后列出的任何元件,并且限于不干扰或有助于在本公开中针对所列出的元件指定的活性或作用的其他元件。因此,短语“基本上由……组成”指示所列出的元件是必需的或强制性的,但指示其他元件是任选的并且可以或可以不存在,这取决于它们是否实质上影响所列出的元件的活性或作用。

[0169] 如本文所用,术语“个体”、“受试者”或“患者”具有如根据本说明书所理解的其简单且普通的含义,并且意指人或非人哺乳动物,例如,狗、猫、小鼠、大鼠、奶牛、绵羊、猪、山羊、非人灵长类动物或鸟类(例如鸡),以及任何其他脊椎动物或无脊椎动物。术语“哺乳动物”以其通常的生物学意义使用。因此,其具体包括但不限于灵长类动物(包括猿类(黑猩

猩、猿、猴)和人)、牛、马、绵羊、山羊、猪、兔、狗、猫、啮齿动物、大鼠、小鼠、豚鼠等等。

[0170] 如本文所用,术语“分离的”具有其如根据本说明书所理解的其简单且普通的含义,并且是指(1)在最初生产时(无论是在自然界和/或在实验环境中)与至少一些相关组分分离的物质和/或实体,和/或(2)通过人工生产、制备和/或制造的物质和/或实体。分离的物质和/或实体可以与它们最初相关联的其他组分以等于、约、至少、至少约、不超过或不超过约,10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%、约95%、约98%、约99%、基本上100%或100%(或包括和/或跨越上述值的范围)分离。在一些实施方案中,分离的制剂是、是约、是至少、是至少约、是不超过或是不超过约80%、约85%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%、基本上100%或100%纯的(或包括和/或跨越上述值的范围)。如本文所用,“分离”的物质可以是“纯的”(例如,基本上不含其他组分)。如本文所用,术语“分离的细胞”可以是指不包含在多细胞生物体或组织中的细胞。

[0171] 如本文所用,“体内”被给予如根据本说明书所理解的其简单且普通的含义,并且是指在活生物体内执行方法,活生物体通常是动物、哺乳动物(包括人)和植物,而不是组织提取物或死的生物体。

[0172] 如本文所用,“离体”被给予如根据本说明书所理解的其简单且普通的含义,并且是指在几乎不改变自然条件的情况下在活生物体外执行方法。

[0173] 如本文所用,“体外”被给予如根据本说明书所理解的其简单且普通的含义,并且是指在生物条件之外(例如在皮氏培养皿或试管中)执行方法。

[0174] 如本文所用,术语“核酸”或“核酸分子”具有如根据本说明书所理解的其简单且普通的含义,并且是指多核苷酸,诸如脱氧核糖核酸(DNA)或核糖核酸(RNA)、寡核苷酸、天然地出现在细胞中的多核苷酸、通过聚合酶链式反应(PCR)生成的片段以及通过连接、切断、核酸内切酶作用和核酸外切酶作用中的任何一者生成的片段。核酸分子可以由天然存在的核苷酸的单体(诸如DNA和RNA)或天然存在的核苷酸的类似物(例如,天然存在的核苷酸的对映体形式)或二者的组合构成。修饰的核苷酸可以在糖部分和/或嘧啶或嘌呤碱基部分上具有改变。糖修饰包括例如用卤素、烷基基团、胺和叠氮基基团替换一个或多个羟基基团,或者糖可以被功能化为醚或酯。此外,整个糖部分可以用空间上和电子上相似的结构(诸如氮杂糖和碳环形糖类似物)替换。碱基部分中的修饰的实例包括烷基化的嘌呤和嘧啶、酰化的嘌呤或嘧啶或其他众所周知的杂环取代物。核酸单体可以通过磷酸二酯键或此类键的类似物来连接。磷酸二酯键的类似物包括硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、硒代磷酸酯、二硒代磷酸酯、苯胺基硫代磷酸酯、苯胺基磷酸酯或氨基磷酸酯。术语“核酸分子”还包括所谓的“肽核酸”,其包含附接到聚酰胺主链的天然存在或修饰的核酸碱基。核酸可以是单链或双链的。“寡核苷酸”可以与核酸互换地使用,并且可以是指双链或单链DNA或RNA。一种或多种核酸可以包含在核酸载剂或核酸构建体(例如质粒、病毒、逆转录病毒、慢病毒、噬菌体、粘粒、福斯质粒、噬菌粒、细菌人工染色体(BAC)、酵母人工染色体(YAC)或人类人工染色体(HAC))中,该核酸载剂或核酸构建体可以用于在各种生物系统中扩增和/或表达该一种或多种核酸。通常,载剂或构建体还将含有元件,该元件包括但不限于启动子、增强子、终止子、诱导子、核糖体结合位点、翻译起始位点、起始密码子、终止密码子、聚腺苷酸化信号、复制起点、克隆位点、多克隆位点、限制酶位点、表位、报告基因、选择标记、抗生素选择标记、靶向序

列、肽纯化标签或辅助基因或其任何组合。

[0175] 核酸或核酸分子可以包含编码不同的肽、多肽或蛋白质的一个或多个序列。这些一个或多个序列可以相邻地连接在相同的核酸或核酸分子中，或者该相同的核酸或核酸分子在其间具有额外的核酸，例如，接头、重复序列或限制性酶位点或任何其他序列，该任何其他序列的长度为、为约、为至少、为至少约、为不超过或为不超过约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200或300个碱基，或由前述长度中的任何两者限定的范围内的任何长度。如本文所用，术语核酸上的“下游”具有如根据本说明书所理解的其简单且普通的含义，并且是指在含有编码序列的链(正义链)上的位于前一个序列的3’端之后的序列(如果核酸是双链的话)。如本文所用，术语核酸上的“上游”具有如根据本说明书所理解的其简单且普通的含义，并且是指在含有编码序列的链(正义链)上的位于后一个序列的5’端之前的序列(如果核酸是双链的话)。如本文所用，术语核酸上的“分组”具有如根据本说明书所理解的其简单且普通的含义，并且是指出现在附近的两个或更多个序列，该两个或更多个序列是直接出现在附近的或者在其间具有额外的核酸而出现在附近，例如，接头、重复序列或限制性酶位点或任何其他序列，该任何其他序列的长度为、为约、为至少、为至少约、为不超过或为不超过约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200或300个碱基，或由前述长度中的任何两者限定的范围内的任何长度，但通常在其间不具有编码功能性或催化性多肽、蛋白质或蛋白质结构域的序列。

[0176] 本文描述的核酸包含核碱基。主要的、经典的、天然的或未修饰的碱基是腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸腺嘧啶和尿嘧啶。其他核碱基包括但不限于嘌呤、嘧啶、修饰的核碱基、5-甲基胞嘧啶、假尿苷、二氢尿苷、肌苷、7-甲基鸟苷、次黄嘌呤、黄嘌呤、5,6-二氢尿嘧啶、5-羟甲基胞嘧啶、5-溴尿嘧啶、异鸟嘌呤、异胞嘧啶、氨基烯丙基碱基、染料标记的碱基、发荧光的碱基或生物素标记的碱基。

[0177] 如本文所用，术语“肽”、“多肽”和“蛋白质”具有如根据本说明书所理解的其简单且普通的含义，并且是指由通过肽键连接的氨基酸构成的大分子。肽、多肽和蛋白质的多种功能是本领域已知的，并且包括但不限于酶、结构、转运、防御、激素或信号传导。肽、多肽和蛋白质通常但并非总是通过核糖体复合物使用核酸模板以生物学方式产生，尽管也可以使用化学合成。通过操纵核酸模板，可以进行肽、多肽和蛋白质突变，诸如多于一种肽、多肽或蛋白质的取代、缺失、截短、添加、复制或融合。多于一种肽、多肽或蛋白质的这些融合可以相邻地连接在相同的核酸或核酸分子中，或者该相同的核酸或核酸分子在其间具有额外的核酸，例如，接头、重复序列、表位或标签或任何其他序列，该任何其他序列的长度为、为约、为至少、为至少约、为不超过或为不超过约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200或300个碱基，或由前述长度中的任何两者限定的范围内的任何长度。如本文所用，术语多肽上的“下游”具有如根据本说明书所理解的其简单且普通的含义，并且是指位于前一个序列的C末端之后的序列。如本文所用，术语多肽上的“上游”具有如根据本说明书所理解的其简单且普通的含义，并且是指位于后一个序列的N末端之前的序列。

[0178] 如本文所用，“抗原”应具有其简单且普通的含义，并且应指用作先天性或适应性

免疫应答的受体的靶标的任何物质,诸如T细胞受体、主要组织相容性复合物I类和II类、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”、“自体”或“内源性”)。在额外的实施方案中,抗原可以源自体外(“非自身”、“外来”或“外源性”),例如通过吸入、摄入、注射或移植、经皮地等进入。在一些实施方案中,外源性抗原可以在体内被生化地修饰。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、治疗剂以及存在于同种异体移植物中的抗原。

[0179] 如本文所用,术语“表位”,也被称为抗原决定簇,应具有其简单且普通的含义,并且应指被免疫系统识别的大分子(如蛋白质)的区段,诸如被抗体、B细胞、主要组织相容性复合物分子或T细胞识别。表位可以被例如抗体或B细胞识别,并且可以包括能够与抗体或其抗原结合片段结合的大分子的部分或区段。在该背景下,术语“结合”特别涉及特异性结合。在本发明的若干实施方案的背景下,优选的是,术语“表位”是指被免疫系统识别的蛋白质或多聚蛋白的区段。在若干实施方案中,用于本文公开的构建体的“抗原”可以包含一个或多个表位。在包括多于一个表位的一些实施方案中,额外的表位可以来自相同或不同的抗原。

[0180] 特异性地结合特定靶标的肽被称为该靶标的“配体”。

[0181] 作为生物学领域中常用的术语,“特异性结合”是指与非靶组织相比以相对高的亲和力与靶标结合的分子,并且通常涉及多种非共价相互作用,诸如静电相互作用、范德华相互作用、氢键等。特异性结合相互作用表征抗体-抗原结合、酶-底物结合和某些蛋白质-受体相互作用;虽然此类分子可能有时结合除其特异性靶标之外的组织,但在某种程度上,此种非靶标结合是不重要的,因为高亲和力结合对可以仍然落在特异性结合的定义内。

[0182] 如本文所用,术语“保守性改变”应具有其简单且普通的含义,并且是指通常在不改变活性的情况下可以对氨基酸序列进行的改变。这些改变被称为“保守性取代”或突变;也就是说,可以用属于具有特定大小或特征的氨基酸组的氨基酸取代另一氨基酸。氨基酸序列的取代物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。带正电荷的(碱性)氨基酸包括精氨酸、赖氨酸和组氨酸。带负电荷的(酸性)氨基酸包括天冬氨酸和谷氨酸。预期此类取代不会显著影响如通过聚丙烯酰胺凝胶电泳或等电点所确定的表观分子量。保守性取代还包括用序列的光学异构体取代其他光学异构体,特别是用D-氨基酸取代L-氨基酸,用于序列的一个或多个残基。此外,序列中的所有氨基酸都可以经受D-到L-异构体取代。保守性取代的实例包括但不限于用Lys取代Arg,反之亦然,以维持正电荷;用Glu取代Asp,反之亦然,以维持负电荷;用Ser取代Thr,以便维持游离的-OH;以及用Gln取代Asn,以维持游离的-NH_2。又另一类型的保守性取代构成如下情况:如果需要化学衍生化出现,则引入具有期望的化学反应性的氨基酸以赋予用于化学缀合反应的反应位点。此类氨基酸包括但不限于Cys(以插入巯基基团)、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、烯烃以及四嗪侧链的特殊化非经典氨基酸。带有游离-NH_2或-SH的氨基酸的保守性取代或添加对于与接头的化学缀合可以是特别有利的。此外,在一些情况下,可以进行多肽序列或对应核酸序列的点突变、缺失和插入,而不损失多肽或核酸片段的功能。取代可以包括例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50个或更多个残基(包

括所列出的取代之间的任何数目的取代)。可用于本发明的变体可以表现出,氨基酸序列中的变化(例如交换、插入、缺失、N末端截短和/或C末端截短)的总数为至多200(例如,至多1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190或200,包括所列出的数目之间的任何数目)。在若干实施方案中,变化的数目大于200。额外地,在若干实施方案中,变体包括表现出与参考(例如,未修饰或天然的序列)具有一定程度的功能等效性的多肽序列或对应核酸序列。在若干实施方案中,变体表现出与未修饰或天然的参考序列具有约80%、约85%、约90%、约95%、约97%、约98%、约99%功能等效性(以及所列出的功能等效性之间的任何程度的功能等效性)。本文描述的氨基酸残基采用单字母氨基酸指示符或三字母缩写,以与标准多肽命名法保持一致。在本文中,所有氨基酸残基序列均由在氨基末端到羧基末端的常规方向上具有左右取向的式表示。

[0183] 关于多肽或核酸序列比较来使用术语"序列同一性"。该表达特别是指在比对序列并引入空位(如有必要)以实现最大序列同一性百分比,并且不考虑任何保守性取代作为序列同一性的一部分之后,与相应的参考多肽或核酸相同的序列的百分比,例如至少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%。用于确定氨基酸序列同一性百分比的目的的比对可以以多种已知的方式来完成,例如使用公开可用的计算机软件。可以确定用于比对序列的适当参数,包括在被比较的序列的全长上实现最大比对所需的任何算法。

[0184] 如本文所用,任何给定物质、化合物或材料的术语"纯度"具有如根据本说明书所理解的其简单且普通的含义,并且是指物质、化合物或材料相对于预期丰度的实际丰度。例如,物质、化合物或材料可以是至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%纯的,包括其间的所有小数。纯度可能会受到不期望的杂质的影响,该不期望的杂质包括但不限于核酸、DNA、RNA、核苷酸、蛋白质、多肽、肽、氨基酸、脂质、细胞膜、细胞碎片、小分子、降解产物、溶剂、载剂、载剂或污染物或其任何组合。在一些实施方案中,物质、化合物或材料基本上不含宿主细胞蛋白、宿主细胞核酸、质粒DNA、污染性病毒、蛋白酶体、宿主细胞培养物组分、过程相关组分、支原体、致热原、细菌内毒素和外来性制剂。可以使用包括但不限于以下项的技术来测量纯度:电泳、SDS-PAGE、毛细管电泳、PCR、rtPCR、qPCR、色谱法、液相色谱法、气相色谱法、薄层色谱法、酶联免疫吸附测定(ELISA)、光谱法、紫外-可见光谱法、红外光谱法、质谱法、核磁共振、重量分析法或滴定法或其任何组合。

[0185] 如本文所用,任何给定物质、化合物或材料的术语"产量"具有如根据本说明书所理解的其简单且普通的含义,并且是指物质、化合物或材料相对于预期总量的实际总量。例如,物质、化合物或材料的产量为、为约、为至少、为至少约、为超过或为不超过约80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的预期总量,包括其间的所有小数。产量可能受到以下项的影响:反应或过程的效率,不期望的副反应,降解,所输入的物质、化合物或材料的数量,或在生产的任何步骤期间期望的物质、化合物或材料的损失。

[0186] 如本文所用,术语"有效量"或"有效剂量"具有如根据本说明书所理解的其简单且

普通的含义,并且是指导致可观察到的效果的所列举组合物或化合物的量。例如,有效量可以是指将受试者的病况改善至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少100%的组合物或化合物的量。本公开主题的活性组合物中的活性成分的实际用量水平可以变化,以便施用的活性组合物或化合物的量能有效地实现特定受试者和/或应用的期望应答。所选择的用量水平将取决于多种因素,这些因素包括但不限于组合物的活性、配制、施用途径、与其他药物或治疗的组合、被治疗的病况的严重程度以及被治疗的受试者的身体状况和先前病史。在一些实施方案中,施用最小剂量,并且在不存在剂量限制性毒性的情况下将剂量递增到最小有效量。本文考虑了有效剂量的确定和调整,以及何时和如何进行此类调整的评估。

[0187] 如本文所用,术语“功能”和“功能性”具有如根据本说明书所理解的其简单且普通的含义,并且是指生物功能、酶功能或治疗性功能。

[0188] 如本文所用,术语“抑制”具有如根据本说明书所理解的其简单且普通的含义,并且可以是指生物活性的减少或预防。减少的百分比可以为、为约、为至少、为至少约、为不超过或为不超过约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%,或在由前述值中的任何两个定义的范围内的量。如本文所用,术语“延迟”具有如根据本说明书所理解的其简单且普通的含义,并且是指将生物事件减缓、延缓或推迟到否则会晚于预期的时间。延迟可以是以下延迟的百分比:为、为约、为至少、为至少约、为不超过或为不超过约0%、10%、20%、30%、40%、50%%、60%、70%、80%或90%、100%,或在由前述值中的任何两个定义的范围内的量。术语抑制和延迟可以不一定表示100%抑制或延迟。可以实现部分抑制或延迟。

[0189] 如本文所用,“药学上可接受的”具有如根据本说明书所理解的其简单且普通的含义,并且是指载剂、赋形剂和/或稳定剂,它们在所采用的剂量和浓度下对暴露于它们的细胞或哺乳动物不具有毒性,或具有可接受的毒性水平。如本文所用“药学上可接受的”“稀释剂”、“赋形剂”和/或“载剂”具有如根据本说明书所理解的其简单且普通的含义,并且旨在包括任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗细菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等,与向人、猫、狗或其他脊椎动物宿主的施用相容。通常,药学上可接受的稀释剂、赋形剂和/或载剂是获得联邦管理机构、州政府或其他管理机构批准的稀释剂、赋形剂和/或载剂,或列出在用于动物的美国药典或其他公认的药典中,动物包括人以及非人哺乳动物,如猫和狗。术语稀释剂、赋形剂/“载剂”可以是指与药物组合物一起施用的稀释剂、佐剂、赋形剂或媒介物。此类药物稀释剂、赋形剂和/或载剂可以是无菌液体,诸如水和油,包括石油、动物、植物或合成来源的油。水、盐水溶液以及水性右旋糖和甘油溶液可以用作液体稀释剂、赋形剂和/或载剂,特别是用于可注射溶液。合适的药物稀释剂和/或赋形剂包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙二醇、乙二醇、水、乙醇等。生理上可接受的载剂的非限制性实例是水性pH缓冲溶液。生理上可接受的载剂还可以包含以下中的一者或多者:抗氧化剂,诸如抗坏血酸;低分子量(小于约10个残基)多肽;蛋白质,诸如血清白蛋白、明胶、免疫球蛋白;亲水性聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸;碳水化合物,诸如葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,诸如EDTA;糖醇,诸如甘露醇或山梨醇;成盐抗衡离子,诸如钠;以及非离子表面活性剂,诸如

TWEEN®、聚乙二醇(PEG)和PLURONICS®。如果期望,则组合物还可以含有少量的润湿剂、膨化剂、乳化剂或pH缓冲剂。这些组合物可以采取溶液、悬浮液、乳液、缓释配制剂等形式。配制剂通常适于施用方式。

[0190] 冷冻保护剂是添加剂,其用于通过防止形成大冰晶来改善低温冷冻保存的效率和产量。冷冻保护剂包括但不限于DMSO、乙二醇、甘油、丙二醇、海藻糖、甲酰胺、甲基甲酰胺、二甲基甲酰胺、3-磷酸甘油、脯氨酸、山梨醇、二乙基二醇、蔗糖、三乙二醇、聚乙烯醇、聚乙二醇或羟乙基淀粉。例如,可以发现,至少一种冷冻保护剂的浓度为、为约、为至少、为至少约、为不超过或为不超过约0.01%、0.05%、0.1%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%,或由前述数目中的任何两者定义的范围内的任何百分比。

[0191] 具有期望性质的额外赋形剂包括但不限于防腐剂、佐剂、稳定剂、溶剂、缓冲剂、稀释剂、增溶剂、洗涤剂、表面活性剂、螯合剂、抗氧化剂、醇、酮、醛、乙二胺四乙酸(EDTA)、柠檬酸、盐、氯化钠、碳酸氢钠、磷酸钠、硼酸钠、柠檬酸钠、氯化钾、磷酸钾、硫酸镁糖、右旋糖、果糖、甘露糖、乳糖、半乳糖、蔗糖、山梨醇、纤维素、血清、氨基酸、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、脱氧胆酸钠、牛磺脱氧胆酸钠、硬脂酸镁、辛基酚乙氧基化物、苄索氯铵、硫柳汞、明胶、酯、醚、2-苯氧乙醇、尿素或维生素或其任何组合。一些赋形剂可能存在于来自制造过程的残留量或污染物中,残留量或污染物包括但不限于血清、白蛋白、卵清蛋白、抗生素、灭活剂、甲醛、戊二醛、β-丙内酯、明胶、细胞碎片、核酸、肽、氨基酸或生长培养基组分或其任何组合。例如,可以发现,赋形剂在组合物中的量(以百分比为单位)为、为约、为至少、为至少约、为不超过或为不超过约0%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、100%w/w,或由前述数目中的任何两者定义的范围内的任何百分比(按重量计)。

[0192] 术语“药学上可接受的盐”具有根据如本说明书所理解的其简单且普通的含义,并且包括组合物或赋形剂的相对无毒的无机和有机酸或碱加成盐,包括但不限于镇痛剂、治疗剂、其他材料等。药学上可接受的盐的实例包括衍生自矿物酸(诸如盐酸和硫酸)的盐,以及衍生自有机酸(诸如乙烷磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等)的盐。用于形成盐的合适的无机碱的实例包括氨、钠、锂、钾、钙、镁、铝、锌等的氢氧化物、碳酸盐和碳酸氢盐。盐还可以由合适的有机碱形成,合适的有机碱包括无毒并且强度足以形成此类盐的有机碱。例如,此类有机碱的类别可以包括但不限于单-、二-和三烷基胺,包括甲胺、二甲胺和三乙胺;单-、二-或三羟基烷基胺,包括单-、二-和三乙醇胺;氨基酸,包括甘氨酸、精氨酸和赖氨酸;胍;N-甲基葡萄糖胺;N-甲基葡糖胺;L-谷氨酰胺;N-甲基哌嗪;吗啉;乙二胺;N-苄基苯乙胺;三羟甲基氨基乙烷。

[0193] 适当的配制剂取决于所选择的施用途径。用于本文描述的化合物的配制和施用的技术是本领域技术人员已知的。施用化合物的多种技术存在于本领域中,包括但不限于肠内、口服、直肠、外部、舌下、口腔、耳内、硬膜外、应用皮肤、气雾剂、肠胃外递送,包括肌内、皮下、动脉内、静脉内、门静脉内、关节内、皮肤内、腹膜、髓内注射、鞘内、直接心室内、腹膜内、鼻内或眼内注射。药物组合物通常会根据具体的预期施用途径进行定制。

[0194] 如本文所用,“载剂”具有根据如本说明书所理解的其简单且普通的含义,并且是

指促进化合物通过、递送到和/或并入到细胞、组织和/或身体器官的化合物、颗粒、固体、半固体、液体或稀释剂。

[0195] 如本文所用,“稀释剂”具有根据如本说明书所理解的其简单且普通的含义,并且是指药物组合物中缺乏药理学活性但可能是药学上必需或期望的成分。例如,稀释剂可以用于增加强效药物的体积,该强效药物的质量对于制造和/或施用来说太小。它还可以是一种液体,其用于溶解待通过注射、摄入或吸入施用的药物。本领域中的稀释剂的常见形式是水性缓冲溶液,诸如但不限于模拟人类血液的组成的磷酸盐缓冲生理盐水。

[0196] 如本文所用,术语“治疗(treat、treating和treatment)”应具有其简单且普通的含义,并且是指赋予调节效应的任何作用类型,该调节效应例如可以是对患有病症、疾病或疾患的受试者的有益效应,其包括改善受试者的病况(例如,改善一种或多种症状)、延迟或减少病况的进展和/或改变临床参数、疾病或病症、治愈病患等。在一些实施方案中,治疗可以包括防止或预防疾病或病症、使临床症状不发展、抑制疾病或病症、阻止或抑制临床症状的发展、缓解疾病或病症和/或使临床症状消退中的一者或多者。在某些实施方案中,治疗受试者实现以下效果中的一者、二者、三者、四者或更多者,这些效果包括例如:(i)减少或改善疾病状况或与其相关联的症状的严重程度;(ii)减少与疾病或免疫应答相关联的症状的持续时间;(iii)防止疾病或与其相关联的症状的进展;(iv)疾病或与其相关联的症状的消退;(v)防止与疾病相关联的症状的发展或发作;(vi)防止与疾病相关联的症状的复发;(vii)减少受试者的住院治疗;(viii)减少住院治疗时长;(ix)增加患有疾病的受试者的生存率;(x)减少与疾病相关联的症状的数目;(xi)增强、改善、补充、互补或增大另一疗法的预防性或治疗性效果。

[0197] 如本文所用,术语“耐受原”是指一种分子、组合物或物质,其诱导个体对该分子、组合物或物质或其抗原性部分的免疫耐受。通常,当将物质(例如,过敏原、外来肽、生物体或其抗原性部分)引入到个体中时,会引发针对该物质的免疫应答。这对疾病(例如,自身免疫性疾病(例如1型糖尿病、多发性硬化症))具有影响,其中个体的免疫系统对自身蛋白产生不适当的反应。施用耐受原(“耐受原疗法”)旨在减少或缓解这种不期望的免疫应答,从而作为治疗或防治。肝脏发挥重要的免疫调节作用,因为肝细胞和其他肝脏常驻型细胞表现出摄取分子的能力,该分子在正常情况下可能是抗原性的,或在自身免疫性疾病的情况下可能是异常抗原性的,以诱导免疫耐受。

[0198] 如本文所用,术语“肝脏靶向部分”是指具有将药剂(例如,免疫耐受诱导构建体、多肽等)引导到肝脏的能力的部分。肝脏包含不同的细胞类型,包括但不限于肝细胞、窦状上皮细胞、库普弗细胞、星状细胞和/或树突细胞。通常,肝脏靶向部分将多肽引导到这些细胞中的一者或多者。在各个肝脏细胞的表面上,存在识别并特异性地结合肝脏靶向部分的受体。可以例如通过以下方式来实现肝脏靶向:将抗原或配体化学地缀合到半乳糖基化或葡萄糖基化部分,将抗原或配体去唾液酸化以暴露潜在的半乳糖基或葡萄糖基部分,或将抗体特异性地结合到与肝脏相关联的抗原或配体,例如,ASGPR。

[0199] 如本文所用,术语“可操作地连接”应被给予其普通的含义。在一些实施方案中,作为说明,当两个基团可操作地连接时,基团被附接成使得提供所连接的基团中的一者或多者而其天然反应性或活性基本上不损失。在一些实施方案中,本文公开的抗原可操作地连接到连接剂和靶向剂。

[0200] 如本文所用,术语“不期望的免疫应答”是指受试者的免疫系统进行的反应,其在给定情况下是不期望的。通常,如果免疫系统的反应针对不适当的靶标,则会导致、增强或恶化疾病。例如,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反应或超敏反应。

[0201] 术语“变体”理解为一种蛋白质(或核酸),该蛋白质(或核酸)与衍生其的蛋白质(或核酸)相比,其在长度、序列或结构上具有一个或多个改变。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”包含亲本分子的“片段”或“衍生物”。通常,“片段”的长度或尺寸小于亲本分子,而“衍生物”与亲本分子相比在其序列或结构上表现出一种或多种差异。还涵盖了修饰的分子,诸如但不限于翻译后修饰的蛋白质(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质)和修饰的核酸(诸如甲基化DNA)。术语“变体”还涵盖了不同分子的混合物,诸如但不限于RNA-DNA杂交体。如本文所用,天然存在和人工构建的变体理解为被术语“变体”涵盖。进一步地,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,或衍生自人工构建的变体,只要该变体表现出亲本分子的至少一种生物活性(例如,具有功能活性)。变体的特征在于与衍生其的亲本多肽具有一定程度的序列同一性。更准确地,本公开的背景下的蛋白质变体可以表现出与其亲本多肽具有至少80%序列同一性。优选地,蛋白质变体的序列同一性在20、30、40、45、50、60、70、80、90、100个或更多个氨基酸的连续段上。如上文所讨论的,在若干实施方案中,变体表现出与未修饰或天然的参考序列具有约80%、约85%、约90%、约95%、约97%、约98%、约99%功能等效性(以及所列出的功能等效性之间的任何程度的功能等效性)。

[0202] 如本文所用,术语“%w/w”或“%wt/wt”具有如根据本说明书所理解的其简单且普通的含义,并且是指以成分或药剂的重量占组合物的总重量乘以100表示的百分比。如本文所用,术语“%v/v”或“%vol/vol”具有如根据本说明书所理解的其简单且普通的含义,并且是指以化合物、物质、成分或药剂的液体体积占组合物的总液体体积乘以100表示的百分比。

[0203] 本文中的公开通常使用肯定的语言来描述众多实施方案。本公开还包括其中主题被全部或部分地排除的实施方案,诸如物质或材料、方法步骤和条件、方案或程序。

[0204] 肝脏特异性结合多肽

[0205] 本文公开了与去唾液酸糖蛋白受体(ASGPR)或其组分结合的结合多肽的组合物。在一些实施方案中,ASGPR的组分是去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)或去唾液酸糖蛋白受体2(ASGR2)。

[0206] 美国专利9771427和10358497中考虑了额外的抗ASGPR抗体,其中每篇在此通过引用以其整体明确地并入。

[0207] 美国专利号10,046,056、10,821,157、10,940,209、10,946,079和10,953,101中探索了用于免疫耐受的额外肝脏靶向组合物,其可以是或可以不是多肽,其中每篇在此通过引用以其整体明确地并入。WO 2021/053589中探索了用于免疫耐受的进一步肝脏靶向组合物,其可以是或可以不是多肽,该文献在此通过引用以其整体明确地并入。

[0208] 本文提供了ASGR1结合多肽。在一些实施方案中,ASGR1结合多肽包含重链可变区。在一些实施方案中,重链可变区包含重链互补决定区1(HCDR1)。在一些实施方案中,重链可变区包含HCDR2。在一些实施方案中,重链可变区包含HCDR3。在一些实施方案中,重链可变

区包含HCDR1、HCDR2和HCDR3。在一些实施方案中,HCDR1包含SEQ ID NO:9的序列。在一些实施方案中,HCDR1包含SEQ ID NO:297的序列。在一些实施方案中,HCDR1包含SEQ ID NO:329的序列。在一些实施方案中,HCDR1包含SEQ ID NO:361的序列。在一些实施方案中,HCDR1包含SEQ ID NO:393的序列。在一些实施方案中,HCDR1包含SEQ ID NO:425的序列。在一些实施方案中,HCDR1包含SEQ ID NO:457的序列。在一些实施方案中,HCDR1包含SEQ ID NO:489的序列。在一些实施方案中,HCDR1包含SEQ ID NO:521的序列。在一些实施方案中,HCDR1包含SEQ ID NO:553的序列。在一些实施方案中,HCDR2包含SEQ ID NO:10的序列。在一些实施方案中,HCDR2包含SEQ ID NO:298的序列。在一些实施方案中,HCDR2包含SEQ ID NO:330的序列。在一些实施方案中,HCDR2包含SEQ ID NO:362的序列。在一些实施方案中,HCDR2包含SEQ ID NO:394的序列。在一些实施方案中,HCDR2包含SEQ ID NO:426的序列。在一些实施方案中,HCDR2包含SEQ ID NO:458的序列。在一些实施方案中,HCDR2包含SEQ ID NO:490的序列。在一些实施方案中,HCDR2包含SEQ ID NO:522的序列。在一些实施方案中,HCDR2包含SEQ ID NO:554的序列。在一些实施方案中,HCDR3包含SEQ ID NO:11的序列。在一些实施方案中,HCDR3包含SEQ ID NO:299的序列。在一些实施方案中,HCDR3包含SEQ ID NO:331的序列。在一些实施方案中,HCDR3包含SEQ ID NO:363的序列。在一些实施方案中,HCDR3包含SEQ ID NO:395的序列。在一些实施方案中,HCDR3包含SEQ ID NO:427的序列。在一些实施方案中,HCDR3包含SEQ ID NO:459的序列。在一些实施方案中,HCDR3包含SEQ ID NO:491的序列。在一些实施方案中,HCDR3包含SEQ ID NO:523的序列。在一些实施方案中,HCDR3包含SEQ ID NO:555的序列。在一些实施方案中,HCDR1包含SEQ ID NO:9、297、329、361、393、425、457、489、521或553的序列,HCDR2包含SEQ ID NO:10、298、330、362、394、426、458、490、522或554的序列,并且HCDR3包含SEQ ID NO:11、299、331、363、395、427、459、491、523或555的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含与SEQ ID NO:15具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含与SEQ ID NO:303具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含与SEQ ID NO:335具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含与SEQ ID NO:367具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含与SEQ ID NO:399具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含与SEQ ID NO:431具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含与SEQ ID NO:463具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含与SEQ ID NO:495具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或

100％同一性的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含与SEQ ID NO:527具有至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含与SEQ ID NO:559具有至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的序列。在一些实施方案中,ASGR1结合多肽包含(或进一步与重链可变区组合包含)轻链可变区。在一些实施方案中,轻链可变区包含轻链CDR1(LCDR1)。在一些实施方案中,轻链可变区包含LCDR2。在一些实施方案中,轻链可变区包含LCDR3。在一些实施方案中,轻链可变区包含轻链CDRLCDR1、LCDR2和LCDR3。在一些实施方案中,LCDR1包含SEQ ID NO:25的序列。在一些实施方案中,LCDR1包含SEQ ID NO:313的序列。在一些实施方案中,LCDR1包含SEQ ID NO:345的序列。在一些实施方案中,LCDR1包含SEQ ID NO:377的序列。在一些实施方案中,LCDR1包含SEQ ID NO:409的序列。在一些实施方案中,LCDR1包含SEQ ID NO:441的序列。在一些实施方案中,LCDR1包含SEQ ID NO:473的序列。在一些实施方案中,LCDR1包含SEQ ID NO:505的序列。在一些实施方案中,LCDR1包含SEQ ID NO:537的序列。在一些实施方案中,LCDR1包含SEQ ID NO:569的序列。在一些实施方案中,LCDR2包含SEQ ID NO:26的序列。在一些实施方案中,LCDR2包含SEQ ID NO:314的序列。在一些实施方案中,LCDR2包含SEQ ID NO:346的序列。在一些实施方案中,LCDR2包含SEQ ID NO:378的序列。在一些实施方案中,LCDR2包含SEQ ID NO:410的序列。在一些实施方案中,LCDR2包含SEQ ID NO:442的序列。在一些实施方案中,LCDR2包含SEQ ID NO:474的序列。在一些实施方案中,LCDR2包含SEQ ID NO:506的序列。在一些实施方案中,LCDR2包含SEQ ID NO:538的序列。在一些实施方案中,LCDR2包含SEQ ID NO:570的序列。在一些实施方案中,LCDR3包含SEQ ID NO:27的序列。在一些实施方案中,LCDR3包含SEQ ID NO:315的序列。在一些实施方案中,LCDR3包含SEQ ID NO:347的序列。在一些实施方案中,LCDR3包含SEQ ID NO:379的序列。在一些实施方案中,LCDR3包含SEQ ID NO:411的序列。在一些实施方案中,LCDR3包含SEQ ID NO:443的序列。在一些实施方案中,LCDR3包含SEQ ID NO:475的序列。在一些实施方案中,LCDR3包含SEQ ID NO:507的序列。在一些实施方案中,LCDR3包含SEQ ID NO:539的序列。在一些实施方案中,LCDR3包含SEQ ID NO:571的序列。在一些实施方案中,LCDR1包含SEQ ID NO:25、313、345、377、409、441、473、505、537或569的序列,LCDR2包含SEQ ID NO:26、314、346、378、410、442、474、506、538或570的序列,并且LCDR3包含SEQ ID NO:27、315、347、379、411、443、475、507、539或571的序列。在一些实施方案中,轻链可变区包含与SEQ ID NO:31具有至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的序列。在一些实施方案中,轻链可变区包含与SEQ ID NO:319具有至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的序列。在一些实施方案中,轻链可变区包含与SEQ ID NO:351具有至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的序列。在一些实施方案中,轻链可变区包含与SEQ ID NO:383具有至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的序列。在一些实施方案中,轻链可变区包含与SEQ ID NO:415具有至少80％、81％、82％、83％、84％、

85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的序列。在一些实施方案中,轻链可变区包含与SEQ ID NO:447具有至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的序列。在一些实施方案中,轻链可变区包含与SEQ ID NO:479具有至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的序列。在一些实施方案中,轻链可变区包含与SEQ ID NO:511具有至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的序列。在一些实施方案中,轻链可变区包含与SEQ ID NO:543具有至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的序列。在一些实施方案中,轻链可变区包含与SEQ ID NO:575具有至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含SEQ ID NO:15的序列,并且轻链可变区包含SEQ ID NO:31的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含SEQ ID NO:303的序列,并且轻链可变区包含SEQ ID NO:319的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含SEQ ID NO:335的序列,并且轻链可变区包含SEQ ID NO:351的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含SEQ ID NO:367的序列,并且轻链可变区包含SEQ ID NO:383的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含SEQ ID NO:399的序列,并且轻链可变区包含SEQ ID NO:415的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含SEQ ID NO:431的序列,并且轻链可变区包含SEQ ID NO:447的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含SEQ ID NO:463的序列,并且轻链可变区包含SEQ ID NO:479的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含SEQ ID NO:495的序列,并且轻链可变区包含SEQ ID NO:511的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含SEQ ID NO:527的序列,并且轻链可变区包含SEQ ID NO:543的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含SEQ ID NO:559的序列,并且轻链可变区包含SEQ ID NO:575的序列。在一些实施方案中,ASGR1结合多肽是抗体、Fab'片段、$F(ab')_2$片段、结构域抗体(dAb)或scFv。在一些实施方案中,ASGR1结合多肽包含Fc结构域。在一些实施方案中,Fc结构域被沉默。在一些实施方案中,Fc结构域部分地被沉默。

[0209] 本文还公开了编码ASGR1结合多肽的多核苷酸。在一些实施方案中,多核苷酸包含SEQ ID NO:12-14或25-27的序列中的一者或多者。在一些实施方案中,多核苷酸包含SEQ ID NO:300-302或313-315的序列中的一者或多者。在一些实施方案中,多核苷酸包含SEQ ID NO:332-334或345-347的序列中的一者或多者。在一些实施方案中,多核苷酸包含SEQ ID NO:364-366或377-379的序列中的一者或多者。在一些实施方案中,多核苷酸包含SEQ ID NO:396-398或409-411的序列中的一者或多者。在一些实施方案中,多核苷酸包含SEQ ID NO:428-430或441-443的序列中的一者或多者。在一些实施方案中,多核苷酸包含SEQ ID NO:460-462或473-475的序列中的一者或多者。在一些实施方案中,多核苷酸包含SEQ ID NO:492-494或505-507的序列中的一者或多者。在一些实施方案中,多核苷酸包含SEQ ID NO:524-526或537-539的序列中的一者或多者。在一些实施方案中,多核苷酸包含SEQ ID NO:556-558或569-571的序列中的一者或多者。在一些实施方案中,多核苷酸包含SEQ ID NO:16的序列,其是编码SEQ ID NO:15的重链可变区序列的多核苷酸序列的非限制性实

例。在一些实施方案中,多核苷酸包含SEQ ID NO:304的序列,其是编码SEQ ID NO:303的重链可变区序列的多核苷酸序列的非限制性实例。在一些实施方案中,多核苷酸包含SEQ ID NO:336的序列,其是编码SEQ ID NO:335的重链可变区序列的多核苷酸序列的非限制性实例。在一些实施方案中,多核苷酸包含SEQ ID NO:368的序列,其是编码SEQ ID NO:367的重链可变区序列的多核苷酸序列的非限制性实例。在一些实施方案中,多核苷酸包含SEQ ID NO:400的序列,其是编码SEQ ID NO:399的重链可变区序列的多核苷酸序列的非限制性实例。在一些实施方案中,多核苷酸包含SEQ ID NO:432的序列,其是编码SEQ ID NO:431的重链可变区序列的多核苷酸序列的非限制性实例。在一些实施方案中,多核苷酸包含SEQ ID NO:464的序列,其是编码SEQ ID NO:463的重链可变区序列的多核苷酸序列的非限制性实例。在一些实施方案中,多核苷酸包含SEQ ID NO:496的序列,其是编码SEQ ID NO:495的重链可变区序列的多核苷酸序列的非限制性实例。在一些实施方案中,多核苷酸包含SEQ ID NO:528的序列,其是编码SEQ ID NO:527的重链可变区序列的多核苷酸序列的非限制性实例。在一些实施方案中,多核苷酸包含SEQ ID NO:560的序列,其是编码SEQ ID NO:559的重链可变区序列的多核苷酸序列的非限制性实例。在一些实施方案中,多核苷酸包含SEQ ID NO:32的序列,其是编码SEQ ID NO:31的轻链可变区序列的多核苷酸序列的非限制性实例。在一些实施方案中,多核苷酸包含SEQ ID NO:320的序列,其是编码SEQ ID NO:319的轻链可变区序列的多核苷酸序列的非限制性实例。在一些实施方案中,多核苷酸包含SEQ ID NO:352的序列,其是编码SEQ ID NO:351的轻链可变区序列的多核苷酸序列的非限制性实例。在一些实施方案中,多核苷酸包含SEQ ID NO:384的序列,其是编码SEQ ID NO:383的轻链可变区序列的多核苷酸序列的非限制性实例。在一些实施方案中,多核苷酸包含SEQ ID NO:416的序列,其是编码SEQ ID NO:415的轻链可变区序列的多核苷酸序列的非限制性实例。在一些实施方案中,多核苷酸包含SEQ ID NO:448的序列,其是编码SEQ ID NO:447的轻链可变区序列的多核苷酸序列的非限制性实例。在一些实施方案中,多核苷酸包含SEQ ID NO:480的序列,其是编码SEQ ID NO:479的轻链可变区序列的多核苷酸序列的非限制性实例。在一些实施方案中,多核苷酸包含SEQ ID NO:512的序列,其是编码SEQ ID NO:511的轻链可变区序列的多核苷酸序列的非限制性实例。在一些实施方案中,多核苷酸包含SEQ ID NO:544的序列,其是编码SEQ ID NO:543的轻链可变区序列的多核苷酸序列的非限制性实例。在一些实施方案中,多核苷酸包含SEQ ID NO:576的序列,其是编码SEQ ID NO:575的轻链可变区序列的多核苷酸序列的非限制性实例。在一些实施方案中,多核苷酸编码本文公开的ASGR1结合多核苷酸中的任何一者。

[0210] 当应用于本文公开的ASGR1结合多肽和编码其的多核苷酸时,ASGR1结合多肽还可以进一步包含免疫球蛋白框架。这些免疫球蛋白框架可以是本领域通常已知的。例如,在若干实施方案中,所使用的重链可变区框架和轻链可变区框架各自具有4个框架序列(FW-1、FW-2、FW-3、FW-4),其中提供了三个CDR。

[0211] 重链框架1(H-FR1)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:1中,并且可以由提供在SEQ ID NO:5中的多核苷酸编码。重链框架1(H-FR1)的另一非限制性实例提供在SEQ ID NO:289中,并且可以由提供在SEQ ID NO:293中的多核苷酸编码。重链框架1(H-FR1)的另一非限制性实例提供在SEQ ID NO:321中,并且可以由提供在SEQ ID NO:325中的多核苷酸编码。重链框架1(H-FR1)的另一非限制性实例提供在SEQ ID NO:353中,并且可以由提供在SEQ ID

NO:357中的多核苷酸编码。重链框架1(H-FR1)的另一非限制性实例提供在SEQ ID NO:385中,并且可以由提供在SEQ ID NO:389中的多核苷酸编码。重链框架1(H-FR1)的另一非限制性实例提供在SEQ ID NO:417中,并且可以由提供在SEQ ID NO:421中的多核苷酸编码。重链框架1(H-FR1)的另一非限制性实例提供在SEQ ID NO:449中,并且可以由提供在SEQ ID NO:453中的多核苷酸编码。重链框架1(H-FR1)的另一非限制性实例提供在SEQ ID NO:481中,并且可以由提供在SEQ ID NO:485中的多核苷酸编码。重链框架1(H-FR1)的另一非限制性实例提供在SEQ ID NO:513中,并且可以由提供在SEQ ID NO:517中的多核苷酸编码。重链框架1(H-FR1)的另一非限制性实例提供在SEQ ID NO:545中,并且可以由提供在SEQ ID NO:549中的多核苷酸编码。重链框架2(H-FR2)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:2中,并且可以由提供在SEQ ID NO:6中的多核苷酸编码。重链框架2(H-FR2)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:290中,并且可以由提供在SEQ ID NO:294中的多核苷酸编码。重链框架2(H-FR2)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:322中,并且可以由提供在SEQ ID NO:326中的多核苷酸编码。重链框架2(H-FR2)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:354中,并且可以由提供在SEQ ID NO:358中的多核苷酸编码。重链框架2(H-FR2)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:386中,并且可以由提供在SEQ ID NO:390中的多核苷酸编码。重链框架2(H-FR2)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:418中,并且可以由提供在SEQ ID NO:422中的多核苷酸编码。重链框架2(H-FR2)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:450中,并且可以由提供在SEQ ID NO:454中的多核苷酸编码。重链框架2(H-FR2)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:482中,并且可以由提供在SEQ ID NO:486中的多核苷酸编码。重链框架2(H-FR2)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:514中,并且可以由提供在SEQ ID NO:518中的多核苷酸编码。重链框架2(H-FR2)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:546中,并且可以由提供在SEQ ID NO:550中的多核苷酸编码。重链框架3(H-FR3)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:3中,并且可以由提供在SEQ ID NO:7中的多核苷酸编码。重链框架3(H-FR3)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:291中,并且可以由提供在SEQ ID NO:295中的多核苷酸编码。重链框架3(H-FR3)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:323中,并且可以由提供在SEQ ID NO:327中的多核苷酸编码。重链框架3(H-FR3)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:355中,并且可以由提供在SEQ ID NO:359中的多核苷酸编码。重链框架3(H-FR3)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:387中,并且可以由提供在SEQ ID NO:391中的多核苷酸编码。重链框架3(H-FR3)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:419中,并且可以由提供在SEQ ID NO:423中的多核苷酸编码。重链框架3(H-FR3)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:451中,并且可以由提供在SEQ ID NO:455中的多核苷酸编码。重链框架3(H-FR3)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:483中,并且可以由提供在SEQ ID NO:487中的多核苷酸编码。重链框架3(H-FR3)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:515中,并且可以由提供在SEQ ID NO:519中的多核苷酸编码。重链框架3(H-FR3)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:547中,并且可以由提供在SEQ ID NO:551中的多核苷酸编码。重链框架4(H-FR4)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:4中,并且可以由提供在SEQ ID NO:8中的多核苷酸编码。重链框架4(H-FR4)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:292中,并且可以由提供在SEQ ID NO:296中的多核苷酸编码。重链框架4(H-FR4)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:324中,并且可以由提供在SEQ ID NO:328中的多核苷酸编码。重链框架4(H-FR4)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:356中,并且可以由提供在SEQ ID NO:360中的多核苷酸编码。重

链框架4(H-FR4)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:388中,并且可以由提供在SEQ ID NO:392中的多核苷酸编码。重链框架4(H-FR4)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:420中,并且可以由提供在SEQ ID NO:424中的多核苷酸编码。重链框架4(H-FR4)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:452中,并且可以由提供在SEQ ID NO:456中的多核苷酸编码。重链框架4(H-FR4)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:484中,并且可以由提供在SEQ ID NO:488中的多核苷酸编码。重链框架4(H-FR4)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:516中,并且可以由提供在SEQ ID NO:520中的多核苷酸编码。重链框架4(H-FR4)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:548中,并且可以由提供在SEQ ID NO:552中的多核苷酸编码。轻链框架1(L-FR1)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:17中,并且可以由提供在SEQ ID NO:21中的多核苷酸编码。轻链框架1(L-FR1)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:305中,并且可以由提供在SEQ ID NO:309中的多核苷酸编码。轻链框架1(L-FR1)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:337中,并且可以由提供在SEQ ID NO:341中的多核苷酸编码。轻链框架1(L-FR1)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:369中,并且可以由提供在SEQ ID NO:373中的多核苷酸编码。轻链框架1(L-FR1)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:401中,并且可以由提供在SEQ ID NO:405中的多核苷酸编码。轻链框架1(L-FR1)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:433中,并且可以由提供在SEQ ID NO:437中的多核苷酸编码。轻链框架1(L-FR1)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:465中,并且可以由提供在SEQ ID NO:469中的多核苷酸编码。轻链框架1(L-FR1)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:497中,并且可以由提供在SEQ ID NO:501中的多核苷酸编码。轻链框架1(L-FR1)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:529中,并且可以由提供在SEQ ID NO:533中的多核苷酸编码。轻链框架1(L-FR1)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:561中,并且可以由提供在SEQ ID NO:565中的多核苷酸编码。轻链框架2(L-FR2)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:18中,并且可以由提供在SEQ ID NO:22中的多核苷酸编码。轻链框架2(L-FR2)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:306中,并且可以由提供在SEQ ID NO:310中的多核苷酸编码。轻链框架2(L-FR2)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:338中,并且可以由提供在SEQ ID NO:342中的多核苷酸编码。轻链框架2(L-FR2)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:370中,并且可以由提供在SEQ ID NO:374中的多核苷酸编码。轻链框架2(L-FR2)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:402中,并且可以由提供在SEQ ID NO:406中的多核苷酸编码。轻链框架2(L-FR2)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:434中,并且可以由提供在SEQ ID NO:438中的多核苷酸编码。轻链框架2(L-FR2)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:466中,并且可以由提供在SEQ ID NO:470中的多核苷酸编码。轻链框架2(L-FR2)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:498中,并且可以由提供在SEQ ID NO:502中的多核苷酸编码。轻链框架2(L-FR2)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:530中,并且可以由提供在SEQ ID NO:534中的多核苷酸编码。轻链框架2(L-FR2)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:562中,并且可以由提供在SEQ ID NO:566中的多核苷酸编码。轻链框架3(L-FR3)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:19中,并且可以由提供在SEQ ID NO:23中的多核苷酸编码。轻链框架3(L-FR3)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:307中,并且可以由提供在SEQ ID NO:311中的多核苷酸编码。轻链框架3(L-FR3)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:339中,并且可以由提供在SEQ ID NO:343中的多核苷酸编码。轻链框架3(L-FR3)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:371中,并且可以由提供在SEQ ID NO:375中的多核苷酸编码。轻链框架3(L-FR3)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:

403中,并且可以由提供在SEQ ID NO:407中的多核苷酸编码。轻链框架3(L-FR3)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:435中,并且可以由提供在SEQ ID NO:439中的多核苷酸编码。轻链框架3(L-FR3)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:467中,并且可以由提供在SEQ ID NO:471中的多核苷酸编码。轻链框架3(L-FR3)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:499中,并且可以由提供在SEQ ID NO:503中的多核苷酸编码。轻链框架3(L-FR3)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:531中,并且可以由提供在SEQ ID NO:535中的多核苷酸编码。轻链框架3(L-FR3)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:563中,并且可以由提供在SEQ ID NO:567中的多核苷酸编码。轻链框架4(L-FR4)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:20中,并且可以由提供在SEQ ID NO:24中的多核苷酸编码。轻链框架4(L-FR4)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:308中,并且可以由提供在SEQ ID NO:312中的多核苷酸编码。轻链框架4(L-FR4)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:340中,并且可以由提供在SEQ ID NO:344中的多核苷酸编码。轻链框架4(L-FR4)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:372中,并且可以由提供在SEQ ID NO:376中的多核苷酸编码。轻链框架4(L-FR4)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:404中,并且可以由提供在SEQ ID NO:408中的多核苷酸编码。轻链框架4(L-FR4)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:436中,并且可以由提供在SEQ ID NO:440中的多核苷酸编码。轻链框架4(L-FR4)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:468中,并且可以由提供在SEQ ID NO:472中的多核苷酸编码。轻链框架4(L-FR4)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:500中,并且可以由提供在SEQ ID NO:504中的多核苷酸编码。轻链框架4(L-FR4)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:532中,并且可以由提供在SEQ ID NO:536中的多核苷酸编码。轻链框架4(L-FR4)的非限制性实例提供在SEQ ID NO:564中,并且可以由提供在SEQ ID NO:568中的多核苷酸编码。可以设想,可以用替代框架取代本文公开的框架中的任何一者,如本领域技术人员所理解的。

[0212] 在一些实施方案中,本文公开的ASGR1结合多肽与ASGR1结合。凭借与ASGR1结合,这些ASGR1结合多肽还可以与由ASGR1和ASGR2亚基构成的去唾液酸糖蛋白受体复合物(ASGPR)结合。在一些实施方案中,本文提供的ASGR1结合多肽不与ASGR2结合(例如,它们对ASGR1具有特异性)。

[0213] 致耐受性化合物和组合物

[0214] 本文公开的实施方案涉及用于免疫耐受的化合物、组合物(例如,药物组合物)或构建体。基于本文提供的公开内容,可以针对多种抗原诱导免疫耐受。例如,抗原可以是内源性的(例如,自身抗原)或外源性的(例如,外来抗原或同种异体抗原),包括但不限于:同种异体抗原,移植受者针对其产生不期望的免疫应答,诸如移植物抗宿主疾病或移植排斥;外来食物、动物、植物或环境抗原,患者对其产生不期望的免疫应答,诸如过敏反应或超敏反应;治疗剂,患者对其产生不期望的免疫应答,诸如超敏反应和/或治疗活性降低;自身抗原,患者对其产生不期望的免疫应答,诸如自身免疫性疾病;或任何此种抗原的致耐受性部分,诸如片段或表位。

[0215] 本文公开了致耐受性化合物。在一些实施方案中,致耐受性化合物包含ASGR1结合多肽,其缀合或融合到期望耐受的抗原。在一些实施方案中,该ASGR1结合多肽和抗原使用接头缀合或融合,任选地该接头是多肽接头或化学缀合接头。在一些实施方案中,ASGR1结合多肽化学地缀合到抗原。在一些实施方案中,ASGR1结合多肽重组地融合到抗原。在一些实施方案中,ASGR1结合多肽是本文公开的ASGR1结合多肽中的任何一者。在一些实施方案

中,ASGR1结合多肽包含重链可变区。在一些实施方案中,重链可变区包含重链CDR HCDR1、HCDR2和HCDR3中的一者或多者。在一些实施方案中,HCDR1包含SEQ ID NO:9的序列。在一些实施方案中,HCDR1包含SEQ ID NO:297的序列。在一些实施方案中,HCDR1包含SEQ ID NO:329的序列。在一些实施方案中,HCDR1包含SEQ ID NO:361的序列。在一些实施方案中,HCDR1包含SEQ ID NO:393的序列。在一些实施方案中,HCDR1包含SEQ ID NO:425的序列。在一些实施方案中,HCDR1包含SEQ ID NO:457的序列。在一些实施方案中,HCDR1包含SEQ ID NO:489的序列。在一些实施方案中,HCDR1包含SEQ ID NO:521的序列。在一些实施方案中,HCDR1包含SEQ ID NO:553的序列。在一些实施方案中,HCDR2包含SEQ ID NO:10的序列。在一些实施方案中,HCDR2包含SEQ ID NO:298的序列。在一些实施方案中,HCDR2包含SEQ ID NO:330的序列。在一些实施方案中,HCDR2包含SEQ ID NO:362的序列。在一些实施方案中,HCDR2包含SEQ ID NO:394的序列。在一些实施方案中,HCDR2包含SEQ ID NO:426的序列。在一些实施方案中,HCDR2包含SEQ ID NO:458的序列。在一些实施方案中,HCDR2包含SEQ ID NO:490的序列。在一些实施方案中,HCDR2包含SEQ ID NO:522的序列。在一些实施方案中,HCDR2包含SEQ ID NO:554的序列。在一些实施方案中,HCDR3包含SEQ ID NO:11的序列。在一些实施方案中,HCDR3包含SEQ ID NO:299的序列。在一些实施方案中,HCDR3包含SEQ ID NO:331的序列。在一些实施方案中,HCDR3包含SEQ ID NO:363的序列。在一些实施方案中,HCDR3包含SEQ ID NO:395的序列。在一些实施方案中,HCDR3包含SEQ ID NO:427的序列。在一些实施方案中,HCDR3包含SEQ ID NO:459的序列。在一些实施方案中,HCDR3包含SEQ ID NO:491的序列。在一些实施方案中,HCDR3包含SEQ ID NO:523的序列。在一些实施方案中,HCDR3包含SEQ ID NO:555的序列。在一些实施方案中,HCDR1包含SEQ ID NO:9、297、329、361、393、425、457、489、521或553的序列,HCDR2包含SEQ ID NO:10、298、330、362、394、426、458、490、522或554的序列,并且HCDR3包含SEQ ID NO:11、299、331、363、395、427、459、491、523或555的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含与SEQ ID NO:15具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含与SEQ ID NO:303具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含与SEQ ID NO:335具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含与SEQ ID NO:367具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含与SEQ ID NO:399具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含与SEQ ID NO:431具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含与SEQ ID NO:463具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含与SEQ ID NO:495具有至少80%、81%、82%、

83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含与SEQ ID NO:527具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含与SEQ ID NO:559具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。在一些实施方案中,ASGR1结合多肽包含(或进一步与重链可变区组合包含)轻链可变区。在一些实施方案中,轻链可变区包含轻链CDR LCDR1、LCDR2和LCDR3中的一者或多者。在一些实施方案中,LCDR1包含SEQ ID NO:25的序列。在一些实施方案中,LCDR1包含SEQ ID NO:313的序列。在一些实施方案中,LCDR1包含SEQ ID NO:345的序列。在一些实施方案中,LCDR1包含SEQ ID NO:377的序列。在一些实施方案中,LCDR1包含SEQ ID NO:409的序列。在一些实施方案中,LCDR1包含SEQ ID NO:441的序列。在一些实施方案中,LCDR1包含SEQ ID NO:473的序列。在一些实施方案中,LCDR1包含SEQ ID NO:505的序列。在一些实施方案中,LCDR1包含SEQ ID NO:537的序列。在一些实施方案中,LCDR1包含SEQ ID NO:569的序列。在一些实施方案中,LCDR2包含SEQ ID NO:26的序列。在一些实施方案中,LCDR2包含SEQ ID NO:314的序列。在一些实施方案中,LCDR2包含SEQ ID NO:346的序列。在一些实施方案中,LCDR2包含SEQ ID NO:378的序列。在一些实施方案中,LCDR2包含SEQ ID NO:410的序列。在一些实施方案中,LCDR2包含SEQ ID NO:442的序列。在一些实施方案中,LCDR2包含SEQ ID NO:474的序列。在一些实施方案中,LCDR2包含SEQ ID NO:506的序列。在一些实施方案中,LCDR2包含SEQ ID NO:538的序列。在一些实施方案中,LCDR2包含SEQ ID NO:570的序列。在一些实施方案中,LCDR3包含SEQ ID NO:27的序列。在一些实施方案中,LCDR3包含SEQ ID NO:315的序列。在一些实施方案中,LCDR3包含SEQ ID NO:347的序列。在一些实施方案中,LCDR3包含SEQ ID NO:379的序列。在一些实施方案中,LCDR3包含SEQ ID NO:411的序列。在一些实施方案中,LCDR3包含SEQ ID NO:443的序列。在一些实施方案中,LCDR3包含SEQ ID NO:475的序列。在一些实施方案中,LCDR3包含SEQ ID NO:507的序列。在一些实施方案中,LCDR3包含SEQ ID NO:539的序列。在一些实施方案中,LCDR3包含SEQ ID NO:571的序列。在一些实施方案中,LCDR1包含SEQ ID NO:25、313、345、377、409、441、473、505、537或569的序列,LCDR2包含SEQ ID NO:26、314、346、378、410、442、474、506、538或570的序列,并且LCDR3包含SEQ ID NO:27、315、347、379、411、443、475、507、539或571的序列。在一些实施方案中,轻链可变区包含与SEQ ID NO:31具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。在一些实施方案中,轻链可变区包含与SEQ ID NO:319具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。在一些实施方案中,轻链可变区包含与SEQ ID NO:351具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。在一些实施方案中,轻链可变区包含与SEQ ID NO:383具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。在一些实施方案中,轻链可变区包含与SEQ ID NO:415具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、

88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。在一些实施方案中,轻链可变区包含与SEQ ID NO:447具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。在一些实施方案中,轻链可变区包含与SEQ ID NO:479具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。在一些实施方案中,轻链可变区包含与SEQ ID NO:511具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。在一些实施方案中,轻链可变区包含与SEQ ID NO:543具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。在一些实施方案中,轻链可变区包含与SEQ ID NO:575具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含SEQ ID NO:15的序列,并且轻链可变区包含SEQ ID NO:31的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含SEQ ID NO:303的序列,并且轻链可变区包含SEQ ID NO:319的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含SEQ ID NO:335的序列,并且轻链可变区包含SEQ ID NO:351的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含SEQ ID NO:367的序列,并且轻链可变区包含SEQ ID NO:383的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含SEQ ID NO:399的序列,并且轻链可变区包含SEQ ID NO:415的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含SEQ ID NO:431的序列,并且轻链可变区包含SEQ ID NO:447的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含SEQ ID NO:463的序列,并且轻链可变区包含SEQ ID NO:479的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含SEQ ID NO:495的序列,并且轻链可变区包含SEQ ID NO:511的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含SEQ ID NO:527的序列,并且轻链可变区包含SEQ ID NO:543的序列。在一些实施方案中,重链可变区包含SEQ ID NO:559的序列,并且轻链可变区包含SEQ ID NO:575的序列。在一些实施方案中,ASGR1结合多肽是抗体、Fab'片段、$F(ab')_2$片段、结构域抗体(dAb)或scFv。在一些实施方案中,ASGR1结合多肽包含Fc结构域。在一些实施方案中,Fc结构域被沉默。在一些实施方案中,Fc结构域部分地被沉默。

[0216] 在本文公开的致耐受性化合物中的一些实施方案中,ASGR1结合多肽和抗原缀合或融合。在一些实施方案中,ASGR1结合多肽和抗原使用接头缀合或融合。在一些实施方案中,ASGR1结合多肽和抗原化学地缀合,诸如使用化学缀合接头。在一些实施方案中,ASGR1结合多肽和抗原重组地融合。在一些实施方案中,ASGR1结合多肽和抗原使用接头重组地融合。在一些实施方案中,接头是多肽接头(例如,包括但不限于当ASGR1结合多肽和抗原都是多肽时)。在一些实施方案中,接头是可切割接头。在一些实施方案中,接头包含甘氨酸和/或丝氨酸。甘氨酸和丝氨酸接头的使用是本领域普遍已知的。在一些实施方案中,接头包含SEQ ID NO:37的序列。在一些实施方案中,当ASGR1结合多肽是抗体形式时,抗原缀合或融合到ASGR1结合多肽的N末端或C末端,例如,ASGR1结合多肽的重链、重链可变区、轻链或轻链可变区的N末端或C末端。在一些实施方案中,ASGR1结合多肽包含Fc结构域。在一些实施方案中,Fc结构域被沉默或部分地被沉默,例如,使得Fc结构域表现出与FcRn或其他FcRγ受体的结合显著降低或不结合。在一些实施方案中,在摄取后,Fc结构域的沉默消除了抗体

退出细胞的再循环。在一些实施方案中,抗原缀合或融合到Fc结构域。在若干实施方案中,抗原缀合或融合到Fc结构域的C末端。

[0217] 在一些实施方案中,本文公开的致耐受性化合物中的任何一者的抗原是能够在受试者中诱导不期望的免疫应答的药剂。在一些实施方案中,抗原可以是蛋白质、肽或多肽。在一些实施方案中,抗原可以是完全或部分治疗剂、全长自身抗原或其部分、全长同种异体抗原或其部分、全长过敏原或其部分、或前述抗原中的任何一者的模拟物。还设想了核酸,其可以编码前述抗原中的任何一者,或充当抗原本身(例如,充当核酸自身抗原)。取决于实施方案,还可以使用多种抗原或部分或片段的组合。例如,如果被鉴定为P的较长肽具有抗原区A、B、C和D,则用于诱导对P的耐受性的本文公开的组合物可以包含A、B、C和D中的任何一者或多者和/或A、B、C和D中的任何一者或多者的重复序列。将任何特定抗原列入某一类别中或与任何特定疾病或反应相关联,并且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联。

[0218] 在若干实施方案中,期望耐受的抗原包含一种或多种外来抗原,诸如食物、动物、植物和环境抗原,患者针对这些抗原会经历不期望的免疫应答。虽然治疗性蛋白质由于其外源性来源也可被认为是外来抗原,但出于清楚地描述本公开的目的,此类治疗剂被描述为单独的组。相似地,植物或动物抗原可以食用并被视为食物抗原,并且环境抗原可能源于植物。然而,它们被认为是外来抗原。为了简单起见,将不尝试描述、区分和定义所有此类潜在重叠的组,因为本领域技术人员可以理解可以用于本公开的组合物的抗原,特别是根据详细的描述和示例。

[0219] 在若干实施方案中,抗原包含一种或多种治疗剂,其是蛋白质、肽、抗体和抗体样分子(包括抗体片段以及具有抗体和抗体片段的融合蛋白)以及基因治疗载体。这些包括人蛋白质、非人(诸如小鼠)和非天然(例如,工程化)蛋白质、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,诸如纤连蛋白、DARPin、打结素(knottin)等。在若干实施方案中,使用人同种异体移植抗原,移植物受者针对其产生不期望的免疫应答。在若干实施方案中,抗原包含一种或多种自身抗原,其导致不期望的自身免疫性应答。虽然自身抗原在自身免疫性疾病患者中属于内源性来源,但根据若干实施方案,用于本公开的组合物的多肽是外源地合成的(而不是从来源纯化和浓缩),这取决于实施方案。

[0220] 在若干实施方案中,期望耐受的抗原包含一种或多种外来抗原,诸如食物、动物、植物和环境抗原,患者针对这些抗原会经历不期望的免疫应答。虽然治疗性蛋白质由于其外源性来源也可被认为是外来抗原,但出于清楚地描述本公开的目的,此类治疗剂被描述为单独的组。相似地,植物或动物抗原可以食用并被视为食物抗原,并且环境抗原可能源于植物。然而,它们被认为是外来抗原。为了简单起见,将不尝试描述、区分和定义所有此类潜在重叠的组,因为本领域技术人员可以理解可以用于本公开的组合物的抗原,特别是根据详细的描述和示例。

[0221] 在若干实施方案中,抗原选自由以下项组成的组:胰岛素、胰岛素原、前胰岛素原、谷蛋白、麦醇溶蛋白、髓鞘碱性蛋白、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白和蛋白脂质蛋白、桥粒芯糖蛋白3、桥粒芯糖蛋白1、α-突触核蛋白、乙酰胆碱受体、因子VIII、因子IX、天冬酰胺酶、尿酸酶、腺相关病毒(AAV)以及前述中的任何一者的片段。在若干实施方案中,抗原不是全长蛋白。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。在若干实施方

案中,抗原不是全长髓鞘碱性蛋白、不是全长髓鞘少突胶质细胞蛋白或不是全长蛋白脂质蛋白。在若干实施方案中,抗原不是蛋白质的片段。如下文中更详细地讨论的,存在多种可能期望耐受的抗原。这些可以包括但不限于当受试者暴露于抗原时导致不利的免疫应答的外源性抗原。在若干实施方案中,不利的免疫应答可能是摄入抗原(例如口服、经鼻腔或经由一些其他粘膜途径)的结果。例如,这些途径可以是关于食物抗原的情况。在一些实施方案中,可以有目的地向受试者施用抗原,例如,通过施用治疗性组合物来治疗受试者所患的疾病或病况。在其他额外的实施方案中,抗原可以由受试者产生,例如,自身免疫性抗原。例如,在若干实施方案中,抗原包含外来移植抗原或其致耐受性部分,移植受者针对该外来移植抗原产生不期望的免疫应答。在若干实施方案中,抗原包含外来食物、动物、植物或环境抗原或其致耐受性部分,患者针对这些抗原产生不期望的免疫应答。在若干实施方案中,抗原包含外来治疗剂或其致耐受性部分,患者针对该治疗剂产生不期望的免疫应答。在若干实施方案中,抗原包含合成自身抗原或其致耐受性部分,患者针对该合成自身抗原的内源性形式产生不期望的免疫应答。

[0222] 在对上述内容的进一步详细描述中,在若干实施方案中提供了其中抗原是食物抗原的化合物。在一些此类实施方案中,抗原是以下项中的一者或多者:伴花生球蛋白(Ara h 1)、过敏原II(Ara h 2)、花生凝集素、羽扇豆球蛋白(Ara h 6)、α-乳清蛋白(ALA)、乳转铁蛋白、Pen a1过敏原(Pen a1)、过敏原Pen m2(Pen m2)、原肌球蛋白快速同种型、高分子量麦谷蛋白、低分子量麦谷蛋白、α-麦醇溶蛋白、γ-麦醇溶蛋白、Ω-麦醇溶蛋白、大麦醇溶蛋白、黑麦醇溶蛋白和燕麦蛋白。在若干实施方案中,还使用了这些抗原中的任何一者的片段和/或这些抗原中的任何一者的模拟表位。在若干实施方案中,抗原选自由以下项组成的组:谷蛋白、高分子量麦谷蛋白、低分子量麦谷蛋白、α-麦醇溶蛋白、γ-麦醇溶蛋白、Ω-麦醇溶蛋白、大麦醇溶蛋白、黑麦醇蛋白和燕麦蛋白及其片段。在若干实施方案中,抗原选自由以下项组成的组:谷蛋白、高分子量麦谷蛋白、低分子量麦谷蛋白、α-麦醇溶蛋白、γ-麦醇溶蛋白和Ω-麦醇溶蛋白及其片段。在若干实施方案中,抗原是谷蛋白或其片段。在若干实施方案中,抗原是麦醇溶蛋白或其片段。

[0223] 在若干实施方案中,提供了其中抗原是治疗剂的化合物。在若干实施方案中,抗原选自由以下项组成的组:因子VII、因子VIII、因子IX、天冬酰胺酶、尿酸酶、腺相关病毒(AAV)及其任何一者的片段。在若干实施方案中,抗原是选自由以下项组成的组的治疗剂:因子VII和因子IX及其片段。在若干实施方案中,抗原是选自由以下项组成的组的治疗剂:因子VIII或其片段。在若干实施方案中,当抗原是治疗剂时,化合物可以用于治疗、预防、减少或以其他方式改善针对用于血友病的治疗剂产生的免疫应答。如本文所讨论的,上述抗原的任何抗原性部分的模拟表位可以用于若干实施方案。

[0224] 在若干实施方案中,抗原包含天冬酰胺酶或其片段。在若干实施方案中,抗原包含尿酸酶或其片段。在若干此类实施方案中,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应答。如本文所讨论的,上述抗原的任何抗原性部分的模拟表位可以用于若干实施方案。

[0225] 在若干实施方案中,抗原与自身免疫性疾病相关联。例如,在若干实施方案中,相关自身免疫性疾病是以下项中的一者或多者:1型糖尿病、多发性硬化症、类风湿性关节炎、白癜风、葡萄膜炎、寻常型天疱疮、腹泻性乳糜泻、重症肌无力和视神经脊髓炎。

[0226] 在若干实施方案中,自身免疫性疾病是1型糖尿病,并且抗原包含胰岛素或其片段。在若干实施方案中,自身免疫性疾病是1型糖尿病,并且抗原包含胰岛素原或其片段。在若干实施方案中,自身免疫性疾病是1型糖尿病,并且抗原包含前胰岛素原或其片段。如本文所讨论的,上述抗原的任何抗原性部分的模拟表位可以用于若干实施方案。在若干实施方案中,这些抗原的组合可以并入到致耐受性化合物中,这可以有助于减少沿着胰岛素通路的多个点处对自身抗原的免疫应答。

[0227] 在若干实施方案中,自身免疫性疾病是多发性硬化症,并且抗原包含髓鞘碱性蛋白或其片段。在若干实施方案中,自身免疫性疾病是多发性硬化症,并且抗原包含髓鞘少突胶质细胞糖蛋白原或其片段。在若干实施方案中,自身免疫性疾病是多发性硬化症,并且抗原包含蛋白脂质蛋白或其片段。如本文所讨论的,上述抗原的任何抗原性部分的模拟表位可以用于若干实施方案。在若干实施方案中,这些抗原的组合可以并入到致耐受性化合物(例如,MOG、MBP和/或PLP的抗原或片段的混合物)中,这可以有助于减少沿着控制髓鞘形成或髓鞘修复的通路的多个点处对自身抗原的免疫应答。

[0228] 如本文所讨论的,上述自身抗原的任何抗原性部分的模拟表位可以用于若干实施方案。

[0229] 在若干实施方案中,药学上可接受的组合物由或基本上由其中抗原是食物抗原的化合物、治疗剂、自身抗原或其片段、任选的接头和如本文所公开的肝脏靶向部分组成。

[0230] 抗原可以是完全蛋白质、完全蛋白质的一部分、肽等,并且可以衍生化以用于例如与接头缀合。在一些实施方案中,相对于天然发现的抗原,抗原可以是变体和/或可以含有保守性取代,特别是维持序列同一性,和/或可以去唾液酸化(或以其他方式修饰)。

[0231] 在一些实施方案中,抗原包含食物抗原。在一些实施方案中,食物抗原选自伴花生球蛋白(Ara h 1)、过敏原II(Ara h 2)、花生凝集素、羽扇豆球蛋白(Ara h 6)、31kda主要过敏原/抗病性蛋白同源物(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)、a-乳清蛋白(ALA)、乳转铁蛋白、猕猴桃素(Act c 1、Act d 1)、植物半胱氨酸蛋白酶抑制剂、索马甜样蛋白(Act d 2)、kiwellin(Act d 5)、卵类粘蛋白、卵清蛋白、卵转铁蛋白、和溶菌酶、卵黄球蛋白、apovitillin、vosvetin、2S白蛋白(Sin a 1)、11S球蛋白(Sin a 2)、脂质转移蛋白(Sin a 3)、抑制蛋白(Sin a 4)、抑制蛋白(Api g 4)、高分子量糖蛋白(Api g 5)、原肌球蛋白(Pen a 1)、精氨酸激酶(Pen m 2)、原肌球蛋白快速同种型、高分子量麦谷蛋白、低分子量麦谷蛋白、α-、γ-和Ω-麦醇溶蛋白、大麦醇溶蛋白、黑麦醇溶蛋白、燕麦蛋白、来自草莓的发病机制相关蛋白(Fra a 1)、抑制蛋白(Mus a 1)、所述抗原中的任何一者的一部分和所述抗原中的任何一者的模拟物。

[0232] 在一些实施方案中,食物抗原选自由以下项组成的组:谷蛋白、高分子量麦谷蛋白、低分子量麦谷蛋白、α-麦醇溶蛋白、γ-麦醇溶蛋白、Ω-麦醇溶蛋白、大麦醇溶蛋白、黑麦醇溶蛋白、燕麦蛋白、所述抗原中的任何一者的一部分和所述抗原中的任何一者的模拟物。在若干实施方案中,食物抗原选自谷蛋白、高分子量麦谷蛋白、低分子量麦谷蛋白、α-麦醇溶蛋白、γ-麦醇溶蛋白和Ω-麦醇溶蛋白、所述抗原中的任何一者的一部分和所述抗原中的任何一者的模拟物。在一些实施方案中,食物抗原是谷蛋白或者其部分或模拟物。一般来说,这些抗原可能与谷蛋白不耐受、谷蛋白敏感性肠病和/或腹泻性乳糜泻相关联。在一些实施方案中,抗原与HLA-DQ2血清型组相关联。

[0233] 在腹泻性乳糜泻中,主要抗原包括但不限于组织型转谷氨酰胺酶以及谷蛋白或谷蛋白样蛋白的天然和脱去酰氨基的形式,诸如α-、γ-和Ω-麦醇溶蛋白、麦谷蛋白、大麦醇溶蛋白、黑麦醇溶蛋白和燕麦蛋白。本领域技术人员将理解,例如,与谷蛋白不耐受相关联的抗原可以通过脱去酰氨基作用来在体内转化为更具免疫原性,该脱去酰氨基作用通过组织型谷氨酰胺酶将抗原的谷氨酰胺转化为谷氨酸来实现。因此,虽然与谷蛋白不耐受相关联的抗原最初可以被认为是外来食物抗原,但在被机体修饰之后也可以被认为是自身抗原。

[0234] 在一些实施方案中,小麦谷蛋白以及与谷蛋白不耐受和/或腹泻性乳糜泻相关联的其他蛋白质的序列是本领域普遍已知的,例如来自Bromilow etal.“A curated gluten protein sequence database to support development of proteomics methods for determination of gluten in gluten-free foods”J.Proteomics(2017)163:67-75,该文献在此通过引用以其整体明确地并入。

[0235] 在一些实施方案中,可用于本文公开的致耐受性化合物的肽或表位包括以下序列中的一些或全部(单独地或组合地),该本文公开的致耐受性化合物用于预防针对与谷蛋白不耐受症和/或腹泻性乳糜泻有关的蛋白质的不期望的免疫应答:

[0236] HLA-DQ-2.5相关,天然的α-麦醇溶蛋白“33聚体”:

[0237] **LQLQPFPQPQLPYPQPQLPYPQPQLPYPQPQPF (SEQ ID NO: 40)**

[0238] HLA-DQ-2.5相关,脱去酰氨基的α-麦醇溶蛋白“33聚体”:

[0239] **LQLQPFPQPELPYPQPELPYPQPELPYPQPQPF (SEQ ID NO: 41)**

[0240] HLA-DQ-8相关,α-麦醇溶蛋白:

[0241] **QQYPSGQGSFQPSQQNPQ (SEQ ID NO: 42)**

[0242] HLA-DQ-8相关,Ω-麦醇溶蛋白(小麦,U5UA46):

[0243] **QPFPQPEQPFPW (SEQ ID NO: 43)**

[0244] α-麦醇溶蛋白“15聚体”片段:

[0245] **ELQPFPQPELPYPQP (SEQ ID NO: 44)**

[0246] 具有接头的麦醇溶蛋白:

[0247] **GGGPQPQPFPSQQPY (SEQ ID NO: 45)**

[0248] 具有接头和半胱氨酸缀合部分的麦醇溶蛋白:

[0249] **GCRGGGPQPQPFPSQQPY (SEQ ID NO: 46)**

[0250] 延伸的麦醇溶蛋白:

[0251] **PQPQPFPSQQPYLQLQPFPQPQLPYPQPQLPYPQPQLPYPQPQPF (SEQ ID NO: 47)**

[0252] 具有半胱氨酸缀合部分的延伸的麦醇溶蛋白:

[0253] **GCGPQPQPFPSQQPYLQLQPFPQPQLPYPQPQLPYPQPQLPYPQPQPF (SEQ ID NO: 48)**

[0254] 延伸的脱去酰氨基的麦醇溶蛋白:

[0255] PQPQPFPSQQPYLQLQPFPQPELPYPQPELPYPQPELPYPQPQPF (**SEQ ID NO: 49**)

[0256] 延伸的脱去酰氨基的麦醇溶蛋白：

[0257] GCGPQPQPFPSQQPYLQLQPFPQPELPYPQPELPYPQPELPYPQPQPF (**SEQ ID NO: 50**)

[0258] Dq-8,α-麦醇溶蛋白：

[0259] FQQPQQQYPSGEGSFQPSQENPQAQ (**SEQ ID NO: 51**)

[0260] Dq-8,具有半胱氨酸缀合部分的α-麦醇溶蛋白：

[0261] GCFQQPQQQYPSGEGSFQPSQENPQAQ (**SEQ ID NO: 52**)

[0262] Dq-8,延伸的α-麦醇溶蛋白：

[0263] FQQPQQQYPSGEGSFQPSQENPQAQGSVQPQQLPQFEEIRN (**SEQ ID NO: 53**)

[0264] Dq-8,具有半胱氨酸缀合部分的延伸的α-麦醇溶蛋白：

[0265] GCFQQPQQQYPSGEGSFQPSQENPQAQGSVQPQQLPQFEEIRN (**SEQ ID NO: 54**)

[0266] 对于用作耐受原的本文提供的肽或表位序列中的任何一者(例如SEQ ID NO:40-54或其片段),实施方案还可以包括具有至少80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或更多序列同一性的序列,其被设想为具有相同或相似的功效。本文提供的序列中的一些可以包括用于化学缀合的半胱氨酸缀合部分。还设想了用于化学缀合的替代部分。在替代实施方案中,本文提供的序列可以在没有额外缀合部分的情况下融合到抗体序列,例如通过重组克隆技术。

[0267] 在一些实施方案中,抗原是与动物、植物或环境过敏原、毒素或刺激物相关联的外来抗原。一些非限制性实例包括来自猫、小鼠、狗、马、蜜蜂、粉尘、真菌、树木和植物的抗原、过敏原、毒素或刺激物,包括但不限于：

[0268] 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、3和Par o 1)；

[0269] 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)；

[0270] 来自豚草和其他杂草(包括皱叶酸模(curly dock)、落藜(lambs quarters)、藜、车前草、酢酱草和蒿)、草(包括百慕大草、约翰逊草、肯塔基草、果园草、甜香草和梯牧草)和树木(包括梓树、榆树、山核桃树、橄榄树、山胡桃树、悬铃木和核桃树)的花粉；

[0271] 粉尘(包括来自屋尘螨物种的主要过敏原,诸如Der p 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、14、15、18、20、21和23;来自粉尘螨物种的主要过敏原,诸如Der f 1、2、3、6、7、10、11、13、14、15、16、18、22和24;来自热带无爪螨物种的主要过敏原,诸如Blo t 1、2、3、4、5、6、10、11、12、13、19和21;此外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,以及过敏原Bla g 1、2和4;来自蟑螂的Per a 1、3和7)；

[0272] 宠物(包括猫、狗、啮齿动物和农场动物;主要猫过敏原包括Fel d 1至8、猫IgA、

BLa g 2和猫白蛋白;主要狗过敏原包括Can f 1至6和狗白蛋白);

[0273] 蜜蜂蜇伤,其包括主要过敏原Api m 1至12;以及

[0274] 真菌,其包括衍生自曲霉属物种和青霉属物种以及链格孢菌物种、塔氏大卫菌(Davidiella tassiana)物种和红色毛癣菌物种的过敏原。

[0275] 在一些实施方案中,抗原包含自身抗原。在一些实施方案中,自身抗原选自甲状腺球蛋白、甲状腺过氧化物酶、促甲状腺激素受体、谷氨酸脱羧酶(GAD)、21OH羟化酶、17OH羟化酶、H+/K+ATP酶、内因子、转谷氨酰胺酶、酪氨酸酶、酪氨酸酶相关蛋白2、髓鞘碱性蛋白、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白、蛋白脂蛋白、桥粒芯蛋白、桥粒芯蛋白-1、桥粒芯蛋白-3、桥粒芯蛋白-4、α-突触核蛋白、乙酰胆碱受体、2-含氧酸脱氢酶复合物、胰岛素、胰岛素原、前胰岛素原、胰岛素瘤相关蛋白2(IA-2)、胰岛素瘤相关蛋白213(IA-213)、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、胰腺十二指肠同源框1、强直性肌营养不良蛋白激酶(DMPK)、胰岛特异性葡萄糖-6-磷酸酶催化亚基相关蛋白、SST G-蛋白偶联受体1-5、髓过氧化物酶(MPO)、蛋白酶3/成髓细胞素,以及所述抗原中的任何一者的片段或部分和所述抗原中的任何一者的模拟物。在一些实施方案中,抗原包含与自身免疫性疾病相关联的抗原。在一些实施方案中,自身免疫性疾病选自由以下项组成的组:1型糖尿病、多发性硬化症、类风湿性关节炎、白癜风、葡萄膜炎、寻常型天疱疮、视神经脊髓炎、Goodpasture病、帕金森病、重症肌无力、腹泻性乳糜泻、原发性胆汁性胆管炎、Sjogren综合征、自身免疫性肝炎、心肌炎、炎症性心肌病和抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎。

[0276] 在若干实施方案中,期望耐受的抗原是病毒抗原,例如,衍生自治疗性病毒载体(诸如腺相关病毒载体(AAV))的病毒抗原。在若干实施方案中,期望耐受的抗原包含或是衍生自AAV血清型2衣壳蛋白1的免疫原性片段(SEQ ID NO:141)。在若干实施方案中,期望耐受的抗原包含或是衍生自AAV血清型2衣壳蛋白2的免疫原性片段(SEQ ID NO:142)。在若干实施方案中,期望耐受的抗原包含或是衍生自AAV血清型2衣壳蛋白3的免疫原性片段(SEQ ID NO:143)。在若干实施方案中,期望耐受的抗原包含或是衍生自AAV血清型9衣壳蛋白1的免疫原性片段(SEQ ID NO:144)。在若干实施方案中,期望耐受的抗原包含或是衍生自AAV血清型9衣壳蛋白2的免疫原性片段(SEQ ID NO:145)。在若干实施方案中,期望耐受的抗原包含或是衍生自AAV血清型9衣壳蛋白3的免疫原性片段(SEQ ID NO:146)。

[0277] 包括可用于本公开的组合物的外源地获得的形式的MART1(由T细胞1识别的黑色素瘤抗原,Melan-A)具有以下序列(Uniprot#Q16655):

[0278] MPREDAHFIYGYPKKGHGHSYTTAEEAAGIGILTVILGVLLLIGCWYC RRRNGYRALMDKSLHVGTQCALTRRCPQEGFDHRDSKVSLQEKNCEPVV PNAPPAYEKLSAEQSPPPYSP (**SEQ ID NO: 147**)。

[0279] 包括可用于本公开的组合物的外源地获得的形式的酪氨酸酶具有以下序列(Uniprot#P14679):

[0280] MLLAVLYCLLWSFQTSAGHFPRACVSSKNLMEKECCPPWSGDRSPC GQLSGRGSCQNILLSNAPLGPQFPFTGVDDRESWPSVFYNRTCQCSGNFM

GFNCGNCKFGFWGPNCTERRLLVRRNIFDLSAPEKDKFFAYLTLAKHTISS
DYVIPIGTYGQMKNGSTPMFNDINIYDLFVWMHYYVSMDALLGGSEIWR
DIDFAHEAPAFLPWHRLFLLRWEQEIQKLTGDENFTIPYWDWRDAEKCDI
CTDEYMGGQHPTNPNLLSPASFFSSWQIVCSRLEEYNSHQSLCNGTPEGPL

[0281] RRNPGNHDKSRTPRLPSSADVEFCLSLTQYESGSMDKAANFSFRNTLEGF
ASPLTGIADASQSSMHNALHIYMNGTMSQVQGSANDPIFLLHHAFVDSIFE
QWLRRHRPLQEVYPEANAPIGHNRESYMVPFIPLYRNGDFFISSKDLGYDY
SYLQDSDPDSFQDYIKSYLEQASRIWSWLLGAAMVGAVLTALLAGLVSLL
CRHKRKQLPEEKQPLLMEKEDYHSLYQSHL (**SEQ ID NO: 148**)。

[0282] 包括可用于本公开的组合物的外源地获得的形式的黑素细胞蛋白(gp100)具有以下序列(Uniprot#P40967)：

MDLVLKRCLLHLAVIGALLAVGATKVPRNQDWLGVSRQLRTKAWN
RQLYPEWTEAQRLDCWRGGQVSLKVSNDGPTLIGANASFSIALNFPGSQK
VLPDGQVIWVNNTIINGSQVWGGQPVYPQETDDACIFPDGGPCPSGSWSQ
KRSFVYVWKTWGQYWQVLGGPVSGLSIGTGRAMLGTHTMEVTVYHRR
GSRSYVPLAHSSSAFTITDQVPFSVSVSQLRALDGGNKHFLRNQPLTFALQ
LHDPSGYLAEADLSYTWDFGDSSGTLISRALVVTHTYLEPGPVTAQVVLQ

[0283] AAIPLTSCGSSPVPGTTDGHRPTAEAPNTTAGQVPTTEVVGTTPGQAPTAE
PSGTTSVQVPTTEVISTAPVQMPTAESTGMTPEKVPVSEVMGTTLAEMSTP
EATGMTPAEVSIVVLSGTTAAQVTTTEWVETTARELPIPEPEGPDASSIMST
ESITGSLGPLLDGTATLRLVKRQVPLDCVLYRYGSFSVTLDIVQGIESAEIL
QAVPSGEGDAFELTVSCQGGLPKEACMEISSPGCQPPAQRLCQPVLPSPAC
QLVLHQILKGGSGTYCLNVSLADTNSLAVVSTQLIMPGQEAGLGQVPLIV
GILLVLMAVVLASLIYRRRLMKQDFSVPQLPHSSSHWLRLPRIFCSCPIGEN
SPLLSGQQV (**SEQ ID NO: 149**)。

[0284] 包括可用于本公开的组合物的外源地获得的形式的水孔蛋白4具有以下序列(Uniprot#P55087)：

MSDRPTARRWGKCGPLCTRENIMVAFKGVWTQAFWKAVTAEFLAM
LIFVLLSLGSTINWGGTEKPLPVDMVLISLCFGLSIATMVQCFGHISGGHIN

[0285] PAVTVAMVCTRKISIAKSVFYIAAQCLGAIIGAGILYLVTPPSVVGGLGVT
MVHGNLTAGHGLLVELIITFQLVFTIFASCDSKRTDVTGSIALAIGFSVAIG
HLFAINYTGASMNPARSFGPAVIMGNWENHWIYWVGPIIGAVLAGGLYE

[0286] YVFCPDVEFKRRFKEAFSKAAQQTKGSYMEVEDNRSQVETDDLILKPGVV
HVIDVDRGEEKKGKDQSGEVLSSV (**SEQ ID NO: 150**)。

[0287] 在葡萄膜炎中,主要抗原包括视网膜S抗原或“S抑制蛋白”和光感受器间类视黄醇结合蛋白(IRBP)或视黄醇结合蛋白3。

[0288] 包括可用于本公开的组合物的外源地获得的形式的S抑制蛋白具有以下序列(Uniprot#P10523):

MAASGKTSKSEPNHVIFKKISRDKSVTIYLGNRDYIDHVSQVQPVDG
VVLVDPDLVKGKKVYVTLTCAFRYGQEDIDVIGLTFRRDLYFSRVQVYPP
VGAASTPTKLQESLLKKLGSNTYPFLLTFPDYLPCSVMLQPAPQDSGKSCG
VDFEVKAFATDSTDAEEDKIPKKSSVRLLIRKVQHAPLEMGPQPRAEAAW

[0289] QFFMSDKPLHLAVSLNKEIYFHGEPIPVTVTVTNNTEKTVKKIKAFVEQVA
NVVLYSSDYYVKPVAMEEAQEKVPPNSTLTKTLTLLPLLANNRERRGIAL
DGKIKHEDTNLASSTIIKEGIDRTVLGILVSYQIKVKLTVSGFLGELTSSEVA
TEVPFRLMHPQPEDPAKESYQDANLVFEEFARHNLKDAGEAEEGKRDKN
DVDE (**SEQ ID NO: 151**)。

[0290] 包括可用于本公开的组合物的外源地获得的形式的IRBP具有以下序列(Uniprot#P10745):

MMREWVLLMSVLLCGLAGPTHLFQPSLVLDMAKVLLDNYCFPENLL
GMQEAIQQAIKSHEILSISDPQTLASVLTAGVQSSLNDPRLVISYEPSTPEPP
PQVPALTSLSEEELLAWLQRGLRHEVLEGNVGYLRVDSVPGQEVLSMMG
EFLVAHVWGNLMGTSALVLDLRHCTGGQVSGIPYIISYLHPGNTILHVDTI
YNRPSNTTTEIWTLPQVLGERYGADKDVVVLTSSQTRGVAEDIAHILKQM
RRAIVVGERTGGGALDLRKLRIGESDFFFTVPVSRSLGPLGGGSQTWEGSG

[0291] VLPCVGTPAEQALEKALAILTLRSALPGVVHCLQEVLKDYYTLVDRVPTL
LQHLASMDFSTVVSEEDLVTKLNAGLQAASEDPRLLVRAIGPTETPSWPA
PDAAAEDSPGVAPELPEDEAIRQALVDSVFQVSVLPGNVGYLRFDSFADA
SVLGVLAPYVLRQVWEPLQDTEHLIMDLRHNPGGPSSAVPLLLSYFQGPE
AGPVHLFTTYDRRTNITQEHFSHMELPGPRYSTQRGVYLLTSHRTATAAE
EFAFLMQSLGWATLVGEITAGNLLHTRTVPLLDTPEGSLALTVPVLTFIDN
HGEAWLGGGVVPDAIVLAEEALDKAQEVLEFHQSLGALVEGTGHLLEAH

YARPEVVGQTSALLRAKLAQGAYRTAVDLESLASQLTADLQEVSGDHRL
LVFHSPGELVVEEAPPPPPAVPSPEELTYLIEALFKTEVLPGQLGYLRFDAM
AELETVKAVGPQLVRLVWQQLVDTAALVIDLRYNPGSYSTAIPLLCSYFF
EAEPRQHLYSVFDRATSKVTEVWTLPQVAGQRYGSHKDLYILMSHTSGS
AAEAFAHTMQDLQRATVIGEPTAGGALSVGIYQVGSSPLYASMPTQMAM
SATTGKAWDLAGVEPDITVPMSEALSIAQDIVALRAKVPTVLQTAGKLVA

[0292] DNYASAELGAKMATKLSGLQSRYSRVTSEVALAEILGADLQMLSGDPHL
KAAHIPENAKDRIPGIVPMQIPSPEVFEELIKFSFHTNVLEDNIGYLRFDMFG
DGELLTQVSRLLVEHIWKKIMHTDAMIIDMRFNIGGPTSSIPILCSYFFDEG
PPVLLDKIYSRPDDSVSELWTHAQVVGERYGSKKSMVILTSSVTAGTAEEF
TYIMKRLGRALVIGEVTSGGCQPPQTYHVDDTNLYLTIPTARSVGASDGSS
WEGVGVTPHVVVPAEEALARAKEMLQHNQLRVKRSPGLQDHL (**SEQ ID NO: 152**)。

[0293] 在一些实施方案中,自身免疫性疾病是1型糖尿病。在一些实施方案中,抗原包含胰岛素、胰岛素原、前胰岛素原、谷氨酸脱羧酶65(GAD-65)、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-02)、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、葡萄糖转运体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、胰腺十二指肠同源框1、强直性肌营养不良激酶和SST G蛋白偶联受体1-5,或其片段、部分或模拟物。在一些实施方案中,这些抗原的组合可以并入到致耐受性化合物中,这可以导致在减少沿着胰岛素通路的多个点处对自身抗原的免疫应答方面的协同效应。应当注意,本公开的一些实施方案中包括治疗上用于治疗糖尿病的重组形式的胰岛素及其衍生物。应当注意,胰岛素是可以被表征为自身抗原和治疗性蛋白质抗原的抗原的实例。例如,rHu胰岛素和牛胰岛素是治疗性蛋白质抗原(是不期望的免疫攻击的对象),而内源性人胰岛素是自身抗原(是不期望的免疫攻击的对象)。因为内源性人胰岛素不适用于在药物组合物中使用,所以在本公开的组合物的某些实施方案中采用重组形式。

[0294] 包括可用于本公开的组合物的外源地获得的形式的人胰岛素具有以下序列(Uniprot#P01308):

MALWMRLLPLLALLALWGPDPAAAFVNQHLCGSHLVEALYLVCGE

[0295] RGFFYTPKTRREAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEGSLQKRGIVEQC
CTSICSLYQLENYCN (**SEQ ID NO: 153**)。

[0296] 包括可用于本公开的组合物的外源地获得的形式的GAD-65具有以下序列(Uniprot#Q05329):

MASPGSGFWSFGSEDGSGDSENPGTARAWCQVAQKFTGGIGNKLCA
LLYGDAEKPAESGGSQPPRAAARKAACACDQKPCSCSKVDVNYAFLHAT
DLLPACDGERPTLAFLQDVMNILLQYVVKSFDRSTKVIDFHYPNELLQEY
NWELADQPQNLEEILMHCQTTLKYAIKTGHPRYFNQLSTGLDMVGLAAD
WLTSTANTNMFTYEIAPVFVLLEYVTLKKMREIIGWPGGSGDGIFSPGGAI
SNMYAMMIARFKMFPEVKEKGMAALPRLIAFTSEHSHFSLKKGAAALGIG

[0297] TDSVILIKCDERGKMIPSDLERRILEAKQKGFVPFLVSATAGTTVYGAFDPL
LAVADICKKYKIWMHVDAAWGGGLLMSRKHKWKLSGVERANSVTWNP
HKMMGVPLQCSALLVREEGLMQNCNQMHASYLFQQDKHYDLSYDTGD
KALQCGRHVDVFKLWLMWRAKGTTGFEAHVDKCLELAEYLYNIIKNRE
GYEMVFDGKPQHTNVCFWYIPPSLRTLEDNEERMSRLSKVAPVIKARMM
EYGTTMVSYQPLGDKVNFFRMVISNPAATHQDIDFLIEEIERLGQDL (**SEQ ID NO: 154**)。

[0298] 包括可用于本公开的组合物的外源地获得的形式的IGRP具有以下序列(Uniprot# QN9QR9)：

MDFLHRNGVLIIQHLQKDYRAYYTFLNFMSNVGDPRNIFFIYFPLCFQ
FNQTVGTKMIWVAVIGDWLNLIFKWILFGHRPYWWVQETQIYPNHSSPCL
EQFPTTCETGPGSPSGHAMGASCVWYVMVTAALSHTVCGMDKFSITLHR

[0299] LTWSFLWSVFWLIQISVCISRVFIATHFPHQVILGVIGGMLVAEAFEHTPGI
QTASLGTYLKTNLFLFLFAVGFYLLLRVLNIDLLWSVPIAKKWCANPDWI
HIDTTPFAGLVRNLGVLFGLGFAINSEMFLLSCRGGNNYTLSFRLLCALTS
LTILQLYHFLQIPTHEEHLFYVLSFCKSASIPLTVVAFIPYSVHMLMKQSGK
KSQ (**SEQ ID NO: 155**)。

[0300] 在若干实施方案中,包括可用于本公开的致耐受性组合物的外源地获得的形式的人胰岛素原具有以下序列：

FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQVGQVELGG

[0301] GPGAGSLQPLALEGSLQKRGIVEQCCTSICSLYQLENYCN (**SEQ ID NO: 156**)。

[0302] 在一些实施方案中,可用于本文公开的致耐受性化合物的肽或表位包括以下序列中的一些或全部(单独地或组合地),该本文公开的致耐受性化合物用于预防针对参与胰岛素通路和/或用于治疗1型糖尿病的蛋白质的不期望的免疫应答：

[0303] 人胰岛素原1-70：

FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQVGQVELGG

[0304] GPGAGSLQPLALEGSLQKRGIVEQ (**SEQ ID NO: 55**)；

[0305] 人胰岛素原9-70：

[0306] SHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEGSLQKRGIVEQ (**SEQ ID NO: 56**);

[0307] 人胰岛素原9-38：

[0308] SHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQ (**SEQ ID NO: 57**);

[0309] 人胰岛素原1-38：

[0310] FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQ (**SEQ ID NO: 58**);

[0311] 人胰岛素原9-23：

[0312] SHLVEALYLVCGERG (**SEQ ID NO: 59**);

[0313] 人胰岛素原45-71(C13-A6)：

[0314] GGGPGAGSLQPLALEGSLQKRGIVEQC (**SEQ ID NO: 60**);

[0315] 人胰岛素原C24-A1：

[0316] LALEGSLQKRG (**SEQ ID NO: 61**);

[0317] 人胰岛素原C19-A3：

[0318] GSLQPLALEGSLQKRGIV(**SEQ ID NO: 62**);

[0319] 人胰岛素原C13-32：

[0320] GGGPGAGSLQPLALEGSLQK(**SEQ ID NO: 63**);

[0321] 人胰岛素原B9-C4：

[0322] SHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAED(**SEQ ID NO: 64**);

[0323] 人胰岛素原C22-A5：

[0324] QPLALEGSLQKRGIVEQ (**SEQ ID NO: 65**);

[0325] 人IA-2 654-674：

[0326] AEGPPEPSRVSSVSSQFSDAAQASPSSHSSTPSWCEEPA(**SEQ ID NO: 66**)

[0327] 人IA-2 718-782：

[0328] AYQAEPNTCATAQGEGNIKKNRHPDFLPYDHARIKLKVESSPSRSDYINASPIIEHDPRMPAYIA(**SEQ ID NO: 67**);

[0329] 人IA-2 785-819：

[0330] GPLSHTIADFWQMVWESGCTVIVMLTPLVEDGVKQ(**SEQ ID NO: 68**);

[0331] 人IA-2 828-883：

[0332] GASLYHVYEVNLVSEHIWCEDFLVRSFYLKNVQTQETRTLTQFHFLSWPAEGTPAS (**SEQ ID NO: 69**);

[0333] 人IA-2 943-979：

[0334] EHVRDQRPGLVRSKDQFEFALTAVAEEVNAILKALPQCG(**SEQ ID NO: 70**)。

[0335] 对于用作耐受原的本文提供的肽或表位序列中的任何一者(例如SEQ ID NO:55-70或其片段),实施方案还可以包括具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更多序列同一性的序列,其被设想为具有相同或相似的功效。可以设想,序列还可以包括半胱氨酸缀合部分或任何其他替代部分以用于化学缀合。在替代实施方案中,本文提供的序列可以在没有额外缀合部分的情况下融合到抗体序列,例如通过重组克隆技术。

[0336] 在一些实施方案中,自身免疫性疾病是多发性硬化症。在一些实施方案中,抗原包含髓鞘碱性蛋白、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白、蛋白脂质蛋白或者其任何片段、部分或模拟物。在一些实施方案中,这些抗原的组合可以并入到致耐受性化合物中,这可以导致在减少沿着病理通路的多个点处对自身抗原的免疫应答方面的协同效应,以促进疾病的解决。

[0337] 在一些实施方案中,可用于本文公开的致耐受性化合物的肽或表位参与髓鞘形成、髓鞘修复和/或用于治疗多发性硬化症,该本文公开的致耐受性化合物用于预防针对蛋白质的不期望的免疫应答。在多发性硬化症中,主要抗原包括但不限于髓鞘碱性蛋白(“MBP”)、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(“MOG”)和髓鞘蛋白脂质蛋白(“PLP”)。

[0338] 包括可用于本公开的组合物的外源地获得的形式的MBP具有以下序列(Uniprot# P02686):

[0339] MGNHAGKRELNAEKASTNSETNRGESEKKRNLGELSRTTSEDNEVF GEADANQNNGTSSQDTAVTDSKRTADPKNAWQDAHPADPGSRPHLIRLF SRDAPGREDNTFKDRPSESDELQTIQEDSAATSESLDVMASQKRPSQRHGS KYLATASTMDHARHGFLPRHRDTGILDSIGRFFGGDRGAPKRGSGKDSHH PARTAHYGSLPQKSHGRTQDENPVVHFFKNIVTPRTPPPSQGKGRGLSLSR FSWGAEGQRPGFGYGGRASDYKSAHKGFKGVDAQGTLSKIFKLGGRDSR SGSPMARR (**SEQ ID NO: 157**)。

[0340] 包括可用于本公开的组合物的外源地获得的形式的MOG具有以下序列(Uniprot# Q16653):

[0341] MASLSRPSLPSCLCSFLLLLLLQVSSSYAGQFRVIGPRHPIRALVGDEV ELPCRISPGKNATGMEVGWYRPPFSRVVHLYRNGKDQDGDQAPEYRGRT ELLKDAIGEGKVTLRIRNVRFSDEGGFTCFFRDHSYQEEAAMELKVEDPFY WVSPGVLVLLAVLPVLLLQITVGLIFLCLQYRLRGKLRAEIENLHRTFDPH FLRVPCWKITLFVIVPVLGPLVALIICYNWLHRRLAGQFLEELRNPF (**SEQ ID NO: 158**)。

[0342] 包括可用于本公开的组合物的外源地获得的形式的PLP具有以下序列(Uniprot# P60201):

[0343] MGLLECCARCLVGAPFASLVATGLCFFGVALFCGCGHEALTGTEKLI ETYFSKNYQDYEYLINVIHAFQYVIYGTASFFFLYGALLLAEGFYTTGAVR QIFGDYKTTICGKGLSATVTGGQKGRGSRGQHQAHSLERVCHCLGKWLG HPDKFVGITYALTVVWLLVFACSAVPVYIYFNTWTTCQSIAFPSKTSASIGS LCADARMYGVLPWNAFPGKVCGSNLLSICKTAEFQMTFHLFIAAFVGAA ATLVSLLTFMIAATYNFAVLKLMGRGTKF (**SEQ ID NO: 159**)。

[0344] 在若干实施方案中,可用于本文公开的致耐受性化合物的肽或表位包括衍生自髓鞘碱性蛋白(MBP)、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)或髓鞘蛋白脂质蛋白(PLP)的以下序列中的一些或全部(单独地或组合地):

[0345] MBP 1-39:

[0346] GCASQKRPSQRHGSKYLATASTMDHARHGFLPRHRDTGILDS(**SEQ ID NO: 71**);

[0347] MBP 13-32:KYLATASTMDHARHGFLPRH(SEQ ID NO:72);

[0348] MBP 76-106:

[0349] SHGRTQDENPVVHFFKNIVTPRTPPPSQGKGCG (**SEQ ID NO: 73**);

[0350] MBP 83-99(改变的肽配体):ENPWHFFKNIVTPRTP(SEQ ID NO:74);MBP 102-136:

[0351] SQGKGRGLSLSRFSWGAEGQRPGFGYGGRASDYKSCG(**SEQ ID NO: 75**)

[0352] MBP 111-129:LSRFSWGAEGQRPGFGYGG(SEQ ID NO:76);

[0353] MBP 146-170:AQGTLSKIFKLGGRDSRSGSPMARR(SEQ ID NO:77);

[0354] 具有半胱氨酸缀合部分的MBP 146-170:

[0355] AQGTLSKIFKLGGRDSRSGSPMARRCG (**SEQ ID NO: 78**);

[0356] MBP 83-99:ENPVVHFFKNIVTPRTP(SEQ ID NO:79);

[0357] MBP 82-98:DENPVVHFFKNIVTPRT(SEQ ID NO:80);

[0358] MBP 82-99:DENPVVHFFKNIVTPRTP(SEQ ID NO:81);

[0359] MBP 82-106:DENPVVHFFKNIVTPRTPPPSQGKG(SEQ ID NO:82);

[0360] MBP 87-106:VHFFKNIVTPRTPPPSQGKG(SEQ ID NO:83);

[0361] MBP 131-155:ASDYKSAHKGLKGVDAQGTLSKIFK(SEQ ID NO:84);具有半胱氨酸缀合部分的MBP 131-170:

[0362] ASDYKSAHKGFKGVDAQGTLSKIFKLGGRDSRSGSPMARRCG(**SEQ ID NO: 85**);

[0363] MBP 76-136:

[0364] SHGRTQDENPVVHFFKNIVTPRTPPPSQGKGRGLSLSRFSWGAEGQRP GFGYGGRASDYKSCG (**SEQ ID NO: 86**);

[0365] MOG 1-20:GQFRVIGPRHPIRALVGDEV(SEQ ID NO:87);

[0366] MOG 1-27:GQFRVIGPRHPIRALVGDEVELPCRIS(SEQ ID NO:88);

[0367] 替代MOG 35-55:MEVGWYRPPFSRWHLYRNGK(SEQ ID NO:89);

[0368] MOG 30-60:KNATGMEVGWYRSPFSRVVHLYRNGKDQDAE(SEQ ID NO:90);

[0369] MOG 34-56:GMEVGWYRSPFSRVVHLYRNGKD(SEQ ID NO:91);

[0370] MOG 35-55:MEVGWYRPPFSRVVHLYRNGK(SEQ ID NO:92);

[0371] MOG 35-55(小鼠):MEVGWYRSPFSRVVHLYRNGK(SEQ ID NO:93);

[0372] MOG 33-62:

[0373] TGMEVGWYRPPFSRVVHLYRNGKDQDGDQA (**SEQ ID NO: 94**);

[0374] MOG 11-30:PIRALVGDEVELPCRISPGK(SEQ ID NO:95);

[0375] MOG 18-62:

[0376] DEVELPCRISPGKNATGMEVGWYRPPFSRVVHLYRNGKDQDGDQA (**SEQ ID NO: 96**);

[0377] MOG 21-40:ELPCRISPGKNATGMEVGWY(SEQ ID NO:97);

[0378] MOG 64-86:EYRGRTELLKDAIGEGKVTLRIR(SEQ ID NO:98);

[0379] MOG 1-60:

[0380] GQFRVIGPRHPIRALVGDEVELPCRISPGKNATGMEVGWYRPPFSRV VHLYRNGKDQDGD (**SEQ ID NO. 99**);

[0381] MOG 1-62:

[0382] GQFRVIGPRHPIRALVGDEVELPCRISPGKNATGMEVGWYRPPFSRV VHLYRNGKDQDGDQA (**SEQ ID NO. 100**);

[0383] PLP 41-58:GTEKLIETYFSKNYQDYE(SEQ ID NO:101);

[0384] PLP 89-106:GFYTTGAVRQIFGDYKTT(SEQ ID NO:102);

[0385] PLP 95-116:AVRQIFGDYKTTICGKGLSATV(SEQ ID NO:103);

[0386] PLP 178-197:NTWTTCQSIAFPSKTSASIG(SEQ ID NO:104);

[0387] PLP 190-209:SKTSASIGSLCADARMYGVL(SEQ ID NO:105);和

[0388] PLP 139-154:HCLGKWLGHPDKFVGI(SEQ ID NO:106)。

[0389] 对于用作耐受原的本文提供的肽或表位序列中的任何一者(例如SEQ ID NO:75-106),实施方案还可以包括具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更多序列同一性的序列,其被设想为具有相同或相似的功效。本文提供的序列中的一些可以包括用于化学缀合的半胱氨酸缀合部分。还设想了用于化学缀合的替代部分。在替代实施方案中,本文提供的序列可以在没有额外缀合部分的情况下融合到抗体序列,例如通过重组克隆技术。

[0390] 在一些实施方案中,抗原是治疗剂。在一些实施方案中,抗原选自由以下项组成的组:因子VIII、因子IX、天冬酰胺酶、尿酸酶、腺相关病毒(AAV)(即用于基因疗法),以及上述抗原中的任何一者的模拟物、片段或部分。在一些实施方案中,抗原与血友病相关联。

[0391] 在其中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、腺苷脱氨酶、Ado曲妥珠单抗药物偶联物、α-半乳糖苷酶、β-半乳糖苷酶、阿地白介素(Aldeslukin)、阿糖脑苷酶、α-阿糖苷酶、α-1-蛋白酶抑制剂、阿那白滞素、阿尼普酶(茴香酰化纤溶酶原链激酶激活剂复合物)、抗凝血酶III、抗胸

腺细胞球蛋白、阿替普酶、贝伐珠单抗、比伐卢定、A型肉毒毒素、B型肉毒毒素、C1-酯酶抑制剂、康纳单抗、羧肽酶G2(Glucarpidase和Voraxaze)、聚乙二醇化赛妥珠单抗、西妥昔单抗、胶原酶、响尾蛇科免疫Fab、达贝泊汀-α、地诺单抗、地高辛免疫Fab、丹纳酸酶阿尔法、依库丽珠单抗、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、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、胰岛素[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、伊匹单抗、L-精氨酸酶、L-天冬酰胺酶、L-蛋氨酸酶、乳糖酶、拉罗尼酶、来匹卢定/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、聚乙二醇依泊汀-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、培戈洛酶、培维索孟、苯丙氨酸解氨酶(PAL)、蛋白C、拉布立酶(尿酸酶)、蔗糖苷酶(Sacrosidase)、鲑鱼降钙素、沙格司亭、链激酶、替奈普酶、特立帕肽、托珠单抗(阿特利珠单抗(atlizumab))、曲妥珠单抗、1型α-干扰素、乌司奴单抗、vW因子。治疗性蛋白质可以从天然来源获得(例如,浓缩和纯化)或合成获得(例如重组),并且包括通常为IgG单克隆或片段或融合物的抗体治疗剂。

[0392] 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、阿地白介素、α-阿糖苷酶、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、苯丙氨酸解氨酶(PAL)或拉布立酶(尿酸酶)以及普遍地其各种不同形式的IgG单克隆抗体。

[0393] 一些实施方案采用止血剂(例如,因子VIII和IX)、胰岛素(包括rHu胰岛素)和治疗性分子尿酸酶、苯丙氨酸解氨酶(PAL)和天冬酰胺酶(其可以是非人来源的)。

[0394] 在若干实施方案中,通过使用例如基因疗法载体来递送治疗剂。在一些此类实施方案中,可以针对此类载体和/或其货物(例如,治疗剂)的一部分产生免疫应答。因此,在若干实施方案中,期望耐受的抗原包含基因疗法载体,其包括但不限于:腺病毒和腺相关病毒(以及对应的变体-1、-2、-5、-6、-8、-9和/或其他细小病毒)、慢病毒和反转录病毒。

[0395] 在一些实施方案中,对于甲状腺的自身免疫性疾病(包括桥本甲状腺炎和格雷夫斯病),用于致耐受性化合物的实例性抗原包括但不限于甲状腺球蛋白(TG)、甲状腺过氧化物酶(TPO)、促甲状腺素受体(TSHR)、钠碘同向转运体(NIS)或巨蛋白。在一些实施方案中,对于甲状腺相关眼病和皮肤病,胰岛素样生长因子1受体是另一实例性抗原。在一些实施方案中,对于甲状旁腺功能减退症,钙敏感性受体是另一实例性抗原。

[0396] 在一些实施方案中,对于阿狄森氏病,用于致耐受性化合物的实例性抗原包括但不限于21OH羟化酶、17OH羟化酶、细胞色素P450侧链裂解酶(P450scc)和/或P450c21或P450c17、或促肾上腺皮质激素受体(ACTH受体)。

[0397] 在一些实施方案中,对于卵巢早衰,用于致耐受性化合物的实例性抗原包括但不限于FSH受体和α-烯醇酶。

[0398] 在一些实施方案中,对于自身免疫性垂体炎或垂体自身免疫性疾病,用于致耐受性化合物的实例性抗原包括但不限于垂体特异性蛋白因子(PGSF)1a和2、或2型碘甲腺原氨酸脱碘酶。

[0399] 在一些实施方案中,对于类风湿性关节炎,用于致耐受性化合物的实例性抗原包

括但不限于胶原蛋白I、胶原蛋白II、免疫球蛋白结合蛋白、双链DNA、纤维蛋白、纤维蛋白原(包括纤维蛋白原α、β或γ链)、波形蛋白、聚集蛋白聚糖或α-烯醇酶。

[0400] 胶原蛋白II的示例序列提供为Uniprot#P02458(SEQ ID NO:107)。在一些实施方案中,致耐受性化合物可以包含胶原蛋白II的氨基酸1236-1249(SEQ ID NO:108)、662-678(SEQ ID NO:160)、459-478(SEQ ID NO:161)、461-473(SEQ ID NO:162)、471-485(SEQ ID NO:163)、450-470(SEQ ID NO:164)、595-603(SEQ ID NO:165)、455-474(SEQ ID NO:166)、498-511(SEQ ID NO:167)、1133-1150(SEQ ID NO:168)、1427-1435(SEQ ID NO:169)、378-440(SEQ ID NO:170)、1350-1362(SEQ ID NO:171)、1237-1249(SEQ ID NO:172)、511-525(SEQ ID NO:173)或756-764(SEQ ID NO:174)。在一些实施方案中,致耐受性化合物被翻译后修饰,例如胶原蛋白II的氨基酸461-473在K4处被氨甲酰化(SEQ ID NO:272),胶原蛋白II的氨基酸455-474在P4和P19处被羟基化(SEQ ID NO:273),胶原蛋白II的氨基酸1237-1249在R4处被瓜氨酸化(SEQ ID NO:274),胶原蛋白II的氨基酸511-525在R5处被瓜氨酸化(SEQ ID NO:275),或胶原蛋白II的氨基酸756-764在P6处被羟基化(SEQ ID NO:276)。

[0401] 聚集蛋白聚糖II的示例序列提供为Uniprot#P16112(SEQ ID NO:109)。在一些实施方案中,致耐受性化合物可以包含聚集蛋白聚糖的氨基酸84-103(SEQ ID NO:110)、32-64(SEQ ID NO:199)、68-82(SEQ ID NO:200)、76-110(SEQ ID NO:201)、116-130(SEQ ID NO:202)、140-169(SEQ ID NO:203)、161-177(SEQ ID NO:204)、174-188(SEQ ID NO:205)、200-215(SEQ ID NO:206)、225-244(SEQ ID NO:207)、252-269(SEQ ID NO:208)、287-314(SEQ ID NO:209)、341-355(SEQ ID NO:210)、520-539(SEQ ID NO:211)、553-570(SEQ ID NO:212)、568-583(SEQ ID NO:213)、589-601(SEQ ID NO:214)、620-636(SEQ ID NO:215)、666-674(SEQ ID NO:216)、714-725(SEQ ID NO:217)、866-879(SEQ ID NO:218)、988-998(SEQ ID NO:219)、1056-1067(SEQ ID NO:220)、1352-1366(SEQ ID NO:221)、1645-1658(SEQ ID NO:222)、1892-1904(SEQ ID NO:223)、1785-1798(SEQ ID NO:224)、1805-1819(SEQ ID NO:225)、1885-1898(SEQ ID NO:226)、1937-1950(SEQ ID NO:227)、1961-1974(SEQ ID NO:228)、2018-2031(SEQ ID NO:229)、2104-2118(SEQ ID NO:230)、2189-2201(SEQ ID NO:231)、2282-2296(SEQ ID NO:232)、2351-2368(SEQ ID NO:233)、2507-2521(SEQ ID NO:234)、2513-2528(SEQ ID NO:235)或2516-2530(SEQ ID NO:236)。在一些实施方案中,致耐受性化合物被翻译后修饰,例如,聚集蛋白聚糖的氨基酸161-177在R3、R10和R13处被瓜氨酸化(SEQ ID NO:282),聚集蛋白聚糖的氨基酸200-215在R11处被瓜氨酸化(SEQ ID NO:283),聚集蛋白聚糖的氨基酸225-244在R7和R12处被瓜氨酸化(SEQ ID NO:284),聚集蛋白聚糖的氨基酸520-539在R11和R16处被瓜氨酸化(SEQ ID NO:285),聚集蛋白聚糖的氨基酸553-570在R4和R9处被瓜氨酸化(SEQ ID NO:286),聚集蛋白聚糖的氨基酸568-583在R8处被瓜氨酸化(SEQ ID NO:287),或聚集蛋白聚糖的氨基酸620-636在R13处被瓜氨酸化(SEQ ID NO:288)。

[0402] 纤维蛋白原α链的示例序列提供为Uniprot#P02671(SEQ ID NO:111)。在一些实施方案中,致耐受性化合物可以包含纤维蛋白原α链的氨基酸78-91(SEQ ID NO:112)、717-725(SEQ ID NO:113)、51-95(SEQ ID NO:175)、138-152(SEQ ID NO:176)、171-185(SEQ ID NO:177)、201-215(SEQ ID NO:178)、300-314(SEQ ID NO:179)、347-361(SEQ ID NO:180)、363-377(SEQ ID NO:181)、420-434(SEQ ID NO:182)、438-452(SEQ ID NO:183)、456-470

(SEQ ID NO:184)、542-556(SEQ ID NO:185)、717-725(SEQ ID NO:186)或737-751(SEQ ID NO:187)。在一些实施方案中,致耐受性化合物被翻译后修饰,例如,纤维蛋白原α链的氨基酸138-152在R6处被瓜氨酸化(SEQ ID NO:277),纤维蛋白原α链的氨基酸456-470在R3和R4处被瓜氨酸化(SEQ ID NO:278),纤维蛋白原α链的氨基酸717-725在R4处被瓜氨酸化(SEQ ID NO:279),或纤维蛋白原α链的氨基酸737-751在R7处被瓜氨酸化(SEQ ID NO:280)。

[0403] 纤维蛋白原β链的示例序列提供为Uniprot#P02675(SEQ ID NO:188)。在一些实施方案中,致耐受性化合物可以包含纤维蛋白原β链的氨基酸433-411(SEQ ID NO:189)或69-81(SEQ ID NO:190)。

[0404] 波形蛋白的示例序列提供为Uniprot#P08670(SEQ ID NO:114)。在一些实施方案中,致耐受性化合物可以包含波形蛋白的氨基酸66-78(SEQ ID NO:115)、447-455(SEQ ID NO:116)、26-49(SEQ ID NO:191)、51-88(SEQ ID NO:192)、116-122(SEQ ID NO:193)、130-138(SEQ ID NO:194)、226-242(SEQ ID NO:195)、371-387(SEQ ID NO:196)、415-443(SEQ ID NO:197)或447-455(SEQ ID NO:198)。在一些实施方案中,致耐受性化合物被翻译后修饰,例如,波形蛋白的氨基酸447-455在R4处被瓜氨酸化(SEQ ID NO:281)。

[0405] α-烯醇酶的示例序列提供为Uniprot#P06733(SEQ ID NO:237)。在一些实施方案中,致耐受性化合物可以包含α-烯醇酶的氨基酸4-40(SEQ ID NO:238)或326-340(SEQ ID NO:239)。

[0406] 在一些实施方案中,对于自身免疫性胃炎,用于致耐受性化合物的示例抗原包括但不限于H+/K+ATP酶。

[0407] 在一些实施方案中,对于恶性贫血,用于致耐受性化合物的示例抗原包括但不限于内在因子。

[0408] 在一些实施方案中,对于白癜风,用于致耐受性化合物的示例抗原包括但不限于酪氨酸酶或酪氨酸酶相关蛋白1和2。

[0409] 在一些实施方案中,对于重症肌无力,用于致耐受性化合物的示例抗原包括但不限于烟碱型乙酰胆碱受体(AChR)、肌肉特异性激酶(MuSK)或脂蛋白受体相关蛋白4(LRP4)。

[0410] 在一些实施方案中,对于寻常型天疱疮和变体,用于致耐受性化合物的示例抗原包括但不限于桥粒芯蛋白-1、桥粒芯蛋白-3、桥粒芯蛋白-4、桥粒胶蛋白1、网蛋白、斑球蛋白、旁血小板溶蛋白(periplakin)、桥粒斑蛋白I和II、包斑蛋白(envoplakin)和乙酰胆碱受体。

[0411] 在一些实施方案中,对于大疱性类天疱疮,用于致耐受性化合物的示例抗原包括但不限于BP180、BP230、网蛋白或层粘连蛋白5。

[0412] 在一些实施方案中,对于疱疹样皮炎(Duhring病),用于致耐受性化合物的示例抗原包括但不限于肌内膜或组织型转谷氨酰胺酶。

[0413] 在一些实施方案中,对于获得性大疱性表皮松解症,用于致耐受性化合物的示例抗原包括但不限于胶原蛋白VII。

[0414] 在一些实施方案中,对于系统性硬化症,用于致耐受性化合物的示例抗原包括但不限于基质金属蛋白酶1、基质金属蛋白酶3、热休克蛋白47、原纤蛋白1、PDGF受体、Scl-70、U1 snRNP、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、II或III、PM-Scl、纤维蛋白或B23。

[0415] 在一些实施方案中,对于混合性结缔组织病,用于致耐受性化合物的示例抗原包括但不限于U1 snRNP。

[0416] 在一些实施方案中,对于Sjogren综合征,用于致耐受性化合物的示例抗原包括但不限于核抗原SS-A(Ro)和SS-B(La)、胞质蛋白、聚(ADP-核糖)聚合酶、拓扑异构酶、毒蕈碱受体和Fc-γ受体IIIb。SS-A的示例序列提供为Uniprot#P19474(SEQ ID NO:117)。

[0417] SS-B的示例序列提供为Uniprot#P05455(SEQ ID NO:118)。在一些实施方案中,致耐受性化合物可以包含SS-B的氨基酸19-33(SEQ ID NO:240)、46-72(SEQ ID NO:241)、151-180(SEQ ID NO:242)、211-228(SEQ ID NO:243)、244-258(SEQ ID NO:244)或304-329(SEQ ID NO:245)。

[0418] 在一些实施方案中,对于系统性红斑狼疮,用于致耐受性化合物的示例抗原包括但不限于“史密斯抗原”、SS-A、高迁移率族蛋白1(HMGB1)、核小体、组蛋白和双链DNA。

[0419] 在一些实施方案中,对于Goodpasture综合征,用于致耐受性化合物的示例抗原包括但不限于肾小球基底膜蛋白或胶原蛋白IV。

[0420] 在一些实施方案中,对于风湿性心脏病、自身免疫性心肌炎、病毒性心肌炎和/或炎症性心肌病,用于致耐受性化合物的示例抗原包括但不限于心肌肌球蛋白和肌球蛋白6。心肌肌球蛋白的示例序列提供为Uniprot#P13533(SEQ ID NO:119)。

[0421] 肌球蛋白6的示例序列提供为Uniprot#P12883(SEQ ID NO:251)。在一些实施方案中,致耐受性化合物可以包含肌球蛋白6的氨基酸1906-1923(SEQ ID NO:252)、1828-1845(SEQ ID NO:253)、1411-1493(SEQ ID NO:254)、1554-1584(SEQ ID NO:255)、1170-1181(SEQ ID NO:256)、1619-1636(SEQ ID NO:257)、1671-1714(SEQ ID NO:258)、450-464(SEQ ID NO:259)、1801-1819(SEQ ID NO:260)、1333-1363(SEQ ID NO:261)、1867-1897(SEQ ID NO:262)、1749-1814(SEQ ID NO:263)、1142-1156(SEQ ID NO:264)、1372-1389(SEQ ID NO:265)、1710-1727(SEQ ID NO:266)、1645-1662(SEQ ID NO:267)、689-703(SEQ ID NO:268)、1593-1610(SEQ ID NO:269)或111-119(SEQ ID NO:270)。

[0422] 在一些实施方案中,对于I型自身免疫性多内分泌腺病综合征,用于致耐受性化合物的示例抗原包括但不限于芳香族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P4502A6、SOX-9、SOX-10、钙敏感受体蛋白或1型干扰素。

[0423] 在一些实施方案中,对于视神经脊髓炎,用于致耐受性化合物的示例抗原包括但不限于水通道蛋白4。

[0424] 在一些实施方案中,对于葡萄膜炎,用于致耐受性化合物的示例抗原包括但不限于视网膜S-抗原、S-捕获子、光感受器间类视黄醇结合蛋白(IRBP)或视黄醇结合蛋白3。

[0425] 在一些实施方案中,对于帕金森病,用于致耐受性化合物的示例抗原包括但不限于α-突触核蛋白。α-突触核蛋白的示例序列提供为Uniprot#P37840(SEQ ID NO:120)。在一些实施方案中,致耐受性化合物可以包含α-突触核蛋白的氨基酸2-23(SEQ ID NO:246)、32-46(SEQ ID NO:247)、56-85(SEQ ID NO:248)、81-110(SEQ ID NO:249)或116-140(SEQ ID NO:250)。

[0426] 在一些实施方案中,对于抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎(ANCA-V、ANCA-血管炎),用于致耐受性化合物的示例抗原包括但不限于髓过氧化物酶和蛋白酶3/成髓细胞素。

髓过氧化物酶的示例序列提供为Uniprot#P05164(SEQ ID NO:121)。在一些实施方案中,致耐受性化合物可以包含髓过氧化物酶的氨基酸447-461(SEQ ID NO:122)、435-454(SEQ ID NO:123)、409-423(SEQ ID NO:124)、409-474(SEQ ID NO:125)、279-341(SEQ ID NO:126)、341-409(SEQ ID NO:127)或598-745(SEQ ID NO:128)。蛋白酶3的示例序列提供为Uniprot#PP24158(SEQ ID NO:129)。

[0427] 在一些实施方案中,对于原发性胆汁性胆管炎,用于致耐受性化合物的示例抗原包括但不限于丙酮酸脱氢酶复合物E2亚基(PDC-E2)。PDC-E2的示例序列提供为Uniprot#P10515(SEQ ID NO:130)。在一些实施方案中,致耐受性化合物可以包含PDC-E2的氨基酸163-176(SEQ ID NO:131)、159-167(SEQ ID NO:132)或159-176(SEQ ID NO:271)。

[0428] 在一些实施方案中,对于自身免疫性肝炎,用于致耐受性化合物的示例抗原包括但不限于细胞色素P450 2D6(CYP2D6)。CYP2D6的示例序列提供为Uniprot#P10635(SEQ ID NO:133)。在一些实施方案中,致耐受性化合物可以包含CYP2D6的氨基酸245-254(SEQ ID NO:134)、217-260(SEQ ID NO:135)、305-348(SEQ ID NO:136)、193-212(SEQ ID NO:137)、305-325(SEQ ID NO:138)、313-322(SEQ ID NO:139)或393-412(SEQ ID NO:140)。

[0429] 在一些实施方案中,抗原包含同种异体抗原。在一些实施方案中,同种异体抗原选自由以下项组成的组:MHC I类和MHC II类单倍型蛋白的亚基以及它们与它们所呈递的抗原(例如,在组织交叉匹配中鉴定的供者/受者差异)的复合物,以及次要血型抗原RhCE、Kell、Kidd、Duffy、Ss、Diego和MNSs(包括单核苷酸多态性),以及其模拟物、片段或部分。在一些实施方案中,抗原与移植物抗宿主疾病、移植排斥或自身免疫再生障碍性贫血相关联。此类组合物可以针对给定的供者/受者对单独制备。

[0430] 可以在万维网(www.allergen.org)上找到具有更多描述的其他过敏原,以及本文使用的如通过WHO/IUIS过敏原命名小组委员会标准化的命名法(例如“Aca f 2”)。

[0431] 在一些实施方案中,致耐受性组合物的抗原可以包含本文公开的任何抗原序列中的一者或多者,诸如SEQ ID NO:40-288中的一者或多者或者其片段,或本领域普遍已知的任何其他抗原。

[0432] 本文还公开了组合物,该组合物包含本文公开的致耐受性化合物中的任何一者或多者,以及药学上可接受的赋形剂。

[0433] 药物组合物可以以本身已知的方式来制造,例如通过常规的混合、溶解、制粒、糖衣丸制作、磨细、乳化、包封、包埋或压片过程。额外地,活性成分的含量能有效地实现其预期目的。用于本文公开的药物组合物的许多化合物可以被提供为具有药学上相容的抗衡离子的盐。

[0434] 如果期望,组合物可以存在于分配器装置中,该分配器装置可以包含含有活性成分的一种或多种单位剂型。分配器装置可以附有施用说明书。分配器还可以附有与容器相关联的通知,该通知的形式由管理药物的制造、使用或销售的政府机构规定,该通知反映了该机构对用于人类或兽医施用的药物形式的批准。例如,此种通知可以是由美国食品和药物管理局批准的处方药标签,或批准的产品说明书。还可以制备可以包括在相容的药学载剂中配制的本文描述的化合物和/或盐的组合物,将其放置在适当的容器中,并且标记为指示的病况的治疗。

[0435] 诱导耐受的方法

[0436] 本文还公开了诱导对抗原的耐受的方法,受试者能够对该抗原产生不期望的免疫应答。在一些实施方案中,该方法包括施用本文公开的致耐受性化合物或组合物中的任何一者。在一些实施方案中,在受试者暴露于抗原之前、在受试者暴露于抗原之后或两种情况下,施用致耐受性化合物或组合物。在一些实施方案中,不期望的免疫应答与以下项相关联:针对食物、动物、植物或环境过敏原的过敏反应、自身免疫性疾病、治疗剂、或移植物抗宿主疾病、或与本文公开的任何抗原相关的其他疾病和病症。

[0437] 本文还公开了用于在受试者中诱导对抗原的耐受的本文公开的致耐受性化合物和组合物,受试者能够对该抗原产生不期望的免疫应答。在一些实施方案中,不期望的免疫应答与以下项相关联:针对食物、动物、植物或环境过敏原的过敏反应、自身免疫性疾病、治疗剂、或移植物抗宿主疾病、或与本文公开的任何抗原相关的其他疾病或病症。

[0438] 本文还公开了用于制备药物的本文公开的致耐受性化合物和组合物。

[0439] 在一些实施方案中,本文提供的化合物或组合物用于治疗、预防、减少或以其他方式改变针对抗原的免疫应答。在一些实施方案中,免疫应答已经发生或正在以持续进行的方式发生。在一些实施方案中,化合物或组合物的治疗和使用以预防方式使用。在一些实施方案中,向受试者的施用在受试者暴露于抗原之前、之后或前后进行。在一些实施方案中,在暴露之前施用起到预防作用,以基本上避免或显著地减少不期望的免疫应答。

[0440] 组合物的施用可以经由多种方法进行,包括但不限于肠胃外、静脉内、输注、肌内、口服、直肠、肺部、外部、气雾剂、透真皮、真皮内或其他施用途径。在若干实施方案中,组合物以治疗有效量递送,例如通过全身或局部途径(例如,静脉内、动脉内、局部、肌内、皮下、髓内、鞘内、心室内、腹膜内、鼻内、眼内等)。施用可以在不太频繁的时间点或基本上等于每年、每月、每天、每周、每天多次或根据需要(例如,在预期暴露之前)的时间点进行。

[0441] 在一些实施方案中,化合物或组合物以足以导致诱导T细胞的克隆耗竭和/或无变应性的量施用,该T细胞对感兴趣的抗原具有特异性。在一些实施方案中,化合物或组合物被配置为靶向肝细胞和/或LSEC。在一些实施方案中,化合物或组合物被配置为诱导调控性T细胞(诸如CD4+CD25+FOXP3+调控性T细胞)的某些群体或亚群体的扩增。在一些实施方案中,化合物或组合物以能有效地减少抗体的浓度的量施用,该抗体与本文公开的疾病或病症(诸如移植物抗宿主疾病、移植排斥、针对治疗剂的免疫应答、自身免疫性疾病、超敏反应和/或过敏)中的任何一者具有因果关系,该量使该抗体在患者血液中的浓度减少至少10%、20%、30%、40%或50%,或由上述减少中的任何两者定义的范围内的任何百分比。

[0442] 本文描述的化合物或组合物本身可以施用于患者,或以与其他活性成分混合的方式组合地施用,例如在组合疗法中。

[0443] 在若干实施方案中,化合物或组合物被提供为单位剂量。在若干实施方案中,本文公开的方法和用途包括向患者或受试者施用单位剂量。在若干实施方案中,单位剂量包括相对于受试者的体重为1μg/kg至10mg/kg的致耐受性化合物。在若干实施方案中,单剂量中相对于体重每次施用的致耐受性化合物等于或小于:约10μg/kg、约50μg/kg、约75μg/kg、约0.1mg/kg、约0.2mg/kg、约0.5mg/kg、约0.75mg/kg、约1.0mg/kg、约1.5mg/kg、约2.0mg/kg、约2.5mg/kg、约4.0mg/kg、约5.0mg/kg、10.0mg/kg或跨越和/或包括前述值的范围。在一些实施方案中,施用的致耐受性化合物的数量为小于或小于等于或等于每kg体重10、5、2、1、0.5、0.1、0.05、0.01、0.005、0.001或0.0005mg的单位剂量。在若干实施方案中,提供了给药

方案,其中受试者接受至少一个剂量的根据本文公开的实施方案的组合物。在若干实施方案中,受试者接受至少两个、至少三个、至少四个、至少五个或更多个剂量的根据本文公开的实施方案的组合物。在若干实施方案中,以小于或等于先前剂量的浓度提供给定的后续剂量。例如,当接受第二剂量时,如果第一剂量的浓度为0.5mg/kg,则可以以约0.25mg/kg提供第二剂量。在额外的实施方案中,剂量随时间保持恒定。取决于潜在的免疫应答(或可能的免疫应答)的严重程度,剂量任选地随时间而增加。

[0444] 非限制性实施方案

[0445] 1.去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)结合多肽,其包含重链可变区(VH),所述重链可变区包含第一重链互补决定区(HCDR1)、第二重链互补决定区HCDR2和第三重链互补决定区HCDR3;

[0446] 其中所述HCDR1包含SEQ ID NO:9、297、329、361、393、425、457、489、521或553的序列;

[0447] 其中所述HCDR2包含SEQ ID NO:10、298、330、362、394、426、458、490、522或554的序列;并且

[0448] 其中所述HCDR3包含SEQ ID NO:11、299、331、363、395、427、459、491、523或555的序列。

[0449] 2.根据实施方案1所述的ASGR1结合多肽,其中所述重链可变区包含与SEQ ID NO:15、303、335、367、399、431、463、495、527或559具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。

[0450] 3.根据实施方案1所述的ASGR1结合多肽,其进一步包含轻链可变区(VL),所述轻链可变区包含第一轻链互补决定区(LCDR1)、第二轻链互补决定区(LCDR2)和第三轻链互补决定区(LCDR3);

[0451] 其中所述LCDR1包含SEQ ID NO:25、313、345、377、409、441、473、505、537或569的序列;

[0452] 其中所述LCDR2包含SEQ ID NO:26、314、346、378、410、442、474、506、538或570的序列;并且

[0453] 其中所述LCDR3包含SEQ ID NO:27、315、347、379、411、443、475、507、539或571的序列。

[0454] 4.根据实施方案3所述的ASGR1结合多肽,其中所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:31、319、351、383、415、447、479、511、543或575具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。

[0455] 5.根据实施方案1所述的ASGR1结合多肽,其中所述重链可变区包含SEQ ID NO:15、303、335、367、399、431、463、495、527或559的序列,并且所述轻链可变区包含SEQ ID NO:31、319、351、383、415、447、479、511、543或575的序列。

[0456] 6.根据实施方案1所述的ASGR1结合多肽,其中所述ASGR1结合多肽是抗体、Fab'片段、$F(ab')_2$片段、结构域抗体(dAb)或scFv。

[0457] 7.根据实施方案1所述的ASGR1结合多肽,其中所述ASGR1结合多肽包含Fc结构域,

任选地其中所述Fc结构域被沉默。

[0458] 8.编码根据实施方案1所述的ASGR1结合多肽的多核苷酸,所述多核苷酸包含SEQ ID NO:12-14、300-302、332-334、364-366、396-398、428-430、460-462、492-494、524-526或556-558的序列中的一者或多者。

[0459] 9.根据实施方案8所述的多核苷酸,其中所述多核苷酸包含SEQ ID NO:16、304、336、368、400、432、464、496、528或560的序列。

[0460] 10.编码根据实施方案3所述的ASGR1结合多肽的多核苷酸,所述多核苷酸包含SEQ ID NO:25-27、313-315、345-347、377-379、409-411、441-443、473-475、505-507、537-539或569-571的序列中的一者或多者。

[0461] 11.根据实施方案要求10所述的多核苷酸,其中所述多核苷酸包含SEQ ID NO:32、320、352、384、416、448、480、512、544或576的序列。

[0462] 12.根据实施方案11所述的多核苷酸,其中所述多核苷酸进一步包含SEQ ID NO:16、304、336、368、400、432、464、496、528或560的序列。

[0463] 13.致耐受性化合物,其包含根据实施方案1至12中任一项所述的ASGR1结合多肽,其中所述ASGR1结合多肽缀合或融合到期望耐受的抗原。

[0464] 14.根据实施方案13所述的致耐受性化合物,其中所述ASGR1结合多肽和所述抗原使用接头缀合或融合,任选地其中所述接头是多肽接头或化学缀合接头。

[0465] 15.根据实施方案14所述的致耐受性化合物,其中所述接头是可切割接头。

[0466] 16.根据实施方案15所述的致耐受性化合物,其中所述接头包含甘氨酸和/或丝氨酸,任选地其中所述接头包含SEQ ID NO:37的序列。

[0467] 17.根据实施方案13所述的致耐受性化合物,其中所述抗原缀合或融合到所述ASGR1结合多肽的N末端或C末端。

[0468] 18.根据实施方案13所述的致耐受性化合物,其中所述抗原包含食物抗原。

[0469] 19.根据实施方案18所述的致耐受性化合物,其中所述食物抗原与腹泻性乳糜泻相关联。

[0470] 20.根据实施方案19所述的致耐受性化合物,其中所述抗原包含与SEQ ID NO:41具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列。

[0471] 21.根据实施方案19所述的致耐受性化合物,其中所述抗原包含SEQ ID NO:41的序列。

[0472] 22.根据实施方案13至19中任一项所述的致耐受性化合物,其中所述食物抗原选自伴花生球蛋白(Ara h 1)、过敏原II(Ara h 2)、花生凝集素、羽扇豆球蛋白(Ara h 6)、31kda主要过敏原/抗病性蛋白同源物(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)、a-乳清蛋白(ALA)、乳转铁蛋白、猕猴桃素(Act c 1、Act d 1)、植物半胱氨酸蛋白酶抑制剂、索马甜样蛋白(Act d 2)、kiwellin(Act d 5)、卵类粘蛋白、卵清蛋白、卵转铁蛋白、和溶菌酶、卵黄球蛋白、apovitillin、vosvetin、2S白蛋白(Sin a1)、11S球蛋白(Sin a 2)、脂质转移蛋白(Sin a 3)、抑制蛋白(Sin a 4)、抑制蛋白(Api g 4)、高分子量糖蛋白(Api g 5)、原肌球蛋白(Pen a 1)、精氨酸激酶(Pen m 2)、原肌球蛋白快速同种型、高分子量麦谷蛋白、低分子量麦谷蛋白、α-、γ-和Ω-麦醇溶蛋白、大麦醇溶蛋白、黑麦醇溶蛋白、燕麦蛋白、来自草莓的发病机制相关蛋白(Fra a 1)、抑制蛋白(Mus a

1)、所述抗原中的任何一者的一部分和所述抗原中的任何一者的模拟物。

[0473] 23.根据实施方案13至19或22中任一项所述的致耐受性化合物,其中所述食物抗原选自由以下项组成的组:高分子量麦谷蛋白、低分子量麦谷蛋白、α-、γ-和Ω-麦醇溶蛋白、大麦醇溶蛋白、黑麦醇溶蛋白、燕麦蛋白、所述抗原中的任何一者的一部分和所述抗原中的任何一者的模拟物。

[0474] 24.根据实施方案13至19中任一项所述的致耐受性化合物,其中所述抗原包含与SEQ ID NO:40-54中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列或其片段。

[0475] 25.根据实施方案13至17中任一项所述的致耐受性化合物,其中所述抗原包含自身抗原。

[0476] 26.根据实施方案25所述的致耐受性化合物,其中所述自身抗原选自甲状腺球蛋白、甲状腺过氧化物酶、促甲状腺激素受体、谷氨酸脱羧酶(GAD)、21OH羟化酶、17OH羟化酶、H+/K+ATP酶、内因子、转谷氨酰胺酶、酪氨酸酶、酪氨酸酶相关蛋白2、髓鞘碱性蛋白、蛋白脂蛋白、桥粒芯蛋白、乙酰胆碱受体、2-含氧酸脱氢酶复合物、胰岛素、胰岛素原、前胰岛素原、胰岛素瘤相关蛋白2(IA-2)、胰岛素瘤相关蛋白213(IA-213)、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、胰腺十二指肠同源框1、强直性肌营养不良蛋白激酶(DMPK)、胰岛特异性葡萄糖-6-磷酸酶催化亚基相关蛋白、SST G-蛋白偶联受体1-5、髓过氧化物酶(MPO)、蛋白酶3/成髓细胞素,以及所述抗原中的任何一者的一部分和所述抗原中的任何一者的模拟物。

[0477] 27.根据实施方案13至17或25至26中任一项所述的致耐受性化合物,其中所述抗原包含与自身免疫性疾病相关联的抗原。

[0478] 28.根据实施方案27所述的致耐受性化合物,其中所述自身免疫性疾病选自由以下项组成的组:多发性硬化症、1型糖尿病、类风湿性关节炎、白癜风、葡萄膜炎、寻常型天疱疮、视神经脊髓炎、Goodpasture病、帕金森病、重症肌无力、腹泻性乳糜泻、原发性胆汁性胆管炎、Sjogren综合征、自身免疫性肝炎、心肌炎、炎症性心肌病和抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎。

[0479] 29.根据实施方案27或28所述的致耐受性化合物,其中所述自身免疫性疾病是多发性硬化症。

[0480] 30.根据实施方案29所述的致耐受性化合物,其中所述抗原包含与SEQ ID NO:100、71-99、101-106或157-159中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列,或其片段。

[0481] 31.根据实施方案27或28所述的致耐受性化合物,其中所述自身免疫性疾病是1型糖尿病。

[0482] 32.根据实施方案31所述的致耐受性化合物,其中所述抗原包含与SEQ ID NO:55-70或153-156中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列,或其片段。

[0483] 33.致耐受性化合物,其包含缀合或融合到期望耐受的抗原的ASGR1结合多肽,其中所述ASGR1结合多肽包含重链可变区,所述重链可变区包含HCDR1、HCDR2和HCDR3;

[0484] 其中所述HCDR1包含SEQ ID NO:9、297、329、361、393、425、457、489、521或553的序列;

[0485] 其中所述HCDR2包含SEQ ID NO:10、298、330、362、394、426、458、490、522或554的序列;并且

[0486] 其中所述HCDR3包含SEQ ID NO:11、299、331、363、395、427、459、491、523或555的序列。

[0487] 34.根据实施方案33所述的致耐受性化合物,其中所述重链可变区包含与SEQ ID NO:15、303、335、367、399、431、463、495、527或559具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。

[0488] 35.根据实施方案33或34所述的致耐受性化合物,其中所述ASGR1结合多肽进一步包含轻链可变区,所述轻链可变区包含LCDR1、LCDR2和LCDR3;

[0489] 其中所述LCDR1包含SEQ ID NO:25、313、345、377、409、441、473、505、537或569的序列;

[0490] 其中所述LCDR2包含SEQ ID NO:26、314、346、378、410、442、474、506、538或570的序列;并且

[0491] 其中所述LCDR3包含SEQ ID NO:27、315、347、379、411、443、475、507、539或571的序列。

[0492] 36.根据实施方案35所述的致耐受性化合物,所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:31、319、351、383、415、447、479、511、543或575具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的序列。

[0493] 37.根据实施方案33至36中任一项所述的致耐受性化合物,其中所述重链可变区包含SEQ ID NO:15、303、335、367、399、431、463、495、527或559的序列,并且所述轻链可变区包含SEQ ID NO:31、319、351、383、415、447、479、511、543或575的序列。

[0494] 38.根据实施方案33至37中任一项所述的致耐受性化合物,其中所述ASGR1结合多肽是抗体、Fab'片段、$F(ab')_2$片段、结构域抗体(dAb)或scFv。

[0495] 39.根据实施方案33至38中任一项所述的致耐受性化合物,其中所述ASGR1结合多肽包含Fc结构域,任选地其中所述Fc结构域被沉默。

[0496] 40.根据实施方案34至39所述的致耐受性化合物,其中所述抗原是多肽。

[0497] 41.根据实施方案33至40中任一项所述的致耐受性化合物,其中所述ASGR1结合多肽和所述抗原使用接头缀合或融合,任选地其中所述接头是多肽接头或化学缀合接头。

[0498] 42.根据实施方案41所述的致耐受性化合物,其中所述接头是可切割接头。

[0499] 43.根据实施方案41所述的致耐受性化合物,其中所述接头包含甘氨酸和/或丝氨酸,任选地其中所述接头包含SEQ ID NO:37的序列。

[0500] 44.根据实施方案33至43中任一项所述的致耐受性化合物,其中所述抗原缀合或融合到所述ASGR1结合多肽的N末端或C末端。

[0501] 45.根据实施方案33至44中任一项所述的致耐受性化合物,其中所述ASGR1结合多肽包含Fc结构域,任选地其中所述Fc结构域被沉默,并且所述抗原缀合或融合到所述Fc结

构域,任选地其中所述抗原缀合或融合到所述Fc结构域的C末端。

[0502] 46.根据实施方案33至35中任一项所述的致耐受性化合物,其中所述抗原包含食物抗原。

[0503] 47.根据实施方案46所述的致耐受性化合物,其中所述食物抗原选自伴花生球蛋白(Ara h 1)、过敏原II(Ara h 2)、花生凝集素、羽扇豆球蛋白(Ara h 6)、31kda主要过敏原/抗病性蛋白同源物(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)、a-乳清蛋白(ALA)、乳转铁蛋白、猕猴桃素(Act c 1、Act d 1)、植物半胱氨酸蛋白酶抑制剂、索马甜样蛋白(Act d 2)、kiwellin(Act d 5)、卵类粘蛋白、卵清蛋白、卵转铁蛋白和溶菌酶、卵黄球蛋白、apovitillin、vosvetin、2S白蛋白(Sin a 1)、11S球蛋白(Sin a 2)、脂质转移蛋白(Sin a 3)、抑制蛋白(Sin a 4)、抑制蛋白(Api g 4)、高分子量糖蛋白(Api g 5)、原肌球蛋白(Pen a 1)、精氨酸激酶(Pen m 2)、原肌球蛋白快速同种型、高分子量麦谷蛋白、低分子量麦谷蛋白、α-、γ-和Ω-麦醇溶蛋白、大麦醇溶蛋白、黑麦醇溶蛋白、燕麦蛋白、来自草莓的发病机制相关蛋白(Fra a 1)、抑制蛋白(Mus a 1)、所述抗原中的任何一者的一部分和所述抗原中的任何一者的模拟物。

[0504] 48.根据实施方案46或47所述的致耐受性化合物,其中所述食物抗原选自由以下项组成的组:高分子量麦谷蛋白、低分子量麦谷蛋白、α-、γ-和Ω-麦醇溶蛋白、大麦醇溶蛋白、黑麦醇溶蛋白、燕麦蛋白、所述抗原中的任何一者的一部分和所述抗原中的任何一者的模拟物。

[0505] 49.根据实施方案46至48中任一项所述的致耐受性化合物,其中所述食物抗原与腹泻性乳糜泻相关联。

[0506] 50.根据实施方案49所述的致耐受性化合物,其中所述抗原包含与SEQ ID NO:40-54中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列,或其片段。

[0507] 51.根据实施方案33至45中任一项所述的致耐受性化合物,其中所述抗原包含自身抗原。

[0508] 52.根据实施方案51所述的致耐受性化合物,其中所述自身抗原选自甲状腺球蛋白、甲状腺过氧化物酶、促甲状腺激素受体、谷氨酸脱羧酶(GAD)、21OH羟化酶、17OH羟化酶、H+/K+ATP酶、内因子、转谷氨酰胺酶、酪氨酸酶、酪氨酸酶相关蛋白2、髓鞘碱性蛋白、蛋白脂蛋白、桥粒芯蛋白、乙酰胆碱受体、2-含氧酸脱氢酶复合物、胰岛素、胰岛素原、前胰岛素原、胰岛素瘤相关蛋白2(IA-2)、胰岛素瘤相关蛋白213(IA-213)、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、胰腺十二指肠同源框1、强直性肌营养不良蛋白激酶(DMPK)、胰岛特异性葡萄糖-6-磷酸酶催化亚基相关蛋白、SST G-蛋白偶联受体1-5、髓过氧化物酶(MPO)、蛋白酶3/成髓细胞素,以及所述抗原中的任何一者的一部分和所述抗原中的任何一者的模拟物。

[0509] 53.根据实施方案33至45或51至52中任一项所述的致耐受性化合物,其中所述抗原包含与自身免疫性疾病相关联的抗原。

[0510] 54.根据实施方案53所述的致耐受性化合物,其中所述自身免疫性疾病选自由以下项组成的组:1型糖尿病、多发性硬化症、类风湿性关节炎、白癜风、葡萄膜炎、寻常型天疱

疮、视神经脊髓炎、Goodpasture病、帕金森病、重症肌无力、腹泻性乳糜泻、原发性胆汁性胆管炎、Sjogren综合征、自身免疫性肝炎、心肌炎、炎症性心肌病和抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎。

[0511] 55.根据实施方案53或54所述的致耐受性化合物,其中所述自身免疫性疾病是1型糖尿病。

[0512] 56.根据实施方案55所述的致耐受性化合物,其中所述抗原包含与SEQ ID NO:55-70或153-156中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列,或其片段。

[0513] 57.根据实施方案53或54所述的致耐受性化合物,其中所述自身免疫性疾病是多发性硬化症。

[0514] 58.根据实施方案57所述的致耐受性化合物,其中所述抗原包含与SEQ ID NO:71-106或157-159中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列,或其片段。

[0515] 59.根据实施方案53或54所述的致耐受性化合物,其中所述自身免疫性疾病是:

[0516] 类风湿性关节炎,其中所述抗原包含与SEQ ID NO:107-116、160-239或272-288中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列,或其片段;

[0517] Sjogren综合征,其中所述抗原包含与SEQ ID NO:117-118或240-245中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列,或其片段;

[0518] 风湿性心脏病、自身免疫性心肌炎、病毒性心肌炎或炎症性心肌病,其中所述抗原包含与SEQ ID NO:119或251-270中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列,或其片段;

[0519] 帕金森病,其中所述抗原包含与SEQ ID NO:120或247-250中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列,或其片段;

[0520] 抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎(ANCA血管炎),其中所述抗原包含与SEQ ID NO:121-129中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列,或其片段;

[0521] 原发性胆汁性胆管炎,其中所述抗原包含与SEQ ID NO:130-132或271中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列,或其片段;或

[0522] 自身免疫性肝炎,其中所述抗原包含与SEQ ID NO:133-140中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列,或其片段。

[0523] 60.根据实施方案33至45中任一项所述的致耐受性化合物,其中所述抗原包含同种异体抗原。

[0524] 61.根据实施方案60所述的致耐受性化合物,其中所述同种异体抗原选自由以下项组成的组:MHC I类和MHC II类单倍型蛋白的亚基以及它们与它们呈递的抗原的复合物,以及次要血型抗原RhCE、Kell、Kidd、Duffy、Diego和MNSs。

[0525] 62.组合物,其包含根据实施方案33至61中任一项所述的致耐受性化合物以及药

学上可接受的赋形剂。

[0526] 63.诱导对抗原的耐受的方法,受试者能够对所述抗原产生不期望的免疫应答,所述方法包括向所述受试者施用根据实施方案33至61中任一项所述的致耐受性化合物或根据实施方案62所述的组合物。

[0527] 64.根据实施方案63所述的方法,其中在所述受试者暴露于所述抗原之前、在所述受试者暴露于所述抗原之后或在两种情况下,施用所述致耐受性化合物或所述组合物。

[0528] 65.根据实施方案63或64所述的方法,其中所述不期望的免疫应答与以下项相关联:针对食物、动物、植物或环境过敏原的过敏反应、自身免疫性疾病、治疗剂、或移植物抗宿主疾病。

[0529] 66.根据实施方案33至45中任一项所述的致耐受性化合物或根据实施方案63所述的组合物,其用于在受试者中诱导对抗原的耐受,所述受试者能够对所述抗原产生不期望的免疫应答。

[0530] 67.根据实施方案66所述使用的致耐受性化合物或组合物,其中所述不期望的免疫应答与以下项相关联:针对食物、动物、植物或环境过敏原的过敏反应、自身免疫性疾病、治疗剂、或移植物抗宿主疾病相关联。

[0531] 68.根据实施方案33至45中任一项所述的致耐受性化合物或根据实施方案62所述的组合物,其用于制备药物。

[0532] 69.根据实施方案33至45中任一项所述的化合物或根据实施方案62所述的组合物,其用于在有此需要的受试者中诱导免疫耐受。

[0533] 70.诱导对期望耐受的抗原的耐受的方法,所述方法包括:

[0534] 向受试者施用包含以下项的化合物:

[0535] (i)去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)结合多肽,其包含重链可变区,所述重链可变区包含HCDR1、HCDR2和HCDR3;

[0536] 其中所述HCDR1包含与SEQ ID NO:9、297、329、361、393、425、457、489、521或553具有至少90%同一性的序列;

[0537] 其中所述HCDR2包含与SEQ ID NO:10、298、330、362、394、426、458、490、522或554具有至少90%同一性的序列;并且

[0538] 其中所述HCDR3包含与SEQ ID NO:11、299、331、363、395、427、459、491、523或555具有至少90%同一性的序列;以及

[0539] (ii)期望耐受的抗原,

[0540] 其中所述ASGR1结合多肽缀合或融合到所述期望耐受的抗原。

[0541] 71.根据实施方案70所述的方法,其中所述ASGR1结合多肽进一步包含轻链可变区,所述轻链可变区包含LCDR1、LCDR2和LCDR3;

[0542] 其中所述LCDR1包含与SEQ ID NO:25、313、345、377、409、441、473、505、537或569具有至少90%同一性的序列;

[0543] 其中所述LCDR2包含与SEQ ID NO:26、314、346、378、410、442、474、506、538或570具有至少90%同一性的序列;并且

[0544] 其中所述LCDR3包含与SEQ ID NO:27、315、347、379、411、443、475、507、539或571具有至少90%同一性的序列。

[0545] 72.根据实施方案70或71所述的方法,其中所述期望耐受的抗原与腹泻性乳糜泻相关联。

[0546] 73.根据实施方案72所述的方法,其中所述抗原包含与SEQ ID NO:41、40、43-54中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列,或其片段。

[0547] 74.根据实施方案70或71所述的方法,其中所述期望耐受的抗原与MS相关联。

[0548] 75.根据实施方案74所述的方法,其中所述抗原包含与SEQ ID NO:100、71-99、101-106或157-159中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列,或其片段。

[0549] 76.根据实施方案70或71所述的方法,其中所述期望耐受的抗原与1型糖尿病相关联。

[0550] 77.根据实施方案76所述的方法,其中所述抗原包含与SEQ ID NO:55-70或153-156中的任何一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的序列,或其片段。

[0551] 78.根据实施方案70至77中任一项所述的方法,其中所述施用经由静脉内途径。

[0552] 79.将抗原递送到受试者的肝脏组织的方法,所述方法包括:

[0553] 将抗原缀合或融合到去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)结合多肽,从而生成ASGR1结合多肽-抗原复合物;以及

[0554] 使所述ASGR1结合多肽-抗原复合物与受试者的肝脏组织原位接触,

[0555] 其中所述接触允许所述ASGR1结合多肽与所述肝脏组织上的ASGR1结合,从而将所述抗原递送到肝脏组织。

[0556] 80.将抗原递送到受试者的肝脏组织的方法,所述方法包括:

[0557] 使缀合或融合到抗原的去唾液酸糖蛋白受体1(ASGR1)结合多肽原位接触受试者的肝脏组织,从而允许所述ASGR1结合多肽与所述肝脏组织上的ASGR1结合,

[0558] 其中所述ASGR1结合多肽包含重链可变区,所述重链可变区包含HCDR1、HCDR2和HCDR3;

[0559] 其中所述HCDR1包含与SEQ ID NO:9、297、329、361、393、425、457、489、521或553具有至少90%同一性的序列;

[0560] 其中所述HCDR2包含与SEQ ID NO:10、298、330、362、394、426、458、490、522或554具有至少90%同一性的序列;并且

[0561] 其中所述HCDR3包含与SEQ ID NO:11、299、331、363、395、427、459、491、523或555具有至少90%同一性的序列;并且

[0562] 其中所述ASGR1结合多肽包含轻链可变区,所述轻链可变区包含LCDR1、LCDR2和LCDR3;

[0563] 其中所述LCDR1包含与SEQ ID NO:25、313、345、377、409、441、473、505、537或569具有至少90%同一性的序列;

[0564] 其中所述LCDR2包含与SEQ ID NO:26、314、346、378、410、442、474、506、538或570具有至少90%同一性的序列;并且

[0565] 其中所述LCDR3包含与SEQ ID NO:27、315、347、379、411、443、475、507、539或571

具有至少90％同一性的序列。

[0566] 81.根据实施方案70或80所述的方法,其中将所述抗原原位递送到所述受试者的肝脏组织在所述受试者中诱导对所述抗原的耐受。

[0567] 82.根据实施方案80至81中任一项所述的方法,其用于治疗自身免疫性疾病。

[0568] 83.根据实施方案80至82中任一项所述的方法,其用于治疗过敏反应。

[0569] 实施例

[0570] 在以下实施例中进一步详细公开了额外的实施方案,这些实施例不以任何方式旨在限制权利要求的范围。方法和材料代表如何制造、筛选、测试或以其他方式评价本文公开的化合物的非限制性实施方案。

[0571] 实施例1:材料和方法

[0572] 生成针对人ASGR1的细胞外结构域(ECD)的抗体(SEQ ID NO:34)。该ECD对应于全长野生型ASGR1序列(SEQ ID NO:33)的氨基酸Q62-L291。

[0573] ASGR1制备

[0574] 使用EZ-Link Sulfo-NHS-生物素化试剂盒(Thermo Scientific,目录号21425)对ASGR1进行生物素化。

[0575] 将ASGR1蛋白浓缩到约1mg/mL,并且将缓冲液更换为PBS,然后添加1:7.5摩尔比的生物素化试剂。将混合物在4℃下保持过夜,然后进行另一次缓冲液更换以去除溶液中的游离生物素。通过ForteBio上所标记蛋白的链霉亲和素传感器结合来确认生物素化。

[0576] 幼稚库选择

[0577] 如先前所描述的,扩增了八个幼稚人类合成酵母文库,每个文库具有约109种多样性(参见,例如,Y.Xu et al,PEDS26(10),663-70(2013);WO2009036379;WO2010105256;以及WO2012009568,其中每篇在此通过引用以其整体明确地并入。)

[0578] 如先前所描述的,对于第一次两轮选择,进行利用Miltenyi MACS系统的磁珠分选技术(参见,例如,Siegel et al,J Immunol Methods 286(1-2),141-153(2004),该文献在此通过引用以其整体明确地并入。)简而言之,将酵母细胞(约10^{10}个细胞/文库)与50nM生物素化人ASGR1-His在洗涤缓冲液(HEPES缓冲生理盐水(HBS)/0.1％牛血清白蛋白(BSA)/1mM CaCl2)中在30℃下一起孵育30分钟。在用40mL冰冷的洗涤缓冲液洗涤一次之后,将细胞沉淀重新悬浮在20mL洗涤缓冲液中,并且将链霉亲和素微珠(500μl)添加到酵母中,并且在4℃下孵育15分钟。接下来,将酵母沉淀,重新悬浮在5mL洗涤缓冲液中,然后加载到Miltenyi LS柱上。在加载5mL之后,将柱用3mL洗涤缓冲液洗涤3次。然后将柱从磁场中去除,并且用5mL生长培养基洗脱酵母,然后生长过夜。

[0579] 使用流式细胞术(FACS)进行以下几轮选择。为了获得物种交叉反应性,将酵母沉淀,用洗涤缓冲液洗涤三次,并且与50nM生物素化人ASGR1-His、50nM生物素化食蟹猴ASGR1-His、50nM生物素化小鼠ASGR1-His或50nM生物素化大鼠ASGR1-His在30℃下一起孵育,或与多特异性试剂(PSR)一起孵育以从选择中去除非特异性抗体。如先前所描述的,对于PSR耗竭,将文库与1:10稀释的生物素化PSR试剂一起孵育(参见,例如,Y.Xu et al,PEDS26(10),663-70(2013))。还将酵母与不含$CaCl_2$的50nM生物素化人ASGR1-His一起孵育,以富集钙依赖性抗体。在各种孵育后,用洗涤缓冲液洗涤酵母两次,并且用以1:100稀释的山羊F(ab')2抗人κ-FITC(LC-FITC)(Southern Biotech,目录号2062-02)和以1:500稀释

的链霉亲和素-AF633(SA-633)(Life Technologies,目录号S21375)或以1:50稀释的Extravidin-藻红蛋白(EA-PE)(Sigma-Aldrich,目录号E4011)、二级试剂在4℃下染色15分钟。在用冰冷的洗涤缓冲液洗涤两次之后,将细胞沉淀重新悬浮在0.3mL洗涤缓冲液中,并且转移到盖有过滤网的分选管。使用FACS ARIA分选仪(BD Biosciences)进行分选,并且确定分选门以选择具有期望特征的抗体。重复选择轮次,直到获得具有所有期望特征的群体。在最后一轮分选之后,将酵母铺板,并且挑选单个菌落以进行表征。

[0580] 轻链批量打乱多样化

[0581] 使用来自幼稚输出的重链来制备用于额外选择轮次的轻链多样化文库。如上文所描述的,对这些文库进行选择,即,使用一轮MACS和四轮FACS。在不同的FACS选择轮次中,针对例如PSR结合、物种交叉反应性、钙依赖性和亲和力压力,通过ASGR1滴定对文库进行评估。进行分选,以便获得具有期望特征的群体。挑选来自每个最终FACS选择轮次的单个菌落,以进行测序和表征。

[0582] 抗体产生和纯化

[0583] 将酵母克隆生长到饱和,然后在30℃下振荡诱导48小时。在诱导之后,将酵母细胞沉淀,并且收获上清液以进行纯化。使用蛋白A柱纯化IgG,并且用pH 3.5的乙酸洗脱。

[0584] ForteBio Octet KD测量

[0585] 如先前所描述的,通常在Octet HTX上进行ForteBio亲和力测量(参见,例如,Estep et al,Mabs 5(2),270-278(2013))。简而言之,通过将IgG在线加载到AHC传感器上来进行ForteBio亲和力测量。将传感器在测定缓冲液中离线平衡30分钟,然后在线监测60秒以建立基线。将加载有IgG的传感器暴露于100nM ASGR1中3分钟,之后转移到测定缓冲液中3分钟以进行解离率测量。使用1:1结合模型来分析所有动力学。

[0586] ForteBio表位分箱

[0587] 使用标准夹心格式交叉阻断测定来进行表位分箱。将对照抗ASGR1IgG加载到AHQ传感器上,并且用不相关的人IgG1抗体来阻断传感器上未占据的Fc结合位点。然后将传感器暴露于100nM人ASGR1-His,随后暴露于第二抗ASGR1抗体。ASGR1缔合后第二抗体的额外结合指示存在未占据的表位(非竞争者),而没有结合则指示表位阻断(竞争者)。

[0588] 细胞结合分析

[0589] 用洗涤缓冲液洗涤大约200,000个过表达人ASGR1的细胞或亲本细胞,并且与100μL的100nM IgG在室温下一起孵育15分钟。然后用洗涤缓冲液洗涤细胞两次,并且与100μL的1:100抗人IgG R-PE(Southern Biotech,目录号2040-09)在冰上一起孵育15分钟。然后用洗涤缓冲液洗涤细胞两次,并且在FACS Canto II分析仪(BD Biosciences)上进行分析。

[0590] 实施例2:抗ASGR1抗体的非限制性实例

[0591] 通过该过程来鉴定抗ASGR1抗体的若干非限制性实例。抗体包含如表2中详述的序列,并且还描绘在图1A-1F、6A-6F、8A-8F、9A-9F、11A-11F、12A-12F、13A-13F、14A-14F、15A-15F和16A-16F中。根据常规实验,可以设想,一定程度的序列差异是允许的,而不会对ASGR1结合产生显著影响。抗ASGR1抗体被称为mAb-60819、mAb-60856、mAb-60881、mAb-60869、mAb-83198、mAb-83226、mAb-83237、mAb-83245、mAb-83257、mAb-83256,并且在本文其他地方通过其末端三位数字来引用,例如“819”。

[0592] 表2:抗ASGR1抗体序列

[0593]

组分	肽序列	DNA 序列
重链 CDR1 (HCDR1)	SEQ ID NO: 9、297、329、361、393、425、457、489、521、553	SEQ ID NO: 12、300、332、364、396、428、460、492、524、556
重链 CDR2 (HCDR2)	SEQ ID NO: 10、298、330、362、394、426、458、490、522、554	SEQ ID NO: 13、301、333、365、397、429、461、493、525、557
重链 CDR3 (HCDR3)	SEQ ID NO: 11、299、331、363、395、427、459、491、523、555	SEQ ID NO: 14、302、334、366、398、430、462、494、526、558
重链可变区(VH)	SEQ ID NO: 15、303、335、367、399、431、463、495、527、559	SEQ ID NO: 16、304、336、368、400、432、464、496、528、560

[0594]

轻链 CDR1 (HCDR1)	SEQ ID NO: 25、313、345、377、409、441、473、505、537、569	SEQ ID NO: 28、316、348、380、412、444、476、508、540、572
轻链 CDR2 (HCDR2)	SEQ ID NO: 26、314、346、378、410、442、474、506、538、570	SEQ ID NO: 29、317、349、381、413、445、477、509、541、573
轻链 CDR3 (HCDR3)	SEQ ID NO: 27、315、347、379、411、443、475、507、539、571	SEQ ID NO: 30、318、350、382、414、446、478、510、542、574
轻链可变区(VH)	SEQ ID NO: 31、319、351、383、415、447、479、511、543、575	SEQ ID NO: 32、320、352、384、416、448、480、512、544、576

[0595] 对mAb-60819进行生化表征,并且发现其表观KD(KDapp)为9.29x 10^{-9}M。对mAb-60856进行生化表征,并且发现其表观KD(KDapp)为9.29x 10^{-9}M。对mAb-60881进行生化表征,并且发现其表观KD(KDapp)为约3x 10^{-9}M。对mAb-60869进行生化表征,并且发现其表观KD(KDapp)为3.22x 10^{-9}M。ASGR1依赖于用于碳水化合物结合的钙(Ca^{2}+离子)。蛋白质具有活性位点,其中碳水化合物与活性位点钙以及近端位点和远端位点处的钙离子结合,所有这些钙离子都使蛋白质结构稳定。因此,通过使用Biacore系统的表面等离振子共振、使用Octet系统的生物层干涉法和使用基于细胞的测定来评估抗ASGR1抗体的结合的pH和Ca^{2}+依赖性。发现mAb-60819具有pH和Ca^{2}+依赖性,使得在不存在钙的情况下检测到结合显著降低。发现mAb-60856、mAb-60881和mAb-60869不具有pH和Ca^{2}+依赖性,使得这些抗体与ASGR1

靶标的结合不受钙离子的缺乏或去除的影响。

[0596] 实施例3:1型糖尿病模型中免疫耐受的诱导

[0597] 先前已经在美国专利10821157、美国公布2020/0101146和PCT公布WO 2021/053589中描述了替代形式和不同能力的新型肝脏靶向免疫耐受平台,其中抗原缀合的含糖聚合物特异性地靶向肝脏以诱导抗原特异性免疫耐受,其中每篇在此通过引用以其整体明确地并入。这种肝脏靶向技术通过缺失抗原特异性T细胞、减少抗原特异性炎症细胞因子产生和增强调控性T细胞(Treg)来诱导免疫耐受。设想并开发了一种新型抗原递送平台,其使用对由包括肝细胞在内的肝实质细胞表达的ASGR1(αASGR1)具有特异性的单克隆抗体(mAb)。检查了使用αASGR1抗体靶向肝脏的抗原是否在1型糖尿病(T1D)的BDC2.5小鼠模型中诱导免疫耐受。在该模型中,使用αASGR1抗体(mAb1)的非限制性实例将抗原靶向肝脏延迟了糖尿病发作,这在该模型中指示抗原特异性免疫耐受的诱导。

[0598] 使用T1D的BDC2.5 TCR转基因小鼠模型(NOD.Cg-Tg(TcraBDC2.5,TcrbBDC2.5)1Doi/DoiJ[Jackson Laboratories])。BDC2.5 TCR转基因小鼠含有对嗜铬粒蛋白A(ChgA)的区域具有特异性的致糖尿病CD4+T细胞,该区域与胰岛素原的c肽片段翻译后地相关联。BDC2.5 CD4+T细胞还识别主要组织相容性II类(MHC-II)I-Ag^7限制的多肽p31,其是由BCD2.5T细胞识别的若干非天然模拟表位肽之一。I-Ag^7是小鼠主要组织相容性复合体,使非肥胖糖尿病小鼠易患自身免疫性糖尿病。当过继地转移到NOD.SCID小鼠中时,BDC2.5转基因T细胞诱导以胰岛炎和高血糖为标志的T1D病状。如本文所描述,评估了使用αASGR1 mAb递送到肝脏的p31是否诱导抗原特异性耐受以预防和/或延缓这种非常激进的T1D模型中的疾病。

[0599] T1D的BDC2.5小鼠模型用于评估重组表达的αASGR1-p31融合体作为耐受原的功效。在该模型中,将激活的BDC2.5 TCR转基因脾细胞过继地转移到携带重症联合免疫缺陷(SCID)突变的非肥胖糖尿病(NOD)小鼠中。在接受媒介物(生理盐水)的施用的对照组动物中,在过继性转移后10至14天观察到糖尿病发作。

[0600] NOD.SCID(NOD.Cg-Prkdc<scid>/J[Jackson Laboratories]):由于蛋白激酶PRKDC发生突变,这些免疫缺陷小鼠不会发展成熟的T和B淋巴细胞,而这是生殖细胞中抗原受体基因的VDJ重组所必需的。NOD.SCID小鼠不会自发地患上糖尿病,除非它们接受致糖尿病T细胞的过继性转移。

[0601] 主要目标是测试使用αASGR1 mAb将p31肽递送到肝脏是否可以防止糖尿病发作。第0天,将用0.5μM p31体外预活化4天的3x 10^5个BDC2.5脾细胞通过静脉注射(i.v.)过继性转移到NOD.SCID小鼠中。在细胞转移后第0天和第4天,NOD.SCID小鼠受者接受αASGR1-p31、游离p31肽或生理盐水的静脉内施用。每周监测小鼠血糖水平2-3次。糖尿病发作被定义为连续两次血糖测量值≥250mg/dL。

[0602] 抗原设计和耐受原制备:用于本研究的耐受原被设计为包括由BDC2.5CD4+T细胞识别的p31模拟表位序列(YVRPLWVRME(SEQ ID NO:36))。αASGR抗体-p31耐受原(mAb1-p31)包括位于重链C末端和p31抗原(例如,SEQ ID NO:39)之间的甘氨酸-丝氨酸接头(例如,SEQ ID NO:37)。

[0603] mAb1-p31:p31重组地表达并且使用短甘氨酸-丝氨酸(GS)接头在下游融合到示例αASGR1 mAb(mAb1)重链的末端。对ASGR1和/或ASGR2具有特异性的其他示例抗体可见于美

国专利9771427和10358497,其中每篇在此通过引用以其整体明确地并入。可以融合到αASGR1抗体重链(或其他允许的抗体区域)的GS接头-p31肽序列的示例描绘在SEQ ID NO:39中。合成对应于GS接头和p31模拟表位的DNA序列,并且将其克隆到修饰的PCDNA3.4体中,该载体含有对应于αASGR1抗体的DNA。使用制造商的方案,在Expi293细胞中进行5天480mL规模的瞬时转染来产生αASGR1-p31。通过离心收获细胞上清液,并且将其通过0.2μm aPES膜过滤装置过滤,以在抗体纯化之前去除细胞和碎片。

[0604] 动物和体内程序:这些研究遵循获得机构动物护理和使用委员会(Institutional Animal Care and Use Committee)批准的动物指南。一经到达,就将受者NOD.SCID小鼠从运输容器中随机取出并分配到笼子中。

[0605] 用于过继性转移的脾细胞的分离和活化:收集BDC2.5脾脏并且将其加工成细胞悬浮液,然后用p31肽活化。简而言之,将脾脏收集在5mL的Iscove改良Dulbecco培养基(IMDM)中,并且通过使用注射器柱塞,轻轻研磨脾脏,通过70μm细胞过滤网来破碎。然后用5mL的IMDM洗涤细胞过滤网,并且将细胞悬浮液在4℃下以500x g离心5分钟。抽吸上清液,破碎沉淀并重新悬浮在1mL氯化铵钾(ACK)红细胞裂解缓冲液中,并且在室温下孵育2分钟。用IMDM洗涤细胞两次,通过30μm过滤器转移到新的15mL锥形管中,并且计数。将细胞再次离心并重新悬浮在IMDM培养基中。然后将脾细胞用0.5μM的p31肽,以1x 10^6个细胞/mL的细胞密度,在37℃下用5%CO_2培养4天。将活化的BDC2.5脾细胞在IMDM培养基中洗涤,以3x 10^6个细胞/mL的密度重新悬浮,并且对小鼠静脉注射0.1mL的细胞悬浮液(过继性转移)。

[0606] 血糖测量:通过用胰岛素注射器在小鼠尾尖切开切口来采集血液。使用手持式血糖仪(Lifescan,Inc.)和血糖测试条(GenUltimate)来确定血糖水平。糖尿病发作之日被记录为连续两次血糖测量值中的第一测量值≥250mg/dL。糖尿病小鼠被安乐死。

[0607] BDC2.5模型的程序概要:二十一(21)只NOD.SCID雌性小鼠用作受者,一(1)只BDC2.5雌性小鼠用作脾细胞供者。受者小鼠被分成三(3)个实验组(表3)。使用手持式血糖仪每周监测小鼠2-3次。在本研究的体内部分期间进行以下程序:

[0608] 第4天:从BDC2.5小鼠中分离出脾细胞,并且将其用0.5μM的p31肽,以1x 10^6个细胞/mL的细胞密度,在37℃下用5%CO_2培养4天。

[0609] 第0天:将受者NOD.SCID小鼠分配为4组(表3)。收获培养的脾细胞,洗涤并制备成单细胞悬浮液。将3x 10^5个细胞/小鼠通过静脉注射过继性地转移到所有受者中。

[0610] 第0天和第4天:对小鼠静脉注射mAb1-p31、p31或生理盐水(表3)。剂量基于本研究中所有受者小鼠的平均体重(21.3g)来计算。在本研究开始之前2天测量基线体重和血糖。

[0611] 第4-105天:通过每周两次血糖测量来监测小鼠的T1D。在连续两次血糖测量值≥250mg/dL之后,小鼠被认为患有糖尿病。

[0612] 表3:BDC2.5模型的实验组

[0613]

组	小鼠数量	BDC2.5脾细胞 (3 x 10^5个细胞)	测试品	测试品剂量 (pmol/g)	剂量体积(mL)
1	7	第0天	mAb1-p31	50	0.1
2	7	第0天	p31	50	0.1

[0614]

3	7	第0天	生理盐水	n/a	0.1

[0615] 结果:

[0616] 肝脏靶向p31抗原在T1D的BDC2.5模型中诱导免疫耐受并延长无糖尿病生存期:当与p31和生理盐水处理的对照组(MST分别为9天和8天)相比时,用mAb1-p31处理的动物示出了延长的无糖尿病生存期([MST]=91天)(p=0.0001,图3,表4;使用Mantel-Cox对数秩检验将平均值与p31处理的对照组进行比较)。这些数据证明,即使当致糖尿病T细胞在过继性转移之前被高度预活化时,αASGR1 mAb1-p31也通过诱导p31特异性免疫耐受来保护小鼠免受T1D。

[0617] 表4:T1D的BDC2.5模型的生存期统计

[0618]

组	耐受原	中位无糖尿病生存时间(天)	p-值
1	mAb1-p31	91	0.0001
2	p31	9	n/a
3	生理盐水	8	0.093

[0619] 实施例4:使用抗ASGR1抗体的非限制性实施方案的BDC2.5小鼠T1D模型中的免疫耐受

[0620] 如本文所描述的抗ASGR1抗体mAb-60819、mAb-60856、mAb-60869(例如,分别地,VH具有SEQ ID NO:15、303、367的序列,并且VL具有SEQ ID NO:31、319、383的序列)用于制备p31耐受原,以用于在BDC2.5

[0621] T1D小鼠模型中进行测试。p31肽使用甘氨酸-丝氨酸接头融合到抗体重链的C末端。

[0622] 任选地,抗体的Fc区的效应功能可以被沉默,使得其不与FcRn或其他FcRγ受体结合。抗体的Fc部分对于期望的免疫耐受效果是不需要的。

[0623] 根据实施例2中描述的方法,将抗ASGR1抗体耐受原施用于用BCD2.5脾细胞过继性转移的NOD.SCID T1D小鼠模型。如图4、7和10所描绘的,与未缀合的p31肽或生理盐水对照相比,mAb-60819、mAb-60856和mAb-60869显著延迟NOD.SCID模型中T1D的发生。

[0624] 实施例5:多发性硬化症的EAE小鼠模型中免疫耐受的诱导

[0625] 还研究了本文公开的耐受原对人多发性硬化症(MS)的小鼠模型中的免疫耐受的影响。动物模型是实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)过继性转移小鼠模型。

[0626] 免疫耐受的读数包括以下参数中的改变:1.通过疾病得分(瘫痪)测量的疾病严重程度,2.体重减轻,3.由髓鞘特异性CD4+T细胞产生的炎症性细胞因子。

[0627] EAE是一种已建立的MS小鼠模型,已经广泛用于其他MS疗法的临床前开发,其中活化的自身反应性CD4+T细胞的转移诱导MS样疾病。考虑到用该疗法处理的转移细胞被高度活化,该模型严密地模拟其中患者具有识别自身抗原的循环活化T细胞的治疗环境。本文的发现被认为适用于其他自身免疫性疾病(诸如腹泻性乳糜泻),其中免疫病理学由自身反应性T细胞驱动。

[0628] 简而言之,在EAE过继性转移模型中,对供者小鼠进行免疫以生成抗原特异性致脑炎T细胞。然后,在细胞培养物中将来自这些小鼠的脾细胞活化并扩增,并且腹膜内地(i.p.)转移到受者小鼠中,这诱导症状性EAE。该模型中用于接种的抗原是髓鞘少突胶质细

胞糖蛋白(MOG)的免疫显性肽片段,氨基酸序列35-55。人MOG的类似区域与小鼠MOG高度同源,并且是人MS中的已鉴定的T细胞表位,其跨越人MOG的氨基酸34-56,这与小鼠中的情况一样。如本文所公开的,人MOG的其他片段可以用于若干实施方案,诸如MOG 1-60、MOG 33-62或者本文公开的或本领域以其他方式已知的任何其他MOG片段。

[0629] EAE模型的功效通过若干临床参数的减少来测量,这些参数包括:

[0630] 1)EAE发生率,其是本研究期间任何时候患病的小鼠的百分比,无论疾病严重程度或随后的病情缓解情况如何。

[0631] 2)平均最高得分(MMS),其被计算为每个个体受试者在本研究期间任何时候达到的最高临床得分的平均值。这被认为是疾病严重程度的主要测量标准。根据移动性程度,理论范围为0至5。

[0632] 3)体重减轻,其预期与疾病得分的增加呈正相关。

[0633] 4)疾病发作的中位天数,其是一组动物表现出大于0的临床得分的中位天数。

[0634] 5)平均最终得分,其是本研究结束时一组的平均临床得分。由于疾病得分在本研究后期会自发地下降,因此该测量被认为与总体功效不太相关。

[0635] 抗原设计:EAE诱导模型涉及用小鼠MOG的免疫显性肽结构域(MOG 35-55;SEQ ID NO:79)对小鼠进行接种;接种会诱导致脑炎CD4+T细胞,该细胞随后离体扩增并过继性转移到受者小鼠中并介导疾病。耐受原可以包括与接头融合的MOG的免疫显性肽结构域,诸如用于缀合到ASGR1结合多肽的含有半胱氨酸的接头,或用于融合到抗体的其他接头,诸如含有甘氨酸和丝氨酸残基的接头,如本文所考虑的。可以使用人MOG的同源免疫显性肽结构域(MOG 35-55;SEQ ID NO:78)。

[0636] 在第0天,在C57BL/6受者小鼠中,通过腹膜内注射衍生自用MOG 35-55免疫的B6.SJL供者小鼠的致脑炎T细胞,来诱导EAE。测试条件小鼠还用肝脏靶向MOG 35-55抗原进行处理。

[0637] 用于处理的阴性对照组是用媒介物(生理盐水)处理的小鼠,其中小鼠预计会发生EAE。

[0638] 用缀合到mAb-60819的MOG 33-62(“MOG10”)(819-MOG10)处理施用有致脑炎T细胞的EAE模型小鼠。819-MOG10以2pmol/g或10pmol/g剂量量级施用。如图5中所见,在EAE的诱导之后20天内,以10pmol/g施用819-MOG10导致>90%功效。这种功效是剂量依赖性的。这些数据表明,通过αASGR1 mAb-60819递送到肝脏的髓鞘衍生的自身抗原(MOG)诱导抗原特异性免疫耐受,并且防止与自身免疫性疾病相关联的不期望的免疫应答(在此,作为非限制性实例,MS)。

[0639] 如本文所公开的,在若干实施方案中,通过抗ASGR1抗体将期望耐受的抗原(诸如与MS、腹泻性乳糜泻或1型糖尿病相关联的抗原,作为非限制性实例)靶向肝脏导致抗原特异性免疫耐受,以防止与疾病(诸如MS、腹泻性乳糜泻或1型糖尿病,作为非限制性实例)相关联的不期望的免疫应答,该疾病与期望耐受的抗原相关联。如本文所公开的,在若干实施方案中,通过抗ASGR1抗体将期望耐受的抗原靶向肝脏导致抗原特异性免疫耐受,以防止与疾病相关联的不期望的免疫应答,该疾病与期望耐受的抗原相关联。

[0640] 在至少一些先前描述的实施方案中,用于实施方案的一个或多个元件可以可互换地用于另一个实施方案,除非此种替换在技术上不可行。本领域技术人员将理解,在不脱离

所要求保护的主题的范围的情况下,可以对本文描述的方法和结构进行各种其他省略、添加和修改。所有此类修改和改变旨在落入由所附权利要求限定的主题的范围内。

[0641] 关于本文中基本上任何复数和/或单数术语的使用,本领域技术人员可以根据上下文和/或应用从复数转化成单数和/或从单数转化成复数。为了清楚起见,可以在本文中明确地阐述各种单数/复数排列。

[0642] 本领域技术人员将理解,一般而言,本文中使用的术语,尤其是所附权利要求(例如,所附权利要求的主体)中所使用的术语通常旨在作为“开放”术语(例如,术语“包括(including)”通常被解释为“包括但不限于”,术语“具有”通常被解释为“至少具有”,术语“包括(includes)”通常被解释为“包括但不限于”,等等)。本领域技术人员将进一步理解,如果意图引入特定数量的权利要求列举,则此种意图将在权利要求中明确地列举,并且在不存在此种列举的情况下,则不存在此种意图。例如,为了帮助理解,以下所附权利要求可以含有使用介绍性短语“至少一个”和“一个或多个”来引入权利要求列举。然而,此类短语的使用通常被解释为暗示通过不定冠词“一个”或“一种”引入权利要求列举将含有此类引入的权利要求列举的任何特定权利要求限制为仅含有一个此类列举的实施方案,即使当同一权利要求包括介绍性短语“一个或多个”或“至少一个”以及不定冠词诸如“一个”或“一种”(例如,“一”和/或“一个”通常被解释为意指“至少一个”或“一个或多个”);这同样适用于使用定冠词来引入权利要求列举。此外,即使明确地列举了引入的权利要求列举的具体数量,本领域技术人员还将认识到,此种列举通常被解释为意指至少所列举的数量(例如,仅列举“两次列举”而没有提及其他修改,意指至少两次列举,或两次或更多次列举)。此外,在使用类似于“A、B和C等中的至少一个”的惯用语的情况下,一般而言,此种构造意图在使本领域技术人员将理解所述惯用语的意义上(例如,“具有A、B和C中的至少一个的系统”将包括但不限于具有单独的A、单独的B、单独的C、A和B一起、A和C一起、B和C一起和/或A、B和C一起的系统等)。在使用类似于“A、B或C等中的至少一个”的惯用语的情况下,一般而言,此种构造意图在使本领域技术人员将理解所述惯用语的意义上(例如,“具有A、B或C中的至少一个的系统”将包括但不限于具有单独的A、单独的B、单独的C、A和B一起、A和C一起、B和C一起和/或A、B和C一起的系统等)。本领域技术人员将进一步理解,实际上,无论是在说明书、权利要求或附图中,呈现两个或多个替代术语的任何分离性单词和/或短语都通常被理解为考虑可能包括术语之一、两个术语中的任何一个或两个术语。例如,短语“A或B”将被理解为包括“A”或“B”或“A和B”的可能性。

[0643] 另外,当按照马库什(Markush)组来描述本公开的特性或方面时,本领域技术人员将认识到,还由此按照马库什组成员的任何个体成员或成员亚组来描述本公开。

[0644] 如本领域技术人员将理解的,出于任何和所有目的,诸如就提供书面描述而言,本文公开的所有范围还涵盖任何和所有可能的子范围及其子范围的组合。任何列出的范围可以容易地被认为充分描述并且使得相同的范围能够被分解成至少相等的一半、三分之一、四分之一、五分之一、十分之一等。作为非限制性实例,本文讨论的每个范围可以很容易地被分解成下三分之一、中三分之一和上三分之一等。如本领域技术人员还将理解的,所有语言,诸如“至多”、“至少”、“大于”、“小于”等,都包括所列举的数字,并且是指随后可以分解成如本文所描述的子范围的范围。最后,如本领域技术人员将理解的,范围包括每个单独的成员。因此,例如,具有1-3个制品的组是指具有1、2或3个制品的组。相似地,具有1-5个制品

的组是指具有1、2、3、4或5个制品的组,等等。

[0645] 随此提交呈电子格式的序列表。序列表中提供的一些序列可以由于是其他序列(包括天然存在的序列)的非天然存在的片段或部分而被指定为人工序列。序列表中提供的一些序列可以由于是来自不同来源的序列的组合而被指定为人工序列,诸如人源化抗体序列。

[0646] 虽然本文已公开了各个方面和实施方案,但是其他方面和实施方案对于本领域技术人员来说将是显而易见的。本文所公开的各个方面和实施方案是为了说明的目的并且不旨在是限制性的,真正的范围和精神由所附权利要求来指示。

[0647] 本文引用的所有参考文献,包括但不限于已发布和未发布的申请、专利和文献参考,均通过引用以其整体并入本文,并且由此成为本说明书的一部分。如果通过引用并入的出版物和专利或专利申请与包含在本说明书中的公开内容相矛盾,则本说明书旨在取代和/或优先于任何此类矛盾材料。

[0648] 参考文献

[0649] Bromilow et al.“A curated gluten protein sequence database to support development of proteomics methods for determination of gluten in gluten-free foods”J.Proteomics(2017)163:67-75.

[0650] Delong,T.,T.A.Wiles,R.L.Baker,B.Bradley,G.Barbour,R.Reisdorph,M.Armstrong,R.L.Powell,N.Reisdorph,N.Kumar,C.M.Elso,M.DeNicola,R.Bottino,A.C.Powers,D.M.Harlan,S.C.Kent,S.I.Mannering and K.Haskins(2016).Pathogenic CD4 T cells in type 1diabetes recognize epitopes formed by peptide fusion.Science 351(6274):711-714.

[0651] Hellings,N.,M.Baree,C.Verhoeven,B.D'Hooghe M,R.Medaer,C.C.Bernard,J.Raus and P.Stinissen(2001).T-cell reactivity to multiple myelin antigens in multiple sclerosis patients and healthy controls.J Neurosci Res 63(3):290-302.

[0652] Judkowski,V.,C.Pinilla,K.Schroder,L.Tucker,N.Sarvetnick and D.B.Wilson(2001).Identification of MHC class II-restricted peptide ligands,including a glutamic acid decarboxylase 65sequence,that stimulate diabetogenic T cells from transgenic BDC2.5 nonobese diabetic mice.J Immunol 166(2):908-917.

[0653] Katz,J.D.,B.Wang,K.Haskins,C.Benoist and D.Mathis(1993).Following a diabetogenic T cell from genesis through pathogenesis.Cell 74(6):1089-1100.

[0654] Mendel,I.,N.Kerlero de Rosbo and A.Ben-Nun(1995).A myelin oligodendrocyte glycoprotein peptide induces typical chronic experimental autoimmune encephalomyelitis in H-2b mice:fine specificity and T cell receptor V beta expression of encephalitogenic T cells.Eur.J.Immunol.25(7):1951-1959.

[0655] Wilson,D.S.,M.Damo,S.Hirosue,M.M.Raczy,K.Brunggel,G.Diaceri,X.Quaglia-Thermes and J.A.Hubbell(2019).Synthetically glycosylated antigens

induce antigen-specific tolerance and prevent the onset of diabetes.Nat Biomed Eng 3(10):817-829.

mAb-60819 重链框架 1 (H-FR1) 肽序列
SEQ ID NO: 1
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG

mAb-60819重链框架 2 (H-FR2) 肽序列
SEQ ID NO: 2
WVRQAPGQGLEWMG

mAb-60819重链框架 3 (H-FR3) 肽序列
SEQ ID NO: 3
RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC

mAb-60819重链框架 4 (H-FR4) 肽序列
SEQ ID NO: 4
WGQGTMVTVSS

mAb-60819 H-FR1 DNA序列
SEQ ID NO: 5
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGG
TCTCCTGCAAGGCTTCTGGA

mAb-60819 H-FR2 DNA序列
SEQ ID NO: 6
TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGA

mAb-60819 H-FR3 DNA序列
SEQ ID NO: 7
AGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCC
TGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC

mAb-60819 H-FR4 DNA序列
SEQ ID NO: 8
TGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA

图1A

mAb-60819重链互补决定区 1 (HCDR1) 肽序列
SEQ ID NO: 9
GTFSNYAIS

mAb-60819重链互补决定区 2 (HCDR2) 肽序列
SEQ ID NO: 10
GIIPIFGTANYAQKFQG

mAb-60819重链互补决定区 3 (HCDR3) 肽序列
SEQ ID NO: 11
AREARVAGTRPRGFDI

mAb-60819 HCDR1 DNA序列
SEQ ID NO: 12
GGCACCTTCAGCAACTATGCTATCAGC

mAb-60819 HCDR2 DNA序列
SEQ ID NO: 13
GGGATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGC

mAb-60819 HCDR3 DNA序列
SEQ ID NO: 14
GCCAGAGAGGCTAGAGTAGCAGGAACACGACCACGTGGATTCGACATA

图1B

mAb-60819重链可变区 (VH) 肽序列
SEQ ID NO: 15
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREARVAGTRPRGFDIWGQGTMVT
VSS

mAb-60819 VH DNA序列
SEQ ID NO: 16
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGG
TCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAACTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAG
GCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAA
ACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCAC
AGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCC
AGAGAGGCTAGAGTAGCAGGAACACGACCACGTGGATTCGACATATGGGGTCAGGGT
ACAATGGTCACCGTCTCCTCA

图1C

mAb-60819 轻链框架 1 (H-FR1) 肽序列
SEQ ID NO: 17
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC

mAb-60819 轻链框架 2 (H-FR2) 肽序列
SEQ ID NO: 18
WYQQKPGQAPRLLIY

mAb-60819 轻链框架 3 (H-FR3) 肽序列
SEQ ID NO: 19
GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC

mAb-60819 轻链框架 4 (H-FR4) 肽序列
SEQ ID NO: 20
FGGGTKVEIK

mAb-60819 L-FR1 DNA序列
SEQ ID NO: 21
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC
CCTCTCCTGC

mAb-60819 L-FR2 DNA序列
SEQ ID NO: 22
TGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT

mAb-60819 L-FR3 DNA序列
SEQ ID NO: 23
GGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCA
GCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGT

mAb-60819 L-FR4 DNA序列
SEQ ID NO: 24
TTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

图1D

mAb-60819轻链互补决定区1 (LCDR1) 肽序列
SEQ ID NO: 25
RASQSVSSYLA

mAb-60819轻链互补决定区2 (LCDR2) 肽序列
SEQ ID NO: 26
DASNRAT

mAb-60819轻链互补决定区 3 (LCDR3) 肽序列
SEQ ID NO: 27
QQLNNFPPT

mAb-60819 LCDR1 DNA序列
SEQ ID NO: 28
AGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCC

mAb-60819 LCDR2 DNA序列
SEQ ID NO: 29
GATGCATCCAACAGGGCCACT

mAb-60819 LCDR3 DNA序列
SEQ ID NO: 30
CAGCAGCTCAACAATTTCCCTCCTACT

图1E

mAb-60819轻链可变区 (VL) 肽序列
SEQ ID NO: 31
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFS
GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQLNNFPPTFGGGTKVEIK

mAb-60819 VL DNA序列
SEQ ID NO: 32
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC
CCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAA
CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCC
AGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTA
GAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCTCAACAATTTCCCTCCTACTTTT
GGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

图1F

人ASGR1肽序列
SEQ ID NO: 33
MTKEYQDLQHLDNEESDHHQLRKGPPPPQPLLQRLCSGPRLLLLSLGLSLLLLVVVCVIGS
QNSQLQEELRGLRETFSNFTASTEAQVKGLSTQGGNVGRKMKSLESQLEKQQKDLSEDHS
SLLLHVKQFVSDLRSLSCQMAALQGNGSERTCCPVNWVEHERSCYWFSRSGKAWADADN
YCRLEDAHLVVVTSWEEQKFVQHHIGPVNTWMGLHDQNGPWKWVDGTDYETGFKNWR
PEQPDDWYGHGLGGGEDCAHFTDDGRWNDDVCQRPYRWVCETELDKASQEPPLL

人ASGR1细胞外结构域(ECD)
SEQ ID NO: 34
QNSQLQEELRGLRETFSNFTASTEAQVKGLSTQGGNVGRKMKSLESQLEKQQKDLSEDHS
SLLLHVKQFVSDLRSLSCQMAALQGNGSERTCCPVNWVEHERSCYWFSRSGKAWADADN
YCRLEDAHLVVVTSWEEQKFVQHHIGPVNTWMGLHDQNGPWKWVDGTDYETGFKNWR
PEQPDDWYGHGLGGGEDCAHFTDDGRWNDDVCQRPYRWVCETELDKASQEPPLL

His-Avi-ASGR1 ECD
SEQ ID NO: 35
HHHHHHGGSGLNDIFEAQKIEWHEGSQNSQLQEELRGLRETFSNFTASTEAQVKGLSTQGG
NVGRKMKSLESQLEKQQKDLSEDHSSLLLHVKQFVSDLRSLSCQMAALQGNGSERTCCPV
NWVEHERSCYWFSRSGKAWADADNYCRLEDAHLVVVTSWEEQKFVQHHIGPVNTWMG
LHDQNGPWKWVDGTDYETGFKNWRPEQPDDWYGHGLGGGEDCAHFTDDGRWNDDVC
QRPYRWVCETELDKASQEPPLL

图2A

p31 肽
SEQ ID NO: 36
YVRPLWVRME

GS接头
SEQ ID NO: 37
GSGGGGSGGGGSGGGGSG

可缀合 p31
SEQ ID NO: 38
GGTCYVRPLWVRME

GS接头-p31(例如，用于附接到抗体)
SEQ ID NO: 39
GSGGGGSGGGGSGGGGSGYVRPLWVRME

图2B

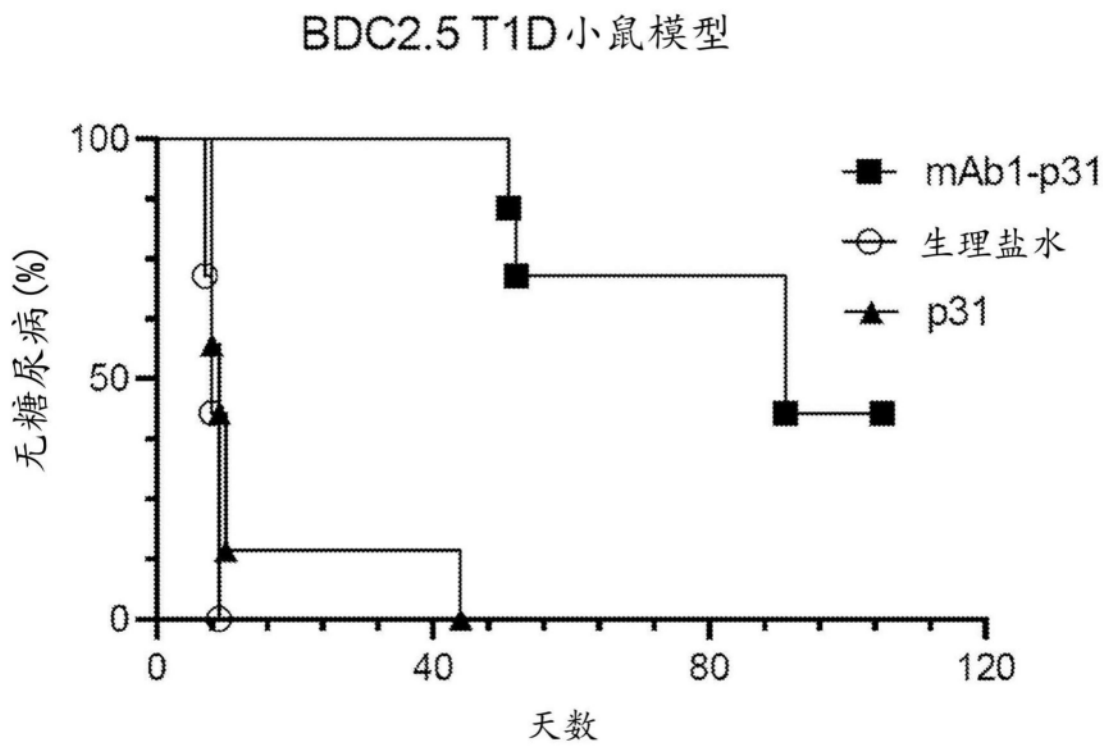

BDC2.5 T1D小鼠模型
100
50
0
无糖尿病(%)
0
40
80
120
天数
mAb1-p31
生理盐水
p31

图3

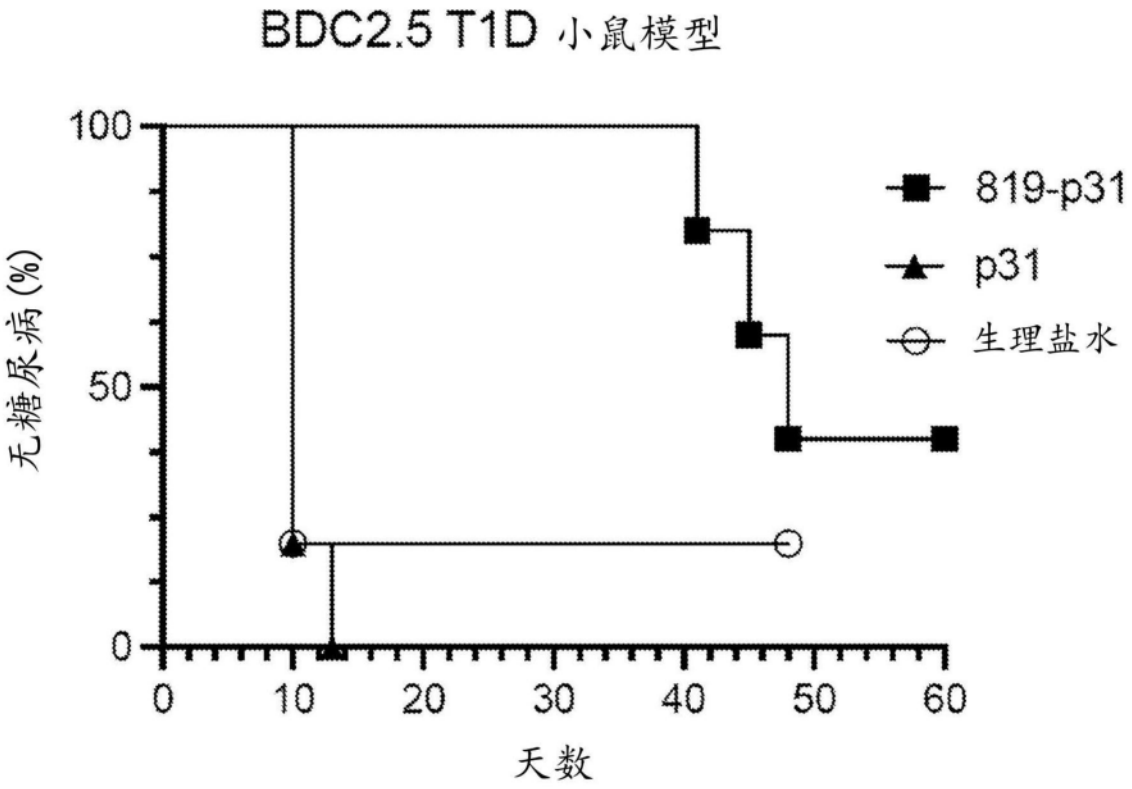

BDC2.5 T1D 小鼠模型
100
50
0
无糖尿病(%)
0
10
20
30
40
50
60
天数
819-p31
p31
生理盐水

图4

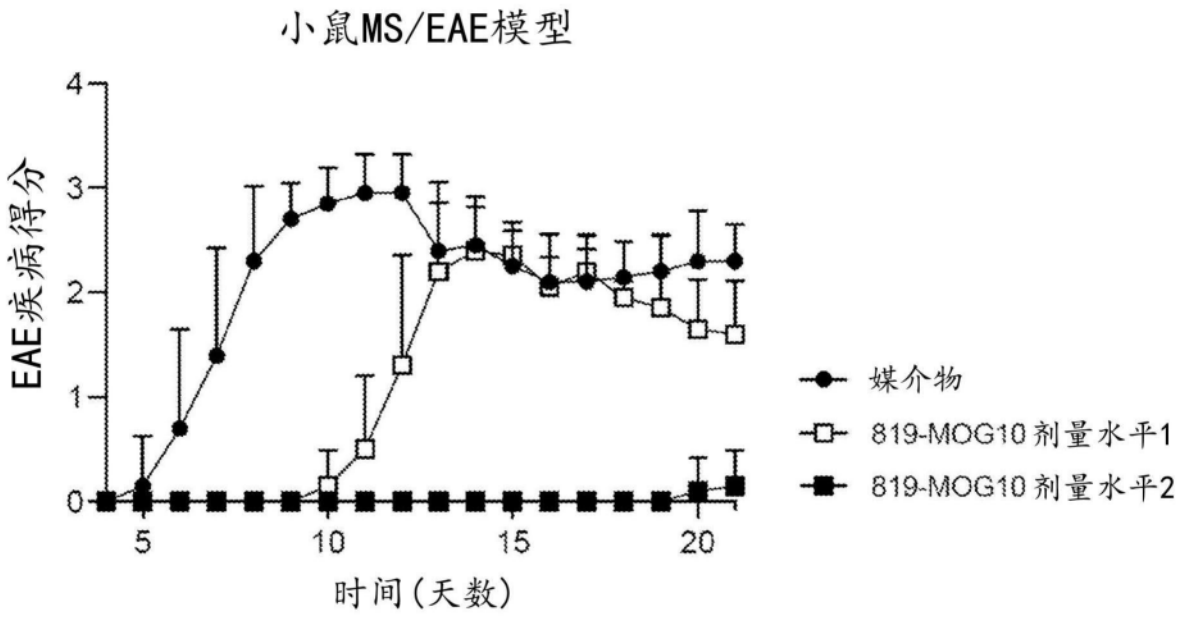

小鼠MS/EAE模型
EAE疾病得分
0
1
2
3
4
5
10
15
20
时间(天数)
媒介物
819-MOG10剂量水平1
819-MOG10剂量水平2

图5

mAb-60856重链框架 1 (H-FR1) 肽序列
SEQ ID NO: 289
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG

mAb-60856重链框架 2 (H-FR2) 肽序列
SEQ ID NO: 290
WVRQAPGKGLEWVS

mAb-60856重链框架 3 (H-FR3) 肽序列
SEQ ID NO: 291
RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC

mAb-60856重链框架 4 (H-FR4) 肽序列
SEQ ID NO: 292
WGRGTLVTVSS

mAb-60856 H-FR1 DNA序列
SEQ ID NO: 293
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGAC
TCTCCTGTGCAGCCTCTGGA

mAb-60856 H-FR2 DNA序列
SEQ ID NO: 294
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCA

mAb-60856 H-FR3 DNA序列
SEQ ID NO: 295
CGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC
TGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC

mAb-60856 H-FR4 DNA序列
SEQ ID NO: 296
TGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA

图6A

mAb-60856重链互补决定区1 (HCDR1) 肽序列
SEQ ID NO: 297
FTFSSYAMS

mAb-60856重链互补决定区 2 (HCDR2) 肽序列
SEQ ID NO: 298
AISGSGGSTYYADSVKG

mAb-60856重链互补决定区 3 (HCDR3) 肽序列
SEQ ID NO: 299
AKLGTTVSGGHYFDL

mAb-60856 HCDR1 DNA序列
SEQ ID NO: 300
TTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGC

mAb-60856 HCDR2 DNA序列
SEQ ID NO: 301
GCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGC

mAb-60856 HCDR3 DNA序列
SEQ ID NO: 302
GCCAAGTTAGGAACCACAGTAAGCGGTGGTCACTACTTCGACCTA

图6B

mAb-60856重链可变区 (VH) 肽序列
SEQ ID NO: 303
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLGTTVSGGHYFDLWGRGTLVT
VSS

mAb-60856 VH DNA序列
SEQ ID NO: 304
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGAC
TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAG
GCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACAT
ACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACAC
GCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCC
AAGTTAGGAACCACAGTAAGCGGTGGTCACTACTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCT
TGGTCACCGTCTCCTCA

图6C

mAb-60856 轻链框架 1 (L-FR1) 肽序列
SEQ ID NO: 305
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC

mAb-60856 轻链框架 2 (L-FR2) 肽序列
SEQ ID NO: 306
WYQQKPGQAPRLLIY

mAb-60856 轻链框架 3 (L-FR3) 肽序列
SEQ ID NO: 307
GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC

mAb-60856 轻链框架 4 (L-FR4) 肽序列
SEQ ID NO: 308
FGGGTKVEIK

mAb-60856 L-FR1 DNA序列
SEQ ID NO: 309
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC
CCTCTCCTGC

mAb-60856 L-FR2 DNA序列
SEQ ID NO: 310
TGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT

mAb-60856 L-FR3 DNA序列
SEQ ID NO: 311
GGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCA
GCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGT

mAb-60856 L-FR4 DNA序列
SEQ ID NO: 312
TTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

图6D

mAb-60856 轻链互补决定区 1 (LCDR1) 肽序列
SEQ ID NO: 313
RASQSVSSYLA

mAb-60856 轻链互补决定区 2 (LCDR2) 肽序列
SEQ ID NO: 314
DASKRAT

mAb-60856 轻链互补决定区 3 (LCDR3) 肽序列
SEQ ID NO: 315
QQDSNHPLT

mAb-60856 LCDR1 DNA序列
SEQ ID NO: 316
AGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCC

mAb-60856 LCDR2 DNA序列
SEQ ID NO: 317
GATGCATCCAAAAGGGCCACT

mAb-60856 LCDR3 DNA序列
SEQ ID NO: 318
CAGCAGGACAGTAACCACCCTCTCACT

图6E

mAb-60856轻链可变区(VL) 肽序列
SEQ ID NO: 319
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFS
GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQDSNHPLTFGGGTKVEIK

mAb-60856 VL DNA序列
SEQ ID NO: 320
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC
CCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAA
CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAAAAGGGCCACTGGCATCCC
AGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTA
GAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGACAGTAACCACCCTCTCACTTT
TGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

图6F

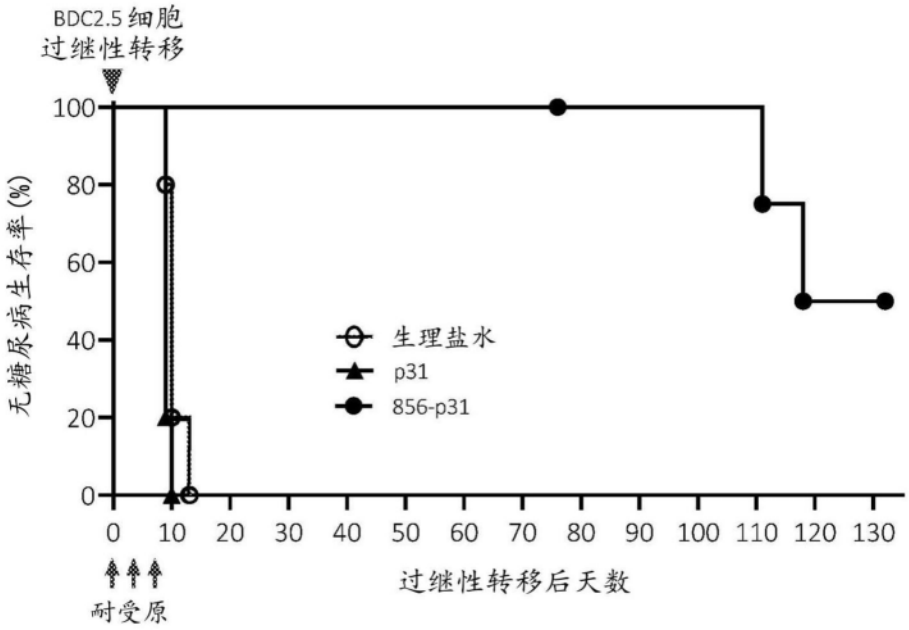

BDC2.5细胞
过继性转移
100
80
60
40
20
0
无糖尿病生存率(%)
生理盐水
p31
856-p31
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
130
过继性转移后天数
耐受原

图7

mAb-60881重链框架 1 (H-FR1) 肽序列
SEQ ID NO: 321
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSG

mAb-60881重链框架 2 (H-FR2) 肽序列
SEQ ID NO: 322
WIRQPPGKGLEWIG

mAb-60881重链框架 3 (H-FR3) 肽序列
SEQ ID NO: 323
RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC

mAb-60881重链框架 4 (H-FR4) 肽序列
SEQ ID NO: 324
WGQGTTVTVSS

mAb-60881 H-FR1 DNA序列
SEQ ID NO: 325
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCC
TCACCTGCGCTGTCTCTGGT

mAb-60881 H-FR2 DNA序列
SEQ ID NO: 326
TGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGG

mAb-60881 H-FR3 DNA序列
SEQ ID NO: 327
CGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGT
GACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGC

mAb-60881 H-FR4 DNA序列
SEQ ID NO: 328
TGGGGCCAGGGAACAACTGTCACCGTCTCCTCA

图8A

mAb-60881重链互补决定区1 (HCDR1) 肽序列
SEQ ID NO: 329
YSISSGYYWG

mAb-60881重链互补决定区2 (HCDR2) 肽序列
SEQ ID NO: 330
SIYHSGSTYYNPSLKS

mAb-60881重链互补决定区3 (HCDR3) 肽序列
SEQ ID NO: 331
AREAGYPERGYGMDV

mAb-60881 HCDR1 DNA序列
SEQ ID NO: 332
TACTCCATCAGCAGTGGTTACTACTGGGGC

mAb-60881 HCDR2 DNA序列
SEQ ID NO: 333
AGTATCTATCATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGT

mAb-60881 HCDR3 DNA序列
SEQ ID NO: 334
GCCAGAGAAGCCGGATACCCAGAAAGAGGATACGGAATGGACGTA

图8B

mAb-60881重链可变区 (VH) 肽序列
SEQ ID NO: 335
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYHSGSTYYNP
SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREAGYPERGYGMDVWGQGTTVTVSS

mAb-60881 VH DNA序列
SEQ ID NO: 336
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCC
TCACCTGCGCTGTCTCTGGTTACTCCATCAGCAGTGGTTACTACTGGGGCTGGATCCGG
CAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATCATAGTGGGAGCACCT
ACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCA
GTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCA
GAGAAGCCGGATACCCAGAAAGAGGATACGGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAA
CTGTCACCGTCTCCTCA

图8C

mAb-60881 轻链框架 1 (H-FR1) 肽序列
SEQ ID NO: 337
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC

mAb-60881 轻链框架 2 (H-FR2) 肽序列
SEQ ID NO: 338
WYQQKPGQAPRLLIY

mAb-60881 轻链框架 3 (H-FR3) 肽序列
SEQ ID NO: 339
GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC

mAb-60881 轻链框架 4 (H-FR4) 肽序列
SEQ ID NO: 340
FGGGTKVEIK

mAb-60881 L-FR1 DNA序列
SEQ ID NO: 341
GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCA
CCCTCTCCTGC

mAb-60881 L-FR2 DNA序列
SEQ ID NO: 342
TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT

mAb-60881 L-FR3 DNA序列
SEQ ID NO: 343
GGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCA
GCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGT

mAb-60881 L-FR4 DNA序列
SEQ ID NO: 344
TTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

图8D

mAb-60881 轻链互补决定区 1 (LCDR1) 肽序列
SEQ ID NO: 345
RASQSVSSNLA

mAb-60881 轻链互补决定区 2 (LCDR2) 肽序列
SEQ ID NO: 346
GASTRAT

mAb-60881 轻链互补决定区 3 (LCDR3) 肽序列
SEQ ID NO: 347
QQYFHHPFT

mAb-60881 LCDR1 DNA序列
SEQ ID NO: 348
AGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCC

mAb-60881 LCDR2 DNA序列
SEQ ID NO: 349
GGTGCATCCACCAGGGCCACT

mAb-60881 LCDR3 DNA序列
SEQ ID NO: 350
CAGCAGTACTTCCACCACCCTTTCACT

图8E

mAb-60881 轻链可变区 (VL) 肽序列
SEQ ID NO: 351
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARF
SGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYFHHPFTFGGGTKVEIK

mAb-60881 VL DNA序列
SEQ ID NO: 352
GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCA
CCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAA
ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCC
CAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCT
GCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTACTTCCACCACCCTTTCACTTT
TGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

图8F

mAb-60869重链框架 1 (H-FR1) 肽序列
SEQ ID NO: 353
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG

mAb-60869重链框架 2 (H-FR2) 肽序列
SEQ ID NO: 354
WVRQAPGKGLEWVS

mAb-60869重链框架 3 (H-FR3) 肽序列
SEQ ID NO: 355
RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC

mAb-60869重链框架 4 (H-FR4) 肽序列
SEQ ID NO: 356
WGRGTLVTVSS

mAb-60869 H-FR1 DNA序列
SEQ ID NO: 357
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGAC
TCTCCTGTGCAGCCTCTGGA

mAb-60869 H-FR2 DNA序列
SEQ ID NO: 358
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCA

mAb-60869 H-FR3 DNA序列
SEQ ID NO: 359
CGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC
TGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC

mAb-60869 H-FR4 DNA序列
SEQ ID NO: 360
TGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA

图9A

mAb-60869 重链互补决定区 1 (HCDR1) 肽序列
SEQ ID NO: 361
FTFSNYAMS

mAb-60869重链互补决定区 2 (HCDR2) 肽序列
SEQ ID NO: 362
AISGSGGSTYHADSVKG

mAb-60869 重链互补决定区 3 (HCDR3) 肽序列
SEQ ID NO: 363
ARDAPYRGGHYFDL

mAb-60869 HCDR1 DNA序列
SEQ ID NO: 364
TTCACCTTTAGCAATTATGCCATGAGC

mAb-60869 HCDR2 DNA序列
SEQ ID NO: 365
GCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACCACGCAGACTCCGTGAAGGGC

mAb-60869 HCDR3 DNA序列
SEQ ID NO: 366
GCCAGAGATGCTCCTTACAGAGGTGGTCACTACTTCGACCTA

图9B

mAb-60869重链可变区 (VH) 肽序列
SEQ ID NO: 367
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYH
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDAPYRGGHYFDLWGRGTLVTV
SS

mAb-60869 VH DNA序列
SEQ ID NO: 368
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGAC
TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAATTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAG
GCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACAT
ACCACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACAC
GCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCC
AGAGATGCTCCTTACAGAGGTGGTCACTACTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCTTGG
TCACCGTCTCCTCA

图9C

mAb-60869 轻链框架 1 (H-FR1) 肽序列
SEQ ID NO: 369
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC

mAb-60869 轻链框架 2 (H-FR2) 肽序列
SEQ ID NO: 370
WYQQKPGQAPRLLIY

mAb-60869 轻链框架 3 (H-FR3) 肽序列
SEQ ID NO: 371
GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC

mAb-60869 轻链框架 4 (H-FR4) 肽序列
SEQ ID NO: 372
FGGGTKVEIK

mAb-60869 L-FR1 DNA序列
SEQ ID NO: 373
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC
CCTCTCCTGC

mAb-60869 L-FR2 DNA序列
SEQ ID NO: 374
TGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT

mAb-60869 L-FR3 DNA序列
SEQ ID NO: 375
GGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCA
GCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGT

mAb-60869 L-FR4 DNA序列
SEQ ID NO: 376
TTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

图9D

mAb-60869 轻链互补决定区 1 (LCDR1) 肽序列
SEQ ID NO: 377
RASQSVSSYLA

mAb-60869 轻链互补决定区 2 (LCDR2) 肽序列
SEQ ID NO: 378
DASNRAT

mAb-60869 轻链互补决定区 3 (LCDR3) 肽序列
SEQ ID NO: 379
QQLASWPPT

mAb-60869 LCDR1 DNA序列
SEQ ID NO: 380
AGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCC

mAb-60869 LCDR2 DNA序列
SEQ ID NO: 381
GATGCATCCAACAGGGCCACT

mAb-60869 LCDR3 DNA序列
SEQ ID NO: 382
CAGCAGCTCGCCTCCTGGCCTCCTACT

图9E

mAb-60869 轻链可变区 (VL) 肽序列
SEQ ID NO: 383
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFS
GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQLASWPPTFGGGTKVEIK

mAb-60869 VL DNA序列
SEQ ID NO: 384
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC
CCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAA
CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCC
AGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTA
GAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCTCGCCTCCTGGCCTCCTACTTTT
GGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

图9F

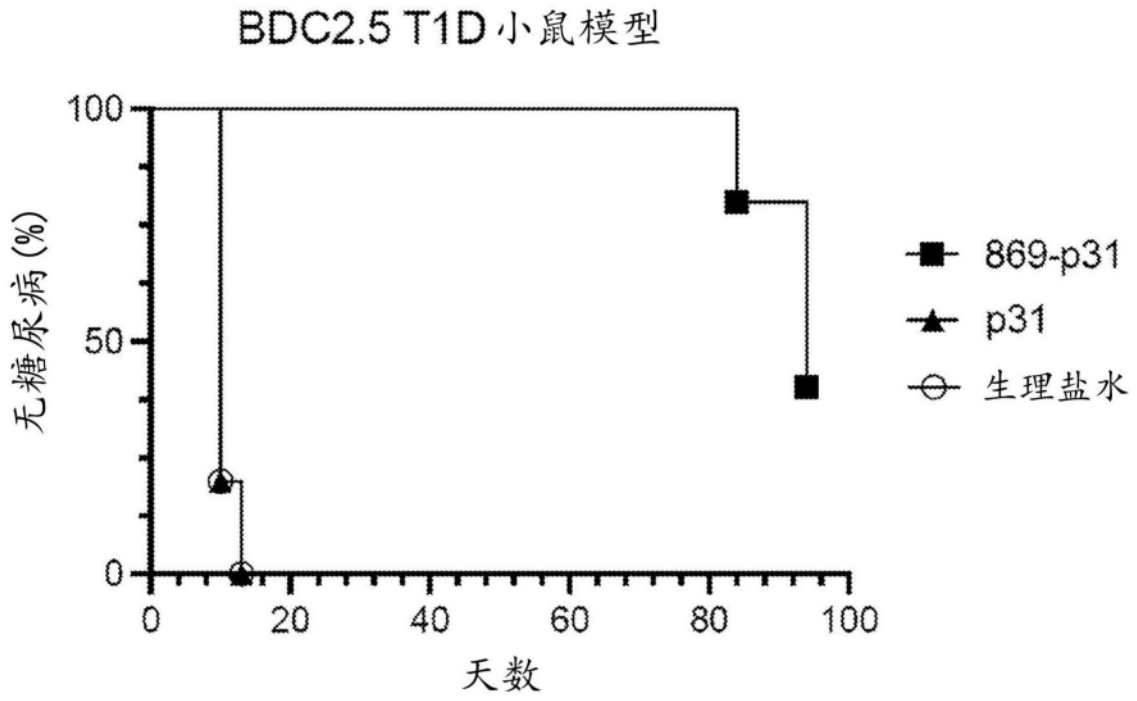


图10

mAb-83198重链框架1 (H-FR1)肽序列
SEQ ID NO: 385
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG

mAb-83198重链框架2 (H-FR2)肽序列
SEQ ID NO: 386
WVRQAPGQGLEWMG

mAb-83198重链框架3 (H-FR3)肽序列
SEQ ID NO: 387
RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC

mAb-83198重链框架4 (H-FR4)肽序列
SEQ ID NO: 388
WGQGTMVTVSS

mAb-83198 H-FR1 DNA序列
SEQ ID NO: 389
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGG
TCTCCTGCAAGGCTTCTGGA

mAb-83198 H-FR2 DNA序列
SEQ ID NO: 390
TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGA

mAb-83198 H-FR3 DNA序列
SEQ ID NO: 391
AGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCC
TGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC

mAb-83198 H-FR4 DNA序列
SEQ ID NO: 392
TGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA

图11A

mAb-83198重链互补决定区 1 (HCDR1) 肽序列
SEQ ID NO: 393
GTFSSYQIS

mAb-83198 重链互补决定区 2 (HCDR2) 肽序列
SEQ ID NO: 394
GIIPIFGAAYYAQKFQG

mAb-83198 重链互补决定区 3 (HCDR3) 肽序列
SEQ ID NO: 395
AREARVAGTRPRGFDI

mAb-83198 HCDR1 DNA序列
SEQ ID NO: 396
GGCACCTTCAGCTCCTATCAAATCAGC

mAb-83198 HCDR2 DNA序列
SEQ ID NO: 397
GGGATCATCCCTATCTTCGGTGCCGCATACTACGCACAGAAGTTCCAGGGC

mAb-83198 HCDR3 DNA序列
SEQ ID NO: 398
GCCAGAGAGGCTAGAGTAGCAGGAACACGACCACGTGGATTCGACATA

图11B

mAb-83198重链可变区 (VH) 肽序列
SEQ ID NO: 399
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYQISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGAAYY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREARVAGTRPRGFDIWGQGTMVT
VSS

mAb-83198 VH DNA序列
SEQ ID NO: 400
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGG
TCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCTCCTATCAAATCAGCTGGGTGCGACAG
GCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTATCTTCGGTGCCGCAT
ACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCAC
AGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCC
AGAGAGGCTAGAGTAGCAGGAACACGACCACGTGGATTCGACATATGGGGTCAGGGT
ACAATGGTCACCGTCTCCTCA

图11C

mAb-83198轻链框架1 (L-FR1)肽序列
SEQ ID NO: 401
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC

mAb-83198 轻链框架 2 (L-FR2) 肽序列
SEQ ID NO: 402
WYQQKPGQAPRLLIY

mAb-83198 轻链框架 3 (L-FR3) 肽序列
SEQ ID NO: 403
GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC

mAb-83198 轻链框架 4 (L-FR4) 肽序列
SEQ ID NO: 404
FGGGTKVEIK

mAb-83198 L-FR1 DNA序列
SEQ ID NO: 405
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC
CCTCTCCTGC

mAb-83198 L-FR2 DNA序列
SEQ ID NO: 406
TGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT

mAb-83198 L-FR3 DNA序列
SEQ ID NO: 407
GGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCA
GCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGT

mAb-83198 L-FR4 DNA序列
SEQ ID NO: 408
TTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

图11D

mAb-83198 轻链互补决定区 1 (LCDR1) 肽序列
SEQ ID NO: 409
RASQSVSSYLA

mAb-83198 轻链互补决定区 2 (LCDR2) 肽序列
SEQ ID NO: 410
DASNRAT

mAb-83198 轻链互补决定区 3 (LCDR3) 肽序列
SEQ ID NO: 411
QQLNNFPPT

mAb-83198 LCDR1 DNA序列
SEQ ID NO: 412
AGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCC

mAb-83198 LCDR2 DNA序列
SEQ ID NO: 413
GATGCATCCAACAGGGCCACT

mAb-83198 LCDR3 DNA序列
SEQ ID NO: 414
CAGCAGCTCAACAATTTCCCTCCTACT

图11E

mAb-83198 轻链可变区 (VL) 肽序列
SEQ ID NO: 415
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFS
GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQLNNFPPTFGGGTKVEIK

mAb-83198 VL DNA序列
SEQ ID NO: 416
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC
CCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAA
CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCC
AGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTA
GAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCTCAACAATTTCCCTCCTACTTTT
GGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

图11F

mAb-83226 重链框架 1 (H-FR1) 肽序列
SEQ ID NO: 417
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG

mAb-83226 重链框架 2 (H-FR2) 肽序列
SEQ ID NO: 418
WVRQAPGQGLEWMG

mAb-83226 重链框架 3 (H-FR3) 肽序列
SEQ ID NO: 419
RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC

mAb-83226 重链框架 4 (H-FR4) 肽序列
SEQ ID NO: 420
WGQGTMVTVSS

mAb-83226 H-FR1 DNA序列
SEQ ID NO: 421
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGG
TCTCCTGCAAGGCTTCTGGA

mAb-83226 H-FR2 DNA序列
SEQ ID NO: 422
TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGA

mAb-83226 H-FR3 DNA序列
SEQ ID NO: 423
AGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCC
TGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC

mAb-83226 H-FR4 DNA序列
SEQ ID NO: 424
TGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA

图12A

mAb-83226重链互补决定区 1 (HCDR1) 肽序列
SEQ ID NO: 425
GTFSNYAIS

mAb-83226重链互补决定区 2 (HCDR2) 肽序列
SEQ ID NO: 426
GIIPIFGTAYYAQKFQG

mAb-83226重链互补决定区 3 (HCDR3) 肽序列
SEQ ID NO: 427
AREARVAGTRPRGFDI

mAb-83226 HCDR1 DNA序列
SEQ ID NO: 428
GGCACCTTCAGCAACTATGCTATCAGC

mAb-83226 HCDR2 DNA序列
SEQ ID NO: 429
GGGATCATCCCTATCTTCGGTACAGCATACTACGCACAGAAGTTCCAGGGC

mAb-83226 HCDR3 DNA序列
SEQ ID NO: 430
GCCAGAGAGGCTAGAGTAGCAGGAACACGACCACGTGGATTCGACATA

图12B

mAb-83226重链可变区 (VH) 肽序列
SEQ ID NO: 431
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTAYY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREARVAGTRPRGFDIWGQGTMVT
VSS

mAb-83226 VH DNA序列
SEQ ID NO: 432
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGG
TCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAACTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAG
GCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTATCTTCGGTACAGCAT
ACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCAC
AGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCC
AGAGAGGCTAGAGTAGCAGGAACACGACCACGTGGATTCGACATATGGGGTCAGGGT
ACAATGGTCACCGTCTCCTCA

图12C

mAb-83226 轻链框架 1 (L-FR1) 肽序列
SEQ ID NO: 433
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC

mAb-83226 轻链框架 2 (L-FR2) 肽序列
SEQ ID NO: 434
WYQQKPGQAPRLLIY

mAb-83226 轻链框架 3 (L-FR3) 肽序列
SEQ ID NO: 435
GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC

mAb-83226 轻链框架 4 (L-FR4) 肽序列
SEQ ID NO: 436
FGGGTKVEIK

mAb-83226 L-FR1 DNA序列
SEQ ID NO: 437
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC
CCTCTCCTGC

mAb-83226 L-FR2 DNA序列
SEQ ID NO: 438
TGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT

mAb-83226 L-FR3 DNA序列
SEQ ID NO: 439
GGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCA
GCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGT

mAb-83226 L-FR4 DNA序列
SEQ ID NO: 440
TTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

图12D

mAb-83226 轻链互补决定区 1 (LCDR1) 肽序列
SEQ ID NO: 441
RASQSVSSYLA

mAb-83226 轻链互补决定区 2 (LCDR2) 肽序列
SEQ ID NO: 442
DASNRAT

mAb-83226 轻链互补决定区 3 (LCDR3) 肽序列
SEQ ID NO: 443
QQLNNFPPT

mAb-83226 LCDR1 DNA序列
SEQ ID NO: 444
AGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCC

mAb-83226 LCDR2 DNA序列
SEQ ID NO: 445
GATGCATCCAACAGGGCCACT

mAb-83226 LCDR3 DNA序列
SEQ ID NO: 446
CAGCAGCTCAACAATTTCCCTCCTACT

图12E

mAb-83226 轻链可变区 (VL) 肽序列
SEQ ID NO: 447
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFS
GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQLNNFPPTFGGGTKVEIK

mAb-83226 VL DNA序列
SEQ ID NO: 448
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC
CCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAA
CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCC
AGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTA
GAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCTCAACAATTTCCCTCCTACTTTT
GGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

图12F

mAb-83237重链框架1 (H-FR1) 肽序列
SEQ ID NO: 449
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG

mAb-83237重链框架2 (H-FR2) 肽序列
SEQ ID NO: 450
WVRQAPGKGLEWVS

mAb-83237重链框架3 (H-FR3) 肽序列
SEQ ID NO: 451
RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC

mAb-83237重链框架4 (H-FR4) 肽序列
SEQ ID NO: 452
WGRGTLVTVSS

mAb-83237 H-FR1 DNA序列
SEQ ID NO: 453
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGAC
TCTCCTGTGCAGCCTCTGGA

mAb-83237 H-FR2 DNA序列
SEQ ID NO: 454
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCA

mAb-83237 H-FR3 DNA序列
SEQ ID NO: 455
CGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC
TGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC

mAb-83237 H-FR4 DNA序列
SEQ ID NO: 456
TGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA

图13A

mAb-83237重链互补决定区 1 (HCDR1) 肽序列
SEQ ID NO: 457
FTFNNYPMS

mAb-83237重链互补决定区 2 (HCDR2) 肽序列
SEQ ID NO: 458
AISGSGSATFYADSVKG

mAb-83237 重链互补决定区 3 (HCDR3) 肽序列
SEQ ID NO: 459
AKLGTTVSGGHYFDL

mAb-83237 HCDR1 DNA序列
SEQ ID NO: 460
TTCACCTTTAACAACTATCCAATGAGC

mAb-83237 HCDR2 DNA序列
SEQ ID NO: 461
GCTATTAGTGGTAGTGGTAGCGCAACATTCTACGCAGACTCCGTGAAGGGC

mAb-83237 HCDR3 DNA序列
SEQ ID NO: 462
GCCAAGTTGGGAACCACAGTAAGCGGTGGTCACTACTTCGACCTA

图13B

mAb-83237重链可变区 (VH) 肽序列
SEQ ID NO: 463
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNNYPMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGSATFY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLGTTVSGGHYFDLWGRGTLVT
VSS

mAb-83237 VH DNA序列
SEQ ID NO: 464
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGAC
TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAACAACTATCCAATGAGCTGGGTCCGCCAG
GCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTAGCGCAACAT
TCTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACAC
GCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCC
AAGTTGGGAACCACAGTAAGCGGTGGTCACTACTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCT
TGGTCACCGTCTCCTCA

图13C

mAb-83237 轻链框架 1 (L-FR1) 肽序列
SEQ ID NO: 465
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC

mAb-83237 轻链框架 2 (L-FR2) 肽序列
SEQ ID NO: 466
WYQQKPGQAPRLLIY

mAb-83237 轻链框架 3 (L-FR3) 肽序列
SEQ ID NO: 467
GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC

mAb-83237 轻链框架 4 (L-FR4) 肽序列
SEQ ID NO: 468
FGGGTKVEIK

mAb-83237 L-FR1 DNA序列
SEQ ID NO: 469
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC
CCTCTCCTGC

mAb-83237 L-FR2 DNA序列
SEQ ID NO: 470
TGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT

mAb-83237 L-FR3 DNA序列
SEQ ID NO: 471
GGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCA
GCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGT

mAb-83237 L-FR4 DNA序列
SEQ ID NO: 472
TTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

图13D

mAb-83237 轻链互补决定区 1 (LCDR1) 肽序列
SEQ ID NO: 473
RASQSVSSYLA

mAb-83237 轻链互补决定区 2 (LCDR2) 肽序列
SEQ ID NO: 474
DASKRAT

mAb-83237 轻链互补决定区 3 (LCDR3) 肽序列
SEQ ID NO: 475
QQDSNHPLT

mAb-83237 LCDR1 DNA序列
SEQ ID NO: 476
AGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCC

mAb-83237 LCDR2 DNA序列
SEQ ID NO: 477
GATGCATCCAAAAGGGCCACT

mAb-83237 LCDR3 DNA序列
SEQ ID NO: 478
CAGCAGGACAGTAACCACCCTCTCACT

图13E

mAb-83237 轻链可变区 (VL) 肽序列
SEQ ID NO: 479
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFS
GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQDSNHPLTFGGGTKVEIK

mAb-83237 VL DNA序列
SEQ ID NO: 480
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC
CCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAA
CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAAAAGGGCCACTGGCATCCC
AGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTA
GAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGACAGTAACCACCCTCTCACTTT
TGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

图13F

mAb-83245重链框架1 (H-FR1)肽序列
SEQ ID NO: 481
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG

mAb-83245重链框架2 (H-FR2)肽序列
SEQ ID NO: 482
WVRQAPGKGLEWVS

mAb-83245重链框架3 (H-FR3)肽序列
SEQ ID NO: 483
RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC

mAb-83245重链框架4 (H-FR4)肽序列
SEQ ID NO: 484
WGRGTLVTVSS

mAb-83245 H-FR1 DNA序列
SEQ ID NO: 485
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGAC
TCTCCTGTGCAGCCTCTGGA

mAb-83245 H-FR2 DNA序列
SEQ ID NO: 486
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCA

mAb-83245 H-FR3 DNA序列
SEQ ID NO: 487
CGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC
TGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC

mAb-83245 H-FR4 DNA序列
SEQ ID NO: 488
TGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA

图14A

mAb-83245重链互补决定区 1 (HCDR1) 肽序列
SEQ ID NO: 489
FTFSTSPMS

mAb-83245重链互补决定区 2 (HCDR2) 肽序列
SEQ ID NO: 490
AISGAGASTFYADSVKG

mAb-83245重链互补决定区 3 (HCDR3) 肽序列
SEQ ID NO: 491
AKLGTTVSGGHYFDL

mAb-83245 HCDR1 DNA序列
SEQ ID NO: 492
TTCACCTTTAGCACAAGCCCAATGAGC

mAb-83245 HCDR2 DNA序列
SEQ ID NO: 493
GCTATTAGTGGTGCAGGTGCAAGCACATTCTACGCAGACTCCGTGAAGGGC

mAb-83245 HCDR3 DNA序列
SEQ ID NO: 494
GCCAAGTTAGGAACCACAGTAAGCGGTGGTCACTACTTCGACCTA

图14B

mAb-83245重链可变区 (VH) 肽序列
SEQ ID NO: 495
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTSPMSWVRQAPGKGLEWVSAISGAGASTFYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLGTTVSGGHYFDLWGRGTLVTV
SS

mAb-83245 VH DNA序列
SEQ ID NO: 496
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGAC
TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCACAAGCCCAATGAGCTGGGTCCGCCAG
GCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTGCAGGTGCAAGCACAT
TCTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACAC
GCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCC
AAGTTAGGAACCACAGTAAGCGGTGGTCACTACTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCT
TGGTCACCGTCTCCTCA

图14C

mAb-83245 轻链框架 1 (L-FR1) 肽序列
SEQ ID NO: 497
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC

mAb-83245 轻链框架 2 (L-FR2) 肽序列
SEQ ID NO: 498
WYQQKPGQAPRLLIY

mAb-83245 轻链框架 3 (L-FR3) 肽序列
SEQ ID NO: 499
GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC

mAb-83245 轻链框架 4 (L-FR4) 肽序列
SEQ ID NO: 500
FGGGTKVEIK

mAb-83245 L-FR1 DNA序列
SEQ ID NO: 501
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC
CCTCTCCTGC

mAb-83245 L-FR2 DNA序列
SEQ ID NO: 502
TGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT

mAb-83245L-FR3 DNA序列
SEQ ID NO: 503
GGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCA
GCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGT

mAb-83245 L-FR4 DNA序列
SEQ ID NO: 504
TTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

图14D

mAb-83245 轻链互补决定区 1 (LCDR1) 肽序列
SEQ ID NO: 505
RASQSVSSYLA

mAb-83245 轻链互补决定区 2 (LCDR2) 肽序列
SEQ ID NO: 506
DASKRAT

mAb-83245 轻链互补决定区 3 (LCDR3) 肽序列
SEQ ID NO: 507
QQDSNHPLT

mAb-83245 LCDR1 DNA序列
SEQ ID NO: 508
AGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCC

mAb-83245LCDR2 DNA序列
SEQ ID NO: 509
GATGCATCCAAAAGGGCCACT

mAb-83245 LCDR3 DNA序列
SEQ ID NO: 510
CAGCAGGACAGTAACCACCCTCTCACT

图14E

mAb-83245 轻链可变区 (VL) 肽序列
SEQ ID NO: 511
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFS
GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQDSNHPLTFGGGTKVEIK

mAb-83245 VL DNA序列
SEQ ID NO: 512
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC
CCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAA
CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAAAAGGGCCACTGGCATCCC
AGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTA
GAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGACAGTAACCACCCTCTCACTTT
TGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

图14F

mAb-83257重链框架1 (H-FR1)肽序列
SEQ ID NO: 513
EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG

mAb-83257重链框架2 (H-FR2)肽序列
SEQ ID NO: 514
WVRQAPGKGLEWVS

mAb-83257重链框架3 (H-FR3)肽序列
SEQ ID NO: 515
RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC

mAb-83257重链框架4 (H-FR4)肽序列
SEQ ID NO: 516
WGRGTLVTVSS

mAb-83257 H-FR1 DNA序列
SEQ ID NO: 517
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGAC
TCTCCTGTGCAGCCTCTGGA

mAb-83257 H-FR2 DNA序列
SEQ ID NO: 518
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCA

mAb-83257 H-FR3 DNA序列
SEQ ID NO: 519
CGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC
TGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC

mAb-83257 H-FR4 DNA序列
SEQ ID NO: 520
TGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA

图15A

mAb-83257重链互补决定区 1(HCDR1)肽序列
SEQ ID NO: 521
FTFSSYPMV

mAb-83257重链互补决定区 2(HCDR2)肽序列
SEQ ID NO: 522
SISISASYIDYADSVKG

mAb-83257重链互补决定区 3(HCDR3)肽序列
SEQ ID NO: 523
AKLGTTVSGGHYFDL

mAb-83257 HCDR1 DNA序列
SEQ ID NO: 524
TTCACCTTCAGTAGCTATCCCATGGTC

mAb-83257 HCDR2 DNA序列
SEQ ID NO: 525
TCCATTAGTATCAGTGCAAGTTACATAGACTACGCAGACTCAGTGAAGGGC

mAb-83257 HCDR3 DNA序列
SEQ ID NO: 526
GCCAAGTTAGGAACCACAGTAAGCGGTGGTCACTACTTCGACCTA

图15B

mAb-83257重链可变区 (VH)肽序列
SEQ ID NO: 527
EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMVWVRQAPGKGLEWVSSISISASYIDYA
DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLGTTVSGGHYFDLWGRGTLVTV
SS

mAb-83257VH DNA序列
SEQ ID NO: 528
GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGAC
TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATCCCATGGTCTGGGTCCGCCAG
GCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTATCAGTGCAAGTTACATAG
ACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTC
ACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCC
AAGTTAGGAACCACAGTAAGCGGTGGTCACTACTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCT
TGGTCACCGTCTCCTCA

图15C

mAb-83257 轻链框架 1 (L-FR1) 肽序列
SEQ ID NO: 529
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC

mAb-83257 轻链框架 2 (L-FR2) 肽序列
SEQ ID NO: 530
WYQQKPGQAPRLLIY

mAb-83257 轻链框架 3 (L-FR3) 肽序列
SEQ ID NO: 531
GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC

mAb-83257 轻链框架 4 (L-FR4) 肽序列
SEQ ID NO: 532
FGGGTKVEIK

mAb-83257 L-FR1 DNA序列
SEQ ID NO: 533
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC
CCTCTCCTGC

mAb-83257 L-FR2 DNA序列
SEQ ID NO: 534
TGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT

mAb-83257 L-FR3 DNA序列
SEQ ID NO: 535
GGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCA
GCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGT

mAb-83257 L-FR4 DNA序列
SEQ ID NO: 536
TTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

图15D

mAb-83257 轻链互补决定区 1 (LCDR1) 肽序列
SEQ ID NO: 537
RASQSVSSYLA

mAb-83257 轻链互补决定区 2 (LCDR2) 肽序列
SEQ ID NO: 538
DASKRAT

mAb-83257 轻链互补决定区 3 (LCDR3) 肽序列
SEQ ID NO: 539
QQDSNHPLT

mAb-83257 LCDR1 DNA序列
SEQ ID NO: 540
AGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCC

mAb-83257 LCDR2 DNA序列
SEQ ID NO: 541
GATGCATCCAAAAGGGCCACT

mAb-83257 LCDR3 DNA序列
SEQ ID NO: 542
CAGCAGGACAGTAACCACCCTCTCACT

图15E

mAb-83257 轻链可变区 (VL) 肽序列
SEQ ID NO: 543
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFS
GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQDSNHPLTFGGGTKVEIK

mAb-83257 VL DNA序列
SEQ ID NO: 544
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC
CCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAA
CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAAAAGGGCCACTGGCATCCC
AGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTA
GAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGACAGTAACCACCCTCTCACTTT
TGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

图15F

mAb-83256重链框架 1 (H-FR1) 肽序列
SEQ ID NO: 545
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG

mAb-83256重链框架 2 (H-FR2) 肽序列
SEQ ID NO: 546
WVRQAPGKGLEWVS

mAb-83256重链框架 3 (H-FR3) 肽序列
SEQ ID NO: 547
RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC

mAb-83256重链框架 4 (H-FR4) 肽序列
SEQ ID NO: 548
WGRGTLVTVSS

mAb-83256 H-FR1 DNA序列
SEQ ID NO: 549
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGAC
TCTCCTGTGCAGCCTCTGGA

mAb-83256 H-FR2 DNA序列
SEQ ID NO: 550
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCA

mAb-83256 H-FR3 DNA序列
SEQ ID NO: 551
CGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC
TGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGC

mAb-83256 H-FR4 DNA序列
SEQ ID NO: 552
TGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA

图16A

mAb-83256重链互补决定区 1 (HCDR1) 肽序列
SEQ ID NO: 553
FTFSSSAMV

mAb-83256重链互补决定区 2 (HCDR2) 肽序列
SEQ ID NO: 554
DISASGGYTSYADSVKG

mAb-83256重链互补决定区 3 (HCDR3) 肽序列
SEQ ID NO: 555
AKLGTTVSGGHYFDL

mAb-83256 HCDR1 DNA序列
SEQ ID NO: 556
TTCACCTTTAGCAGCTCCGCCATGGTC

mAb-83256 HCDR2 DNA序列
SEQ ID NO: 557
GACATTAGTGCAAGTGGTGGTTACACATCCTACGCAGACTCCGTGAAGGGC

mAb-83256 HCDR3 DNA序列
SEQ ID NO: 558
GCCAAGTTAGGAACCACAGTAAGCGGTGGTCACTACTTCGACCTA

图16B

mAb-83256重链可变区 (VH) 肽序列
SEQ ID NO: 559
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSSAMVWVRQAPGKGLEWVSDISASGGYTSY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLGTTVSGGHYFDLWGRGTLVT
VSS

mAb-83256 VH DNA序列
SEQ ID NO: 560
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGAC
TCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTCCGCCATGGTCTGGGTCCGCCAG
GCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGACATTAGTGCAAGTGGTGGTTACACAT
CCTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACAC
GCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCC
AAGTTAGGAACCACAGTAAGCGGTGGTCACTACTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCT
TGGTCACCGTCTCCTCA

图16C

mAb-83256 轻链框架 1 (L-FR1) 肽序列
SEQ ID NO: 561
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC

mAb-83256 轻链框架 2 (L-FR2) 肽序列
SEQ ID NO: 562
WYQQKPGQAPRLLIY

mAb-83256 轻链框架 3 (L-FR3) 肽序列
SEQ ID NO: 563
GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC

mAb-83256 轻链框架 4 (L-FR4) 肽序列
SEQ ID NO: 564
FGGGTKVEIK

mAb-83256 L-FR1 DNA序列
SEQ ID NO: 565
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCGAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCT
TTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGC

mAb-83256 L-FR2 DNA序列
SEQ ID NO: 566
TGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTAT

mAb-83256 L-FR3 DNA序列
SEQ ID NO: 567
GGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCA
GCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGT

mAb-83256 L-FR4 DNA序列
SEQ ID NO: 568
TTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

图16D

mAb-83256 轻链互补决定区 1 (LCDR1) 肽序列
SEQ ID NO: 569
RASQSVSSYLA

mAb-83256 轻链互补决定区 2 (LCDR2) 肽序列
SEQ ID NO: 570
DASKRAT

mAb-83256 轻链互补决定区 3 (LCDR3) 肽序列
SEQ ID NO: 571
QQDSNHPLT

mAb-83256 LCDR1 DNA序列
SEQ ID NO: 572
AGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCC

mAb-83256 LCDR2 DNA序列
SEQ ID NO: 573
GATGCATCCAAAAGGGCCACT

mAb-83256 LCDR3 DNA序列
SEQ ID NO: 574
CAGCAGGACAGTAACCACCCTCTCACT

图16E

mAb-83256 轻链可变区 (VL) 肽序列
SEQ ID NO: 575
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFS
GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQDSNHPLTFGGGTKVEIK

mAb-83256 VL DNA序列
SEQ ID NO: 576
GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC
CCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAA
CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAAAAGGGCCACTGGCATCCC
AGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTA
GAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGACAGTAACCACCCTCTCACTTT
TGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

图16F