



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 106999535 B

(45) 授权公告日 2021. 12. 21

(21) 申请号 201580064157.3	(73) 专利权人 拉金德拉·萨哈伊·巴特纳格尔
(22) 申请日 2015.09.25	地址 美国加利福尼亚州
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 106999535 A	(72) 发明人 拉金德拉·萨哈伊·巴特纳格尔
(43) 申请公布日 2017.08.01	(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
(30) 优先权数据 62/055,982 2014.09.26 US	代理人 安佩东 黄革生
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2017.05.25	(51) Int.Cl. A61K 38/00 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/US2015/052467 2015.09.25	审查员 谢庆宁
(87) PCT国际申请的公布数据 W02016/049580 EN 2016.03.31	

权利要求书1页 说明书81页 附图19页

(54) 发明名称
用于治疗疾病和病症的NF κ B活性的抑制剂

(57) 摘要
公开了用于治疗各种疾病和病症、包括炎症、疼痛、口腔粘膜炎、口腔病变和癌症的肽及其使用方法。所述的肽调节转录因子NF κ B的活性。

1. 选自序列YMAPEV、IIAPEG和TWAPES的一种或多种肽在制备用于治疗瘢痕形成、纤维化或炎症的药物中的用途。
2. 权利要求1的用途,其中的肽是肽YMAPEV。
3. 权利要求1-2任意一项的用途,其中的药物还包含药学上可接受的载体。
4. 权利要求1-2任意一项的用途,其中的药物被配制成为用于局部给药、皮下给药或静脉内给药。
5. 选自序列YMAPEV、IIAPEG和TWAPES的一种或多种肽在制备用于治疗疼痛的药物中的用途。
6. 权利要求5的用途,其中的药物还包含药学上可接受的载体。
7. 权利要求5-6任意一项的用途,其中的药物被配制成为用于局部给药、皮下给药或静脉内给药。
8. 选自序列YMAPEV、IIAPEG和TWAPES的一种或多种肽在制备用于治疗辐射照射后遗症的药物中的用途。
9. 权利要求8的用途,其中的药物还包含药学上可接受的载体。
10. 权利要求8-9任意一项的用途,其中的药物被配制成为用于局部给药、皮下给药或静脉内给药。
11. 权利要求8的用途,其中的辐射照射后遗症是粘膜炎。
12. 权利要求8的用途,其中的辐射照射后遗症不包括粘膜炎。
13. 选自序列YMAPEV、IIAPEG和TWAPES肽在制备用于在体外在细胞、组织或器官中抑制NF κ B活化或抑制NF κ B活性的组合物中的用途。
14. 一种肽,所述的肽是IIAPEG。
15. 一种肽,所述的肽是TWAPES。

用于治疗疾病和病症的NF κ B活性的抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2014年9月26日提交的美国临时专利申请号62/055,982的优先权。该申请的全部内容引入本文作为参考。

发明领域

[0003] 公开了用于抑制NF κ B活化从而治疗和预防由NF κ B (核因子活化B细胞 κ 轻链增强子;NF κ B) 失调引起的疾病和病症的组合物和方法。

[0004] 技术领域

[0005] 本发明涉及所公开的化合物用于抑制NF κ B的活化、用于预防和治疗由干扰NF κ B正常调节的因素例如应激、损伤、感染、炎症、细胞因子、自由基、紫外线、电离辐射、氧化低密度脂蛋白、细菌和病毒的产物及抗原、免疫性病症、某些药物和化疗引起的各种疾病的用途。

[0006] 发明背景

[0007] NF κ B是大量疾病和病症的致病因子。它涉及多种介导不同类型细胞中的细胞增殖、生存、凋亡、粘附、侵袭和新血管生成的途径。涉及NF κ B失调的疾病和病症的详细列表如下所示。抑制NF κ B活化是一个非常可取的目标。目前的临床实践采用TNF α 拮抗剂治疗涉及NF κ B的疾病。

[0008] 发明概述

[0009] 本文公开了用于抑制NF κ B的活性或活化的组合物和方法。本文公开的化合物是4-20个残基的肽、肽模拟物或类肽。在本申请中,术语肽是指肽类(即,不包括类肽和肽模拟物的标准肽)、肽模拟物和类肽的总和。本发明涉及抑制NF κ B活化、差异调节受NF κ B影响的基因的本发明的肽类和相关化合物以及使用所述肽类和相关化合物在需要所述治疗的人类或非人类患者中治疗疾病和病症的方法。本发明的其它特征和优点从以下的发明详述并结合附图将是显而易见的,所述附图也以举例说明的方式描述了本发明的特征。

[0010] 在本发明的任何实施方案中,任何肽组,或任何表明可用于治疗疾病或病症的肽组,还可以进一步附带条件指明所述的肽包含至少一种非天然氨基酸。在本发明的任何实施方案中,任何肽组,或任何表明可用于治疗疾病或病症的肽组,还可以进一步附带条件指明所述的肽包含至少一种非蛋白氨基酸。在本发明的任何实施方案中,任何肽组,或任何表明可用于治疗疾病或病症的肽组,还可以进一步附带条件指明所述的肽包含至少一种D-氨基酸。

[0011] 在本发明的任何实施方案中,所公开的“肽”包括“标准肽”(没有肽键修饰的 α -氨基酸和/或亚氨基酸的聚合物,即,不包括类肽和肽模拟物的肽)以及涉及“标准肽”的实施方案。

[0012] 在一个实施方案中,NF κ B抑制肽选自长度为四至二十个氨基酸残基的肽,其包含如下序列:

[0013] Xxx-Ala-Pro-Glu

[0014] 其中Xxx选自Met、Ile、Val、Cys、Trp、Tyr、Phe、5-甲基-Trp、allo-Ile、 β -苯乙烯基-Ala、萘基-Ala、二苯基-Ala、 α -氨基丁酸、 α -氨基己酸、正亮氨酸、 α -氨基-2-苯基丁酸、 α -氨基-1-萘丙酸、 β -环己基-Ala、脱氢丙氨酸和 β -叔丁基-Ala。该肽基序被指定为核心序列(1)。在另一个实施方案中,该基序的肽不包括包含序列LIAPEA (SEQ ID NO:061)的肽并且不包括包含序列LWAEAK (SEQ ID NO:008)的肽、包含序列LIAEAK (SEQ ID NO:009)的肽、包含序列LVAEAK (SEQ ID NO:030)的肽、包含序列LIANAK (SEQ ID NO:012)的肽和包含EQ ID NOS:041-113的肽。包含核心序列(1)的长度为四至二十个氨基酸残基的NF κ B抑制肽被指定为核心序列(1)的肽。

[0015] 在核心序列(1)的肽的一个实施方案中,NF κ B抑制肽选自长度为四至二十个氨基酸残基的肽,其包含如下序列:

[0016] Xxx-Ala-Pro-Glu

[0017] 其中Xxx选自Met、Ile、Val、Cys、Trp、Tyr或Phe。该肽基序被指定为核心序列(1-N)。包含核心序列(1-N)的长度为四至二十个氨基酸残基的NF κ B抑制肽被指定为核心序列(1-N)的肽。在另一个实施方案中,该基序的肽不包括包含序列LIAPEA (SEQ ID NO:061)的肽并且不包括包含序列LWAEAK (SEQ ID NO:008)的肽、包含序列LIAEAK (SEQ ID NO:009)的肽、包含序列LVAEAK (SEQ ID NO:030)的肽、包含序列LIANAK (SEQ ID NO:012)的肽和包含EQ ID NOS:041-113的肽。

[0018] 在核心序列(1)的肽的一个实施方案中,NF κ B抑制肽选自长度为四至二十个氨基酸残基的肽,其包含如下序列:

[0019] Xxx-Ala-Pro-Glu

[0020] 其中Xxx选自5-甲基-Trp、allo-Ile、 β -苯乙烯基-Ala、萘基-Ala、二苯基-Ala、 α -氨基丁酸、 α -氨基己酸、正亮氨酸、 α -氨基-2-苯基丁酸、 α -氨基-1-萘丙酸、 β -环己基-Ala、脱氢丙氨酸和 β -叔丁基-Ala。该肽基序被指定为核心序列(1-U)。包含核心序列(1-U)的长度为四至二十个氨基酸残基的NF κ B抑制肽被指定为核心序列(1-U)的肽。在另一个实施方案中,该基序的肽不包括包含序列LIAPEA (SEQ ID NO:061)的肽并且不包括包含序列LWAEAK (SEQ ID NO:008)的肽、包含序列LIAEAK (SEQ ID NO:009)的肽、包含序列LVAEAK (SEQ ID NO:030)的肽、包含序列LIANAK (SEQ ID NO:012)的肽和包含EQ ID NOS:041-113的肽。

[0021] 在核心序列(1)的肽的一个实施方案中,NF κ B抑制肽选自长度最多为二十个氨基酸残基的肽,其包含如下序列:

[0022] YMAPEV (SEQ ID NO:001)、IIAPEG (SEQ ID NO:002)、TWAPES (SEQ ID NO:016)、AWAPEA (SEQ ID NO:024)、PSAPEN (SEQ ID NO:026)、HMAPEV (SEQ ID NO:027)、YIAPEV (SEQ ID NO:028)、KAPEPL (SEQ ID NO:029)、WMAPEV (SEQ ID NO:031)、EAPEDL (SEQ ID NO:032)、DVAPED (SEQ ID NO:033)、YLAPEV (SEQ ID NO:034)、YMAPEH (SEQ ID NO:035)、WTAPEA (SEQ ID NO:037)、WYAPEC (SEQ ID NO:038)、YRAPEI (SEQ ID NO:040)和LIAPEA (SEQ ID NO:061)。这些肽被指定为(1-S)组的肽。

[0023] 在核心序列(1)的肽的一个实施方案中,NF κ B抑制肽选自长度最多为二十个氨基酸残基的肽,其包含如下序列:

[0024] YMAPEV (SEQ ID NO:001)、IIAPEG (SEQ ID NO:002)、TWAPES (SEQ ID NO:016)、

AWAPEA (SEQ ID NO:024)、PSAPEN (SEQ ID NO:026)、HMAPEV (SEQ ID NO:027)、YIAPEV (SEQ ID NO:028)、KAPEPL (SEQ ID NO:029)、WMAPEV (SEQ ID NO:031)、EAPEDL (SEQ ID NO:032)、DVAPED (SEQ ID NO:033)、YLAPEV (SEQ ID NO:034)、YMAPEH (SEQ ID NO:035)、WTAPEA (SEQ ID NO:037)、WYAPEC (SEQ ID NO:038) 和 YRAPEI (SEQ ID NO:040), 条件是不包括包含序列 LIAEAK (SEQ ID NO:009) 的肽、包含序列 LIANAK (SEQ ID NO:012) 的肽和包含 SEQ ID NOS: 041-113 的肽。这些肽被指定为 (1-T) 组的肽。

[0025] 在核心序列 (1) 的肽的一个实施方案中, NF κ B 抑制肽选自如下肽序列:

[0026] YMAPEV (SEQ ID NO:001)、IIAPEG (SEQ ID NO:002)、TWAPES (SEQ ID NO:016)、AWAPEA (SEQ ID NO:024)、PSAPEN (SEQ ID NO:026)、HMAPEV (SEQ ID NO:027)、YIAPEV (SEQ ID NO:028)、KAPEPL (SEQ ID NO:029)、WMAPEV (SEQ ID NO:031)、EAPEDL (SEQ ID NO:032)、DVAPED (SEQ ID NO:033)、YLAPEV (SEQ ID NO:034)、YMAPEH (SEQ ID NO:035)、WTAPEA (SEQ ID NO:037)、WYAPEC (SEQ ID NO:038)、YRAPEI (SEQ ID NO:040) 和 LIAPEA (SEQ ID NO:061)。这些肽被指定为 (1-V) 组的肽。

[0027] 在任何一个前述实施方案中, 肽的长度可以是四至十五个氨基酸、四至十二个氨基酸、四至十个氨基酸、四至八个氨基酸、六至二十个氨基酸、六至十五个氨基酸、六至十二个氨基酸、六至十个氨基酸或六至八个氨基酸。任何一个前述实施方案可以不包括包含序列 LWAEAK (SEQ ID NO:008) 的肽、包含序列 LIAEAK (SEQ ID NO:009) 的肽、包含序列 LVAEAK (SEQ ID NO:030) 的肽、包含序列 LIANAK (SEQ ID NO:012) 的肽和包含 EQ ID NOS:041-113 的肽。

[0028] 在核心序列 (1) 的肽的一个实施方案中, NF κ B 抑制肽选自如下肽序列:

[0029] YMAPEV (SEQ ID NO:001)、IIAPEG (SEQ ID NO:002)、TWAPES (SEQ ID NO:016)、AWAPEA (SEQ ID NO:024)、PSAPEN (SEQ ID NO:026)、HMAPEV (SEQ ID NO:027)、YIAPEV (SEQ ID NO:028)、KAPEPL (SEQ ID NO:029)、WMAPEV (SEQ ID NO:031)、EAPEDL (SEQ ID NO:032)、DVAPED (SEQ ID NO:033)、YLAPEV (SEQ ID NO:034)、YMAPEH (SEQ ID NO:035)、WTAPEA (SEQ ID NO:037)、WYAPEC (SEQ ID NO:038) 和 YRAPEI (SEQ ID NO:040)。这些肽被指定为 (1-W) 组的肽。

[0030] 在一个实施方案中, NF κ B 抑制肽选自长度为四至二十个氨基酸残基的肽, 其包含如下序列:

[0031] Xxx-Ala-Pro-D-Glu

[0032] 其中 Xxx 选自 Met、Ile、Val、Cys、Trp、Tyr、Phe、5-甲基-Trp、allo-Ile、 β -苯乙烯基-Ala、萘基-Ala、二苯基-Ala、 α -氨基丁酸、 α -氨基己酸、正亮氨酸、 α -氨基-2-苯基丁酸、 α -氨基-1-萘丙酸、 β -环己基-Ala、脱氢丙氨酸和 β -叔丁基-Ala。该肽基序被指定为核心序列 (2)。包含核心序列 (2) 的长度为四至二十个氨基酸残基的 NF κ B 抑制肽被指定为核心序列 (2) 的肽。在另一个实施方案中, 该基序的肽不包括包含序列 LIAPEA (SEQ ID NO:061) 的肽并且不包括包含序列 LWAEAK (SEQ ID NO:008) 的肽、包含序列 LIAEAK (SEQ ID NO:009) 的肽、包含序列 LVAEAK (SEQ ID NO:030) 的肽、包含序列 LIANAK (SEQ ID NO:012) 的肽和包含 EQ ID NOS:041-113 的肽。

[0033] 在核心序列 (2) 的肽的一个实施方案中, NF κ B 抑制肽选自长度为四至二十个氨基酸残基的肽, 其包含如下序列:

[0034] Xxx-Ala-Pro-D-Glu

[0035] 其中Xxx选自Met、Ile、Val、Cys、Trp、Tyr或Phe。该肽基序被指定为核心序列(2-N)。包含核心序列(2-N)的长度为四至二十个氨基酸残基的NFκB抑制肽被指定为核心序列(2-N)的肽。在另一个实施方案中,该基序的肽不包括包含序列LIAPEA (SEQ ID NO:061)的肽并且不包括包含序列LWAEAK (SEQ ID NO:008)的肽、包含序列LIAEAK (SEQ ID NO:009)的肽、包含序列LVAEAK (SEQ ID NO:030)的肽、包含序列LIANAK (SEQ ID NO:012)的肽和包含EQ ID NOS:041-113的肽。

[0036] 在核心序列(2)的肽的一个实施方案中,NFκB抑制肽选自长度为四至二十个氨基酸残基的肽,其包含如下序列:

[0037] Xxx-Ala-Pro-D-Glu

[0038] 其中Xxx选自5-甲基-Trp、allo-Ile、β-苯乙烯基-Ala、萘基-Ala、二苯基-Ala、α-氨基丁酸、α-氨基己酸、正亮氨酸、α-氨基-2-苯基丁酸、α-氨基-1-萘丙酸、β-环己基-Ala、脱氢丙氨酸和β-叔丁基-Ala。该肽基序被指定为核心序列(2-U)。包含核心序列(2-U)的长度为四至二十个氨基酸残基的NFκB抑制肽被指定为核心序列(2-U)的肽。在另一个实施方案中,该基序的肽不包括包含序列LIAPEA (SEQ ID NO:061)的肽并且不包括包含序列LWAEAK (SEQ ID NO:008)的肽、包含序列LIAEAK (SEQ ID NO:009)的肽、包含序列LVAEAK (SEQ ID NO:030)的肽、包含序列LIANAK (SEQ ID NO:012)的肽和包含EQ ID NOS:041-113的肽。

[0039] 在核心序列(2)的肽的一个实施方案中,NFκB抑制肽选自长度最多为二十个氨基酸残基的肽,其包含如下序列:LFAP[D]EA (SEQ ID NO:013)、LIAP[D]EA (SEQ ID NO:014)或AWAP[D]EA (SEQ ID NO:025)。这些肽被指定为(2-S)组的肽。

[0040] 在核心序列(2)的肽的一个实施方案中,NFκB抑制肽选自长度最多为二十个氨基酸残基的肽,其包含如下序列:LFAP[D]EA (SEQ ID NO:013)、LIAP[D]EA (SEQ ID NO:014)或AWAP[D]EA (SEQ ID NO:025),条件是不包括包含序列LIAEAK (SEQ ID NO:009)的肽、包含序列LIANAK (SEQ ID NO:012)的肽和包含SEQ ID NOS:041-113的肽。这些肽被指定为(2-T)组的肽。

[0041] 在任何一个前述实施方案中,肽的长度可以是四至十五个氨基酸、四至十二个氨基酸、四至十个氨基酸、四至八个氨基酸、六至二十个氨基酸、六至十五个氨基酸、六至十二个氨基酸、六至十个氨基酸或六至八个氨基酸。任何一个前述实施方案可以不包括包含序列LWAEAK (SEQ ID NO:008)的肽、包含序列LIAEAK (SEQ ID NO:009)的肽、包含序列LVAEAK (SEQ ID NO:030)的肽、包含序列LIANAK (SEQ ID NO:012)的肽和包含EQ ID NOS:041-113的肽。

[0042] 在核心序列(2)的肽的一个实施方案中,NFκB抑制肽选自如下肽序列:LFAP[D]EA (SEQ ID NO:013)、LIAP[D]EA (SEQ ID NO:014)或AWAP[D]EA (SEQ ID NO:025)。这些肽被指定为(2-V)组的肽。

[0043] 在一个实施方案中,NFκB抑制肽选自长度为四至二十个氨基酸残基的肽,其包含如下序列:

[0044] Xxx-Ala-Glu-Ala

[0045] 其中Xxx选自Met、Ile、Val、Cys、Trp、Tyr、Phe、5-甲基-Trp、allo-Ile、β-苯乙烯

基-Ala、萘基-Ala、二苯基-Ala、 α -氨基丁酸、 α -氨基己酸、正亮氨酸、 α -氨基-2-苯基丁酸、 α -氨基-1-萘丙酸、 β -环己基-Ala、脱氢丙氨酸和 β -叔丁基-Ala。该肽基序被指定为核心序列(3)。在另一个实施方案中,该基序的肽不包括包含序列LIAEAK (SEQ ID NO:009)的肽。在另一个实施方案中,该基序的肽不包括包含序列LIAPEA (SEQ ID NO:061)的肽并且不包括包含序列LWAEAK (SEQ ID NO:008)的肽、包含序列LIAEAK (SEQ ID NO:009)的肽、包含序列LVAEAK (SEQ ID NO:030)的肽、包含序列LIANAK (SEQ ID NO:012)的肽和包含EQ ID NOS:041-113的肽。包含核心序列(3)的长度为四至二十个氨基酸残基的NF κ B抑制肽被指定为核心序列(3)的肽。

[0046] 在核心序列(3)的肽的一个实施方案中,NF κ B抑制肽选自长度为四至二十个氨基酸残基的肽,其包含如下序列:

[0047] Xxx-Ala-Glu-Ala

[0048] 其中Xxx选自Met、Ile、Val、Cys、Trp、Tyr或Phe。该肽基序被指定为核心序列(3-N)。包含核心序列(3-N)的长度为四至二十个氨基酸残基的NF κ B抑制肽被指定为核心序列(3-N)的肽。在另一个实施方案中,核心序列(3-N)的肽不包括包含序列LIAEAK (SEQ ID NO:009)的肽。在另一个实施方案中,该基序的肽不包括包含序列LIAPEA (SEQ ID NO:061)的肽并且不包括包含序列LWAEAK (SEQ ID NO:008)的肽、包含序列LIAEAK (SEQ ID NO:009)的肽、包含序列LVAEAK (SEQ ID NO:030)的肽、包含序列LIANAK (SEQ ID NO:012)的肽和包含EQ ID NOS:041-113的肽。

[0049] 在核心序列(3)的肽的一个实施方案中,NF κ B抑制肽选自长度为四至二十个氨基酸残基的肽,其包含如下序列:

[0050] Xxx-Ala-Glu-Ala

[0051] 其中Xxx选自5-甲基-Trp、allo-Ile、 β -苯乙烯基-Ala、萘基-Ala、二苯基-Ala、 α -氨基丁酸、 α -氨基己酸、正亮氨酸、 α -氨基-2-苯基丁酸、 α -氨基-1-萘丙酸、 β -环己基-Ala、脱氢丙氨酸和 β -叔丁基-Ala。该肽基序被指定为核心序列(3-U)。包含核心序列(3-U)的长度为四至二十个氨基酸残基的NF κ B抑制肽被指定为核心序列(3-U)的肽。在另一个实施方案中,核心序列(3-U)的肽不包括包含序列LIAEAK (SEQ ID NO:009)的肽。在另一个实施方案中,该基序的肽不包括包含序列LIAPEA (SEQ ID NO:061)的肽并且不包括包含序列LWAEAK (SEQ ID NO:008)的肽、包含序列LIAEAK (SEQ ID NO:009)的肽、包含序列LVAEAK (SEQ ID NO:030)的肽、包含序列LIANAK (SEQ ID NO:012)的肽和包含EQ ID NOS:041-113的肽。

[0052] 在核心序列(3)的肽的一个实施方案中,NF κ B抑制肽选自长度最多为二十个氨基酸残基的肽,其具有如下序列:EIAEAL (SEQ ID NO:003)、SNVAEA (SEQ ID NO:004)、ANIAEA (SEQ ID NO:005)、LWAEAK (SEQ ID NO:008)、LIAEAK (SEQ ID NO:009)、LVAEAH (SEQ ID NO:011)、Sar-Trp-Ala-Glu-Ala-NMeAl (SEQ ID NO:018)、AWAEAK (SEQ ID NO:020)、LVAEAK (SEQ ID NO:030)或SNVAEA (SEQ ID NO:039)。这些肽被指定为(3-S)组的肽。

[0053] 在核心序列(3)的肽的另一个实施方案中,NF κ B抑制肽选自长度最多为二十个氨基酸残基的肽,其包含如下序列:EIAEAL (SEQ ID NO:003)、SNVAEA (SEQ ID NO:004)、ANIAEA (SEQ ID NO:005)、LWAEAK (SEQ ID NO:008)、LVAEAH (SEQ ID NO:011)、Sar-Trp-Ala-Glu-Ala-NMeAl (SEQ ID NO:018)、AWAEAK (SEQ ID NO:020)、LVAEAK (SEQ ID NO:030)

或SNVAEA (SEQ ID NO:039), 条件是不包括包含序列LIAEAK (SEQ ID NO:009) 的肽、包含序列LIANAK (SEQ ID NO:012) 的肽和包含SEQ ID NOS:041-113的肽。这些肽被指定为(3-T)组的肽。

[0054] 在任何一个前述实施方案中, 肽的长度可以是四至十五个氨基酸、四至十二个氨基酸、四至十个氨基酸、四至八个氨基酸、六至二十个氨基酸、六至十五个氨基酸、六至十二个氨基酸、六至十个氨基酸或六至八个氨基酸。任何一个前述实施方案可以不包括包含序列LWAEAK (SEQ ID NO:008) 的肽、包含序列LIAEAK (SEQ ID NO:009) 的肽、包含序列LVAEAK (SEQ ID NO:030) 的肽、包含序列LIANAK (SEQ ID NO:012) 的肽和包含EQ ID NOS:041-113的肽。

[0055] 在核心序列(3)的肽的一个实施方案中, NF κ B抑制肽选自如下肽序列: EIAEAL (SEQ ID NO:003)、SNVAEA (SEQ ID NO:004)、ANIAEA (SEQ ID NO:005)、LWAEAK (SEQ ID NO:008)、LIAEAK (SEQ ID NO:009)、LVAEAH (SEQ ID NO:011)、Sar-Trp-Ala-Glu-Ala-NMeAl (SEQ ID NO:018)、AWAEAK (SEQ ID NO:020)、LVAEAK (SEQ ID NO:030) 或SNVAEA (SEQ ID NO:039)。这些肽被指定为(3-V)组的肽。

[0056] 在核心序列(3)的肽的另一个实施方案中, NF κ B抑制肽选自如下肽序列: EIAEAL (SEQ ID NO:003)、SNVAEA (SEQ ID NO:004)、ANIAEA (SEQ ID NO:005)、LWAEAK (SEQ ID NO:008)、LVAEAH (SEQ ID NO:011)、Sar-Trp-Ala-Glu-Ala-NMeAl (SEQ ID NO:018)、AWAEAK (SEQ ID NO:020)、LVAEAK (SEQ ID NO:030) 或SNVAEA (SEQ ID NO:039)。这些肽被指定为(3-W)组的肽。

[0057] 在一个实施方案中, NF κ B抑制肽选自长度为四至二十个氨基酸残基的肽, 其包含如下序列:

[0058] Xxx-Ala-D-Glu-Ala

[0059] 其中Xxx选自Met、Ile、Val、Cys、Trp、Tyr、Phe、5-甲基-Trp、allo-Ile、 β -苯乙烯基-Ala、萘基-Ala、二苯基-Ala、 α -氨基丁酸、 α -氨基己酸、正亮氨酸、 α -氨基-2-苯基丁酸、 α -氨基-1-萘丙酸、 β -环己基-Ala、脱氢丙氨酸和 β -叔丁基-Ala。该肽基序被指定为核心序列(4)。包含核心序列(4)的长度为四至二十个氨基酸残基的NF κ B抑制肽被指定为核心序列(4)的肽。在另一个实施方案中, 该基序的肽不包括包含序列LIAPEA (SEQ ID NO:061) 的肽并且不包括包含序列LWAEAK (SEQ ID NO:008) 的肽、包含序列LIAEAK (SEQ ID NO:009) 的肽、包含序列LVAEAK (SEQ ID NO:030) 的肽、包含序列LIANAK (SEQ ID NO:012) 的肽和包含EQ ID NOS:041-113的肽。

[0060] 在核心序列(4)的肽的一个实施方案中, NF κ B抑制肽选自长度为四至二十个氨基酸残基的肽, 其包含如下序列:

[0061] Xxx-Ala-D-Glu-Ala

[0062] 其中Xxx选自Met、Ile、Val、Cys、Trp、Tyr或Phe。该肽基序被指定为核心序列(4-N)。包含核心序列(4-N)的长度为四至二十个氨基酸残基的NF κ B抑制肽被指定为核心序列(4-N)的肽。在另一个实施方案中, 该基序的肽不包括包含序列LIAPEA (SEQ ID NO:061) 的肽并且不包括包含序列LWAEAK (SEQ ID NO:008) 的肽、包含序列LIAEAK (SEQ ID NO:009) 的肽、包含序列LVAEAK (SEQ ID NO:030) 的肽、包含序列LIANAK (SEQ ID NO:012) 的肽和包含EQ ID NOS:041-113的肽。

[0063] 在核心序列(4)的肽的一个实施方案中,NFκB抑制肽选自长度为四至二十个氨基酸残基的肽,其包含如下序列:

[0064] Xxx-Ala-D-Glu-Ala

[0065] 其中Xxx选自5-甲基-Trp、allo-Ile、β-苯乙烯基-Ala、萘基-Ala、二苯基-Ala、α-氨基丁酸、α-氨基己酸、正亮氨酸、α-氨基-2-苯基丁酸、α-氨基-1-萘丙酸、β-环己基-Ala、脱氢丙氨酸和β-叔丁基-Ala。该肽基序被指定为核心序列(4-U)。包含核心序列(4-U)的长度为四至二十个氨基酸残基的NFκB抑制肽被指定为核心序列(4-U)的肽。在另一个实施方案中,该基序的肽不包括包含序列LIAPEA(SEQ ID NO:061)的肽并且不包括包含序列LWAEAK(SEQ ID NO:008)的肽、包含序列LIAEAK(SEQ ID NO:009)的肽、包含序列LVAEAK(SEQ ID NO:030)的肽、包含序列LIANAK(SEQ ID NO:012)的肽和包含EQ ID NOS:041-113的肽。

[0066] 在核心序列(4)的肽的一个实施方案中,NFκB抑制肽选自长度最多为二十个氨基酸残基的肽,其包含如下序列:Sar-Trp-Ala-[D]Glu-Ala-Sar(SEQ ID NO:019)或AWA[D]EAK(SEQ ID NO:021)。这些肽被指定为(4-S)组的肽。

[0067] 在核心序列(4)的肽的一个实施方案中,NFκB抑制肽选自长度最多为二十个氨基酸残基的肽,其包含如下序列:Sar-Trp-Ala-[D]Glu-Ala-Sar(SEQ ID NO:019)或AWA[D]EAK(SEQ ID NO:021),条件是不包括包含序列LIAEAK(SEQ ID NO:009)的肽、包含序列LIANAK(SEQ ID NO:012)的肽和包含SEQ ID NOS:041-113的肽。这些肽被指定为(4-T)组的肽。

[0068] 在任何一个前述实施方案中,肽的长度可以是四至十五个氨基酸、四至十二个氨基酸、四至十个氨基酸、四至八个氨基酸、六至二十个氨基酸、六至十五个氨基酸、六至十二个氨基酸、六至十个氨基酸或六至八个氨基酸。任何一个前述实施方案可以不包括包含序列LWAEAK(SEQ ID NO:008)的肽、包含序列LIAEAK(SEQ ID NO:009)的肽、包含序列LVAEAK(SEQ ID NO:030)的肽、包含序列LIANAK(SEQ ID NO:012)的肽和包含EQ ID NOS:041-113的肽。

[0069] 在核心序列(4)的肽的一个实施方案中,NFκB抑制肽选自如下肽序列:Sar-Trp-Ala-[D]Glu-Ala-Sar(SEQ ID NO:019)或AWA[D]EAK(SEQ ID NO:021)。这些肽被指定为(4-V)组的肽。

[0070] 在一个实施方案中,NFκB抑制肽选自长度为四至二十个氨基酸残基的肽,其包含如下序列:

[0071] Xxx-Ala-Asn-Ala

[0072] 其中Xxx选自Met、Ile、Val、Cys、Trp、Tyr、Phe、5-甲基-Trp、allo-Ile、β-苯乙烯基-Ala、萘基-Ala、二苯基-Ala、α-氨基丁酸、α-氨基己酸、正亮氨酸、α-氨基-2-苯基丁酸、α-氨基-1-萘丙酸、β-环己基-Ala、脱氢丙氨酸和β-叔丁基-Ala。该肽基序被指定为核心序列(5)。包含核心序列(5)的长度为四至二十个氨基酸残基的NFκB抑制肽被指定为核心序列(5)的肽。在另一个实施方案中,核心序列(5)的肽不包括包含序列LIANAK(SEQ ID NO:012)的肽。在另一个实施方案中,该基序的肽不包括包含序列LIAPEA(SEQ ID NO:061)的肽并且不包括包含序列LWAEAK(SEQ ID NO:008)的肽、包含序列LIAEAK(SEQ ID NO:009)的肽、包含序列LVAEAK(SEQ ID NO:030)的肽、包含序列LIANAK(SEQ ID NO:012)的肽和包含EQ ID

NOS:041-113的肽。

[0073] 在核心序列(5)的肽的一个实施方案中,NF κ B抑制肽选自长度为四至二十个氨基酸残基的肽,其包含如下序列:

[0074] Xxx-Ala-Asn-Ala

[0075] 其中Xxx选自Met、Ile、Val、Cys、Trp、Tyr或Phe。该肽基序被指定为核心序列(5-N)。包含核心序列(5-N)的长度为四至二十个氨基酸残基的NF κ B抑制肽被指定为核心序列(5-N)的肽。在另一个实施方案中,核心序列(5-N)的肽不包括包含序列LIANAK (SEQ ID NO:012)的肽。在另一个实施方案中,该基序的肽不包括包含序列LIAPEA (SEQ ID NO:061)的肽并且不包括包含序列LWAEAK (SEQ ID NO:008)的肽、包含序列LIAEAK (SEQ ID NO:009)的肽、包含序列LVAEAK (SEQ ID NO:030)的肽、包含序列LIANAK (SEQ ID NO:012)的肽和包含EQ ID NOS:041-113的肽。

[0076] 在核心序列(5)的肽的一个实施方案中,NF κ B抑制肽选自长度为四至二十个氨基酸残基的肽,其包含如下序列:

[0077] Xxx-Ala-Asn-Ala

[0078] 其中Xxx选自5-甲基-Trp、allo-Ile、 β -苯乙烯基-Ala、萘基-Ala、二苯基-Ala、 α -氨基丁酸、 α -氨基己酸、正亮氨酸、 α -氨基-2-苯基丁酸、 α -氨基-1-萘丙酸、 β -环己基-Ala、脱氢丙氨酸和 β -叔丁基-Ala。该肽基序被指定为核心序列(5-U)。包含核心序列(5-U)的长度为四至二十个氨基酸残基的NF κ B抑制肽被指定为核心序列(5-U)的肽。在另一个实施方案中,核心序列(5-U)的肽不包括包含序列LIANAK (SEQ ID NO:012)的肽。在另一个实施方案中,该基序的肽不包括包含序列LIAPEA (SEQ ID NO:061)的肽并且不包括包含序列LWAEAK (SEQ ID NO:008)的肽、包含序列LIAEAK (SEQ ID NO:009)的肽、包含序列LVAEAK (SEQ ID NO:030)的肽、包含序列LIANAK (SEQ ID NO:012)的肽和包含EQ ID NOS:041-113的肽。

[0079] 在核心序列(5)的肽的一个实施方案中,NF κ B抑制肽选自长度最多为二十个氨基酸残基的肽,其包含如下序列:LIANAK (SEQ ID NO:012)或AWANAK (SEQ ID NO:022)。这些肽被指定为(5-S)组的肽。

[0080] 在核心序列(5)的肽的一个实施方案中,NF κ B抑制肽选自长度最多为二十个氨基酸残基的肽,其包含如下序列:AWANAK (SEQ ID NO:022),条件是不包括包含序列LIAEAK (SEQ ID NO:009)的肽、包含序列LIANAK (SEQ ID NO:012)的肽和包含SEQ ID NOS:041-113的肽。这些肽被指定为(5-T)组的肽。

[0081] 在任何一个前述实施方案中,肽的长度可以是四至十五个氨基酸、四至十二个氨基酸、四至十个氨基酸、四至八个氨基酸、六至二十个氨基酸、六至十五个氨基酸、六至十二个氨基酸、六至十个氨基酸或六至八个氨基酸。任何一个前述实施方案可以不包括包含序列LWAEAK (SEQ ID NO:008)的肽、包含序列LIAEAK (SEQ ID NO:009)的肽、包含序列LVAEAK (SEQ ID NO:030)的肽、包含序列LIANAK (SEQ ID NO:012)的肽和包含EQ ID NOS:041-113的肽。

[0082] 在核心序列(5)的肽的一个实施方案中,NF κ B抑制肽选自如下肽序列:LIANAK (SEQ ID NO:012)或AWANAK (SEQ ID NO:022)。这些肽被指定为(5-V)组的肽。

[0083] 在核心序列(5)的肽的一个实施方案中,NF κ B抑制肽选自如下肽序列:AWANAK (SEQ

ID NO:022)。该肽被指定为(5-W)组的肽。

[0084] 在一个实施方案中,NFκB抑制肽选自长度为四至二十个氨基酸残基的肽,其包含如下序列:

[0085] Xxx-Ala-D-Asn-Ala

[0086] 其中Xxx选自Met、Ile、Val、Cys、Trp、Tyr、Phe、5-甲基-Trp、allo-Ile、β-苯乙烯基-Ala、萘基-Ala、二苯基-Ala、α-氨基丁酸、α-氨基己酸、正亮氨酸、α-氨基-2-苯基丁酸、α-氨基-1-萘丙酸、β-环己基-Ala、脱氢丙氨酸和β-叔丁基-Ala。该肽基序被指定为核心序列(6)。包含核心序列(6)的长度为四至二十个氨基酸残基的NFκB抑制肽被指定为核心序列(6)的肽。在另一个实施方案中,该基序的肽不包括包含序列LIAPEA(SEQ ID NO:061)的肽并且不包括包含序列LWAEAK(SEQ ID NO:008)的肽、包含序列LIAEAK(SEQ ID NO:009)的肽、包含序列LVAEAK(SEQ ID NO:030)的肽、包含序列LIANAK(SEQ ID NO:012)的肽和包含EQ ID NOS:041-113的肽。

[0087] 在核心序列(6)的肽的一个实施方案中,NFκB抑制肽选自长度为四至二十个氨基酸残基的肽,其包含如下序列:

[0088] Xxx-Ala-D-Asn-Ala

[0089] 其中Xxx选自Met、Ile、Val、Cys、Trp、Tyr或Phe。该肽基序被指定为核心序列(6-N)。包含核心序列(6-N)的长度为四至二十个氨基酸残基的NFκB抑制肽被指定为核心序列(6-N)的肽。在另一个实施方案中,该基序的肽不包括包含序列LIAPEA(SEQ ID NO:061)的肽并且不包括包含序列LWAEAK(SEQ ID NO:008)的肽、包含序列LIAEAK(SEQ ID NO:009)的肽、包含序列LVAEAK(SEQ ID NO:030)的肽、包含序列LIANAK(SEQ ID NO:012)的肽和包含EQ ID NOS:041-113的肽。

[0090] 在核心序列(6)的肽的一个实施方案中,NFκB抑制肽选自长度为四至二十个氨基酸残基的肽,其包含如下序列:

[0091] Xxx-Ala-D-Asn-Ala

[0092] 其中Xxx选自5-甲基-Trp、allo-Ile、β-苯乙烯基-Ala、萘基-Ala、二苯基-Ala、α-氨基丁酸、α-氨基己酸、正亮氨酸、α-氨基-2-苯基丁酸、α-氨基-1-萘丙酸、β-环己基-Ala、脱氢丙氨酸和β-叔丁基-Ala。该肽基序被指定为核心序列(6-U)。包含核心序列(5)的长度为四至二十个氨基酸残基的NFκB抑制肽被指定为的肽核心序列(6-U)。在另一个实施方案中,该基序的肽不包括包含序列LIAPEA(SEQ ID NO:061)的肽并且不包括包含序列LWAEAK(SEQ ID NO:008)的肽、包含序列LIAEAK(SEQ ID NO:009)的肽、包含序列LVAEAK(SEQ ID NO:030)的肽、包含序列LIANAK(SEQ ID NO:012)的肽和包含EQ ID NOS:041-113的肽。

[0093] 在核心序列(6)的肽的一个实施方案中,NFκB抑制肽选自长度最多为二十个氨基酸残基的肽,其包含如下序列:AWA[D]NAK(SEQ ID NO:023)。这些肽被指定为(6-S)组的肽。

[0094] 在核心序列(6)的肽的一个实施方案中,NFκB抑制肽选自长度最多为二十个氨基酸残基的肽,其包含如下序列:AWA[D]NAK(SEQ ID NO:023),条件是不包括包含序列LIAEAK(SEQ ID NO:009)的肽、包含序列LIANAK(SEQ ID NO:012)的肽和包含SEQ ID NOS:041-113的肽。这些肽被指定为(6-T)组的肽。

[0095] 在任何一个前述实施方案中,肽的长度可以是四至十五个氨基酸、四至十二个氨基酸、四至十个氨基酸、四至八个氨基酸、六至二十个氨基酸、六至十五个氨基酸、六至十二

个氨基酸、六至十个氨基酸或六至八个氨基酸。任何一个前述实施方案可以不包括包含序列LWAEAK (SEQ ID NO:008) 的肽、包含序列LIAEAK (SEQ ID NO:009) 的肽、包含序列LVAEAK (SEQ ID NO:030) 的肽、包含序列LIANAK (SEQ ID NO:012) 的肽和包含EQ ID NOS:041-113 的肽。

[0096] 在核心序列 (6) 的肽的一个实施方案中, NF κ B抑制肽选自如下序列的肽: AWA[D] NAK (SEQ ID NO:023)。该肽被指定为 (6-V) 组的肽。

[0097] 在一个实施方案中, NF κ B抑制肽选自长度为四至二十个氨基酸残基的肽, 其包含如下序列:

[0098] Xxx-Ala-Glu-Asn

[0099] 其中Xxx选自Met、Ile、Val、Cys、Trp、Tyr、Phe、5-甲基-Trp、allo-Ile、 β -苯乙烯基-Ala、萘基-Ala、二苯基-Ala、 α -氨基丁酸、 α -氨基己酸、正亮氨酸、 α -氨基-2-苯基丁酸、 α -氨基-1-萘丙酸、 β -环己基-Ala、脱氢丙氨酸和 β -叔丁基-Ala。该肽基序被指定为核心序列 (7)。包含核心序列 (7) 的长度为四至二十个氨基酸残基的NF κ B抑制肽被指定为核心序列 (7) 的肽。在另一个实施方案中, 核心序列 (7) 的肽不包括包含序列ANVAENA (SEQ ID NO:042) 的肽。在另一个实施方案中, 该基序的肽不包括包含序列LIAPEA (SEQ ID NO:061) 的肽并且不包括包含序列LWAEAK (SEQ ID NO:008) 的肽、包含序列LIAEAK (SEQ ID NO:009) 的肽、包含序列LVAEAK (SEQ ID NO:030) 的肽、包含序列LIANAK (SEQ ID NO:012) 的肽和包含EQ ID NOS:041-113的肽。

[0100] 在核心序列 (7) 的肽的一个实施方案中, NF κ B抑制肽选自长度为四至二十个氨基酸残基的肽, 其包含如下序列:

[0101] Xxx-Ala-Glu-Asn

[0102] 其中Xxx选自Met、Ile、Val、Cys、Trp、Tyr或Phe。该肽基序被指定为核心序列 (7-N)。包含核心序列 (7-N) 的长度为四至二十个氨基酸残基的NF κ B抑制肽被指定为核心序列 (7-N) 的肽。在另一个实施方案中, 核心序列 (7-N) 的肽不包括包含序列ANVAENA (SEQ ID NO:042) 的肽。在另一个实施方案中, 该基序的肽不包括包含序列LIAPEA (SEQ ID NO:061) 的肽并且不包括包含序列LWAEAK (SEQ ID NO:008) 的肽、包含序列LIAEAK (SEQ ID NO:009) 的肽、包含序列LVAEAK (SEQ ID NO:030) 的肽、包含序列LIANAK (SEQ ID NO:012) 的肽和包含EQ ID NOS:041-113的肽。

[0103] 在核心序列 (7) 的肽的一个实施方案中, NF κ B抑制肽选自长度为四至二十个氨基酸残基的肽, 其包含如下序列:

[0104] Xxx-Ala-Glu-Asn

[0105] 其中Xxx选自5-甲基-Trp、allo-Ile、 β -苯乙烯基-Ala、萘基-Ala、二苯基-Ala、 α -氨基丁酸、 α -氨基己酸、正亮氨酸、 α -氨基-2-苯基丁酸、 α -氨基-1-萘丙酸、 β -环己基-Ala、脱氢丙氨酸和 β -叔丁基-Ala。该肽基序被指定为核心序列 (7-U)。包含核心序列 (7-U) 的长度为四至二十个氨基酸残基的NF κ B抑制肽被指定为核心序列 (7-U) 的肽。在另一个实施方案中, 该基序的肽不包括包含序列LIAPEA (SEQ ID NO:061) 的肽并且不包括包含序列LWAEAK (SEQ ID NO:008) 的肽、包含序列LIAEAK (SEQ ID NO:009) 的肽、包含序列LVAEAK (SEQ ID NO:030) 的肽、包含序列LIANAK (SEQ ID NO:012) 的肽和包含EQ ID NOS:041-113的肽。

[0106] 在核心序列(7)的肽的一个实施方案中,NFκB抑制肽选自包含如下序列的长度为四至二十个氨基酸残基的肽:NVAENA (SEQ ID NO:010) 或ANVAENA (SEQ ID NO:042)。这些肽被指定为(7-S)组的肽。

[0107] 在核心序列(7)的肽的一个实施方案中,NFκB抑制肽选自包含如下序列的长度为四至二十个氨基酸残基的肽:NVAENA (SEQ ID NO:010), 条件是不包括包含序列LIAEAK (SEQ ID NO:009)的肽、包含序列LIANAK (SEQ ID NO:012)的肽和包含SEQ ID NOS:041-113的肽。这些肽被指定为(7-T)组的肽。

[0108] 在任何一个前述实施方案中,肽的长度可以是四至十五个氨基酸、四至十二个氨基酸、四至十个氨基酸、四至八个氨基酸、六至二十个氨基酸、六至十五个氨基酸、六至十二个氨基酸、六至十个氨基酸或六至八个氨基酸。任何一个前述实施方案可以不包括包含序列LWAEAK (SEQ ID NO:008)的肽、包含序列LIAEAK (SEQ ID NO:009)的肽、包含序列LVAEAK (SEQ ID NO:030)的肽、包含序列LIANAK (SEQ ID NO:012)的肽和包含EQ ID NOS:041-113的肽。

[0109] 在核心序列(7)的肽的一个实施方案中,NFκB抑制肽选自如下肽序列:NVAENA (SEQ ID NO:010) 或ANVAENA (SEQ ID NO:042)。这些肽被指定为(7-V)组的肽。

[0110] 在核心序列(7)的肽的一个实施方案中,NFκB抑制肽是NVAENA (SEQ ID NO:010)。该肽被指定为(7-W)组的肽。

[0111] 在一个实施方案中,NFκB抑制肽选自长度为四至二十个氨基酸残基的肽,其包含如下序列:

[0112] Xxx-Ala-D-Glu-Asn

[0113] 其中Xxx选自Met、Ile、Val、Cys、Trp、Tyr、Phe、5-甲基-Trp、allo-Ile、β-苯乙烯基-Ala、萘基-Ala、二苯基-Ala、α-氨基丁酸、α-氨基己酸、正亮氨酸、α-氨基-2-苯基丁酸、α-氨基-1-萘丙酸、β-环己基-Ala、脱氢丙氨酸和β-叔丁基-Ala。该肽基序被指定为核心序列(8)。包含核心序列(8)的长度为四至二十个氨基酸残基的NFκB抑制肽被指定为核心序列(8)的肽。在另一个实施方案中,该基序的肽不包括包含序列LIAPEA (SEQ ID NO:061)的肽并且不包括包含序列LWAEAK (SEQ ID NO:008)的肽、包含序列LIAEAK (SEQ ID NO:009)的肽、包含序列LVAEAK (SEQ ID NO:030)的肽、包含序列LIANAK (SEQ ID NO:012)的肽和包含EQ ID NOS:041-113的肽。

[0114] 在核心序列(8)的肽的一个实施方案中,NFκB抑制肽选自长度为四至二十个氨基酸残基的肽,其包含如下序列:

[0115] Xxx-Ala-D-Glu-Asn

[0116] 其中Xxx选自Met、Ile、Val、Cys、Trp、Tyr或Phe。该肽基序被指定为核心序列(8-N)。包含核心序列(8-N)的长度为四至二十个氨基酸残基的NFκB抑制肽被指定为核心序列(8-N)的肽。在另一个实施方案中,该基序的肽不包括包含序列LIAPEA (SEQ ID NO:061)的肽并且不包括包含序列LWAEAK (SEQ ID NO:008)的肽、包含序列LIAEAK (SEQ ID NO:009)的肽、包含序列LVAEAK (SEQ ID NO:030)的肽、包含序列LIANAK (SEQ ID NO:012)的肽和包含EQ ID NOS:041-113的肽。

[0117] 在核心序列(8)的肽的一个实施方案中,NFκB抑制肽选自长度为四至二十个氨基酸残基的肽,其包含如下序列:

[0118] Xxx-Ala-D-Glu-Asn

[0119] 其中Xxx选自5-甲基-Trp、allo-Ile、 β -苯乙烯基-Ala、萘基-Ala、二苯基-Ala、 α -氨基丁酸、 α -氨基己酸、正亮氨酸、 α -氨基-2-苯基丁酸、 α -氨基-1-萘丙酸、 β -环己基-Ala、脱氢丙氨酸和 β -叔丁基-Ala。该肽基序被指定为核心序列(8-U)。包含核心序列(8)的长度为四至二十个氨基酸残基的NF κ B抑制肽被指定为核心序列(8-U)的肽。在另一个实施方案中,该基序的肽不包括包含序列LIAPEA (SEQ ID NO:061)的肽并且不包括包含序列LWAEAK (SEQ ID NO:008)的肽、包含序列LIAEAK (SEQ ID NO:009)的肽、包含序列LVAEAK (SEQ ID NO:030)的肽、包含序列LIANAK (SEQ ID NO:012)的肽和包含SEQ ID NOS:041-113的肽。

[0120] 在核心序列(8)的肽的一个实施方案中,NF κ B抑制肽选自包含如下序列的长度为四至二十个氨基酸残基的肽:NVA[D]ENA (SEQ ID NO:114)或ANVA[D]ENA (SEQ ID NO:115)。这些肽被指定为(8-S)组的肽。

[0121] 在核心序列(8)的肽的一个实施方案中,NF κ B抑制肽选自包含如下序列的长度为四至二十个氨基酸残基的肽:NVA[D]ENA (SEQ ID NO:114)或ANVA[D]ENA (SEQ ID NO:115),条件是不包括包含序列LIAEAK (SEQ ID NO:009)的肽、包含序列LIANAK (SEQ ID NO:012)的肽和包含SEQ ID NOS:041-113的肽。这些肽被指定为(8-T)组的肽。

[0122] 在任何一个前述实施方案中,肽的长度可以是四至十五个氨基酸、四至十二个氨基酸、四至十个氨基酸、四至八个氨基酸、六至二十个氨基酸、六至十五个氨基酸、六至十二个氨基酸、六至十个氨基酸或六至八个氨基酸。任何一个前述实施方案可以不包括包含序列LWAEAK (SEQ ID NO:008)的肽、包含序列LIAEAK (SEQ ID NO:009)的肽、包含序列LVAEAK (SEQ ID NO:030)的肽、包含序列LIANAK (SEQ ID NO:012)的肽和包含SEQ ID NOS:041-113的肽。

[0123] 在核心序列(8)的肽的一个实施方案中,NF κ B抑制肽选自如下肽序列:NVA[D]ENA (SEQ ID NO:114)或ANVA[D]ENA (SEQ ID NO:115)。这些肽被指定为(8-V)组的肽。

[0124] 在另一个实施方案中,在本文中任何部分所述的任何一组核心序列(1)、核心序列(1-N)、核心序列(1-U)、(1-S)组、(1-T)组、(1-V)组、(1-W)组、核心序列(2)、核心序列(2-N)、核心序列(2-U)、(2-S)组、(2-T)组、(2-V)组、核心序列(3)、核心序列(3-N)、核心序列(3-U)、(3-S)组、(3-T)组、(3-V)组、(3-W)组、核心序列(4)、核心序列(4-N)、核心序列(4-U)、(4-S)组、(4-T)组、(4-V)组、核心序列(5)、核心序列(5-N)、核心序列(5-U)、(5-S)组、(5-T)组、(5-V)组、(5-W)组、核心序列(6)、核心序列(6-N)、核心序列(6-U)、(6-S)组、(6-T)组、(6-V)组、核心序列(7)、核心序列(7-N)、核心序列(7-U)、(7-S)组、(7-T)组、(7-V)组、(7-W)组、核心序列(8)、核心序列(8-N)、核心序列(8-U)、(8-S)组、(8-T)组或(8-V)组的肽可以包含附加条件指明不包括包含序列LWAEAK (SEQ ID NO:008)的肽;包含附加条件指明不包括包含序列LIAEAK (SEQ ID NO:009)的肽;包含附加条件指明不包括包含序列LIANAK (SEQ ID NO:012)的肽;包含附加条件指明不包括包含序列LVAEAK (SEQ ID NO:030)的肽;包含附加条件指明不包括包含序列ANVAENA (SEQ ID NO:042)的肽;包含附加条件指明不包括包含序列LIAEAK (SEQ ID NO:009)的肽,包含附加条件指明不包括包含序列LIANAK (SEQ ID NO:012)的肽,包含附加条件指明不包括包含序列ANVAENA (SEQ ID NO:042)的肽;或包含附加条件指明不包括包含序列LWAEAK (SEQ ID NO:008)的肽、包含序列LIAEAK (SEQ ID NO:009)的肽、包含序列LIANAK (SEQ ID NO:012)的肽、包含序列LVAEAK (SEQ ID NO:030)的

肽和包含EQ ID NOS:041-113的肽。

[0125] 在另一个实施方案中,在本文中任何部分所述的任何一组核心序列(1)、核心序列(1-N)、核心序列(1-U)、(1-S)组、(1-T)组、(1-V)组、(1-W)组、核心序列(2)、核心序列(2-N)、核心序列(2-U)、(2-S)组、(2-T)组、(2-V)组、核心序列(3)、核心序列(3-N)、核心序列(3-U)、(3-S)组、(3-T)组、(3-V)组、(3-W)组、核心序列(4)、核心序列(4-N)、核心序列(4-U)、(4-S)组、(4-T)组、(4-V)组、核心序列(5)、核心序列(5-N)、核心序列(5-U)、(5-S)组、(5-T)组、(5-V)组、(5-W)组、核心序列(6)、核心序列(6-N)、核心序列(6-U)、(6-S)组、(6-T)组、(6-V)组、核心序列(7)、核心序列(7-N)、核心序列(7-U)、(7-S)组、(7-T)组、(7-V)组、(7-W)组、核心序列(8)、核心序列(8-N)、核心序列(8-U)、(8-S)组、(8-T)组或(8-V)组的肽可以包含附加条件指明不包括包含任意组合的一种或多种SEQ ID NOS:001-113的序列的一种或多种肽,并且进一步的条件是至少一种肽序列保留在所形成的集合中。

[0126] 在上述序列和本文所公开的任何其它序列中,蛋氨酸(Met)可用正亮氨酸(Nor)代替。

[0127] 在本文所公开的特定肽序列以及本文所公开的肽序列的使用方法的任何实施方案中,可以使用具有至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%或至少约95%序列同源性的同源序列,条件是保留核心序列。

[0128] 在本文所公开的特定肽序列以及本文所公开的肽序列的使用方法的任何实施方案中,可以通过将一个、两个或三个氨基酸用类似的氨基酸代替而在序列的非核心区进行替代。因此,带负电荷的氨基酸可以替代其它带负电荷的氨基酸(Asp、Glu);带正电荷的氨基酸可以替代其它带正电荷的氨基酸(Lys、Arg、His);疏水性氨基酸可以替代其它疏水性氨基酸(Ala、Val、Ile、Leu、Met);亲水性氨基酸可以替代其它亲水性氨基酸(Ser、Thr)(Asn、Gln);芳香性氨基酸可以替代其它芳香性氨基酸(Phe、Tyr、Trp、His);体积较小的氨基酸可以替代其它体积较小的氨基酸(Ala、Gly)。括号内的氨基酸组表示对于替代的目的而言被认为是类似的氨基酸。

[0129] 在一个实施方案中,本发明包括一种在细胞、组织或器官中抑制NF κ B活化或抑制NF κ B活性的方法,包括将细胞、组织或器官与治疗有效量的抑制NF κ B活化或抑制NF κ B活性的化合物接触。

[0130] 在一个实施方案中,本发明包括一种在例如细胞、组织、器官或生物体中抑制NF κ B活化或抑制NF κ B活性的方法,包括将细胞、组织或器官与有效量的抑制NF κ B活化或抑制NF κ B活性的化合物接触。有效量可以在例如细胞、组织、器官或生物体中使NF κ B的活性与接触前的基线水平相比降低至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%或至少约90%(通过本文所述的任何试验测定)。在一个实施方案中,有效量可以在例如细胞、组织、器官或生物体中使NF κ B的磷酸化(例如p65亚单位或p50亚单位的磷酸化)与接触前的基线水平相比降低至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%或至少约90%(通过本文所述的任何试验测定)。在一个实施方案中,有效量可以在例如细胞、组织、器官或生物体中使NF κ B的表达量与接触前的基线水平相比降低至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%或至少约90%。在另一个实施方案中,化合物是肽。在进一步的实施方案中,化合物是选自下列的肽:本文所定义的核心

心序列(1)、核心序列(1-N)、核心序列(1-U)、(1-S)组、(1-T)组、(1-V)组、(1-W)组、核心序列(2)、核心序列(2-N)、核心序列(2-U)、(2-S)组、(2-T)组、(2-V)组、核心序列(3)、核心序列(3-N)、核心序列(3-U)、(3-S)组、(3-T)组、(3-V)组、(3-W)组、核心序列(4)、核心序列(4-N)、核心序列(4-U)、(4-S)组、(4-T)组、(4-V)组、核心序列(5)、核心序列(5-N)、核心序列(5-U)、(5-S)组、(5-T)组、(5-V)组、(5-W)组、核心序列(6)、核心序列(6-N)、核心序列(6-U)、(6-S)组、(6-T)组、(6-V)组、核心序列(7)、核心序列(7-N)、核心序列(7-U)、(7-S)组、(7-T)组、(7-V)组、(7-W)组、核心序列(8)、核心序列(8-N)、核心序列(8-U)、(8-S)组、(8-T)组、(8-V)组、SEQ ID NOS:001-069、(SEQ ID NOS:001-008,010,011和013-040)和(SEQ ID NOS:001-007,010,011,013-029和031-040)的肽。

[0131] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括给药含有治疗有效量的抑制NF κ B的活化或抑制NF κ B活性的化合物。在另一个实施方案中,组合物包含治疗有效量的一种或多种选自下列的肽:核心序列(1)、核心序列(1-N)、核心序列(1-U)、(1-S)组、(1-T)组、(1-V)组、(1-W)组、核心序列(2)、核心序列(2-N)、核心序列(2-U)、(2-S)组、(2-T)组、(2-V)组、核心序列(3)、核心序列(3-N)、核心序列(3-U)、(3-S)组、(3-T)组、(3-V)组、(3-W)组、核心序列(4)、核心序列(4-N)、核心序列(4-U)、(4-S)组、(4-T)组、(4-V)组、核心序列(5)、核心序列(5-N)、核心序列(5-U)、(5-S)组、(5-T)组、(5-V)组、(5-W)组、核心序列(6)、核心序列(6-N)、核心序列(6-U)、(6-S)组、(6-T)组、(6-V)组、核心序列(7)、核心序列(7-N)、核心序列(7-U)、(7-S)组、(7-T)组、(7-V)组、(7-W)组、核心序列(8)、核心序列(8-N)、核心序列(8-U)、(8-S)组、(8-T)组、(8-V)组、SEQ ID NOS:001-069、(SEQ ID NOS:001-007,010,011,013-029和031-040)和(SEQ ID NOS:001-007,010,011,013-029和031-040)的肽。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0132] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(1)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0133] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(1-N)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0134] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(1-U)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0135] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(1-S)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0136] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(1-V)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0137] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(2)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0138] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(2-N)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0139] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(2-U)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0140] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(2-S)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0141] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(2-T)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0142] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(2-V)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈

合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0143] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(3)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0144] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(3-N)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0145] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(3-U)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0146] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(3-S)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0147] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(3-T)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0148] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(3-V)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0149] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(3-W)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0150] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(4)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案

中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0151] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(4-N)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0152] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(4-U)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0153] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(4-S)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0154] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(4-T)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0155] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(4-V)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0156] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(5)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0157] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(5-N)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0158] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(5-U)的肽的组合物。在一个实施方案中,

组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0159] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(5-S)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0160] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(5-T)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0161] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(5-V)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0162] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(5-W)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0163] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(6)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0164] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(6-N)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0165] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(6-U)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0166] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者

给药含有治疗有效量的一种或多种选自 (6-S) 组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0167] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自 (6-T) 组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0168] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自 (6-V) 组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0169] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列 (7) 的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0170] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列 (7-N) 的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0171] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列 (7-U) 的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0172] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自 (7-S) 组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0173] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自 (7-T) 组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0174] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(7-V)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0175] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(7-W)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0176] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(8)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0177] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(8-N)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0178] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(8-U)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0179] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(8-S)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0180] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(8-T)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0181] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(8-V)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈

合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0182] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自SEQ ID NOS:001至040的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0183] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自SEQ ID NOS:001-008、010、011和013-040的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0184] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疼痛的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自SEQ ID NOS:041-069的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,疼痛与伤口愈合有关。在一个实施方案中,疼痛不包括与伤口愈合有关的疼痛。

[0185] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括给药含有治疗有效量的抑制NF κ B的活化或抑制NF κ B活性的化合物。在另一个实施方案中,组合物包含治疗有效量的一种或多种选自下列的肽:核心序列(1)、核心序列(1-N)、核心序列(1-U)、(1-S)组、(1-T)组、(1-V)组、(1-W)组、核心序列(2)、核心序列(2-N)、核心序列(2-U)、(2-S)组、(2-T)组、(2-V)组、核心序列(3)、核心序列(3-N)、核心序列(3-U)、(3-S)组、(3-T)组、(3-V)组、(3-W)组、核心序列(4)、核心序列(4-N)、核心序列(4-U)、(4-S)组、(4-T)组、(4-V)组、核心序列(5)、核心序列(5-N)、核心序列(5-U)、(5-S)组、(5-T)组、(5-V)组、(5-W)组、核心序列(6)、核心序列(6-N)、核心序列(6-U)、(6-S)组、(6-T)组、(6-V)组、核心序列(7)、核心序列(7-N)、核心序列(7-U)、(7-S)组、(7-T)组、(7-V)组、(7-W)组、核心序列(8)、核心序列(8-N)、核心序列(8-U)、(8-S)组、(8-T)组、(8-V)组、SEQ ID NOS:001-069、(SEQ ID NOS:001-008、010、011和013-040)和(SEQ ID NOS:001-007、010、011、013-029和031-040)的肽。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中

风。

[0186] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(1)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0187] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(1-N)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0188] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(1-U)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海

默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0189] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(1-S)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0190] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(1-V)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0191] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(2)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海

默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0192] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(2-N)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0193] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(2-U)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0194] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(2-S)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默

病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0195] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(2-T)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0196] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(2-V)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0197] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(3)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海

默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0198] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(3-N)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0199] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(3-U)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0200] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(3-S)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默

病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0201] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(3-T)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0202] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(3-V)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0203] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(3-W)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默

病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0204] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(4)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0205] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(4-N)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0206] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(4-U)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海

默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0207] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(4-S)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0208] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(4-T)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0209] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(4-V)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默

病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0210] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(5)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0211] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(5-N)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0212] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(5-U)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海

默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0213] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(5-S)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0214] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(5-T)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0215] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(5-V)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默

病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0216] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(5-W)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0217] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(6)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0218] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(6-N)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海

默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0219] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(6-U)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。

[0220] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(6-S)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0221] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(6-T)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0222] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(6-V)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎

症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0223] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(7)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0224] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(7-N)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0225] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(7-U)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起

的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0226] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(7-S)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0227] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(7-T)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0228] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(7-V)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎

症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0229] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(7-W)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0230] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(8)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0231] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(8-N)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起

的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0232] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(8-U)的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0233] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(8-S)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0234] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(8-T)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎

症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0235] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(8-V)组的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0236] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自SEQ ID NOS:001至040的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0237] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自SEQ ID NOS:001-008、010、011和013-040的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛

的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0238] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自SEQ ID NOS:041-069的肽的组合物。在一个实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,给药是静脉内注射。在一个实施方案中,炎症是皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症或由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症不包括皮肤和真皮的炎症、眼睛的炎症和由于伤口愈合引起的炎症。在一个实施方案中,炎症是由于自身免疫性疾病引起的;在另外的实施方案中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮或肌萎缩侧索硬化症(ALS)。在一个实施方案中,炎症是由于胃肠道疾病引起的;在另外的实施方案中,胃肠道疾病是炎症性肠病、克罗恩病或结肠炎。在一个实施方案中,炎症是由于传染性生物体引起的;在另外的实施方案中,传染性生物体是细菌、病毒、真菌或寄生虫。在一个实施方案中,炎症是由神经变性疾病引起的;在另一个实施方案中,神经变性疾病是帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0239] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎症的方法,包括给药含有治疗有效量的抑制NF κ B的活化或抑制NF κ B活性的化合物。在另一个实施方案中,组合物包含治疗有效量的一种或多种选自下列的肽:核心序列(1)、核心序列(1-N)、核心序列(1-U)、(1-S)组、(1-T)组、(1-V)组、(1-W)组、核心序列(2)、核心序列(2-N)、核心序列(2-U)、(2-S)组、(2-T)组、(2-V)组、核心序列(3)、核心序列(3-N)、核心序列(3-U)、(3-S)组、(3-T)组、(3-V)组、(3-W)组、核心序列(4)、核心序列(4-N)、核心序列(4-U)、(4-S)组、(4-T)组、(4-V)组、核心序列(5)、核心序列(5-N)、核心序列(5-U)、(5-S)组、(5-T)组、(5-V)组、(5-W)组、核心序列(6)、核心序列(6-N)、核心序列(6-U)、(6-S)组、(6-T)组、(6-V)组、核心序列(7)、核心序列(7-N)、核心序列(7-U)、(7-S)组、(7-T)组、(7-V)组、(7-W)组、核心序列(8)、核心序列(8-N)、核心序列(8-U)、(8-S)组、(8-T)组、(8-V)组、SEQ ID NOS:001-069、(SEQ ID NOS:001-008、010、011和013-040)和(SEQ ID NOS:001-007、010、011、013-029和031-040)的肽。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0240] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎症的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(1)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0241] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎症的方法,包括

向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(1-N)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0242] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(1-U)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0243] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(1-S)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0244] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(1-V)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0245] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(2)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0246] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(2-N)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0247] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(2-U)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0248] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(2-S)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0249] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(2-T)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0250] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(2-V)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0251] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(3)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0252] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(3-N)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0253] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(3-U)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0254] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(3-S)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0255] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(3-T)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0256] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(3-V)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0257] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(3-W)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0258] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(4)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0259] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(4-N)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0260] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(4-U)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是

局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0261] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(4-S)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0262] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(4-T)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0263] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(4-V)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0264] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(5)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0265] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(5-N)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0266] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(5-U)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0267] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(5-S)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0268] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(5-T)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0269] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(5-V)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0270] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(5-W)组的肽的组合物。在一个实施方案中,

该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0271] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(6)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0272] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(6-N)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0273] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(6-U)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0274] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(6-S)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0275] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(6-T)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0276] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(6-V)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0277] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(7)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0278] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(7-N)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0279] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(7-U)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0280] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括

向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自 (7-S) 组的肽的组合物。在一个实施方案中, 该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中, 给药是局部应用。在一个实施方案中, 给药是皮下注射。

[0281] 在一个实施方案中, 本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法, 包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自 (7-T) 组的肽的组合物。在一个实施方案中, 该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中, 给药是局部应用。在一个实施方案中, 给药是皮下注射。

[0282] 在一个实施方案中, 本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法, 包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自 (7-V) 组的肽的组合物。在一个实施方案中, 该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中, 给药是局部应用。在一个实施方案中, 给药是皮下注射。

[0283] 在一个实施方案中, 本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法, 包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自 (7-W) 组的肽的组合物。在一个实施方案中, 该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中, 给药是局部应用。在一个实施方案中, 给药是皮下注射。

[0284] 在一个实施方案中, 本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法, 包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列 (8) 的肽的组合物。在一个实施方案中, 该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中, 给药是局部应用。在一个实施方案中, 给药是皮下注射。

[0285] 在一个实施方案中, 本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法, 包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列 (8-N) 的肽的组合物。在一个实施方案中, 该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中, 给药是局部应用。在一个实施方案中, 给药是皮下注射。

[0286] 在一个实施方案中, 本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法, 包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列 (8-U) 的肽的组合物。在一个实施方案中, 该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中, 给药是局部应用。在一个实施方案中, 给药是皮下注射。

[0287] 在一个实施方案中, 本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法, 包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自 (8-S) 组的肽的组合物。在一个实施方案中, 该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中, 给药是局部应用。在一个实施方案中, 给药是皮下注射。

[0288] 在一个实施方案中, 本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法, 包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自 (8-T) 组的肽的组合物。在一个实施方案中, 该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中, 给药是局部应用。在一个实施方案中, 给药是皮下注射。

[0289] 在一个实施方案中, 本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法, 包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自 (8-V) 组的肽的组合物。在一个实施方案中, 该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中, 给药是局部应用。在一个实施方案中, 给药是皮下注射。

[0290] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自SEQ ID NOS:001至040的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0291] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自SEQ ID NOS:001-008、010、011和013-040的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0292] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔粘膜炎的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自SEQ ID NOS:041-069的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0293] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括给药含有治疗有效量的抑制NF κ B的活化或抑制NF κ B活性的化合物。在另一个实施方案中,组合物包含治疗有效量的一种或多种选自下列的肽:核心序列(1)、核心序列(1-N)、核心序列(1-U)、(1-S)组、(1-T)组、(1-V)组、(1-W)组、核心序列(2)、核心序列(2-N)、核心序列(2-U)、(2-S)组、(2-T)组、(2-V)组、核心序列(3)、核心序列(3-N)、核心序列(3-U)、(3-S)组、(3-T)组、(3-V)组、(3-W)组、核心序列(4)、核心序列(4-N)、核心序列(4-U)、(4-S)组、(4-T)组、(4-V)组、核心序列(5)、核心序列(5-N)、核心序列(5-U)、(5-S)组、(5-T)组、(5-V)组、(5-W)组、核心序列(6)、核心序列(6-N)、核心序列(6-U)、(6-S)组、(6-T)组、(6-V)组、核心序列(7)、核心序列(7-N)、核心序列(7-U)、(7-S)组、(7-T)组、(7-V)组、(7-W)组、核心序列(8)、核心序列(8-N)、核心序列(8-U)、(8-S)组、(8-T)组、(8-V)组、SEQ ID NOS:001-069、(SEQ ID NOS:001-008、010、011和013-040)和(SEQ ID NOS:001-007、010、011、013-029和031-040)的肽。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0294] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(1)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0295] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(1-N)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0296] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(1-U)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0297] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(1-S)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组

合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0298] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(1-V)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0299] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(2)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0300] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(2-N)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0301] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(2-U)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0302] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(2-S)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0303] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(2-T)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0304] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(2-V)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0305] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(3)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0306] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(3-N)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0307] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患

者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列 (3-U) 的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0308] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自 (3-S) 组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0309] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自 (3-T) 组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0310] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自 (3-V) 组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0311] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自 (3-W) 组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0312] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列 (4) 的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0313] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列 (4-N) 的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0314] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列 (4-U) 的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0315] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自 (4-S) 组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0316] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自 (4-T) 组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0317] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(4-V)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0318] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(5)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0319] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(5-N)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0320] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(5-U)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0321] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(5-S)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0322] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(5-T)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0323] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(5-V)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0324] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(5-W)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0325] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(6)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0326] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(6-N)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部

应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0327] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(6-U)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0328] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(6-S)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0329] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(6-T)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0330] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(6-V)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0331] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(7)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0332] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(7-N)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0333] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(7-U)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0334] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(7-S)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0335] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(7-T)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0336] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(7-V)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组

合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0337] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(7-W)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0338] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括给药含有治疗有效量的长度为七至二十个残基的包含序列ANVAENA (SEQ ID NO:042)的肽的组合物。在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括给药含有治疗有效量的长度为七至十五个残基的包含序列ANVAENA (SEQ ID NO:042)的肽的组合物。在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括给药含有治疗有效量的长度为七至十二个残基的包含序列ANVAENA (SEQ ID NO:042)的肽的组合物。在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括给药含有治疗有效量的序列ANVAENA (SEQ ID NO:042)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0339] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(8)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0340] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(8-N)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0341] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自核心序列(8-U)的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0342] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(8-S)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0343] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(8-T)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0344] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自(8-V)组的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在

一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0345] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自SEQ ID NOS:001至040的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0346] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自SEQ ID NOS:001-008、010、011和013-040的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0347] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗口腔癌的方法,包括向患者给药含有治疗有效量的一种或多种选自SEQ ID NOS:041-069的肽的组合物。在一个实施方案中,该组合物还包含适于口腔内或口腔上给药的药物载体。在一个实施方案中,给药是局部应用。在一个实施方案中,给药是皮下注射。

[0348] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疾病或病症的方法,包括给药含有治疗有效量的抑制NF κ B的活化或抑制NF κ B活性的化合物。在另一个实施方案中,组合物包含治疗有效量的一种或多种选自下列的肽:核心序列(1)、核心序列(1-N)、核心序列(1-U)、(1-S)组、(1-T)组、(1-V)组、(1-W)组、核心序列(2)、核心序列(2-N)、核心序列(2-U)、(2-S)组、(2-T)组、(2-V)组、核心序列(3)、核心序列(3-N)、核心序列(3-U)、(3-S)组、(3-T)组、(3-V)组、(3-W)组、核心序列(4)、核心序列(4-N)、核心序列(4-U)、(4-S)组、(4-T)组、(4-V)组、核心序列(5)、核心序列(5-N)、核心序列(5-U)、(5-S)组、(5-T)组、(5-V)组、(5-W)组、核心序列(6)、核心序列(6-N)、核心序列(6-U)、(6-S)组、(6-T)组、(6-V)组、核心序列(7)、核心序列(7-N)、核心序列(7-U)、(7-S)组、(7-T)组、(7-V)组、(7-W)组、核心序列(8)、核心序列(8-N)、核心序列(8-U)、(8-S)组、(8-T)组、(8-V)组、SEQ ID NOS:001-069、(SEQ ID NOS:001-008、010、011和013-040)和(SEQ ID NOS:001-007、010、011、013-029和031-040)的肽,其中的疾病或病症选自缺血性疾病。在另一个实施方案中,缺血性疾病是心肌梗塞、急性心衰、慢性心衰、脑梗或肺梗塞。

[0349] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疾病或病症的方法,包括给药含有治疗有效量的抑制NF κ B的活化或抑制NF κ B活性的化合物。在另一个实施方案中,组合物包含治疗有效量的一种或多种选自下列的肽:核心序列(1)、核心序列(1-N)、核心序列(1-U)、(1-S)组、(1-T)组、(1-V)组、(1-W)组、核心序列(2)、核心序列(2-N)、核心序列(2-U)、(2-S)组、(2-T)组、(2-V)组、核心序列(3)、核心序列(3-N)、核心序列(3-U)、(3-S)组、(3-T)组、(3-V)组、(3-W)组、核心序列(4)、核心序列(4-N)、核心序列(4-U)、(4-S)组、(4-T)组、(4-V)组、核心序列(5)、核心序列(5-N)、核心序列(5-U)、(5-S)组、(5-T)组、(5-V)组、(5-W)组、核心序列(6)、核心序列(6-N)、核心序列(6-U)、(6-S)组、(6-T)组、(6-V)组、核心序列(7)、核心序列(7-N)、核心序列(7-U)、(7-S)组、(7-T)组、(7-V)组、(7-W)组、核心序列(8)、核心序列(8-N)、核心序列(8-U)、(8-S)组、(8-T)组、(8-V)组、SEQ ID NOS:001-069、(SEQ ID NOS:001-008、010、011和013-040)和(SEQ ID NOS:001-007、010、011、013-029和031-040)的肽,其中的疾病或病症选自粘膜皮肤疾病。在另一个实施方案中,疾病或病症是粘膜皮肤表面、例如口腔、鼻腔、胃肠道和呼吸道、阴道和膀胱的粘膜皮肤表面的红斑、溃

疡、炎症、坏死或糜烂性发育不良；粘膜炎、口腔粘膜炎、义齿性口炎、口腔扁平苔藓、口腔溃疡、天疱疮、大疱性类天疱疮、口腔扁平苔藓、口腔粘膜接触性皮炎、疱疹样溃疡、鹅口疮、消化道粘膜炎、食管粘膜炎、肠粘膜炎、炎症性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、口腔溃疡、天疱疮、大疱性类天疱疮、口腔扁平苔藓、口腔粘膜接触性皮炎、疱疹样溃疡、鹅口疮、鼻粘膜疾病，包括鼻窦炎和鼻炎、间质性膀胱炎、放射性膀胱炎、贝赫切特综合征的粘膜皮肤并发症、放射引起的口腔粘膜炎、放射引起的食管炎、放射性直肠炎或内窥镜手术引起的粘膜损伤。

[0350] 在一个实施方案中，本发明包括在有需要的患者中治疗疾病或病症的方法，包括给药含有治疗有效量的抑制NF κ B的活化或抑制NF κ B活性的化合物。在另一个实施方案中，组合物包含治疗有效量的一种或多种选自下列的肽：核心序列(1)、核心序列(1-N)、核心序列(1-U)、(1-S)组、(1-T)组、(1-V)组、(1-W)组、核心序列(2)、核心序列(2-N)、核心序列(2-U)、(2-S)组、(2-T)组、(2-V)组、核心序列(3)、核心序列(3-N)、核心序列(3-U)、(3-S)组、(3-T)组、(3-V)组、(3-W)组、核心序列(4)、核心序列(4-N)、核心序列(4-U)、(4-S)组、(4-T)组、(4-V)组、核心序列(5)、核心序列(5-N)、核心序列(5-U)、(5-S)组、(5-T)组、(5-V)组、(5-W)组、核心序列(6)、核心序列(6-N)、核心序列(6-U)、(6-S)组、(6-T)组、(6-V)组、核心序列(7)、核心序列(7-N)、核心序列(7-U)、(7-S)组、(7-T)组、(7-V)组、(7-W)组、核心序列(8)、核心序列(8-N)、核心序列(8-U)、(8-S)组、(8-T)组、(8-V)组、SEQ ID NOS:001-069、(SEQ ID NOS:001-008,010,011和013-040)和(SEQ ID NOS:001-007,010,011,013-029和031-040)的肽，其中的疾病或病症选自炎性疾病。在另一个实施方案中，疾病或病症是痤疮、强直性脊柱炎、巴雷特食管、慢性疲劳综合征(CFS/CFIDS/ME)、慢性莱姆病(疏螺旋体病)、克罗恩病、糖尿病、抑郁症、皮炎、筋膜炎、纤维肌痛(FM)、胃食管反流病(GERD)、牙龈炎、桥本氏甲状腺炎、高血压、甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、肠易激综合征(IRS)、间质性膀胱炎(IC)、肾结石、**Löfgren**综合征、红斑狼疮、多种化学物质敏感性(MCS)、偏头痛、莫吉隆斯症(Morgellon's)、多发性硬化症、骨关节炎、牙周炎、风湿性多肌痛、前列腺炎、银屑病、银屑病关节炎、雷诺氏综合征/现象、反应性关节炎(瑞特综合征)、不安腿综合征、反射性交感神经营养不良(RSD)、类风湿性关节炎、结节病、硬皮病、鼻窦炎、季节性情感障碍(SAD)、干燥综合征、口腔炎、肌腱炎、溃疡性结肠炎、荨麻疹、葡萄膜炎或眩晕。

[0351] 在一个实施方案中，本发明包括在有需要的患者中治疗疾病或病症的方法，包括给药含有治疗有效量的抑制NF κ B的活化或抑制NF κ B活性的化合物。在另一个实施方案中，组合物包含治疗有效量的一种或多种选自下列的肽：核心序列(1)、核心序列(1-N)、核心序列(1-U)、(1-S)组、(1-T)组、(1-V)组、(1-W)组、核心序列(2)、核心序列(2-N)、核心序列(2-U)、(2-S)组、(2-T)组、(2-V)组、核心序列(3)、核心序列(3-N)、核心序列(3-U)、(3-S)组、(3-T)组、(3-V)组、(3-W)组、核心序列(4)、核心序列(4-N)、核心序列(4-U)、(4-S)组、(4-T)组、(4-V)组、核心序列(5)、核心序列(5-N)、核心序列(5-U)、(5-S)组、(5-T)组、(5-V)组、(5-W)组、核心序列(6)、核心序列(6-N)、核心序列(6-U)、(6-S)组、(6-T)组、(6-V)组、核心序列(7)、核心序列(7-N)、核心序列(7-U)、(7-S)组、(7-T)组、(7-V)组、(7-W)组、核心序列(8)、核心序列(8-N)、核心序列(8-U)、(8-S)组、(8-T)组、(8-V)组、SEQ ID NOS:001-069、(SEQ ID NOS:001-008,010,011和013-040)和(SEQ ID NOS:001-007,010,011,013-029和031-040)的肽，其中的疾病或病症选自纤维化疾病和瘢痕形成。在另一个实施方案中，疾病或病症是纤维化、切口或手术后的瘢痕形成、烧伤后的瘢痕形成，或切口或手术后的粘连。

[0352] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疾病或病症的方法,包括给药含有治疗有效量的抑制NF κ B的活化或抑制NF κ B活性的化合物。在另一个实施方案中,组合物包含治疗有效量的一种或多种选自下列的肽:核心序列(1)、核心序列(1-N)、核心序列(1-U)、(1-S)组、(1-T)组、(1-V)组、(1-W)组、核心序列(2)、核心序列(2-N)、核心序列(2-U)、(2-S)组、(2-T)组、(2-V)组、核心序列(3)、核心序列(3-N)、核心序列(3-U)、(3-S)组、(3-T)组、(3-V)组、(3-W)组、核心序列(4)、核心序列(4-N)、核心序列(4-U)、(4-S)组、(4-T)组、(4-V)组、核心序列(5)、核心序列(5-N)、核心序列(5-U)、(5-S)组、(5-T)组、(5-V)组、(5-W)组、核心序列(6)、核心序列(6-N)、核心序列(6-U)、(6-S)组、(6-T)组、(6-V)组、核心序列(7)、核心序列(7-N)、核心序列(7-U)、(7-S)组、(7-T)组、(7-V)组、(7-W)组、核心序列(8)、核心序列(8-N)、核心序列(8-U)、(8-S)组、(8-T)组、(8-V)组、SEQ ID NOS:001-069、(SEQ ID NOS:001-008,010,011和013-040)和(SEQ ID NOS:001-007,010,011,013-029和031-040)的肽,其中的疾病或病症选自癌症。在另一个实施方案中,癌症是淋巴增殖性疾病、淋巴瘤、白血病、癌、肉瘤、前列腺癌、乳腺癌、宫颈癌、子宫癌、子宫内膜癌、骨癌、胃癌、结肠癌、肝癌、胰腺癌、各种头颈部癌、甲状腺癌、中枢神经系统的癌症、周围神经系统的癌症、脑癌、肾癌、皮肤癌、口腔癌或口腔肿瘤。

[0353] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疾病或病症的方法,包括给药含有治疗有效量的抑制NF κ B的活化或抑制NF κ B活性的化合物。在另一个实施方案中,组合物包含治疗有效量的一种或多种选自下列的肽:核心序列(1)、核心序列(1-N)、核心序列(1-U)、(1-S)组、(1-T)组、(1-V)组、(1-W)组、核心序列(2)、核心序列(2-N)、核心序列(2-U)、(2-S)组、(2-T)组、(2-V)组、核心序列(3)、核心序列(3-N)、核心序列(3-U)、(3-S)组、(3-T)组、(3-V)组、(3-W)组、核心序列(4)、核心序列(4-N)、核心序列(4-U)、(4-S)组、(4-T)组、(4-V)组、核心序列(5)、核心序列(5-N)、核心序列(5-U)、(5-S)组、(5-T)组、(5-V)组、(5-W)组、核心序列(6)、核心序列(6-N)、核心序列(6-U)、(6-S)组、(6-T)组、(6-V)组、核心序列(7)、核心序列(7-N)、核心序列(7-U)、(7-S)组、(7-T)组、(7-V)组、(7-W)组、核心序列(8)、核心序列(8-N)、核心序列(8-U)、(8-S)组、(8-T)组、(8-V)组、SEQ ID NOS:001-069、(SEQ ID NOS:001-008,010,011和013-040)和(SEQ ID NOS:001-007,010,011,013-029和031-040)的肽,其中的疾病或病症选自年龄相关性疾病或病症。

[0354] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疾病或病症的方法,包括给药含有治疗有效量的抑制NF κ B的活化或抑制NF κ B活性的化合物。在另一个实施方案中,组合物包含治疗有效量的一种或多种选自下列的肽:核心序列(1)、核心序列(1-N)、核心序列(1-U)、(1-S)组、(1-T)组、(1-V)组、(1-W)组、核心序列(2)、核心序列(2-N)、核心序列(2-U)、(2-S)组、(2-T)组、(2-V)组、核心序列(3)、核心序列(3-N)、核心序列(3-U)、(3-S)组、(3-T)组、(3-V)组、(3-W)组、核心序列(4)、核心序列(4-N)、核心序列(4-U)、(4-S)组、(4-T)组、(4-V)组、核心序列(5)、核心序列(5-N)、核心序列(5-U)、(5-S)组、(5-T)组、(5-V)组、(5-W)组、核心序列(6)、核心序列(6-N)、核心序列(6-U)、(6-S)组、(6-T)组、(6-V)组、核心序列(7)、核心序列(7-N)、核心序列(7-U)、(7-S)组、(7-T)组、(7-V)组、(7-W)组、核心序列(8)、核心序列(8-N)、核心序列(8-U)、(8-S)组、(8-T)组、(8-V)组、SEQ ID NOS:001-069、(SEQ ID NOS:001-008,010,011和013-040)和(SEQ ID NOS:001-007,010,011,013-029和031-040)的肽,其中的疾病或病症选自与皮肤老化有关的疾病或病症。

[0355] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疾病或病症的方法,包括给药含有治疗有效量的抑制NF κ B的活化或抑制NF κ B活性的化合物。在另一个实施方案中,组合物包含治疗有效量的一种或多种选自下列的肽:核心序列(1)、核心序列(1-N)、核心序列(1-U)、(1-S)组、(1-T)组、(1-V)组、(1-W)组、核心序列(2)、核心序列(2-N)、核心序列(2-U)、(2-S)组、(2-T)组、(2-V)组、核心序列(3)、核心序列(3-N)、核心序列(3-U)、(3-S)组、(3-T)组、(3-V)组、(3-W)组、核心序列(4)、核心序列(4-N)、核心序列(4-U)、(4-S)组、(4-T)组、(4-V)组、核心序列(5)、核心序列(5-N)、核心序列(5-U)、(5-S)组、(5-T)组、(5-V)组、(5-W)组、核心序列(6)、核心序列(6-N)、核心序列(6-U)、(6-S)组、(6-T)组、(6-V)组、核心序列(7)、核心序列(7-N)、核心序列(7-U)、(7-S)组、(7-T)组、(7-V)组、(7-W)组、核心序列(8)、核心序列(8-N)、核心序列(8-U)、(8-S)组、(8-T)组、(8-V)组、SEQ ID NOS:001-069、(SEQ ID NOS:001-008、010、011和013-040)和(SEQ ID NOS:001-007、010、011、013-029和031-040)的肽,其中的疾病或病症是疼痛。

[0356] 在一个实施方案中,本发明包括在有需要的患者中治疗疾病或病症的方法,包括给药含有治疗有效量的抑制NF κ B的活化或抑制NF κ B活性的化合物。在另一个实施方案中,组合物包含治疗有效量的一种或多种选自下列的肽:核心序列(1)、核心序列(1-N)、核心序列(1-U)、(1-S)组、(1-T)组、(1-V)组、(1-W)组、核心序列(2)、核心序列(2-N)、核心序列(2-U)、(2-S)组、(2-T)组、(2-V)组、核心序列(3)、核心序列(3-N)、核心序列(3-U)、(3-S)组、(3-T)组、(3-V)组、(3-W)组、核心序列(4)、核心序列(4-N)、核心序列(4-U)、(4-S)组、(4-T)组、(4-V)组、核心序列(5)、核心序列(5-N)、核心序列(5-U)、(5-S)组、(5-T)组、(5-V)组、(5-W)组、核心序列(6)、核心序列(6-N)、核心序列(6-U)、(6-S)组、(6-T)组、(6-V)组、核心序列(7)、核心序列(7-N)、核心序列(7-U)、(7-S)组、(7-T)组、(7-V)组、(7-W)组、核心序列(8)、核心序列(8-N)、核心序列(8-U)、(8-S)组、(8-T)组、(8-V)组、SEQ ID NOS:001-069、(SEQ ID NOS:001-008、010、011和013-040)和(SEQ ID NOS:001-007、010、011、013-029和031-040)的肽,其中的疾病或病症是放射损伤或辐射照射后遗症。在一个实施方案中,辐射照射后遗症不包括粘膜炎。

[0357] 在另一个实施方案中,本发明包括用于治疗本文所公开的任何疾病或病症的组合物、组合物用于治疗本文所公开的任何疾病或病症的用途或组合物用于生产治疗本文所公开的任何疾病或病症的药物的用途,包括给药含有治疗有效量的抑制NF κ B的活化或抑制NF κ B活性的化合物。在另一个实施方案中,组合物包含一种或多种选自下列的肽:核心序列(1)、核心序列(1-N)、核心序列(1-U)、(1-S)组、(1-T)组、(1-V)组、(1-W)组、核心序列(2)、核心序列(2-N)、核心序列(2-U)、(2-S)组、(2-T)组、(2-V)组、核心序列(3)、核心序列(3-N)、核心序列(3-U)、(3-S)组、(3-T)组、(3-V)组、(3-W)组、核心序列(4)、核心序列(4-N)、核心序列(4-U)、(4-S)组、(4-T)组、(4-V)组、核心序列(5)、核心序列(5-N)、核心序列(5-U)、(5-S)组、(5-T)组、(5-V)组、(5-W)组、核心序列(6)、核心序列(6-N)、核心序列(6-U)、(6-S)组、(6-T)组、(6-V)组、核心序列(7)、核心序列(7-N)、核心序列(7-U)、(7-S)组、(7-T)组、(7-V)组、(7-W)组、核心序列(8)、核心序列(8-N)、核心序列(8-U)、(8-S)组、(8-T)组、(8-V)组、SEQ ID NOS:001-069、(SEQ ID NOS:001-008、010、011和013-040)和(SEQ ID NOS:001-007、010、011、013-029和031-040)的肽。

[0358] 本文所述的某些实施方案对其中的各成分/要素采用了“包含”或“含有”的表述。

在另一些实施方案中,这些成分/要素可以用过渡短语“基本由(这些成分/要素)组成”来表述。在另一些实施方案中,这些成分/要素可以用过渡短语“由(这些成分/要素)组成”来表述。因此,例如,如果本文中所公开的一种组合物或方法是包含A和B,则该组合物或方法的另一种实施方案“基本由A和B组成”以及该组合物或方法的另一种实施方案“由A和B组成”也被认为在本文中公开了。同样,对其中的各成分/要素表述为“基本由……组成”或“由……组成”的实施方案也可以表述为“包含”或“含有”这些成分/要素。最后,对其中的各成分/要素表述为“基本由……组成”的实施方案也可以表述为“由(这些成分/要素)组成”,对其中的各成分/要素表述为“由……组成”的实施方案也可以表述为“基本由(这些成分/要素)组成”。

[0359] 当一种组合物被描述为“基本上由(所列的成分)组成”时,该组合物包含明确列出的组分,并且可含有基本上不影响所治疗的状况的其它组分如惰性赋形剂或载体。然而,组合物不包含除明确列出的组分之外的对所治疗的状况有实质性影响的任何其它组分;或者,如果组合物含有除列出的组分之外的对所治疗的状况有实质性影响的额外组分,则该组合物不包含足以对所治疗的状况有实质性影响的浓度或量的额外组分。当一种方法被描述为“基本上由(所列的步骤)组成”时,该方法包括所列的步骤,并且可包括基本上不影响所治疗的状况的其它步骤,但该方法不包括除明确列出的步骤之外的对所治疗的状况有实质性影响的任何其它步骤。

[0360] 本文中描述的组合物和方法、包括文中所述发明的任何实施方案,均可以单独使用或者与其它组合物和方法组合使用。

[0361] 附图概述

[0362] 图1A显示了可用所公开的肽抑制的NF κ B活化途径中的潜在步骤的图示说明。被抑制的步骤用一个被斜线贯穿的圆圈表示:

[0363] 图1B显示了TNF- α 活化NF κ B的正反馈回路。

[0364] 图2显示了多种所公开的肽对TNF- α 活化NF κ B的抑制作用。

[0365] 图3显示了所公开的肽对TNF- α 诱导的NF κ B活化以及的NF κ B的组成性活化的抑制作用。萤火虫荧光素酶读数显示了TNF α -刺激的NF κ B水平, Renella荧光素酶则显示了NF κ B的组成性活化的水平。

[0366] 图4显示了SiHa细胞中p65(NF κ B)活化和抑制的蛋白质印迹。所公开的肽抑制NF κ B的p65亚单位的磷酸化。肽NP-1是SEQ ID NO:008(LWAEAK);肽NP-2是SEQ ID NO:015(TNWAEN);肽NP-3是SEQ ID NO:016(TWAPES);肽NP-4是SEQ ID NO:017(TWSPEL)。

[0367] 图5显示由局部应用的NF κ B抑制剂肽引起的化学诱导的仓鼠脸颊肿瘤的缩小。图5A显示对照动物。图5B显示在仓鼠脸颊上的诱导的肿瘤。图5C显示局部应用NF κ B抑制剂肽ANVAENA(SEQ ID NO:042)六周后,肿瘤显著缩小。

[0368] 图6显示通过用DMBA处理产生的并且用NF κ B抑制剂肽NVAENA(SEQ ID NO:010)如图5所示处理的肿瘤的显微镜检查。图6A显示未处理的对照组织。图6B显示用DMBA处理的组织(即肿瘤组织)。图6C显示用DMBA处理,然后用NF κ B抑制剂肽如图5所示处理的组织,表明治疗后的组织学接近正常的组织学。

[0369] 图7显示了参与多种病理学过程的不同NF- κ B靶基因,它们的表达与范围广泛的疾

病有关。预期通过抑制NF- κ B的活化来抑制这些基因将有助于预防和治疗由这些基因及其产物的过度生产所引起的疾病。这些基因可被NF κ B抑制剂肽ANVAENA (SEQ ID NO:010) 影响或下调。

[0370] 图8A和图8B显示用于抑制NF κ B活性的所公开的肽。图8A显示SEQ IDS NOS:001到040。SEQ IDS NOS:009和012是美国专利5,661,127、5,780,436和6,638,912所公开的肽。图8B显示SEQ IDS NOS:041到069,它们是美国专利5,661,127、5,780,436和6,638,912所公开的肽。图8C显示SEQ ID NOS:070到113,它们是美国专利申请公开号2006/0293228所公开的肽。

[0371] 图9显示氨基酸及其缩写。图9A列出了天然的(蛋白质)编码氨基酸。图9B列出了非天然的和/或非编码的(非蛋白质)氨基酸。

[0372] 图10显示肽ANVAENA (SEQ ID NO:042) 对痛觉过敏的改善。

[0373] 图11显示肽ANVAENA (SEQ ID NO:042) 对炎症的改善。浅色(上部)的曲线显示对照,深色(下部)的曲线显示用肽治疗。

[0374] 图12A和图12B显示肽LIANAK (SEQ ID NO:060,在图中显示为“Leu-6Lys”) 对Smad2磷酸化的影响。

[0375] 发明详述

[0376] 本发明涉及牵涉转录因子NF κ B的正常稳态的扰动的疾病和病症的预防或治疗。

[0377] 转录因子NF κ B的正常稳态的扰动受超过150种刺激的诱导,包括自由基、暴露于紫外线、电离辐射、炎症、物理化学应激、感染和损伤。目前使用的细胞毒性药物可产生诱导NF κ B活化这一不希望的副作用,这会引起细胞凋亡抑制并由此产生对这些药物的耐受性。因此,NF κ B抑制分子可能在临床上是有用的,无论是作为单一治疗药物还是与经典化疗药物联用。“NF κ B活化”可以指NF κ B的核易位,和/或直接或间接受NF κ B结合位点控制的基因的后续调节。在功能方面,NF κ B活化包括NF κ B与细胞DNA中的 κ B调节序列的结合,从而使操作相关的基因转录被诱导(可能需要与NF κ B联合起作用的其它因素来启动转录)。

[0378] 活性NF κ B参与150多个靶基因的转录调控。因为大量的各种细菌和病毒激活NF κ B,并且转录因子调节炎性细胞因子、趋化因子、免疫受体和细胞粘附分子的表达,NF κ B通常被称为人体免疫反应的中心介质。收集的数据认为,NF κ B更广泛地起应激反应的中心调节器的功能。此外,NF κ B活化在许多细胞类型中阻断细胞凋亡。通过使用一个共同的转录因子将应激反应和抗凋亡途径联结,可能会导致应激刺激后细胞存活率的增加。

[0379] NF κ B是一种广泛表达的转录因子,控制多种涉及炎症、免疫应答、淋巴分化、生长控制和发育的基因的表达。大部分受NF κ B控制的基因被认为是细胞应激的效应器并导致炎症、细胞凋亡和细胞生长/扩张。NF κ B和Wnt通路是粘膜炎的分子病理学的主要组成部分。这些途径是本文所公开的肽的分子靶点。所公开的肽是天然存在于信号酶、丝氨酸-苏氨酸激酶、酪氨酸激酶和受体激酶中的某些常见构象表位的立体变构体。所公开的肽模拟这些激酶的结构特点并参与它们的变构调节。所公开的肽起分子诱饵的作用并影响蛋白激酶与它们的底物之间的相互作用。

[0380] NF κ B以P50、P52、p65 (RelA)、c-Rel和RelB这五种相关蛋白的均或杂二聚体的形式出现。最常见的活性二聚体是p50/RelA或p52/RelA杂二聚体。二聚的NF κ B作为与被称为I κ B的抑制剂蛋白的无活性复合物的一部分存在于细胞质中。I κ B蛋白p105、p100、I κ Ba、I κ Bb、I

κ Bg、I κ Be、I κ Bz和Bcl-3对各Rel/NF κ B复合物具有不同的亲和性,其调节略有不同,并且以组织特异性的方式表达。为了使NF κ B被激活,抑制性I κ B蛋白必须从无活性的复合物解离。这通过I κ B的磷酸化及其随后的泛素化以及在蛋白酶体中的降解来实现。I κ B响应于各种环境刺激而被磷酸化和降解,如促炎细胞因子、病毒、脂多糖、氧化剂、紫外线和电离辐射。

[0381] 受NF κ B转录调控的大部分基因参与免疫信号和炎症反应。事实上,NF κ B转录调控细胞因子表达可能是评估NF κ B在病理状态中的作用的最重要因素之一。这些细胞因子包括TNF α 、IL-1 α/β 、IL-2、3、6、12、GM-CSF、M-CSF和G-CSF。NF κ B还调节趋化因子(MCP-1、KC、MIP-1和多种CCL)和粘附分子(ICAM-1、E-选择素和VCAM-1)的表达,它们允许免疫细胞募集并附着到炎症部位。此外,NF κ B上调免疫细胞上的受体(CD80/81、IL-2R α 链、TLR-2)和参与抗原呈递的蛋白(MHC I类和 β 2微球蛋白)的表达,以使适当的先天和适应性免疫应答成为可能。最近,NF κ B已被证实在某些类型的细胞中具有抗凋亡作用,这极有可能是通过诱导抗凋亡基因的表达产生的。该功能可以保护肿瘤细胞对抗抗癌治疗,并使利用NF κ B抑制性化合物致敏肿瘤细胞以提高抗癌治疗的效力成为可能。

[0382] NF κ B和Wnt信号通路的干扰在疾病中起着关键作用。信号传导依赖于丝氨酸苏氨酸激酶和酪氨酸激酶催化的蛋白磷酸化,这些激酶统称为蛋白激酶。蛋白激酶通过从三磷酸腺苷(ATP)或三磷酸鸟苷(GTP)转移磷酸根基团至氨基酸丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸的游离羟基对蛋白功能进行修饰。蛋白激酶在信号转导级联反应中起着至关重要的作用:从控制细胞分化、生长和增殖到免疫应答的启动和调节。异常的激酶活性与越来越多的疾病数量有关,现在有超过400种人类疾病间接或直接与蛋白激酶有关。因此,蛋白激酶被认为是非常重要的药物靶点。

[0383] 酪氨酸激酶和丝氨酸苏氨酸激酶的结构高度保守。丝氨酸苏氨酸激酶具有多个相互作用的位点,其在分子间识别、相互作用和结合、催化等方面发挥着独特的作用。丝氨酸苏氨酸激酶活性受变构机制调节。变构调节剂提供了一种自然调节(放大自然调节反应)而不是完全抑制或不断激活蛋白的调节方式。

[0384] 肽可以模拟蛋白-蛋白相互作用。它们提供了一个强大的手段来调节信号传导事件。所公开的肽模拟参与激酶相互作用的蛋白质结构域并参与这些激酶的变构调节。所公开的肽起分子诱饵的作用并影响蛋白激酶与其底物之间的相互作用。所公开的肽是变构调节剂。它们可通过诱导构象变化、通过与一些丝氨酸苏氨酸激酶上的特定宿主位点相互作用从而激活它们来起作用。作为构象的诱饵,推测所公开的肽参与某些关键丝氨酸苏氨酸激酶与其底物之间的相互作用的竞争。所公开的肽扰乱底物结合和对接位点之间的相互作用。所公开的肽阻断IKK-2与IKK复合物之间的相互作用并干扰NEMO-IKK-2的相互作用。该肽抑制IKK-2磷酸化。这导致p65和I κ B抑制剂的磷酸化的抑制。这些结果如图1-4所示。图1A显示了所公开的肽抑制NF κ B活化途径中的步骤的图示说明。计算机模拟研究显示,所公开的肽可停靠在某些丝氨酸苏氨酸激酶的相互作用位点,阻止酶与其底物的相互作用并抑制NF κ B活化途径中的关键性酶催化步骤。这些潜在的被抑制的途径如图1A所示,其中包含斜杠的圆圈表示可被肽抑制的潜在步骤。实验中,所观察到的抑制表现为NF κ B活化水平下降(参见图2和图3)以及NF κ B亚单位的磷酸化降低(参见实施例2)。基于这些观察结果,对假设的抑制NF κ B的整体机制进行了示意性地描述。有150种以上的刺激会引起NF κ B的活化。NF κ B二聚体以与I κ B蛋白的无活性复合物的形式存在于细胞质中,其必须通过特定的I κ B激酶

IKK α 和IKK β 磷酸化。IKK α 和IKK β 本身存在于被抑制的复合物中并且通过刺激诱导的激酶被激活。在图中显示了其中的三种激酶:NIK、TAK1和MEKK3。所公开的肽可以作为底物的诱饵并抑制这些激酶。抑制位点如箭头所示。图1A中所用的缩写如下:BAFFR:B细胞活化因子受体;CD40:CD40抗原(TNF受体超家族成员5);I κ B:B细胞 κ 轻链肽基因增强子核因子抑制剂 β ;IKK α :核因子NF- κ B抑制剂激酶 α ;IKK β :核因子NF- κ B抑制剂激酶 β ;IKK γ :(NEMO)B细胞 κ 轻链肽基因增强子抑制剂激酶 γ ;IRAK-1:白细胞介素-1受体相关激酶1;LTBR:淋巴毒素 β 受体(TNFR超家族成员3);MAPK:丝裂原活化蛋白激酶;NIK:NF- κ B诱导激酶;P100:核因子NF- κ B P100亚单位;p52:核因子NF- κ B P52亚单位;p65:核因子NF- κ B P65亚单位;RANK:NF- κ B受体活化剂;RelA:核因子NF- κ B P65亚单位;RELB:转录因子RelB;TAK-1:TGF- β 活化激酶1;TLR:Toll样受体;TNF- α :肿瘤坏死因子 α 。

[0385] p65NF- κ B亚单位的磷酸化提供了一种方便的NF- κ B活性测定法。该测定法如Moreno等人,Nucleic Acids Research,38(18):6029-6044(2010)和Wang等人,PLoS ONE Vol.7,Issue 3,e34122(2012)中所述。可以使用Cellular Activation of Signaling ELISA(CASETM)试剂盒(可获自SABiosciences Corporation,Frederick,Maryland)和NF κ B p65(Total/Phospho) InstantOneTM ELISA试剂盒(可获自eBioscience,San Diego, California)或NF kappaB p65(total)ELISA试剂盒(目录号KH00371)(ThermoFisher Scientific,Waltham,Massachusetts)来定量磷酸化的NF- κ B p65。磷酸化的NF- κ B p65的量的减少表明NF- κ B活性的抑制。

[0386] NF κ B的活化引起转录因子的核易位并与特定的基因组位点相互作用,导致有助于疾病的基因的表达。这些基因包括趋化因子、白细胞介素、TNF α 和这些有害蛋白以及许多其它蛋白的受体。因此,所公开的肽对NF κ B活化的抑制也会防止其它可能由趋化因子、细胞因子、TNF α 以及相关的受体蛋白引起的病症。由于这些分子也有助于NF κ B活化,可以看出所公开的抑制NF κ B活化的肽是如何停止自持反馈系统的。这种正反馈系统如图1B所示。

[0387] TGF- β 是细胞周期的负调节因子,通过直接影响细胞周期而导致生长停滞。TGF- β 结合导致不同的I型和II型丝氨酸/苏氨酸激酶受体的杂低聚复合物的形成,其可以通过Smad蛋白(一类转录因子)传导信号。Smad信号传导需要生长因子与II型TGF- β 受体(TBRII)结合,然后TBRII-生长因子复合物与I型TGF- β 受体(TBRI)相互作用而使TBRI磷酸化。TBRI磷酸化导致Smad2磷酸化并随后与Smad4结合,随后该复合物易位到细胞核,导致一系列靶基因的转录调控。在TGF- β 信号转导中,TBRII起着关键的作用。辐射或氧化剂诱导的TBRII突变或下调会导致许多疾病,包括严重的炎症性疾病、神经退行性疾病、癌症、免疫系统紊乱、修复障碍、肾脏疾病和血管疾病,包括动脉瘤。

[0388] 如图12A和图12B所示,本文所公开的肽LIANAK(SEQ ID NO:060,图中的“Leu-6Lys”)可以绕过受体步骤并诱导Smad信号传导。在包含完整信号系统的HepG2细胞和缺乏功能性TBRII的MCF-7细胞中对Smad信号传导进行了比较。HepG2细胞对TGF- β 和LIANAK(SEQ ID NO:060)均产生响应,具有相同的smad2磷酸化水平。相反,仅有肽能够在TBRII-缺陷型MCF-7细胞中引起smad2磷酸化。此外,SB431542(4-[4-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-5-(2-吡啶基)-1H-咪唑-2-基]苯甲酰胺,一种有效的TBRI抑制剂)无法影响肽诱导的smad2磷酸化。因此可以推断,所述肽的功能与TGF- β 完全不同。所述的肽可用于治疗其中TGF- β 信号传导因缺乏功能性TBRII而受限的疾病。

[0389] 定义

[0390] 本文中使用的如下定义。

[0391] “对象”、“个体”或“患者”是脊椎动物,优选哺乳动物,更优选人类。在其它实施方案中,对象、个体或患者是食用性动物,如鸡、火鸡、鸭、鹅、牛、羔羊、绵羊、猪或山羊。在其它实施方案中,对象、个体或患者是家养动物,如猫、狗、鸟、兔或豚鼠。本发明公开的化合物、组合物和方法可用于人类医学和兽医学。

[0392] 用本文中所讨论的化合物和方法“治疗”疾病或病症被定义为给药一种或多种本文所讨论的化合物(与或不与额外的治疗剂一起)以减少或消除疾病或病症或疾病或病症的一种或多种症状,或延缓疾病或病症或疾病或病症的一种或多种症状的进展,或减轻疾病或病症或疾病或病症的一种或多种症状的严重程度。用本文中所讨论的化合物和方法“抑制”疾病或病症被定义为给药一种或多种本文所讨论的化合物(与或不与额外的治疗剂一起)以抑制疾病或病症的临床表现,或抑制疾病或病症的不良症状表现。治疗和抑制之间的区别是,治疗是在个体表现出疾病或病症的不良症状之后进行的,而抑制是在个体表现出疾病或病症的不良症状之前进行的。抑制可以是部分抑制、基本上完全抑制或完全抑制。

[0393] 本文所讨论的化合物的“治疗应用”被定义为使用一种或多种本文所讨论的化合物来治疗或抑制如上所述的疾病或病症。化合物的“治疗有效量”是当对个体给药时,足以减少或消除疾病或病症或疾病或病症的一种或多种症状,或延缓疾病或病症或疾病或病症的一种或多种症状的进展,或减轻疾病或病症或疾病或病症的一种或多种症状的严重程度,或抑制疾病或病症的临床表现,或抑制疾病或病症的不良症状表现的化合物的量。治疗有效量可以一次或分多次给药。

[0394] 本文中使用的单数形式“一个”、“一种”、“或”和“该”包括其复数的情况,除非在上下文中有明确的相反指示。

[0395] 本文中所提到的带有“约”的数值或参数包括并且描述了针对该数值或参数本身的变化以及“约”所包含的其它数值。例如,所提到的“约X”包括对数值“X”的描述。

[0396] “在患处附近给药”是指将抑制NF κ B活性的化合物给药于足够接近患病部位,从而使化合物能够对疾病产生治疗效果。

[0397] “NF κ B的抑制剂”、“抑制NF κ B”和“NF κ B抑制剂”是指通过任何机制抑制NF κ B的活化或活性的化合物。术语“NF κ B的抑制剂”、“抑制NF κ B”和“NF κ B抑制剂”并不要求或必然意味着与NF κ B直接结合;所述结合在NF κ B活性被抑制时可以发生也可以不发生。

[0398] “类肽”是指包含聚-N-取代的甘氨酸的肽样聚合物。在类肽中,氨基酸单体被其中原本与氨基酸的 α 碳连接的侧链连接在了氨基上并且 α 碳上的侧链被氢代替的单体所代替。可用于本发明的类肽具有与本文所示的肽相同的序列,其中的肽残基被它们的类肽等同物所代替(例如,肽中的丙氨酸被N-甲基甘氨酸代替)。当序列中所示的残基已经带有非氢的氨基取代基时(例如脯氨酸),该残基在出现在类肽中时保持不变。

[0399] “肽模拟物”是指其中一个或多个肽键被酯键代替(用-(C=O)-O-代替-(C=O)-NH-;缩肽类)、其中一个或多个肽键被硫酯键代替(用-(C=O)-S-代替-(C=O)-NH-)或其中一个或多个肽键的羰基被亚甲基代替(用-(CH₂)-NH-代替-(C=O)-NH-;还原的酰胺键)的肽。制备缩肽类的方法记载于Stawikowski等人,Methods Mol.Biol.386:321-39(2007)和Albericio等人,Org.Lett.7(4):597-600(2005)。制备含有硫酯键的肽的方法记载于Raz等

人,Org.Lett.13(7):1606-1609(2011)和Stuhr-Hansen等人,European Journal of Organic Chemistry 2013(24):5290-5294(2013)。制备含有还原的酰胺键的肽的方法记载于Sasaki等人,Peptides8(1):119-121和Meyer等人,J.Med.Chem.38(18):3462-3468(1995)。

[0400] 尽管本文所述的肽化合物可以以中性(非盐)肽化合物的形式出现和使用(包括两性非盐化合物),但本说明书旨在包括本文所述化合物的所有的盐,以及使用这些化合物的盐的方法。在一个实施方案中,该化合物的盐包括药学上可接受的盐。药学上可接受的盐是可以作为药物或药品向人和/或动物给药的盐,所述的盐在给药时至少保留一些游离化合物(中性化合物或非盐化合物)的生物活性。所需的碱性化合物的盐可以通过本领域技术人员已知的方法、通过用酸处理化合物来制备。无机酸的例子包括,但不限于,盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸。有机酸的例子包括,但不限于,甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、延胡索酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、磺酸和水杨酸。也可以制备碱性化合物与氨基酸的盐,例如天冬氨酸盐和谷氨酸盐。所需的酸性化合物的盐可以通过本领域技术人员已知的方法、通过用碱处理化合物来制备。酸性化合物的无机盐的例子包括但不限于,碱金属和碱土金属盐,如钠盐、钾盐、镁盐和钙盐;铵盐和铝盐。酸性化合物的有机盐的例子包括但不限于,普鲁卡因、二苄胺、N-乙基哌啶、N,N-二苄基乙二胺和三乙胺盐。也可以制备酸性化合物与氨基酸如赖氨酸的盐。

[0401] 化合物可以以前药的形式给药。前药是化合物的衍生物,其本身相对无活性,但在引入个体体内时其可以通过体内的化学或生物学过程例如酶转化而转化成活性化合物。合适的前药制剂包括但不限于本文公开的化合物的肽缀合物和本文公开的化合物的酯。其它关于适宜前药的讨论参见H.Bundgaard,Design of Prodrugs,New York:Elsevier,1985;R.Silverman,The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action,Boston:Elsevier,2004;R.L.Juliano(编辑),Biological Approaches to the Controlled Delivery of Drugs(New York Academy of Sciences的年报,v.507),New York:New York Academy of Sciences,1987;和E.B.Roche(编辑),Design of Biopharmaceutical Properties Through Prodrugs and Analogs(药物化学部分研讨会,APhA药物科学院,1976年11月全国会议,奥兰多;佛罗里达州),Washington:The Academy,1977。

[0402] 基因表达数据:显示用NF κ B-抑制剂肽处理的细胞中的基因表达数据以支持这些化合物作为潜在的治疗药物的独特生物学特性。图7列出了可能会受SEQ ID NO:010影响的基因。

[0403] 肽延缓细胞增殖:细胞周期受许多控制,以确保正确的细胞分裂。在细胞周期的各个阶段的持续时间受检测点的控制。在检测点的控制下改变各阶段的持续时间在癌症中起着重要的作用(Bartek和Lukas,Curr.Opin.Cell Biol.13(6):738-747(2001);Bartek和Lukas,Science 294(5540):66-7(2001);Bartek和Lukas,FEBS Lett.490(3):117-122(2001))。细胞凋亡与增殖密切相关。一些细胞周期调节因子可以影响细胞分裂和程序性细胞死亡。因此,以细胞周期为靶点为癌症治疗提供了独特的机会。

[0404] 检测了NF κ B-抑制剂肽对生长停滞的影响。已知TGF β 可以导致细胞生长的G1期停滞,NF- κ B抑制剂肽则可明显延长S期。辐射、自由基和细胞毒治疗的靶点是迅速分化的疾病细胞,如癌细胞。通过延长S期,NF κ B-抑制剂肽在这些细胞毒治疗中为不发生快速分裂的细

胞提供保护。因此, NF κ B-抑制剂肽可以用作接受细胞毒性治疗前的细胞和组织的保护措施。

[0405] 用于本发明的化合物的描述: 本发明的化合物是4-20个残基的肽、肽模拟物或类肽。在本申请中, 肽指肽、肽模拟物和类肽。术语“标准肽”是指没有肽键修饰的 α -氨基酸和/或亚氨基酸(例如, 脯氨酸)的聚合物, 即, 不包括类肽和肽模拟物的肽。用于本发明的化合物在肽的结构中具有特定的三肽核心序列, 如下所述。该肽的目的是模仿蛋白激酶、包括丝氨酸苏氨酸激酶和蛋白酪氨酸激酶中存在的一个共同的构象特征。这些肽可以伪装刺激信号蛋白激酶中的某些相互作用结构域的构象, 并且可以作为分子诱饵并通过变构机制调节激酶活性。

[0406] 用于本发明的肽的特点: 所公开的肽模仿丝氨酸苏氨酸激酶中某些相互作用的结构特征的重要理化特性。这些特征可以通过许多氨基酸序列模拟。这些肽的活性依赖于肽的结构中存在的一个或多个相邻序列。该序列在下文中将被称为“核心序列”。核心序列均由四个残基组成, 其模拟存在于许多蛋白激酶、包括蛋白酪氨酸激酶和丝氨酸苏氨酸激酶中的某些相互作用的位点所呈现的表面。虽然这些结构域均不参与酶的催化活性, 但它们在酶中和底物蛋白激酶中的存在是分子间的识别和相互作用必不可少的。肽的设计基于如下论证: 蛋白质上的相互作用位点需要靠近表面; 它们可以以一个以上的等能构象存在, 其中一种构象呈现最佳的用于与相互作用的伴侣上的互补接收位点偶联的表面; 相互作用由诱导契合充分完善; 相互作用通常涉及弱键; 以及最后, 相互作用的结构域不需要大。我们通过计算机模拟进行了多种所公开的肽和一些蛋白激酶之间的相互作用的研究, 我们的研究证实了稳定的肽-激酶相互作用。具体而言, 这些研究预示了与不同激酶上的相似接收位点的相互作用。因此, 我们推测这些肽通过在一种伴侣(蛋白质A)与其特定的蛋白B上的接收位点的相互作用中模仿蛋白质A上的特定分子结构域改变激酶活性。因此, 该肽可以被称为分子诱饵。该肽的活性必需的核心序列如下所述。虽然许多这里列出的氨基酸残基不是动物蛋白中天然存在的, 但在此仍将其包括在内, 因为它们能够提供模拟与NF κ B活化有关的多种酶和蛋白中发现的结构域的肽表面。

[0407] 本文所公开的肽包含各种被发现可以赋予NF κ B抑制活性的核心序列。这些肽的长度可以是四至二十个氨基酸、四至十五个氨基酸、四至十二个氨基酸、四至十个氨基酸、四至八个氨基酸、六至二十个氨基酸、六至十五个氨基酸、六至十二个氨基酸、六至十个氨基酸或六至八个氨基酸, 只要肽中包含适宜的核心序列即可。对于指定包含特定序列的肽而言, 肽长度的下限是指定的特定序列, 肽长度的上限可以是二十个氨基酸、十五个氨基酸、十二个氨基酸、十个氨基酸或八个氨基酸, 条件是肽长度的上限大于或等于肽长度的下限(即, 肽长度的上限不能比该肽中的指定序列段)。

[0408] 核心序列(1): Xxx-Ala-Pro-Glu, 其中Xxx是Met、Ile、Val、Cys、Trp、Tyr、Phe、5-甲基-Trp、allo-Ile、 β -苯乙烯基-Ala、萘基-Ala、二苯基-Ala、 α -氨基丁酸、 α -氨基己酸、正亮氨酸、 α -氨基-2-苯基丁酸、 α -氨基-1-萘丙酸、 β -环己基-Ala、脱氢丙氨酸或 β -叔丁基-Ala

[0409] 核心序列(2): Xxx-Ala-Pro-(D)Glu, 其中Xxx是Met、Ile、Val、Cys、Trp、Tyr、Phe、5-甲基-Trp、allo-Ile、 β -苯乙烯基-Ala、萘基-Ala、二苯基-Ala、 α -氨基丁酸、 α -氨基己酸、正亮氨酸、 α -氨基-2-苯基丁酸、 α -氨基-1-萘丙酸、 β -环己基-Ala、脱氢丙氨酸或 β -叔丁基-Ala

[0410] 核心序列(3):Xxx-Ala-Glu-Ala,其中Xxx是Met、Ile、Val、Cys、Trp、Tyr、Phe、5-甲基-Trp、allo-Ile、 β -苯乙烯基-Ala、萘基-Ala、二苯基-Ala、 α -氨基丁酸、 α -氨基己酸、正亮氨酸、 α -氨基-2-苯基丁酸、 α -氨基-1-萘丙酸、 β -环己基-Ala、脱氢丙氨酸或 β -叔丁基-Ala

[0411] 核心序列(4):Xxx-Ala-[D]Glu-Ala,其中Xxx是Met、Ile、Val、Cys、Trp、Tyr、Phe、5-甲基-Trp、allo-Ile、 β -苯乙烯基-Ala、萘基-Ala、二苯基-Ala、 α -氨基丁酸、 α -氨基己酸、正亮氨酸、 α -氨基-2-苯基丁酸、 α -氨基-1-萘丙酸、 β -环己基-Ala、脱氢丙氨酸或 β -叔丁基-Ala

[0412] 核心序列(5):Xxx-Ala-Asn-Ala,其中Xxx是Met、Ile、Val、Cys、Trp、Tyr、Phe、5-甲基-Trp、allo-Ile、 β -苯乙烯基-Ala、萘基-Ala、二苯基-Ala、 α -氨基丁酸、 α -氨基己酸、正亮氨酸、 α -氨基-2-苯基丁酸、 α -氨基-1-萘丙酸、 β -环己基-Ala、脱氢丙氨酸或 β -叔丁基-Ala

[0413] 核心序列(6):Xxx-Ala-(D)Asn-Ala,其中Xxx是Met、Ile、Val、Cys、Trp、Tyr、Phe、5-甲基-Trp、allo-Ile、 β -苯乙烯基-Ala、萘基-Ala、二苯基-Ala、 α -氨基丁酸、 α -氨基己酸、正亮氨酸、 α -氨基-2-苯基丁酸、 α -氨基-1-萘丙酸、 β -环己基-Ala、脱氢丙氨酸或 β -叔丁基-Ala。

[0414] 在本文所述序列的肽的某些实施方案中,Pro被Hyp或焦谷氨酸代替。

[0415] 在以上所述的序列以及本文所公开的任何其它序列中,在肽的某些实施方案中,Ala可被Ser、N-甲基-Ser、N-甲基-Ala、Nva、N-甲基-Nva、Aab、N-甲基-Aab、Aib、N-甲基-Aib、烯丙基-Gly、肌氨酸、炔丙基-Gly、茚满基-Gly、环己基-Gly、苯基-Gly、脱氢丙氨酸或高缬氨酸代替。

[0416] 在以上所述的序列以及本文所公开的任何其它序列中,Met可被电子等排体正亮氨酸(Nor)代替。

[0417] 在某些实施方案中,以上所述的核心序列以及本文所公开的任何其它序列的C末端上的残基可以是非天然氨基酸例如5-甲基-Trp、allo-Ile、 β -苯乙烯基-Ala、萘基-Ala、二苯基-Ala、 α -氨基丁酸、 α -氨基己酸、正亮氨酸、 α -氨基-2-苯基丁酸、 α -氨基-1-萘丙酸、 β -环己基-Ala、脱氢丙氨酸或 β -叔丁基-Ala。

[0418] 在某些实施方案中,以上所述的核心序列以及本文所公开的任何其它序列的C末端上的残基可以是非天然氨基酸例如5-甲基-Trp、allo-Ile、 β -苯乙烯基-Ala、萘基-Ala、二苯基-Ala、 α -氨基丁酸、 α -氨基己酸、正亮氨酸、 α -氨基-2-苯基丁酸、 α -氨基-1-萘丙酸、 β -环己基-Ala、脱氢丙氨酸或 β -叔丁基-Ala。

[0419] 在另一些实施方案中,以上所述的核心序列以及本文所公开的任何其它序列的N末端和C末端上的残基均可以是非天然氨基酸例如5-甲基-Trp、allo-Ile、 β -苯乙烯基-Ala、萘基-Ala、二苯基-Ala、 α -氨基丁酸、 α -氨基己酸、正亮氨酸、 α -氨基-2-苯基丁酸、 α -氨基-1-萘丙酸、 β -环己基-Ala、脱氢丙氨酸或 β -叔丁基-Ala。

[0420] 在一些实施方案中,以上所述的核心肽序列以及本文所公开的任何其它序列的N末端和C末端上的残基可以是用于防止肽被蛋白酶或肽酶降解的残基或化合物。

[0421] 在另一个实施方案中,肽的活性核心可以用额外的氨基酸在其N末端或其C末端、或同时在两个末端进行延长,但氨基酸的总数不能超过20个。

[0422] 在另一些实施方案中,以上所述的活性核心序列以及本文所公开的任何其它序列或文中所述的它们的延长形式可以与大的分子例如聚乙二醇或多糖偶联,以延长其在组织

和器官、包括在消化道内的停留时间。

[0423] 如上所述的各种实施方案中的肽可以进行修饰以产生可以在生理环境中转变为活性形式的前药。

[0424] 如上所述的各种实施方案中的肽可与脂质分子偶联,以增强组织中的渗透和在组织和器官、包括在消化道内的停留时间。

[0425] 如上所述的各种实施方案中的肽可以进行修饰以增加其在组织液、血清、唾液、消化道中和所处理的组织中的各种体液中所存在的蛋白酶的存在下的稳定性。这种保护性修饰包括,但不限于:

[0426] 在肽的N末端添加D-氨基酸;

[0427] 将N末端的氨基乙酰化;

[0428] 将N末端的氨基用1-氨基-环己烷-甲酸修饰;

[0429] 将N末端的氨基用 β -乙酰基-2,3-二氨基丙酸修饰;

[0430] 将C末端羧基用-NH₂酰胺化;和

[0431] 将C末端羧基用-OCH₃或-OCH₂CH₃酯化。

[0432] 某些本文所述的肽之前公开于美国专利号5,661,127;5,780,436和6,638,912,以及美国专利公开号2006/0293228中,其中记载了肽的TGF β -样活性。在本文中,这些肽被证实出人意料地以与TGF β 相反的方式起作用。在本申请中,所述的肽抑制NF κ B活化。相反,NF κ B是公知的TGF β 的拮抗剂。此外,TGF β 的生物学活性需要两组受体的协同作用以形成与两种TGF β 分子(均是两种12.5kD亚单位的二聚体)的四元复合物。这些肽对NF κ B的抑制是这些小肽的不寻常的和意想不到的性质。已知TGF β 可以导致细胞生长的G1期停滞,而NF κ B抑制剂肽则可明显延长S期。由于NF κ B抑制剂肽与生长因子样活性相比的这些极不寻常的性质,本申请将美国专利号5,661,127;5,780,436和6,638,912以及美国专利公开号2006/0293228中所记载的肽以及其中所列出的肽整体引入本文作为参考。

[0433] 在一些实施方案中,包含核心序列的肽的总长度可以是七、八、九、十、十一、十二、十三、十四、十五、十六、十七、十八、十九或二十个残基,从而在肽nX(核心)mX(其中n是核心序列N末端上的残基X的数量,M是核心序列C末端上的残基X的数量)中,n+m+核心序列中的残基数量的总和为五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、十四、十五、十六、十七、十八、十九或二十。

[0434] 在另一些实施方案中,数值n和m的范围可以从零到十六,从而核心序列可以是一个较长序列的一部分,其中核心序列N-末端侧和C-末端侧的残基X可能不同,因此,可以涉及如下序列:

[0435] (核心)-mX,其中核心序列C-末端侧的残基可以是零(0)至十六(16),m是肽C-末端上的残基X的数量;

[0436] nX-(核心),其中残基X是零至十六,n是核心序列N-末端上的残基的数量;和

[0437] nX-(核心)-mX,其中n和m可以独立地变化。

[0438] 如以上所讨论的,构成残基X的氨基酸也可以独立的变化。

[0439] 在本文所公开的特定肽序列的任何实施方案中,可以使用具有至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%或至少约95%序列同源性的同源序列,条件是保留核心序列。

[0440] 在本文所公开的特定肽序列的任何实施方案中,可以通过将一个、两个或三个氨基酸用类似的氨基酸代替而在序列的非核心区进行替代。因此,带负电荷的氨基酸可以替代其它带负电荷的氨基酸(Asp、Glu);带正电荷的氨基酸可以替代其它带正电荷的氨基酸(Lys、Arg、His);疏水性氨基酸可以替代其它疏水性氨基酸(Ala、Val、Ile、Leu、Met);亲水性氨基酸可以替代其它亲水性氨基酸(Ser、Thr)(Asn、Gln);芳香性氨基酸可以替代其它芳香性氨基酸(Phe、Tyr、Trp、His);体积较小的氨基酸可以替代其它体积较小的氨基酸(Ala、Gly)。括号内的氨基酸组表示对于替代的目的而言被认为是类似的氨基酸。

[0441] 肽的合成:肽的合成按照常规的方法进行,熟悉本领域的技术人员可以容易地复制本文所公开的化合物。最常见的是,肽的合成在市售的仪器中进行,这些仪器均提供有使用方法和说明。肽也可以从大量专门生产肽的公司获得。该肽可以通过任何合适的用于生产给定序列的肽的方法合成。优选地,本发明的肽可以通过各种本领域公知的适宜方法合成,优选人工或自动化的固相合成,该方法首先由Merrifield开发并由Stewart等人公开于Solid Phase Peptide Synthesis(1984)。化学合成从C末端开始在预定序列中加入氨基酸。基本的固相方法需要将C-末端保护的 α -氨基酸偶联到一个合适的不溶性树脂载体上。用于合成的氨基酸需要在 α -氨基上进行保护以确保与前一步的残基(或树脂载体)形成合适的肽键并确保在每一步中仅有一个氨基酸被偶联到逐渐延长的肽链上。带有活泼侧链的氨基酸还必须对侧链进行保护,所述保护在合成的过程中保留在侧链上,但在合成结束时可以被除去。在羧基末端的缩合反应结束后,除去 α -氨基保护基以便加入下一个残基。记载了多种类型的 α -保护基,参见Stewart等人,Solid Phase Peptide Synthesis(1984),过去一直优选对酸不稳定的基于氨基甲酸乙酯的叔丁氧基羰基(Boc)。也可以采用其它保护基和相关的化学策略,包括对碱不稳定的9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)。此外,活泼的氨基酸侧链功能基也需要封闭直至合成结束。功能基封闭基团的复杂排列及其使用策略和限制的综述参见Bodansky,Peptide Synthesis(1976)和Stewart等人,Solid Phase Peptide Synthesis(1984)。肽的Fmoc合成法详细记载于W.C.Chan和Peter D.White(编者),Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis:A Practical Approach(The Practical Approach Series)第1版,Oxford:牛津大学出版社,2000。

[0442] 采用Boc化学的固相合成从在 α -氨基上带有保护基的C末端 α -氨基酸残基与固相树脂的共价连接开始。在对酸不稳定的叔丁氧基羰基(Boc)的情况下, α -氨基保护基用三氟乙酸(25%或更高)在二氯甲烷中除去。用三乙胺(10%)在二氯甲烷中中和回收游离的胺(抗盐)。然后用Boc-保护的倒数第二个C-末端 α -氨基酸将倒数第二个C-末端氨基酸与C-末端氨基酸偶联。偶联需要活化试剂例如二环己基碳二亚胺(DCC)(添加或不添加1-羟基苯并三唑(HOBT))、二异丙基碳二亚胺(DIIPC)或乙基二甲基氨基丙基碳二亚胺(EDC)。将倒数第二个C-末端残基偶联后,在对酸不稳定的叔丁氧基羰基(Boc)的情况下,再次将 α -氨基保护基用三氟乙酸(25%或更高)在二氯甲烷中除去。再次用三乙胺(10%)在二氯甲烷中中和回收游离的胺(抗盐)。重复脱保护、中和和偶联的循环并穿插洗涤步骤,以延长保护的肽链。在适宜的试剂中加入过量的保护的氨基酸(3至5倍)和等摩尔量的偶联剂。最后,在完全封闭的肽在树脂载体上组装完成后,用试剂将肽从树脂上裂解下来并除去侧链封闭(保护)基团。无水氟化氢(HF)可以将对酸不稳定的叔丁氧基羰基(Boc)化学基团裂解、将侧链保护基裂解,并将肽从树脂上裂解。加入多种亲核性清除剂,如二甲基硫醚和苯甲醚以避免副反

应、特别是侧链功能基上的副反应。

[0443] 对NF κ B抑制剂肽序列的轻微氨基酸修饰不会影响肽形成适宜的NF κ B抑制剂的能力。这些修饰包括使其耐受酶降解的技术,例如对N末端和C末端残基添加封闭基团。防止降解和被肾系统过早清除的另一种方法是在肽序列中使用非天然氨基酸替代物。例如,经常用N-甲基-丙氨酸代替丙氨酸,用 α -氨基异丁酸和 α -氨基丁酸代替大体积的疏水性氨基酸。

[0444] 本领域已知的重组技术也可用于制备适合本发明方法的肽。可对天然的蛋白质进行裂解以产生所需的NF κ B抑制剂。也可以使用设计和筛选小分子的方法。生成和筛选肽模拟物的方法也可以用于生产NF κ B抑制剂。还可以使用肽和肽模拟物的混合物。

[0445] 尽管为了清楚和理解的目的对上述的发明进行了详细的描述,但本领域技术人员可以理解,通过阅读本公开的内容,可以进行形式和细节上的各种改变而不脱离所附权利要求所定义的本发明的真实范围。

[0446] 氨基酸残基:氨基酸及其三字母和单字母代码以其习惯的格式使用,非蛋白质氨基酸列于标准缩写中。

[0447] 可用于本发明的肽的实例:该列表(图8A和8B)仅仅是掺入了本文所述的生物活性核心序列的肽的例子,并不代表全部的肽。

[0448] 制剂:根据一些实施方案,本发明提供了药物组合物,其包含作为活性成分的能够抑制NF κ B活化的活性剂和药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。本文所使用的“药物组合物”是指本文所述的一种或多种活性成分与其它成分如生理上适宜的载体和赋形剂的制剂。药物组合物的目的在于方便化合物对个体的给药。

[0449] 下文中,短语“治疗上可接受的载体”和“药学上可接受的载体”可以互换使用,其指的是不会引起对生物体的显著刺激并且不会破坏所给药的化合物的生物学活性和性质的载体或稀释剂。在此,术语“赋形剂”是指添加到药物组合物中以进一步有利于活性成分给药的惰性物质。赋形剂的非限定性例子包括碳酸钙、磷酸钙、各种糖类和各种类型的淀粉、纤维衍生物、明胶、植物油和聚乙二醇类。

[0450] 在本发明的另一个实施方案中,治疗组合物还包含药学上可接受的载体。本文中所使用的“载体”是指适合作为媒介物将本发明的药物或分子递送到适宜的体内或体外部位的任何物质。因此,载体可作为本发明的治疗组合物的药学上可接受的赋形剂。本发明的载体包括:(1)运送但不特异性地使分子靶向于细胞的赋形剂或处方材料(称为非靶向载体);和(2)将分子递送至个体的特定部位或递送至特定细胞的赋形剂或处方材料(即靶向载体)。非靶向载体的例子包括但不限于水、磷酸盐缓冲盐水、林格氏溶液、葡萄糖溶液、含血清的溶液、Hank's溶液、其它含水的生理平衡液、油类、酯类和二醇类。水性载体可以包含用于接近使用者的生理学条件(例如,通过提高化学稳定性和达到等渗)所需的适宜辅助物质。

[0451] 本发明的治疗组合物可以通过常规的方法灭菌。

[0452] 靶向载体在本文中被称作“递送载体”。本发明的递送载体能够将本发明的治疗组合物递送至个体的靶部位。“靶部位”是指个体中需要递送治疗组合物的部位。递送载体的例子包括但不限于,人工和天然的含脂质递送载体。天然的含脂质递送载体包括细胞和细胞膜。人工的含脂质递送载体包括脂质体和微胶粒。本发明的递送载体可以进行修饰以靶向于个体中的特定位点。适当的修饰包括对递送载体脂质部分的化学配方进行巧妙的控制

和/或在载体中引入能够特异性地将递送载体靶向于优选的位点,例如优选的细胞类型的化合物。特异性地靶向是指通过载体中的化合物与细胞表面分子的相互作用使递送载体与特定的细胞类型结合。合适的靶向化合物包括能够选择性地(即特异性地)结合特定定位点上的另一分子的配体。这种配体的例子包括抗体、抗原、受体和受体配体。例如,可将靶细胞表面上发现的抗原的特异性抗体引入脂质体递送载体的外表面,以使递送载体靶向于靶细胞。对递送载体脂质部分的化学配方的巧妙控制可以调节递送载体的细胞外或细胞内靶向定位。例如,可以向脂质体的脂质配方中加入能够改变脂质体脂质双层的电荷的化学物质,从而使脂质体与具有特定电荷特性的特定细胞融合。该列表是不全面的,可以开发另外的制剂来递送NF κ B的肽抑制剂。

[0453] 可将一种或多种肽配制成药物组合物。所述组合物可局部给药、口服给药、通过静脉注射、吸入、输液、注射、腹腔注射、肌肉注射、皮下注射给药、耳内给药、关节内给药、乳房内给药、直肠给药、局部给药或通过上皮和/或皮肤粘膜衬里吸收。该列表是不全面的,可以开发另外的制剂来递送NF κ B的肽抑制剂。

[0454] 可用固体赋形剂碳水化合物、蛋白质填充剂、糖如乳糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、淀粉、纤维素、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、胶、黄耆胶、明胶、胶原、崩解剂或增溶剂、琼脂、海藻酸、海藻酸盐、藻酸钠将肽配制成例如固体、粉末、冻干粉、水溶液、水混悬液、在赋形剂液体中的溶液、乳剂、糊剂、喷雾剂、乳霜、洗液、控释制剂、片剂、丸剂、凝胶、脂质体、贴剂、植入物、胶带、胶囊、含片、糖果、凝胶、糖浆、浆和/或混悬液的形式。该列表是不全面的,可以开发另外的制剂来递送NF κ B的肽抑制剂。

[0455] 上述各种实施方案中的肽可以在递送装置和系统中给药,例如缓释组合物、机械和机电装置、纳米微粒、微球、脂质体、粘附膜和膏剂、粘膜粘着剂(mucoadhesives)、口腔粘膜粘着剂、阴道粘膜粘着剂、Orajel、Orabase、膏剂、溶液、固体赋形剂、静脉内、皮内、肌肉内、腹膜内、通过超声和离子导入、电穿孔、亲水性乳胶泡沫、亲脂性乳液泡沫、纳米乳液泡沫、含水泡沫、水乙醇(hydroethanolic)泡沫、有效溶剂泡沫(potent-solvent foam)、混悬液泡沫、软膏泡沫、亲脂性软膏泡沫、油泡沫、糖泡沫、作为树状聚合物的一部分。该列表是不全面的,可以开发另外的制剂来递送NF κ B的肽抑制剂。

[0456] 上述各种实施方案中的肽可以与渗透促进剂联合给药,所述渗透促进剂是例如:8-(N-2-羟基-5-氯-苯甲酰基)-氨基-辛酸(5-CNAC)、23-月桂基醚、Aprotinin、Azone、苯扎氯铵、西吡氯铵、十六烷基三甲基溴化铵、环糊精、环戊二烯并癸内酯、硫酸葡聚糖、十二烷基-2-N,N-二甲基氨基丙酸酯(DDAIP)、月桂酸、月桂酸/丙二醇、溶血磷脂胆碱、甲氧基水杨酸酯、油酸甲酯、油酸、磷脂酰胆碱、聚氧乙烯、聚山梨酯80、乙二胺四乙酸钠、甘氨酸胆酸钠、甘氨酸脱氧胆酸钠、月桂醇硫酸钠和N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钠(SNAC)、水杨酸钠、牛磺胆酸钠、牛磺脱氧胆酸钠、亚砷类和各种烷基糖苷。该列表是不全面的,可以开发另外的制剂来递送NF κ B的肽抑制剂。

[0457] 上述各种实施方案中的肽可以与治疗和姑息疗法联合给药并作为其助剂,并且可以与一种或多种添加剂一起递送,例如镇痛药、抗生素、抗病毒药物、生长因子、治标药物、抗氧化剂、维生素、MMP-抑制剂。该列表是不全面的,可以开发另外的制剂来递送NF κ B的肽抑制剂。

[0458] 除上述制剂外,还可将化合物(即,如本文所述的所公开的肽)用添加剂如药学上

可接受的赋形剂、药学上可接受的载体和药学上可接受的溶媒配制成药物组合物。适宜的药学上可接受的赋形剂、载体和溶媒包括加工助剂和药物递送改性剂和促进剂,例如,磷酸钙、硬脂酸镁、滑石粉、单糖、双糖、淀粉、明胶、纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、葡萄糖、羟丙基-β-环糊精、聚乙烯吡咯烷酮、低熔点蜡、离子交换树脂等,以及其中任何两种或更多种的组合。其它合适的药学上可接受的赋形剂记载于“Remington's Pharmaceutical Sciences,”Mack Pub.Co.,New Jersey (1991) 和“Remington:The Science and Practice of Pharmacy,”Lippincott Williams&Wilkins,Philadelphia,第20版(2003) 和第21版(2005),在此引入作为参考。

[0459] 药物组合物可以包括一个单位剂量的制剂,其中单位剂量是足以对疾病或病症产生治疗或抑制效果的剂量。单位剂量可能足以作为一个单剂量对疾病或病症产生治疗或抑制效果。或者,单位剂量可以是在疾病或病症的治疗或抑制过程中周期性给药的剂量。

[0460] 含有本发明化合物(如本文所述的所公开的肽)的药物组合物和含有本发明化合物的组合物可以是任何适于预定的给药方法的形式,例如溶液、混悬液或乳液。液体载体通常用于制备溶液、混悬液和乳液。拟用于本发明实践的液体载体包括,例如,水、盐水、药学上可接受的有机溶剂、药用油或脂肪等,以及其中两种或多种的混合物。液体载体可以包含其它合适的药学上可接受的添加剂如增溶剂、乳化剂、营养物、缓冲剂、防腐剂、助悬剂、增稠剂、粘度调节剂、稳定剂等。适宜的有机溶剂包括,例如,一元醇如乙醇,和多元醇如二醇。适宜的油包括例如大豆油、椰子油、橄榄油、红花油、棉籽油等。胃肠外给药的载体也可以是油酯如油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯等。本发明的组合物还可以是微粒、微胶囊、脂质体胶囊等形式以及其中任何两种或多种的组合。

[0461] 可以使用定时释放或控释递送系统,例如扩散控制骨架体系或可侵蚀体系,例如下列文章中所述:Lee,“Diffusion-Controlled Matrix Systems”,pp.155-198,Ron和Langer,“Erodible Systems”,pp.199-224,“Treatise on Controlled Drug Delivery”,A.Kydonieus编辑,Marcel Dekker,Inc.,New York 1992。骨架可以是,例如,可生物降解的材料,其可以通过例如水解或酶裂解,例如蛋白酶裂解就地在体内自发地降解。递送系统可以是例如天然或合成的聚合物或共聚物,例如水凝胶的形式。具有可裂解的键的聚合物的例子包括聚酯、聚原酸酯、聚酸酐、多糖、聚(磷酸酯)、聚酰胺、聚氨酯、聚(亚氨基碳酸酯)和聚(磷腈)。

[0462] 本发明的化合物可以以剂量单位制剂的形式通过肠道、口服、胃肠外、舌下、吸入(例如以喷雾或喷剂的形式)、直肠或局部给药,所述制剂包含常规的无毒的药学上可接受的载体、助剂和溶媒。例如,适宜的给药方式包括口服、皮下、经皮、经粘膜、离子导入、静脉内、动脉内、肌肉内、腹膜内、鼻内(如经鼻粘膜)、硬膜下、直肠、胃肠道等,以及直接向特定的或患病的器官或组织给药。也可以采用微量注射以及无针注射,如喷射注射。为了递送至中枢神经系统,可以采用脊髓和硬膜外给药,或向脑室给药。局部给药还可能涉及采用经皮给药,例如使用透皮贴剂或离子导入装置。本文所用的术语胃肠外包括皮下注射、静脉注射、肌肉注射、胸骨内注射或输液技术。将化合物与药学上可接受的载体、助剂和适于所需给药途径的溶媒混合在一起。用于本发明用途的所述化合物可以以固体形式、液体形式、气溶胶的形式给药,或以片剂、丸剂、散剂、胶囊、颗粒、注射剂、霜剂、溶液、栓剂、灌肠剂、结肠灌洗剂、乳液、分散液、食品添加剂以及其它适当的形式给药。化合物还可以以脂质体制剂

的形式给药。化合物还可以以前药的形式给药,其中所述前药在接受治疗的个体体内经转化形成治疗有效的形式。另外的给药方法是本领域已知的。

[0463] 在本发明的一些实施方案中,尤其是那些其中制剂用于注射或其它胃肠外给药、包括其中所列的给药途径的实施方案中,以及用于口服、胃、胃肠道或肠道给药的实施方案中,用于本发明方法的配方和制剂是无菌的。无菌药物制剂按照本领域技术人员已知的医药级消毒标准(United States Pharmacopeia 797、1072和1211章;California Business& Professions Code 4127.7;16California Code of Regulations 1751,21Code of Federal Regulations 211)配制或生产。

[0464] 注射制剂,例如可注射的无菌水或油质混悬液,可以根据已知的工艺用合适的分散剂或润湿剂和助悬剂进行配制。无菌注射剂还可以是在无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或混悬液,例如丙二醇溶液。可以使用的可接受的介质和溶剂是水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的固定油通常用作溶剂或悬浮介质。对于该目的而言,任何温和的固定油均可使用,包括合成的甘油单酯或二酯。此外,脂肪酸如油酸也可用于制备注射剂。

[0465] 口服给药的固体剂型可包括胶囊、片剂、丸剂、粉末和颗粒剂。在所述固体剂型中,可将活性化合物与至少一种惰性稀释剂如蔗糖、乳糖或淀粉混合。所述剂型还可以包含除惰性稀释剂以外的其它物质,例如,润滑剂如硬脂酸镁。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型也可以包含缓冲剂。片剂和丸剂还可以进行肠溶包衣。

[0466] 口服给药的液体剂型包括含有本领域常用的惰性稀释剂例如水的药用乳剂、溶液、混悬液、糖浆和酏剂。该组合物还可包含助剂,如润湿剂、乳化剂和助悬剂、环糊精、甜味剂、矫味剂和芳香剂。

[0467] 本发明的化合物也可以以脂质体形式给药。如在现有技术中已知的,脂质体通常得自磷脂或其它脂类物质。脂质体是由分散在水介质中的单层或多层水合液晶形成的。任何可形成脂质体的无毒、生理上可接受的和可代谢的脂质均可使用。脂质体形式的本发明组合物除了含有本发明的化合物外,还含有稳定剂、防腐剂、赋形剂等。优选的脂类是天然的和合成的磷脂和磷脂酰胆碱(卵磷脂)。形成脂质体的方法是本领域已知的。参见,例如,Prescott主编,Methods in Cell Biology,第十四卷,Academic Press,New York,N.W.,33页及以下(1976)。

[0468] 本发明还提供了包含用于治疗或抑制疾病或病症的材料的制品和药盒。本发明还提供了包含任何一种或多种式I化合物的药盒。在一些实施方案中,本发明的药盒包含上述的容器。

[0469] 在其它方面,药盒可用于本文所述的用于治疗疾病或病症的任何方法。

[0470] 可与载体材料结合以产生单一剂型的活性成分的量取决于活性成分给药的宿主和具体的给药方式。但是,可以理解,对于任何特定患者的具体剂量水平将取决于多种因素,包括所用具体化合物的活性、年龄、体重、体表面积、体重指数(BMI)、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄速率、药物组合以及所治疗的具体疾病的类型、进展和严重程度。通常制作和给药所选择的药物单位剂量以在血液、组织、器官或身体的其它靶区域提供确定的最终药物浓度。对于一个给定情况的治疗有效量或有效量可以容易地通过常规实验确定并且在普通临床医生的能力和判断范围内。

[0471] 可以采用的剂量的例子是如下剂量范围内的治疗有效量或有效量：约0.1mg/kg至约300mg/kg体重、或约1.0mg/kg至约100mg/kg体重、或约1.0mg/kg至约50mg/kg体重、或约1.0mg/kg至约30mg/kg体重、或约1.0mg/kg至约10mg/kg体重、或约10mg/kg至约100mg/kg体重、或约50mg/kg至约150mg/kg体重、或约100mg/kg至约200mg/kg体重、或约150mg/kg至约250mg/kg体重、或约200mg/kg至约300mg/kg体重、或约250mg/kg至约300mg/kg体重。本发明的化合物可以每天给药一次，或者可将总的每日剂量分成每天两次、三次或四次给药。

[0472] 本发明的化合物可以作为唯一的活性药物或唯一以治疗有效量存在的活性药物进行给药，也可以与一种或多种其它用于治疗或抑制疾病或病症的药物联用。当另外的活性药物与本发明的化合物联合使用时，所述另外的活性药物通常以Physicians' Desk Reference (PDR) 第53版(1999)中规定的治疗量使用，或者所述的治疗用量是本领域普通技术人员已知的。

[0473] 本发明的化合物和其它治疗活性剂可以以推荐的最大临床剂量给药或以较低的剂量给药。本发明组合物中的活性化合物的剂量水平可以根据给药途径、疾病的严重程度和患者的反应而变化以便获得所需的治疗反应。当与其它治疗剂联合给药时，可将治疗剂配制成独立的组合物用于在同一时间或不同时间给药，或者可将治疗剂制成单一的组合物。

[0474] 所公开的肽和相关化合物可以在需要治疗由NF κ B活化的扰动及其随后向细胞转移所引起的疾病和病症的人或动物的细胞和组织中抑制NF κ B活化。

[0475] 所公开的肽和相关化合物可用于预防、治疗、改善、纠正、消除、治愈由NF κ B活化的扰动所引起的疾病。

[0476] 所公开的肽和相关化合物可预处理、预防、治疗、改善、纠正、消除、缩小和治愈由NF κ B活化的扰动所引起的疾病，所述疾病包括炎症、感染和损伤、烧伤、慢性伤口、溃疡、瘀血性溃疡、静脉溃疡和糖尿病溃疡。

[0477] 通过延长S期，NF κ B-抑制剂肽可保护组织免受靶向于癌细胞的细胞毒治疗的伤害。因此，NF κ B-抑制剂肽可以用作准备接受细胞毒性治疗的细胞和组织的保护措施。

[0478] NF κ B-抑制剂肽无细胞毒性，不干扰正常的细胞生理学。低水平的NF κ B-活化是正常组织稳态和健康免疫功能的关键，而NF κ B活化的增加是众多疾病的标志。因此，预期NF κ B抑制剂肽对正常、健康的组织和病变组织将会产生不同的影响，通过抑制NF κ B活化使后者达到正常状态。

[0479] NF κ B的活化引起转录因子的核易位并与特定的基因组位点相互作用，导致有助于疾病的基因的表达。这些基因包括趋化因子、白细胞介素、TNF α 和这些有害蛋白以及许多其它不希望的蛋白的受体。因此，所公开的肽对NF κ B活化的抑制也会防止其它可能由趋化因子、细胞因子、TNF α 以及相关的受体蛋白引起的病症。由于这些分子也有助于NF κ B活化，可以看出所公开的NF κ B活化的肽抑制剂是如何停止延续和加剧疾病进程的自持反馈回路的。

[0480] 一些可用本发明的治疗/预防性组合物进行治疗/预防的疾病是涉及细胞因子TNF α 的疾病。细胞因子TNF α 在炎性疾病中起关键作用。TNF α 拮抗剂是主要的中和细胞因子的生物制剂，被广泛用于治疗炎性疾病。虽然这种药物的用途正在扩大，以涵盖更广泛的疾病，但其不良的副作用，例如因消除全身性TNF α 而引起的对感染的易感性增加，引起了严重关切。用作TNF α 阻滞剂的生物制品与越来越多的严重感染性疾病的风险有关，包括肺结核和

肌肉骨骼和皮肤感染、自身免疫性疾病如红斑狼疮、银屑病、溃疡、脉管炎和慢性静脉功能不全、脱髓鞘疾病、荨麻疹、皮疹、充血性心力衰竭和许多形式的癌症。TNF α 的促炎作用的主要机制是活化NF κ B,其随后通过增加大量有助于病理生理学的蛋白的表达、包括上调TNF α 和其它不希望的蛋白的反馈机制,促进炎症过程。在作为TNF α 和白细胞介素拮抗剂、抑制这些细胞因子对NF κ B活化的实验中测试了所公开的肽。因此,所公开的NF κ B抑制剂肽是TNF α 清除剂的理想替代物。

[0481] 疾病:一些可用本发明的治疗/预防性组合物进行治疗/预防的疾病是特定的与NF κ B相关的疾病,即,由受转录调控因子NF κ B控制的基因的不希望的活化所引起的疾病。因此,本文所公开的疾病可用所公开的肽进行治疗,所述的肽包含一种或多种选自下列序列的肽:核心序列(1)、核心序列(1-N)、核心序列(1-U)、(1-S)组、(1-T)组、(1-V)组、(1-W)组、核心序列(2)、核心序列(2-N)、核心序列(2-U)、(2-S)组、(2-T)组、(2-V)组、核心序列(3)、核心序列(3-N)、核心序列(3-U)、(3-S)组、(3-T)组、(3-V)组、(3-W)组、核心序列(4)、核心序列(4-N)、核心序列(4-U)、(4-S)组、(4-T)组、(4-V)组、核心序列(5)、核心序列(5-N)、核心序列(5-U)、(5-S)组、(5-T)组、(5-V)组、(5-W)组、核心序列(6)、核心序列(6-N)、核心序列(6-U)、(6-S)组、(6-T)组、(6-V)组、核心序列(7)、核心序列(7-N)、核心序列(7-U)、(7-S)组、(7-T)组、(7-V)组、(7-W)组、核心序列(8)、核心序列(8-N)、核心序列(8-U)、(8-S)组、(8-T)组、(8-V)组、SEQ ID NOS:001-069、(SEQ ID NOS:001-008、010、011和013-040)和(SEQ ID NOS:001-007、010、011、013-029和031-040)。所述疾病包括缺血性疾病、炎症性疾病、自身免疫性疾病、癌症侵袭和转移、恶病质。缺血性疾病包括器官的缺血性疾病,如缺血性心脏疾病如心肌梗塞、急性心衰、慢性心衰等,脑缺血性疾病如脑梗,以及缺血性肺疾病如肺梗塞。

[0482] 皮肤粘膜疾病:NF κ B抑制剂肽可用于治疗和减轻、减少、改善和/或抑制不希望的副作用和症状,包括粘膜皮肤表面、例如口腔、鼻腔、胃肠道和呼吸道、阴道和膀胱的粘膜皮肤表面的红斑、溃疡、炎症、坏死或糜烂性发育不良;粘膜病、口腔粘膜病、义齿性口炎、口腔扁平苔藓、口腔溃疡、天疱疮、大疱性类天疱疮、口腔扁平苔藓、口腔粘膜接触性皮炎;疱疹样溃疡、鹅口疮、消化道粘膜病、食管粘膜病、肠粘膜病、炎症性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、口腔溃疡、天疱疮、大疱性类天疱疮、口腔扁平苔藓、口腔粘膜接触性皮炎、疱疹样溃疡、鹅口疮、鼻粘膜疾病,包括鼻窦炎和鼻炎;对于膀胱的例子包括间质性膀胱炎和放射性膀胱炎。某些疾病如贝赫切特综合征可以影响多个身体部位的皮肤粘膜。许多其它的溃疡性皮肤病粘膜疾病是已知的。还包括粘膜表面的疼痛性溃疡,其是某些疗法如化疗和放射治疗的严重副作用的结果。这些副作用的例子包括粘膜病、食管炎和放射性直肠炎。粘膜损伤也可能是由内窥镜手术引起的。炎症性疾病和纤维化疾病:NF- κ B是一个典型的促炎信号途径,其基于促炎细胞因子如白细胞介素1(IL-1)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)对NF- κ B的活化以及随后的NF- κ B在其它促炎基因、包括细胞因子、趋化因子和粘附分子的表达中的作用。预期抑制NF- κ B可以导致炎症的改善。通过实验用肽SEQ ID NO:042在角叉菜胶引起的大鼠爪子炎症的标准模型中证实了这一点。该方法评估通过注射角叉菜胶诱导的急性炎症(Sakat等人,Inflammation 37(1):1-9(2014))并且被广泛用于研究药物的抗炎特性。已知角叉菜胶可以活化NF- κ B(Bhattacharyya等人,Mediators of Inflammation,Vol.2013,Article ID 397642;Bhattacharyya等人,American Journal of Physiology 301(3):G475-G486

(2011); Ellis等人, Ann.Rheum.Dis.59:303-307 (2000); Pierce等人, J.Biol.Chem.272:21096-21103 (1997)。实施例6和图11显示了肽SEQ ID NO:042在减轻水肿和炎症中的高功效。用肽SEQ ID NO:001(YMAPEV)观察到了几乎相同的结果(未示出)。炎症的治疗需要降低TNF- α 和NF- κ B途径,这是所公开的肽的作用的一部分。这些结果支持所公开的肽在治疗下列疾病中的应用:急性和慢性炎症,例如在损伤、烧伤、感染、组织的辐射损伤、昆虫叮咬、过敏反应中所观察到的那些;已知炎症在其中起重要作用的慢性疾病,包括但不限于痤疮、强直性脊柱炎、巴雷特食管、慢性疲劳综合征(CFS/CFIDS/ME)、慢性莱姆病(疏螺旋体病)、克罗恩病、糖尿病、抑郁症、皮炎、筋膜炎、纤维肌痛(FM)、胃食管反流病(GERD)、牙龈炎、Guillain Barré综合征、桥本氏甲状腺炎、高血压、甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、肠易激综合征(IRS)、胰岛素抵抗、间质性膀胱炎(IC)、肾结石、**Löfgren**综合征、红斑狼疮、多种化学物质敏感性(MCS)、偏头痛、莫吉隆斯症(Morgellon's)、多发性硬化症、肥胖、骨关节炎、牙周炎、风湿性多肌痛、前列腺炎、银屑病、银屑病关节炎、雷诺氏综合征/现象、反应性关节炎(瑞特综合征)、不安腿综合征、反射性交感神经营养不良(RSD)、类风湿性关节炎、结节病、硬皮病、感染性休克、鼻窦炎、季节性情感障碍(SAD)、干燥综合征、口腔炎、肌腱炎、溃疡性结肠炎、荨麻疹、葡萄膜炎和眩晕。

[0483] 在自身免疫性疾病中可以观察到慢性炎症,因此所公开的肽可用于慢性炎症的治疗。所述疾病包括类风湿性关节炎、多发性硬化症、狼疮和肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)。

[0484] 慢性炎症还见于自身炎性疾病。自身炎性疾病是由于先天性免疫系统引起的炎症(原因不明)所造成的,包括例如家族性地中海热疾病(FMF)、先天性多系统炎性疾病(NOMID)、肿瘤坏死因子(TNF)受体相关的周期性综合征(TRAPS)、白细胞介素-1受体拮抗剂缺乏(DIRA)和贝赫切特病。

[0485] 慢性炎症还见于胃肠道疾病,如克罗恩病和结肠炎,因此所公开的肽可用于所述疾病的治疗。对于大肠的疾病,包含肽的组合物可作为灌肠或洗肠剂给药。

[0486] 慢性炎症可由感染因素如细菌、病毒、真菌或寄生虫如蠕虫或原生动物引起,并可导致其它疾病,包括心内膜炎。感染可导致由炎症介质的分泌所引起的慢性炎症反应,所述炎症介质包括趋化因子[白细胞介素(IL)-8、巨噬细胞趋化蛋白(MCP)-1、生长调节致癌基因(GRO)- α]和细胞因子[IL-1 β 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、IL-6、IL-12、干扰素(IFN)- γ],它们可进入循环并产生全身效应。幽门螺杆菌引起胃和消化道的炎症和溃疡。所公开的肽可通过局部、全身或其它给药模式用于治疗所述的炎症。

[0487] 水肿是炎症的常见症状。所公开的肽可以用于治疗水肿,例如由毒素、感染因素、刺激、心血管疾病、电解质失衡或其它原因引起的水肿。

[0488] 慢性炎症还见于神经退行性疾病或病症。因此,所公开的肽可用于治疗发生于帕金森病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、创伤性脑损伤或中风中的炎症。

[0489] 癌症具有明显的炎性成分,所公开的肽可以用于治疗这类炎症。

[0490] 间歇性低氧可导致炎症,随后是导致肝损伤、肝纤维化和脂肪变性、脂肪性肝炎、肝硬化和肝细胞癌。

[0491] 糖尿病可导致炎症、糖尿病视网膜病变和周围神经病变等并发症。

[0492] 氧化应激可导致具有炎性成分的各种疾病,如阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩侧

索硬化症(ALS)、多聚谷氨酰胺疾病、缺血、动脉粥样硬化、躁郁症、朊病毒疾病、癌症、糖尿病、自身免疫疾病和心血管疾病。

[0493] 其它可用抑制NF κ B活性的肽治疗的疾病(例如涉及NF κ B的正常稳态的扰动的疾病)包括涉及NF κ B失调的疾病,包括阿尔茨海默病、伴有感染和某些病毒感染的炎症,包括获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、成人呼吸窘迫综合征、霍奇金氏病、恶病质、各种炎性疾病如肾炎、肝炎、急性肾功能衰竭、慢性肾功能衰竭、选自缺血性心脏病、脑缺血性疾病和缺血性肺疾病的缺血性疾病中的再灌注障碍、干燥综合征、肺透明膜病、关节炎(包括类风湿性关节炎)、心脏肥大、肌肉萎缩、代谢紊乱、肥胖、胎儿生长迟缓、高胆固醇血症、心脏病、慢性心衰、缺血/再灌注损伤、中风、脑动脉瘤、心绞痛、肺病、囊性纤维化、酸引起的肺损伤、肺动脉高血压、哮喘、慢性阻塞性肺疾病、硬皮病、肾脏疾病、肾小球疾病、克罗恩病、结肠炎、眼部过敏、阑尾炎、佩吉特氏病、胰腺炎、牙周炎、子宫内膜异位症、炎症性肠病、皮肤疾病(包括牛皮癣、无汗型外胚层发育不良)、酒精性肝病、肠道疾病、腹膜子宫内膜异位症、红斑狼疮、贝赫切特病、色素失调症、肺结核、哮喘、炎症性肺部疾病、二氧化硅引起的疾病、睡眠呼吸暂停综合征、艾滋病、神经疾病、家族性淀粉样多发性神经病变、炎症性神经病、帕金森病、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化症、亨廷顿病、白内障、神经痛、动脉粥样硬化、1型糖尿病、2型糖尿病、leptospirosis、肾脏疾病、青光眼、视网膜疾病、老化、头痛、疼痛、复杂区域疼痛综合征、心脏肥大、肌肉萎缩、代谢紊乱和脑梗塞及动脉瘤。所公开的肽可以减轻、减少、改善和/或抑制不希望的副作用和症状,包括粘膜皮肤表面、例如口腔、鼻腔、胃肠道和呼吸道、阴道和膀胱的粘膜皮肤表面的红斑、溃疡、炎症、坏死或糜烂性发育不良;粘膜炎症、口腔粘膜炎症、义齿性口炎、口腔扁平苔藓、口腔溃疡、天疱疮、大疱性类天疱疮、口腔扁平苔藓、口腔粘膜接触性皮炎;疱疹样溃疡、鹅口疮、消化道粘膜炎症、食管粘膜炎症、肠粘膜炎症、炎症性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、口腔溃疡、天疱疮、大疱性类天疱疮、口腔扁平苔藓、口腔粘膜接触性皮炎;疱疹样溃疡、鹅口疮、鼻粘膜疾病,包括鼻窦炎和鼻炎;对于膀胱的例子包括间质性膀胱炎和放射性膀胱炎。某些疾病如贝赫切特综合征可以影响多个身体部位的皮肤粘膜。许多其它的溃疡性皮肤粘膜疾病是已知的。还包括粘膜表面的疼痛性溃疡,其是某些疗法如化疗和放射治疗的严重副作用的结果。这些副作用的例子包括粘膜炎症、食管炎和放射性直肠炎。粘膜损伤也可能是由内窥镜手术引起的。

[0494] 癌症及相关疾病:所公开的肽可用于治疗多种癌症和转移性疾病。这些癌症包括淋巴增殖性疾病、淋巴瘤、白血病、癌、肉瘤、前列腺癌、乳腺癌、宫颈癌、子宫癌、子宫内膜癌、骨癌、胃和结肠癌、肝癌、胰腺癌、各种头颈部癌、甲状腺癌、中枢和外周神经系统的癌症、脑癌、肾癌和皮肤癌。所公开的肽对口腔癌和口腔肿瘤特别有效,如实施例3、图5和图6所示。肿瘤可包括小儿实体肿瘤,如肾母细胞瘤、肝母细胞瘤和胚胎性横纹肌肉瘤,其中每一种可能性代表一个单独的本发明的实施方案。在其它实施方案中,肿瘤包括但不限于,生殖细胞肿瘤和滋养细胞肿瘤(如睾丸生殖细胞肿瘤、卵巢未成熟畸胎瘤、骶尾部肿瘤、绒毛膜癌和胎盘部位滋养细胞肿瘤),其中每一种可能性代表一个单独的本发明的实施方案。根据另一些实施方案,肿瘤包括但不限于,上皮成人肿瘤(如膀胱癌、肝细胞癌、卵巢癌、宫颈癌、肺癌、乳腺癌、头颈部鳞状细胞癌、结肠癌、肾细胞癌和食管癌),其中每一种可能性代表一个单独的本发明的实施方案。在更进一步的实施方案中,肿瘤包括但不限于,神经源性肿瘤(如星形细胞瘤、恶性神经节瘤和神经母细胞瘤),其中每一种可能性代表一个单独的本

发明的实施方案。在另一个实施方案中,肿瘤是前列腺癌。在另一个实施方案中,肿瘤是胰腺癌。在其它实施方案中,肿瘤包括,例如,尤文肉瘤、先天性中胚层肾瘤、胃腺癌、腮腺腺样囊性癌、十二指肠腺癌、T细胞白血病和淋巴瘤、鼻咽纤维血管瘤、黑色素瘤、骨肉瘤、子宫癌和非小细胞肺癌,其中每一种可能性代表一个单独的本发明的实施方案。上面的列表并不全面,提供该列表是为了描述可通过所公开的NF κ B活性和NF κ B活化的抑制剂解决的疾病范围。所公开的NF κ B活化的抑制剂可用于治疗和预防可能被发现可通过抑制NF κ B而治疗的其它疾病。与口腔肿瘤和口腔癌有关的讨论可参见Alam等人,“Loss of keratin 8 phosphorylation leads to increased tumor progression and correlates with clinico-pathological parameters of OSCC patients,”*PLoS One*.2011;6(11):e27767;和Alam等人,“Loss of keratins 8 and 18 leads to alterations in α 6 β 4-integrin-mediated signalling and decreased neoplastic progression in an oral-tumour-derived cell line,”*J. Cell Sci.*124(Pt 12):2096-2106(2011)。

[0495] 衰老:NF κ B与衰老过程密切相关。调节细胞寿命的细胞过程受NF κ B调节。功能失调的NF κ B信号传导在年龄相关疾病中起重要作用。因此,NF κ B是解决年龄相关的变化和早衰疾病的一个重要靶点。所公开的NF κ B抑制肽非常适合满足这种需要。帕金森病、亨廷顿氏病和阿尔茨海默病均是可以用本发明的肽治疗的与衰老相关的疾病。

[0496] 皮肤老化:皮肤是最受环境因素影响的器官,如辐射和可导致DNA损伤和NF κ B异常激活的化学物质。最近的研究表明,NF κ B的基因操作逆转啮齿动物皮肤老化的迹象。研究显示人体皮肤的物理变化以及成纤维细胞的基因表达模式的改变,其显示恢复为更年轻的表型。所公开的抑制NF κ B活性的肽可用于恢复皮肤的青春表型。

[0497] 纤维化和瘢痕:生长因子TGF β 1在促进创面愈合过程中的粘连、纤维化和瘢痕形成中起着至关重要的作用。NF κ B信号传导是纤维化和瘢痕形成的主要因素。本发明公开的NF κ B活性的肽抑制剂可防止切口修复过程中的瘢痕形成。

[0498] 疼痛:疼痛是人类和非人类动物最常见的小病。疼痛可由损伤、感染、炎症或多种疾病、包括炎症性疾病和癌症引起。疼痛可影响身体的所有结构和组织。所公开的肽对疼痛的疗效源自于这些肽抑制TNF- α -NF- κ B联结的能力,该联结在疼痛中起关键作用。因此,这些肽可以是疼痛治疗的有用补充。

[0499] 炎性细胞因子(例如TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)的直接或间接相互作用是疼痛的关键因素。炎性细胞因子TNF- α 和IL-6已被证实在敏化疼痛感受器和机械性痛觉过敏的发展中发挥直接的作用。这些细胞因子受TNF- α -NF- κ B联结的调节(Bowles等人,*Arthritis Rheumatol*.66(3):637-46(2014);Niederberger和Geisslinger,*FASEB J*.22(10):3432-42(2008))。NF κ B在许多伴有疼痛的疾病中的重要作用提供了干预NF κ B信号级联反应可能具有有益的镇痛作用的证据。NF κ B活化通路、特别是典型的活化,为所公开的NF κ B活性的肽抑制剂提供了多个靶点。在以下实施例1中,用荧光素酶试验描述了对TNF- α 诱导的NF κ B活化的抑制。使用荧光素酶试验的研究记载于Wang等人,*Asian Pac. J. Cancer Prev*.11(1):193-200(2010);Lewis等人,*American Journal of Human Genetics*96:221-234(2015);和Wei等人,*PLOS ONE*第9卷第6期,e100515(2014年6月)。NF- κ B报道基因荧光素酶试验试剂盒有多个销售商在市面上销售,例如BPS Bioscience, San Diego, California(NF κ B报道基因试剂盒目录号#60614)和QIAGEN, Valencia, California(Cignal Lenti报道基因(luc)试剂

盒CLS-013L)。

[0500] 为了揭示所公开的NF κ B活性的肽抑制剂在镇痛中的效果,用角叉菜胶注射液诱导大鼠足爪痛觉过敏。实验如实施例5所述。在大鼠后爪注射角叉菜胶产生严重的痛觉过敏。随后用肽SEQ ID NO:001和SEQ ID NO:042进行的处理明显改善动物的伤害感受。这些数据如图10所示。这两种肽表现出几乎相同的功效。图中只显示了肽SEQ ID NO:042的结果。辐射照射后遗症:肽可用于治疗辐射的后遗症(后作用),如暴露于电离辐射引起的组织损伤或变化。辐射可能是由于暴露于伽马射线、X射线和高能粒子例如中子、电子和 α 粒子所引起。电离辐射的来源可能是天然的(例如,放射性物质如镭元素或放射性同位素钾-40和或碳-14;高海拔地区的宇宙射线)或人造的(X射线机、核反应堆、粒子加速器、核武器、核废料等)。

[0501] 暴露在辐射下会产生有毒的氧自由基,从而增加氧化应激。其随后可引起细胞膜的脂质过氧化和纤维组织的替换,以及内源性抗氧化酶的消耗和铁复合物的积累。

[0502] 所公开的肽可用于治疗辐射引起的疾病和病症,例如基底细胞癌、黑色素瘤、鳞状细胞癌、放射性皮炎、放射性烧伤、辐射诱发的炎症、放射性皮炎、晒伤、呼吸上皮的损伤和萎缩、辐射诱导的组织纤维化、消化道的放射性粘膜炎、放射性肠炎、放射性直肠炎、放射性直肠乙状结肠炎、辐射引起的溃疡、辐射引起的心脏病(RIHD)、心肌纤维化、心肌病、冠心病、瓣膜病、心包疾病和心律失常、放射性肝炎、辐射引起的动脉狭窄,包括颈动脉狭窄、放射性白内障、放射性坏死或放射性直肠结肠炎。

[0503] 肽可用于预防(即,在预期会接触放射时给药)以及治疗(即,在辐射照射后给药)。肽可用于治疗皮肤组织、消化道或粘膜组织。该肽可用于放射性烧伤、放射引起的炎症和放射性皮炎。该肽可用于防止脱毛。

[0504] 所公开的肽可用于预防和治疗由紫外线辐射所引起的晒伤和皮肤损伤,例如光化性角化病。

[0505] 其它实施方案

[0506] 通过以下实施方案对本发明进一步描述。在适当和可行的情况下,每个实施方案的特点均可与任何其它实施方案组合。

[0507] 实施方案1.由抑制体外和体内NF κ B活化的肽组成的组合物。

[0508] 实施方案2.由在体外和体内下调已知其表达会被NF κ B上调的基因,从而减轻NF κ B活化的有害作用的肽组成的组合物。

[0509] 实施方案3.由在体外和体内上调其表达被NF κ B下调了的基因,从而纠正NF κ B活化的有害作用的肽组成的组合物。

[0510] 实施方案4.由实施方案(1)-(3)中的肽组成的组合物,所述的肽具有4-6个包含某些连续氨基酸的核心序列的残基,所述的生物活性核心是(1) Xxx-Ala-Pro-Glu、(2) Xxx-Ala-Pro-[D]Glu、(3) Xxx-Ala-Glu-Ala、(4) Xxx-Ala-[D]Glu-Ala、(5) Xxx-Ala-Asn-Ala和(6) Xxx-Ala-[D]Asn-Ala,其中直接连接在核心序列N末端上的残基Xxx是如下残基之一: Met、Ile、Val、Cys、Trp、Tyr、Phe、5-甲基-Trp、allo-Ile、 β -苯乙基-Ala、萘基-Ala、二苯基-Ala、 α -氨基丁酸、 α -氨基己酸、正亮氨酸、 α -氨基-2-苯基丁酸、 α -氨基-1-萘丙酸、 β -环己基-Ala、脱氢丙氨酸或 β -叔丁基-Ala。

[0511] 实施方案5.实施方案(1)-(4)中的肽,其具有4-10个包含实施方案(4)中所定义的

核心序列的残基。

[0512] 实施方案6.实施方案(1)-(4)中的肽,其具有4-20个包含实施方案(4)中所定义的核心序列的残基。

[0513] 实施方案7.实施方案(1)至(6)中的肽,其包含核心序列1:Xxx-Ala-Pro-Glu,其中Xxx是Met、Ile、Val、Cys、Trp、Tyr、Phe、5-甲基-Trp、allo-Ile、 β -苯乙烯基-Ala、萘基-Ala、二苯基-Ala、 α -氨基丁酸、 α -氨基己酸、正亮氨酸、 α -氨基-2-苯基丁酸、 α -氨基-1-萘丙酸、 β -环己基-Ala、脱氢丙氨酸或 β -叔丁基-Ala。

[0514] 实施方案8.实施方案(1)至(6)中的肽,其包含核心序列2:Xxx-Ala-[D]Pro-Glu,其中Xxx是Met、Ile、Val、Cys、Trp、Tyr、Phe、5-甲基-Trp、allo-Ile、 β -苯乙烯基-Ala、萘基-Ala、二苯基-Ala、 α -氨基丁酸、 α -氨基己酸、正亮氨酸、 α -氨基-2-苯基丁酸、 α -氨基-1-萘丙酸、 β -环己基-Ala、脱氢丙氨酸或 β -叔丁基-Ala。

[0515] 实施方案9.实施方案(1)至(6)中的肽,其包含核心序列3:Xxx-Ala-Glu-Ala,其中Xxx是Met、Ile、Val、Cys、Trp、Tyr、Phe、5-甲基-Trp、allo-Ile、 β -苯乙烯基-Ala、萘基-Ala、二苯基-Ala、 α -氨基丁酸、 α -氨基己酸、正亮氨酸、 α -氨基-2-苯基丁酸、 α -氨基-1-萘丙酸、 β -环己基-Ala、脱氢丙氨酸或 β -叔丁基-Ala。

[0516] 实施方案10.实施方案(1)至(6)中的肽,其包含核心序列4:Xxx-Ala-[D]Glu-Ala,其中Xxx是Met、Ile、Val、Cys、Trp、Tyr、Phe、5-甲基-Trp、allo-Ile、 β -苯乙烯基-Ala、萘基-Ala、二苯基-Ala、 α -氨基丁酸、 α -氨基己酸、正亮氨酸、 α -氨基-2-苯基丁酸、 α -氨基-1-萘丙酸、 β -环己基-Ala、脱氢丙氨酸或 β -叔丁基-Ala。

[0517] 实施方案11.实施方案(1)至(6)中的肽,其包含核心序列5:Xxx-Ala-Asn-Ala,其中Xxx是Met、Ile、Val、Cys、Trp、Tyr、Phe、5-甲基-Trp、allo-Ile、 β -苯乙烯基-Ala、萘基-Ala、二苯基-Ala、 α -氨基丁酸、 α -氨基己酸、正亮氨酸、 α -氨基-2-苯基丁酸、 α -氨基-1-萘丙酸、 β -环己基-Ala、脱氢丙氨酸或 β -叔丁基-Ala。

[0518] 实施方案12.实施方案(1)至(6)中的肽,其包含核心序列6:Xxx-Ala-[D]Asn-Ala,其中Xxx是Met、Ile、Val、Cys、Trp、Tyr、Phe、5-甲基-Trp、allo-Ile、 β -苯乙烯基-Ala、萘基-Ala、二苯基-Ala、 α -氨基丁酸、 α -氨基己酸、正亮氨酸、 α -氨基-2-苯基丁酸、 α -氨基-1-萘丙酸、 β -环己基-Ala、脱氢丙氨酸或 β -叔丁基-Ala。

[0519] 实施方案13.实施方案(1)至(6)中的肽,其中Pro被Hyp或被焦谷氨酸替换。

[0520] 实施方案14.实施方案(1)至(6)中的肽,其中Ala被Ser、N-甲基-Ser、N-甲基-Ala、Nva、N-甲基-Nva、Aab、N-甲基-Aab、Aib、N-甲基-Aib、烯丙基-Gly、肌氨酸、炔丙基-Gly、茚满基-Gly、环己基-Gly、苯基-Gly、脱氢丙氨酸或高缬氨酸替换。

[0521] 实施方案15.实施方案(1)至(6)中的肽,其中上述核心序列C末端上的残基可以是非天然氨基酸例如5-甲基-Trp、allo-Ile、 β -苯乙烯基-Ala、萘基-Ala、二苯基-Ala、 α -氨基丁酸、 α -氨基己酸、正亮氨酸、 α -氨基-2-苯基丁酸、 α -氨基-1-萘丙酸、 β -环己基-Ala、脱氢丙氨酸或 β -叔丁基-Ala。

[0522] 实施方案16.实施方案(1)至(6)中的肽,其中核心序列C末端上的残基可以是非天然氨基酸例如5-甲基-Trp、allo-Ile、 β -苯乙烯基-Ala、萘基-Ala、二苯基-Ala、 α -氨基丁酸、 α -氨基己酸、正亮氨酸、 α -氨基-2-苯基丁酸、 α -氨基-1-萘丙酸、 β -环己基-Ala、脱氢丙氨酸或 β -叔丁基-Ala。

[0523] 实施方案17. 实施方案(1)至(6)中的肽,其中上述核心序列C末端以及N末端上的残基均可以是非天然氨基酸例如5-甲基-Trp、allo-Ile、 β -苯乙烯基-Ala、萘基-Ala、二苯基-Ala、 α -氨基丁酸、 α -氨基己酸、正亮氨酸、 α -氨基-2-苯基丁酸、 α -氨基-1-萘丙酸、 β -环己基-Ala、脱氢丙氨酸或 β -叔丁基-Ala。

[0524] 实施方案18. 在一些实施方案中,包含核心序列的肽的总长度可以是七、八、九、十、十一、十二、十三、十四、十五、十六、十七、十八、十九或二十个残基,从而在肽NnX(核心)NcZ(其中Nn是核心序列N末端上的残基X的数量,Nc是核心序列C末端上的残基X的数量)中,Nn+Nc+核心序列的总和为五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、十四、十五、十六、十七、十八、十九或二十。

[0525] 实施方案19. 在另一些实施方案中,数值Nn和Nc的范围可以从零到十六,从而核心序列可以是一个较长序列的一部分,其中核心序列N-末端侧和C-末端侧的残基X可能不同,因此,该肽可以具有如下结构:

[0526] (核心)-NcY,其中残基Y是零至十六

[0527] NnX-(核心),其中残基X是零至十六

[0528] NnX-(核心)-NcY,其中Nn和Nc可以独立地变化。

[0529] 实施方案20. 在NF κ B的肽抑制剂中,构成残基X和Y的氨基酸也可以独立地变化并且独立地从图9(图9A和图9B)的氨基酸列表中选择。

[0530] 实施方案21. 实施方案(1)至(6)中的肽,其在N末端、或在C末端或同时在N末端和C末端带有保护基。

[0531] 实施方案22. 由实施方案(1)至(6)的肽组成的组合物,其中所述的肽选自表8中所列的序列编号1-40。

[0532] 实施方案23. 由实施方案(1)至(6)的肽组成的组合物,其中所述的肽选自表9中所列的肽。

[0533] 实施方案24. 由实施方案(1)至(21)的肽组成的组合物,其中的肽的结构为Xn-(核心序列)-Xm,其中n+m的总和为6至20,其中的氨基酸X选自天然的蛋白质氨基酸。

[0534] 实施方案24A. 由实施方案(1)至(21)的肽组成的组合物,其中的肽的结构为Xn-(核心序列)-Xm,其中n+m的总和为6至20,其中的氨基酸X选自非天然的(非蛋白质)氨基酸。

[0535] 实施方案25. 由与聚合物、聚乙二醇或多糖偶联的实施方案(1)至(18)中所述的肽和核心序列组成的组合物。

[0536] 实施方案26. 由以上所述的各实施方案中的肽组成的组合物,其中所述的肽被修饰成可以在生理环境中转变为活性形式的前药。

[0537] 实施方案27. 由以上所述的各实施方案中的肽组成的组合物,其中所述的肽与基团例如丙酰基、戊基、己基、环戊基、硫辛酰基、苯甲酰基、肉豆蔻酰基、棕榈酰基、硬脂酰基、炔丙基、法尼基、 α -桐油酰基、寡精氨酸基(oligoarginyl)、寡赖氨酸基(oligolysyl)、聚乙烯、普兰尼克等偶联,以增强组织中的渗透和在组织和器官、包括在消化道内的停留时间,以及有助于进入神经系统及其组织。

[0538] 实施方案28. 由以上所述的各实施方案中的肽组成的组合物,其中所述的肽含有另外的基团以防止它们在体液中的蛋白水解,包括加入一个或多个[D]-氨基酸、将N末端基团乙酰化、将N末端氨基用1-氨基-环己烷-甲酸修饰、将末端氨基用 β -乙酰基-2,3-二氨基

丙酸修饰。

[0539] 实施方案29. 在体外或体内抑制细胞中的核因子NF κ B活化的方法, 包括将所述细胞用(1) - (26)中所述的NF κ B抑制剂肽化合物处理的步骤。

[0540] 实施方案30. 包含药学上可接受的载体和(1) - (26)中所述的NF κ B活化的肽抑制剂的治疗或预防性组合物。

[0541] 实施方案31. 对患有第[0061]至[0068]段所列举的由NF κ B活化的扰动所引起的疾病或有所述疾病的患病风险的个体进行治疗的方法, 该方法使用位于药学上适宜的制剂中的、其剂量与疾病的严重程度相适宜的一种或多种实施方案(1)至(26)中所述的NF κ B抑制剂。

[0542] 实施方案32. 对患有第[0061]至[0068]段所列举的由NF κ B活化所引起的疾病或有所述疾病的患病风险的个体进行治疗的方法, 该方法使用位于药学上适宜的制剂中的、其剂量与疾病的严重程度相适宜的一种或多种实施方案(1)至(26)中所述的NF κ B抑制剂与其它治疗药物或化合物的组合, 或同时进行例如放射治疗等程序。

实施例

[0543] 提供以下实施例用于说明而不是限制本发明。

[0544] 实施例1

[0545] 肽对TNF- α -诱导的和组成性NF κ B活化的抑制

[0546] 将SiHa细胞(ATCC HTB-35)以25,000细胞/孔接种在96孔板中。将细胞用Lipofectamine 2000试剂(Invitrogen Technologies Inc.)按照制造商的说明用各自的荧光素酶构建体(p-SBE4, p-ARE-Luc与FAST-1组合, p-NF κ B)转染。转染18小时后, 将细胞分别用TGF- β 、TNF- α 和肽进行处理。处理24小时后, 将板从保温箱中取出; 弃除细胞培养液。将孔用50 μ L Promega双荧光素酶检测试剂盒中提供的PLB(被动裂解缓冲液)填充。将裂解物转移到用于发光测量的白色板后, 按照供应商的说明书进行荧光素酶检测。荧光素酶的表达和所产生的发光的测量, 提供了NF κ B表达程度的测量。

[0547] 从图2的数据可以看出, 所公开的肽抑制TNF- α 对NF κ B的活化。从图3的数据可以看出, 所公开的肽LFAP[D]EA (SEQ ID NO:013)同时抑制TNF- α -诱导的和组成性NF κ B活化。用萤火虫荧光素酶/Renilla荧光素酶之间的比值来比较TNF- α -诱导的NF κ B活化和组成性NF κ B活性。

[0548] 实施例2

[0549] 肽对NF κ B的p65亚单位的磷酸化的抑制

[0550] 对NF κ B活化的抑制作用需要大量由丝氨酸苏氨酸激酶(STK)催化的磷酸化事件(见图1)。其中的许多步骤有助于NF- κ B亚单位从与抑制蛋白IKB的复合物中的两步释放。为了使IKB和NF- κ B的复合物解离, IKB必须被特定的STK、即IKK β 和IKK γ 磷酸化。IKK β 和IKK γ 存在于与蛋白IKK α 的无活性的复合物中。图1中所列的许多STK可以磷酸化IKK β 和IKK γ , 导致这些STK的释放和活化。从抑制性复合物释放的IKK β 和IKK γ 磷酸化IKB, 导致其与NF κ B分离。然后, NF κ B的亚单位进行磷酸化和易位到细胞核中并在那里起到基因表达的转录调控因子的作用。

[0551] TNF- α 对NF- κ B活化的整体抑制支持了这样的概念, 即, 肽有可能是通过抑制IKK

α 、IKK β 的释放中所涉及的众多STK中的一种来抑制NF- κ B亚单位磷酸化的。

[0552] 为了证实这一概念,用ELISA试剂盒检测测定了NF- κ B亚单位的磷酸化。体内和体外研究证实了对NF- κ B亚单位p50、p65和激酶IKB α 和IKK β 的磷酸化的显著抑制。图4显示了证实SEQ ID NO:008 (LWAEAK)、SEQ ID NO:015 (TNWAEN)、SEQ ID NO:016 (TWAPES)和SEQ ID NO:017 (TWSPEL)的肽对磷酸化的抑制作用的蛋白质印迹。

[0553] 实施例3

[0554] 对口腔肿瘤/口腔癌的治疗:NFKB活性的肽抑制剂引起仓鼠颊部肿瘤的消退;肿瘤组织的组织学检查

[0555] 测试了本文公开的NF κ B活性的肽抑制剂对诱导的口腔肿瘤的治疗效果。使用体重为100至110g的8至10周大的雄性叙利亚仓鼠。将动物用标准颗粒饲料喂养并随意饮水,并遵循适用的伦理和制度准则进行管理。将动物随机分成10组,每组8只动物。将1-5组的仓鼠的右颊袋用0.5%7,12-二甲基苯并[a]蒽 (DMBA) 的液体石蜡溶液涂抹12周,每周3次。

[0556] 通过将Noveon AA1 (0.675%w/w) 和Carbopol 971P NF (0.788%w/w) 缓慢加入到纯化水中制备含有肽的粘膜粘附凝胶。将混合物在1,025rpm下搅拌1小时以便充分再水化。然后加入0.9%w/w甘油、2-苯氧基乙醇、苄醇和EDTA,然后在室温下以875rpm混合1小时。最后,向凝胶中加入所需的肽并将该凝胶以875rpm混合1小时以使凝胶均匀 (Kavitha等人, Biochimie 102:56-67 (2014); Mallery等人, Pharm Res. 24 (4):728-737 (2007))。

[0557] 第1组的仓鼠不接受进一步的治疗。对第2和第3组的仓鼠,从第12至第18周每天向仓鼠的右颊袋局部涂抹肽凝胶,浓度分别为10毫克/ml (每次涂抹2.35毫克剂量的肽) 和100毫克/ml (每次涂抹23.5毫克剂量的肽)。另一组的动物局部涂抹液体石蜡作为对照。该实验在18周后结束,在禁食一夜后,通过颈椎脱位处死所有动物。

[0558] 图5显示了通过局部涂抹NF κ B抑制剂肽对化学诱导的仓鼠颊部肿瘤的治疗结果。图5A显示了对照动物,具有正常的脸颊。图5B显示了通过涂抹DMBA在仓鼠脸颊诱导的肿瘤。图5C显示了向脸颊涂抹了DMBA以诱导肿瘤的仓鼠脸颊。随后将脸颊通过局部涂抹六周NF κ B活性的肽抑制剂ANVAENA (SEQ ID NO:042) 进行治疗,涂抹的浓度为100毫克/ml (每次涂抹23.5毫克剂量的肽),结果显示,与图5B相比,肿瘤生长受到显著的抑制。

[0559] 图6A显示了对照动物的组织学样本,图6B显示了涂抹DMBA后的组织的组织学样本。图6C显示了用DMBA处理,然后再用NF κ B活性的肽抑制剂ANVAENA (SEQ ID NO:042) 处理的组织的组织学样本,其显示了用肽治疗的微观水平的效果。

[0560] 实施例4

[0561] 基因表达的基因芯片分析

[0562] NF κ B抑制剂肽SEQ ID NO:010下调已知与NF κ B和TNF α 的病理学作用有关的基因的表达。图7显示了其表达可被SEQ ID NO:010影响的基因,其基于对暴露于1.0微摩尔的肽SEQ ID NO:010的人皮肤成纤维细胞中的基因表达的基因芯片分析。转录因子NF κ B对某些靶基因的上调是由NF κ B活化所引起的疾病和病症的主要致病因素。预期用NF κ B抑制剂肽对这些基因的下调将对这些病症产生预防和治疗作用。(在研究NF κ B抑制剂肽SEQ ID NO:010的效力的研究中,在体内证实了对其中的一些基因的下调作用)。某些基因还通过PCR和免疫印迹在啮齿动物鳞状细胞癌模型中进行了检测 (mRNA水平通过PCR监测,相应的蛋白质水平通过免疫印迹监测)。

[0563] 实施例5

[0564] 公开的肽的镇痛作用

[0565] 利用改进的Randell-Selitto缩爪法测定所公开的肽对伤害感受的影响。在各组(n=6)的健康大白鼠的爪子中注射3毫克角叉菜胶在磷酸盐缓冲盐水(PBS)中的溶液。对照组仅给予PBS,这些动物无明显水肿。当角叉菜胶处理的动物的炎症明显时(15分钟),对试验动物注射70纳克的肽SEQ ID NO:001或肽SEQ ID NO:042的PBS溶液。在注射药物前后,允许动物在金属网格上行走,并注意观察结果。评分系统是基于正常步态=1,显著跛行=0.5,三条腿的步态=0。分数转化为镇痛百分比,并进行统计分析。两种肽给出非常相似的结果。图10显示的结果是从用肽SEQ ID NO:042治疗的动物获得的。

[0566] 实施例6

[0567] 所公开的肽的抗炎作用

[0568] 在各组(n=6)的健康大白鼠的爪子中注射3毫克角叉菜胶在磷酸盐缓冲盐水(PBS)中的溶液。对照组仅给予PBS,这些动物无明显水肿。当角叉菜胶处理的动物的炎症明显时(15分钟),对试验动物注射70纳克的肽SEQ ID NO:001或肽SEQ ID NO:042的PBS溶液。用体积描记仪测量注射0、0.5、1.0、2.0、3.0、6.0、12.0和24小时后的足爪肿胀。两种肽表现出几乎相同的结果,其中仅给出了肽SEQ ID NO:042的数据(图11)。最初,角叉菜胶处理和角叉菜胶+肽处理的动物水肿之间没有显著差异,但在2小时时,接受肽处理的动物显示显著减少的水肿和炎症。在肽处理的动物中,炎症在3.0小时几乎完全消退并且直至注射后24小时均未观察到炎症。相反,未接受肽处理的动物在所有的时间点持续显示明显的炎症。这些数据显示了该肽作为有效抗炎剂的高效力,其效力比所报道的塞来昔布的效力(Francischi等人,Br.J.Pharmacol.137(6):837-44(2002))高大约103倍。

[0569] 实施例7

[0570] A.用公开的肽治疗粘膜炎

[0571] 通过辐射照射(参见Wu等人,“A novel peptide to treat oral mucositis blocks endothelial and epithelial cell apoptosis,”Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.83(3):e409-15(2012);Alvarez等人,“Preclinical characterization of CG53135(FGF-20) in radiation and concomitant chemotherapy/radiation-induced oral mucositis,”Clin.Cancer Res.9:3454-3461(2003);和Murphy等人,“Efficacy of superoxide dismutase mimetic M40403 in attenuating radiation-induced oral mucositis in hamsters”Clin.Cancer Res.14:4292-4297(2008))在实验室仓鼠中诱导口腔粘膜炎。放射为单剂量放射(例如40Gy,3.2Gy/min)或分次剂量放射(例如,每天两剂7.5Gy的剂量放射4天,然后停止放射3天,然后每天两剂7.5Gy的剂量继续放射4天)。

[0572] 按照实施例3的描述制备包含本文公开的肽的粘膜粘附凝胶。将肽凝胶分别以10毫克/ml(每次涂抹2.35毫克剂量的肽)和100毫克/ml(每次涂抹23.5毫克剂量的肽)的浓度每天向各组仓鼠的颊袋给药。一组仓鼠在开始照射前五天开始治疗,另一组仓鼠在开始照射前一天开始治疗。另外组的仓鼠作为溶媒对照、乱序重排肽对照和未照射且未治疗的对照。另一组仓鼠可作为用肽凝胶治疗的未照射对照组。

[0573] 对仓鼠的颊袋进行评价,评价从治疗前开始并持续至放射治疗结束后至少一周。

评价根据标准的方案进行(参见,例如Alvarez等人,“Preclinical characterization of CG53135 (FGF-20) in radiation and concomitant chemotherapy/radiation-induced oral mucositis,”Clin.Cancer Res.9:3454-3461(2003)),并且评价了公开的肽在口腔粘膜炎症中的疗效。

[0574] B.用公开的肽治疗粘膜炎的临床研究

[0575] 研究肽对准备进行化放疗的头颈癌患者的粘膜炎的治疗效果。研究获得所有个体的知情同意,并且符合所有适用的监管、伦理和制度准则。将患者分成四组。放射剂量为2Gy/天,每周5天,持续7周,在此期间,患者每周接受一个剂量的顺铂。将四个组的每一组按1:1的比例随机分成肽治疗或安慰剂。除了病史、体格检查和血液和尿液测试外,每个患者均接受全面的口腔检查,以确立基线条件并确定是否需要在治疗前进行任何的牙科处理。每周获取生命体征。血液和尿液实验室研究将在第七周的治疗结束时和第70天时获得。体检将在七周的治疗结束时和第70天时进行。从放疗前3天开始,直至治疗后21天,每天给药20ml肽例如ANVAENA (SEQ ID NO:042)的溶液。患者将完成每天的口腔粘膜调查问卷,并且他们的口腔将由一个训练有素的观察员每周检查两次。受试者将完成每天的自填问卷,评分他/她的口腔疼痛。活性配方在USP/EP 1%羧甲基纤维素钠和1%甘油的生理盐水溶液中含有不同浓度的肽。安慰剂是颜色、味道和口感与肽溶液类似的溶液。

[0576] 在早饭前,患者用20毫升肽溶液或安慰剂在其口腔中快速漱口一分钟,然后吐出其余的部分。在随后的一小时,患者避免饮食。从开始放疗前3天起直至停止治疗后21天,每天给药。第1组接受0.5mg/ml肽(约0.75微摩尔)凝胶或安慰剂;第2组:1.0mg/ml(约1.5微摩尔)或安慰剂;第3组:1.5mg/ml(约2.25微摩尔)或安慰剂;第4组:2.0mg/ml(约3微摩尔)或安慰剂。在接受放疗的每一周的第一天,受试者接受40mg/m²的顺铂。在第一次给药后1小时和早餐前,受试者将再次采集生命体征并记录。除了上面提到的采集生命体征的时间外,受试者的生命体征在每周对他/她的口腔进行检查期间也将被获取、

[0577] 通过肽治疗和安慰剂组个体出现WHO评级3和4级不良事件(WHO手册,1979)的数量间的差异评估肽治疗的疗效。额外的评估基于出现WHO3级的时间、首次使用麻醉剂的时间、麻醉剂使用量、整体评估VAS(直观模拟量表)、细菌感染发生率、真菌感染发生率、肠外营养的需要、MTS替代分数的总和、Question 2(Stiff等人,Bone Marrow Transplant.37(4):393-401(2006))和不良反应发生率。将显示统计学意义效果的本发明的肽用于粘膜炎的治疗。

[0578] 实施例8

[0579] 肽对Smad2信号传导的作用

[0580] 如图12A所示,TGF- β 和肽LIANAK (SEQ ID NO:060,在图中示为“Leu-6Lys”)均可在含有完整的TGF- β 信号传导网络并且存在TBRII和TBRI的HepG2细胞中诱导smad2的磷酸化。TGF- β 信号传导需要这两种受体。

[0581] MCF-7细胞不表达TBRII并且对TGF- β 不响应。相反,肽LIANAK (SEQ ID NO:060,在图中示为“Leu-6Lys”)在这些细胞中通过引起smad2磷酸化而诱导TGF- β 信号传导,这表明其不与TBRII结合,而这是TGF- β 产生作用的必须步骤(参见图12B)。在该实验中,SB431542——一种TBRI的抑制剂,不能阻止smad2磷酸化,这表明肽对TGF- β 信号传导的作用可能与受体无关。

[0582] 通过酶联免疫吸附测定 (ELISA) 用获自商业来源的试剂盒测定smad2的磷酸化。磷酸化Smad2夹心ELISA试剂盒是一种固相夹心酶联免疫吸附测定 (ELISA) ,其可以测出内源性磷酸化Smad2 (Ser465/467) 和Smad3 (Ser423/425) 蛋白的水平。Smad2/3小鼠抗体已被涂在微孔上。用细胞裂解液孵育后,Smad2/3蛋白 (磷酸化和非磷酸化的) 被涂覆的抗体捕获。经充分洗涤后,加入磷酸化Smad2 (Ser465/467) /Smad3 (Ser423/425) 检测抗体以测定被捕获的磷酸化-Smad2 (Ser465/467) 和磷酸化-Smad3 (Ser423/425) 蛋白。然后用抗兔IgG,HRP-连接抗体来识别结合的检测抗体。加入HRP底物TMB显色。所产生的颜色的吸光度大小与磷酸化Smad2 (Ser465/467) 和磷酸化Smad3 (Ser423/425) 蛋白的量成正比。

[0583] 实施例9

[0584] 肽改变细胞周期

[0585] 在单独用TGF-β、单独用肽或用二者的组合处理后,在口腔癌细胞系AW 13516中进行细胞周期分析。利用流式细胞计 (Guava Technologies) ,用仪器生产商提供的试剂盒进行细胞周期分析。在用碘化丙啶染色后制备样品并进行流式细胞仪分析。数据如下表1所示。正如所预期的,TGF-β在细胞中引起G1期阻滞。相反,所公开的肽显著缩短G1期并延长S期,促进细胞分裂前更忠实的DNA合成。因此,所公开的肽具有不同于生长因子的作用。

[0586] 表1

[0587]

处理	Go期细胞%	G1期细胞%	S期细胞%	M期细胞%
未处理	0.40	74.87	10.67	14.06
TGF-β	8.32	79.83	3.62	8.23
SEQ ID NO:042	2.02	62.73	16.14	19.10
SEQ ID NO:057	14.59	52.59	21.63	11.18
SEQ ID NO:061	2.33	60.05	19.03	18.59
SEQ ID NO:013	2.87	62.05	20.21	14.86
SEQ ID NO:014	3.19	62.69	19.78	13.52

[0588] 在本文中通过确定引文提到的所有出版物、专利、专利申请和已公布的专利申请所公开的内容均全文引入作为参考。在“统一资源定位器” (URL) 的开头使用“万维网 (World-Wide-Web)”的网站引用可以通过用www替换“万维网”来访问。

[0589] 尽管为了清楚和理解的目的对上述的发明进行了详细的描述,但本领域技术人员显然清楚,可以进行一些改变和修饰。因此,本说明书和实施例不应被看作是对本发明范围的限制。

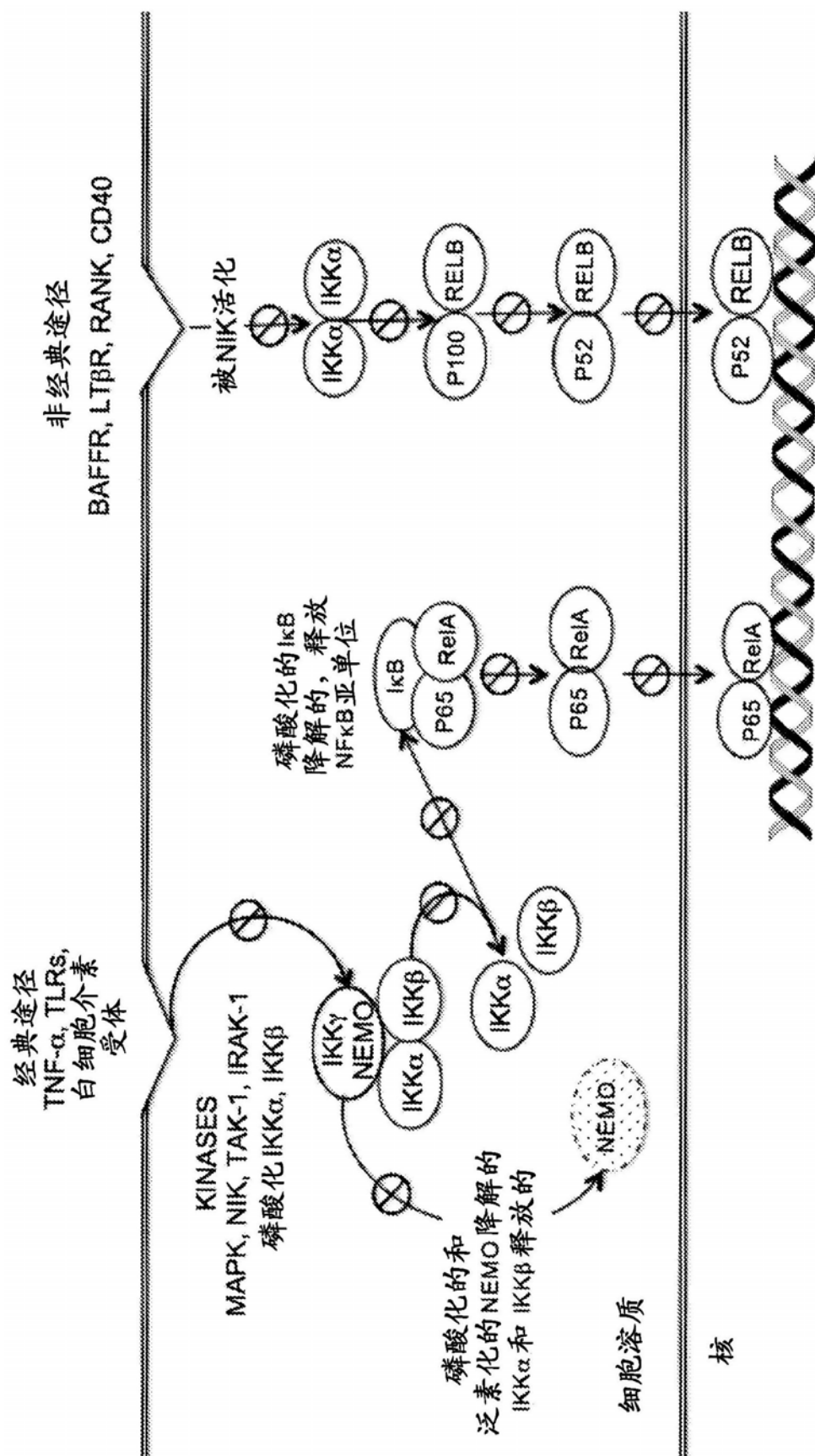


图1A

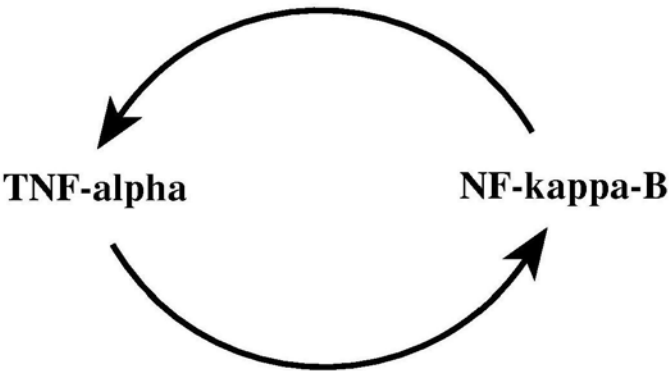


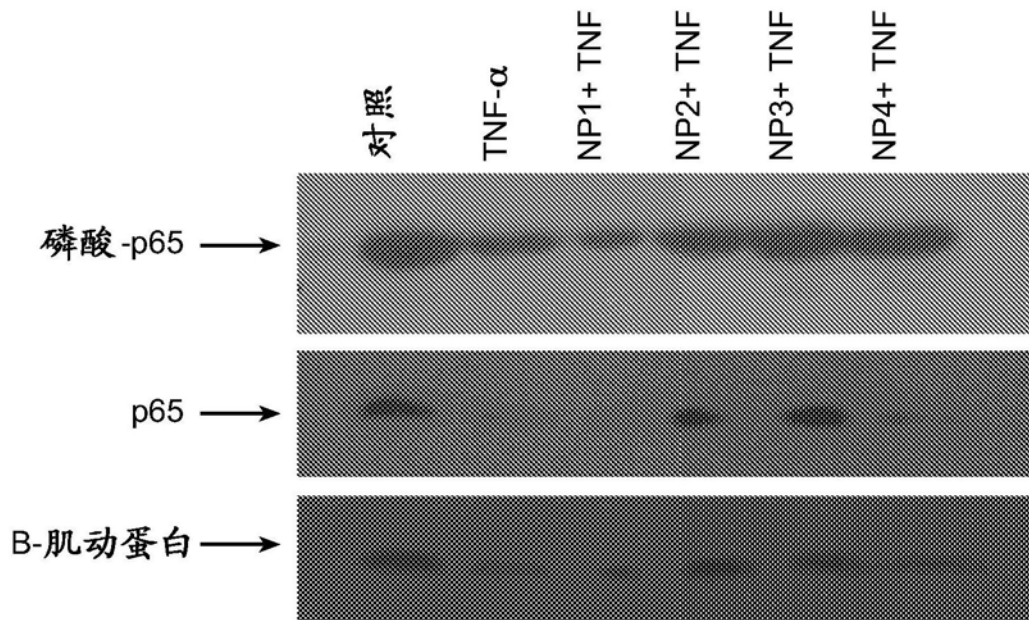
图1B

SEQ ID NO.	肽序列	抑制百分比
001	YMAPEV	55
002	IIAPEG	60
003	EIAEAL	72
004	SNVAEA	70
005	ANIAEA	57
006	ANMAEN	85
007	NWAENA	55
008	LWAEAK	50
009	LIAEAK	65
010	NVAENA	56
011	LVAEAH	45
012	LIANAK	73
013	LFAP[D]EA	87
014	LIAP[D]EA	35

图2

样品	萤火虫荧光素酶读数	Renella 荧光素酶 读数	比值
对照	0.295	0.118	3.321
TNF α	0.969	0.069	13.96
LFAP[D]EA (SEQ ID NO: 13)	0.000	0.081	0.000
TNF α + LFAP[D]EA (SEQ ID NO: 13)	0.058	0.076	0.768

图3

SiHa 细胞中 p65 (NF κ B) 活化和抑制的蛋白质印迹

肽 NP-1 SEQ ID NO: 008 LWAEAK
肽 NP-2 SEQ ID NO: 015 TNWAEN
肽 NP-3 SEQ ID NO: 016 TWAPES
肽 NP-4 SEQ ID NO: 017 TWSPEL

图 4

对照，未处理，无肿瘤，18周



图5A

施用致癌物12周
导致肿瘤形成
18周时的肿瘤

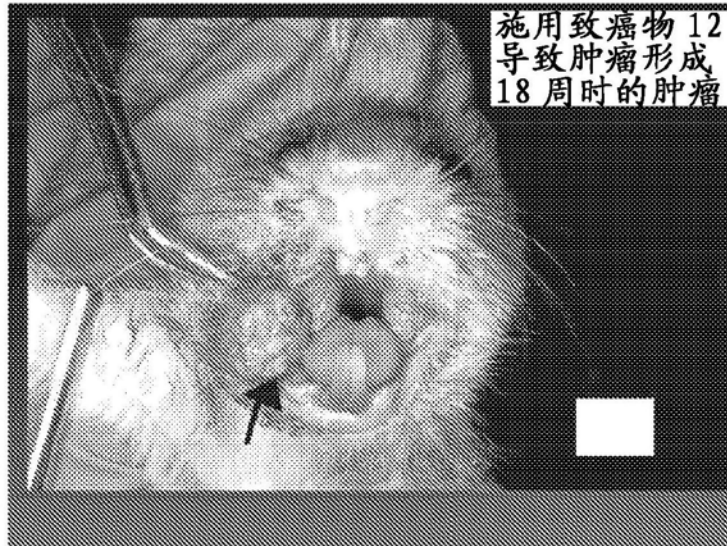


图5B

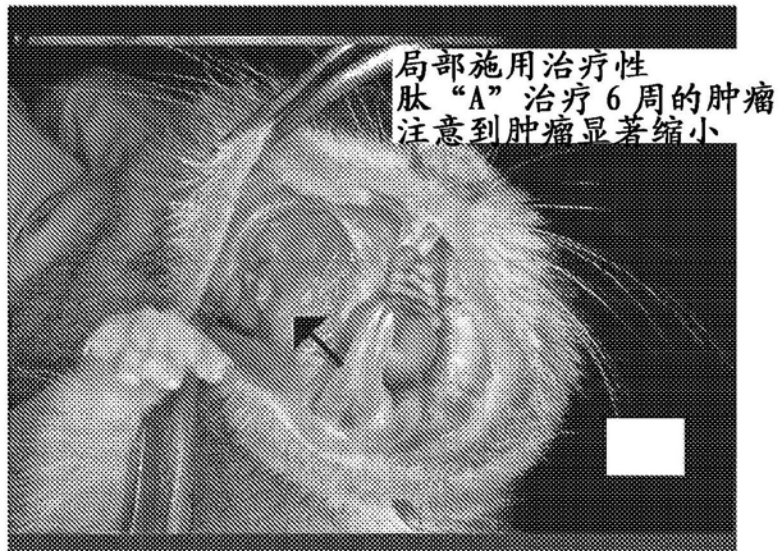


图5C

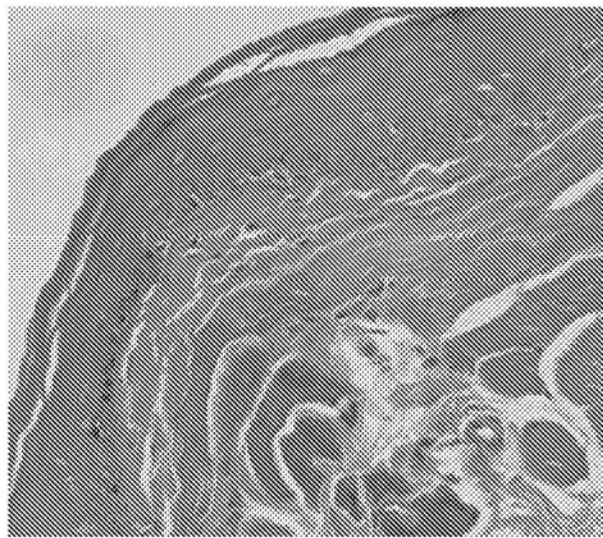
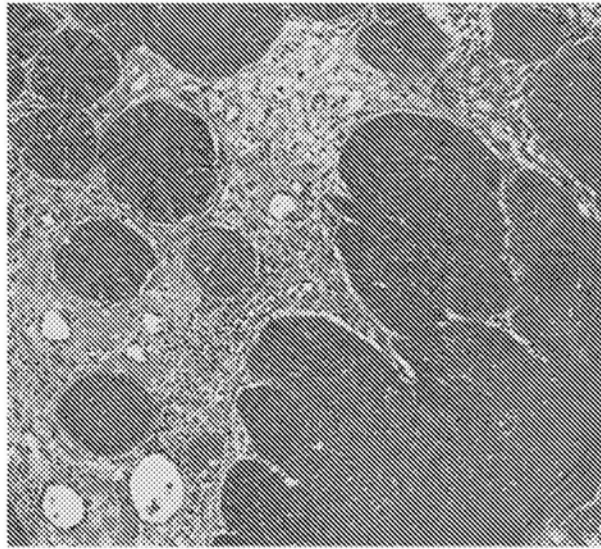
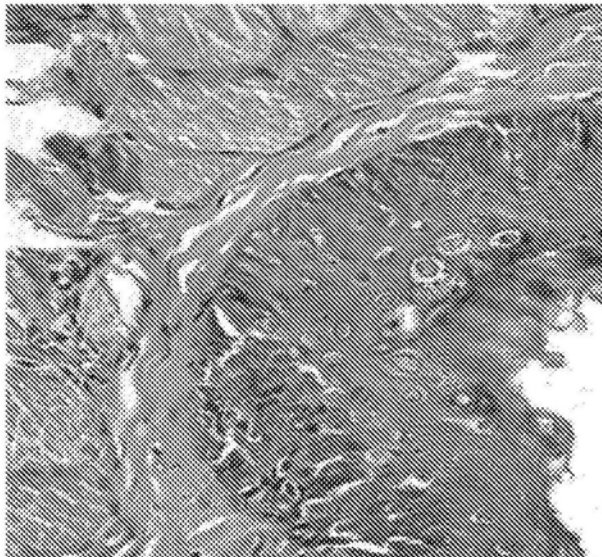


图6A



DMBA处理的

图6B



DMBA处理然后
用肽处理

图6C

AGER	晚期糖基化终产物特异性受体
ALOX12B	12R型花生四烯酸12-脂氧化酶
APOC3	载脂蛋白C-III
BCL2	B-细胞CLL/淋巴瘤2
BCL2A1	BCL2-相关蛋白A1
BCL2L1	BCL2-样1
BCL3	B-细胞CLL/淋巴瘤3
BDKRB1	缓激肽受体B
BLR1	Burkitt淋巴瘤受体1, GTP结合蛋白(趋化因子(C-X-C基序)受体5 CXCR5)
BM2	β -2-微球蛋白
CARD15	胱天蛋白酶募集结构域家族成员15 (Nod2)
CCL11	趋化因子(C-C基序)配体11
CCL15	趋化因子(C-C基序)配体15 (MIP-3 α)
CCL2	趋化因子(C-C基序)配体2 (MCP1/JE)
CCL5	趋化因子(C-C基序)配体5 (RANTES)
CCND1	细胞周期蛋白D1 (PRAD1: 甲状旁腺腺瘤病1)
CCR5	趋化因子(C-C基序)受体5
CCR7	趋化因子(C-C基序)受体7
CD105	内皮糖蛋白(奥-朗-韦三氏综合征1) (ENG)
CD209	抗原(DC-SIGN)
CD3G	T-细胞受体/CD3 γ , CD3G抗原, γ 多肽(TiT3复合物)
CD44	CD44抗原(归巢功能与印度血型系统)
CD48	CD48抗原(B-细胞膜蛋白)
CD69	CD69抗原(p60, 早期T-细胞活化抗原)
CD74	CD74抗原(主要组织相容性复合物的不变多肽, II类抗原相关)
CD80	CD80抗原(CD28抗原配体1, B7-1抗原)
CD83	CD83 抗原(活化的B淋巴细胞, 免疫球蛋白超家族)
CR2	补体受体2: 补体成分(3d/Epstein Barr病毒)受体2
CRP	C-反应蛋白, Pentraxin相关的
CSF1	集落刺激因子1 (巨噬细胞) (M-CSF)
CSF2	集落刺激因子2 (粒细胞-巨噬细胞) (IGM-CSF)
CSF3	集落刺激因子3 (粒细胞) (G-CSF)
CXCL5	中性粒细胞激活肽-78, 趋化因子(C-X-C基序)配体5
DEFB4	防御, β 4
ELF3	E74-样因子3 (ets域转录因子, 上皮特异性) (ESE-1)

图7

F3	凝血因子III (促凝血酶原激酶, 组织因子)
GSTP1	谷胱甘肽S-转移酶pi
HC3	蛋白酶体亚基 α -型2 (PSMA2)
HMOX1	血红素加氧酶(解环) 1
ICAM1	细胞间粘附分子1 (CD54), 人鼻病毒受体
IER3	即刻早期反应3 (IEX-1L)
IFNB1	干扰素, β 1, 成纤维细胞
IGHG3	免疫球蛋白重常数 γ 3 (G3m 标记物)
IGHG4	免疫球蛋白重常数 γ 4 (G4m 标记物)
IL11	白细胞介素11
IL13	白细胞介素13
IL15	白细胞介素15
IL15RA	白细胞介素15 受体, α
IL1A	白细胞介素1, α
IL1B	白细胞介素1, β
IL1RN	白细胞介素1受体拮抗剂
IL2	白细胞介素2
IL2RA	IL-2受体 α 链白细胞介素2受体, α 链
IL6	白细胞介素6 (干扰素, β 2)
IL8	白细胞介素8
IL9	白细胞介素9
IRF1	干扰素调节因子1
IRF2	干扰素调节因子2
IRF4	干扰素调节因子4
IRF7	干扰素调节因子7
KLK3	激肽释放酶3, (前列腺特异性抗原)
LMP2	蛋白酶体(蛋白酶体, 人蛋白酶体)亚基, β 型, 9 (大分子多功能蛋白酶2)(PSMB9)
LTA	淋巴毒素 α (TNF 超家族成员1)
LTB	淋巴毒素 β (TNF 超家族成员3)
MMP9	基质金属蛋白酶 9 (明胶酶B, 92kDa 明胶酶, 92kDa IV型胶原酶)
MYC	v-myc骨髓细胞瘤病毒癌基因同源物(鸟)
NFKB1	核因子活化B细胞 κ 轻链增强子1 (p105)
NFKB2	核因子活化B细胞 κ 轻链增强子2 (p49/p100)
NFKBIA	核因子活化B细胞 κ 轻链增强子抑制剂, α
NOS2A	一氧化氮合酶2A (诱导型, 肝细胞)
NQO1	NAD(P)H脱氢酶, 醌1
NR4A2	核受体超家族 4, A 组, 成员 2 (NURR1)

图7 (续)

OPRM1	阿片受体, μ 1
PDGFB	血小板衍生生长因子 β 多肽(猿猴肉瘤病毒(v-sis)癌基因同源物)
PLAU	尿激酶型纤溶酶原激活物
PLCD1	磷脂酶C, δ 1
PTAFR	血小板激活因子受体
PTGS2	前列腺素内过氧化物合酶2 (前列腺素G/H合成酶和环氧合酶) (COX-2)
PTX3	pentaxin相关基因, 被IL-1 β 迅速诱导
RELB	v-rel禽网状内皮增生病毒癌基因同源物B, 轻肽基因增强子B细胞的核因子3(禽)
S100A6	S100钙结合蛋白A6 (钙(细胞)周期蛋白)
SCNN1A	阿米洛利敏感的钠通道, 非电压门控的1 α
SELE	选择蛋白E (内皮粘分子1) ELAM1
SELP	选择蛋白P (颗粒膜蛋白140kDa, 抗原CD62)
SLC2A5	溶质载体家族2 (促进葡萄糖/果糖转运), 成员5 (GLUT5)
SOD2	MnSOD, 超氧化物歧化酶2, 线粒体的
STAT5A	信号传导子及转录激活子5A
TACR1	速激肽受体1, 神经激肽1受体(NK-1R)
TAP1	转运蛋白1, ATP-结合盒, 亚家族B (MDR/TAP)
TFPI2	组织因子途径抑制剂2
TGM2	谷氨酰胺转氨酶2 (C多肽, 蛋白-谷氨酰胺 γ -谷氨酰基转移酶)
TNC	肌腱蛋白C (Hexabrachion)
TNF	组织坏死因子(TNF超家族成员2) TNF α
TNFAIP3	肿瘤坏死因子, α -诱导的蛋白3 (A20)
TNFRSF5	肿瘤坏死因子受体超家族成员5 (CD40)
TNFRSF6	肿瘤坏死因子受体超家族成员6 (cCD95 Fas)
TNFRSF9	肿瘤坏死因子受体超家族成员9 (CD137)
TNFSF5	t CD40L肿瘤坏死因子(配体)超家族成员5 (高IgM综合征)
TNFSF6	肿瘤坏死因子(fas配体)超家族成员6
TP53	肿瘤蛋白p53 (李弗劳明综合征)
TPMT	巯基嘌呤S-甲基转移酶
VCAM1	血管细胞粘附分子1
VEGF C	血管内皮生长因子C
VIM	波形蛋白

图7(续)

SEQ ID NO.	序列
001	YMAPEV
002	IIAPEG
003	EIAEAL
004	SNVAEA
005	ANIAEA
006	ANMAEN
007	NWAENA
008	LWAEAK
009	LIAEAK
010	NVAENA
011	LVAEAH
012	LIANAK
013	LFAP[D]EA
014	LIAP[D]EA
015	TNWAEN
016	TWAPES
017	TWSPEL
018	Sar-Trp-Ala-Glu-Ala-NMeAla
019	Sar-Trp-Ala-[D]Glu-Ala-Sar
020	AWAEAK
021	AWA[D]EAK
022	AWANAK
023	AWA[D]NAK
024	AWAPEA
025	AWAP[D]EA
026	PSAPEN
027	HMAPEV
028	YIAPEV
029	KAPEPL
030	LVAEAK
031	WMAPET
032	EAPEDL
033	DVAPED
034	YLAPEV
035	YMAPEH
036	QIAEGM
037	WTAPEA
038	WYAPEC
039	SNVAEA
040	YRAPEI

图8A

SEQ ID NO.	肽序列
041	ANVAEK
042	ANVAENA
043	GGQIANI
044	IAibAEAK
045	II(N-MeA)EAK
046	IWGLDG(β A)K
047	II(N-methylAEAK
048	L(Abu)AEAK
049	L(Aib)AEAK
050	LI[D]AEAK
051	LI(NmeA)EAK
052	LIA(Aib)EA
053	LIA[D]EAK
054	LIADAEK
055	LIAEAA
056	LIAEAK
057	LIAGEG
058	LIAGGE
059	LIAKGK
060	LIANAK
061	LIAPEA
062	LIAPXA X= 羟基脯氨酸
063	LIAQAK
064	IWGLDG β AK
065	LIAAibEA
066	LIAP[D]EAK
067	LIXEAK X= 羟基脯氨酸
068	WIALEG β AK
069	FIAP[D]EA

图8B

SEQ ID NO.	序列
070	ANVAENA
071	LIAEAK
072	LIAPEA
073	LXAEAK
074	LIXEAK
075	LXAEAK
076	GGQIANI
077	EGIAGK
078	LIADAK
079	LIANAK
080	LIAEAA
081	LIAQAK
082	LIAGGE
083	LIAGEG
084	ANVAEK
085	LIAKGK
086	GTPGPQGIAGQRGVV
087	IXAEAK
088	LXAEAK
089	LPAEAK
090	LIPEAK
091	LIXEAK
092	LIAXEA
093	IWGLDGXK
094	WIALEGXK
095	GPQGIAGQR
096	QGIAGQ
097	QGIAGQR
098	FGIAGF
099	GIAGQ
100	QGAIAQ
101	FGIAGF
102	CGIAGC
103	EGIAGK
104	XIAA
105	IAX
106	XIAX
107	IIXEAK
108	LIXEAK
109	LIAXAK
110	LIAPXA
111	LIAXAK
112	LIAE
113	NVAE

图8C

氨基酸	三字母代码	单字母代码
丙氨酸	Ala	A
精氨酸	Arg	R
天冬酰胺	Asn	N
天冬氨酸	Asp	D
半胱氨酸	Cys	C
谷氨酰胺	Gln	Q
谷氨酸	Glu	E
甘氨酸	Gly	G
组氨酸	His	H
异亮氨酸	Ile	I
亮氨酸	Leu	L
赖氨酸	Lys	K
蛋氨酸	Met	M
苯丙氨酸	Phe	F
脯氨酸	Pro	P
丝氨酸	Ser	S
苏氨酸	Thr	T
色氨酸	Trp	W
酪氨酸	Tyr	Y
缬氨酸	Val	V
上述的任意氨基酸	Xaa	X

图9A

非天然氨基酸	符号	非天然氨基酸	符号
α -氨基丁酸	Abu	L-N-甲基丙氨酸	Nmala
α -氨基- α -甲基丁酸酯	Mgab	L-N-甲基精氨酸	Nmarg
氨基环丙烷-羧酸酯	Cpro	L-N-甲基天冬酰胺	Nmasn
		L-N-甲基天冬氨酸	Nmasp
氨基异丁酸	Aib	L-N-甲基半胱氨酸	Nmcys
氨基降冰片基-羧酸酯	Norb	L-N-甲基谷氨酰胺	Nmgin
		L-N-甲基谷氨酸	Nmglu
环己基丙氨酸	Chexa	L-N-甲基组氨酸	Nmhis
环戊基丙氨酸	Cpen	L-N-甲基异亮氨酸	Nmile
D-丙氨酸	Dal	L-N-甲基亮氨酸	Nmleu
D-精氨酸	Darg	L-N-甲基赖氨酸	Nmlys
D-天冬氨酸	Das	L-N-甲基蛋氨酸	Nmmet
D-半胱氨酸	Dcys	L-N-甲基正亮氨酸	Nmnle
D-谷氨酰胺	Dgln	L-N-甲基正缬氨酸	Nmnva
D-谷氨酸	Dglu	L-N-甲基鸟氨酸	Nmorn
D-组氨酸	Dhis	L-N-甲基苯基丙氨酸	Nmphe
D-异亮氨酸	Dile	L-N-甲基脯氨酸	Nmpro
D-亮氨酸	Dleu	L-N-甲基丝氨酸	Nmser
D-赖氨酸	Dlys	L-N-甲基苏氨酸	Nmthr
D-蛋氨酸	Dmet	L-N-甲基色氨酸	Nmtrp
D-鸟氨酸	Dorn	L-N-甲基酪氨酸	Nmtyr
D-苯基丙氨酸	Dphe	L-N-甲基缬氨酸	Nmval
D-脯氨酸	Dpro	L-N-甲基乙基甘氨酸	Nmetg
D-丝氨酸	Dser	L-N-甲基-叔丁基甘氨酸	Nmtbug
D-苏氨酸	Dthr	L-正亮氨酸	Nle
D-色氨酸	Dtrp	L-正缬氨酸	Nva
D-酪氨酸	Dtyr	α -甲基-氨基异丁酸酯	Maib
D-缬氨酸	Dval	α -甲基- α -氨基丁酸酯	Mgab
D- α -甲基丙氨酸	Dmala	α -甲基环己基丙氨酸	Mchexa
D- α -甲基精氨酸	Dmarg	α -甲基环戊基丙氨酸	Mcpen
D- α -甲基天冬酰胺	Dmasn	α -甲基- α -萘基丙氨酸	Manap
D- α -甲基天冬氨酸酯	Dmasp	α -甲基青霉胺	Mpen
D- α -甲基半胱氨酸	Dmcys	N-(4-氨基丁基)甘氨酸	Nglu
D- α -甲基谷氨酰胺	Dmgln	N-(2-氨基乙基)甘氨酸	Naeg
D- α -甲基组氨酸	Dmhis	N-(3-氨基丙基)甘氨酸	Norn
D- α -甲基异亮氨酸	Dmile	N-氨基- α -甲基丁酸酯	Nmaabu
D- α -甲基亮氨酸	Dmleu	α -萘基丙氨酸	Anap

图9B

非天然氨基酸	符号	非天然氨基酸	符号
D- α -甲基赖氨酸	Dmlys	N-苄基甘氨酸	Nphe
D- α -甲基蛋氨酸	Dmmet	N-(2-氨基甲酰基乙基)甘氨酸	Ngln
D- α -甲基鸟氨酸	Dmorn	N-(氨基甲酰基甲基)甘氨酸	Nasn
D- α -甲基苯基丙氨酸	Dmphe	N-(2-羧基乙基)甘氨酸	Nglu
D- α -甲基脯氨酸	Dmpro	N-(羧基甲基)甘氨酸	Nasp
D- α -甲基丝氨酸	Dmser	N-环丁基甘氨酸	Ncbut
D- α -甲基苏氨酸	Dmthr	N-环庚基甘氨酸	Nchep
D- α -甲基色氨酸	Dmtrp	N-环己基甘氨酸	Nchex
D- α -甲基酪氨酸	Dmtty	N-环癸基甘氨酸	Ncdec
D- α -甲基缬氨酸	Dmval	N-环十二烷基甘氨酸	Ncdod
D- α -甲基丙氨酸	Dnmala	N-环辛基甘氨酸	Ncoct
D- α -甲基精氨酸	Dnmarg	N-环丙基甘氨酸	Ncpro
D- α -甲基天冬酰胺	Dnmasn	N-环十一基甘氨酸	Ncund
D- α -甲基天冬氨酸酯	Dnmasp	N-(2,2-二苯基乙基)甘氨酸	Nbhm
D- α -甲基半胱氨酸	Dnmcys	N-(3,3-二苯基丙基)甘氨酸	Nbhe
D-N-甲基亮氨酸	Dnmleu	N-(3-吡啶基乙基)甘氨酸	Nhtrp
D-N-甲基赖氨酸	Dnmlys	N-甲基- α -氨基丁酸酯	Nmgabu
N-甲基环己基丙氨酸	Nmchexa	D-N-甲基蛋氨酸	Dmmet
D-N-甲基鸟氨酸	Dnmorn	N-甲基环戊基丙氨酸	Nmcpen
N-甲基甘氨酸	Nala	D-N-甲基苯基丙氨酸	Dnmphe
N-甲基氨基异丁酸酯	Nmaib	D-N-甲基脯氨酸	Dnmpro
N-(1-甲基丙基)甘氨酸	Nile	D-N-甲基丝氨酸	Dnmser
N-(2-甲基丙基)甘氨酸	Nile	D-N-甲基丝氨酸	Dnmser
N-(2-甲基丙基)甘氨酸	Nleu	D-N-甲基苏氨酸	Dnmthr
D-N-甲基色氨酸	Dnmtrp	N-(1-甲基乙基)甘氨酸	Nva
D-N-甲基酪氨酸	Dnmttyr	N-甲基- α -萘基丙氨酸	Nmanap
D-N-甲基缬氨酸	Dnmval	N-甲基青霉胺	Nmpen
γ -氨基丁酸	Gabu	N-(对-羟基苯基)甘氨酸	Nhtyr
L-叔丁基甘氨酸	Tbug	N-(甲硫基)甘氨酸	Ncys
L-乙基甘氨酸	Etg	青霉胺	Pen
L-同苯基丙氨酸	Hphe	L- α -甲基丙氨酸	Mala
L- α -甲基精氨酸	Marg	L- α -甲基天冬酰胺	Masn
L- α -甲基天冬氨酸酯	Masp	L- α -甲基-叔丁基甘氨酸	Mtbug
L- α -甲基半胱氨酸	Mcys	L-甲基乙基甘氨酸	Metg
L- α -甲基谷氨酰胺	Mgln	L- α -甲基谷氨酸酯	Mglu
L- α -甲基组氨酸	Mhis	L- α -甲基同苯基丙氨酸	Mhphe
L- α -甲基异亮氨酸	Mile	N-(2-甲基乙硫基)甘氨酸	Nmet

图9B(续)

非天然氨基酸	符号	非天然氨基酸	符号
D-N-甲基谷氨酰胺	Dnmglu	N-(3-胍基丙基)甘氨酸	Narg
D-N-甲基谷氨酸酯	Dnmglu	N-(1-羟基乙基)甘氨酸	Nthr
D-N-甲基组氨酸	Dnmhis	N-(羟基乙基)甘氨酸	Nser
D-N-甲基异亮氨酸	Dnmile	N-(咪唑基乙基)甘氨酸	Nhis
D-N-甲基亮氨酸	Dnmleu	N-(3-吡啶基乙基)甘氨酸	Nhtrp
D-N-甲基赖氨酸	Dnmlys	N-甲基- γ -氨基丁酸酯	Nmgabu
N-甲基环己基丙氨酸	Nmchexa	D-N-甲基蛋氨酸	Dnmmet
D-N-甲基鸟氨酸	Dnmorn	N-甲基环戊基丙氨酸	Nmcpen
N-甲基甘氨酸	Nala	D-N-甲基苯基丙氨酸	Dnmphe
N-甲基氨基异丁酸酯	Nmaib	D-N-甲基脯氨酸	Dnmpro
N-(1-甲基丙基)甘氨酸	Nile	D-N-甲基丝氨酸	Dnmser
N-(2-甲基丙基)甘氨酸	Nleu	D-N-甲基苏氨酸	Dnmthr
D-N-甲基色氨酸	Dnmtrp	N-(1-甲基乙基)甘氨酸	Nval
D-N-甲基酪氨酸	Dnmtyr	N-甲基- α -萘基丙氨酸	Nmanap
D-N-甲基缬氨酸	Dnmval	N-甲基青霉胺	Nmpen
γ -氨基丁酸	Gabu	N-(对-羟基苯基)甘氨酸	Nhtyr
L-叔丁基甘氨酸	Tbug	N-(甲硫基)甘氨酸	Ncys
L-乙基甘氨酸	Etg	青霉胺	Pen
L-同苯基丙氨酸	Hphe	L- α -甲基丙氨酸	Mala
L- α -甲基精氨酸	Marg	L- α -甲基天冬酰胺	Masn
L- α -甲基天冬氨酸酯	Masp	L- α -甲基-叔丁基甘氨酸	Mtbug
L- α -甲基半胱氨酸	Mcys	L-甲基乙基甘氨酸	Metg
L- α -甲基谷氨酰胺	Mglu	L- α -甲基谷氨酸酯	Mglu
L- α -甲基组氨酸	Mhis	L- α -甲基同苯基丙氨酸	Mhphe
L- α -甲基异亮氨酸	Mile	N-(2-甲硫基乙基)甘氨酸	Nmet
L- α -甲基亮氨酸	Mleu	L- α -甲基赖氨酸	Mlys
L- α -甲基蛋氨酸	Mmet	L- α -甲基正亮氨酸	Mnle
L- α -甲基正缬氨酸	Mnva	L- α -甲基鸟氨酸	Morn
L- α -甲基苯基丙氨酸	Mphe	L- α -甲基脯氨酸	Mpro
L- α -甲基丝氨酸	mser	L- α -甲基苏氨酸	Mthr
L- α -甲基缬氨酸	Mval	L- α -甲基酪氨酸	Mtyr
L- α -甲基亮氨酸	Nmleu	L-N-甲基同苯基丙氨酸	Nmhphe
N-(N-(2,2-二苯基乙基)氨基 甲酰基甲基-甘氨酸	Nnbhm	N-(N-(3,3-二苯基丙基)氨基甲酰基甲 基(1)甘氨酸	Nnbhe
1-羧基-1-(2,2-二苯基乙基氨基) 环丙烷	Nmbc		
N-甲基色氨酸	Ntrp		

图9B (续)

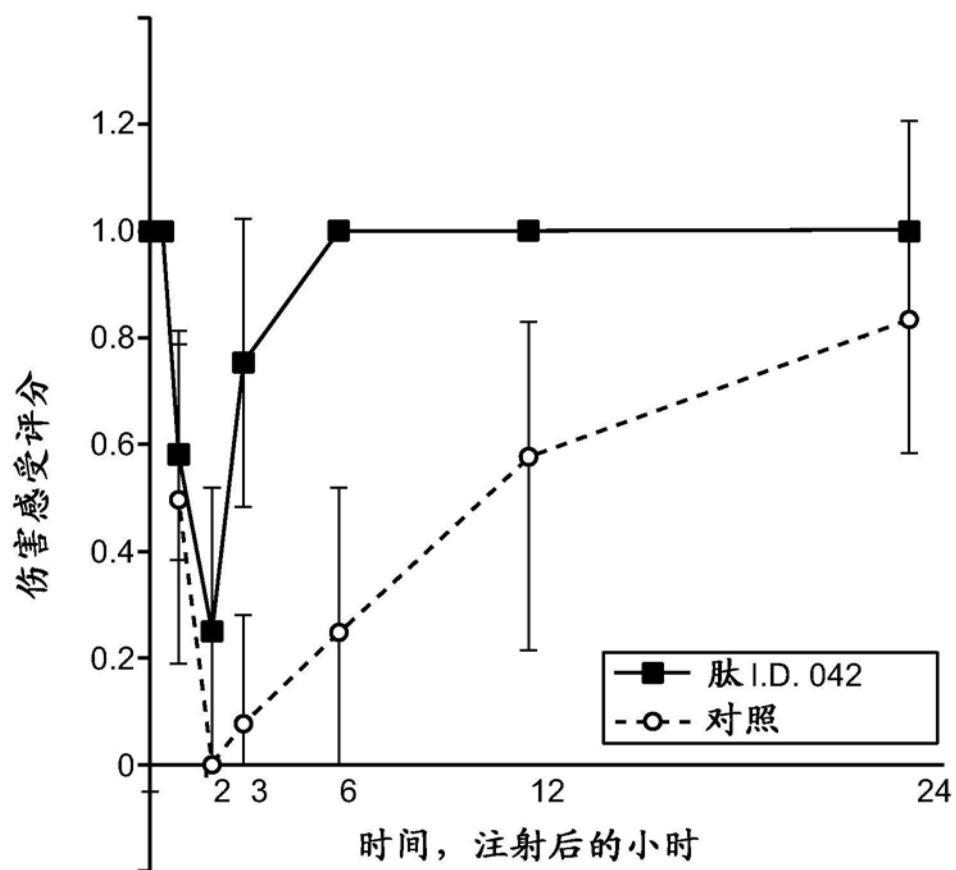


图10

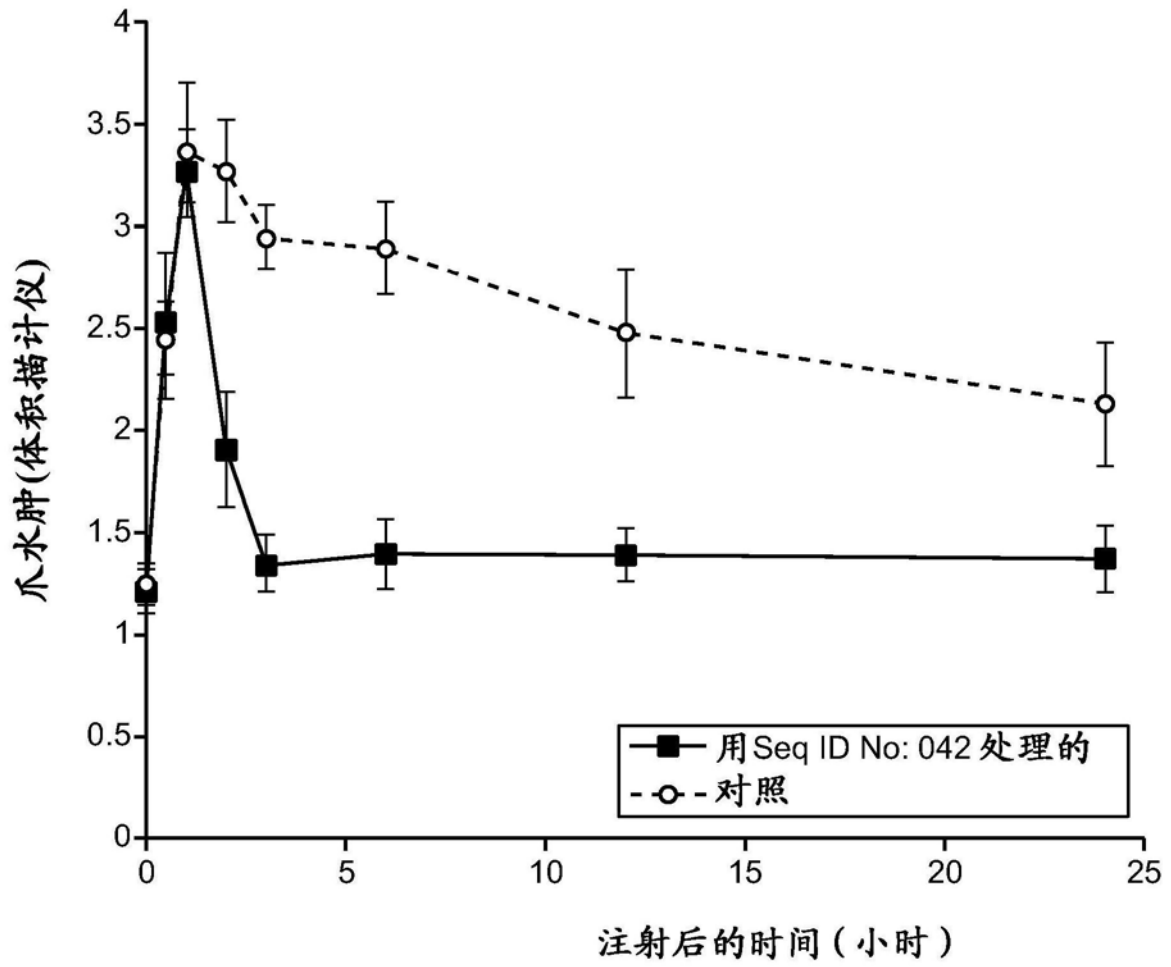


图11

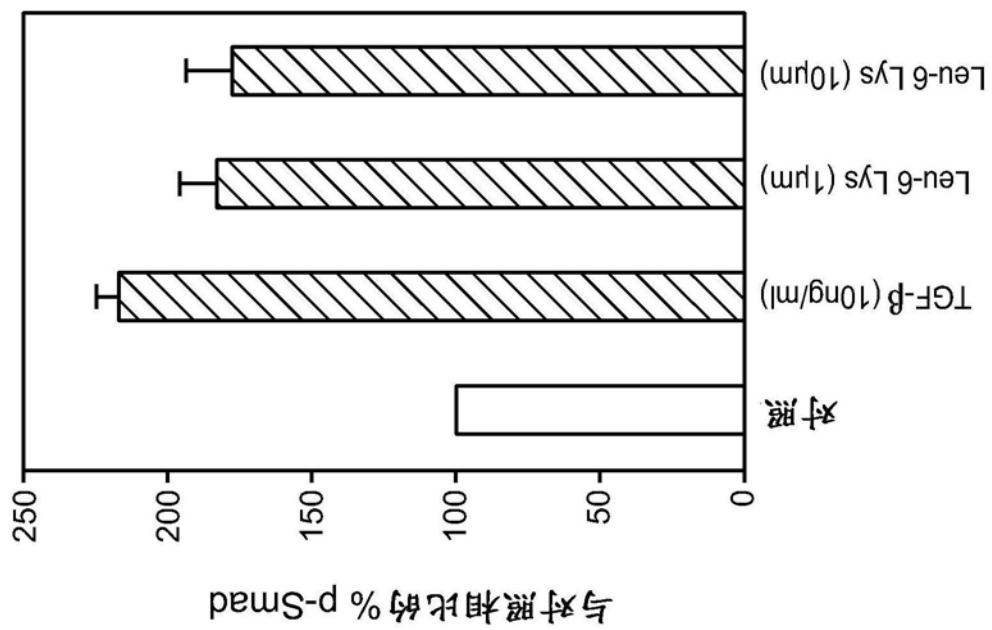


图12A

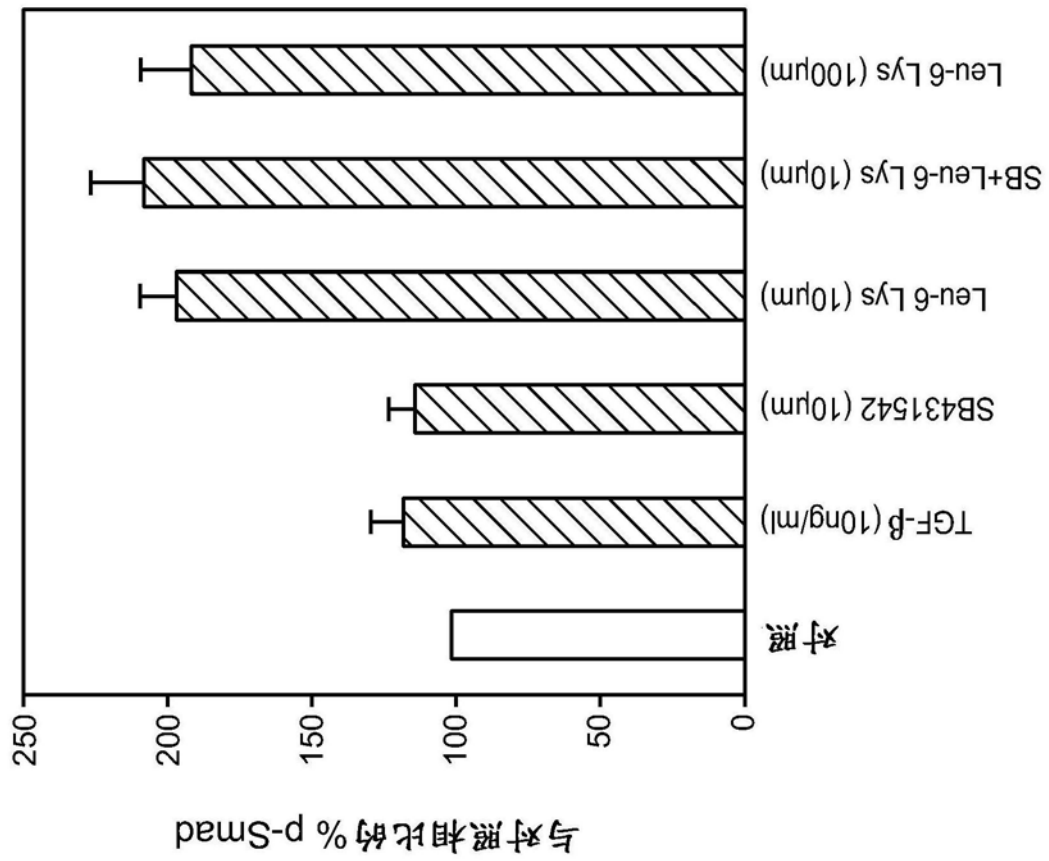


图12B