



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102725311 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 10

(21) 申请号 201080052628. 6

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 09. 23

C07K 19/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07K 7/06 (2006. 01)

61/245, 214 2009. 09. 23 US

C07K 7/08 (2006. 01)

61/319, 039 2010. 03. 30 US

C07K 14/435 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61K 38/18 (2006. 01)

2012. 05. 21

A61P 35/00 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/050047 2010. 09. 23

(87) PCT申请的公布数据

W02011/038149 EN 2011. 03. 31

(71) 申请人 卡罗勒斯治疗公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 于尔根·伯恩哈根

克里斯蒂安·韦伯

贝内迪克特·福尔拉特 考特·特纳

乔舒亚·罗伯特·舒尔茨

阿尔玛·策内克 塞尔希奥·杜龙

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限

责任公司 11287

代理人 刘国伟

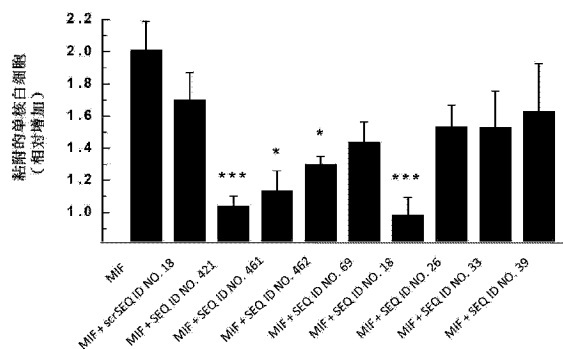
权利要求书 3 页 说明书 104 页 附图 19 页

(54) 发明名称

治疗发炎的方法

(57) 摘要

在一些实施方案中,本文公开用于治疗 MIF 介导病症的方法。在一些实施方案中,该方法包含投予一种药剂,其抑制 (i) MIF 结合到 CXCR2 和 CXCR4 和 / 或 (ii) MIF 对 CXCR2 和 CXCR4 的活化; (iii) MIF 形成同源多聚体的能力 ;或其组合。



1. 一种肽,其与下列 MIF 结构域中一者的结合配偶体竞争性结合:N 端/假 ELR 基元/结构域、 α 螺旋状 #1 基元/结构域、MIF 的 N 环状基元/结构域、环状-桶状-环状基元/结构域、C 端基元/结构域或其组合。

2. 根据权利要求 1 所述的肽,其中该肽与下列结构域中一者的结合配偶体竞争性结合:N 端尾、假 ELR 环、 α 螺旋状 #1 基元/结构域、PPQ 环、PDQ 环、IGK 环、NRS 螺旋、SPDR 环、C 端尾或其组合。

3. 根据权利要求 1 所述的肽,其中该肽与 N 环状结构域的结合配偶体竞争性结合。

4. 根据权利要求 2 所述的肽,其中该肽包含与 MIF 1eu47 的结合配偶体竞争性结合的氨基酸。

5. 根据权利要求 1 所述的肽,其中该肽与假 ELR 结构域的结合配偶体竞争性结合。

6. 根据权利要求 1 所述的肽,其中该肽系选自:LMAFGGSSEP(SEQID NO. 18); LMAFGGS(SEQ ID NO. 20); 环 CLMAFGGSSEPCALC(SEQID NO. 423);VHVVPDQLMA(SEQ ID NO. 465);QLMAFGGSSE(SEQ IDNO. 468);VNTNVPRASVPDG(SEQ ID NO. 437);NVPRASVPDG(SEQ IDNO. 172); 环 CNVPRASVPDGC(SEQ ID NO. 440);NVPRASVPD(SEQID NO. 82); 环 CLMAFGGSSEP[Abu]ALC(SEQ ID NO. 429),其中 Abu 是电子等排的 L-氨基酸、 α -氨基丁酸;或环 CLMAFGGSSEPSALC(SEQ ID NO. 469)。

7. 一种肽,其与 CXCR2 的一个基元/结构域的结合配偶体竞争性结合。

8. 根据权利要求 7 所述的肽,其中该肽与下列结构域中一者的结合配偶体竞争性结合: CXCR2 的胞外环 1、CXCR2 的胞外环 2、CXCR2 的胞外环 3 或 CXCR2 的 N 末端/结构域。

9. 一种肽,其与 CXCR4 的一个基元/结构域的结合配偶体竞争性结合。

10. 根据权利要求 9 所述的肽,其中该肽与

SEADRYICDRFYPNDLWVVV;或 DRYICDRFYPNDLW 的结合配偶体竞争性结合。

11. 一种肽,其与 CD44 的一个基元/结构域的结合配偶体竞争性结合。

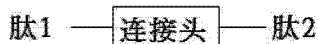
12. 一种肽,其与 CD74 的一个基元/结构域的结合配偶体竞争性结合。

13. 一种融合肽,包含 (a) 第一肽,其与 MIF 之 N 环状基元的结合配偶体竞争性结合;及 (b) 第二肽,其与 MIF 之假 ELR 基元的结合配偶体竞争性结合;其中该第一肽和该第二肽在该融合肽中保留它们的活性。

14. 根据权利要求 13 所述的融合肽,其中该肽包含 (a) 第一肽,其与 MIF 之 N 环状基元的结合配偶体竞争性结合;(b) 第二肽,其与 MIF 之假 ELR 基元的结合配偶体竞争性结合;及 (c) 第三肽,其与 MIF 之假 ELR 基元的结合配偶体竞争性结合;且其中该第一肽和该第二肽在该融合肽中保留它们的活性。

15. 根据权利要求 13 或根据权利要求 14 所述的融合肽,其中该融合肽包含选自下列的肽:LMAFGGSSEP(SEQID NO. 18);LMAFGGS(SEQID NO. 20); 环 CLMAFGGSSEPCALC(SEQID NO. 423);VHVVPDQLMA(SEQID NO. 465);QLMAFGGSSE(SEQID NO. 468);VNTNVPRASVPDG(SEQID NO. 437);NVPRASVPDG(SEQID NO. 172);环 CNVPRASVPDGC(SEQID NO. 440);NVPRASVPD(SEQID NO. 82);环 CLMAFGGSSEP[Abu]ALC(SEQID NO. 429),其中 Abu 是电子等排的 L-氨基酸、 α -氨基丁酸;或环 CLMAFGGSSEPSALC(SEQID NO. 469)。

16. 根据权利要求 13 至 15 中任一权利要求所述的融合肽,其中该融合肽被赋予式 (IV):



17. 根据权利要求 13 至 15 中任一权利要求所述的融合肽, 其中该融合肽被赋予式 (V) :



18. 根据权利要求 16 或根据权利要求 17 所述的融合肽, 其中该连接头包含烷基、杂烷基、亚烷基、亚烯基、亚炔基、杂亚烷基、碳环、杂环、芳族环、非芳族环、取代环、单环、多环或其组合。

19. 一种肽体, 其包含 (a) 抗体, 及 (b) 本文揭示的肽; 其中该肽和该抗体在该肽体中保留它们的活性。

20. 根据权利要求 19 所述的肽体, 其中该肽被间接地结合到该抗体。

21. 根据权利要求 19 所述的肽体, 其中该肽被直接地结合到该抗体。

22. 根据权利要求 19 所述的肽体, 其中该肽被共价地结合到该抗体。

23. 根据权利要求 19 所述的肽体, 其中该肽被结合到该抗体的 Fab 区。

24. 根据权利要求 19 所述的肽体, 其中该肽被结合到该抗体的抗原结合位点。

25. 根据权利要求 19 所述的肽体, 其中该肽经由反应性侧链被结合到抗体。

26. 根据权利要求 19 所述的肽体, 其中该肽经由连接头被间接地结合到抗体。

27. 根据权利要求 19 所述的肽体, 其中该连接头包含烷基、杂烷基、亚烷基、亚烯基、亚炔基、杂亚烷基、碳环、杂环、芳族环、非芳族环、取代环、单环、多环或其组合。

28. 根据权利要求 19 所述的肽体, 其中该抗体是 IgA、IgD、IgE、IgG 或 IgM。

29. 根据权利要求 19 所述的肽体, 其中该肽体是 CovX™ 体。

30. 权利要求 1 至 29 中任一权利要求所述的建构物的用途, 其用于治疗炎性疾病、病症或病况。

31. 根据权利要求 30 所述的用途, 其中该炎性疾病、病症或病况是动脉粥样硬化; 腹主动脉瘤; 急性播散性脑脊髓炎; 烟雾病 (Moyamoya disease); 高安氏病 (Takayasu disease); 急性冠状动脉综合征; 心脏同种异体移植血管病变; 肺炎; 急性呼吸窘迫综合征; 肺纤维化; 急性播散性脑脊髓炎; 爱迪森氏病 (Addison's disease); 强直性脊柱炎; 抗磷脂抗体综合征; 自体免疫性溶血性贫血; 自体免疫性肝炎; 自体免疫性内耳病; 大疱性类天疱疮; 查格斯病 (Chagas disease); 慢性阻塞性肺病; 腹腔疾病; 皮炎; 1 型糖尿病; 2 型糖尿病; 子宫内膜异位症; 古巴士德氏综合征 (Goodpasture's syndrome); 格雷夫斯氏病 (Graves' disease); 格林-巴利综合征 (Guillain-Barré syndrome); 桥本氏病 (Hashimoto's disease); 特发性血小板减少性紫癜; 间质性膀胱炎; 全身性红斑狼疮 (SLE); 代谢综合征; 多发性硬化症; 重症肌无力; 心肌炎; 发作性睡病; 肥胖症; 寻常性天疱疮; 恶性贫血; 多发性肌炎; 原发性胆汁性肝硬化; 类风湿性关节炎; 精神分裂症; 硬皮病; 修格连氏综合征 (Sjögren's syndrome); 血管炎; 白癜风; 韦格纳肉芽肿 (Wegener's granulomatosis); 过敏性鼻炎; 前列腺癌; 非小细胞肺癌; 卵巢癌; 乳癌; 黑色素瘤; 胃癌; 结肠直肠癌; 脑癌; 转移性骨病; 胰脏癌; 膀胱癌; 肝细胞性癌; 肝癌; 肺腺癌; 食管鳞状细胞癌; 中枢神经系统肿瘤; 血液系统肿瘤; 淋巴瘤; 鼻息肉; 胃肠癌; 溃疡性结肠炎; 克隆恩

氏病 (Crohn's disorder) ;胶原性结肠炎 ;淋巴细胞性结肠炎 ;缺血性结肠炎 ;改道性结肠炎 ;贝塞特氏综合症 (Behcet's syndrome) ;感染性结肠炎 ;未定型结肠炎 ;发炎症肝病 ;内毒素休克 ;脓毒症休克 ;类风湿性脊柱炎 ;强直性脊柱炎 ;痛风性关节炎 ;类风湿性多肌痛 ;阿尔茨海默氏症 (Alzheimer's disorder) ;帕金森氏症 (Parkinson's disorder) ;癫痫 ;艾滋病痴呆 ;哮喘 ;成人呼吸窘迫综合症 ;支气管炎 ;囊性纤维化 ;急性白细胞介导性肺损伤 ;远端直肠炎 ;韦格纳肉芽肿 ;纤维肌痛 ;支气管炎 ;葡萄膜炎 ;结膜炎 ;牛皮癣 ;湿疹 ;皮炎 ;平滑肌增殖病症 ;脑膜炎 ;带状疱疹 ;脑炎 ;肾炎 ;结核病 ;视网膜炎 ;异位性皮炎 ;胰腺炎 ;齿龈炎 ;凝固性坏死 ;液化性坏死 ;纤维蛋白样坏死 ;血管内膜增生 ;心肌梗塞 ;中风 ;器官移植排斥 ;流行性感冒 ;或其组合。

32. 根据权利要求 30 所述的用途,其中该炎性疾病、病症或病况是癌症。

33. 根据权利要求 30 所述的用途,其中该炎性疾病、病症或病况是 :前列腺癌 ;非小细胞肺癌 ;卵巢癌 ;乳癌 ;黑色素瘤 ;胃癌 ;结肠直肠癌 ;脑癌 ;转移性骨病 ;胰脏癌 ;膀胱癌 ;肝细胞性癌 ;肝癌 ;肺腺癌 ;食管鳞状细胞癌 ;中枢神经系统肿瘤 ;血液系统肿瘤 ;淋巴瘤 ;或其组合。

34. 根据权利要求 30 所述的用途,其中该炎性疾病、病症或病况是类风湿性关节炎。

35. 根据权利要求 30 所述的用途,其中该炎性疾病、病症或病况是急性呼吸窘迫综合症。

36. 根据权利要求 30 所述的用途,其中该炎性疾病、病症或病况是肾小球肾炎。

37. 根据权利要求 30 所述的用途,其中该炎性疾病、病症或病况是炎性肠病。

38. 根据权利要求 30 所述的用途,其中该炎性疾病、病症或病况是腹主动脉瘤病。

39. 根据权利要求 30 所述的用途,其中该炎性疾病、病症或病况是慢性阻塞性肺病。

40. 根据权利要求 30 所述的用途,其中该炎性疾病、病症或病况是哮喘。

41. 根据权利要求 30 所述的用途,其中该炎性疾病、病症或病况是狼疮。

42. 根据权利要求 30 所述的用途,其中该炎性疾病、病症或病况是败血症。

43. 根据权利要求 1 至 29 所述的建构物的用途,以治疗、防止或减缓血管生成。

44. 一种用以治疗有需要的个体的炎性疾病、病症、病况或病征的医药组合物,其包含权利要求 1 至 29 中任一权利要求所述的建构物。

治疗发炎的方法

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请案要求 2009 年 9 月 23 日提交的美国临时申请案第 61/245,214 号的优先权 ;以及 2010 年 3 月 30 日提交的美国临时申请案第 61/319,039 号的优先权 ;两者均以全文引用的方式并入于本文中。

[0003] 发明背景

[0004] 炎性疾病、病症、病况和病征部分以淋巴细胞和单核白细胞迁移到受影响组织中为特征。淋巴细胞和单核白细胞的迁移会诱导组织损伤,并使炎性疾病、病症、病况和病征恶化。很多白细胞和单核白细胞跟随 MIF 梯度到受影响组织。一般来说,MIF 与白细胞和单核白细胞上的 CXCR2 和 CXCR4 受体相互作用,由此触发并维持白细胞和单核白细胞的迁移。

[0005] 发明简述

[0006] 需要治疗炎性疾病、病症、病况(例如动脉粥样硬化)及病征的新方法,该方法不会干扰(a)非炎性过程或是(b)所需要的炎性过程。本发明人发现可通过抑制 MIF 与 CXCR2、CXCR4、CD44 和 CD74 结合的能力治疗不需要且有害的发炎。再者,本发明人发现以 MIF 及 CXCR2、CXCR4、CD44 和 CD74 的精确区域作为目标会抑制 MIF 结合到 CXCR2、CXCR4、CD44 和 CD74 的能力(因此防止不需要的发炎),而不会影响其它(例如需要的和有益的) MIF、CXCR2、CXCR4、CD44 和 CD74 的相互作用。

[0007] 在某些实施方案中,本文公开可与下列 MIF 结构域中一者的结合配偶体竞争性结合的肽:N 端/假 ELR 基元/结构域、 α 螺旋状 #1 基元/结构域、MIF 的 N 环状基元/结构域、环状-桶状-环状基元/结构域、C 端基元/结构域或其组合。在一些实施方案中,该肽与下列结构域中一者的结合配偶体竞争性结合:N 端尾、假 ELR 环、 α 螺旋状 #1 基元/结构域、PPQ 环、PDQ 环、IGK 环、NRS 螺旋、SPDR 环、C 端尾或其组合。在一些实施方案中,该肽与 N 环状结构域的结合配偶体竞争性结合。在一些实施方案中,该肽包含与 MIF 1eu47 的结合配偶体竞争性结合的氨基酸。在一些实施方案中,该肽与假 ELR 结构域的结合配偶体竞争性结合。在一些实施方案中,该肽系选自:LMAFGGSSEP(SEQ ID NO. 18);LMAFGGSS(SEQ ID NO. 20);环 CLMAFGGSSEPCALC(SEQ ID NO. 423);VHVVPDQLMA(SEQ ID NO. 465);QLMAFGGSSE(SEQ ID NO. 468);VNTNVPRASVPDG(SEQ ID NO. 437);NVPRASVPDG(SEQ ID NO. 172);环 CNVPRASVPDGC(SEQ ID NO. 440);NVPRASVPD(SEQ ID NO. 82);环 CLMAFGGSSEP[Abu]ALC(SEQ ID NO. 429),其中 Abu 是电子等排 L-氨基酸、 α -氨基丁酸;或环 CLMAFGGSSEPSALC(SEQ ID NO. 469)。

[0008] 在某些实施方案中,本文公开与 CXCR2 的一个基元/结构域的结合配偶体竞争性结合的肽。在一些实施方案中,该肽与下列结构域中一者的结合配偶体竞争性结合: CXCR2 的胞外环 1、CXCR2 的胞外环 2、CXCR2 的胞外环 3 或 CXCR2 的 N-末端/结构域。

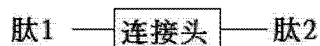
[0009] 在某些实施方案中,本文公开与 CXCR4 的一个基元/结构域的结合配偶体竞争性结合的肽。在一些实施方案中,该肽与 SEADDRYICDRFYPNDLWVVV;或 DDRYICDRFYPNDLW 的结合配偶体竞争性结合。

[0010] 在某些实施方案中,本文公开与 CD44 的一个基元 / 结构域的结合配偶体竞争性结合的肽。

[0011] 在某些实施方案中,本文公开与 CD74 的一个基元 / 结构域的结合配偶体竞争性结合的肽。

[0012] 在某些实施方案中,本文公开一种融合肽,其包含 (a) 第一肽,其与 MIF 之 N 环状基元的结合配偶体竞争性结合;及 (b) 第二肽,其与 MIF 之假 ELR 基元的结合配偶体竞争性结合;其中该第一肽和该第二肽在该融合肽中保留它们的活性。在一些实施方案中,该融合肽包含 (a) 第一肽,其与 MIF 之 N 环状基元的结合配偶体竞争性结合;(b) 第二肽,其与 MIF 之假 ELR 基元的结合配偶体竞争性结合;及 (c) 第三肽,其与 MIF 之假 ELR 基元的结合配偶体竞争性结合;且其中该第一肽和该第二肽在该融合肽中保留它们的活性。在一些实施方案中,该融合肽包含选自下列的肽:LMAFGGSSEP (SEQ ID NO. 18); LMAFGGSS (SEQ ID NO. 20); 环 CLMAFGGSSEPCALC (SEQ ID NO. 423); VHVVPDQLMA (SEQ ID NO. 465); QLMAFGGSSE (SEQ ID NO. 468); VNTNVPASVDPG (SEQ ID NO. 437); NVPRASVDPG (SEQ ID NO. 172); 环 CNVPRASVDPGC (SEQ ID NO. 440); NVPRASVPD (SEQ ID NO. 82); 环 CLMAFGGSSEP[Abu]ALC (SEQ ID NO. 429), 其中 Abu 是电子等排 L-氨基酸、 α -氨基丁酸;或环 CLMAFGGSSEPSALC (SEQ ID NO. 469)。在一些实施方案中,该融合肽被赋予式 (IV):

[0013]



[0014] 在一些实施方案中,该融合肽被赋予式 (V):

[0015]



[0016] 在一些实施方案中,该连接头包含烷基、杂烷基、亚烷基、亚烯基、亚炔基、杂亚烷基、碳环、杂环、芳族环、非芳族环、取代环、单环、多环或其组合。

[0017] 在某些实施方案中,本文公开一种肽体,其包含 (a) 抗体, (b) 本文描述的肽,及 (c) 将该肽结合到该抗体的 Fab 区的的连接头;其中该肽和该抗体在该肽体中保留它们的活性。在一些实施方案中,该连接头将该肽结合到抗原结合位点。在一些实施方案中,该连接头包含烷基、杂烷基、亚烷基、亚烯基、亚炔基、杂亚烷基、碳环、杂环、芳族环、非芳族环、取代环、单环、多环或其组合。在一些实施方案中,该抗体是 IgA、IgD、IgE、IgG 或 IgM。

[0018] 在某些实施方案中,本文公开本文所述的建构物的用途,其用于治疗炎性疾病、病症或病况。在一些实施方案中,该炎性疾病、病症或病况是病症或病况是动脉粥样硬化;腹主动脉瘤;急性播散性脑脊髓炎;烟雾病 (Moyamoya disease);高安氏病 (Takayasu disease);急性冠状动脉综合症;心脏同种异体移植物血管病变;肺炎;急性呼吸窘迫综合症;肺纤维化;急性播散性脑脊髓炎;爱迪森氏病 (Addison's disease);强直性脊柱炎;抗磷脂抗体综合症;自体免疫性溶血性贫血;自体免疫性肝炎;自体免疫性内耳病;大疱性类天疱疮;查格斯病 (Chagas disease);慢性阻塞性肺病;腹腔疾病;皮炎;1 型糖尿病;2 型糖尿病;子宫内膜异位症;古巴士德氏综合症 (Goodpasture's syndrome);格雷夫斯氏病 (Graves' disease);格林-巴利综合症 (Guillain-Barré syndrome);桥本氏

病 (Hashimoto's disease); 特发性血小板减少性紫癜; 间质性膀胱炎; 全身性红斑狼疮 (SLE); 代谢综合症; 多发性硬化症; 重症肌无力; 心肌炎; 发作性睡病; 肥胖症; 寻常性天疱疮; 恶性贫血; 多发性肌炎; 原发性胆汁性肝硬化; 类风湿性关节炎; 精神分裂症; 硬皮病; 修格连氏综合症 (Sjögren's syndrome); 血管炎; 白癜风; 韦格纳肉芽肿 (Wegener's granulomatosis); 过敏性鼻炎; 前列腺癌; 非小细胞肺癌; 卵巢癌; 乳癌; 黑色素瘤; 胃癌; 结肠直肠癌; 脑癌; 转移性骨病; 胰脏癌; 膀胱癌; 肝细胞性癌; 肝癌; 肺腺癌; 食管鳞状细胞癌; 中枢神经系统肿瘤; 血液系统肿瘤; 淋巴瘤; 鼻息肉; 胃肠癌; 溃疡性结肠炎; 克隆恩氏病 (Crohn's 病症); 胶原性结肠炎; 淋巴细胞性结肠炎; 缺血性结肠炎; 改道性结肠炎; 贝塞特氏综合症 (Behcet's syndrome); 感染性结肠炎; 未定型结肠炎; 发炎性肝病; 内毒素休克; 脓毒症休克; 类风湿性脊柱炎; 强直性脊柱炎; 痛风性关节炎; 类风湿性多肌痛; 阿尔茨海默氏症 (Alzheimer's 病症); 帕金森氏症 (Parkinson's 病症); 癫痫; 艾滋病痴呆; 哮喘; 成人呼吸窘迫综合症; 支气管炎; 囊性纤维化; 急性白细胞介导性肺损伤; 远端直肠炎; 韦格纳肉芽肿; 纤维肌痛; 支气管炎; 葡萄膜炎; 结膜炎; 牛皮癣; 湿疹; 皮炎; 平滑肌增殖病症; 脑膜炎; 带状疱疹; 脑炎; 肾炎; 结核病; 视网膜炎; 异位性皮炎; 胰腺炎; 齿龈炎; 凝固性坏死; 液化性坏死; 纤维蛋白样坏死; 血管内膜增生; 心肌梗塞; 中风; 器官移植排斥; 流行性感; 或其组合。在一些实施方案中, 该炎性疾病、病症或病况是: 前列腺癌; 非小细胞肺癌; 卵巢癌; 乳癌; 黑色素瘤; 胃癌; 结肠直肠癌; 脑癌; 转移性骨病; 胰脏癌; 膀胱癌; 肝细胞性癌; 肝癌; 肺腺癌; 食管鳞状细胞癌; 中枢神经系统肿瘤; 血液系统肿瘤; 淋巴瘤; 或其组合。在一些实施方案中, 该炎性疾病、病症或病况是类风湿性关节炎。在一些实施方案中, 该炎性疾病、病症或病况是急性呼吸窘迫综合症。在一些实施方案中, 该炎性疾病、病症或病况是肾小球肾炎。在一些实施方案中, 该炎性疾病、病症或病况是炎性肠病。在一些实施方案中, 该炎性疾病、病症或病况是腹主动脉瘤病。在一些实施方案中, 其中该炎性疾病、病症或病况是慢性阻塞性肺病。在一些实施方案中, 该炎性疾病、病症或病况是哮喘。在一些实施方案中, 该炎性疾病、病症或病况是狼疮。在一些实施方案中, 该炎性疾病、病症或病况是败血症。

[0019] 在某些实施方案中, 本文公开本文所述的建构物在治疗、预防或减缓血管生成上的用途。

[0020] 在某些实施方案中, 本文公开一种用以治疗有需要的个体的炎性疾病、病症、病况或病征的医药组合物, 其包含本文所述的建构物。

附图说明

[0021] 本发明的新颖特征将在所附权利要求书中予以具体陈述。参照以下利用本发明原理的说明性实施方案的详细描述和其随附图式, 将会对本发明的特征和优点有更好的理解, 在图式中:

[0022] 图 1 说明 MIF 三聚体的结晶结构。在三聚体中假 ELR 基元 / 结构域形成环, 而 N 环状基元 / 结构域从假 ELR 环向外延伸。

[0023] 图 2 说明 MIF 氨基酸序列, 并注解显示对应于 N 环状基元 / 结构域和假 ELR 基元 / 结构域的序列。

[0024] 图 3 显示人类 MIF 的核酸序列, 及相对应的 MIF 基元 / 结构域。

[0025] 图 4 显示 SEQ ID No. 18 的肽阻断人类末梢血单核细胞 (PBMC) 中的趋化性。

[0026] 图 5 显示 SEQ ID NO. 423 的肽在 PMBC 中显著地拮抗 MIF 诱导的趋化性。

[0027] 图 6 显示 SEQ ID NO. 423 的肽在 PMBC 中以剂量依赖性方式显著地拮抗 MIF 诱导的趋化性。

[0028] 图 7 显示本文公开的肽在人类主动脉内皮细胞阻断 MIF 介导的单核白细胞阻滞 (在流动状态下)。使用 4nM 的 MIF。使用 5uM 的肽。* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $= p < 0.005$ 。

[0029] 图 8 显示 SE ID NO. 18 的肽以剂量依赖性方式在 HuAoEC 中阻断 MIF 介导的单核白细胞阻滞。使用 4nM 的 MIF。* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $= p < 0.005$ 。

[0030] 图 9 呈现以肽点阵列分析 (Peptide SPOT arrays) 探查 MIF-MIF 界面的结果。培育 1uM 的 MIF 过夜。在室温下培育抗生蛋白链菌素 (streptavidin)-POD(1 : 10000) 2 小时。

[0031] 图 10 呈现以肽点阵列分析探查 MIF-CXCR2 界面的结果。培育 1uM 的 MIF 过夜。在室温下培育抗生蛋白链菌素 -POD(1 : 10000) 2 小时。

[0032] 图 11 呈现使用野生型 MIF(1 μ M 生物素 -monoQ-MIF : 抗生蛋白链菌素 -POD) 和突变型 MIF(1 μ M 生物素 -R11A-D44A-MIF 抗生蛋白链菌素 -POD) 以肽点阵列分析探查 MIF-CXCR2 界面的结果。在室温下培育抗生蛋白链菌素 -POD(1 : 10000) 2 小时。在室温下培育野生型 MIF 和突变型 MIF 过夜。

[0033] 图 12 呈现使用野生型 MIF(1 μ M 生物素 -MIF : 抗生蛋白链菌素 -POD) 以肽点阵列分析探查 MIF-CXCR4 界面的结果。在室温下培育抗生蛋白链菌素 -POD(1 : 10000) 2 小时。在 4°C 下培育野生型 MIF 过夜。

[0034] 图 13 显示 SEQ ID NO. 18 抑制白细胞粘附到 Apoe 缺陷小鼠的颈动脉。缺陷和年纪相配的对照组进行西式饮食 (Western diet) 持续 8 周。每组为 $n = 5$; 从 10 个高倍视野 (high power fields (HPF)) 定量整个颈动脉。在粘附实验和活体荧光显微镜检 (IVM) 之前, 每天 1x 注射 SEQ ID NO18 或随机排序的 SEQ ID NO 18, 持续 3 天。

[0035] 图 14 显示在小鼠腹膜炎模型中 SEQ ID NO 18 使 TNFa 和 MCP-1 减少。巯基醋酸盐 (TG) : (3% IP)。媒剂、SEQ ID NO 18、SEQ ID NO 85 和 Dex : TG 激发之前 30 分钟和 TG 激发之后 30 分钟。TG 之后 2 小时进行腹腔灌洗, 以供细胞计数和趋化因子。

[0036] 图 15 显示在小鼠腹膜炎模型中 SEQ ID NO 18 使 MCP-1 和单核白细胞的水平减少。巯基醋酸盐 (TG) : (3% IP)。媒剂、SEQ ID NO. 422、SEQ ID NO. 421、SEQ ID NO. 451 和 Dex : TG 激发之前 30 分钟和 TG 激发之后 30 分钟。TG 之后 2 小时进行腹腔灌洗, 以供细胞计数和趋化因子。

[0037] 图 16 描述 MIF 信号传导调控的拟议机制。

[0038] 图 17 说明 MIF-N 环的结构和表面暴露以及 MIF/CXCR2 的两个位点的结合模型的示意图。A, CXCL8 和 MIF 之间的 3D- 建构同源性 (architectural homology), 并以受体相互作用的基元为中心。典型配体 CXCL8 与 CXCR2 的结合涉及 N 环状和 ELR 基元。MIF 含有似 N 环 (序列段 47-56) 和假 (E) LR 基元 (氨基酸 R12 和 D45, 构成 3D-ELR 基元)。为了清楚呈现, 仅描绘出 CXCL8 和 MIF 的单体结构。B, 显示 MIF 结构的示意图。C, 趋化因子 / 趋化因子受体的两个位点结合模型在 MIF 结合上的应用。介于 MIF 和 CXCR2 之间的拟议相互

作用界面(位点1:MIF的似N环和受体N末端之间的相互作用;位点2:MIF的假(E)LR-基元和受体外环(exoloops)EL2和3之间的相互作用)。D,以表面模式描绘的MIF三聚体结构。

[0039] 图18为肽点阵列分析,经由肽点阵列分析鉴别MIF和CXCR2细胞外结构域之间的相互作用位点。表示全长的人类MIF(A)和CXCR2细胞外结构域(B和C)的由15个氨基酸组成的短肽直接地合成到氨基纤维素膜上。CXCR2肽对应于N-末端(N-term)及细胞外环(EL)1-3。将肽带与1 μ M生物素-MIF(A和B)或生物素-R12A/D45A-MIF(C)一起培养,并使用抗生蛋白链菌素-POD检测。A,MIF带与生物素-MIF一起显影。B,CXCR2带与生物素-MIF一起显影。C,CXCR2带与生物素-R12A/D45A-MIF一起显影。

[0040] 图19说明MIF的N环状肽可抑制MIF和CXCR2之间的相互作用。以竞争性受体结合分析检测肽的作用,该分析测量MIF具抑制效果的N环状肽对于示踪剂结合的逆转。将稳定过度表达CXCR2的HEK293细胞与放射性碘化I125CXCL8示踪剂连同1 μ M人类MIF和100 μ M之MIF上指出的似N环肽(作为竞争剂)一起培育。图表显示特定I125-CXCL8结合的百分比。没有MIF和肽(缓冲液)的条件下示踪剂的结合设定为100%,而没有肽的条件下MIF的竞争效果为0%。数据以3个独立实验的平均值 $\pm$ SEM表示,每个实验进行重复测量(* = $p < 0.01$)。

[0041] 图20为根据一般两个位点的结合机制描绘在MIF/CXCR2界面上相互作用的模型。

[0042] 图21描绘肽体的模型。

[0043] 发明详述

[0044] 在一些实施方案中,本文公开用于治疗炎性疾病、病症、病况和病征的肽、小分子、抗体和肽体(总体地为“建构物”)。进一步本文公开治疗炎性疾病、病症、病况和病征的医药组合物和方法。在一些实施方案中,炎性疾病、病症、病况和病征的特征在于有不想要的MIF信号传导。在一些实施方案中,炎性疾病、病症、病况和病征的特征在于MIF介导的白细胞募集。

[0045] 在某些实施方案中,本文公开与下列MIF结构域中一者的结合配偶体竞争性结合的肽:N端/假ELR基元/结构域、 α 螺旋状#1基元/结构域、MIF的N环状基元/结构域、环状-桶状-环状基元/结构域、C端基元/结构域或其组合。在一些实施方案中,该肽与下列结构域中一者的结合配偶体竞争性结合:N端尾、假ELR环、 α 螺旋状#1基元/结构域、PPQ环、PDQ环、IGK环、NRS螺旋、SPDR环、C端尾或其组合。在一些实施方案中,该肽与N环状结构域的结合配偶体竞争性结合。在一些实施方案中,该肽包含与MIF 1eu47的结合配偶体竞争性结合的氨基酸。在一些实施方案中,该肽与假ELR结构域的结合配偶体竞争性结合。在一些实施方案中,该肽选自:LMAFGGSSEP(SEQ ID NO. 18);LMAFGGS(SEQ ID NO. 20);环CLMAFGGSSEPCALC(SEQ ID NO. 423);VHVVPDQLMA(SEQ ID NO. 465);QLMAFGGSSE(SEQ ID NO. 468);VNTNVPASVPDG(SEQ ID NO. 437);NVPRASVPDG(SEQ ID NO. 172);环CNVPRASVPDGC(SEQ ID NO. 440);NVPRASVPD(SEQ ID NO. 82);环CLMAFGGSSEP[Abu]ALC(SEQ ID NO. 429),其中Abu是电子等排L-氨基酸、 α -氨基丁酸;或环CLMAFGGSSEPSALC(SEQ ID NO. 469)。

[0046] 在某些实施方案中,本文公开与CXCR2的一个基元/结构域的结合配偶体竞争性结合的肽。在一些实施方案中,该肽与下列结构域中一者的结合配偶体竞争性结合: CXCR2

的胞外环 1、CXCR2 的胞外环 2、CXCR2 的胞外环 3 或 CXCR2 的 N 末端 / 结构域。

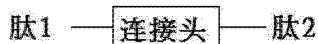
[0047] 在某些实施方案中,本文公开与 CXCR4 的一个基元 / 结构域的结合配偶体竞争性结合的肽。在一些实施方案中,该肽与 SEADDRYICDRFYPNDLWVVV ;或 DDRYICDRFYPNDLW 的结合配偶体竞争性结合。

[0048] 在某些实施方案中,本文公开与 CD44 的一个基元 / 结构域的结合配偶体竞争性结合的肽。

[0049] 在某些实施方案中,本文公开与 CD74 的一个基元 / 结构域的结合配偶体竞争性结合的肽。

[0050] 在某些实施方案中,本文公开一种融合肽,包含 (a) 第一肽,其与 MIF 之 N 环状基元的结合配偶体竞争性结合 ;及 (b) 第二肽,其与 MIF 之假 ELR 基元的结合配偶体竞争性结合 ;其中该第一肽和该第二肽在该融合肽中保留它们的活性。在一些实施方案中,该肽包含 (a) 第一肽,其与 MIF 之 N 环状基元的结合配偶体竞争性结合 ;(b) 第二肽,其与 MIF 之假 ELR 基元的结合配偶体竞争性结合 ;及 (c) 第三肽,其与 MIF 之假 ELR 基元的结合配偶体竞争性结合 ;且其中该第一肽和该第二肽在该融合肽中保留它们的活性。在一些实施方案中,融合肽包含肽选自 :LMAFGGSSEP (SEQ ID NO. 18) ;LMAFGGS (SEQ ID NO. 20) ;环 CLMAFGGSSEPCALC (SEQ ID NO. 423) ;VHVVPDQLMA (SEQ ID NO. 465) ;QLMAFGGSSE (SEQ ID NO. 468) ;VNTNVPASVDPDG (SEQ ID NO. 437) ;NVPRASVDPDG (SEQ ID NO. 172) ;环 CNVPRASVDPGC (SEQ ID NO. 440) ;NVPRASVPD (SEQ ID NO. 82) ;环 CLMAFGGSSEP [Abu] ALC (SEQ ID NO. 429),其中 Abu 是电子等排 L-氨基酸、 α -氨基丁酸 ;或环 CLMAFGGSSEPSALC (SEQ ID NO. 469)。在一些实施方案中,该融合肽被赋予式 (IV) :

[0051]



[0052] 在一些实施方案中,融合肽被赋予式 (V) :

[0053]



[0054] 在一些实施方案中,该连接头包含烷基、杂烷基、亚烷基、亚烯基、亚炔基、杂亚烷基、碳环、杂环、芳族环、非芳族环、取代环、单环、多环或其组合。

[0055] 在某些实施方案中,本文公开一种肽体,其包含 (a) 抗体,及 (b) 本文揭示的肽及 (c) 使该肽结合到抗体的 Fab 区的连接头 ;其中该肽和该抗体在该肽体中保留它们的活性。在一些实施方案中,该连接头使该肽结合到抗原结合位点。在一些实施方案中,该连接头包含其中该连接头包含烷基、杂烷基、亚烷基、亚烯基、亚炔基、杂亚烷基、碳环、杂环、芳族环、非芳族环、取代环、单环、多环或其组合。在一些实施方案中,抗体是 IgA、IgD、IgE、IgG 或 IgM。

[0056] 在某些实施方案中,本文公开本文所述的建构物于治疗炎性疾病、病症或病况上的用途。在一些实施方案中,该炎性疾病、病症或病况是癌症。在一些实施方案中,该炎性疾病、病症或病况是动脉粥样硬化 ;腹主动脉瘤 ;急性播散性脑脊髓炎 ;烟雾病 (Moyamoya disease) ;高安氏病 (Takayasu disease) ;急性冠状动脉综合症 ;心脏同种异体移植

物血管病变;肺炎;急性呼吸窘迫综合症;肺纤维化;急性播散性脑脊髓炎;爱迪森氏病(Addison's disease);强直性脊柱炎;抗磷脂抗体综合症;自体免疫性溶血性贫血;自体免疫性肝炎;自体免疫性内耳病;大疱性类天疱疮;查格斯病(Chagas disease);慢性阻塞性肺病;腹腔疾病;皮炎;1型糖尿病;2型糖尿病;子宫内膜异位症;古巴士德氏综合症(Goodpasture's syndrome);格雷夫斯氏病(Graves' disease);格林-巴利综合症(Guillain-Barré syndrome);桥本氏病(Hashimoto's disease);特发性血小板减少性紫癜;间质性膀胱炎;全身性红斑狼疮(SLE);代谢综合症;多发性硬化症;重症肌无力;心肌炎;发作性睡病;肥胖症;寻常性天疱疮;恶性贫血;多发性肌炎;原发性胆汁性肝硬化;类风湿性关节炎;精神分裂症;硬皮病;修格连氏综合症(Sjögren's syndrome);血管炎;白癜风;韦格纳肉芽肿(Wegener's granulomatosis);过敏性鼻炎;前列腺癌;非小细胞肺癌;卵巢癌;乳癌;黑色素瘤;胃癌;结肠直肠癌;脑癌;转移性骨病;胰脏癌;膀胱癌;肝细胞性癌;肝癌;肺腺癌;食管鳞状细胞癌;中枢神经系统肿瘤;血液系统肿瘤;淋巴瘤;鼻息肉;胃肠癌;溃疡性结肠炎;克隆恩氏病(Crohn's disorder);胶原性结肠炎;淋巴细胞性结肠炎;缺血性结肠炎;改道性结肠炎;贝塞特氏综合症(Behcet's syndrome);感染性结肠炎;未定型结肠炎;发炎性肝病;内毒素休克;脓毒症休克;类风湿性脊柱炎;强直性脊柱炎;痛风性关节炎;类风湿性多肌痛;阿尔茨海默氏症(Alzheimer's disorder);帕金森氏症(Parkinson's disorder);癫痫;艾滋病痴呆;哮喘;成人呼吸窘迫综合症;支气管炎;囊性纤维化;急性白细胞介导性肺损伤;远端直肠炎;韦格纳肉芽肿;纤维肌痛;支气管炎;葡萄膜炎;结膜炎;牛皮癣;湿疹;皮炎;平滑肌增殖病症;脑膜炎;带状疱疹;脑炎;肾炎;结核病;视网膜炎;异位性皮炎;胰腺炎;齿龈炎;凝固性坏死;液化性坏死;纤维蛋白样坏死;血管内膜增生;心肌梗塞;中风;器官移植排斥;流行性感;或其组合。

[0057] 在某些实施方案中,本文公开本文所述的建构物在治疗、预防或减缓血管生成的用途。

[0058] 在某些实施方案中,本文公开一种用以治疗有需要的个体的炎性疾病、病症、病况或病征的医药组合物,其包含本文所述的建构物。

[0059] 定义

[0060] 术语“个体”或“患者”可互换使用。本文使用的这些术语是指任何哺乳动物(即,分类学分类动物界:脊索动物门:脊椎动物亚门:哺乳纲内的任何目、科和属的物种)。在一些实施方案中,哺乳动物是人类。在一些实施方案中,哺乳动物是非人类。在一些实施方案中,哺乳动物是以下分类学目的成员:灵长目(例如狐猴、懒猴(lorid)、婴猴、眼镜猴、猴子、猿和人类);啮齿目(例如小鼠、大鼠、松鼠、花鼠和地鼠);复齿目(例如野兔、家兔和鼠兔);猬形目(例如猬和毛猬);鼯形目(例如鼯鼠、鼯鼠和沟齿鼠);翼手目(例如蝙蝠);鲸目(例如鲸、海豚和鼠海豚);食肉目(例如猫、狮子和其它猫型亚目;狗、熊、鼬属和海豹);奇蹄目(例如马、斑马、貘和犀牛);偶蹄目(例如猪、骆驼、牛和鹿);长鼻目(例如象);海牛目(例如海牛(manatee)、儒艮和海牛(sea cow));有甲贫齿亚目(例如犰狳);披毛目(例如食蚁兽和树懒);负鼠目(例如美洲负鼠);新袋目(例如袋鼠);微兽目(例如南猯(Monito del Monte));袋鼯目(例如袋鼯);袋鼯目(例如有袋类肉食兽(marsupial carnivore));袋狸目(例如袋狸和兔耳袋狸);或双门齿目(例如袋熊、树袋熊、负鼠、袋鼯、袋鼠、大袋鼠和小袋鼠)。在一些实施方案中,所述动物是爬行动物(即,分

类学分类动物界：脊索动物门：脊椎动物亚门：爬行纲内的任何目、科和属的物种）。在一些实施方案中，所述动物是鸟类（即动物界：脊索动物门：脊椎动物亚门：鸟纲）。这些术语都不需要或不局限于由护理人员（例如医生、注册护士、从业护士、医师助手、医院服务人员或安养院工作人员）指导（例如持久或间歇）所表示的情形。

[0061] 当提到结合分子（即药剂；例如肽或肽模拟物）与蛋白质或多肽或抗原决定基之间的相互作用时，短语“特异性结合”通常是指结合分子可识别并以高亲和力可检测地特异性结合到关注标的。优选地，在指定条件或生理条件下，特定抗体或结合分子结合到特定多肽或蛋白质或抗原决定基，但不会以显著或不合期望的量结合到样本中存在的其它分子。换句话说，特定抗体或结合分子不会不合期望地与非标的抗原和 / 或抗原决定基交叉反应。可以使用多种免疫分析型式来选择与特定多肽产生免疫反应并具有所需特异性的抗体或其它结合分子。例如，固相 ELISA 免疫分析、BIAcore、流式细胞术和放射免疫分析都可用于选择具有所需免疫反应性和特异性的单克隆抗体。有关适用于测定或评估免疫反应性和特异性的免疫分析型式和条件的描述请参见 Harlow, 1988, ANTIBODIES, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Publications, New York (下文中称为“Harlow”)。

[0062] “选择性结合”、“选择性”等词是指与一个分子相比较，药剂优先与另一分子相互作用。优选地，本文公开的药剂与蛋白质之间的相互作用具有特异性和选择性。应注意，在一些实施方案中，药剂是设计成“特异性结合”和“选择性结合”两种不同但类似的标的，而不会与其它不合期望的标的结合。

[0063] 术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”在本文中可互换使用，用于指氨基酸残基的聚合物。所述术语适用于天然存在的氨基酸聚合物，以及一个或多个氨基酸残基为非天然存在的氨基酸（例如氨基酸类似物）的氨基酸聚合物。所述术语涵盖任何长度的氨基酸链，包括全长蛋白质（即抗原），其中氨基酸残基是通过共价肽键连接。

[0064] 术语“基元”和“结构域”可互换使用。如本文所用，它们系指多肽的离散、相邻或非相邻部分，它们独立折叠多肽的其它部分并具有自己特有的功能。

[0065] 术语“破坏”系指干扰功能。例如破坏基元 / 结构域系指干扰该基元 / 结构域的功能。

[0066] 术语“抗原”是指能够诱导抗体产生的物质。在一些实施方案中，抗原是特异性结合到抗体可变区的物质。

[0067] 术语“抗体”是指单克隆抗体、多克隆抗体、双特异性抗体、多特异性抗体、移植抗体、人类抗体、人源化抗体、合成抗体、嵌合抗体、骆驼化抗体 (camelized antibody)、单链 Fv (single-chain Fv, scFv)、单链抗体、Fab 片段、F(ab') 片段、二硫键连接的 Fv (disulfide-linked Fv, sdFv)、胞内抗体 (intrabody) 和抗独特型 (anti-idiotypic, 抗 Id) 抗体，以及任一上述抗体的抗原结合片段。具体地说，抗体包括免疫球蛋白分子，以及免疫球蛋白分子的免疫活性片段，即含有抗原结合位点的分子。视免疫球蛋白重链恒定基元 / 结构域的氨基酸序列而定，免疫球蛋白可归为不同类别。对应于不同免疫球蛋白类别的重链恒定基元 / 结构域 (Fc) 分别称为 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 和 μ 。不同类别免疫球蛋白的亚基结构和三维构型为众所周知。免疫球蛋白分子属于任何类型（例如 IgG、IgE、IgM、IgD、IgA 和 IgY）、类别（例如 IgG 1、IgG 2、IgG 3、IgG 4、IgA 1 和 IgA 2）或亚类。术语“抗体”与“免疫球蛋白”在最广泛的意义上可互换使用。在一些实施方案中，抗体是抗体与一个或多

个其它蛋白质或肽共价或非共价缔合而形成的较大分子的一部分。

[0068] 对于抗体,术语“可变基元/结构域”是指各特定抗体对其特定抗原的结合和特异性中所使用的抗体的可变基元/结构域。然而,可变性并不是均匀分布于整个抗体的可变基元/结构域。相反地,其集中于轻链和重链两者之可变基元/结构域中三个称为高变区(也称为 CDR)的区段中。可变基元/结构域中保守性较高的部分称为“框架区”或“FR”。未经过修饰的重链和轻链的可变基元/结构域各含有四个 FR(FR1、FR2、FR3 和 FR4),主要采用 β -折叠构型,其间穿插三个 CDR,这些 CDR 形成环连接,并且在一些情况下,为 β -折叠结构的一部分。各链中的 CDR 通过 FR 非常靠近地固持在一起,并与来自另一链的 CDR 一起帮助形成抗体的抗原结合位点(请参见 Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第 5 版, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991), 第 647-669 页)。

[0069] 当用于本文中时,术语“高变区”和“CDR”,指抗体中负责抗原结合的氨基酸残基。CDR 包含以互补方式结合到抗原的三个序列区的氨基酸残基,而且这三个序列区称为 VH 和 VL 链各自的 CDR1、CDR2 和 CDR3。根据 Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第 5 版, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991), 在轻链可变基元/结构域中, CDR 通常大致对应于残基 24-34(CDRL1)、50-56(CDRL2) 和 89-97(CDRL3),而在重链可变基元/结构域中, CDR 通常大致对应于残基 31-35(CDRH1)、50-65(CDRH2) 和 95-102(CDRH3)。需了解,不同抗体的 CDR 可含有插入序列,因此,氨基酸编号可能不同。卡贝特编号系统(Kabat numbering system)所用的编号方案利用附接于特定残基的字母(例如轻链中 CDRL1 的 27A、27B、27C、27D、27E 和 27F)来反映不同抗体之间任何插入序列的编号,由此说明所述插入序列。或者,根据 Chothia 和 Lesk, J. Mol. Biol., 196:901-917(1987), 在轻链可变基元/结构域中, CDR 通常大致对应于残基 26-32(CDRL1)、50-52(CDRL2) 和 91-96(CDRL3),而在重链可变基元/结构域中, CDR 通常大致对应于残基 26-32(CDRH1)、53-55(CDRH2) 和 96-101(CDRH3)。

[0070] 抗体的恒定结构域(Fc)不直接涉及抗体与抗原的结合,而是展现各种效应物功能,例如抗体通过与例如 Fc 受体(FcR)相互作用来参与抗体依赖性细胞毒性。在将抗体投予患者后, Fc 结构域还可以增加循环中抗体的生物利用率。在将抗体投予患者后, Fc 基元/结构域还可以增加循环中抗体的生物利用率。

[0071] 本文使用的术语“亲和力”是指两种试剂可逆结合的平衡常数,并且以 Kd 表示。结合蛋白对配体的亲和力,例如抗体对抗原决定基的亲和力,可例如为约 100nM(纳摩尔浓度)到约 0.1nM、约 100nM 到约 1pM(皮摩尔浓度),或约 100nM 到约 1fM(飞摩尔浓度(femtomolar))。本文使用的术语“亲合力(avidity)”是指稀释后两种或两种以上试剂的复合体的抗解离能力。

[0072] 术语“肽体(peptibody)”是指包含肽与抗体或者一个或多个抗体基元/结构域(例如抗体的 Fc 基元/结构域)直接或间接融合分子,其中所述肽部分特异性结合到所欲的标的。肽可与 Fc 区融合,或可插入 Fc 环(一种经过修饰的 Fc 分子)中。术语“肽体”不包括 Fc 融合蛋白(例如,全长蛋白质与 Fc 基元/结构域融合)。

[0073] 术语“经分离的”和“经纯化的”是指物质实质上或基本上从天然环境中移出或在该环境中浓缩得到。例如,经分离核酸是样本中至少一些通常侧接于其的核酸或者其它核

酸或组分（蛋白质、脂质等）的核酸。在另一实例中，如果多肽是实质上从其天然环境中移出或在该环境中浓缩得到，则多肽经过纯化。纯化和分离核酸和蛋白质的方法是已证明的方法。“实质上”的实施方案包括至少 20%、至少 40%、至少 50%、至少 75%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 99%。

[0074] 本文使用的术语“治疗”和其它语法等效形式包括缓解、抑制或减轻病征；减轻或抑制疾病或病况病征的严重程度；降低疾病或病况病征的发生率；防治性治疗疾病或病况病征；减少或抑制疾病或病况病征的复发；预防、延缓疾病或病况病征发作；延缓疾病或病况病征的复发；缓和或改善疾病或病况病征，改善病征的潜在代谢成因；抑制疾病或病况，例如停滞疾病或病况的发展、减轻疾病或病况、使疾病或病况消退、减轻由疾病或病况引起的状况，或停止疾病或病况的病征。所述术语还包括获得治疗益处。治疗益处是指所治疗的潜在病症的根除或改善，和 / 或与潜在病症相关的一种或多种生理学症状的根除或改善，由此观察到个体的改善。

[0075] 本文使用的术语“预防”和其它语法等效形式包括预防其它病征，预防病征的潜在代谢成因，抑制疾病或病况，例如停滞疾病或病况的发展，并且意在包括防治。所述术语还包括获得防治益处。对于防治益处，可任选地将组合物投予有发展特定疾病的风险的个体、报导有一种疾病的一种或多种生理学症状的个体或有疾病复发风险的个体。

[0076] 本文使用的术语“有效量”或“治疗有效量”是指所投予的至少一种药剂足以达成所要结果的量，例如在某种程度上减轻所治疗的疾病或病况的一种或多种病征，在某些情形下，所述结果是减轻和 / 或缓解疾病的症状、病征或成因，或者生物系统的任何其它所需的变化。在特定情形下，所述结果是减少至少一种异常增殖细胞（例如癌症干细胞）的生长、杀死该细胞或诱使该细胞凋亡。在某些情形下，适于治疗应用的“有效量”是可提供临床上显着减轻疾病所需的包含本文所述药剂的组合物量。可使用任何适合的技术（例如剂量递增研究）测定在任何个别情况中的适当“有效”量。

[0077] 本文使用的术语“投予”、“投药”等等是指使药剂或组合物能够递送到所需生物作用位点而使用的方法。这些方法包括（但不限于）口服途径、十二指肠内途径、非经肠注射（包括静脉内、皮下、腹膜内、肌肉内、血管内或输注）、局部和直肠投药。任选用于投予本文所述药剂和方法的技术包括例如 Goodman and Gilman, The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, current ed. ; Pergamon ; and Remington's, Pharmaceutical Sciences (最新版), Mack Publishing Co., Easton, Pa. 中所讨论者。在一些实施方案中，本文所述的药剂和组合物是经口投予的。

[0078] 本文使用的术语“医药学上可接受的”是指物质不会消除本文所述药剂的生物活性或特性，而且相对无毒（即所述物质的毒性明显不能超过所述物质的益处）。在一些情形下，将医药学上可接受的物质投予个体，不会引起显着不想要的生物作用，或者不会以有害方式与含有所述物质的组合物中的任何组分显着相互作用。

[0079] I. 巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF)

[0080] 在一些实施方案中，本文公开用于治疗炎性疾病、病症、病况和病征的肽、小分子、抗体和肽体（总体地，“建构物”）。本文进一步公开治疗炎性疾病、病症、病况和病征的医药组合物和方法。

[0081] MIF 是促炎性细胞因子。在某些情形下，MIF 是由活化的免疫细胞（例如淋巴细胞

(T 细胞)) 回应于感染、发炎或组织损伤所分泌。在某些情形下, MIF 是受体 CXCR2、CXCR4、CD44 和 CD74 的配体。在一些实施方案中, 本文公开的建构物、方法和 / 或医药组合物可抑制 (部分或完全) CXCR2、CXCR4、CD44 和 / 或 CD74 的活性。

[0082] 在某些情形下, MIF 诱导邻近白细胞 (例如淋巴细胞、粒细胞、单核白细胞 / 巨噬细胞以及 TH-17 细胞) 沿 MIF 梯度的趋化性。在一些实施方案中, 本文公开的建构物、方法和 / 或医药组合物阻止沿 MIF 梯度的趋化性或是降低沿着 MIF 梯度的趋化性。在某些情形下, MIF 诱导白细胞 (例如淋巴细胞、粒细胞、单核白细胞 / 巨噬细胞以及 TH-17 细胞) 向感染、发炎或组织损伤部位的趋化性。在一些实施方案中, 本文公开的建构物、方法和 / 或医药组合物阻止或降低白细胞向感染、发炎或组织损伤部位的趋化性。在某些情形下, 白细胞 (例如淋巴细胞、粒细胞、单核白细胞 / 巨噬细胞以及 TH-17 细胞) 沿 MIF 梯度的趋化性在感染、发炎或组织损伤部位引起发炎。在一些实施方案中, 本文公开的建构物、方法和 / 或医药组合物治疗在感染、发炎或组织损伤部位的发炎。在某些情形下, 单核白细胞沿 RANTES 梯度的趋化性在损伤或发炎部位引起单核白细胞阻滞 (即单核白细胞沉积于上皮上)。在一些实施方案中, 本文公开的建构物、方法和 / 或医药组合物阻止或降低在损伤或发炎部位的单核白细胞阻滞。在一些实施方案中, 本文公开的建构物、方法和 / 或医药组合物可治疗淋巴细胞介导的病症。在一些实施方案中, 本文公开的建构物、方法和 / 或医药组合物可治疗粒细胞介导的病症。在一些实施方案中, 本文公开的建构物、方法和 / 或医药组合物可治疗巨噬细胞介导的病症。在一些实施方案中, 本文公开的建构物、方法和 / 或医药组合物可治疗 Th-17 介导的病症。在一些实施方案中, 本文公开的建构物、方法和 / 或医药组合物可治疗胰腺 β 细胞介导的病症。

[0083] 在某些情形下, MIF 可由糖皮质激素诱导, 这是一种会加速与许多需要糖皮质激素疗法的疾病相关的动脉粥样硬化的机制。因此, 在一些实施方案中, 本文公开的组合物和方法可抑制糖皮质激素对 MIF 表达的诱导。

[0084] 人类 MIF 肽是由位于 22 号染色体上细胞发生带型 22q 11.23 的核酸序列编码的。

[0085] 在某些情形下, 成熟 MIF 蛋白是包含三个约 114 个氨基酸的多肽的同源三聚体; 在翻译过程中, 第一位甲硫氨酸自每个 MIF 肽单体移出。

[0086] 在某些情形下, 人类 MIF 肽由核酸序列 SEQ ID No. 422 编码:

[0087] GGTACCGATCCCCATGTTTCATCGTGAACACCAACGTGCCAGAGCCAGCGTGCCGACGCTTCCTGAGCGAGCTGACACAGCAGCTGGCCAGGCCACCGGCAAGCCCCCTCAGTATATCGCCGTGCACGTGGTGCCGACCAGCTGATGGCCTTCGGCGGCAGCAGCGAGCCTTGCGCCCTGTGTAGCCTGCACAGCATCGGCAAGATCGGCGGAGCCCA GAACAGAAGCTACAGCAAGCTGCTGTGCGGCCTGTGTGGCCGAGAGACTGAGAATCAGCCCCGACAGAGTGATACATCA ACTACTACGACATGAACGCCGCCAACGTGGGCTGGAACAACAGCACCTTCGCCCTCGAGCTC。

[0088] 在某些情形下, 人类 MIF 肽由 SEQ ID No. 1 编码:

[0089] MPMFIVNTNVPASVPDGFSELTTQQLAQATGKPPQYIAVHVVPDQLMAFGGSSEPCALCSLHSIGKIG GAQNRYSKLLCGLLAERLRISPDRVYINYDMNAANVGWNNSTFAL (SEQ ID 1)。

[0090] 在某些情形下, 猪 MIF 肽由 SEQ ID No. 2 编码:

[0091] MPMFVVNTNVPASVPDGFSELTTQQLVQAMGKPAQYIAVHVVPDQLMAFGGSSEPCALCSLHSIGKIG GAQNRYSKLLCGLLAERLRISPDRYINYDMNAANVGWNGSTFAL (SEQ ID No. 2)。

[0092] 在某些情形下, 牛的 MIF 肽由 SEQ ID No. 3 编码:

[0093] MPMFVVNTNVPRAVDPDGLLSELTQQLAQATGKPAQYIAVHVVPDQLMTFGGSSEPCALCSLHSIGKIG GAQNRYSKLLCGLLTERLRISPDRYINFCDMNAANVGWNGSTFAL (SEQ ID No. 3)。

[0094] 在某些情形下,鼠科的 MIF 肽由 SEQ ID No. 4 编码:

[0095] MPMFIVNTNVPRAVPEGFLELTQQLAQATGKPPAYIAVHVVPDQLMTFSGTNDPCALCSLHSIGKIG GAQNRNYSKLLCGLLSDRLHISPDRVYINYYDMNAANVGWNGSTFAL (SEQ ID No. 4)。

[0096] 在某些情形下,大鼠的 MIF 肽由 SEQ ID No. 5 编码:

[0097] MPMFIVNTNVPRAVPEGFLELTQQLAQATGKPPAYIAVHVVPDQLMTFSGTSDPCALCSLHSIGKIG GAQNRNYSKLLCGLLSDRLHISPDRVYINYYDMNAANVGWNGSTFAL (SEQ ID No. 5)。

[0098] 在一些实施方案中,本文公开的肽包含与 MIF 假 ELR 基元 / 结构域的结合配偶体竞争性结合的序列。该假 ELR 基元 / 结构域包含两个不相邻但适当间隔开的残基 (Arg12 和 Asp45,请参见图 11)。假 ELR 基元 / 结构域包含从氨基酸 12 至氨基酸 45 的氨基酸序列 (这个编号包括第一位的甲硫氨酸残基)。这相当于氨基酸 11 到氨基酸 44 的假 ELR 基元 / 结构域,其中第一位的甲硫氨酸残基未计算在内 (在所述情形下,假 ELR 基元 / 结构域包含 Arg11 和 Asp44)。在一些实施方案中,本文公开的建构物、方法和 / 或医药组合物抑制假 ELR 基元 / 结构域与 CXCR2 和 / 或 CXCR4 的结合。在一些实施方案中,本文公开的建构物、方法和 / 或医药组合物通过抑制假 ELR 基元 / 结构域与 CXCR2 和 / 或 CXCR4 的结合来治疗炎症疾病、病症、病况和病征。

[0099] MIF 肽包含 10 个至 20 个残基的 N 端环基元 / 结构域 (N-loop)。在某些情形下, MIF 的 N 环状介导与 CXCR2 和 / 或 CXCR4 受体的结合。在某些情形下, MIF 的 N 环状基元 / 结构域包含 MIF 的连续残基 44 至 57 (即 P45 D45Q46 L47 M48 A49 F50 G51 G52 S53 S54 E55 P56 C57 ;请参见图 11),其中包括第一位的甲硫氨酸。这相当于氨基酸 43 至氨基酸 56, 其中第一位的甲硫氨酸残基未计算在内。在某些情形下, MIF 的 N 环状基元 / 结构域包含氨基酸 45 至 60,其中包括第一位的甲硫氨酸。在某些情形下, MIF 的 N 环状基元 / 结构域包含氨基酸 44-61,其中包括第一位的甲硫氨酸。在某些情形下, MIF 的 N 环状基元 / 结构域包含氨基酸 43-62。在某些情形下, MIF 的 N 环状基元 / 结构域包含氨基酸 42-63,其中包括第一位的甲硫氨酸。在某些情形下, MIF 的 N 环状基元 / 结构域包含氨基酸 41-64,其中包括第一位的甲硫氨酸。在某些情形下, MIF 的 N 环状基元 / 结构域包含氨基酸 40-65,其中包括第一位的甲硫氨酸。在某些情形下, MIF 的 N 环状基元 / 结构域包含氨基酸 46-59,其中包括第一位的甲硫氨酸。在某些情形下, MIF 的 N 环状基元 / 结构域包含氨基酸 47-59,其中包括第一位的甲硫氨酸。在某些情形下, MIF 的 N 环状基元 / 结构域包含氨基酸 48-59,其中包括第一位的甲硫氨酸。在某些情形下, MIF 的 N 环状基元 / 结构域包含氨基酸 50-59,其中包括第一位的甲硫氨酸。在某些情形下, MIF 的 N 环状基元 / 结构域包含氨基酸 47-58,其中包括第一位的甲硫氨酸。在某些情形下, MIF 的 N 环状基元 / 结构域包含氨基酸 47-57,其中包括第一位的甲硫氨酸。在某些情形下, MIF 的 N 环状基元 / 结构域包含氨基酸 47-56,其中包括第一位的甲硫氨酸。在某些情形下, MIF 的 N 环状基元 / 结构域包含氨基酸 48-58,其中包括第一位的甲硫氨酸。在一些实施方案中, N 环状基元 / 结构域包含氨基酸 48-57,其中包括第一位的甲硫氨酸。在一些实施方案中,本文公开的建构物、方法和 / 或医药组合物抑制 N 环状基元 / 结构域与 CXCR2 和 / 或 CXCR4 的结合。在一些实施方案中,本文公开的建构物、方法和 / 或医药组合物通过抑制 N 环状基元 / 结构域与 CXCR2 和 / 或 CXCR4 的

结合来治疗炎性疾病、病症、病况和病征。

[0100] MIF 多肽包含下列基元 / 结构域 :N 端 / 假 ELR 基元 / 结构域 (MIF₁₋₁₇)、 α 螺旋状 #1 基元 / 结构域 (即 MIF₁₈₋₃₁)、MIF N 环状基元 / 结构域 (即 MIF₃₂₋₆₀)、环状 - 桶状 - 环状基元 / 结构域 (即 MIF₆₄₋₉₃) 和 C 端基元 / 结构域 (即 MIF₉₀₋₁₁₄)。或者, MIF 多肽包含下列基元 / 结构域 :N 端尾 (即 MIF₁₋₇)、假 ELR 环 (即 MIF₇₋₁₇)、 α 螺旋状 #1 基元 / 结构域 (即 MIF₁₈₋₃₁)、PPQ 环 (即 MIF₃₂₋₃₈)、PDQ 环 (即 MIF₄₃₋₅₆)、IGK 环 (即 MIF₆₄₋₇₁)、NRS 螺旋 (即 MIF₇₂₋₈₉)、SPDR 环 (即 MIF₉₀₋₉₄) 和 C 端尾 (即 MIF₁₀₁₋₁₁₄)。在一些实施方案中, 本文公开的肽与下列结构域中一者的结合配偶体竞争性结合 :N 端 / 假 ELR 基元 / 结构域 (MIF₁₋₁₇)、 α 螺旋状 #1 基元 / 结构域 (即 MIF₁₈₋₃₁)、MIF N 环状基元 / 结构域 (即 MIF₃₂₋₆₀)、环状 - 桶状 - 环状基元 / 结构域 (即 MIF₆₄₋₉₃)、C 端基元 / 结构域 (即 MIF₉₀₋₁₁₄) 或是任何上述结构域的组合。在一些实施方案中, 本文公开的肽与下列结构域中一者的结合配偶体竞争性结合 :N 端尾 (即 MIF₁₋₇)、假 ELR 环 (即 MIF₇₋₁₇)、 α 螺旋状 #1 基元 / 结构域 (即 MIF₁₈₋₃₁)、PPQ 环 (即 MIF₃₂₋₃₈)、PDQ 环 (即 MIF₄₃₋₅₆)、IGK 环 (即 MIF₆₄₋₇₁)、NRS 螺旋 (即 MIF₇₂₋₈₉)、SPDR 环 (即 MIF₉₀₋₉₄)、C 端尾 (即 MIF₁₀₁₋₁₁₄) 或是任何上述结构域的组合。在一些实施方案中, 本文公开的肽与 MIF₄₇ (亮氨酸) 的结合配偶体竞争性结合。

[0101] 在一些实施方案中, 本文公开的建构物、方法和 / 或医药组合物抑制 (1) N 环状基元 / 结构域与 CXCR2 和 / 或 CXCR4 的结合 ; 和 (2) 假 ELR 基元 / 结构域与 CXCR2 和 / 或 CXCR4 的结合。在一些实施方案中, 本文公开的建构物、方法和 / 或医药组合物可通过抑制 (1) N 环状基元 / 结构域与 CXCR2 和 / 或 CXCR4 的结合 ; 和 (2) 假 ELR 基元 / 结构域与 CXCR2 和 / 或 CXCR4 的结合来治疗炎性疾病、病症、病况和病征。

[0102] II. 活性剂

[0103] 在一些实施方案中, 本文公开用于治疗炎性疾病、病症、病况和病征的肽、小分子、抗体和肽体 (总体地, “建构物”)。本文进一步公开治疗炎性疾病、病症、病况和病征的医药组合物和方法。

[0104] 此外, 在一些实施方案中, 本文公开可抑制 MIF 结合到 CXCR2、CXCR4、CD44、CD74 或其组合的能力的建构物、方法和医药组合物。本文进一步公开可通过抑制 MIF 结合到 CXCR2、CXCR4、CD44、CD74 或其组合的能力来治疗炎性疾病、病症、病况和病征的建构物、方法和医药组合物。在某些情形下, 占据、遮蔽或另外破坏 MIF 上的基元 / 结构域并不会影响由其它激动剂 / 配体 (例如 CXCR2 与 IL-8/CXCL8、GRO β /CXCL2、GRO α 、GRO γ 、ENA78、NAP2 的交互作用 ; 以及 CXCR4 与基质细胞衍生因子 -1a (SDF-1a) /CXCL12 和 GP120 的交互作用) 所介导的 CXCR2、CXCR4、CD44 和 / 或 CD74 信号传导。

[0105] 任何本文公开的肽中的任何氨基酸可以被非天然或是天然氨基酸所取代, 这些非天然或是天然氨基酸相当于及作用为原始氨基酸的有效取代物, 但不会实质地减少相对于母体肽序列的结合或生物活性。短语 “不会实质地减少相对于母体肽序列的结合或生物活性” 系指经过修饰的肽序列具有约 60%、约 65%、约 70%、约 75%、约 80%、约 85%、约 90% 或约 95% 母体肽序列的相同活性。非天然氨基酸包括 (但不限于) :D-氨基酸, 比如 D-苯丙氨酸 (D-F) 和 D-环己基丙氨酸 (D-CA) ; 正亮氨酸 (NLe)、L-环己基丙氨酸 (L-CA) 和 L-氨基酸、 α -氨基丁酸 (Abu)。在一些实施方案中, 本文公开的肽的氨基酸为非天然氨基酸所取代。在一些实施方案中, 本文公开的肽的氨基酸包含 N 和 / 或 C 端的化学性修饰, 以改进

ADME-PK。

[0106] MIF 基元 / 结构域的破坏

[0107] 在一些实施方案中,建构物抑制 MIF 与 CXCR2、CXCR4、CD74、CD44 或其组合相互作用的能力。在一些实施方案中,通过破坏 MIF 与 CXCR2、CXCR4、CD74、CD44 或其组合相互作用的能力,可治疗、诊断或监测炎症性疾病、病症、病况和病征。在一些实施方案中,通过占据、遮蔽或以其它方式破坏 MIF 上与 CXCR2、CXCR4、CD74 和 / 或 CD44 结合的基元 / 结构域,来抑制 MIF 与 CXCR2、CXCR4、CD74、CD44 或其组合的相互作用的能力。在一些实施方案中,通过占据、遮蔽或以其它方式破坏所有或部分选自下列的基元 / 结构域: N 端 / 假 ELR 基元 / 结构域 (MIF₁₋₁₇)、 α 螺旋状 #1 基元 / 结构域 (即 MIF₁₈₋₃₁)、MIF N 环状基元 / 结构域 (即 MIF₃₂₋₆₀)、环状 - 桶状 - 环状基元 / 结构域 (即 MIF₆₄₋₉₃) 和 C 端基元 / 结构域 (即 MIF₉₀₋₁₁₄), 来抑制 MIF 与 CXCR2、CXCR4、CD74、CD44 或其组合相互作用的能力。在一些实施方案中,通过占据、遮蔽或以其它方式破坏所有或部分选自下列的基元 / 结构域: N 端尾 (即 MIF₁₋₇)、假 ELR 环 (即 MIF₇₋₁₇)、 α 螺旋状 #1 基元 / 结构域 (即 MIF₁₈₋₃₁)、PPQ 环 (即 MIF₃₂₋₃₈)、PDQ 环 (即 MIF₄₃₋₅₆)、IGK 环 (即 MIF₆₄₋₇₁)、NRS 螺旋 (即 MIF₇₂₋₈₉)、SPDR 环 (即 MIF₉₀₋₉₄) 和 C 端尾 (即 MIF₁₀₁₋₁₁₄), 来抑制 MIF 与 CXCR2、CXCR4、CD74、CD44 或其组合相互作用的能力。在一些实施方案中,通过占据、遮蔽或以其它方式破坏 MIF₄₇ (亮氨酸), 来抑制 MIF 与 CXCR2、CXCR4、CD74、CD44 或其组合相互作用的能力。

[0108] 在一些实施方案中,通过小分子、肽、抗体和 / 或肽体占据、遮蔽或以其它方式破坏 MIF 上与 CXCR2、CXCR4、CD74 和 / 或 CD44 结合的一或多个基元 / 结构域,来抑制 MIF 与 CXCR2、CXCR4、CD74、CD44 或其组合相互作用的能力。在某些情形下,占据、遮蔽或以其它方式破坏 MIF 上一或多个基元 / 结构域不会影响由其它激动剂 / 配体 (例如 IL-8/CXCL8、GRO β /CXCL2 和 / 或基质细胞衍生因子-1 α (SDF-1 α)/CXCL12) 所介导的 CXCR2 和 CXCR4 信号传导。

[0109] 在某些情形下, MIF 的假 ELR 基元 / 结构域介导配体 (例如 CD44、CD74、CXCR2、CXCR4) 结合到 MIF。在一些实施方案中,小分子、肽、抗体和 / 或肽体与所有或部分 MIF 的假 ELR 基元 / 结构域的结合会抑制 MIF 结合到 CXCR2、CXCR4、CD74、CD44 或其组合的能力。在一些实施方案中,小分子、肽、抗体和 / 或肽体与所有或部分 N 端尾 (即 MIF₁₋₇) 和 / 或所有或部分假 ELR 环 (即 MIF₇₋₁₇) 的结合会抑制 MIF 结合到 CXCR2、CXCR4、CD74、CD44 或其组合的能力。

[0110] 在某些情形下, MIF 的 N 环状基元 / 结构域介导配体 (例如 CD44、CD74、CXCR2、CXCR4) 结合到 MIF。在一些实施方案中,小分子、肽、抗体和 / 或肽体与所有或部分 MIF 的 N 环状基元 / 结构域的结合抑制 MIF 结合到 CXCR2、CXCR4、CD74、CD44 或其组合的能力。在一些实施方案中,小分子、肽、抗体和 / 或肽体与所有或部分 PPQ 环 (即 MIF₃₂₋₃₈) 和 / 或所有或部分 PDQ 环 (即 MIF₄₃₋₅₆) 的结合抑制 MIF 结合到 CXCR2、CXCR4、CD74、CD44 或其组合的能力。在一些实施方案中,小分子、肽、抗体,和 / 或肽体与所有或部分 MIF 的 N 环状基元 / 结构域的结合会引发 MIF 中的构象变化,进而防止受体或受质的交互作用。在一些实施方案中,小分子、肽、抗体,和 / 或肽体与所有或部分 PPQ 环 (即 MIF₃₂₋₃₈) 和 / 或所有或部分 PDQ 环 (即 MIF₄₃₋₅₆) 的结合会引发 MIF 中的构象变化,进而防止受体或受质的交互作用。

[0111] 在某些情形下, MIF 的氨基酸 65-94 (例如 IGKIGGAQNRSYSKLLCGLLAERLRISPDR (SEQ ID No. 8); 编号包括第一位的甲硫氨酸) 介导 CXCR2 与 MIF 的结合。在一些实施方案中, 小分子、肽、抗体和 / 或肽体与所有或一部分 MIF 氨基酸 65-94 的结合抑制 MIF 结合到 CXCR2 的能力。在一些实施方案中, 肽与所有或一部分 MIF 氨基酸 65-94 的结合抑制 MIF 结合到 CXCR2 的能力。在一些实施方案中, 抗体与所有或一部分 MIF 氨基酸 65-94 的结合抑制 MIF 结合到 CXCR2 的能力。在一些实施方案中, 肽体与所有或一部分 MIF 氨基酸 65-94 的结合抑制 MIF 结合到 CXCR2 的能力。在一些实施方案中, 小分子与所有或一部分 MIF 氨基酸 65-94 的结合抑制 MIF 结合到 CXCR2 的能力。

[0112] 在某些情形下, MIF 氨基酸 80-95 (例如 LCGLLAERLRISPDRV (SEQ ID No. 9); 编号包括第一位的甲硫氨酸) 介导配体与 MIF 的结合。在一些实施方案中, 小分子、肽、抗体和 / 或肽体与所有或一部分 MIF 氨基酸 80-95 的结合抑制 MIF 结合到配体的能力。在一些实施方案中, 肽与所有或一部分 MIF 氨基酸 80-95 的结合抑制 MIF 结合到配体的能力。在一些实施方案中, 抗体与所有或一部分 MIF 氨基酸 80-95 的结合抑制 MIF 结合到配体的能力。在一些实施方案中, 肽体与所有或一部分 MIF 氨基酸 80-95 的结合抑制 MIF 结合到配体的能力。在一些实施方案中, 小分子与所有或一部分 MIF 氨基酸 80-95 的结合抑制 MIF 结合到配体的能力。

[0113] 在一些实施方案中, 通过投予可占据、遮蔽或以其它方式破坏所有或一部分 MIF 上与 CXCR2、CXCR4、CD74 和 / 或 CD44 结合的基元 / 结构域的肽, 来治疗、诊断或监测炎症性疾病、病症、病况和病征。在一些实施方案中, 该肽特异性结合到所有或一部分 MIF 的假 ELR 基元 / 结构域。在一些实施方案中, 该肽特异性结合到所有或一部分 MIF 的 N 环状基元 / 结构域。在一些实施方案中, 该肽特异性结合到所有或一部分的假 ELR 和 N 环状基元两者。

[0114] 在一些实施方案中, 药剂为特异性结合到以下的肽序列的所有或一部分的肽: VNTNVPPRASVPDGFLSELTQQLAQATGKPPQYIAVHVVPDQL (SEQ ID No. 10) 以及 MIF 单体或 MIF 三聚体中至少一者的相应特征 / 结构域; 特异性结合到以下的肽序列的所有或一部分的肽: PDQLMAFGGSSEPCALCSL (SEQ ID No. 11) 以及 MIF 单体或 MIF 三聚体中至少一者的相应特征 / 结构域; 特异性结合到以下的肽序列的所有或一部分的肽: VNTNVPPRASVPDGFLSELTQQLAQATGKPPQYIAVHVVPDQLMAFGGSSEPCALCSL (SEQ ID No. 12) 以及 MIF 单体或 MIF 三聚体中至少一者的相应特征 / 结构域; 特异性结合到以下的肽序列的所有或一部分的肽: PDQLMAFGGSSEPCALCSLHSI (SEQ ID No. 13) 以及 MIF 单体或 MIF 三聚体中至少一者的相应特征 / 结构域; 或是其组合。

[0115] 在一些实施方案中, 通过投予可占据、遮蔽或以其它方式破坏所有或一部分 MIF 上与 CXCR2、CXCR4、CD74 和 / 或 CD44 结合的基元 / 结构域的抗体, 来治疗、诊断或监测炎症性疾病、病症、病况和病征。在一些实施方案中, 该抗体特异性结合到所有或一部分 MIF 的假 ELR 基元 / 结构域。在一些实施方案中, 该抗体特异性结合到所有或一部分 MIF 的 N 环状基元 / 结构域。在一些实施方案中, 该抗体特异性结合到所有或一部分的假 ELR 和 N 环状基元两者。

[0116] 在一些实施方案中, 通过投予可占据、遮蔽或以其它方式破坏所有或一部分 MIF 上与 CXCR2、CXCR4、CD74 和 / 或 CD44 结合的基元 / 结构域的肽体, 来治疗、诊断或监测炎症性疾病、病症、病况和病征。在一些实施方案中, 该肽体特异性结合到所有或一部分的 MIF

的假 ELR 基元 / 结构域。在一些实施方案中,该肽体特异性结合到所有或一部分的 MIF 的 N 环状基元 / 结构域。在一些实施方案中,该肽体特异性结合到所有或一部分的假 ELR 和 N 环状基元两者。

[0117] 在一些实施方案中,通过投予可占据、遮蔽或以其它方式破坏所有或部分 MIF 上与 CXCR2、CXCR4、CD74 和 / 或 CD44 结合的基元 / 结构域的小分子,来治疗、诊断或监测炎性疾病、病症、病况和病征。在一些实施方案中,该小分子特异性结合到所有或部分 MIF 的假 ELR 基元 / 结构域。在一些实施方案中,该小分子特异性结合到所有或部分 MIF 的 N 环状基元 / 结构域。在一些实施方案中,该小分子特异性结合到所有或部分假 ELR 和 N 环状基元两者。

[0118] CXCR2 和 CXCR4 基元 / 结构域的破坏

[0119] 在一些实施方案中,建构物破坏所有或部分 CXCR2 上与 CXCR4、MIF、CD44 和 / 或 CD74 结合的基元 / 结构域。在一些实施方案中,通过投予可占据、遮蔽或以其它方式破坏所有或部分 CXCR2 上与 CXCR4、MIF、CD44 和 / 或 CD74 结合的基元 / 结构域的药剂,来治疗、诊断或监测炎性疾病、病症、病况和病征。

[0120] 在一些实施方案中,建构物破坏所有或部分 CXCR4 上与 CXCR2、MIF、CD44 和 / 或 CD74 结合的基元 / 结构域。在一些实施方案中,通过投予可占据、遮蔽或以其它方式破坏所有或部分 CXCR4 上与 CXCR2、MIF、CD44 和 / 或 CD74 结合的基元 / 结构域的药剂,来治疗、诊断或监测炎性疾病、病症、病况和病征。

[0121] 在一些实施方案中,抑制 CXCR4、MIF、CD74 和 / 或 CD44 与 CXCR2 结合的药剂是肽。在一些实施方案中,抑制 CXCR2、MIF、CD74 和 / 或 CD44 与 CXCR4 结合的药剂是肽。

[0122] 在一些实施方案中,抑制 CXCR4、MIF、CD74 和 / 或 CD44 与 CXCR2 结合的药剂是抗体。在一些实施方案中,抑制 CXCR2、MIF、CD74 和 / 或 CD44 与 CXCR4 结合的药剂是抗体。

[0123] 在一些实施方案中,抑制 CXCR4、MIF、CD74 和 / 或 CD44 与 CXCR2 结合的药剂是肽体。在一些实施方案中,抑制 CXCR2、MIF、CD74 和 / 或 CD44 与 CXCR4 结合的药剂是肽体。

[0124] 在一些实施方案中,抑制 MIF、CD74 和 / 或 CD44 与 CXCR2 和 / 或 CXCR4 结合的药剂是羟基肉桂酸酯衍生物、基于希夫碱 (Schiff) 的色氨酸类似物或对乙酰氨基酚 (acet 氨基 phen) 的亚氨基 - 苯醌代谢物。

[0125] 在一些实施方案中,抑制 MIF、CD74 和 / 或 CD44 与 CXCR2 和 / 或 CXCR4 结合的药剂是拮抗剂是磺酰脲 (glyburide)、丙磺舒 (probenicid)、DIDS (4,4-二异硫氰酸芪-2,2-二磺酸)、布美他尼 (bumetanide)、呋塞米 (furosemide)、磺溴酞 (sulfobromophthalein)、二苯胺-2-甲酸、氟灭酸 (flufenamic acid) 或其组合。

[0126] 在一些实施方案中,抑制 MIF、CD74 和 / 或 CD44 与 CXCR2 结合的药剂是 CXCL8₍₃₋₇₄₎ K11R/G31P; IL-8₍₄₋₇₂₎; IL-8₍₆₋₇₂₎; 重组 IL-8 (rIL-8); 重组 IL-8, NMeLeu (在 25 位带有 N-甲基化亮氨酸的 rhIL-8); (AAR) IL-8 (带有 N 端 Ala4-Ala5 而不是 Glu4-Leu5 的 IL-8); GRO- α ₍₁₋₇₃₎ (亦称为 CXCL1); GRO- α ₍₄₋₇₃₎; GRO- α ₍₅₋₇₃₎; GRO- α ₍₆₋₇₃₎; 重组 GRO (rGRO); (ELR) PF4 (在 N-末端带有 ELR seq. 的 PF4); 重组 PF4 (rPF4); Antileukinate; Sch527123 (-羟基-N, N-二甲基-3-{2-[[(R)-1-{5-甲基-呋喃-2-基}-丙基]氨基]-3,4-二氧-环丁-1-烯基氨基}-苯甲酰胺); N-(3-(氨磺酰基)-4-氯-2-羟基苯基)-N'-(2,3-二氯苯基)脲; SB-517785-M (GSK); SB 265610 (N-(2-溴苯基)-N'-(7-氰基-1H-苯并三唑-4-基)

脲);SB225002(N-(2-溴苯基)-N'-(2-羟基-4-硝基苯基)脲);SB455821(GSK), SB272844(GSK);DF2162(三氟甲烷磺酸 4-[(1R)-2-氨基-1-甲基-2-氧乙基]苯酯);热帕瑞欣(Reparixin);或其组合。

[0127] 在一些实施方案中,抑制 MIF、CD74 和 / 或 CD44 与 CXCR4 结合的药剂是 ALX40-4C(N- α -乙酰基-九-D-精氨酸酰胺乙酸盐);AMD-070(AMD11070, AnorMED);普乐沙福(Plerixafor(AMD3100));AMD3465(AnorMED);AMD8664(1-吡啶-2-基-N-[4-(1,4,7-三氮杂环十四烷-4-基甲基)苄基]甲胺);KRH-1636(吴羽化学工业株式会社(Kureha Chemical Industry Co.Limited));KRH-2731(吴羽化学工业株式会社);KRH-3955(吴羽化学工业株式会社);KRH-3140(吴羽化学工业株式会社);T134(C 端酰胺经羧酸取代的 L-瓜氨酸 16-TW70);T22([Tyr^{5,12}, Lys⁷]-polyphemusin II);TW70(脱-[Cys8,13, Tyr9, 12]-[D-Lys10, Pro11]-T22);T140(H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH);TC14012(R-R-Nal-C-Y-(L)Cit-K-(D)Cit-P-Y-R-(L)瓜氨酸-C-R-NH₂, 其中 Nal = L-3-(2-萘基苯胺), Cit = 瓜氨酸, 且该肽与半胱氨酸成环);TN14003;RCP168(N 末端添加有 D-氨基酸的 vMIP-II₍₁₁₋₇₁₎);POL3026(Arg(*)-Arg-Nal(2)-Cys(1x)-Tyr-Gln-Lys-(d-Pro)-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys(1x)-Arg-Gly-(d-Pro)(*));POL2438;化合物 3(N-(1-甲基-1-苄乙基)-N-[(3S)-1-{2-[5-(4H-1,2,4-三唑-5-基)-4-基]-1H-吡啶-3-基}乙基}吡咯烷-3-基)甲基]胺);异硫脲 1a-1u(有关异硫脲 1a-1u 的信息,参见 Gebhard Thoma et al., Orally Bioavailable Isothioureas Block Function of the Chemokine Receptor CXCR4 In Vitro and In Vivo, J. Med. Chem., Article ASAP(2008), 其公开内容以引用的方式并入本文中);或其组合。

[0128] 在一些实施方案中,抑制 MIF、CD74 和 / 或 CD44 与 CXCR2 和 / 或 CXCR4 结合的是 COR100140(Genzyme Corp/Cortical Pty Ltd.);ISO-1((S, R)-3-(4-羟基苯基)-4,5-二氢-5-异恶唑乙酸甲酯);4-IPP(4-碘-6-苯基嘧啶));或其组合。

[0129] CD74 基元 / 结构域的破坏

[0130] 在一些实施方案中,建构物破坏所有或一部分在 CD74 上与 MIF、CD44、CXCR2 和 / 或 CXCR4 结合的基元 / 结构域。在一些实施方案中,通过投予可占据、遮蔽或以其它方式破坏所有或一部分在 CD74 上与 MIF、CD44、CXCR2 和 / 或 CXCR4 结合的基元 / 结构域的药剂,来治疗、诊断或监测炎性疾病、病症、病况和病征。

[0131] 在一些实施方案中,抑制 MIF、CD44、CXCR2、CXCR4 或其组合与 CD74 结合的药剂是肽。

[0132] 在一些实施方案中,抑制 MIF、CD44、CXCR2、CXCR4 或其组合与 CD74 结合的药剂是抗体。在一些实施方案中,抑制 MIF、CD44、CXCR2、CXCR4 或其组合与 CD74 结合的药剂是 M-B741, 555538(BD Pharmingen)。

[0133] 在一些实施方案中,抑制 MIF、CD44、CXCR2、CXCR4 或其组合与 CD74 结合的药剂是肽体。

[0134] 在一些实施方案中,抑制 MIF、CD44、CXCR2、CXCR4 或其组合与 CD74 结合的药剂是小分子。

[0135] 在某些情形下,占据、遮蔽或以其它方式破坏所有或一部分 MIF 上的基元 / 结构域不会影响由其它激动剂 / 配体(例如 IL-8/CXCL8, GRO β /CXCL2 和 / 或基质细胞衍生因

子-1a(SDF-1a)/CXCL12) 所介导的 CD74 信号传导。

[0136] CD44 基元 / 结构域的破坏

[0137] 在一些实施方案中, 建构物破坏所有或一部分 CD44 上与 MIF、CD74、CXCR2 和 / 或 CXCR4 结合的基元 / 结构域。在一些实施方案中, 通过授予占据、遮蔽或以其它方式破坏所有或一部分 CD44 上与 MIF、CD74、CXCR2 和 / 或 CXCR4 结合的基元 / 结构域的药剂, 来治疗、诊断或监测炎症性疾病、病症、病况和病征。

[0138] 在一些实施方案中, 抑制 MIF、CD74、CXCR2、CXCR4 或其组合与 CD44 结合的药剂是肽。

[0139] 在一些实施方案中, 抑制 MIF、CD74、CXCR2、CXCR4 或其组合与 CD44 结合的药剂是抗体。

[0140] 在一些实施方案中, 抑制 MIF、CD74、CXCR2、CXCR4 或其组合与 CD44 结合的药剂是肽体。

[0141] 在一些实施方案中, 抑制 MIF、CD74、CXCR2、CXCR4 或其组合与 CD44 结合的药剂是小分子。

[0142] MIF 模拟物

[0143] 在一些实施方案中, 建构物破坏 MIF 结合到 CXCR2、CXCR4、CD74、CD44 或其组合的能力。在一些实施方案中, 建构物是与 MIF 基元 / 结构域的结合配偶体 (例如假 ELR 或 N 环状基元 / 结构域) 竞争性结合的肽。在一些实施方案中, 通过破坏 MIF 结合到 CXCR2、CXCR4、CD74、CD 44 或其组合的能力, 来治疗、诊断或监测炎症性疾病、病症、病况和病征。在一些实施方案中, 通过授予有需要个体与 MIF 基元 / 结构域的结合配偶体 (例如假 ELR 或 N 环状基元 / 结构域) 竞争性结合的肽, 来治疗、诊断或监测炎症性疾病、病症、病况和病征。在一些实施方案中, 该肽结合到 CXCR2、CXCR4、CD74、CD44 或其组合, 因此可防止 CXCR2、CXCR4、CD44 或 CD74 结合到 MIF。

[0144] 在一些实施方案中, 该肽采用与 MIF 的 N 环状基元 / 结构域相似的结构性或功能性特征。在一些实施方案中, 该肽包含式 (I) 的序列:

[0145] $X^1-X^2-Q/A-X^3-X^4-X^5-X^6-G/S-X^7-X^8-X^9-X^{10}-P-X^{11}$

[0146] 其中:

[0147] X^1 是选自由苏氨酸、甘氨酸、脯氨酸和丙氨酸所组成的群组中;

[0148] X^2 是选自由甘氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸和丝氨酸所组成的群组中;

[0149] X^3 是选自由甲硫氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、丙氨酸、脯氨酸、赖氨酸、谷氨酰胺、精氨酸和赖氨酸所组成的群组中;

[0150] X^4 是选自由甲硫氨酸、异亮氨酸和亮氨酸所组成的群组中;

[0151] X^5 是选自由丙氨酸、苏氨酸、甲硫氨酸、丝氨酸和缬氨酸所组成的群组中;

[0152] X^6 是选自由苯丙氨酸、组氨酸、精氨酸和赖氨酸所组成的群组中;

[0153] X^7 是选自由天冬氨酸、谷氨酸、苏氨酸、甘氨酸和丙氨酸所组成的群组中;

[0154] X^8 是选自由丝氨酸、苏氨酸、赖氨酸和精氨酸所组成的群组中;

[0155] X^9 是选自由丝氨酸、天冬酰胺、甘氨酸、苏氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺和组氨酸所组成的群组中;

[0156] X^{10} 是选自由天冬氨酸、谷氨酸、丙氨酸和天冬酰胺所组成的群组中; 及

[0157] X^{11} 是选自半胱氨酸、丙氨酸、丝氨酸、苏氨酸和缬氨酸所组成的群组中。

[0158] 在一些实施方案中, X^1 是脯氨酸。在一些实施方案中, X^2 是天冬氨酸。在一些实施方案中, X^3 是亮氨酸。在一些实施方案中, X^4 是甲硫氨酸。在一些实施方案中, X^5 是丙氨酸。在一些实施方案中, X^6 是苯丙氨酸。在一些实施方案中, X^7 是甘氨酸。在一些实施方案中, X^8 是丝氨酸。在一些实施方案中, X^9 是丝氨酸。在一些实施方案中, X^{10} 是谷氨酸。在一些实施方案中, X^{11} 是丝氨酸半胱氨酸。

[0159] 在一些实施方案中, 该肽包含 3 或 3 个以上人类 MIF₄₄₋₅₇ (编号包括第一位的甲硫氨酸) 连续氨基酸。在一些实施方案中, 该肽包含 3 或 3 个以上鼠科 MIF₄₄₋₅₇ 的氨基酸。在一些实施方案中, 该肽包含 3 或 3 个以上猪 MIF₄₄₋₅₇ 的氨基酸。在一些实施方案中, 该肽包含 3 或 3 个以上牛 MIF₄₄₋₅₇ 的氨基酸。在一些实施方案中, 该肽包含 3 或 3 个以上大鼠 MIF₄₄₋₅₇ 的氨基酸。

[0160] 在一些实施方案中, 该肽是选自表 1 中。任何本文公开的肽中的任何氨基酸可以被非天然或是天然氨基酸所取代, 这些非天然或天然氨基酸相当于及作用为原始氨基酸的有效取代物, 但不会实质地减少相对于母体肽序列的结合或生物活性。非天然氨基酸包括 (但不限于): D-氨基酸 (比如 D-苯丙氨酸 (D-F) 和 D-环己基丙氨酸 (D-CA)); 正亮氨酸 (NLe)、L-环己基丙氨酸 (L-CA) 和 L-氨基酸、 α -氨基丁酸 (Abu)。在一些实施方案中, 本文公开的肽的氨基酸为非天然氨基酸所取代。在一些实施方案中, 本文公开的肽的氨基酸包含 N 和 / 或 C 端化学性修饰, 以改进 ADME-PK。

[0161]

LMAFGGSSEPCALC (SEQ ID No. 14)	SEPCAL (SEQ ID No. 62)	环 (GSSEPCALC) (SEQ ID No. 110)
LMAFGGSSEPCAL (SEQ ID No. 15)	EPCALC (SEQ ID No. 63)	环 (GSSEPCAL) (SEQ ID No. 111)
LMAFGGSSEPCA (SEQ ID No. 16)	QLMAFGGSSEPCALC (SEQ ID No. 64)	环 (GSSEPCA) (SEQ ID No. 112)
LMAFGGSSEPC (SEQ ID No. 17)	QLMAFGGSSEPCAL (SEQ ID No. 65)	环 (GSSEPC) (SEQ ID No. 113)
LMAFGGSSEP (SEQ ID No. 18)	QLMAFGGSSEPCA (SEQ ID No. 66)	环 (SSEPCALC) (SEQ ID No. 114)
LMAFGGSSE (SEQ ID No. 19)	QLMAFGGSSEPC (SEQ ID No. 67)	环 (SSEPCAL) (SEQ ID No. 115)
LMAFGGSS (SEQ ID No. 20)	QLMAFGGSSEP (SEQ ID No. 68)	环 (SSEPCA) (SEQ ID No. 116)
LMAFGGS (SEQ ID No. 21)	QLMAFGGSSE (SEQ ID No. 69)	环 (SEPCALC) (SEQ ID No. 117)
LMAFGG (SEQ ID No. 22)	QLMAFGGSS (SEQ ID No. 70)	环 (SEPCAL) (SEQ ID No. 118)
MAFGGSSEPCALC (SEQ ID No. 23)	QLMAFGGS (SEQ ID No. 71)	环 (EPCALC) (SEQ ID No. 119)

[0162]

ID No. 23)	71)	No. 119)
MAFGGSSEPCAL (SEQ ID No. 24)	QLMAFGG (SEQ ID No. 72)	环 (QLMAFGGSSEPCALC) (SEQ ID No. 120)
MAFGGSSEPCA (SEQ ID No. 25)	QLMAFG (SEQ ID No. 73)	环 (QLMAFGGSSEPCAL) (SEQ ID No. 121)
MAFGGSSEPC (SEQ ID No. 26)	CSSEPCALC (SEQ ID No. 74)	环 (QLMAFGGSSEPCA) (SEQ ID No. 122)
MAFGGSSEP (SEQ ID No. 27)	CFGGSSEPCALC (SEQ ID No. 75)	环 (QLMAFGGSSEPC) (SEQ ID No. 123)
MAFGGSSE (SEQ ID No. 28)	CLMAFGGSSEPCALC (SEQ ID No. 76)	环 (QLMAFGGSSEP) (SEQ ID No. 124)
MAFGGS (SEQ ID No. 29)	CAFGGSSC (SEQ ID No. 77)	环 (QLMAFGGSSE) (SEQ ID No. 125)
MAFGGS (SEQ ID No. 30)	CLMAFGGSSEPC (SEQ ID No. 78)	环 (QLMAFGGS) (SEQ ID No. 126)
AFGGGSSEPCALC (SEQ ID No. 31)	CAFGGGSSEPCAC (SEQ ID No. 79)	环 (QLMAFGGS) (SEQ ID No. 127)
AFGGGSSEPCAL (SEQ ID No. 32)	CMAFGGSSEPC (SEQ ID No. 80)	环 (QLMAFGG) (SEQ ID No. 128)
AFGGGSSEPCA (SEQ ID	CGGSSEPCAC (SEQ ID	环 (QLMAFG) (SEQ ID

[0163]

No. 33)	No. 81)	No. 129)
AFGGSSEPC (SEQ ID No. 34)	NVPRASVPD (SEQ ID No. 82)	环 (AFGGSSEPCALC) (SEQ ID No. 130)
AFGGSSEP (SEQ ID No. 35)	VPDGFLSEL (SEQ ID No. 83)	环 (AFGGSSEPCAL) (SEQ ID No. 131)
AFGGSSE (SEQ ID No. 36)	CFGGSSEPC (SEQ ID No. 84)	环 (AFGGSSEPCA) (SEQ ID No. 132)
AFGGSS (SEQ ID No. 37)	IAVHVVPDQLMAFGGSSEPC (SEQ ID No. 85)	环 (AFGGSSEPC) (SEQ ID No. 133)
FGGSSEPCALC (SEQ ID No. 38)	CLHSIGKIGGAQNRSYSKLL (SEQ ID No. 86)	环 (AFGGSSEP) (SEQ ID No. 134)
FGGSSEPCAL (SEQ ID No. 39)	PCALLCSLHSIGKIG (SEQ ID No. 87)	环 (AFGGSSE) (SEQ ID No. 135)
FGGSSEPCA (SEQ ID No. 40)	CSLHSIGKIGGAQNR (SEQ ID No. 88)	环 (AFGGSS) (SEQ ID No. 136)
FGGSSEPC (SEQ ID No. 41)	IGKIGGAQNRSYSKL (SEQ ID No. 89)	环 (FGGSSEPCALC) (SEQ ID No. 137)
FGGSSEP (SEQ ID No. 42)	GAQNRSYSKLLCGLLA (SEQ ID No. 90)	环 (FGGSSEPCAL) (SEQ ID No. 138)
FGGSSE (SEQ ID No. 43)	CGLLAERLRISPDRV (SEQ ID No. 91)	环 (FGGSSEPCA) (SEQ ID No. 139)

[0164]

GGSEPCALC (SEQ ID No. 44)	ERLRISPDRVYINYY (SEQ ID No. 92)	环 (FGGSSEPC) (SEQ ID No. 140)
GGSEPCAL (SEQ ID No. 45)	环 (LMAFGGSSEPCALC) (SEQ ID No. 93)	环 (FGGSSEP) (SEQ ID No. 141)
GGSEPCA (SEQ ID No. 46)	环 (LMAFGGSSEPCAL) (SEQ ID No. 94)	环 (FGGSSE) (SEQ ID No. 142)
GGSEPC (SEQ ID No. 47)	环 (LMAFGGSSEPCA) (SEQ ID No. 95)	环 (GGSEPCALC) (SEQ ID No. 143)
GGSEP (SEQ ID No. 48)	环 (LMAFGGSSEPC) (SEQ ID No. 96)	环 (GGSEPCAL) (SEQ ID No. 144)
GSSEPCALC (SEQ ID No. 49)	环 (LMAFGGSSEP) (SEQ ID No. 97)	环 (GGSEPCA) (SEQ ID No. 145)
GSSEPCAL (SEQ ID No. 50)	环 (LMAFGGSSE) (SEQ ID No. 98)	环 (GGSEPC) (SEQ ID No. 146)
GSSEPCA (SEQ ID No. 51)	环 (LMAFGGS) (SEQ ID No. 99)	环 (GGSEP) (SEQ ID No. 147)
GSSEPC (SEQ ID No. 52)	环 (LMAFGG) (SEQ ID No. 100)	环 (CSSEPCALC) (SEQ ID No. 148)
SSEPCALC (SEQ ID No. 53)	环 (LMAFGG) (SEQ ID No. 101)	环 (CFGGSSEPCALC) (SEQ ID No. 149)
GSSEPCALC (SEQ ID No. 54)	环 (MAFGGSSEPCALC) (SEQ ID No. 102)	环 (CFGGSSEPC) (SEQ ID No. 150)

[0165]

No. 54)	(SEQ ID No. 102)	(SEQ ID No. 150)
GSSEPCAL (SEQ ID No. 55)	环 (MAFGGSSEPCAL) (SEQ ID No. 103)	环 (CFGGSSEPC) (SEQ ID No. 151)
GSSEPCA (SEQ ID No. 56)	环 (MAFGGSSEPCA) (SEQ ID No. 104)	环 (CGSSEPCALC) (SEQ ID No. 152)
GSSEPC (SEQ ID No. 57)	环 (MAFGGSSEPC) (SEQ ID No. 105)	环 (CAFGGSSEPCAC) (SEQ ID No. 153)
SSEPCALC (SEQ ID No. 58)	环 (MAFGGSSEP) (SEQ ID No. 106)	环 (CLMAFGGSSEPCALC) (SEQ ID No. 154)
SSEPCAL (SEQ ID No. 59)	环 (MAFGGSSE) (SEQ ID No. 107)	环 (CAFGGSSC) (SEQ ID No. 155)
SSEPCA (SEQ ID No. 60)	环 (MAFGGS) (SEQ ID No. 108)	VVPDQLMAFG (SEQ ID No. 461)
SEPCALC (SEQ ID No. 61)	环 (MAFGGS) (SEQ ID No. 109)	DQLMAFGGSSEPC (SEQ ID NO. 462)

[0166] 表 1

[0167] 在一些实施方案中, 该肽是环状: CLMAFGGSSEPC (SEQ ID No. 422); CLMAFGGSSEPCALC (SEQ ID No. 423); CGLMAFGGSSEPGC (SEQ ID NO. 424); CGGLMAFGGSSEPGGC (SEQ ID NO. 425); CGGSLMAFGGSSEPSGGC (SEQ ID NO. 426); CGGSGLMAFGGSSEPGSGGC (SEQ ID NO. 427); CGGSGGLMAFGGSSEPGSGGC (SEQ ID NO. 428); CLMAFGGSSEP[Abu]ALC (SEQ ID NO. 429); 其中 Abu 是电子等排 L-氨基酸、 α -氨基丁酸; CFGGSSEPCALC (SEQ ID NO. 441); CSSEPCALC (SEQ ID NO. 443); CFGGSSEPC (SEQ ID NO. 444); CFGGSSEPC (SEQ ID NO. 445); CGSSEPCALCC (SEQ ID NO. 446); CAFGGSEPCAC (SEQ ID NO. 449); CAFGGSSC (SEQ ID NO. 450); CLMAFGGSSEC (SEQ ID NO. 463); 或环

CLMAFGGSSEPSALC (SEQ ID NO. 469)。

[0168] 在一些实施方案中,该肽是线状:CLMAFGGSSEPCALC (SEQ ID No. 442);线状 CAFGGSSC (SEQ ID No. 447);CAFGGSSEPCAC (SEQ ID NO. 448);CLMAFGGSSEC (SEQ ID NO. 464)。

[0169] 在一些实施方案中,该肽是:LMA[NLe]AFGGSEPC[NLe] (SEQ ID NO. 430),其中 NLe 是正亮氨酸;LMA[L-CA]AFGGSEPC[L-CA] (SEQ ID NO. 431),其中 L-CA 是 L-环己基丙氨酸;LMA[D-CA]AFGGSEPC[D-CA] (SEQ ID NO. 432),其中 D-CA 是 D-环己基丙氨酸;LMA[D-F]AFGGSEPC[D-F] (SEQ ID NO. 433),其中 D-F 是 D-苯丙氨酸;(D)-MAFGGSSEPC (SEQ ID NO. 434);(D)-CPSSGGFAML (SEQ ID NO. 435);(L)-CPSSGGFAML (SEQ ID NO. 436);CLMAFGGSSEPCACG (SEQ ID NO. 452);CLMAFGGSSEPCCGG (SEQ ID NO. 453);CLMAFGGSSEPCGGG (SEQ ID NO. 454);CLMAFGGSSECGGGG (SEQ ID NO. 455);CLMAFGGSSCGGGGG (SEQ ID NO. 456);CLMAFGGSCGGGGG (SEQ ID NO. 457);CLMAFGGCGGGGGG (SEQ ID NO. 458);CLMAFGCGGGGGG (SEQ ID NO. 459);或 CLMAFGGSSEPCALG (SEQ ID NO. 460)。

[0170] 在一些实施方案中,本文公开的肽与 MIF₄₀₋₄₉ 的结合配偶体竞争性结合(即该肽具有序列 VHVVPDQLMA (SEQ ID NO. 465))。在一些实施方案中,本文公开的肽与 MIF₄₂₋₅₁ 的结合配偶体竞争性结合(即该肽具有序列 VVPDQLMAFG (SEQ ID NO. 466))。在一些实施方案中,本文公开的肽与所有或一部分的 MIF₄₅₋₅₇ 竞争性结合(即该肽具有序列 DQLMAFGGSSEPC (SEQ ID NO. 467))。在一些实施方案中,本文公开的肽与 MIF₄₆₋₅₅ 的结合配偶体竞争性结合(即该肽具有序列 QLMAFGGSSE (SEQ ID NO. 468))。在一些实施方案中,该肽具有序列:VHVVPDQLMA (SEQ ID NO. 421)、VVPDQLMAFG (SEQ ID NO. 461)、DQLMAFGGSSEPC (SEQ ID NO. 462) 或 QLMAFGGSSE (SEQ ID NO. 469)。

[0171] 在一些实施方案中,该肽包含式 (II) 的序列:

[0172] $X^1-X^2-T/S-N-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-P/S-X^9-X^{10}$

[0173] 其中:

[0174] X^1 是选自缬氨酸、异亮氨酸、苏氨酸、苯丙氨酸和亮氨酸所组成的群组中;

[0175] X^2 是选自天冬酰胺、精氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、丝氨酸和丙氨酸的群组中;

[0176] X^3 是选自缬氨酸、异亮氨酸、精氨酸、赖氨酸和亮氨酸的群组中;

[0177] X^4 是选自脯氨酸、丙氨酸、半胱氨酸和亮氨酸的群组中;

[0178] X^5 是选自精氨酸、赖氨酸、谷氨酰胺、丝氨酸、丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸和天冬酰胺的群组中;

[0179] X^6 是选自丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、天冬酰胺、丝氨酸和谷氨酰胺的群组中;

[0180] X^7 是选自丝氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、精氨酸、甘氨酸、赖氨酸和精氨酸的群组中;

[0181] X^8 是选自缬氨酸、异亮氨酸和苯丙氨酸的群组中;

[0182] X^9 是选自天冬氨酸、谷氨酸、缬氨酸、丝氨酸和苏氨酸的群组中;及

[0183] X^{10} 是选自甘氨酸、丙氨酸、苏氨酸、天冬氨酸和谷氨酸。

[0184] 在一些实施方案中, X^1 是缬氨酸。在一些实施方案中, X^2 是天冬酰胺。在一些实施方案中, X^3 是缬氨酸。在一些实施方案中, X^4 是脯氨酸。在一些实施方案中, X^5 是精氨酸。

在一些实施方案中, X^6 是丙氨酸。在一些实施方案中, X^7 是丝氨酸。在一些实施方案中, X^8 是缬氨酸。在一些实施方案中, X^9 是天冬氨酸。在一些实施方案中, X^{10} 是甘氨酸。

[0185] 在一些实施方案中, 该肽包含 3 或 3 个以上人类 MIF₁₋₄₅ (编号包括第一位的甲硫氨酸) 连续氨基酸。在一些实施方案中, 该肽包含 3 或 3 个以上鼠科 MIF₁₋₄₅ 连续氨基酸。在一些实施方案中, 该肽包含 3 或 3 个以上猪 MIF₁₋₄₅ 的连续氨基酸。在一些实施方案中, 该肽包含 3 或 3 个以上牛 MIF₁₋₄₅ 的连续氨基酸。在一些实施方案中, 该肽包含 3 或 3 个以上大鼠 MIF₁₋₄₅ 的连续氨基酸。

[0186] 在一些实施方案中, 该肽是选自表 2 中。任何本文公开的肽中的任何氨基酸可以被非天然或是天然氨基酸所取代, 这些非天然或天然氨基酸相当于及作用为原始氨基酸的有效取代物, 但不会实质地减少相对于母体肽序列的结合或生物活性。非天然氨基酸包括, (但不限于): D-氨基酸 (比如 D-苯丙氨酸 (D-F) 和 D-环己基丙氨酸 (D-CA)); 正亮氨酸 (NLe)、L-环己基丙氨酸 (L-CA) 和 L-氨基酸、 α -氨基丁酸 (Abu)。在一些实施方案中, 本文公开的肽的氨基酸为非天然氨基酸所取代。在一些实施方案中, 本文公开的肽的氨基酸包含 N 和 / 或 C 端化学性修饰, 以改进 ADME-PK。

[0187]

CTNVPRASVPDGC (SEQ ID No. 156)	NVPRASVPD (SEQ ID No. 173)
CVPRASC (SEQ ID No. 157)	NVPRASVP (SEQ ID No. 174)
VNTNVPRASVPDGFSEL (SEQ ID No. 158)	VPRASVP (SEQ ID No. 175)
NTNVPRASVPDGFSEL (SEQ ID No. 159)	PRASVP (SEQ ID No. 176)
TNVPRASVPDGFSEL (SEQ ID No. 160)	VPRASVPDGF (SEQ ID No. 177)
NVPRASVPDGFSEL (SEQ ID No. 161)	VPRASVPDGF (SEQ ID No. 178)
VPRASVPDGFSEL (SEQ ID No. 162)	VPRASVPDG (SEQ ID No. 179)

[0188]

PRASVPDGFLSEL (SEQ ID No. 163)	VPRASVPD (SEQ ID No. 180)
RASVPDGFLSEL (SEQ ID No. 164)	VPRASVP (SEQ ID No. 181)
ASVPDGFLSEL (SEQ ID No. 165)	VPRAS (SEQ ID No. 182)
SVPDGFLSEL (SEQ ID No. 166)	MPMFIVNTNVPRASVPDGFLSEC (SEQ ID No. 183)
VPDGFLSEL (SEQ ID No. 167)	MPMFIVNTNVPRASV (SEQ ID No. 184)
NVPRASVPDGFLSE (SEQ ID No. 168)	FIVNTNVPRASVPDG (SEQ ID No. 185)
NVPRASVPDGFLS (SEQ ID No. 169)	NTNVPRASVPDGFLS (SEQ ID No. 186)
NVPRASVPDGFL (SEQ ID No. 170)	VPRASVPDGFLSELT (SEQ ID No. 187)
NVPRASVPDGF (SEQ ID No. 171)	PRASVPDG (SEQ ID NO. 436)
NVPRASVPDG (SEQ ID No. 172)	VNTNVPRASVPDG (SEQ ID NO. 437)

[0189] 表 2

[0190] 在一些实施方案中, 肽为环状: CPRASVPDGC (SEQ ID NO. 438)、

CGGSGGPRASVDPGGGSGGC (SEQ ID NO. 439) ;或 CNVPRASVDPGC (SEQ ID NO. 440)。

[0191] 在一些实施方案中,该肽采用与氨基酸残基 65-94 (编号包括第一位的甲硫氨酸) 相似的结构性或功能性特征。在一些实施方案中,该肽包含式 (III) 的肽:

[0192] $I/L-G-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-N-X^7-X^8-X^9-X^{10}-X^{11}-X^{12}-L/I-X^{13}-X^{14}-X^{15}-X^{16}-X^{17}-X^{18}-X^{19}-L/V-X^{20}-I-X^{21}-X^{22}-X^{23}-X^{24}$

[0193] 其中:

[0194] X^1 是选自由赖氨酸、精氨酸、半胱氨酸、丝氨酸和丙氨酸所组成的群组中;

[0195] X^2 是选自由异亮氨酸、缬氨酸和苯丙氨酸所组成的群组中;

[0196] X^3 是选自由甘氨酸、天冬酰胺和丝氨酸所组成的群组中;

[0197] X^4 是选自由甘氨酸、脯氨酸、丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸所组成的群组中;

[0198] X^5 是选自由丙氨酸、脯氨酸、赖氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸和谷氨酸所组成的群组中;

[0199] X^6 是选自由谷氨酰胺、缬氨酸、赖氨酸、精氨酸、亮氨酸、天冬氨酸和谷氨酸所组成的群组中;

[0200] X^7 是选自由赖氨酸、精氨酸、天冬酰胺、异亮氨酸和缬氨酸所组成的群组中;

[0201] X^8 是选自由丝氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸和精氨酸所组成的群组中;

[0202] X^9 是选自由酪氨酸、组氨酸和天冬酰胺所组成的群组中;

[0203] X^{10} 是选自由丝氨酸、苏氨酸和丙氨酸所组成的群组中;

[0204] X^{11} 是选自由赖氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、丙氨酸、丝氨酸和甘氨酸所组成的群组中;

[0205] X^{12} 是选自由亮氨酸、谷氨酰胺、赖氨酸、精氨酸、亮氨酸、丝氨酸和丙氨酸所组成的群组中;

[0206] X^{13} 是选自由半胱氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸、丝氨酸、丙氨酸和苏氨酸所组成的群组中;

[0207] X^{14} 是选自由甘氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸和精氨酸所组成的群组中;

[0208] X^{15} 是选自由亮氨酸、谷氨酰胺、异亮氨酸、组氨酸和苯丙氨酸所组成的群组中;

[0209] X^{16} 是选自由亮氨酸、甲硫氨酸、异亮氨酸和半胱氨酸所组成的群组中;

[0210] X^{17} 是选自由丙氨酸、苏氨酸、丝氨酸、精氨酸、赖氨酸、丙氨酸、谷氨酰胺和甘氨酸所组成的群组中;

[0211] X^{18} 是选自由谷氨酸、天冬氨酸、赖氨酸和精氨酸所组成的群组中;

[0212] X^{19} 是选自由精氨酸、组氨酸、谷氨酰胺、天冬氨酸、谷氨酸、甘氨酸、苏氨酸和赖氨酸所组成的群组中;

[0213] X^{20} 是选自由精氨酸、组氨酸、甘氨酸、天冬酰胺、赖氨酸、精氨酸、天冬氨酸和谷氨酸所组成的群组中;

[0214] X^{21} 是选自由丝氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、精氨酸和脯氨酸所组成的群组中;

[0215] X^{22} 是选自由脯氨酸、丙氨酸、赖氨酸、精氨酸和甘氨酸所组成的群组中;

[0216] X^{23} 是选自由天冬氨酸、谷氨酸、天冬酰胺和丙氨酸所组成的群组中;及

[0217] X^{24} 是选自组氨酸、酪氨酸、赖氨酸和精氨酸所组成的群组中。

[0218] 在一些实施方案中, X^1 是赖氨酸。在一些实施方案中, X^2 是异亮氨酸。在一些实施方案中, X^3 是甘氨酸。在一些实施方案中, X^4 是甘氨酸。在一些实施方案中, X^5 是丙氨酸。在一些实施方案中, X^6 是谷氨酰胺。在一些实施方案中, X^7 是精氨酸。在一些实施方案中, X^8 是丝氨酸。在一些实施方案中, X^9 是酪氨酸。在一些实施方案中, X^{10} 是丝氨酸。在一些实施方案中, X^{11} 是赖氨酸。在一些实施方案中, X^{12} 是亮氨酸。在一些实施方案中, X^{13} 是半胱氨酸。在一些实施方案中, X^{14} 是甘氨酸。在一些实施方案中, X^{15} 是亮氨酸。在一些实施方案中, X^{16} 是亮氨酸。在一些实施方案中, X^{17} 是丙氨酸。在一些实施方案中, X^{18} 是谷氨酸。在一些实施方案中, X^{19} 是精氨酸。在一些实施方案中, X^{20} 是精氨酸。在一些实施方案中, X^{21} 是丝氨酸。在一些实施方案中, X^{22} 是脯氨酸。在一些实施方案中, X^{23} 是天冬氨酸。在一些实施方案中, X^{24} 是精氨酸。

[0219] 在一些实施方案中, 该肽包含 3 或 3 个以上人类 MIF₆₅₋₉₄ 的连续氨基酸。在一些实施方案中, 该肽包含 3 或 3 个以上鼠科 MIF₆₅₋₉₄ 的连续氨基酸。在一些实施方案中, 该肽包含 3 或 3 个以上猪 MIF₆₅₋₉₄ 的连续氨基酸。在一些实施方案中, 该肽包含 3 或 3 个以上牛 MIF₆₅₋₉₄ 的连续氨基酸。在一些实施方案中, 该肽包含 3 或 3 个以上大鼠 MIF₆₅₋₉₄ 的连续氨基酸。

[0220] 在一些实施方案中, 该肽是选自表 3 中。任何本文公开的肽中的任何氨基酸可以被非天然或是天然氨基酸所取代, 这些非天然或天然氨基酸相当于及作用为原始氨基酸的有效取代物, 但不会实质地减少相对于母体肽序列的结合或生物活性。非天然氨基酸包括 (但不限于): D-氨基酸 (比如 D-苯丙氨酸 (D-F) 和 D-环己基丙氨酸 (D-CA)); 正亮氨酸 (NLe)、L-环己基丙氨酸 (L-CA) 和 L-氨基酸、 α -氨基丁酸 (Abu)。在一些实施方案中, 本文公开的肽的氨基酸为非天然氨基酸所取代。在一些实施方案中, 本文公开的肽的氨基酸包含 N 和 / 或 C 端化学性修饰, 以改进 ADME-PK。

[0221]

CSLHSIGKIGGAQNR (SEQ ID No. 188)	IAVHVVPDQLMAFGGSSEPCALCSLHSIGKIGGAQNRSYSKLL (SEQ ID No. 218)
IGKIGGAQNRSYSKLL (SEQ ID No. 189)	IAVHVVPDQLMAFGGSSEPCALCSLHSIGKIGGAQNRSY (SEQ ID No. 219)
HSIGKIGGAQNRSYSKLLCGLL (SEQ ID No. 190)	IAVHVVPDQLMAFGGSSEPCALCSLHSIGKIGGAQ (SEQ ID No. 220)
HSIGKIGGAQNRSYSKLLCG (SEQ ID No. 191)	IAVHVVPDQLMAFGGSSEPCALCSLHSIGKI (SEQ ID No. 221)
HSIGKIGGAQNRSYSKLL (SEQ ID No. 192)	IAVHVVPDQLMAFGGSSEPCALCSLHS (SEQ ID No. 222)
HSIGKIGGAQNRSYSK (SEQ ID No. 193)	IAVHVVPDQLMAFGGSSEPCALC (SEQ ID No. 223)

[0222]

ID No. 193)	223)
HSIGKIGGAQNRSYS (SEQ ID No. 194)	IAVHVVPDQLMAFGGSSEP (SEQ ID No. 224)
IGKIGGAQNRSYSKLLC (SEQ ID No. 195)	IAVHVVPDQLMAFGG (SEQ ID No. 225)
KIGGAQNRSYSKLLC (SEQ ID No. 196)	IAVHVVPDQLM (SEQ ID No. 226)
GGAQNRSYSKLLCGLLAERLRI (SEQ ID No. 197)	IAVHVVPDQLMAFGGSSEPCALCSLHSIGKIGGAQNRSYSKLL (SEQ ID No. 227)
AQNRSYSKLLCGLLAERLRI (SEQ ID No. 198)	VVPDQLMAFGGSSEPCALCSLHSIGKIGGAQNRSYSKLL (SEQ ID No. 228)
NRSYSKLLCGLLAERLRI (SEQ ID No. 199)	QLMAFGGSSEPCALCSLHSIGKIGGAQNRSYSKLL (SEQ ID No. 229)
YSKLLCGLLAERLRI (SEQ ID No. 200)	FGGSSEPCALCSLHSIGKIGGAQNRSYSKLL (SEQ ID No. 230)
YSKLLCGLLAERLRI (SEQ ID No. 201)	SEPCALCSLHSIGKIGGAQNRSYSKLL (SEQ ID No. 231)
GAQNRSYSKLLCGLLAE (SEQ ID No. 202)	ALCSLHSIGKIGGAQNRSYSKLL (SEQ ID No. 232)
GAQNRSYSKLLCGLL (SEQ ID No. 203)	LHSIGKIGGAQNRSYSKLL (SEQ ID No. 233)

[0223]

QNRSYSKLLCGLLAE (SEQ ID No. 204)	GKIGGAQNRSYSKLL (SEQ ID No. 234)
HSIGKIGGAQNRSY (SEQ ID No. 205)	IGGAQNRSYSKLL (SEQ ID No. 235)
HSIGKIGGAQNR (SEQ ID No. 206)	QNRSYSKLL (SEQ ID No. 236)
HSIGKIGGAQNRYSK (SEQ ID No. 207)	IGKIGGAQNRYSKL (SEQ ID No. 237)
IGKIGGAQNRSYSKLLC (SEQ ID No. 208)	IGKIGGAQ (SEQ ID No. 238)
KIGGAQNRSYSKLLC (SEQ ID No. 209)	线 (CIGKIGGAQC) (SEQ ID No. 239)
KIGGAQNRSYS (SEQ ID No. 210)	环 (CIGKIGGAQC) (SEQ ID No. 240)
GAQNRSYSKLLCGLLAE (SEQ ID No. 211)	RSYSKLLCGLLAE (SEQ ID No. 241)
GAQNRSYSKLLCGLL (SEQ ID No. 212)	线 (CRSYSKLLCGLLAEC) (SEQ ID No. 242)
GAQNRSYSKLLCG (SEQ ID No. 213)	环 (CRSYSKLLCGLLAEC) (SEQ ID No. 243)
GAQNRSYSKLL (SEQ ID No. 214)	CGLLAERLRISPDR (SEQ ID No. 244)

[0224]

No. 214)	
QNRSYSKLLCGLLAE (SEQ ID No. 215)	线 (CGLLAERLRISPDR) (SEQ ID No. 245)
RSYSKLLCGLLAE (SEQ ID No. 216)	环 (CGLLAERLRISPDR) (SEQ ID No. 246)
YSKLLCGLLAE (SEQ ID No. 217)	VHVVPDQLMA (SEQ ID No. 421)

[0225] 表 3

[0226] 在一些实施方案中,肽是 :CVHVVPDQLMAC (SEQ ID NO. 451)。

[0227] CD74 模拟物

[0228] CD74 是可结合 MIF 的跨膜蛋白。在一些实施方案中, CD74 是 MIF 的受体。在一些实施方案中,本文公开的建构物、方法和 / 或医药组合物抑制 CD74 与 CXCR2、CXCR4、MIF、CD44 或其组合的结合。在一些实施方案中,本文公开的建构物、方法和 / 或医药组合物通过抑制 CD74 与 CXCR2、CXCR4、MIF、CD44 的结合可治疗炎性疾病、病症、病况和病征。

[0229] 在一些实施方案中,通过授予所需要的个体可与 CD74 基元 / 结构域 (例如 C 端 / 胞外 (腔) 基元 / 结构域) 的结合配偶体竞争性结合的肽,来治疗、诊断或监测炎性疾病、病症、病况和病征。在一些实施方案中,该肽与 MIF、CD44、CXCR2 和 / 或 CXCR4 竞争性结合,因此可防止 CD74 结合到 MIF、CD44、CXCR2 和 / 或 CXCR4。

[0230] 在一些实施方案中,该肽采用与 CD74 相似的结构性或功能性特征。

[0231] 在一些实施方案中,该肽包含 3 或 3 个以上人类 CD74 的连续氨基酸。在一些实施方案中,肽包含 3 或 3 个以上牛 CD74 的连续氨基酸。在一些实施方案中,该肽包含 3 或 3 个以上猪 CD74 的连续氨基酸。在一些实施方案中,该肽包含 3 或 3 个以上鼠科 CD74 的连续氨基酸。在一些实施方案中,该肽包含 3 或 3 个以上大鼠 CD74 的连续氨基酸。

[0232] 在一些实施方案中,该肽选自表 4 中。任何本文公开的肽中的任何氨基酸可以被非天然或是天然氨基酸所取代,这些非天然或天然氨基酸相当于及作用为原始氨基酸的有效取代物,但不会实质地减少相对于母体肽序列的结合或生物活性。非天然氨基酸包括 (但不限于):D- 氨基酸 (比如 D- 苯丙氨酸 (D-F) 和 D- 环己基丙氨酸 (D-CA));正亮氨酸 (NLe)、L- 环己基丙氨酸 (L-CA) 和 L- 氨基酸、 α - 氨基丁酸 (Abu)。在一些实施方案中,本文公开的肽的氨基酸为非天然氨基酸所取代。在一些实施方案中,本文公开的肽的氨基酸包含 N 和 / 或 C 端化学性修饰,以改进 ADME-PK。

[0233]

AYFLYQQQ (SEQ ID NO. 247)	TKYGNMTEDHVMHLL (SEQ ID NO. 280)
QQQGRLDKLTVTGRL (SEQ ID NO. 248)	HVMHLLQNADPLKVY (SEQ ID NO. 281)
GRLDKLTVTSQNLQL (SEQ ID NO. 249)	DPLKVYPPLKGSFPE (SEQ ID NO. 282)
SQNLQLENLRM (SEQ ID NO. 250)	KGSFPENLRHLKNTM (SEQ ID NO. 283)

[0234]

TVTGRDLKLTVTSQN (SEQ ID NO. 251)	HLKNTMETIDWKVFE (SEQ ID NO. 284)
TVTSQNLQLENLRM (SEQ ID NO. 252)	DWKVFESWMHHWLLF (SEQ ID NO. 285)
LENLRMKLPKPPKPV (SEQ ID NO. 253)	HHWLLFEMSRHSLEQ (SEQ ID NO. 286)
KLPKPPKPVSKMRMA (SEQ ID NO. 254)	RHSLEQKPTDAPPKE (SEQ ID NO. 287)
SKMRMATPL (SEQ ID NO. 255)	DAPPKESLELED PSS (SEQ ID NO. 288)
LMQALPMGALPQGPM (SEQ ID NO. 256)	LED PSSGLGVTKQDL (SEQ ID NO. 289)
LPQGPMQNATKYGNM (SEQ ID NO. 257)	SGLGVTKQDLGPVPM (SEQ ID NO. 290)
TKYGNMTEDHVMHLL (SEQ ID NO. 258)	MDDQRDLISNHEQLP (SEQ ID NO. 291)
HVMHLLQNADPLKVY (SEQ ID NO. 259)	LPILGNRPREPERCS (SEQ ID NO. 292)
DPLKVYPPLKGSFPE (SEQ ID NO. 260)	CSRGALYTGVSVLVA (SEQ ID NO. 293)
KGSFPENLRHLKNTM (SEQ ID NO. 261)	VSVLVALLLAGQATT (SEQ ID NO. 294)

[0235]

261)	294)
HLKNTMETIDWKVFE (SEQ ID NO. 262)	AYFLYQQQGRLDKLT (SEQ ID NO. 295)
DWKVFESWMHHWLLF (SEQ ID NO. 263)	LTITSQNLQLESLRM (SEQ ID NO. 296)
HHWLLFEMSRHSLEQ (SEQ ID NO. 264)	RMKLPKSAKPVSQMR (SEQ ID NO. 297)
RHSLEQKPTDAPPKE (SEQ ID NO. 265)	MRMATPLLMPMSMD (SEQ ID NO. 298)
DAPPKESLELED PSS (SEQ ID NO. 266)	MDNMLLGPVKNVTKY (SEQ ID NO. 299)
LED PSSGLGVTKQDL (SEQ ID NO. 267)	KYGNMTQDHVMHLLT (SEQ ID NO. 300)
VTKQDLGPVPM (SEQ ID NO. 268)	RSGPLEYPQLKGTFP (SEQ ID NO. 301)
MDDQRDLISNNEQLP (SEQ ID NO. 269)	FPENLKHLKNSMDGV (SEQ ID NO. 302)
LPMLGRRPGAPESKC (SEQ ID NO. 270)	GVNWKIFESWMKQWL (SEQ ID NO. 303)
CSRGALYTGFSILVT (SEQ ID NO. 271)	WLLFEMSKNSLEKK (SEQ ID NO. 304)

[0236]

FSILVTLLLAGQATT (SEQ ID NO. 272)	EKKPTEAPPKVLTKC (SEQ ID NO. 305)
AYFLYQQQGRLDKLT (SEQ ID NO. 273)	CQEEVSHIPAVYPGA (SEQ ID NO. 306)
GRLDKLTVTSQNLQL (SEQ ID NO. 274)	GAFRPKCDENGNYLP (SEQ ID NO. 307)
SQNLQLENLRMKLPK (SEQ ID NO. 275)	LPLQCHGSTGYCWCV (SEQ ID NO. 308)
KLPKPPKPVSKMRMA (SEQ ID NO. 276)	CVFPNGTEVPHTKSR (SEQ ID NO. 309)
SKMRMATPLLMQALP (SEQ ID NO. 277)	SRGRHNCSEPLDMED (SEQ ID NO. 310)
LMQALPMGALPQGPM (SEQ ID NO. 278)	EDLSSGLGVTRQELG (SEQ ID NO. 311)
LPQGPMMQATKYGNM (SEQ ID NO. 279)	SGLGVTRQELGQVTL (SEQ ID NO. 312)

[0237] 表 4

[0238] CXCR2/CXCR4 模拟物

[0239] 在一些实施方案中,本文公开的建构物、方法和/或医药组合物抑制 CXCR2 与 CXCR4、MIF、CD44、CD74 或其组合的结合。在一些实施方案中,本文公开的建构物、方法和/或医药组合物通过抑制 CXCR2 与 CXCR4、MIF、CD44、CD74 或其组合的结合来治疗炎症性疾病、病症、病况和病征。在一些实施方案中,本文公开的建构物、方法和/或医药组合物抑制 CXCR4 与 CXCR2、MIF、CD44、CD74 或其组合的结合。在一些实施方案中,本文公开的建构物、方法和/或医药组合物通过抑制 CXCR4 与 CXCR2、MIF、CD44、CD74 或其组合的结合来治疗炎症性疾病、病症、病况和病征。

[0240] 在一些实施方案中,本文公开的肽与 CXCR2 结构域 / 基元的结合配偶体竞争性结合。在一些实施方案中,通过授予所需要的个体可与 CXCR2 基元 / 结构域的结合配偶体竞争性结合的肽,来治疗、诊断或监测炎症性疾病、病症、病况和病征。在一些实施方案中,该肽结合到 MIF、CD74 和 / 或 CD44,因此可防止 CXCR2 结合到 MIF、CD74 和 / 或 CD44。

[0241] 在一些实施方案中,本文公开的肽与 CXCR2 胞外环 1(即 CXCR2₁₀₈₋₁₂₀)、胞外环 2(即 CXCR2₁₈₄₋₂₁₂) 和 / 或胞外环 3(即 CXCR2₂₈₆₋₃₀₀) 的结合配偶体竞争性结合。在一些实施方案中,本文公开的肽与胞外环 2(即 CXCR2₁₈₄₋₂₁₂) 和 / 或 CXCR2 胞外环 3(即 CXCR2₂₈₆₋₃₀₀) 的结合配偶体竞争性结合。在一些实施方案中,通过授予所需要的个体可与 CXCR2 胞外环 1(即 CXCR2₁₀₈₋₁₂₀)、胞外环 2(即 CXCR2₁₈₄₋₂₁₂) 和 / 或胞外环 3(即 CXCR2₂₈₆₋₃₀₀) 的结合配偶体竞争性结合的肽,来治疗、诊断或监测炎症性疾病、病症、病况和病征。在一些实施方案中,通过授予所需要的个体可与 CXCR2 胞外环 2(即 CXCR2₁₈₄₋₂₁₂) 和 / 或 CXCR2 胞外环 3(即 CXCR2₂₈₆₋₃₀₀) 的结合配偶体竞争性结合的肽,来治疗、诊断或监测炎症性疾病、病症、病况和病征。

[0242] 在一些实施方案中,本文公开的肽与 CXCR2 之 N 末端 / 结构域(即 CXCR2₁₋₃₉)的结合配偶体竞争性结合。在一些实施方案中,通过授予所需要的个体可与 CXCR2 之 N 末端 / 结构域(即 CXCR2₁₋₃₉)的结合配偶体竞争性结合的肽,来治疗、诊断或监测炎症性疾病、病症、病况和病征。

[0243] 在一些实施方案中,通过授予所需要的个体可与 CXCR4 基元 / 结构域的结合配偶体竞争性结合的肽,来治疗、诊断或监测炎症性疾病、病症、病况和病征。在一些实施方案中,通过授予所需要的个体可与 CXCR4 胞外环 1 和 / 或胞外环 2 的结合配偶体竞争性结合的肽,来治疗、诊断或监测炎症性疾病、病症、病况和病征。在一些实施方案中,通过授予所需要的个体可与 CXCR4 氨基酸 182-202(SEADDRYICDRFYNDLWVVV) 的结合配偶体竞争性结合的肽,来治疗、诊断或监测炎症性疾病、病症、病况和病征。在一些实施方案中,通过授予所需要的个体可与 CXCR4 氨基酸 185-199(DDRYICDRFYNDLW) 的结合配偶体竞争性结合的肽,来治疗、诊断或监测炎症性疾病、病症、病况和病征。在一些实施方案中,该肽结合到 MIF、CD74 和 / 或 CD44,因此可防止 CXCR4 结合到 MIF、CD74 和 / 或 CD44。

[0244] 在一些实施方案中,该肽包含 3 或 3 个以上人类 CXCR2 的连续氨基酸。在一些实施方案中,该肽包含 3 或 3 个以上牛 CXCR2 的连续氨基酸。在一些实施方案中,该肽包含 3 或 3 个以上猪 CXCR2 的连续氨基酸。在一些实施方案中,该肽包含 3 或 3 个以上鼠科 CXCR2 的连续氨基酸。在一些实施方案中,该肽包含 3 或 3 个以上大鼠 CXCR2 的连续氨基酸。

[0245] 在一些实施方案中,该肽包含 3 或 3 个以上人类 CXCR4 的连续氨基酸。在一些实施方案中,该肽包含 3 或 3 个以上牛 CXCR4 的连续氨基酸。在一些实施方案中,该肽包含 3 或 3 个以上猪 CXCR4 的连续氨基酸。在一些实施方案中,该肽包含 3 或 3 个以上鼠科 CXCR4 的连续氨基酸。在一些实施方案中,该肽包含 3 或 3 个以上大鼠 CXCR4 的连续氨基酸。

[0246] 在一些实施方案中,该肽选自于表 5 中。任何本文公开的肽中的任何氨基酸可以被非天然或是天然氨基酸所取代,这些非天然或天然氨基酸相当于及作用为原始氨基酸的有效取代物,但不会实质地减少相对于母体肽序列的结合或生物活性。非天然氨基酸包括(但不限于):D-氨基酸(比如 D-苯丙氨酸(D-F)和 D-环己基丙氨酸(D-CA));正亮氨酸(NLe)、L-环己基丙氨酸(L-CA)和 L-氨基酸、 α -氨基丁酸(Abu)。在一些实施方案中,本文公开的肽的氨基酸为非天然氨基酸所取代。在一些实施方案中,本文公开的肽的氨基酸

包含 N 和 / 或 C 端化学性修饰,以改进 ADME-PK。

[0247]

DLSNYSYSSTLPPFL (SEQ ID NO. 313)	MRTQVIQ (SEQ ID NO. 336)
DLSNYSYSSTLPP (SEQ ID NO. 314)	MRTQV (SEQ ID NO. 337)
DLSNYSYSSTL (SEQ ID NO. 315)	CERRNHIDRALDA (SEQ ID NO. 338)
DLSNYSYSS (SEQ ID NO. 316)	CERRNHIDRAL (SEQ ID NO. 339)
DLSNYSY (SEQ ID NO. 317)	CERRNHIDR (SEQ ID NO. 340)

[0248]

DLSNY (SEQ ID NO. 318)	CERNHI (SEQ ID NO. 341)
KVNGWIFGTFL (SEQ ID NO. 319)	CERN (SEQ ID NO. 342)
KVNGWIFGT (SEQ ID NO. 320)	DRYICDRFYPNDL (SEQ ID NO. 343)
KVNGWIF (SEQ ID NO. 321)	DRYICDRFYPN (SEQ ID NO. 344)
KVNGW (SEQ ID NO. 322)	DRYICDRFY (SEQ ID NO. 345)
RRTVYSSNVSPAC (SEQ ID NO. 323)	DRYICDR (SEQ ID NO. 346)
RRTVYSSNVSP (SEQ ID NO. 324)	DRYIC (SEQ ID NO. 347)
RRTVYSSNV (SEQ ID NO. 325)	ICDRFYPNDLWVV (SEQ ID NO. 348)
RRTVYSS (SEQ ID NO. 326)	ICDRFYP (SEQ ID NO. 349)
RRTVY (SEQ ID NO. 327)	ICDRF (SEQ ID NO. 350)
EDMGNNTANWRML (SEQ ID NO. 328)	RFYPNDLWVVVFQ (SEQ ID NO. 351)
EDMGNNTANWR (SEQ ID NO. 329)	RFYPNDLWVVV (SEQ ID NO. 352)
EDMGNNTAN (SEQ ID NO. 330)	RFYPNDLWV (SEQ ID NO. 353)
EDMGNNT (SEQ ID NO. 331)	RFYPNDL (SEQ ID NO. 354)
EDMGN (SEQ ID NO. 332)	RFYPN (SEQ ID NO. 355)
MRTQVIQETCERR (SEQ ID NO. 333)	ICDRFYPNDLW (SEQ ID NO. 356)

[0249]

MRTQVIQETCE (SEQ ID NO. 334)	ICDRFYPPND (SEQ ID NO. 357)
MRTQVIQET (SEQ ID NO. 335)	

[0250] 表 5

[0251] CD44 模拟物

[0252] CD44 是一种涉及细胞和细胞间相互作用、细胞粘附和迁移的细胞表面糖蛋白。在某些情形下,人类 CD44 具有序列:

[0253] MDKFWHAAWGLCLVPLSLAQIDLNITCRFAGVFHVEKNGRYSISRTEAADLCK

[0254] AFNSTLPTMAQMEKALSIGFETCRYGFIEGHVVIPRIHPNSICAAANTGVYILT

[0255] SNTSQYDITYCFNASAPPEEDCTSVTDLPNAFDGPITITIVNRDGTTRYVQKGEYR

[0256] TNPEDIYPSNPTDDDVSSGSSSERSSTSGGYIFYTFSTVHPIDEDSPWITDST

[0257] DRIPATRDQDTFHPSSGSHHTHGESDGHSHGSQEGGANTTSGPIRTPQIPEWL

[0258] IILASLLALALILAVCIAVNSRRRCGQKKKLVINSGNGAVEDRKPSGLNGEASK

[0259] SQEMVHLVNKESSETPDQFMTADETRNLQNVD MKIGV (SEQ ID No.

[0260] 358)。

[0261] 在某些情形下,鼠科 CD44 具有序列:

[0262] MDKFWHTAWGLCLLQLSLAHPHQIDLNVTCRYAGVFHVEKNGRYSISRTEAA

[0263] DLCQAFNSTLPTMDQMKLALSKGFETCRYGFIEGNVVIPRIHPNAICAAHNTGV

[0264] YILVTSNTSHYDITYCFNASAPPEEDCTSVTDLPNSFDGPVTITIVNRDGTTRYSK

[0265] KGEYRTHQEDIDASNIIDDDVSSGSTIEKSTPESYILHTYLPTEQPTGDQDDSF

[0266] FIRSTLATRDRDSSKDSRGSSRTVTHGSELAGHSSANQDSGVTTTSGPMRRPQI

[0267] PEWLIILASLLALALILAVCIAVNSRRRCGQKKKLVINGGNGTVEDRKPSSELNG

[0268] EASKSQEMVHLVNKEPSETPDQCMTADETRNLQSVDMKIGV (SEQ ID No.

[0269] 359)。

[0270] 在某些情形下,CD44 和 CD74 形成复合体。在一些实施方案中,抑制 CD44 和 CD74 的结合可减轻或抑制(部分或完全)发炎。在一些实施方案中,抑制 CD44 和 MIF 的结合可减轻或抑制(部分或完全)发炎。

[0271] 在一些实施方案中,本文公开的建构物、方法和/或医药组合物抑制 CD44 与 CXCR2、CXCR4、MIF、CD74 或其组合的结合。在一些实施方案中,本文公开的建构物、方法和/或医药组合物通过抑制 CD44 与 CXCR2、CXCR4、MIF、CD74 或其组合的结合来治疗炎性疾病、病症、病况和病征。

[0272] 在一些实施方案中,通过授予所需要的个体可与 CD44 基元/结构域的结合配偶体竞争性结合的肽,来治疗、诊断或监测炎性疾病、病症、病况和病征。在一些实施方案中,该肽结合到 MIF、CXCR2、CXCR4、CD74 或其组合。

[0273] 在一些实施方案中,该肽包含 3 或 3 个以上人类 CD44 的连续氨基酸。在一些实施方案中,该肽包含 3 或 3 个以上牛 CD44 的连续氨基酸。在一些实施方案中,该肽包含 3 或 3 个以上猪 CD44 的连续氨基酸。在一些实施方案中,该肽包含 3 或 3 个以上鼠科 CD44 的连续氨基酸。在一些实施方案中,该肽包含 3 或 3 个以上大鼠 CD44 的连续氨基酸。

[0274] 在一些实施方案中,该肽选自表 6 中。任何本文公开的肽中的任何氨基酸可以被非天然或是天然氨基酸所取代,这些非天然或天然氨基酸相当于及作用为原始氨基酸的有效取代物,但不会实质地减少相对于母体肽序列的结合或生物活性。非天然氨基酸包括(但不限于):D-氨基酸(比如 D-苯丙氨酸(D-F)和 D-环己基丙氨酸(D-CA));正亮氨酸(NLe)、L-环己基丙氨酸(L-CA)和 L-氨基酸、 α -氨基丁酸(Abu)。在一些实施方案中,本文公开的肽的氨基酸为非天然氨基酸所取代。在一些实施方案中,本文公开的肽的氨基酸包含 N 和 / 或 C 端化学性修饰,以改进 ADME-PK。

[0275]

MDKFWWHAAWGLCLV (SEQ ID NO. 360)	GVFHVVEKNGRYSI (SEQ ID NO. 391)
LVPLSLAQIDLNITC (SEQ ID NO. 361)	SISRTEAADLCQA (SEQ ID NO. 392)
CRFAGVFHVEKNGRY (SEQ ID NO. 362)	QAFNSTLPTMDQM (SEQ ID NO. 393)
RYSISRTEAADLCKA (SEQ ID NO. 363)	QMKLALSKGFETC (SEQ ID NO. 394)
KAAFNSTLPTMAQME (SEQ ID NO. 364)	CRYGFIEGNVIP (SEQ ID NO. 395)
KALSIGFETCRYGFI (SEQ ID NO. 365)	IPRIHPNAICAN (SEQ ID NO. 396)
FIEGHVIPRIHPNS (SEQ ID NO. 366)	ANHTGVYILVTSN (SEQ ID NO. 397)
NSICAANNTGVYILT (SEQ ID NO. 367)	SNTSHYDTYCFNA (SEQ ID NO. 398)
LTSNTSQYDTYCFNA (SEQ ID NO. 368)	NASAPPEEDCTSV (SEQ ID NO. 399)

[0276]

368)	399)
NASAPPEEDCTSVTD (SEQ ID NO. 369)	SVTDLPNSFDGPV (SEQ ID NO. 400)
TDLPNAFDGPITITI (SEQ ID NO. 370)	PVTITIVNRDGTR (SEQ ID NO. 401)
TIVNRDGTRYVQKGE (SEQ ID NO. 371)	TRYSKKGEYRTHQ (SEQ ID NO. 402)
GEYRTNPEDIYPSNP (SEQ ID NO. 372)	HQEDIDASNIIDD (SEQ ID NO. 403)
NPTDDDVSSGSSSER (SEQ ID NO. 373)	DDVSSGSTIEKST (SEQ ID NO. 404)
ERSSTSGGYIFYTFS (SEQ ID NO. 374)	STPESYILHTYLP (SEQ ID NO. 405)
FSTVHPIPEDSPWI (SEQ ID NO. 375)	LPTEQPTGDQDDS (SEQ ID NO. 406)
WITDSTDRIPATRDQ (SEQ ID NO. 376)	DSFFIRSTLATRD (SEQ ID NO. 407)
DQDTFHPSGGSHTTH (SEQ ID NO. 377)	RDRDSSKDSRGSS (SEQ ID NO. 408)
THGSESDGHSHGSQE (SEQ ID NO. 378)	SSRTVTHGSELAG (SEQ ID NO. 409)

[0277]

QEGGANTTSGPIRTP (SEQ ID NO. 379)	AGHSSANQDSGVT (SEQ ID NO. 410)
TPQIPEWLIILASLL (SEQ ID NO. 380)	TTSGPMRRPQIPE (SEQ ID NO. 411)
LLALALILAVCIAVN (SEQ ID NO. 381)	PEWLIILASLLAL (SEQ ID NO. 412)
VNSRRRCGQKKKLLVI (SEQ ID NO. 382)	ALALILAVCIAVN (SEQ ID NO. 413)
VINSGNGAVEDRKPS (SEQ ID NO. 383)	VNSRRRCGQKKKL (SEQ ID NO. 414)
PSGLNGEASKSQEMV (SEQ ID NO. 384)	KLVINGGNGTVED (SEQ ID NO. 415)
MVHLVNKESSETPDQ (SEQ ID NO. 385)	EDRKPSSELNGEAS (SEQ ID NO. 416)
DQFMTADETRNLQNV (SEQ ID NO. 386)	ASKSQEMVHLVNK (SEQ ID NO. 417)
DETRNLQNVDKIGV (SEQ ID NO. 387)	NKEPSETPDQCMT (SEQ ID NO. 418)
MDKFWWHTAWGLC (SEQ ID NO. 388)	MTADETRNLQSVD (SEQ ID NO. 419)
LLQLSLAHPHQI (SEQ ID NO.	TRNLQSVDKIGV (SEQ ID NO.

[0278]

389)	420)
QIDLNVTCRYAGV (SEQ ID NO. 390)	

[0279] 表 6

[0280] F. 融合肽

[0281] 在一些实施方案中,建构物破坏 MIF 结合到 CXCR2、CXCR4、CD74 或其组合的能力。在一些实施方案中,该建构物是一种融合肽,其可结合 MIF 的 N 环状基元 / 结构域和 MIF 的假 ELR 基元 / 结构域两者。在一些实施方案中,通过破坏 MIF 结合到 CXCR2、CXCR4、CD74 或其组合的能力,来治疗炎症性疾病、病症、病况或病征。在一些实施方案中,通过投予所需要的个体可结合 MIF 的 N 环状基元 / 结构域和 MIF 的假 ELR 基元 / 结构域两者的融合肽,来治疗炎症性疾病、病症、病况或病征。

[0282] 在一些实施方案中,包含融合肽的肽衍生自人类 MIF、牛 MIF、猪 MIF、鼠科 MIF、大鼠 MIF 或其组合。在一些实施方案中,包含融合肽的肽是人为建构的。

[0283] 在一些实施方案中,融合肽包含至少一种与 MIF 的 N 环状基元 / 结构域的结合配偶体竞争性结合的肽,及至少一种与 MIF 的假 ELR 基元 / 结构域的结合配偶体竞争性结合的肽。在一些实施方案中,该融合肽包含 (a) 第一肽,其与 MIF 的 N 环状基元 / 结构域的结合配偶体竞争性结合;及 (b) 第二肽,其与 MIF 的假 ELR 基元 / 结构域的结合配偶体竞争性结合。在一些实施方案中,该融合肽包含 (a) 第一肽,其与 MIF 的 N 环状基元 / 结构域的结合配偶体竞争性结合; (b) 第二肽,其与 MIF 的假 ELR 基元 / 结构域的结合配偶体竞争性结合;及 (c) 第三肽,其与 MIF 的假 ELR 基元 / 结构域的结合配偶体竞争性结合。

[0284] 在一些实施方案中,该融合肽包含 (a) 第一肽,其与 MIF 的 N 环状基元 / 结构域的结合配偶体竞争性结合;及 (b) 第二肽,其与 MIF 的假 ELR 基元 / 结构域的结合配偶体竞争性结合;其中该第一肽和该第二肽经化学性连接。在一些实施方案中,该融合肽包含 (a) 第一肽,其与 MIF 之 N 环状基元 / 结构域的结合配偶体竞争性结合; (b) 第二肽,其与 MIF 之假 ELR 基元 / 结构域的结合配偶体竞争性结合;及 (c) 第三肽,其与 MIF 之假 ELR 基元 / 结构域的结合配偶体竞争性结合;其中该第一肽、该第二肽和该第三肽经化学性连接。

[0285] 在一些实施方案中,该融合肽包含 (a) 第一肽,其具有序列 MAFGGSSEPC;及 (b) 第二肽,其具有序列 NVPR。在一些实施方案中,该融合肽包含 (a) 第一肽,其具有序列 MAFGGSSEPC; (b) 第二肽,其具有序列 NVPR;及 (c) 第三肽,其具有序列 SVPDG。

[0286] 在一些实施方案中,本文公开的方法和组合物包含 (a) 第一肽,其具有序列 LQDP;及 (b) 第二肽,其具有序列 NVPR。

[0287] 在一些实施方案中,该第一肽和该第二肽彼此为直接结合(例如经由共价或离子键)。

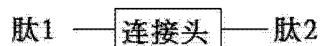
[0288] 连接头

[0289] 在一些实施方案中,至少一个与 MIF 之 N 环状基元 / 结构域的结合配偶体竞争性结合的肽和至少一个与 MIF 之假 ELR 基元 / 结构域的结合配偶体竞争性结合的肽彼此为非

直接结合（例如经由连接头）。在一些实施方案中，至少一个与 MIF 之 N 环状基元 / 结构域的结合配偶体竞争性结合的肽和至少一个与 MIF 之假 ELR 基元 / 结构域的结合配偶体竞争性结合的肽通过连接头被结合。

[0290] 在一些实施方案中，连接头结合 (a) 第一肽，其与 MIF 之 N 环状基元 / 结构域的结合配偶体竞争性结合；及 (b) 第二肽，其与 MIF 之假 ELR 基元 / 结构域的结合配偶体竞争性结合。在一些实施方案中，融合肽为式 (IV) 的肽：

[0291]



[0292] 式 (IV)

[0293] 其中肽 1 及肽 2 选自于任何本文公开的肽。

[0294] 在一些实施方案中，连接头结合 (a) 第一肽，其与 MIF 之 N 环状基元 / 结构域的结合配偶体竞争性结合；(b) 第二肽，其采用与 MIF 之假 ELR 基元 / 结构域的第一部分相似的结构性或功能性特征；及 (c) 第三肽，其采用与 MIF 之假 ELR 基元 / 结构域的第二部分相似的结构性或功能性特征。在一些实施方案中，该融合肽是式 (V) 的肽：

[0295]



[0296] 式 (V)

[0297] 其中肽 1、肽 2 及肽 3 选自于任何本文公开的肽。

[0298] 如本文所用，“连接头”是任何能够结合（例如共价地）到多个肽的分子。在一些实施方案中，该连接头经由共价键联结合到该肽。在一些实施方案中，共价键联包含醚键、硫醚键、胺键、酰胺键、碳-碳键、碳-氮键、碳-氧键或碳-硫键。

[0299] 在一些实施方案中，该连接头为柔性。在一些实施方案中，该连接头为刚性。在一些实施方案中，该连接头的长度足以使得融合肽结合 MIF 的假 ELR 和 N 环状基元 / 结构域两者。

[0300] 在一些实施方案中，该连接头结合到两个肽。在一些实施方案中，该连接头结合到三个肽。

[0301] 在一些实施方案中，本文所述的连接头结合到一或多个形成融合肽的肽的 C 末端。在一些实施方案中，该连接头结合到一或多个形成融合肽的肽的 N 末端。在一些实施方案中，本文所述的连接头结合到一或多个肽的 C 末端和任何剩余肽的 N 末端。

[0302] 在一些实施方案中，该连接头包含线状结构。在一些实施方案中，该连接头包含非线状结构。在一些实施方案中，该连接头包含分支结构。在一些实施方案中，该连接头包含环状结构。

[0303] 在一些实施方案中，该连接头是烷基。在一些实施方案中，该连接头是杂烷基。

[0304] 在一些实施方案中，该连接头是亚烷基。在一些实施方案中，该连接头是亚烯基。在一些实施方案中，该连接头是亚炔基。在一些实施方案中，该连接头是杂亚烷基。

[0305] “烷基”系指脂肪烃基团。烷基部分可为饱和烷基或不饱和烷基。取决于结构，烷基可以为单基或双基（即亚烷基）。

[0306] “烷基”部分可具有 1 至 10 个碳原子（每当烷基在本文出现时，数值范围（比如“1 至 10”）系指在所述指定范围中的每个整数；虽然目前的定义也涵盖没有指定数值范围的术语“烷基”的情况，例如“1 至 10 个碳原子”系指烷基可由 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子等等至多为并包括 10 个碳原子所组成。烷基也可以为具有 1 至 6 个碳原子的“低级烷基”。本文所述的化合物的烷基可被指定为“C₁-C₄ 烷基”或相似的命名。仅作为实例之用，“C₁-C₄ 烷基”指出在该烷基链中有一至四个碳原子，即该烷基链选自自由甲烷、乙烷、丙烷、异丙烷、正丁烷、异丁烷、仲丁基和叔丁基所组成的群组中。典型的烷基包括（但决不限于）甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、乙烷基、丙烷基、丁烷基等等。

[0307] 在一些实施方案中，该连接头包含环状结构（例如芳基）。如本文所用，术语“环”系指任何共价闭式结构。环包括例如碳环（例如芳基和环烷基）、杂环（例如杂芳基和非芳族杂环）、芳烃（例如芳基和杂芳基）和非芳烃（例如环烷基和非芳族杂环）。环可被任选地取代。环可为单环或多环。

[0308] 如本文所用，术语“芳基”系指芳族环，其中每一个形成该环的原子是碳原子。芳基环可由五、六、七、八、九或九个以上的碳原子所形成。芳基可被任选地取代。芳基的实例包括（但不限于）苯基、萘基、菲基（phenanthrenyl）、蒽基、芴基（fluorenyl）和茚基。取决于结构，芳基可为单基或双基（即亚芳基）。

[0309] 术语“环烷基”系指单环或多环的非芳族基，其中每个形成该环的原子（即骨架原子）是碳原子。环烷基可为饱和或是部分不饱和。环烷基包括具有 3 至 10 个环原子的基团。环烷基包括（但不限于）环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0310] 在一些实施方案中，环是环烷。在一些实施方案中，环是环烯。

[0311] 在一些实施方案中，环是芳族环。术语“芳族”系指具有离域化的 π 电子系统的平面环，该系统含有 $4n+2\pi$ 个电子，其中 n 是整数。芳族环可由五、六、七、八、九或九个以上的原子所形成。芳烃可被任选地取代。术语“芳族”包括碳环芳基（例如苯基）和杂环芳基（或是“杂芳基”或“杂芳族基”）（例如吡啶）两者。术语包括单环或稠环的多环（即共享相邻碳原子对的环）基团。

[0312] 在一些实施方案中，环是杂环。术语“杂环”系指含一至四个杂原子的杂芳族和杂脂环族基团，每个杂原子选自于 O、S 和 N，其中每个杂环基团在它的环系统中具有从 4 至 10 个原子，但限制条件是所述基团的环不含有两个相邻的 O 或 S 原子。非芳族杂环基团包括了在它们的环系统中只有 3 个原子的基团，但是芳族杂环基团必须在它们的环系统中具有至少 5 个原子。杂环基团包括苯并稠环的系统。3 元杂环基团的实例是氮丙啶基。4 元杂环基团的实例是氮杂环丁烷基（衍生自氮杂环丁烷）。5 元杂环基团的实例是噻唑基。6 元杂环基团的实例是吡啶基，而 10 元杂环基团的实例是喹啉基。非芳族杂环基团的实例是吡咯啶基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、氧硫杂环己烷基（thioxanyl）、哌嗪基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、高哌啶基（homopiperidiny）、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、恶氮呼基（oxazepiny）、二氮呼基（diazepiny）、噻氮呼基（thiazepiny）、1,2,3,6-四氢吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡啶基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧杂环己烷基、1,3-二氧杂环戊烷基、吡唑基、二硫杂环己烷基、二硫杂环戊烷基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、3-氮杂双环 [3.1.0] 己烷基、3-氮杂双环 [4.1.0]

庚烷基、3H-吡啶基和噻吩基。芳族杂环基团的实例是吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异恶唑基、噻唑基、恶唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、吲哚基、二氮杂萘基、哒嗪基、三嗪基、异吲哚基、喋啶基、嘌呤基、恶二唑基、噻二唑基、呋咱基 (furazanyl)、苯并呋咱基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并恶唑基、喹啉基、喹恶啉基、萘啶基及呋喃并吡啶基。上述基团在可能的情况下可为C附接或N附接。例如衍生自吡咯的基团可为吡咯-1-基(N附接)或吡咯-3-基(C附接)。再者,衍生自咪唑的基团可为咪唑-1-基或咪唑-3-基(两者均为N附接)或咪唑-2-基、咪唑-4-基或咪唑-5-基(均为C附接)。杂环基团包括经一或两个氧代(=O)部分取代的苯并稠环系统及环系统,比如2-吡咯烷酮。取决于结构,杂环基团可以为单基或双基(即杂环烯基)。

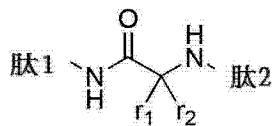
[0313] 在一些实施方案中,该环为稠合的。术语“稠合”系指两个或更多的环共享一或多个键的结构。在一些实施方案中,该环为二聚体。在一些实施方案中,该环是三聚体。在一些实施方案中,该环是经取代的。

[0314] 术语“碳环基”或“碳环”系指一种环,其中每一个形成该环的原子是碳原子。碳环包括芳基和环烷基。因此,该术语区分碳环和杂环(“杂环基”),其中杂环的环骨干含有至少一个不是碳的原子(即杂原子)。杂环包括杂芳基和杂环烷基。碳环和杂环可任选地经取代。

[0315] 在一些实施方案中,该连接头是经取代的。术语“可任选经取代”或“经取代”系指提及的基团可个别地且独立地经一或多个选自下列的其它基团取代: C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基、芳基、杂芳基、 C_2-C_6 杂脂环基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、芳氧基、 C_1-C_6 烷硫基、芳硫基、 C_1-C_6 烷基亚砷、芳基亚砷、 C_1-C_6 烷基砷、芳基砷、氰基、卤、 C_2-C_8 酰基、 C_2-C_8 酰氧基、硝基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氟烷基和氨基,包括 C_1-C_6 烷基氨基及其保护衍生物。举例来说,可任选的取代基可为 L^sR^s ,其中每个 L^s 独立地选自于键、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $S(=O)_2NH-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)O-$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-$ 或是 $-(C_2-C_6\text{烯基})-$;而每个 R^s 系独立地选自于H、(C_1-C_4 烷基)、(C_3-C_8 环烷基)、杂芳基、芳基和 C_1-C_6 杂烷基。可任选经取代的非芳族基团可经一或多个氧代(=O)所取代。可形成上述保护衍生物的保护基团为本领域技术人员所知。

[0316] 在一些实施方案中,该连接头是氨基酸。在一些实施方案中,该融合肽是式(VI)的肽:

[0317]



[0318] 式(VI)

[0319] 其中肽1和肽2选自于任何本文公开的肽。

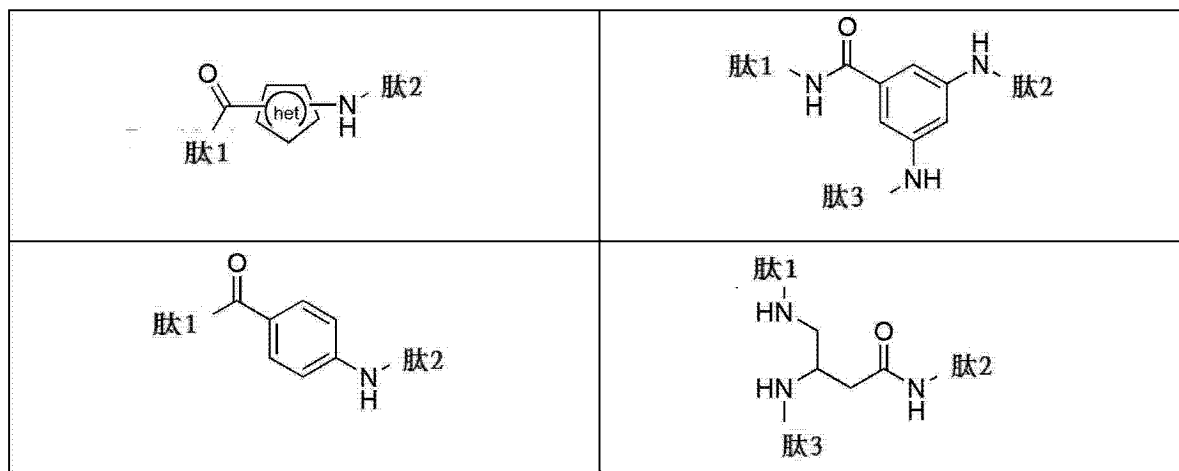
[0320] 在一些实施方案中,该连接头是人造氨基酸。在一些实施方案中,该连接头是 β -氨基酸。在一些实施方案中,该连接头是 γ -氨基酸。

[0321] 在一些实施方案中,该连接头是聚乙二醇(PEG)。在一些实施方案中,该连接头是二氨基酸。在一些实施方案中,该连接头是二氨基丙酸。

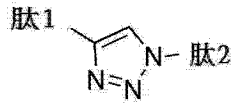
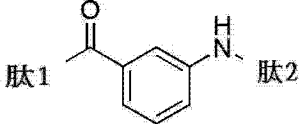
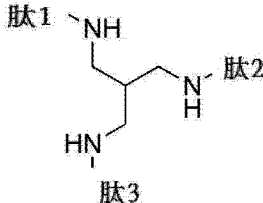
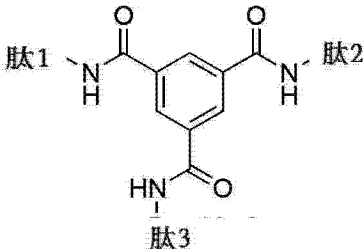
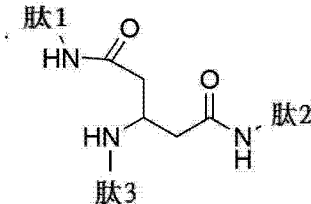
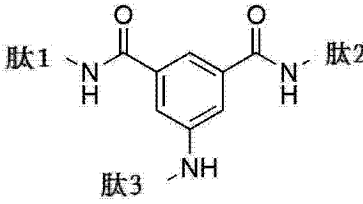
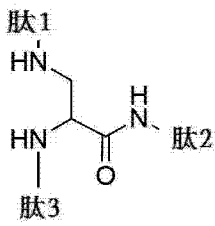
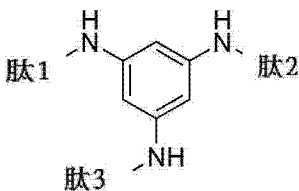
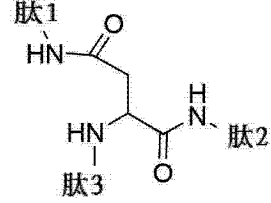
[0322] 在一些实施方案中,该连接头是可水解的 (hydrolyzible)。

[0323] 融合肽的非限制性实例为:

[0324]



[0325]

[0326] 其中肽 1、肽 2 和肽 3 系选自于任何本文公开的肽。

[0327] E. MIF 三聚化的调节剂

[0328] 在一些实施方案中,通过调节 MIF 形成同源多聚体的能力来治疗炎症性疾病、病症、病况或病征。在一些实施方案中,通过破坏 MIF 形成三聚体的能力来治疗炎症性疾病、病症、病况或病征。在一些实施方案中,通过促进 MIF 三聚化来治疗炎症性疾病、病症、病况或病征。

[0329] 在某些情形下,功能活化的(或成熟的)MIF 包含三个 MIF 肽序列(即三聚体)。在某些情形下,每一个 MIF 多肽的假 ELR 基元/结构域在该三聚体中形成环。在某些情形下,每一个 MIF 多肽的 N 环状基元/结构域从假 ELR 环向外延伸(请参见图 1)。

[0330] 在某些情形下,一个次单元的残基 38-44 与第二次单元的残基 48-50 相互作用。在某些情形下,一个次单元的残基 96-102 与第二次单元的残基 107-109 相互作用。在某些情形下,一个次单元上形成的 N73 R74 S77 K78C81(编号包括第一位的甲硫氨酸)的基元

/ 结构域与第二次单元的 N110S111 T112(编号包括第一位的甲硫氨酸) 相互作用。

[0331] 在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂衍生自和 / 或并入任何或是全部 MIF 氨基酸残基 38-44(例如人类、牛、猪、鼠科或大鼠)。在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂是衍生自和 / 或并入任何或全部 MIF 氨基酸残基 48-50(例如人类、牛、猪、鼠科或大鼠) 的肽。在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂是衍生自和 / 或并入任何或全部 MIF 氨基酸残基 57-66(例如人类、牛、猪、鼠科或大鼠) 的肽。在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂是衍生自和 / 或并入任何或全部 MIF 氨基酸残基 61-70(例如人类、牛、猪、鼠科或大鼠) 的肽。在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂是衍生自和 / 或并入任何或全部 MIF 氨基酸残基 96-102(例如人类、牛、猪、鼠科或大鼠) 的肽。在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂是衍生自和 / 或并入任何或全部 MIF 氨基酸残基 107-109(例如人类、牛、猪、鼠科或大鼠) 的肽。在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂是衍生自和 / 或并入任何或全部 MIF 氨基酸残基 N73、R74、S77、K78 及 C81(例如人类、牛、猪、鼠科或大鼠)(编号包括第一位的甲硫氨酸) 的肽。在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂是衍生自和 / 或并入任何或全部 MIF 氨基酸残基 N110、S111 及 T112(例如人类、牛、猪、鼠科或大鼠)(编号包括第一位的甲硫氨酸) 的肽。

[0332] 在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂是衍生自和 / 或并入任何或全部 MIF 氨基酸残基 57-66(编号包括第一位的甲硫氨酸) 的肽。在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂为式 (VII) 的肽:

[0333] $X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-S/A-I-G$

[0334] 其中:

[0335] X^1 是选自由半胱氨酸、丙氨酸、丝氨酸和苏氨酸所组成的群组中;

[0336] X^2 是选自由丙氨酸、脯氨酸、甘氨酸和半胱氨酸所组成的群组中;

[0337] X^3 是选自由亮氨酸、缬氨酸和苯丙氨酸所组成的群组中;

[0338] X^4 是选自由半胱氨酸、甘氨酸、苏氨酸和异亮氨酸所组成的群组中;

[0339] X^5 是选自由丝氨酸、缬氨酸、谷氨酰胺和天冬酰胺所组成的群组中;

[0340] X^6 是选自由亮氨酸、缬氨酸、异亮氨酸和甲硫氨酸所组成的群组中; 且

[0341] X^7 是选自由组氨酸、半胱氨酸、赖氨酸、精氨酸和亮氨酸所组成的群组中。

[0342] 在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂包含 3 或 3 个以上人类 MIF₅₇₋₆₆ 氨基酸。在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂包含 3 或 3 个以上鼠科 MIF₅₇₋₆₆ 氨基酸。在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂包含 3 或 3 个以上猪 MIF₅₇₋₆₆ 氨基酸。在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂包含 3 或 3 个以上牛 MIF₅₇₋₆₆ 氨基酸。在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂包含 3 或 3 个以上大鼠 MIF₅₇₋₆₆ 氨基酸。

[0343] 在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂是可结合到任何或全部 MIF 氨基酸残基 38-44 的抗体。在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂是可结合到任何或全部 MIF 氨基酸残基 48-50 的抗体。在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂是可结合到任何或全部 MIF 氨基酸残基 57-66 的抗体。在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂是可结合到任何或全部 MIF 氨基酸残基 61-70 的抗体。在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂是可结合到任何或全部 MIF 氨基酸残基 96-102 的抗体。在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂是可结合到任何或全部 MIF 氨基酸残基 107-109 的抗体。在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏

剂是可结合到任何或全部 MIF 氨基酸残基 N73、R74、S77、K78、和 C81 是抗体。在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂是可结合到任何或全部 MIF 氨基酸残基 N110、S111 和 T112 的抗体。

[0344] 在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂是可结合到任何或全部 MIF 氨基酸残基 38-44 的小分子。在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂是可结合到任何或全部 MIF 氨基酸残基 48-50 的小分子。在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂是可结合到任何或全部 MIF 氨基酸残基 57-66 的小分子。在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂是可结合到任何或全部 MIF 氨基酸残基 61-70 的小分子。在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂是可结合到任何或全部 MIF 氨基酸残基 96-102 的小分子。在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂是可结合到任何或全部 MIF 氨基酸残基 107-109 的小分子。在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂是可结合到任何或全部 MIF 氨基酸残基 N73、R74、S77、K78 和 C81 的小分子。在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂是可结合到任何或全部 MIF 氨基酸残基 N110、S111 和 T112 的小分子。

[0345] 在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂是可结合到任何或全部 MIF 氨基酸残基 38-44 的肽体。在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂是可结合到任何或全部 MIF 氨基酸残基 48-50 的肽体。在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂是可结合到任何或全部 MIF 氨基酸残基 57-66 的肽体。在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂是可结合到任何或全部 MIF 氨基酸残基 61-70 的肽体。在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂是可结合到任何或全部 MIF 氨基酸残基 96-102 的肽体。在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂是可结合到任何或全部 MIF 氨基酸残基 107-109 的肽体。在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂是可结合到任何或全部 MIF 氨基酸残基 N73、R74、S77、K78 和 C81 的肽体。在一些实施方案中, MIF 三聚化的破坏剂是可结合到任何或全部 MIF 氨基酸残基 N110、S111 和 T112 的肽体。

[0346] F. 肽模拟物

[0347] 在一些实施方案中, 使用肽模拟物替代本文所述的肽, 包括用于治疗或预防炎症性病症。

[0348] 肽模拟物(和基于肽的抑制剂)是使用例如计算机分子建模(computerized molecular modeling)开发得到的。肽模拟物是使用本技术领域熟知的方法设计成包括一个或多个肽键联可任选经选自以下组成之群组的键联置换的结构: $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ (顺式和反式)、 $-\text{CH}=\text{CF}-$ (反式)、 $-\text{CoCH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2\text{SO}-$ 。在一些实施方案中, 这样的肽模拟物具有较高的化学稳定性、较强的药理学特性(半衰期、吸收率、效力、功效等)、经改变的特异性(例如广谱的生物活性)、较低的抗原性及以更经济的方式制备。在一些实施方案中, 肽模拟物包括一个或多个标记或接合物直接或经由间隔基(例如酰胺基)共价连接至该类似物上通过定量结构活性数据和/或分子建模预测的非干扰位置。这样的非干扰位置一般是不会与该肽模拟物所特异性结合从而产生治疗作用的受体形成直接接触的位置。在一些实施方案中, 用同一类型的 D-氨基酸对共有序列中一个或多个氨基酸进行系统性取代(例如以 D-赖氨酸替代 L-赖氨酸)来产生具有所需特性的更为稳定的肽。

[0349] 噬菌体呈现肽库已经成为产生肽模拟物的技术(Scott, J.K. et al. (1990) Science 249:386; Devlin, J.J. et al. (1990) Science 249:404; US5, 223, 409,

US5, 733, 731 ;US5, 498, 530 ;US5, 432, 018 ;US5, 338, 665 ;US5, 922, 545 ;WO 96/40987 和 WO 98/15833(所述文献的公开内容各自以引用的方式并入本文中)。在这样的肽库中, 通过将随机肽序列与纤维状噬菌体的外壳蛋白融合来呈现该肽序列。通常, 针对固定化抗体的细胞外基元 / 结构域 (在此情况下为 PF4 或 RANTES) 来亲和和洗脱所呈现的肽。在一些实施方案中, 通过生物淘选 (biopanning) 来分离肽模拟物 (Nowakowski, G. S, et al. (2004) Stem Cells 22 :1030-1038)。在一些实施方案中, 使用表达 MIF 的完整细胞筛选肽库, 并利用 FACs 来分离出噬菌体特异性结合的细胞。通过连续数轮生物淘选和再繁殖, 使保留的噬菌体富集。对结合最好的肽进行定序, 以鉴别一个或多个结构相关的肽家族内的关键残基。通过丙氨酸扫描或是在 DNA 层面上进行诱变, 肽序列也显示出要置换哪些残基。在一些实施方案中, 建立诱变库并进行筛选, 以进一步优化最佳结合子的序列。Lowman (1997) Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct. 26 :401-24。

[0350] 在一些实施方案中, 使用蛋白质 - 蛋白质相互作用的结构分析, 来建议与本文所述之多肽的结合配偶体竞争性结合的肽。在一些实施方案中, 由此种分析得到的晶体结构表明该多肽中关键残基的身份和相对取向, 由此可设计出肽。例如参见 Takasaki, et al. (1997) Nature Biotech, 15 :1266-70。

[0351] 在一些实施方案中, 药剂是肽或多肽。在一些实施方案中, 该肽是 : 与 VNTNVPTRAS VPDGFLSELTTQLAQATGKPPQYIAVHVVPDQL (SEQ ID No. 10) 的结合配偶体竞争性结合的肽 ; 与 PDQLMAFGGSSEPCALCSL (SEQ ID No. 11) 的结合配偶体竞争性结合的肽 ; 与 VNTNVPTRASVPDGF LSELTTQLAQATGKPPQYIAVHVVPDQLMAFGGSSEPCALCSL (SEQ IDNo. 12) 的结合配偶体竞争性结合的肽 ; 与 PDQLMAFGGSSEPCALCSLHSI (SEQ ID No. 13) 的结合配偶体竞争性结合的肽 ; 或其组合。

[0352] G. 抗体

[0353] 在一些实施方案中, 通过破坏 MIF 结合到 CXCR2、CXCR4、CD74 或其组合的能力来治疗炎性疾病、病症、病况或病征。在一些实施方案中, 通过授予有需要的个体可结合到 MIF、一或多个 MIF 基元的抗体来治疗炎性疾病、病症、病况或病征。在一些实施方案中, 通过授予有需要的个体可结合到 CD44 的抗体来治疗炎性疾病、病症、病况或病征。在一些实施方案中, 通过授予有需要的个体可结合到 CD74 的抗体来治疗炎性疾病、病症、病况或病征。在一些实施方案中, 通过授予有需要的个体可结合到 CXCR2 的抗体来治疗炎性疾病、病症、病况或病征。在一些实施方案中, 通过授予有需要的个体可结合到 CXCR4 的抗体来治疗炎性疾病、病症、病况或病征。

[0354] 在一些实施方案中, 抗体是人类抗体或人源化抗体。在一些实施方案中, 抗体是人类 IgG。在一些实施方案中, 抗体为或是包含一或多个衍生自人类 IgG1、IgG4、IgG2、IgD、IgA 或 IgM 的多肽。本文公开的抗体可经由任何适宜的方法来产生。

[0355] 基于抗原的抗体生产

[0356] 在一些实施方案中, 通过使宿主 (例如小鼠或家兔) 与抗原接触来产生本文公开的抗体。在一些实施方案中, 抗原是 MIF 单体。在一些实施方案中, 抗原是 MIF 三聚体。在一些实施方案中, 抗原是全长 MIF 多肽的片段。在一些实施方案中, 抗原是包含所有或部分 MIF₅₀₋₆₅ 的多肽。在一些实施方案中, 抗原是包含所有或部分 MIF 的 N 端 / 假 ELR 基元 / 结构域 (MIF₁₋₁₇) 的多肽。在一些实施方案中, 抗原是包含所有或部分 MIF 的 α 螺旋状 #1 基

元 / 结构域 (即 MIF₁₈₋₃₁) 的多肽。在一些实施方案中,抗原是包含所有或部分 MIF 的 N 环状基元 / 结构域 (即 MIF₃₂₋₆₀) 的多肽。在一些实施方案中,抗原是包含所有或部分 MIF 的环状 - 桶状 - 环状基元 / 结构域 (即 MIF₆₄₋₉₃) 的多肽。在一些实施方案中,抗原是包含所有或部分 MIF 的 C 端基元 / 结构域 (即 MIF₉₀₋₁₁₄) 的多肽。在一些实施方案中,抗原是包含所有或部分 MIF 的 N 端尾 (即 MIF₁₋₇) 的多肽。在一些实施方案中,抗原是包含所有或部分 MIF 的假 ELR 环 (即 MIF₇₋₁₇) 的多肽。在一些实施方案中,抗原是包含所有或部分 MIF 的 PPQ 环 (即 MIF₃₂₋₃₈) 的多肽。在一些实施方案中,抗原是包含所有或部分 MIF 的 PDQ 环 (即 MIF₄₃₋₅₆) 的多肽。在一些实施方案中,抗原是包含所有或部分 MIF 的 IGK 环 (即 MIF₆₄₋₇₁) 的多肽。在一些实施方案中,抗原是包含所有或部分 MIF 的 NRS 螺旋 (即 MIF₇₂₋₈₉) 的多肽。在一些实施方案中,抗原是包含所有或部分 MIF 的 SPDR 环 (即 MIF₉₀₋₉₄) 的多肽。在一些实施方案中,抗原是包含所有或部分 MIF 的 C 端尾 (即 MIF₁₀₁₋₁₁₄) 的多肽。

[0357] 在一些实施方案中,通过使宿主 (例如小鼠或家兔) 接触至少两种抗原来产生本文公开的抗体。在一些实施方案中,抗原系选自于:包含所有或部分 MIF 的 N 端 / 假 ELR 基元的多肽;包含所有或部分 MIF 的 N 环状基元的多肽;包含所有或部分 MIF 的环状 - 桶状 - 环状基元的多肽;包含所有或部分 MIF 的 C 端基元的多肽;包含所有或部分 MIF 的 α 螺旋状 #1 基元的多肽;包含所有或部分 MIF 的 N 端尾的多肽;包含所有或部分 MIF 的假 ELR 基元 / 结构域的多肽;包含所有或部分 MIF 的 PPQ 环的多肽;包含所有或部分 MIF 的 PDQ 环的多肽;包含所有或部分 MIF 的 IGK 环的多肽;包含所有或部分 MIF 的 NRS 螺旋的多肽;包含所有或部分 MIF 的 SPDR 环的多肽;包含所有或部分 C 端尾的多肽;包含所有或部分 MIF₅₀₋₆₅ 的多肽。

[0358] 在一些实施方案中,通过使宿主 (例如小鼠或家兔) 接触至少三种抗原来产生本文公开的抗体。在一些实施方案中,抗原系选自于:包含所有或部分 MIF 的 N 端 / 假 ELR 基元的多肽;包含所有或部分 MIF 的 N 环状基元的多肽;包含所有或部分 MIF 环状 - 桶状 - 环状基元的多肽;包含所有或部分 MIF 的 C 端基元的多肽;包含所有或部分 MIF 的 α 螺旋状 #1 基元的多肽;包含所有或部分 MIF 的 N 端尾的多肽;包含所有或部分 MIF 的假 ELR 基元 / 结构域的多肽;包含所有或部分 MIF 的 PPQ 环的多肽;包含所有或部分 MIF 的 PDQ 环的多肽;包含所有或部分 MIF 的 IGK 环的多肽;包含所有或部分 MIF 的 NRS 螺旋的多肽;包含所有或部分 MIF 的 SPDR 环的多肽;包含所有或部分 C 端尾的多肽;及包含所有或部分 MIF₅₀₋₆₅ 的多肽。

[0359] 基于 DNA 的抗体生产

[0360] 在一些实施方案中,通过使宿主与编码部分或全部 MIF 多肽的核酸序列 (或者 “MIF 核酸序列”) 接触来产生本文公开的抗体。

[0361] 在一些实施方案中,MIF 核酸序列被克隆到表达载体 (例如质粒) 中。

[0362] 在一些实施方案中,宿主是哺乳动物。在一些实施方案中,宿主是小鼠、家兔或大鼠。在一些实施方案中,宿主是哺乳动物的细胞。在一些实施方案中,宿主是细菌细胞。

[0363] 在一些实施方案中,通过将 MIF 核酸序列以肌内或皮内方式注射到宿主内,使宿主接触 MIF 核酸序列。在一些实施方案中,该接触进一步包含施加电流到注射位点 (即电穿孔)。在一些实施方案中,使用基因枪来使宿主接触 MIF 核酸序列。

[0364] 在一些实施方案中,宿主细胞 (或多个宿主细胞) 可表达编码部分或全部 MIF 多

肽的核酸序列,以产生经表达的 MIF 多肽。在一些实施方案中,经表达的 MIF 多肽被半胱氨酸化。在一些实施方案中,经表达的 MIF 多肽被磷酸化。在一些实施方案中,经表达的 MIF 多肽被糖基化。

[0365] 在一些实施方案中,产生本文公开的抗体的方法进一步包含使宿主接触佐剂。在一些实施方案中,佐剂以核酸序列来授予。在一些实施方案中,佐剂以多肽或聚糖来授予。在一些实施方案中,佐剂是细胞因子、淋巴因子或其组合。在一些实施方案中,佐剂是白介素、肿瘤坏死因子、GM-CSF 或其组合。在一些实施方案中,佐剂是 B7-1、B7-2、CD40L 或其组合。在一些实施方案中,含有 MIF 核酸序列的表达载体进一步包含编码佐剂的核酸序列。在一些实施方案中,使宿主接触可编码佐剂的第二个表达载体。

[0366] 在一些实施方案中,核酸序列编码 MIF 的 N 端尾 / 假 ELR 基元。在一些实施方案中,核酸序列编码 MIF₅₀₋₆₅。在一些实施方案中,核酸序列编码 MIF 的 N 环状基元。在一些实施方案中,核酸序列编码 MIF 的环状 - 桶状 - 环状基元。在一些实施方案中,核酸序列编码 MIF 的 C 端基元。在一些实施方案中,核酸序列编码 MIF 的 α 螺旋状 #1 基元 / 结构域 (即 TTCCTGAGCGAGCTGACACAGCAGCTGGCCCAGGCCACCGGC)。在一些实施方案中,核酸序列编码 MIF 的 N 端尾 (即 CCCATGTTCATCGTGAACACC)。在一些实施方案中,核酸序列编码 MIF 的假 ELR 基元 / 结构域 (即 AACGTGCCCAGAGCCAGCGTGCCCGACGGC)。在一些实施方案中,核酸序列编码 MIF 的 PPQ 环 (即 AAGCCCCCTCAGTATATCGCC)。在一些实施方案中,核酸序列编码 MIF 的 PDQ 环 (即 CCCGACCAGCTGATGGCCTTCGGCGGCAGCAGCGAGCCTTGC)。在一些实施方案中,核酸序列编码 MIF 的 IGK 环 (即 ATCGGCAAGATCGGCGGAGCCCAG)。在一些实施方案中,核酸序列编码 MIF 的 NRS 螺旋 (即 AACAGAAGCTACAGCAAGCTGCTGTGCGGCCTGCTGGCCGAGAGACTGAGAATC)。在一些实施方案中,核酸序列编码 SPDR 环 (即 AGCCCCGACAGAGTGACATCAACTACTACGAC)。在一些实施方案中,核酸序列编码 C 端尾 (即 ATGAACGCCGCCAACGTGGGCTGGAACAACAGCACCTTCGCC)。

[0367] 在一些实施方案中,通过使宿主接触至少两种选自下列的核酸序列来产生本文公开的抗体:编码 MIF 的 N 端尾 / 假 ELR 基元的序列、编码 MIF 的 N 环状基元的序列、编码 MIF 环状 - 桶状 - 环状基元的序列、编码 MIF 的 C 端基元的序列、编码 MIF 的 α 螺旋状 #1 基元的序列、编码 MIF 的 N 端尾的序列、编码 MIF 的假 ELR 基元 / 结构域的序列、编码 MIF 的 PPQ 环的序列、编码 MIF 的 PDQ 环的序列、编码 MIF 的 IGK 环的序列、编码 MIF 的 NRS 螺旋的序列、编码 MIF 的 SPDR 环的序列、编码 MIF 的 C 端尾的序列和编码 MIF₅₀₋₆₅ 的序列。在一些实施方案中,通过使宿主接触可编码至少两种 MIF 多肽基元的选自下列的核酸序列来产生本文公开的抗体:编码 MIF 的 N 端尾 / 假 ELR 基元的序列、编码 MIF 的 N 环状基元的序列、编码 MIF 环状 - 桶状 - 环状基元的序列、编码 MIF 的 C 端基元的序列、编码 MIF 的 α 螺旋状 #1 基元的序列、编码 MIF 的 N 端尾的序列、编码 MIF 的假 ELR 基元 / 结构域的序列、编码 MIF 的 PPQ 环的序列、编码 MIF 的 PDQ 环的序列、编码 MIF 的 IGK 环的序列、编码 MIF 的 NRS 螺旋的序列、编码 MIF 的 SPDR 环的序列、编码 MIF 的 C 端尾的序列和编码 MIF₅₀₋₆₅ 的序列。

[0368] 在一些实施方案中,通过使宿主接触至少三种选自以下的核酸序列来产生本文公开的抗体:编码 MIF 的 N 端尾 / 假 ELR 基元的序列、编码 MIF 的 N 环状基元的序列、编码 MIF 的环状 - 桶状 - 环状基元的序列、编码 MIF 的 C 端基元的序列、编码 MIF 的 α 螺旋状 #1 基元的序列、编码 MIF 的 N 端尾的序列、编码 MIF 的假 ELR 基元 / 结构域的序列、编码 MIF 的 PPQ 环的序列、编码 MIF 的 PDQ 环的序列、编码 MIF 的 IGK 环的序列、编码 MIF 的 NRS 螺旋的

序列、编码 MIF 的 SPDR 环的序列、编码 MIF 的 C 端尾的序列和编码 MIF₅₀₋₆₅ 的序列。在一些实施方案中,通过使宿主接触可编码至少三种 MIF 多肽基元的选自下列的核酸序列来产生本文公开的抗体:编码 MIF 的 N 端尾/假 ELR 基元的序列、编码 MIF 的 N 环状基元的序列、编码 MIF 环状-桶状-环状基元的序列、编码 MIF 的 C 端基元的序列、编码 MIF 的 α 螺旋状 #1 基元的序列、编码 MIF 的 N 端尾的序列、编码 MIF 的假 ELR 基元/结构域的序列、编码 MIF 的 PPQ 环的序列、编码 MIF 的 PDQ 环的序列、编码 MIF 的 IGK 环的序列、编码 MIF 的 NRS 螺旋的序列、编码 MIF 的 SPDR 环的序列、编码 MIF 的 C 端尾的序列和编码 MIF₅₀₋₆₅ 的序列。

[0369] 抗体的生产

[0370] 在一些实施方案中,经由使用杂交瘤来生产本文公开的抗体。如本文所用,“杂交瘤”是一种永生化的抗体生产细胞。在一些实施方案中,以抗原或核酸接种宿主(例如小鼠或家兔)。在一些实施方案中,从宿主的脾脏中提取 B 细胞。在一些实施方案中,通过融合(1)经提取的 B 细胞与(2)骨髓瘤细胞(即次黄嘌呤-鸟嘌呤-磷酸核糖转移酶阴性、永生化骨髓瘤细胞),来产生杂交瘤。在一些实施方案中,将 B 细胞和骨髓瘤细胞一起培养,并暴露于可使得它们的细胞膜更具有渗透性的试剂(例如 PEG)中。

[0371] 在一些实施方案中,该培养包含多个杂交瘤、多个骨髓瘤细胞和多个 B 细胞。在一些实施方案中,将该等细胞培养在选择杂交瘤(例如以 HAT 培养基培养)的条件下。

[0372] 在一些实施方案中,分离单个杂交瘤(即克隆)并加以培养。在一些实施方案中,将杂交瘤注射到实验动物中。在一些实施方案中,在细胞培养中培养杂交瘤。

[0373] 人源化抗体

[0374] 在一些实施方案中,本文所述的方法包含人源化单克隆抗体。在一些实施方案中,人源化单克隆抗体包含源自于人类的重和轻链恒定区和源自于鼠科的可变区。

[0375] 在一些实施方案中,通过基因工程建构人源化免疫球蛋白(包括人源化抗体)。在一些实施方案中,人源化免疫球蛋白包含与特定的人类免疫球蛋白链(即接受体或接收体)的框架相同的框架,和三个来自非人类(供体)免疫球蛋白链的 CDRs。在一些实施方案中,在人源化免疫球蛋白链的框架中有限数目的氨基酸被鉴别并选出为与在供体而非接受体上的这些位置的氨基酸相同。

[0376] 在一些实施方案中,使用来自与拟被人源化的供体免疫球蛋白同源的特定人类免疫球蛋白的框架。例如由数据库(例如国家生物医学基金会(National Biomedical Research Foundation)的蛋白序列鉴定数据库或是国家生物技术信息中心(NCBI)的蛋白质序列数据库)中小鼠重(或轻)链可变区对于人类重(或轻)可变区的序列比较显示,对于不同人类区的同源性可以有很大差异,例如从约 40%至约 60%、约 70%、约 80%或更高。经由选择与供体免疫球蛋白的重链可变区的同源性最高的人类重链可变区的接受体免疫球蛋白,从供体免疫球蛋白到成为人源化免疫球蛋白所需改变的氨基酸会较少。经由选择与供体免疫球蛋白的轻链可变区的同源性最高的人类轻链可变区的接受体免疫球蛋白,从供体免疫球蛋白到成为人源化免疫球蛋白所需改变的氨基酸会较少。

[0377] 在一些实施方案中,人源化免疫球蛋白包含来自相同人类抗体的轻和重链作为接受体序列。在一些实施方案中,人源化免疫球蛋白包含来自不同人类抗体生殖系序列的轻和重链作为接受体序列;当使用这样的组合的时候,利用常规的分析法(例如 ELISA),人们可以轻易地确定是否 VH 和 VL 结合到关注的抗原决定基上。在一些实施方案中,会选择出

在一并考虑下轻和重链可变区序列总体与供体的轻和重链可变区序列的同源性最高的人类抗体。在一些实施方案中,通过在人源化免疫球蛋白链的框架中,选择与在供体而非接受体中的这些位置上相同的氨基酸的少量氨基酸,可达到更高的亲和力。

[0378] 本文涵盖任何可修饰框架区的适合方法。在一些实施方案中,相关框架氨基酸的改变系基于供体和接受体分子之间氨基酸框架残基的不同来被选择。在一些实施方案中,改变的氨基酸位置是已知为重要或是会影响 CDR 构象(例如典型框架残基对于 CDR 构象和/或结构是重要的)的残基。在一些实施方案中,相关框架氨基酸的改变系基于在特定框架位置上氨基酸残基的频率来被选择(例如所选框架与它的亚家族中其它框架序列的比较可以揭示在一特定位置或多个位置上发生频率较低的残基)。在一些实施方案中,相关框架氨基酸的改变系基于与 CDR 的邻近性来被选择。在一些实施方案中,相关框架氨基酸的改变系基于与抗原-CDR 界面的已知或预测的邻近性或经预测可调节 CDR 活性来被选择。在一些实施方案中,改变的相关框架氨基酸是已知或经预测可在重(VH)和轻(VL)链可变区的界面之间形成接触的框架残基。在一些实施方案中,改变的相关框架氨基酸是溶剂无法进入的框架残基。

[0379] 在一些实施方案中,在一些或所有所选位置的氨基酸改变会并入接受体可变区框架和供体 CDR 的编码核酸。在一些实施方案中,经变更的框架或 CDR 序列被个别地制造并测试,或是依序地或同时经组合并测试。

[0380] 在一些实施方案中,在任何或全部经变更位置的变化性是少数从几个到很多个不同的氨基酸残基,包括所有二十个天然发生的氨基酸或是其之功能相当物或类似物。在一些实施方案中,可考虑非天然发生的氨基酸。

[0381] 在一些实施方案中,将人源化抗体序列克隆到载体中。在一些实施方案中,可使用任何适合的载体。在一些实施方案中,视情况而定,载体是质粒、病毒(例如噬菌体或噬菌粒)。进一步的细节参见例如 *Molecular Cloning: a Laboratory Manual*; 2nd edition, Sambrook et al., 1989, Cold Spring Harbor Laboratory Press。很多已知的操作核酸的技术和程序,例如在 *Short Protocols in Molecular Biology*, Second Edition, Ausubel et al. eds., John Wiley & Sons, 1992 中,详细描述了核酸构建的制备、突变形成、定序、DNA 引入到细胞中和基因表达以及蛋白质分析。Sambrook 等人和 Ausubel 等人的公开内容以引用的方式并入本文中。

[0382] 在一些实施方案中,将表达人源化抗体序列的载体转化到任何适合宿主细胞。在一些实施方案中,宿主细胞是细菌、哺乳动物细胞、酵母菌和杆状病毒系统。在原核细胞中(比如大肠杆菌(*E. coli*))抗体和抗体片段的表达在本技术领域中有完善的建立。关于回顾,请参见例如 Plückthun, A. *Bio/Technology* 9:545-551 (1991)。本领域的技术人员也可以利用在真核细胞培养中的表达作为生产本文所述的抗体和抗原结合片段的一个选择,关于近期的回顾参见例如 Raff, M. E. (1993) *Curr. Opinion Biotech.* 4:573-576; Trill J. J. et al. (1995) *Curr. Opinion Biotech* 6:553-560, 每个上述文献的公开内容以引用的方式并入本文中。

[0383] 在一些实施方案中,使用哺乳动物的表达系统。在一些实施方案中,哺乳动物的表达系统是二氢叶酸还原酶缺陷型("dhfr-")中国仓鼠卵巢细胞。在一些实施方案中,将含有功能性 DHFR 基因连同编码所要人源化抗体的基因的表达载体转染到 dhfr-CHO 细胞中。

[0384] 在一些实施方案中,可经由任何适合方法来转化 DNA。对于真核细胞,适合的技术包括例如磷酸钙转染法、DEAE 葡聚糖 (DEAE Dextran)、电穿孔、脂质体介导的转染法和使用逆转录病毒或其它病毒 (例如牛痘或用于昆虫细胞的杆状病毒) 的转导法。对于细菌细胞,适合的技术包括例如氯化钙转化法、电穿孔和利用噬菌体的转染法。

[0385] 在一些实施方案中,编码抗体或其之抗原结合片段的 DNA 序列经合成制备而非经克隆制备。在一些实施方案中, DNA 序列设计了对应于抗体或抗原结合片段之氨基酸序列的合适密码子。一般来说,如果欲将该序列用于表达,人们会为想要的宿主选择优选的密码子。在一些实施方案中,完整序列从通过标准方法制备的重叠寡核苷酸开始合成,并合成为完整的编码序列。参见例如 Edge, Nature, 292 :756 (1981) ; Nambair et al., Science, 223 : 1299 (1984) ; Jay et al., J. Biol. Chem., 259 :6311 (1984), 每个上述文献的公开内容以引用的方式并入本文中。

[0386] H. 肽体

[0387] 在一些实施方案中,建构物破坏 MIF 结合到 CXCR2、CXCR4、CD74 或其组合的能力。在一些实施方案中,建构物是肽体。在一些实施方案中,通过破坏 MIF 结合到 CXCR2、CXCR4、CD74 或其组合的能力来治疗炎性疾病、病症、病况或病征。在一些实施方案中,通过授予肽体给所需要的个体来治疗炎性疾病、病症、病况或病征。

[0388] 术语“肽体”系指包含肽与抗体或者一个或多个抗体基元 / 结构域 (例如抗体的 Fc 基元 / 结构域) 直接或间接结合 (例如共价地) 的分子,其中该肽部分特异性结合到所需的标的。肽可与 Fc 区融合,或可插入 Fc 环 (一种经过修饰的 Fc 分子) 中。术语“肽体”不包括 Fc 融合蛋白 (例如全长蛋白质与 Fc 基元 / 结构域融合)。

[0389] 在一些实施方案中,肽体包含 (a) 抗体和 (b) 本文公开的肽;其中该肽和该抗体在该肽体中保留它们的活性。在一些实施方案中,该肽结合 (直接或间接地) 到抗体。在一些实施方案中,该肽为共价结合 (直接或间接地) 到抗体。在一些实施方案中,该肽结合 (直接或间接地) 到抗体的 Fab 区。在一些实施方案中,该肽结合 (直接或间接地) 到抗体的抗原结合位点。

[0390] 在一些实施方案中,该肽经由反应性侧链结合到抗体。反应性侧链可为自然存在或通过突变而被置入于抗体中。抗体结合位点的反应性残基可与抗体连接,比如首先被鉴别以产生抗体之淋巴样细胞中呈现的核酸所编码的残基。或者,可通过蓄意使 DNA 发生突变以便编码特定残基来形成氨基酸残基。反应性残基可为非天然的残基,例如使用本文所述的独特密码子、tRNA 和氨基酰基-tRNA 经由生物合成所形成。在另一方式中,氨基酸残基或它的反应性功能基 (例如亲核性氨基或巯基) 可被附加在抗体结合位点的氨基酸残基上。

[0391] 催化性抗体为一种抗体来源,其包含一或多个反应性氨基酸侧链。这样的抗体包括醛缩酶抗体、 β 内酰胺酶抗体、酯酶抗体、酰胺酶抗体等等。

[0392] 在一些实施方案中,该肽经由连接头间接地被结合到抗体。在一些实施方案中,该连接头包含烷基、杂烷基、亚烷基、亚烯基、亚炔基、杂亚烷基、碳环、杂环、芳族环、非芳族环、取代环、单环、多环或其组合。

[0393] 在一些实施方案中,抗体是 IgA、IgD、IgE、IgG 或 IgM。在一些实施方案中,抗体是人源化抗体。

[0394] 在一些实施方案中,肽体是 CovX™ 体。

[0395] III. 用于鉴别 MIF 基元 / 结构域破坏剂的分析

[0396] 在一些实施方案中,鉴别可结合到本文公开的 MIF 基元 / 结构域的药剂。在一些实施方案中,结合到本文公开的 MIF 基元 / 结构域的药剂不会影响与 MIF 无关之 CXCR2 和 CXCR4 信号传导活动。

[0397] 在一些实施方案中,产生涵盖 CXCR2 及 CXCR4 之细胞外 N 端基元 / 结构域和 / 或细胞外环的肽库。在一些实施方案中,该肽的尺寸范围从约 5 个氨基酸到约 20 个氨基酸;从约 7 个氨基酸到约 18 个氨基酸;从约 10 个氨基酸到约 15 个氨基酸。在一些实施方案中,使用任何适合方法(例如 HTS GPCR 筛选技术),针对 MIF 经由 CXCR2 和 CXCR4 所介导的信号传导的抑制来筛选该肽库。在一些实施方案中,针对 IL-8 和 / 或 SDF-1 经由 CXCR2 和 CXCR4 上所介导的信号传导的抑制来进一步筛选肽库。在一些实施方案中,如果肽可抑制 MIF 经由 CXCR2 和 CXCR4 进行的信号传导,但允许 SDF-1 和 IL-8 经由 CXCR2 和 CXCR4 所介导的信号传导,则该肽被鉴别为 MIF 基元 / 结构域的破坏肽。

[0398] 在一些实施方案中,将来自 CXCR2 和 CXCR4 的细胞外 N 端基元 / 结构域及细胞外环的肽序列排列在膜上。在一些实施方案中,将来自 CXCR2 和 CXCR4 的细胞外 N 端基元 / 结构域及细胞外环的肽序列排列在膜上,并用全长的 MIF 作为探针来探测。在一些实施方案中,MIF 经标记(例如经同位素标记、放射性标记或萤光标记)。在一些实施方案中,分析经标记之 MIF 所特异性结合的肽序列对于 CXCR2 和 CXCR4 的 MIF 所介导的信号传导的抑制。在一些实施方案中,使用任何适合方法(例如 GPCR 筛选分析)来筛选可抑制 CXCR2 和 CXCR4 的 MIF 所介导之信号传导的肽序列。

[0399] 在一些实施方案中,使用任何上述的肽和 / 或多肽(例如衍生自 MIF 的假 ELR 基元 / 结构域或是 MIF 的 N 环状基元 / 结构域的肽)作为“模型”来进行构效关系(structure-activity relationship, SAR)的化学反应(如本文中所详细提供者)。在一些实施方案中,SAR 化学反应产生较小的肽。在一些实施方案中,较小的肽产生可破坏 MIF 结合到 CXCR2 和 / 或 CXCR4 的能力的小分子(例如通过确定牵涉到破坏 MIF 结合到 CXCR2 和 / 或 CXCR4 的能力的氨基酸残基)。

[0400] IV. 鉴别 MIF 三聚化破坏剂的分析

[0401] 在一些实施方案中鉴别 MIF 三聚化的破坏肽。在一些实施方案中,MIF 基元 / 结构域三聚化的破坏肽不会影响与 MIF 无关的 CXCR2 和 CXCR4 信号传导活动。在一些实施方案中,使用任何适合方法(例如 HTS GPCR 筛选技术),针对 MIF 经由 CXCR2 和 CXCR4 所介导的信号传导的抑制,来筛选衍生自任何上述氨基酸序列(例如 MIF 氨基酸残基 38-44(β -2 股)、MIF 氨基酸残基 48-50(β -3 股)、MIF 氨基酸残基 96-102(β -5 股)、MIF 氨基酸残基 107-109(β -6 股)、MIF 氨基酸残基 N73、R74、S77、K78 和 C81 和 / 或 MIF 氨基酸残基 N110、S111 和 T112)的肽和 / 或多肽。

[0402] 在一些实施方案中,使用衍生自任何上述氨基酸序列(例如 MIF 氨基酸残基 38-44(β -2 股)、MIF 氨基酸残基 48-50(β -3 股)、MIF 氨基酸残基 96-102(β -5 股)、MIF 氨基酸残基 107-109(β -6 股)、MIF 氨基酸残基 N73、R74、S77、K78 和 C81 和 / 或 MIF 氨基酸残基 N110、S111 和 T112)的肽和 / 或多肽作为“模型”来进行构效关系(SAR)的化学反应。在一些实施方案中,SAR 化学反应产生较小的肽。在一些实施方案中,较小的肽产生可

破坏 MIF 形成同源三聚体的能力的小分子（例如通过确定牵涉破坏 MIF 形成同源三聚体的能力的氨基酸残基）。

[0403] 在一些实施方案中，MIF 小分子、肽和 / 或抗体的拮抗剂是衍生自和 / 或并入任何或全部 SEQ. ID. NO. 1 的氨基酸残基 1-45。在一些实施方案中，MIF 小分子、肽、和 / 或抗体的拮抗剂是衍生自和 / 或并入任何或全部 SEQ. ID. NO. 1 的氨基酸残基 2-45 的肽。在一些实施方案中，MIF 小分子、肽和 / 或抗体的拮抗剂是衍生自和 / 或并入任何或全部 SEQ. ID. NO. 1 的氨基酸残基 3-45 的肽。在一些实施方案中，MIF 小分子、肽和 / 或抗体的拮抗剂是衍生自和 / 或并入任何或全部 SEQ. ID. NO. 1 的氨基酸残基 4-45 的肽。在一些实施方案中，MIF 小分子、肽和 / 或抗体的拮抗剂是衍生自和 / 或并入任何或全部 SEQ. ID. NO. 1 的氨基酸残基 5-45 的肽。在一些实施方案中，MIF 小分子、肽和 / 或抗体的拮抗剂是衍生自和 / 或并入任何或全部 SEQ. ID. NO. 1 的氨基酸残基 6-45 的肽。在一些实施方案中，MIF 小分子、肽和 / 或抗体的拮抗剂是衍生自和 / 或并入任何或全部 SEQ. ID. NO. 1 的氨基酸残基 7-45 的肽。在一些实施方案中，MIF 小分子、肽和 / 或抗体的拮抗剂是衍生自和 / 或并入任何或全部 SEQ. ID. NO. 1 的氨基酸残基 8-45 的肽。在一些实施方案中，MIF 小分子、肽和 / 或抗体的拮抗剂是衍生自和 / 或并入任何或全部 SEQ. ID. NO. 1 的氨基酸残基 9-45 的肽。在一些实施方案中，MIF 小分子、肽和 / 或抗体的拮抗剂是衍生自和 / 或并入任何或全部 SEQ. ID. NO. 1 的氨基酸残基 10-45 的肽。

[0404] 在一些实施方案中，使用衍生自任何上述氨基酸序列（例如 SEQ. ID. NO. 1 的氨基酸残基 1-45；SEQ. ID. NO. 1 的氨基酸残基 2-45；SEQ. ID. NO. 1 的氨基酸残基 3-45；SEQ. ID. NO. 1 的氨基酸残基 4-45；SEQ. ID. NO. 1 的氨基酸残基 5-45；SEQ. ID. NO. 1 的氨基酸残基 6-45；SEQ. ID. NO. 1 的氨基酸残基 7-45；SEQ. ID. NO. 1 的氨基酸残基 8-45；SEQ. ID. NO. 1 的氨基酸残基 9-45；或 SEQ. ID. NO. 1 的氨基酸残基 10-45）的肽和 / 或多肽作为“模型”来进行构效关系（SAR）的化学反应。在一些实施方案中，SAR 化学反应产生较小的肽。在一些实施方案中，较小的肽产生可破坏 MIF 形成同源三聚体的能力的小分子（例如通过确定牵涉破坏 MIF 形成同源三聚体的能力的氨基酸残基）。

[0405] 在一些实施方案中，MIF 的拮抗剂是 siRNA 分子和 / 或与 MIF 基因和 / 或 MIF RNA 序列互补的反义分子。在一些实施方案中，siRNA 和 / 或反义分子使 MIF mRNA 和 / 或蛋白质的含量或半衰期降低至少约 5%、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 80%、至少约 90%、至少约 95% 或实质上 100%。

[0406] V. 细胞株

[0407] 在一些实施方案中，本文公开一种表达重组人类 CXCR4 加上人类 CD74 的细胞株。在一些实施方案中，表达重组人类 CXCR4 加上人类 CD74 的细胞株是人类细胞株（例如 HEK293）。在一些实施方案中，表达重组人类 CXCR4 加上人类 CD74 的细胞株是非人类细胞株（例如 CHO）。

[0408] VI. 发炎

[0409] 在一些实施方案中，本文所述的方法和组合物治疗炎性疾病、病症、病况或病征（例如急性或慢性）。在一些实施方案中，本文所述的方法和组合物治疗（部分或完全）由感染所引起的炎性疾病、病症、病况或病征。在一些实施方案中，本文所述的方法和组合物治疗（部分或完全）由组织损伤（例如由烧伤、冻伤、暴露于细胞毒性剂或外伤）所引起的

炎性疾病、病症、病况或病征。在一些实施方案中,本文所述的方法和组合物治疗(部分或完全)由自体免疫病症引起的炎性疾病、病症、病况或病征。在一些实施方案中,本文所述的方法和组合物治疗(部分或完全)由存在外来物体(例如碎片)引起的炎性疾病、病症、病况或病征。在一些实施方案中,本文所述的方法和组合物治疗由暴露于毒素和/或化学刺激物引起的炎性疾病、病症、病况或病征。

[0410] 如本文所用,“急性发炎”系指具有以下特征:其在数分钟或数小时时间内发展,并且在去除了刺激物后就会停止(例如,已经通过免疫反应或通过投予治疗剂杀死感染物;已经通过免疫反应或提取去除了外来物质,或受损组织已经治愈)。急性发炎的持续时间为短是因为大部分发炎性介质的半衰期为短的缘故。

[0411] 在某些情形下,急性发炎始于白细胞(例如树突状细胞、内皮细胞和肥大细胞)的活化。在某些情形下,白细胞释出炎性介质(例如组胺、蛋白聚糖、丝氨酸蛋白酶、类二十烷酸和细胞因子)。在某些情形下,炎性介质会(部分或完全)引起与发炎相关的病征,例如在某些情形下,炎性介质使毛细血管后微静脉扩张,并增加血管渗透性。在某些情形下,血管舒张后血流增加会(部分或完全)引起发红和灼热。在某些情形下,血管渗透性增加使得血浆渗出到组织中,造成水肿。在某些情形下,后者使白细胞沿趋化梯度迁移到炎性刺激物的部位。再者,在某些情形下,会出现血管(例如毛细血管和小静脉)结构的改变。在某些情形下,该结构改变是(部分或完全)由单核白细胞和/或巨噬细胞所诱导。在某些情形下,该结构改变包括(但不限于)血管重塑和血管生成。在某些情形下,血管生成通过使白细胞转运增加,来帮助维持慢性发炎。此外,在某些情形下,组胺和缓激肽(bradykinin)会刺激神经末梢,导致瘙痒和/或疼痛。

[0412] 在某些情形下,慢性发炎是由存在持续性刺激物(例如持续性急性发炎、细菌感染(例如结核杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)引起的感染)、长时间暴露于化学试剂(例如二氧化硅或吸烟)和自体免疫反应(例如类风湿性关节炎))所引起。在某些情形下,持续性刺激物造成持续性发炎(例如由单核白细胞的连续募集以及巨噬细胞增殖所引起)。在某些情形下,持续性发炎会进一步损伤组织,这将导致单核细胞的再募集,从而使发炎持续并加重。在某些情形下,发炎的生理反应还包括血管生成和纤维化。

[0413] 在一些实施方案中,本文所述的方法和组合物可治疗炎性疾病、病症、病况或病征的医药组合物。当作非限制性实例,炎性疾病、病症和病况包括(但不限于)动脉粥样硬化;腹主动脉瘤;急性播散性脑脊髓炎;烟雾病;高安氏病;急性冠状动脉综合症;心脏同种异体移植血管病变;肺炎;急性呼吸窘迫综合症;肺纤维化;急性播散性脑脊髓炎;爱迪森氏病;强直性脊柱炎;抗磷脂抗体综合症;自体免疫性溶血性贫血;自体免疫性肝炎;自体免疫性内耳病;大疱性类天疱疮;查格斯病;慢性阻塞性肺病;腹腔疾病;皮炎;1型糖尿病;2型糖尿病;子宫内膜异位症;古巴士德氏综合症;格雷夫斯氏病;格林-巴利综合症;桥本氏病;特发性血小板减少性紫癜;间质性膀胱炎;全身性红斑狼疮(SLE);代谢综合症;多发性硬化症;重症肌无力;心肌炎;发作性睡病;肥胖症;寻常性天疱疮;恶性贫血;多发性肌炎;原发性胆汁性肝硬化;类风湿性关节炎;精神分裂症;硬皮病;修格连氏综合症;血管炎;白癜风;韦格纳肉芽肿;过敏性鼻炎;前列腺癌;非小细胞肺癌;卵巢癌;乳癌;黑色素瘤;胃癌;结肠直肠癌;脑癌;转移性骨病;胰脏癌;膀胱癌;肝细胞性癌;肝癌;肺腺癌;食管鳞状细胞癌;中枢神经系统肿瘤(例如胶质母细胞瘤和神经母细胞瘤);血液系统

肿瘤；淋巴瘤；鼻息肉；胃肠癌；溃疡性结肠炎；克隆恩氏病；胶原性结肠炎；淋巴细胞性结肠炎；缺血性结肠炎；改道性结肠炎；贝塞特氏综合症；感染性结肠炎；未定型结肠炎；炎性肝病；内毒素休克；脓毒症休克；类风湿性脊柱炎；强直性脊柱炎；痛风性关节炎；类风湿性多肌痛；阿尔茨海默氏症；帕金森氏症；癫痫；艾滋病痴呆；哮喘；成人呼吸窘迫综合症；支气管炎、急性白细胞介导性肺损伤、远端直肠炎、韦格纳肉芽肿、纤维肌痛、支气管炎、囊性纤维化、葡萄膜炎、结膜炎、牛皮癣、湿疹、皮肤炎、平滑肌增殖病症、脑膜炎、带状疱疹、脑炎、肾炎、结核病、视网膜炎、异位性皮炎、胰腺炎、齿龈炎、凝固性坏死、液化性坏死、纤维蛋白样坏死、血管内膜增生、心肌梗塞；中风；器官移植排斥；流行性感冒（例如 H1N1 流行性感冒 A）或其组合。在一些实施方案中，本文公开的方法和组合物治疗、减缓或防止血管生成。

[0414] 在一些实施方案中，炎性疾病、病症或病况是癌症。在一些实施方案中，炎性疾病、病症或病况前列腺癌；非小细胞肺癌；卵巢癌；乳癌；黑色素瘤；胃癌；结肠直肠癌；脑癌；转移性骨病；胰脏癌；膀胱癌；肝细胞性癌；肝癌；肺腺癌；食管鳞状细胞癌；中枢神经系统肿瘤（例如胶质母细胞瘤和神经母细胞瘤）；血液系统肿瘤；淋巴瘤或其组合。

[0415] 在一些实施方案中，炎性疾病、病症或病况是心血管病症。在一些实施方案中，炎性疾病、病症或病况是：动脉粥样硬化、外周血管疾病、脑血管疾病（即中风）、高血压（即血压高）、心脏衰竭、风湿性心脏病、细菌性心内膜炎、心肌病、肺循环疾病、静脉和淋巴系疾病或其组合。

[0416] 动脉粥样硬化

[0417] 在一些实施方案中，本文所述的方法和组合物可治疗动脉粥样硬化。如本文所用，“动脉粥样硬化”是指动脉壁的发炎，并且包括动脉粥样硬化形成的所有阶段（例如脂质沉积、内膜－中膜变厚和内膜下单核白细胞浸润）以及所有动脉粥样硬化病变（例如 I 型病变到 VIII 型病变）。在某些情形下，动脉粥样硬化是（部分或完全）由巨噬细胞积累所引起。在一些实施方案中，本文所述的方法和组合物可防止巨噬细胞积累、减少积累巨噬细胞的数量和/或降低巨噬细胞积累的速率。在某些情形下，动脉粥样硬化是（部分或完全）由氧化型 LDL 的存在所引起。在某些情形下，氧化型 LDL 会损伤动脉壁。在一些实施方案中，本文所述的方法和组合物可防止氧化型 LDL 诱导的动脉壁损伤、减小由氧化型 LDL 损伤的动脉壁部分、降低对动脉壁损伤的严重程度，和/或降低氧化型 LDL 损伤动脉壁的速率。在某些情形下，单核白细胞可对受损动脉壁作出反应（即循趋化梯度到达受损的动脉壁）。在某些情形下，单核白细胞分化成巨噬细胞。在某些情形下，巨噬细胞可内吞氧化型 LDL（具有内吞 LDL 的细胞（例如巨噬细胞）称为“泡沫细胞”）。在一些实施方案中，本文所述的方法和组合物可防止泡沫细胞的形成、减少泡沫细胞的数量，和/或降低泡沫细胞的形成速率。在某些情形下，泡沫细胞死亡，并随后破裂。在某些情形下，泡沫细胞的破裂使氧化型胆固醇沉积到动脉壁中。在一些实施方案中，本文所述的方法和组合物可防止所沉积氧化型胆固醇沉积到动脉壁上、减少沉积到动脉壁上的氧化型胆固醇的量，和/或降低氧化型胆固醇沉积到动脉壁上的速率。在某些情形下，动脉壁会因氧化型 LDL 所引起的损伤而发炎。在一些实施方案中，本文所述的方法和组合物可防止动脉壁发炎、减小发炎的动脉壁部分，和/或降低发炎的严重程度。在某些情形下，动脉壁的发炎（部分或完全）引起基质金属蛋白酶 (MMP)-2、CD40 配体和肿瘤坏死因子 (TNF)- α 的表达。在一些实施方案中，本文

所述的方法和组合物可防止基质金属蛋白酶 (MMP)-2、CD40 配体和肿瘤坏死因子 (TNF)- α 的表达或减少所表达的基质金属蛋白酶 (MMP)-2、CD40 配体和肿瘤坏死因子 (TNF)- α 的量。在某些情形下,细胞在发炎区域上形成硬覆盖层。在一些实施方案中,本文所述的方法和组合物可防止形成硬覆盖层、减小受硬覆盖层影响的动脉壁部分,和 / 或降低形成硬覆盖层的速率。在某些情形下,细胞覆盖层使动脉变窄。在一些实施方案中,本文所述的方法和组合物可防止动脉变窄、减小变窄的动脉部分、降低变窄的严重程度,和 / 或降低动脉变窄的速率。

[0418] 在某些情形下,动脉粥样硬化斑块 (部分或完全) 造成狭窄 (即血管变窄)。在某些情形下,狭窄会 (部分或完全) 导致血流减少。在一些实施方案中,本文所述的方法和组合物可治疗狭窄和 / 或再狭窄 (restenosis)。在某些情形下,经皮介入 (例如球囊血管成形术或支架置入) 对狭窄的动脉粥样硬化病变造成的机械损伤,会诱发血管内膜增生。在某些情形下,血管壁的急性损伤会诱发急性内膜剥脱和血小板粘附,以及内侧血管壁中 SMC 的细胞凋亡。在某些情形下,内膜层内表型独特的 SMC 回应于损伤的积累会发挥恢复动脉血管壁完整性的作用,但随后会导致血管逐渐变窄。在某些情形下,单核白细胞募集会引发持续时间更长且慢性的炎症反应。在一些实施方案中,本文公开的方法和组合物可抑制内膜层内表型独特的 SMC 的积累。在一些实施方案中,本文公开的方法和组合物可抑制经球囊血管成形术或支架置入治疗的个体中内膜层内表型独特的 SMC 的积累。

[0419] 在某些情形下,动脉粥样硬化斑块破裂会 (部分或完全) 导致组织梗塞 (例如心肌梗塞或中风)。在某些情形下,在急性心肌缺血损伤后,存活的心肌细胞和巨噬细胞中心肌 MIF 的表达上调。在某些情形下,缺氧和氧化应激会诱导心肌细胞经由非典型蛋白激酶 C 依赖性输出机制分泌 MIF,并造成细胞外信号调控的激酶活化。在某些情形下,在患有急性心肌梗塞的个体体内检测到较高的 MIF 血清浓度。在某些情形下,MIF 促成梗塞区中巨噬细胞的积累,并且促进梗塞期间肌细胞诱导的损伤的促炎性作用。在一些实施方案中,本文所述的方法和组合物可治疗梗塞。在某些情形下,再灌注损伤会伴随着梗塞。在一些实施方案中,本文所述的方法和组合物可治疗再灌注损伤。

[0420] 在一些实施方案中,授予本文公开的抗体来鉴别和 / 或定位动脉粥样硬化斑块。在一些实施方案中,该抗体经过标记,以供成像。在一些实施方案中,该抗体经过标记,以供医学成像。在一些实施方案中,该抗体经过标记,以供放射成像、PET 成像、MRI 成像和荧光成像。在一些实施方案中,该抗体集中在循环系统中具有高 MIF 浓度的区域。在一些实施方案中,循环系统中具有高 MIF 浓度的区域是动脉粥样硬化斑块。在一些实施方案中,利用任何适合方法 (例如使用 γ 摄影机、MRI、PET 扫描仪、x 射线计算机断层摄影术 (CT)、功能磁共振成像 (fMRI) 和单光子发射计算机断层摄影术 (SPECT)), 来检测经标记的抗体。

[0421] 腹主动脉瘤

[0422] 在某些情形下,动脉粥样硬化斑块会 (部分或完全) 导致动脉瘤的发展。在一些实施方案中,授予本文所述的方法和组合物来治疗动脉瘤。在一些实施方案中,授予本文所述的方法和组合物来治疗腹主动脉瘤 (“AAA”)。如本文所用的“腹主动脉瘤”是以正常动脉直径增加至少 50% 为特征的腹主动脉的局部扩张。在一些实施方案中,本文所述的方法和组合物会减小腹主动脉的扩张。

[0423] 在某些情形下,腹主动脉瘤 (部分或完全) 由结构蛋白 (例如弹性蛋白和胶原蛋

白)的分解所引起。在一些实施方案中,本文公开的建构物、方法和/或医药组合物部分或完全抑制结构蛋白(例如弹性蛋白和胶原蛋白)的分解。在一些实施方案中,本文公开的建构物、方法和/或医药组合物会促进结构蛋白(例如弹性蛋白和胶原蛋白)的再生。在某些情形下,结构蛋白的分解是由活化的MMP所引起。在一些实施方案中,本文公开的建构物、方法和/或医药组合物部分或完全抑制MMP的活化。在一些实施方案中,本文公开的组合物和/或方法抑制MMP-1、MMP-9或MMP-12的上调。在某些情形下,在一部分腹主动脉经白细胞(例如巨噬细胞和嗜中性粒细胞)所浸润后,MMP被活化。

[0424] 在一些实施方案中,本文所述的方法和组合物会减少白细胞的浸润。在某些情形下,在早期腹主动脉瘤中,MIF经上调。在某些情形下,白细胞循MIF梯度到达腹主动脉中易发展为AAA的部分中(例如,主动脉中受到动脉粥样硬化斑块、感染、中膜囊性坏死、关节炎、外伤、导致吻合口裂开的假性动脉瘤(anastomotic disruption producing pseudoaneurysms)影响的部分)。在一些实施方案中,本文公开的建构物、方法和/或医药组合物部分或完全抑制MIF的活性。在一些实施方案中,本文公开的建构物、方法和/或医药组合物部分或完全抑制MIF充当巨噬细胞和嗜中性粒细胞的趋化因子的能力。

[0425] 在一些实施方案中,授予本文公开的抗体来鉴别和/或定位有需要的个体体内的AAA。在一些实施方案中,有需要的个体呈现出一个或多个发展AAA的风险因素(例如,60岁或更大年龄;男性;吸烟;高血压;高血清胆固醇;糖尿病;动脉粥样硬化)。在一些实施方案中,该抗体经过标记,以供成像。在一些实施方案中,该抗体经过标记,以供医学成像。在一些实施方案中,该抗体经过标记,以供放射成像、PET成像、MRI成像和荧光成像。在一些实施方案中,该抗体集中在循环系统中具有高MIF浓度的区域。在一些实施方案中,循环系统中具有高MIF浓度的区域是AAA。在一些实施方案中,利用任何适合方法(例如使用 γ 摄影机、MRI、PET扫描仪、x射线计算机断层摄影术(CT)、功能磁共振成像(fMRI)和单光子发射计算机断层摄影术(SPECT)),来检测经标记的抗体。

[0426] 杂类病症

[0427] 在一些实施方案中,本文所述的方法和组合物可治疗T细胞所介导的自体免疫病症。在某些情形下,T细胞所介导的自体免疫病症以T细胞所介导的针对自身(例如原生细胞和组织)的免疫反应为特征。T细胞所介导的自体免疫病症的实例包括(但不限于)结肠炎、多发性硬化症、关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、青少年关节炎、牛皮癣关节炎、急性胰腺炎、慢性胰腺炎、糖尿病、胰岛素依赖性糖尿病(IDDM或I型糖尿病)、胰岛炎、发炎性肠病、克隆恩氏病、溃疡性结肠炎、自体免疫性溶血性综合症、自体免疫性肝炎、自体免疫性神经病变、自体免疫性卵巢衰竭、自体免疫性睾丸炎、自体免疫性血小板减少症、反应性关节炎、强直性脊柱炎、硅酮植入物相关性自体免疫疾病、修格连氏综合症、全身性红斑狼疮(SLE)、血管炎综合症(例如巨细胞性动脉炎、贝塞特氏病和韦格纳肉芽肿)、白癜风、自体免疫疾病继发性血液学表现(例如贫血)、药物诱发的自体免疫性、桥本氏甲状腺炎、垂体炎、特发性血小板减少性紫癜、金属诱发的自体免疫性、重症肌无力、天疱疮、自体免疫性耳聋(例如梅尼埃氏病)、古巴士德氏综合症、格雷夫斯氏病、HIV相关性自体免疫综合症和格林-巴利病。

[0428] 在一些实施方案中,本文所述的方法和组合物可治疗疼痛。疼痛包括(但不限于)急性疼痛、急性炎性疼痛、慢性炎性疼痛和神经痛。

[0429] 在一些实施方案中,本文所述的方法和组合物可治疗超敏反应。如本文所用的“超敏反应”是指不需要的免疫系统反应。超敏反应分为四类。I 型超敏反应包括过敏症(例如先天性过敏症、过敏性反应或哮喘)。II 型超敏反应是经细胞毒性 / 抗体介导(例如自体免疫性溶血性贫血、血小板减少症、胎儿成红细胞增多症或古巴士德氏综合症)。III 型超敏反应是免疫复合体病(例如血清病、阿尔图斯氏反应 (Arthus reaction) 或 SLE)。IV 型超敏反应是迟发型超敏反应 (delayed-type hypersensitivity, DTH)、细胞介导的免疫记忆反应,并且与抗体无关(例如接触性皮炎、结核菌素皮肤测试或慢性移植物排斥)。

[0430] 如本文使用的“过敏症”是指以肥大细胞和嗜碱细胞被 IgE 过度活化为特征的病症。在某些情形下,肥大细胞和嗜碱细胞被 IgE 过度活化(部分或完全)引起炎性反应。在某些情形下,炎性反应是局部的。在某些情形下,炎性反应导致气道变窄(即支气管收缩)。在某些情形下,炎性反应导致鼻子发炎(即鼻炎)。在某些情况下,炎性反应是全身性的(即过敏性反应)。

[0431] 在一些实施方案中,本文所述的方法和组合物可治疗血管生成。如本文所用的“血管生成”系指形成新的血管。在某些情形下,血管生成是伴随慢性发炎发生的。在某些情形下,血管生成是由单核白细胞和 / 或巨噬细胞所诱发。在一些实施方案中,本文公开的建构物、方法和 / 或医药组合物可抑制血管生成。在某些情形下,MIF 是在内皮祖细胞中表达。在某些情形下,MIF 是在肿瘤相关性新生血管中表达。

[0432] 在一些实施方案中,本发明包含治疗瘤形成的方法。在某些情形下,肿瘤细胞诱导炎性反应。在某些情形下,部分的对肿瘤细胞之炎性反应是血管生成。在某些情形下,血管生成促进瘤形成的发展。在一些实施方案中,瘤形成为:血管肉瘤、尤文氏肉瘤 (Ewing sarcoma)、骨肉瘤和其它肉瘤、乳癌、盲肠癌、结肠癌、肺癌、卵巢癌、咽癌、直肠乙状结肠癌、胰腺癌、肾癌、子宫内膜癌、胃癌、肝癌、头颈癌、乳癌和其它癌瘤、霍奇金氏淋巴瘤 (Hodgkins lymphoma) 和其它淋巴瘤、恶性黑色素瘤和其它黑色素瘤、腮腺肿瘤、慢性淋巴细胞白血病和其它白血病、星形细胞瘤、神经胶质瘤、血管瘤、成视网膜细胞瘤、神经母细胞瘤、听神经瘤、神经纤维瘤、沙眼和化脓性肉芽肿。

[0433] 在一些实施方案中,本文公开促进血管新生的方法,包含投予所述个体 MIF 或 MIF 类似物。

[0434] 如本文所用,“败血症”是以全身发炎为特征的病症。在某些情形下,抑制 MIF 的表达或活性可增加患有败血症的个体的存活率。在一些实施方案中,本文所述的方法和组合物可治疗败血症。在某些情形下,败血症会(部分或完全)导致心肌功能障碍(例如心肌功能障碍)。在一些实施方案中,本文所述的方法和组合物可治疗由败血症引起的心肌功能障碍(例如心肌功能障碍)。

[0435] 在某些情形下,MIF 可诱导心脏中的激酶活化和磷酸化(即心脏抑制的指标)。在一些实施方案中,本文所述的方法和组合物可治疗由败血症引起的心肌功能障碍(例如心肌功能障碍)。

[0436] 在某些情形下,LPS 可诱导 MIF 的表达。在某些情形下,MIF 在败血症期间被内毒素诱导并充当心肌炎性反应、心肌细胞凋亡和心脏功能障碍的起始因子。

[0437] 在一些实施方案中,本文所述的方法和组合物可抑制由内毒素暴露引起的心肌炎性反应。在一些实施方案中,本文所述的方法和组合物可抑制由内毒素暴露引起的心肌细

胞凋亡。在一些实施方案中,本文所述的方法和组合物可抑制由内毒素暴露引起的心脏功能障碍。

[0438] 在某些情形下,抑制 MIF 会(部分或完全)导致存活因子(例如 Bcl-2、Bax 和磷酸-Akt)明显增加,并使心肌细胞存活和心肌功能得到改善。在一些实施方案中,本文所述的方法和组合物可使 Bcl-2、Bax 或磷酸-Akt 的表达增加。

[0439] 在某些情形下,MIF 介导烧伤相关和/或主要组织损伤后的晚期和长期心脏抑制。在一些实施方案中,本文所述的方法和组合物可治疗烧伤后的长期心脏抑制。在一些实施方案中,本文所述的方法和组合物可治疗主要组织损伤后的长期心脏抑制。

[0440] 在某些情形下,MIF 在败血症期间由肺释出。

[0441] 在某些情形下,MIF 的抗体中和作用可抑制自体免疫性心肌炎的发作,并降低其严重程度。在一些实施方案中,本文所述的方法和组合物可治疗自体免疫性心肌炎。

[0442] VII. 组合

[0443] 在一些实施方案中,本文公开用于调节心血管系统病症的方法和医药组合物,其包含以下各物的协同组合:(a) 药剂,其可抑制 (i) MIF 与 CXCR2 和 CXCR4 的结合和/或 (ii) MIF 对 CXCR2 和 CXCR4 的活化;(iii) MIF 形成同源多聚体的能力;或其组合;及 (b) 选自可治疗炎性疾病、病症、病况和病征之药剂的第二药剂(“MIF 所介导之病症的药剂”)。

[0444] 在一些实施方案中,本文公开用于调节心血管系统病症的方法和医药组合物,其包含以下各物的协同组合:(a) 药剂,其可抑制 (i) MIF 与 CXCR2 和 CXCR4 的结合和/或 (ii) MIF 对 CXCR2 和 CXCR4 的活化;(iii) MIF 形成同源多聚体的能力;或其组合;及 (b) 选自可治疗其之一部分为发炎之病症的药剂的第二药剂。

[0445] 在一些实施方案中,本文公开用于调节心血管系统病症的方法和医药组合物,其包含以下各物的协同组合:(a) 药剂,其可抑制 (i) MIF 与 CXCR2 和 CXCR4 的结合和/或 (ii) MIF 对 CXCR2 和 CXCR4 的活化;(iii) MIF 形成同源多聚体的能力;或其组合;及 (b) 选自其副作用为不想要之发炎的药剂的第二药剂。在某些情形下,他汀类(例如阿托伐他汀(atorvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)和辛伐他汀(simvastatin))可诱导发炎。在某些情形下,投予他汀会(部分或完全)引起肌炎。

[0446] 如本文所用的术语“医药组合”、“投予另一疗法”、“投予另一治疗剂”等是指通过将一种以上活性成分混合或组合所产生的药物疗法,并包括活性成分的固定和非固定组合。术语“固定组合”系指将至少一种本文所述的药剂与至少一种辅剂以单一实体形式或剂型同时投予个体。术语“非固定组合”系指将至少一种本文所述的药剂与至少一种辅剂以单独实体形式同时、并行地或以不同间隔时间限制依次投予个体,其中所述投药将向个体体内提供有效量的两种或两种以上药剂。在某些情形下,在投予辅剂一次或一段时间之后,投予药剂一次或长达一段时间。在其它情形下,投予辅剂一段时间,随后投予包含投予辅剂与药剂的疗法。仍在其它实施方案中,投予药剂一次或持续一段时间,随后投予辅剂一次或持续一段时间。这些方法同样适用于药物混合疗法,例如投予三种或三种以上活性成分。

[0447] 如本文所用的术语“共投药”、“与……组合投予”和其语法等效形式意欲涵盖将所选治疗剂投予单一个体,并且拟包括以相同或不同投药途径或在相同或不同时间投予药剂的治疗方案。在一些实施方案中,本文所述的药剂将与其它药剂共投予。这些术语涵盖投

予动物两种或两种以上药剂,从而使药剂和 / 或其代谢物同时存在于动物体内。它们包括以独立组合物形式同时投予、以独立组合物形式在不同时间投予,和 / 或以存在两种药剂的组合物形式投予。因此,在一些实施方案中,本文所述药剂与其它药剂是以单一组合物投予。在一些实施方案中,将本文所述药剂与其它药剂混合于组合物中。

[0448] 在涵盖组合治疗或预防方法的情况下,这并非意指本文所述药剂会受到组合的特定性质限制。例如,可任选地以简单混合物以及化学混合物的形式组合投予本文所述药剂。后者的实例为药剂共价连接至标的载体或活性药物的情况。共价结合可以多种方式实现,比如(但不限于)使用市售交联剂。此外,可任选地分别或并存投予组合治疗。

[0449] 在一些实施方案中,共投予(a)本文公开的药剂与(b)第二药剂可(部分或完全)允许医学专家增加MIF介导之病症的药剂的处方剂量。在某些情形下,他汀诱发的肌炎具剂量依赖性。在一些实施方案中,开具药剂处方(部分或完全)允许医学专家增加他汀的处方剂量。

[0450] 在一些实施方案中,共投予(a)药剂;和(b)第二药剂(部分或完全)使医学专家能够开具第二药剂的处方(即共投药可辅助MIF介导的病症的药剂)。

[0451] 在一些实施方案中,第二药剂是以间接手段(例如CETP抑制)针对HDL含量的药剂。在一些实施方案中,组合非选择性HDL疗法与本文公开的药剂;(2)RANTES和血小板因子4之间相互作用的调节剂;或(3)其组合,可将以间接手段针对HDL含量的第二药剂转化为更有效的疗法。

[0452] 在一些实施方案中,在投予发炎调节剂之前、之后或同时投予第二药剂。

[0453] VIII. 药物疗法

[0454] 在一些实施方案中,第二药剂是烟酸、贝特、他汀、Apo-A1模拟肽(例如DF-4, Novartis)、apoA-I转录上调剂、ACAT抑制剂、CETP调节剂、糖蛋白(GP)IIb/IIIa受体拮抗剂、P2Y₁₂受体拮抗剂、Lp-PLA₂抑制剂、抗TNF剂、IL-1受体拮抗剂、IL-2受体拮抗剂、细胞毒性剂、免疫调节剂、抗生素、T细胞共刺激阻断剂、改良病症的抗风湿剂、B细胞消耗剂、免疫抑制剂、抗淋巴细胞抗体、烷化剂、抗代谢物、植物碱、类萜、拓扑异构酶抑制剂、抗肿瘤抗生素、单克隆抗体、激素疗法(例如芳族酶抑制剂)或其组合。

[0455] 在一些实施方案中,第二药剂是烟酸、苯扎贝特(bezafibrate);环丙贝特(ciprofibrate);氯贝丁酯(clofibrate);吉非贝齐(gemfibrozil);非诺贝特(fenofibrate);DF4(Ac-D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F-NH₂);DF5; RVX-208(Resverlogix);阿伐麦布(avasimibe);硫酸帕替麦布(pactimibe sulfate)(CS-505);CI-1011([(2,4,6-三异丙基苯基)乙酰基]氨基磺酸2,6-二异丙基苯酯);CI-976(2,2-二甲基-N-(2,4,6-三甲氧基苯基)十二烷酰胺);VULM1457(1-(2,6-二异丙基-苯基)-3-[4-(4'-硝基苯硫基)苯基]脲);CI-976(2,2-二甲基-N-(2,4,6-三甲氧基苯基)十二烷酰胺);E-5324(正丁基-N'-(2-(3-(5-乙基-苯基)-1H-咪唑-1-基)丙氧基)-6-甲基苯基)脲);HL-004(N-(2,6-二异丙基苯基)十四烷硫基乙酰胺);KY-455(N-(4,6-二甲基-1-戊基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙酰胺);FY-087(N-[2-[N'-(戊基)-(6,6-二甲基-2,4-庚二炔基)氨基]乙基]-(2-甲基-1-萘基-硫基)乙酰胺);MCC-147(Mitsubishi Pharma);F 12511((S)-2',3',5'-三甲基-4'-羟基- α -十二烷硫基乙酰胺);SMP-500(Sumitomo Pharmaceuticals);

CL 277082(2,4-二氟-苯基-N[[4-(2,2-二甲基丙基)苯基]甲基]-N-(庚基)脲); F-1394(3-[N-(2,2,5,5-四甲基-1,3-二恶烷-4-羰基)氨基]丙酸(1s,2s)-2-[3-(2,2-二甲基丙基)-3-壬基脲基]氨基环己烷-1-基酯); CP-113818(N-(2,4-双(甲硫基)-6-甲基吡啶-3-基)-2-(己硫基)癸酸酰胺); YM-750; 托彻普(torcetrapib); 阿那曲匹(anacetrapid); JTT-705(Japan Tobacco/Roche); 阿昔单抗(abciximab); 埃替菲巴肽(eptifibatide); 替罗非班(tirofiban); 罗西非班(roxifiban); 变异草痹素(variabilin); XV 459(N(3)-(2-(3-(4-甲脒基苯基)异恶唑啉-5-基)乙酰基)-N(2)-(1-丁氧基羰基)-2,3-二氨基丙酸酯); SR 121566A(3-[N-{4-[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}-N-(1-羧甲基哌啶-4-基)氨基丙酸三盐酸盐); FK419((S)-2-乙酰基氨基-3-[(R)-[1-[3-(哌啶-4-基)丙酰基]哌啶-3-基羰基]氨基]丙酸三水合物); 氯吡格雷(clopidogrel); 普拉格雷(prasugrel); 坎格雷拉(cangrelor); AZD6140(AstraZeneca); MRS2395(2,2-二甲基-丙酸3-(2-氯-6-甲基氨基嘌呤-9-基)-2-(2,2-二甲基-丙酰氧基甲基)-丙酯); BX 667(Berlex Biosciences); BX 048(Berlex Biosciences); 达雷迪布(darapladib)(SB 480848); SB-435495(GlaxoSmithKline); SB-222657(GlaxoSmithKline); SB-253514(GlaxoSmithKline); 阿法赛特(alefacept)、依法利株单抗(efalizumab)、甲氨喋呤(methotrexate)、阿曲汀(acitretin)、异维A酸(isotretinoin)、羟基脲、霉酚酸吗啉乙酯(mycophenolate mofetil)、柳氮磺吡啶(sulfasalazine)、6-硫鸟嘌呤、达力士(Dovonex)、塔克尼斯(Taclonex)、倍他米松(betamethasone)、他扎罗汀(tazarotene)、羟氯喹(hydroxychloroquine)、柳氮磺吡啶、依那西普(etanercept)、阿达木单抗(adalimumab)、英利昔单抗(infliximab)、阿巴西普(abatacept)、利妥昔单抗(rituximab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、抗CD45单克隆抗体AHN-12(NCI)、碘-131抗B1抗体(Corixa Corp.)、抗CD66单克隆抗体BW 250/183(NCI, Southampton General Hospital)、抗CD45单克隆抗体(NCI, Baylor College of Medicine)、抗体抗anb3整合素(NCI)、BIW-8962(BioWa Inc.)、抗体BC8(NCI)、抗体muJ591(NCI)、铟In 111单克隆抗体MN-14(NCI)、钇Y 90单克隆抗体MN-14(NCI)、F105单克隆抗体(NIAID)、单克隆抗体RAV12(Raven Biotechnologies)、CAT-192(人类抗TGF-B1单克隆抗体, Genzyme)、抗体3F8(NCI)、177Lu-J591(Weill Medical College of Cornell University)、TB-403(BioInvent International AB)、阿那白滞素(anakinra)、硫唑嘌呤(azathioprine)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、环孢素A(cyclosporine A)、来氟米特(leflunomide)、d-青霉胺(d-penicillamine)、阿米替林(amitriptyline)或去甲替林(nortriptyline)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、氮芥(nitrogen mustard)、普拉睾酮(prasterone)、LJP 394(阿贝莫司钠(abetimus sodium))、LJP 1082(La Jolla Pharmaceutical)、艾库组单抗(eculizumab)、贝利布单抗(belimumab)、rhuCD40L(NIAID)、依帕珠单抗(epratuzumab)、西罗莫司(sirolimus)、他克莫司(tacrolimus)、美克莫斯(pimecrolimus)、沙立度胺(thalidomide)、抗胸腺细胞球蛋白-马(antithymocyte globulin-equine)(Atgam, Pharmacia Upjohn)、抗胸腺细胞球蛋白-兔(兔抗胸腺细胞球蛋白, Genzyme)、莫罗莫那-CD3(Muromonab-CD3)(美国食品药品监督管理局罕见病产品开发办公室(FDA Office of Orphan Products Development))、巴利昔单抗

(basiliximab)、达克珠单抗 (daclizumab)、利鲁唑 (riluzole)、克拉屈滨 (cladribine)、那他珠单抗 (natalizumab)、干扰素 β -1b、干扰素 β -1a、替扎尼定 (tizanidine)、巴氯芬 (baclofen)、美色拉秦 (mesalazine)、亚沙可 (asacol)、颇得斯安 (pentasa)、美塞拉明 (mesalamine)、巴柳氮 (balsalazide)、奥色拉秦 (olsalazine)、6- 巯基嘌呤、AIN457 (抗 IL-17 单克隆抗体, Novartis)、茶碱 (theophylline)、D2E7 (人类抗 TNF mAb, 来自 Knoll Pharmaceuticals)、美泊利单抗 (Mepolizumab) (抗 IL-5 抗体, SB240563)、卡那奴单抗 (Canakinumab) (抗 IL-1B 抗体, NIAMS)、抗 IL-2 受体抗体 (达克珠单抗 (Daclizumab), NHLBI)、CNT0 328 (抗 IL-6 单克隆抗体, Centocor)、ACZ885 (完全人类抗白介素 -1 β 单克隆抗体, Novartis)、CNT0 1275 (完全人类抗 IL-12 单克隆抗体, Centocor)、(3S)-N- 羟基 -4-({4-[(4- 羟基 -2- 丁炔基) 氧基] 苯基} 磺酰基)-2,2- 二甲基 -3- 硫代吗啉甲酰胺 (apratatstat)、戈利木单抗 (golimumab) (CNT0148)、奥那西普 (Onercept)、BG9924 (Biogen Idec)、赛妥珠单抗 (Certolizumab Pegol) (CDP870, UCB Pharma)、AZD9056 (AstraZeneca)、AZD5069 (AstraZeneca)、AZD9668 (AstraZeneca)、AZD7928 (AstraZeneca)、AZD2914 (AstraZeneca)、AZD6067 (AstraZeneca)、AZD3342 (AstraZeneca)、AZD8309 (AstraZeneca)、[(1R)-3- 甲基 -1-({(2S)-3- 苯基 -2-[(吡嗪 -2- 基羰基) 氨基] 丙酰基} 氨基) 丁基] 硼酸 (硼替佐米 (Bortezomib))、AMG-714 (抗 IL 15 人类单克隆抗体, Amgen)、ABT-874 (抗 IL-12 单克隆抗体, Abbott Labs)、MRA (托西珠单抗 (Tocilizumab), 抗 IL-6 受体单克隆抗体, Chugai Pharmaceutical)、CAT-354 (人类抗白介素 -13 单克隆抗体, Cambridge Antibody Technology, MedImmune)、阿斯匹林 (aspirin)、水杨酸、龙胆酸、水杨酸胆碱镁、水杨酸胆碱、水杨酸胆碱镁、水杨酸胆碱、水杨酸镁、水杨酸钠、二氟尼柳 (diflunisal)、卡洛芬 (carprofen)、非诺洛芬 (fenoprofen)、非诺洛芬钙、氟比洛芬 (flurobiprofen)、布洛芬 (ibuprofen)、酮洛芬 (ketoprofen)、萘丁酮 (nabutone)、酮咯酸 (ketolorac)、酮咯酸缓血酸胺 (ketorolac tromethamine)、萘普生 (naproxen)、奥沙普秦 (oxaprozin)、双氯芬酸 (diclofenac)、依托度酸 (etodolac)、吲哚美辛 (indomethacin)、舒林酸 (sulindac)、托美丁 (tolmetin)、甲氯芬那酸盐 (meclofenamate)、甲氯芬那酸钠、甲氯芬那酸、吡罗昔康 (piroxicam)、美洛昔康 (meloxicam)、塞来昔布 (celecoxib)、罗非昔布 (rofecoxib)、伐地考昔 (valdecoxib)、帕瑞昔布 (parecoxib)、依托昔布 (etoricoxib)、罗美昔布 (lumiracoxib)、CS-502 (Sankyo)、JTE-522 (Japan Tobacco Inc.)、L-745. 337 (Almirall)、NS398 (Sigma)、倍他米松 (betamethasone) (Celestone)、泼尼松 (prednisone) (Deltasone)、阿氯米松 (alclometasone)、醛甾酮 (aldosterone)、安西奈德 (amcinonide)、倍氯米松 (beclometasone)、倍他米松 (betamethasone)、布地奈德 (budesonide)、环索奈德 (ciclesonide)、氯倍他索 (clobetasol)、氯倍他松 (clobetasone)、氯可托龙 (clocortolone)、氯泼尼醇 (cloprednol)、可的松 (cortisone)、可的伐唑 (cortivazol)、地夫可特 (deflazacort)、脱氧皮质酮 (deoxycorticosterone)、地奈德 (desonide)、去羟米松 (desoximetasone)、脱氧皮质酮 (desoxycortone)、地塞米松 (dexamethasone)、二氟拉松 (diflorasone)、二氟可龙 (diflucortolone)、二氟泼尼酯 (difluprednate)、氟氯缩松 (fluclorolone)、氟氢可的松 (fludrocortisone)、氟氢缩松 (fludroxycortide)、氟米松 (flumetasone)、氟尼缩松 (flunisolide)、醋酸氟轻松 (fluocinolone acetonide)、氟轻松 (fluocinonide)、氟可丁 (fluocortin)、

氟可龙 (fluocortolone)、氟米龙 (fluorometholone)、氟培龙 (fluperolone)、氟泼尼定 (fluprednidene)、氟替卡松 (fluticasone)、福莫可他 (formocortal)、福莫特罗、哈西奈德 (halcinonide)、卤米松 (halometasone)、氢化可的松 (hydrocortisone)、醋丙氢化可的松 (hydrocortisone aceponate)、丁丙氢化可的松 (hydrocortisone buteprate)、丁酸氢化可的松 (hydrocortisone butyrate)、氯替泼诺 (loteprednol)、甲羟松 (medrysone)、甲泼尼松 (meprednisone)、甲泼尼龙 (methylprednisolone)、醋丙甲泼尼龙 (methylprednisolone aceponate)、糠酸莫米他松 (mometasone furoate)、帕拉米松 (paramethasone)、泼尼卡酯 (prednicarbate)、泼尼松 (prednisone)、利美索龙 (rimexolone)、替可的松 (tixocortol)、曲安西龙 (triamcinolone)、乌倍他索 (ulobetasol) ; 顺铂 (cisplatin) ; 卡铂 (carboplatin) ; 奥沙利铂 (oxaliplatin) ; 双氯乙基甲胺 (mechlorethamine) ; 环磷酰胺 ; 苯丁酸氮芥 ; 长春新碱 (vincristine) ; 长春花碱 (vinblastine) ; 长春瑞宾 (vinorelbine) ; 长春地辛 (vindesine) ; 硫唑嘌呤 ; 巯基嘌呤 ; 氟达拉滨 (fludarabine) ; 喷司他丁 (pentostatin) ; 克拉屈滨 (cladribine) ; 5- 氟尿嘧啶 (5FU) ; 氟尿苷 (floxuridine) (FUDR) ; 阿糖胞苷 (cytosine arabinoside) ; 甲氨喋呤 ; 三甲氧苄啶 (trimethoprim) ; 乙胺嘧啶 (pyrimethamine) ; 培美曲塞 (pemetrexed) ; 紫杉醇 (paclitaxel) ; 多烯紫杉醇 (docetaxel) ; 依托泊苷 (etoposide) ; 替尼泊苷 (teniposide) ; 伊立替康 (irinotecan) ; 拓扑替康 (topotecan) ; 安吖啶 (amsacrine) ; 依托泊苷 ; 磷酸依托泊苷 ; 替尼泊苷 ; 更生霉素 (dactinomycin) ; 多柔比星 (doxorubicin) ; 道诺霉素 (daunorubicin) ; 戊柔比星 (valrubicin) ; 依达比星 (idarubicin) ; 表柔比星 (epirubicin) ; 博来霉素 (bleomycin) ; 普卡霉素 (plicamycin) ; 丝裂霉素 (mitomycin) ; 曲妥珠单抗 (trastuzumab) ; 西妥昔单抗 (cetuximab) ; 利妥昔单抗 (rituximab) ; 贝伐单抗 (bevacizumab) ; 非那雄胺 (finasteride) ; 戈舍瑞林 (goserelin) ; 氨鲁米特 (aminoglutethimide) ; 阿那曲唑 (anastrozole) ; 雷曲唑 (letrozole) ; 伏氯唑 (vorozole) ; 依西美坦 (exemestane) ; 4- 雄烯 -3,6,17- 三酮 (“6-OXO”) ; 1,4,6- 雄甾三烯 -3,17- 二酮 (ATD) ; 福美坦 (formestane) ; 睾内酯 (testolactone) ; 法屈唑 (fadrozole) ; 米拉图单抗 (milatuzumab) ; 接合多柔比星的米拉图单抗 ; 或其组合。

[0456] 基因疗法

[0457] 在一些实施方案中,本文公开一种用于调节 MIF 介导的病症的组合物,其包含 (a) 本文公开的药剂 ; 与 (b) 基因疗法的组合。在一些实施方案中,本文公开用于调节 MIF 介导的病症的方法,其包含共授予 (a) 本文公开的药剂 ; 与 (b) 基因疗法的组合。

[0458] 在一些实施方案中,基因疗法包含调节有需要的个体血液中脂质和 / 或脂蛋白 (例如 HDL) 的浓度。在一些实施方案中,调节血液中脂质和 / 或脂蛋白 (例如 HDL) 的浓度包含将 DNA 转染到有需要的个体中。在一些实施方案中,该 DNA 编码 Apo A1 基因、LCAT 基因、LDL 基因、IL-4 基因、IL-10 基因、IL-1ra 基因、半乳凝素 -3 (galectin-3) 基因或其组合。在一些实施方案中,将该 DNA 转染到肝细胞中。

[0459] 在一些实施方案中,使用超声波将该 DNA 转染到肝细胞中。有关使用超声波转染 ApoA1 DNA 的技术的公开内容,参见美国专利第 7,211,248 号,所述专利的公开内容以引用的方式并入本文中。

[0460] 在一些实施方案中,对个体授予经过工程改造以携带人类基因的载体 (“基因载

体”)。有关建立 LDL 基因载体的技术的公开内容,参见美国专利第 6,784,162 号,所述专利的公开内容以引用的方式并入本文中。在一些实施方案中,该基因载体是逆转录病毒。在一些实施方案中,该基因载体不是逆转录病毒(例如它是腺病毒;慢病毒;或聚合物递送系统(比如 METAFECTENE、SUPERFECT®、EFFECTENE®或 MIRUS TRANSIT))。在某些情形下,逆转录病毒、腺病毒或慢病毒会具有突变,以致使病毒产生缺陷。

[0461] 在一些实施方案中,该载体是活体内(即,将载体直接注射至个体内,例如注射至肝细胞中)、离体(即,使来自个体的细胞在活体外生长,并用基因载体转导,包埋于载体中,并随后植入个体内)或其组合来授予。

[0462] 在某些情形下,在授予基因载体后,基因载体感染投药部位(例如肝)处的细胞。在某些情形下,基因序列被并入至个体的基因组中(例如当基因载体是逆转录病毒时)。在某些情形下,会需要定期再授予该疗法(例如当基因载体不是逆转录病毒时)。在一些实施方案中,每年再授予该疗法一次。在一些实施方案中,每半年再授予该疗法一次。在一些实施方案中,当个体的 HDL 含量降低到约 60mg/dL 以下时再授予该疗法。在一些实施方案中,当个体的 HDL 含量降低到约 50mg/dL 以下时再授予该疗法。在一些实施方案中,当该个体的 HDL 含量降低到约 45mg/dL 以下时再授予该疗法。在一些实施方案中,当该个体的 HDL 含量降低到约 40mg/dL 以下时再授予该疗法。在一些实施方案中,当该个体的 HDL 含量降低到约 35mg/dL 以下时再授予该疗法。在一些实施方案中,当该个体的 HDL 含量降低到约 30mg/dL 以下时再授予该疗法。

[0463] RNAi 疗法

[0464] 在一些实施方案中,本文公开用于调节 MIF 介导的病症的组合物,其包含下列组合:(a) 本文公开的药剂;与 (b) RNAi 分子,其被设计成使参与 MIF 介导的病症的发展和/或进展的基因(“目标基因”)的表达沉默。在一些实施方案中,本文公开用于调节 MIF 介导之病症的方法,其包含授予下列组合:(a) 本文公开的药剂;与 (b) RNAi 分子,其被设计成使参与 MIF 介导的病症的发展和/或进展的基因(“目标基因”)的表达沉默。在一些实施方案中,该目标基因是载脂蛋白 B(Apo B)、热休克蛋白 110(Hsp110)、前蛋白转化酶枯草溶菌素可欣 9(Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9, Pcsk9)、CyD1、TNF- α 、IL-1 β 、心房利钠肽受体 A(Atrial Natriuretic Peptide Receptor A, NPRA)、GATA-3、Syk、VEGF、MIP-2、FasL、DDR-1、C5aR、AP-1 或其组合。

[0465] 在一些实施方案中,利用 RNA 干扰(RNA interference(RNAi))使该目标基因沉默。在一些实施方案中, RNAi 疗法包含使用 siRNA 分子。在一些实施方案中,产生(例如利用 PCR)与拟被沉默的基因(例如 Apo B、Hsp110 和 Pcsk9)的 mRNA 序列互补的序列的双链 RNA(dsRNA)分子。在一些实施方案中,产生 20-25bp 之带有与拟被沉默的基因的 mRNA 序列互补的序列的 siRNA 分子。在一些实施方案中,20-25bp siRNA 分子具有位于各链的 3' 端上的 2-5bp 突出部分和 5' 磷酸末端与 3' 羟基末端。在一些实施方案中,20-25bp siRNA 分子具有平端。有关产生 RNA 序列的技术,参见 Molecular Cloning:A Laboratory Manual,第二版(Sambrook et al.,1989)和 Molecular Cloning:A Laboratory Manual,第三版(Sambrook and Russel,2001),在本文中统称为“Sambrook”;Current Protocols in Molecular Biology(F.M.Ausubel et al.,eds,1987,包括至 2001 年的增版);Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry,John Wiley & Sons,Inc.,New York,2000,所述

文献的公开内容以引用的方式并入本文中。

[0466] 在一些实施方案中, siRNA 分子是与目标基因“完全互补”(即 100% 互补)。在一些实施方案中, 反义分子与目标基因“大部分互补”(例如 99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%、90%、85%、80%、75% 或 70% 互补)。在一些实施方案中, 存在有 1bp 错配、2bp 错配、3bp 错配、4bp 错配或 5bp 错配。

[0467] 在某些情形下, 在授予 dsRNA 或 siRNA 分子之后, 在投药处的细胞(例如肝和 / 或小肠的细胞)经该 dsRNA 或 siRNA 分子转化。在某些情形下, 在转化后, dsRNA 分子被切解为数个约 20-25bp 的片段, 产生 siRNA 分子。在某些情形下, 该片段在各链的 3' 端具有约 2bp 的突出部分。

[0468] 在某些情形下, 利用 RNA 诱导沉默复合体(RISC)将 siRNA 分子分成两链(引导链和反引导链)。在某些情形下, 将引导链并入 RISC 的催化组分(即 argonaute)中。在某些情形下, 引导链特异性结合到互补的 RB1mRNA 序列。在某些情形下, RISC 切解拟被沉默的基因的 mRNA 序列。在某些情形下, 拟被沉默之基因的表达受到下调。

[0469] 在一些实施方案中, 将与目标基因的 mRNA 序列互补的序列并入载体中。在一些实施方案中, 将序列置于两个启动子之间。在一些实施方案中, 启动子是以相反方向定向。在一些实施方案中, 使载体与细胞接触。在某些情形下, 用载体转化细胞。在某些情形下, 在转化后, 会产生序列的义链和反义链。在某些情形下, 义链和反义链杂交形成 dsRNA 分子, 其会被切解为 siRNA 分子。在某些情形下, 该等链杂交形成 siRNA 分子。在一些实施方案中, 载体是质粒(例如 pSUPER ;pSUPER. neo ;pSUPER. neo+gfp)。

[0470] 在一些实施方案中, 将 siRNA 分子授予活体内(即, 将载体直接注射到个体中, 例如注射到肝细胞或小肠细胞, 或血流中)。

[0471] 在一些实施方案中, 将 siRNA 分子与递送媒剂(例如脂质体、生物可降解聚合物、环糊精、PLGA 微球、PLCA 微球、生物可降解纳米囊、生物粘附微球或蛋白质载体)、载剂和稀释剂以及其它医药学上可接受的赋形剂一起调配。有关调配核酸分子和将其授予有需要个体的方法, 参见 Akhtar et al., 1992, Trends Cell Bio., 2, 139 ;Delivery Strategies for Antisense Oligonucleotide Therapeutics, ed. Akhtar, 1995 ;Maurer et al., 1999, Mol. Membr. Biol., 16, 129-140 ;Hofland and Huang, 1999, Handb. Exp. Pharmacol., 137, 165-192 ;Lee et al., 2000, ACS Symp. Ser., 752, 184-192 ;Beijgelman 等人, 美国专利第 6, 395, 713 号 ;Sullivan 等人, PCT WO 94/02595 ;Gonzalez et al., 1999, Bioconjugate Chem., 10, 1068-1074 ;Wang et al., 国际 PCT 公开案第 WO 03/47518 号和第 WO 03/46185 号 ;美国专利第 6, 447, 796 号 ;美国专利申请公开案第 US 2002130430 号 ;O' Hare and Normand, 国际 PCT 公开案第 WO 00/53722 号 ;和美国专利申请公开案第 20030077829 号 ;美国临时专利申请案第 60/678, 531 号, 所有文献的所述公开内容都以引用的方式并入本文中。

[0472] 在一些实施方案中, 利用任何适合方式将本文所述的 siRNA 分子授予至肝(参见例如 Wen et al., 2004, World J Gastroenterol., 10, 244-9 ;Murao et al., 2002, Pharm Res., 19, 1808-14 ;Liu et al., 2003, Gene Ther., 10, 180-7 ;Hong et al., 2003, J Pharm Pharmacol., 54, 51-8 ;Herrmann et al., 2004, Arch Virol., 149, 1611-7 ;及 Matsuno et al., 2003, Gene Ther., 10, 1559-66)。

[0473] 在一些实施方案中,将本文所述的 siRNA 分子以离子电渗方式授予到例如特定器官或隔室(例如肝或小肠)。离子电渗递送法的非限制性实例描述于例如 WO 03/043689 和 WO 03/030989,所述的公开内容以引用的方式并入本文中。

[0474] 在一些实施方案中,全身性授予本文所述的 siRNA 分子(即活体内全身性吸收,或 siRNA 分子积累在血流中,随后分布于全身)。预期用于全身性投药的投药途径包括(但不限于)静脉内、皮下、门静脉、腹膜内和肌肉内。这些投药途径各自将本发明的 siRNA 分子暴露于可及的患病组织(例如肝)。

[0475] 在某些情形下,需要定期地再授予该疗法。在一些实施方案中,每年再授予该疗法一次。在一些实施方案中,每半年再授予该疗法一次。在一些实施方案中,每月授予该疗法一次。在一些实施方案中,每周授予该疗法一次。在一些实施方案中,当个体的 HDL 含量降低到约 60mg/dL 以下时再授予该疗法。在一些实施方案中,当个体的 HDL 含量降低到约 50mg/dL 以下时再授予该疗法。在一些实施方案中,当该个体的 HDL 含量降低到约 45mg/dL 以下时再授予该疗法。在一些实施方案中,当该个体的 HDL 含量降低到约 40mg/dL 以下时再授予该疗法。在一些实施方案中,当该个体的 HDL 含量降低到约 35mg/dL 以下时再授予该疗法。在一些实施方案中,当该个体的 HDL 含量降低到约 30mg/dL 以下时再授予该疗法。

[0476] 有关使 Apo B 和 / 或 Hsp 110 的表达沉默的技术的公开内容,参见美国公开案第 2007/0293451 号,其相关公开内容以引用的方式并入本文中。有关使 Pcsk9 的表达沉默的技术的公开内容,参见美国公开案第 2007/0173473 号,其相关公开内容以引用的方式并入本文中。

[0477] 反义疗法

[0478] 在一些实施方案中,本文公开一种用于调节 MIF 介导的病症的组合物,其包含下列组合:(a) 本文公开的药剂;及 (b) 反义分子,其被设计成可抑制参与 MIF 介导的病症的发展和 / 或进展的 DNA 或 RNA 序列(“目标序列”)的表达和 / 或活性。在一些实施方案中,本文公开用于调节 MIF 介导的病症的方法,其包含共授予 (a) 本文公开的药剂;及 (b) 反义分子,其被设计成可抑制参与 MIF 介导的病症的发展和 / 或进展的 DNA 或 RNA 序列(“目标序列”)的表达和 / 或活性。在一些实施方案中,抑制目标序列的表达和 / 或活性包含使用与目标序列互补的反义分子。在一些实施方案中,目标序列是微 RNA-122(miRNA-122 或 mRNA-122)、分泌型磷脂酶 A2(secretory phospholipase A2, sPLA2)、细胞内粘附分子-1(intracellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、GATA-3、NF-KB、Syk 或其组合。在某些情形下,抑制 miRNA-122 的表达和 / 或活性(部分或完全)使血液中胆固醇和 / 或脂质的浓度降低。

[0479] 在一些实施方案中,产生(例如利用 PCR)与目标序列互补的反义分子。在一些实施方案中,反义分子是约 15 个至约 30 个核苷酸。在一些实施方案中,反义分子是约 17 个至约 28 个核苷酸。在一些实施方案中,反义分子是约 19 个至约 26 个核苷酸。在一些实施方案中,反义分子是约 21 个至约 24 个核苷酸。关于产生 RNA 序列的技术,请参见 Molecular Cloning :A Laboratory Manual,第二版 (Sambrook et al.,1989) 与 Molecular Cloning :A Laboratory Manual,第三版 (Sambrook and Russel,2001),在本文中统称为“Sambrook”;Current Protocols in Molecular Biology (F.M.Ausubel et al.,eds.,1987,包括至 2001 年的增版);Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry,John Wiley & Sons,Inc.,

New York, 2000), 所述文献的公开内容以引用的方式并入本文中。

[0480] 在一些实施方案中,反义分子是单链、双链、环状或发夹状。在一些实施方案中,反义分子含有结构性组件(例如内部或末端凸出,或环)。

[0481] 在一些实施方案中,反义分子与目标序列为“完全互补”(即 100% 互补)。在一些实施方案中,反义分子与目标 RNA 序列是“大部分互补”(例如 99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%、90%、85%、80%、75% 或 70% 互补)。在一些实施方案中,存在有 1bp 错配、2bp 错配、3bp 错配、4bp 错配或 5bp 错配。

[0482] 在一些实施方案中,反义分子与目标序列杂交。如本文所用的“杂交”系指 means the pairing of of an 反义分子的核苷酸与目标序列的相应核苷酸配对。在某些情形下,杂交涉及在配对的核苷酸之间形成一个或多个氢键(例如沃特森-科雷克 (Watson-Crick)、霍氏 (Hoogsteen) 或反霍氏 (reversed Hoogsteen) 氢键)。

[0483] 在某些情形下,杂交会(部分或完全)引起 RNA 序列的降解、切解和/或螯合。

[0484] 在一些实施方案中,将反义分子与递送媒剂(例如脂质体、生物可降解聚合物、环糊精、PLGA 微球、PLCA 微球、生物可降解纳米囊、生物粘附微球或蛋白质载体)、载剂和稀释剂以及其它医药学上可接受的赋形剂一起调配。有关调配核酸分子和将其授予有需要个体的方法,参见 Akhtar et al., 1992, Trends Cell Bio., 2, 139; Delivery Strategies for Antisense Oligonucleotide Therapeutics, ed. Akhtar, 1995; Maurer et al., 1999, Mol. Membr. Biol., 16, 129-140; Hofland and Huang, 1999, Handb. Exp. Pharmacol., 137, 165-192; Lee et al., 2000, ACS Symp. Ser., 752, 184-192; Beigelman et al., 美国专利第 6,395,713 号; Sullivan et al., PCT WO 94/02595; Gonzalez et al., 1999, Bioconjugate Chem., 10, 1068-1074; Wang et al., 国际 PCT 公开案第 WO 03/47518 号和第 WO 03/46185 号; 美国专利第 6,447,796 号; 美国专利申请公开案第 US 2002130430 号; O'Hare 和 Normand, 国际 PCT 公开案第 WO 00/53722 号; 和美国专利申请公开案第 20030077829 号; 美国临时专利申请案第 60/678,531 号,所有文献的所述公开内容都以引用的方式并入本文中。

[0485] 在一些实施方案中,利用任何适合方式将本文所述的反义分子授予至肝(参见例如 Wen et al., 2004, World J Gastroenterol., 10, 244-9; Murao et al., 2002, Pharm Res., 19, 1808-14; Liu et al., 2003, Gene Ther., 10, 180-7; Hong et al., 2003, J Pharm Pharmacol., 54, 51-8; Herrmann et al., 2004, Arch Virol., 149, 1611-7; 及 Matsuno et al., 2003, Gene Ther., 10, 1559-66)。

[0486] 在一些实施方案中,将本文所述的反义分子以离子电渗方式授予到例如特定器官或隔室(例如肝或小肠)。离子电渗递送法的非限制性实例描述于例如 WO 03/043689 和 WO 03/030989, 所述的公开内容以引用的方式并入本文中。

[0487] 在一些实施方案中,全身性授予本文所述的反义分子(即活体内全身性吸收,或 siRNA 分子积累在血流中,随后分布于全身)。预期用于全身性投药的投药途径包括(但不限于)静脉内、皮下、门静脉、腹膜内和肌肉内。这些投药途径各自将本发明的 siRNA 分子暴露于可及的患病组织(例如肝)。

[0488] 在某些情形下,需要定期地再授予该疗法。在一些实施方案中,每年再授予该疗法一次。在一些实施方案中,每半年再授予该疗法一次。在一些实施方案中,每月授予该疗法

一次。在一些实施方案中,每周授予该疗法一次。在一些实施方案中,当个体的 HDL 含量降低到约 60mg/dL 以下时再授予该疗法。在一些实施方案中,当个体的 HDL 含量降低到约 50mg/dL 以下时再授予该疗法。在一些实施方案中,当该个体的 HDL 含量降低到约 45mg/dL 以下时再授予该疗法。在一些实施方案中,当该个体的 HDL 含量降低到约 40mg/dL 以下时再授予该疗法。在一些实施方案中,当该个体的 HDL 含量降低到约 35mg/dL 以下时再授予该疗法。在一些实施方案中,当该个体的 HDL 含量降低到约 30mg/dL 以下时再授予该疗法。

[0489] 有关使 miRNA-122 的表达沉默的技术的公开内容,请参见 W007/027775A2,其相关公开内容以引用的方式并入本文中。

[0490] 装置介导的疗法

[0491] 在一些实施方案中,装置介导的策略包含去除有需要的个体体内的 HDL 分子中的脂质(脱脂)、去除有需要的个体的血液或血浆中的 LDL 分子(脱脂)或其组合。有关去除 HDL 分子中的脂质以及去除有需要个体的血液或血浆中的 LDL 分子的技术的公开内容,参见美国专利公开案第 2008/0230465 号,所述文献的相关公开内容以引用的方式并入本文中。

[0492] 在某些情形下,需要定期地再授予脱脂疗法。在一些实施方案中,每年再授予脱脂疗法一次。在一些实施方案中,每半年再授予脱脂疗法一次。在一些实施方案中,每月再授予脱脂疗法一次。在一些实施方案中,每半周再授予脱脂疗法一次。在一些实施方案中,当个体的 HDL 含量降低到约 60mg/dL 以下时再授予该疗法。在一些实施方案中,当个体的 HDL 含量降低到约 50mg/dL 以下时再授予该疗法。在一些实施方案中,当该个体的 HDL 含量降低到约 45mg/dL 以下时再授予该疗法。在一些实施方案中,当该个体的 HDL 含量降低到约 40mg/dL 以下时再授予该疗法。在一些实施方案中,当该个体的 HDL 含量降低到约 35mg/dL 以下时再授予该疗法。在一些实施方案中,当该个体的 HDL 含量降低到约 30mg/dL 以下时再授予该疗法。

[0493] 医药组合物

[0494] 在一些实施方案中,本文公开一种用于治疗炎性疾病、病症、病况或病征的医药组合物,其包含治疗有效量的本文公开的药剂。

[0495] 本文的医药组合物是使用一种或多种生理学上可接受的载剂调配的,该生理学上可接受的载剂包括可帮助药剂加工成为医药学上使用之制剂的赋形剂和辅助剂。适当配方系取决于所选的投药途径。医药组合物的概述见于例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 19 版 (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. 和 Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N. Y., 1980; 和 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第 7 版 (Lippincott Williams & Wilkins, 1999)。

[0496] 在一些实施方案中,用于调节心血管系统病症的医药组合物进一步包含医药学上可接受的稀释剂、赋形剂或载剂。在一些实施方案中,医药组合物包括其它药剂或医药剂、载剂、佐剂,比如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、增溶剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲剂。此外,医药组合物也含有其它具有治疗价值的物质。

[0497] 本文所述的医药配方可任选地经由多种投药途径授予至个体,该投药途径包括

(但不限于)口服、非经肠(例如静脉内、皮下、肌肉内)、鼻内、口腔、局部、直肠或透皮给药途径。本文所述的医药配方包括(但不限于)水性分散液、半乳化分散液、固溶体、脂质体分散液、气雾剂、固体剂型、散剂、速释配方、控制释放配方、快速熔融配方、片剂、胶囊、丸剂、延迟释放配方、缓释配方、脉冲释放配方、多颗粒配方以及速释与控制释放混合型配方。

[0498] 本文所述的医药组合物可调配成任何适合的剂型,包括(但不限于)水性口服分散液、液体、凝胶、糖浆、酏剂、浆液、悬浮液等,以供欲治疗个体口服摄取,固体口服剂型、气雾剂、控制释放配方、快速熔融配方、泡腾配方、冻干配方、片剂、散剂、丸剂、糖衣药丸、胶囊、改良释放配方、延迟释放配方、缓释配方、脉冲释放配方、多颗粒配方以及速释与控制释放混合型配方。

[0499] 在一些实施方案中,本文所述的医药组合物经调配成多颗粒配方。在一些实施方案中,本文所述的医药组合物包含第一群颗粒和第二群颗粒。在一些实施方案中,第一群包含一种药剂。在一些实施方案中,第二群包含一种药剂。在一些实施方案中,第一群的药剂剂量等于第二群的药剂剂量。在一些实施方案中,第一群的药剂剂量不等于(例如大于或小于)第二群的药剂剂量。

[0500] 在一些实施方案中,第一群的药剂是在第二群的药剂之前释放。在一些实施方案中,第二群颗粒包含改良释放(例如延迟释放、控制释放或缓释)包衣。在一些实施方案中,第二群颗粒包含改良释放(例如延迟释放、控制释放或缓释)基质。

[0501] 用于本文所述的医药组合物的包覆材料包括(但不限于)聚合物包覆材料(例如,乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸偏苯三酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯);胺基甲基丙烯酸共聚物(例如,Eudragit® RS 和 RL);聚丙烯酸以及聚丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯共聚物(例如 Eudragite S 和 L,聚乙基二乙缩醛氨基乙酸酯、乙酸酯琥珀酸羟丙基甲基纤维素、虫胶);水凝胶和形成凝胶的材料(例如羧基乙烯基聚合物、褐藻酸钠、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、羧甲基淀粉钠、聚乙烯醇、羟乙基纤维素、甲基纤维素、明胶、淀粉、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、交联淀粉、微晶纤维素、几丁质、氨基丙烯酸酯-甲基丙烯酸酯共聚物、普鲁兰聚糖(pullulan)、胶原蛋白、酪蛋白、琼脂、阿拉伯胶、羧甲基纤维素钠、(可膨胀亲水性聚合物)聚(甲基丙烯酸羟烷基酯)(分子量约 5k-5,000 k)、聚乙烯吡咯烷酮(分子量约 10 k-360 k)、阴离子型和阳离子型水凝胶、具有较少乙酸酯残余的聚乙烯醇、琼脂与羧甲基纤维素的可膨胀混合物、顺丁烯二酸酐与苯乙烯、乙烯、丙烯或异丁烯的共聚物、果胶(分子量约 30 k-300 k)、聚糖(例如琼脂、阿拉伯胶、刺梧桐胶、黄芪胶、藻胶和瓜尔胶、聚丙烯酰胺、Polyox®聚环氧乙烷(分子量约 100 k-5,000 k)、AquaKeep®丙烯酸酯共聚物、聚葡萄糖二酯、交联聚乙烯醇和聚 N-乙基-2-吡咯烷酮、淀粉钠;亲水性聚合物(例如聚糖、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或钙、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、硝基纤维素、羧甲基纤维素、纤维素醚、聚环氧乙烷、甲基乙基纤维素、乙基羟乙基纤维素、乙酸纤维素、丁酸纤维素、丙酸纤维素、明胶、胶原蛋白、淀粉、麦芽糊精、普鲁兰聚糖、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、甘油脂肪酸酯、聚丙烯酰胺、聚丙烯酸、甲基丙烯酸共聚物或甲基丙烯酸、其它丙烯酸衍生物、脱水山梨糖醇酯、天然胶、卵磷脂、果胶、褐藻酸盐、褐藻酸铵、褐藻酸钠、褐藻酸钙、褐藻酸钾、褐藻酸丙二醇酯、琼脂、阿拉伯胶、刺梧桐胶、槐豆胶、黄芪胶、角叉菜胶、瓜尔胶、黄原胶、小核菌葡聚糖胶);或其组合。在一些实施方案中,包衣包含增塑剂、润滑剂、

溶剂或其组合。合适的增塑剂包括（但不限于）乙酰化单酸甘油酯；羟乙酸丁基邻苯二甲酰丁酯；酒石酸二丁酯；邻苯二甲酸二乙酯；邻苯二甲酸二甲酯；羟乙酸乙基邻苯二甲酰乙酯；甘油；丙二醇；三乙酸甘油酯；柠檬酸酯；三丙酸甘油酯；二乙酸甘油酯；邻苯二甲酸二丁酯；乙酰基单酸甘油酯；聚乙二醇；蓖麻油；柠檬酸三乙酯；多羟基醇、甘油、乙酸酯、甘油三乙酸酯、柠檬酸乙酰基三乙酯、邻苯二甲酸二苯甲酯、邻苯二甲酸二己酯、邻苯二甲酸丁酯辛酯、邻苯二甲酸二异壬酯、邻苯二甲酸丁酯辛酯、壬二酸二辛酯、环氧树脂酯、偏苯三酸三异辛酯、邻苯二甲酸二乙基己酯、邻苯二甲酸二正辛酯、邻苯二甲酸二异辛酯、邻苯二甲酸二异癸酯、邻苯二甲酸二正十一烷酯、邻苯二甲酸二正十三烷酯、偏苯三酸三-2-乙基己酯、己二酸二-2-乙基己酯、癸二酸二-2-乙基己酯、壬二酸二-2-乙基己酯、癸二酸二丁酯。

[0502] 在一些实施方案中，第二群颗粒包含改良释放的基质材料。用于本文所述的医药组合物的材料包括（但不限于）微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、羟烷基纤维素（羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素）、聚环氧乙烷、烷基纤维素（例如甲基纤维素和乙基纤维素）、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、乙酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸偏苯三酸纤维素、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、聚甲基丙烯酸烷酯、聚乙酸乙烯酯或其组合。

[0503] 在一些实施方案中，第一群颗粒包含心血管病症治疗剂。在一些实施方案中，第二群颗粒包含（1）MIF 调节剂；（2）RANTES 与血小板因子 4 之间的相互作用的调节剂；或（3）其组合。在一些实施方案中，第一群颗粒包含（1）MIF 调节剂；（2）RANTES 与血小板因子 4 之间的相互作用的调节剂；或（3）其组合。在一些实施方案中，第二群颗粒包含心血管病症治疗剂。

[0504] 糖衣核具有适合的包衣。为此，一般使用浓缩糖溶液，其可任选含有阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波普凝胶（carbopol gel）、聚乙二醇和 / 或二氧化钛、漆溶液（lacquer solution）和合适的有机溶剂或溶剂混合物。可任选地将染料或颜料添加到片剂或糖衣药丸包衣中以便鉴别或表征不同的药剂剂量组合。

[0505] 在一些实施方案中，本文公开的固体剂型呈以下形式：片剂（包括悬浮片剂、快速熔融片剂、口嚼崩解片剂、快速崩解片剂、泡腾片或囊片）、丸剂、散剂（包括无菌包装散剂、可分散的散剂或泡腾散剂）、胶囊（包括软或硬胶囊，例如由来源于动物的明胶或来源于植物的 HPMC 制成的胶囊，或“撒布胶囊（sprinkle capsule）”）、固体分散体、固溶体、生物蚀解剂型、控制释放配方、脉冲释放剂型、多颗粒剂型、药丸、颗粒剂或气雾剂。在其它实施方案中，医药配方呈粉末形式。仍在其它实施方案中，医药配方呈片剂形式，包括（但不限于）快速熔融片剂。此外，本文公开的医药配方可任选以单胶囊或多胶囊剂型投予。在一些实施方案中，医药配方是以两粒或三粒或者四粒胶囊或片剂形式投予。

[0506] 另一方面，剂型包括微胶囊配方。在一些实施方案中，在微胶囊材料中存在一种或多种其它兼容性材料。示范性材料包括（但不限于）pH 值调节剂、促蚀解剂（erosion facilitator）、消泡剂、抗氧化剂、调味剂，和载剂材料，比如粘合剂、悬浮剂、崩解剂、填充剂、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、润滑剂、润湿剂和稀释剂。

[0507] 适用于延迟包括 MIF 受体抑制剂的配方释放的示范性微胶囊材料包括（但不限于）羟丙基纤维素醚（hydroxypropyl cellulose ether, HPC），例如 Klucel® 或 Nisso HPC；低度取代的羟丙基纤维素醚（low-substituted hydroxypropyl cellulose ether，

L-HPC);羟丙基甲基纤维素醚(hydroxypropyl methyl cellulose ether, HPMC),例如 Seppifilm-LC、Pharmacoat®、Metolose SR、Methocel®-E、Opadry YS、PrimaFlo、Benecel MP824 和 Benecel MP843;甲基纤维素聚合物,例如Methocel®-A;羟丙基甲基纤维素乙酸酯硬脂酸酯 Aqoat (HF-LS、HF-LG、HF-MS) 和Metolose®;乙基纤维素(Ethylcellulose, EC) 和其混合物,例如 E461、Ethocel®、Aqualon®-EC、Surelease®;聚乙烯醇(Polyvinyl alcohol, PVA),例如 Opadry AMB;羟乙基纤维素,例如Natrosol®;羧甲基纤维素和羧甲基纤维素(carboxymethylcellulose, CMC) 的盐,例如Aqualon®-CMC;聚乙烯醇和聚乙二醇共聚物,例如 Kollicoat IR®;单酸甘油酯(Myverol);三酸甘油酯(KLX);聚乙二醇;改良型食用淀粉;丙烯酸系聚合物以及丙烯酸系聚合物与纤维素醚的混合物,例如Eudragit® EP0、Eudragit® L30D-55、Eudragit® FS 30D Eudragit® L100-55、Eudragit® L100、Eudragit® S100、Eudragit® RD100、Eudragit® E100、Eudragit® L12.5、Eudragit® S12.5、Eudragit® NE30D 和Eudragit® NE 40D;乙酸邻苯二甲酸纤维素;seppifilm,比如 HPMC 与硬脂酸的混合物;环糊精;以及这些材料的混合物。

[0508] 用于口服投药的液体配方剂型可任选为水性悬浮液,其选自包括(但不限于)以下各物的群组:医药学上可接受的水性口服分散液、乳液、溶液、酞剂、凝胶和糖浆。请参见例如 Singh et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 第2版, pp. 754-757 (2002)。除 MIF 受体抑制剂外,液体剂型可任选地包括添加剂,比如:(a) 崩解剂;(b) 分散剂;(c) 润湿剂;(d) 至少一种防腐剂;(e) 增粘剂;(f) 至少一种甜味剂;和 (g) 至少一种调味剂。在一些实施方案中,水性分散液进一步包括晶体形成抑制剂。

[0509] 在一些实施方案中,本文所述的医药配方是自乳化药物递送系统(self-emulsifying drug delivery systems, (SEDDS))。乳液为一种不可混溶相中含有另一不可混溶相的分散液,通常为液滴形式。通常,乳液是由剧烈机械分散所产生。与乳液或微乳液相对, SEDDS 是当添加到过量的水中时,无需任何外部机械分散或搅动,即自发形成乳液。SEDDS 的优点在于,只需轻柔混合,即可将液滴分散于整个溶液中。此外,可任选在临投药前添加水或水相,这将确保不稳定或疏水性活性成分的稳定性。因此,SEDDS 提供适于口服和非经肠递送疏水性活性成分的有效递送系统。在一些实施方案中,SEDDS 提高疏水性活性成分的生物利用率。制造自乳化剂型的方法包括(但不限于)例如美国专利第 5,858,401 号、第 6,667,048 号和第 6,960,563 号。

[0510] 适合的鼻内配方包括例如美国专利第 4,476,116 号、第 5,116,817 号和第 6,391,452 号中描述者。鼻用剂型除含有活性成分外,一般还含有大量水。可任选存在少量其它成分,比如 pH 值调节剂、乳化剂或分散剂、防腐剂、表面活性剂、胶凝剂或缓冲剂,以及其它稳定剂和增溶剂。

[0511] 对于经吸入投药,本文公开的医药组合物可任选呈气雾剂、薄雾或粉末的形式。宜使用例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它适当气体等合适推进剂,由加压包装或喷洒器以气雾剂喷雾形式递送本文所述的医药组合物。在加压气雾剂情况下,通过提供阀递送指定量来确定剂量单位。用于吸入器或吹入器中的胶囊和药包(仅举例来说,由明胶制成)是调配成含有粉末混合物和适当粉末基质,比如乳糖或淀粉。

[0512] 口腔配方包括(但不限于)美国专利第 4,229,447 号、第 4,596,795 号、第

4,755,386 号和第 5,739,136 号。此外,本文所述的口腔剂型可任选地进一步包括生物蚀解(可水解)聚合载剂,其也用于使剂型粘附至口腔粘膜。口腔剂型是制造成经一段预定时间逐渐蚀解。口腔药物递送避免了口服授予药物所遇到的缺点,例如吸收缓慢、药剂会被胃肠道中存在的流体降解和/或肝中的首过失活作用。生物蚀解(可水解)聚合载剂一般包含亲水性(水溶性和遇水膨胀性)聚合物,其会粘附于湿润的口腔粘膜表面。适用于本文中的聚合载剂的实例包括丙烯酸聚合物和共聚物,例如称为“卡波姆”(Carbopol®,其是由 B.J. Goodrich 获得的一种此类聚合物)者。也可并入本文所述的口腔剂型中的其它组分包括(但不限于)崩解剂、稀释剂、粘合剂、润滑剂、调味剂、着色剂、防腐剂等。对于口腔或舌下投药,组合物可任选呈以常规方式调配的片剂、锭剂或凝胶的形式。

[0513] 本文公开的医药组合物的透皮配方是例如通过以下美国专利所述来授予:美国专利第 3,598,122 号、第 3,598,123 号、第 3,710,795 号、第 3,731,683 号、第 3,742,951 号、第 3,814,097 号、第 3,921,636 号、第 3,972,995 号、第 3,993,072 号、第 3,993,073 号、第 3,996,934 号、第 4,031,894 号、第 4,060,084 号、第 4,069,307 号、第 4,077,407 号、第 4,201,211 号、第 4,230,105 号、第 4,292,299 号、第 4,292,303 号、第 5,336,168 号、第 5,665,378 号、第 5,837,280 号、第 5,869,090 号、第 6,923,983 号、第 6,929,801 号和第 6,946,144 号。

[0514] 本文所述的透皮配方包括至少三种组分:(1) 药剂;(2) 渗透增强剂;和(3) 水性佐剂。此外,透皮配方还包括例如(但不限于)胶凝剂、乳膏和油膏基质等组分。在一些实施方案中,透皮配方还包括纺织或非纺织衬底材料,以增强吸收并防止透皮配方从皮肤移开。在其它实施方案中,本文所述的透皮配方保持饱和或过饱和状态以促进扩散到皮肤中。

[0515] 在一些实施方案中,适于透皮授予的配方采用透皮递送装置和透皮递送贴片,并且是溶解和/或分散于聚合物或胶粘剂中的亲脂性乳液或缓冲水溶液。此类贴片可任选地建构成连续、脉冲或按需递送医药剂的形式。再者,可任选借助于离子电渗贴片等实现透皮递送。另外,透皮贴片提供控制递送。可任选通过使用速率控制膜,或通过将药剂截留在聚合物基质或凝胶内,来减慢吸收速率。相反地,可使用吸收增强剂来增加吸收。吸收增强剂或载剂包括医学上可接受的可吸收溶剂,以帮助通过皮肤。例如透皮装置呈包含衬底部件的绷带形式;含有药剂和可任选使用的载剂、可任选使用的速率控制屏障的储集器形式,用于以受控的预定速率经一段较长时间将药剂递送到主体的皮肤,并确保递送到皮肤。

[0516] 适于肌肉内、皮下或静脉内注射的配方包括生理学上可接受的无菌水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳液,以及供复原成无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。适合的水性和非水性载剂、稀释剂、溶剂或媒剂的实例包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油、十六醇聚氧乙烯醚等)、其之合适混合物、植物油(比如橄榄油)和可注射有机酯(比如油酸乙酯)。例如,利用比如卵磷脂等包衣、在分散液的情况下通过保持所需粒度以及使用表面活性剂,来保持适当流动性。适于皮下注射的配方还含有可任选的添加剂,比如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。

[0517] 对于静脉内注射,可任选在水溶液中,优选在比如汉克氏溶液(Hank's solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)或生理盐水缓冲液等生理学上兼容性缓冲液中调配药剂。对于透粘膜投药,配方中可使用适于拟渗透之障壁的渗透剂。对于其它非经肠注射,适宜配方包括优选生理生理学上兼容性缓冲液或赋形剂制成的水性或非水性溶液。

[0518] 非经肠注射可任选地涉及快速注射或连续输注。注射用配方可任选呈单位剂型，例如存在于加有防腐剂的安瓶或多剂量容器中。在一些实施方案中，本文所述的医药组合物呈适于非经肠注射的形式，如于油性或水性媒剂中的无菌悬浮液、溶液或乳液，并且含有比如悬浮剂、稳定剂和 / 或分散剂等调配剂。供非经肠投药的医药配方包括水溶性形式的药剂水溶液。此外，可任选将悬浮液制备为适宜的油性可注射悬浮液。

[0519] 在一些实施方案中，局部授予本文公开的药剂，并调配成多种可局部授予的组合物，比如溶液、悬浮液、洗液、凝胶、糊剂、药用棒 (medicated stick)、香膏、乳膏或油膏。所述医药组合物可任选含有增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[0520] 也可任选将本文公开的药剂调配成直肠组合物，比如灌肠剂、直肠凝胶、直肠泡沫剂、直肠气雾剂、栓剂、胶浆栓剂，或保留灌肠剂，其含有习知栓剂基质，比如可可脂或其它三酸甘油酯，以及合成聚合物，比如聚乙烯吡咯烷酮、PEG 等。对于栓剂形式组合物，首先将低熔点蜡熔融，该低熔点蜡为例如（但不限于）脂肪酸甘油酯混合物，并可任选与可可脂组合。

[0521] 可任选地使用本文公开的药剂来制备供防治性和 / 或治疗性治疗炎性疾病、病症、病况和病征或至少部分使病况从改善中获益的药物。此外，用于治疗需要此治疗之个体的本文所述的任何疾病或病况的方法涉及授予该个体治疗有效量的医药组合物，其含有本文公开的药剂或其医药学上可接受的盐、医药学上可接受的 N- 氧化物、医药活性代谢物、医药学上可接受的前药或医药学上可接受的溶剂化物。

[0522] 在个体的病况未获改善的情况中，在医生的斟酌之下，可任选地长期授予本文公开的药剂，也就是说，持续投药一段延长时间，包括个体终生，以便改善或以其它方式控制或限制个体疾病或病况的病征。

[0523] 在个体的状态有所改善的情况中，在医生的斟酌之下，可任选地继续授予本文公开的药剂；或者暂时减少或暂时中止授予药物的剂量一段时间（即“停药期 (drug holiday)”）。停药期的长度可任选地在 2 天与 1 年之间变化，包括举例来说仅 2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、10 天、12 天、15 天、20 天、28 天、35 天、50 天、70 天、100 天、120 天、150 天、180 天、200 天、250 天、280 天、300 天、320 天、350 天或 365 天。在停药期间剂量的减少包括从 10% -100%，包括举例来说仅 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95% 或 100%。

[0524] 一旦个体的病况有所改善，必要时可授予维持剂量。随后根据病征，将投药剂量或频率或是两者降低到能够维持得到改善的疾病、病症或病况的水平。在一些实施方案中，个体需要针对病征的任何复发进行长期间歇式治疗。

[0525] 在一些实施方案中，本文所述的医药组合物是适于单次授予精确剂量的单位剂型。在单位剂型中，配方被分成含有适量本文公开的药剂的单位剂量。在一些实施方案中，单位剂量呈含有不连续量配方的包装的形式。非限制性实例是包装片剂或胶囊，或装在小瓶或安瓶中的散剂。在一些实施方案中，将水性悬浮液组合物包装于不可再盖紧的单剂量容器中。或者，使用可再盖紧的多剂量容器，在此情况下，该组合物中通常包括防腐剂。仅举例来说，非经肠注射用配方是以单位剂型提供，其包括（但不限于）安瓶或加有防腐剂的剂量容器。

[0526] 本文公开的药剂的适宜每日剂量为从每公斤体重约 0.01 至 3mg。对于较大的哺乳

动物,包括(但不限于)人类,指定每日剂量范围为约 0.5mg 至约 100mg,通常以分剂量授予,包括(但不限于)每日达 4 次,或以缓释形式授予。适于口服投药的单位剂型包括从约 1 至 50mg 活性成分。由于针对个体治疗方案的变数极大,而且与这些推荐值偏差相当大的情形也很常见,故前述范围仅供参考。取决于数个变数,可任选改变此等剂量,所述变数为(但不限于)所用 MIF 受体抑制剂的活性、待治疗的疾病或病况、投药模式、个体的需求、所治疗的疾病或病况的严重程度和从业人员的判断。

[0527] 此等治疗方案的毒性和治疗功效可任选在细胞培养或实验动物中确定,包括(但不限于)测定 LD₅₀(50%群体致死的剂量)和 ED₅₀(对于 50%群体治疗有效的剂量)。毒性与治疗功效之间的剂量比率为治疗指数,其表示为 LD₅₀ 与 ED₅₀ 之间的比率。展现高治疗指数的本文公开的药剂为优选。可任选地使用从细胞培养分析和动物研究获得的数据,来调配出用于人类的剂量范围。这样的本文公开之药剂的剂量优选在循环浓度(包括 ED₅₀ 及最低限度毒性)的范围内。视所用剂型和/或所用投药途径而定,可任选地在此范围内改变剂量。

实施例

[0528] 以下具体实施例应视为说明,而非限制本公开内容或权利要求书。

[0529] 实施例 1

[0530] 细胞株和试剂

[0531] 如所述,使用人类主动脉 (Schober, A., et al. (2004) *Circulation* 109, 380-385) 和脐静脉 (Weber, K. S., et al. (1999) *Eur. J. Immunol.* 29, 700-712) 内皮细胞 (PromoCell)、MonoMac6 细胞 (Weber, C., et al. (1993) *Eur. J. Immunol.* 23, 852-859) 和中国仓鼠卵巢 (CHO) ICAM-1-转染子 (Ostermann, G., et al. (2002) *Nat. Immunol.* 3, 151-158)。用 pcDNA3-CXCR2 转染 Jurkat 细胞和 RAW264.7 巨噬细胞。用 pcDNA3.1/V5-HisTOP0-TA-CD74 或对照载体 (Nucleofector Kit V, Amaxa) 转染 HL-60 细胞。用 pcDNA3-CXCRs 或 pcDNA-CCR5 (UMR cDNA Resource Center) 转染 L1.2 细胞,以对经猿猴病毒 -40 转化的小鼠微血管内皮细胞 (SVECs) 进行分析。由血沉棕黄层中制备末梢血单核细胞,经由粘附或免疫磁性分离技术 (Miltenyi) 取得单核白细胞,经由植物血球凝集素 (phytohaemagglutinin)/白介素 -2 (Biosource) 刺激和/或免疫磁性选择(抗 CD3 抗体/M-450 Dynabeads) 得到原代 T 细胞,并经由 Ficoll 梯度离心得到嗜中性粒细胞。先前已经描述过人类胚肾 -CXCR2 转染子 (HEK293-CXCR2) (Ben-Baruch, A., et al. (1997) *Cytokine* 9, 37-45)。

[0532] 如所述,表达并纯化重组 MIF (Bernhagen, J., et al. (1993) *Nature* 365, 756-759)。趋化因子来自 PeproTech。使用人类 VCAM-1.Fc 嵌合体, CXCR1 (42705, 5A12)、CXCR2 (48311)、CXCR4 (44708, FABSP2 cocktail, R&D)、人类 MIF 和小鼠 MIF (NIH III.D. 9) (Lan, H. Y., et al. (1997) *J. Exp. Med.* 185, 1455-1465)、CD74 (M-B741, Pharmingen)、 β_2 整合素 (TS1/18)、 α_4 整合素 (HP2/1) (Weber, C., et al. (1996) *J. Cell Biol.* 134, 1063-1073) 和 CXCR2 (RII115) 的阻断抗体,以及抗 α_L 整合素的抗体 (327C) (Shamri, R., et al. (2005) *Nat. Immunol.* 6, 497-506)。PTX 和 B-寡聚物是来自 Merck。

[0533] 实施例中所用的方法

[0534] 粘附分析

[0535] 在平行壁腔室中以流动方式 (1.5 dynes/cm^2 , 5min) 定量经钙黄绿素乙酸甲酯 (calcein-AM (Molecular Probes)) 标记的单核白细胞、T 细胞和 L1.2 转染子的阻滞 (Schober, A., et al. (2004) *Circulation* 109, 380-385; Ostermann, G., et al. (2002) *Nat. Immunol.* 3, 151-158; Weber, C., et al. (1996) *J. Cell Biol.* 134, 1063-1073)。用 MIF、趋化因子或抗体预处理汇合的内皮细胞、CHO-ICAM-1 细胞、包覆 VCAM-1.Fc 的血小板和白细胞。用抗 MIF Ka565 的抗体 (Leng, L., et al. (2003) *J. Exp. Med.* 197, 1467-1476) 和 FITC 接合的抗体对与 MIF 一起培育 (2 小时) 的 CHO-ICAM-1 细胞进行染色。

[0536] 趋化性分析

[0537] 使用 Transwell 腔室 (Costar), 通过荧光显微镜或使用钙黄绿素乙酸甲酯标记和 FluoroBlok 过滤器 (Falcon) 来定量原代白细胞朝向 MIF 或趋化因子的迁移。用 PTX/B- 寡聚物、Ly294002、MIF (用于脱敏), 抗 CXCRs 或 CD74 的抗体或同型 IgG 细胞来预处理细胞。孔径和时间间隔为 $5 \mu\text{m}$ 和 3 小时 (单核白细胞 s)、 $3 \mu\text{m}$ 和 1.5 小时 (T 细胞) 以及 3mm 和 1h (嗜中性粒细胞)。

[0538] Q-PCR 和 ELISA

[0539] 使用寡聚 dT 引物反转录 RNA。使用带有 SYBRGreen 的 QuantiTect 试剂盒 (Qiagen) 特定引物和 MJ Opticon2 荧光仪 (Biozym) 进行 RTPCR。利用 Quantikine ELISA (R&D) 定量 CXCL8。

[0540] $\alpha_L\beta_2$ 整合素活性分析

[0541] 将经过 MIF 或 Mg^{2+} /EGTA (阳性对照) 刺激的单核白细胞固定, 使其与试剂 327C 和 FITC 接合之抗小鼠 IgG 抗体反应。用流式细胞术分析的 LFA-1 活性以平均荧光强度 (MFI) 的增加或相对于阳性对照来报导 (Shamri, R., et al. (2005) *Nat. Immunol.* 6, 497-506)。

[0542] 钙移动

[0543] 用 Fluo-4AM (Molecular Probes) 标记嗜中性粒细胞或是 L1.2 CXCR2 转染子。在添加第一或后续的刺激物 (MIF、CXCL8 或 CXCL7) 之后, 使用 BD FACS Aria 型流式细胞仪测量胞质 Ca^{2+} 浓度 120 秒, 来监测 MFI。使用 BD FACS Aria 型流式细胞仪测量胞质 Ca^{2+} 浓度 120 秒, 来监测 MFI。L1.2 对照物显示出可以忽略不计的钙内流。

[0544] 受体结合分析

[0545] 由于碘化 MIF 无活性 (Leng, L., et al. (2003) *J. Exp. Med.* 197, 1467-1476; Kleemann, R., et al. (2002) *J. Interferon Cytokine Res.* 22, 351-363), 所以使用放射性碘化示踪剂 (Amersham) ($[\text{I}^{125}]$ CXCL8, 以 4 nM ($80 \mu\text{Ci/ml}$) 复原至最终浓度 40 pM ; $[\text{I}^{125}]$ CXCL12, 以 5 nM ($100 \mu\text{Ci/ml}$) 复原至最终浓度 50 pM) 进行竞争性受体结合 (Hayashi, S., et al. (1995) *J. Immunol.* 154, 814-824)。对于在平衡结合分析中 $[\text{I}^{125}]$ CXCL8 与 MIF 竞争 CXCR2 结合或是 $[\text{I}^{125}]$ CXCL12 与 MIF 竞争 CXCR4 结合, 将冷 MIF 和 / 或带有示踪剂的 CXCL 添加到 HEK293-CXCR2 或带有 CXCR4 的 Jurkat 细胞中。通过液体闪烁计数来进行分析。为计算 EC_{50} 和 K_d 值, 采用单位点受体配体结合模型, 并使用程 / 普鲁索夫方程式 (Cheng / Prusoff-equation) 和 GraphPad Prism 软件。

[0546] 就生物素-MIF-CXCR 复合体的离析 (pull-down) 实验, HEK293-CXCR2 转染子或对照组与经生物素标记的 MIF 一起培育 (Kleemann, R., et al. (2002) *J. Interferon Cytokine*

Res. 22, 351-363), 洗涤并用免疫共沉淀 (CoIP) 缓冲液溶解。利用包覆抗生蛋白链菌素的磁珠 (M280, Dynal) 将复合体从澄清溶解物中分离, 并用蛋白免疫印迹法 (western blotting) 以抗 CXCR2 的抗体或是抗生蛋白链菌素 - 过氧化物酶进行分析。对于流式细胞术, 用 AMD3465 和 / 或 20 倍过量未经标记的 MIF 预处理过的 HEK293-CXCR2 转染子或 Jurkat 细胞与经荧光素标记的 MIF 一起培育, 并使用 BD FACSCalibur 流式细胞仪进行分析。

[0547] CXCR 内化分析

[0548] 分别用 CXCL8 或 CXCL12 处理 HEK293-CXCR2 或 Jurkat 细胞, 用 MIF 处理, 用酸性甘氨酸缓冲液洗涤, 用抗 CXCR2 或 CXCR4 的抗体染色, 并利用流式细胞术分析。相对于缓冲剂处理的细胞 (100% 对照) 和同型对照染色 (0% 对照) 的表面表达计算内化: $\text{几何 MFI}[\text{实验}] - \text{MFI}[0\% \text{对照}] / \text{MFI}[100\% \text{对照}] - \text{MFI}[0\% \text{对照}] \times 100$ 。

[0549] CXCR2 与 CD74 的共定位

[0550] 用 CXCR2 和抗小鼠 CD74 的大鼠抗体 (In-1, Pharmingen) 对 RAW264.7-CXCR2 转染子进行共染色, 随后为用 FITC 接合之抗大鼠 IgG 的抗体和 Cy3 接合的抗小鼠 IgG 的抗体进行共染色, 并用激光共聚焦扫描显微镜 (Zeiss) 分析。

[0551] CXCR2 和 CD74 的免疫共沉淀

[0552] 在非变性 CoIP 缓冲液中溶解经 pcDNA3.1/V5-HisTOP0-TA-CD74 瞬时转染的 HEK293-CXCR2 细胞。将上清液与 CXCR2 抗体 RII115 或同型对照一起培育, 并用蛋白质 G 琼脂糖凝胶预阻断过夜。使用针对 His 标签的试剂 (Santa Cruz) 经蛋白免疫印迹法分析蛋白质。类似地, 分别使用抗 His-tag 和 CXCR2 的抗体进行 CoIPs 和免疫印迹。将 L1.2-CXCR2 细胞用抗 CXCR2 的抗体进行免疫沉淀, 并用抗小鼠 CD74 的抗体进行免疫印迹。

[0553] 颈动脉的离体灌注和活体显微镜检查

[0554] $\text{Mif}^{-/-}$ (Fingerle-Rowson, G., et al. (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100, 9354-9359) 和 $\text{Ldlr}^{-/-}$ 小鼠 (Charles River) 杂交而得的 $\text{Mif}^{-/-}\text{Ldlr}^{-/-}$ 小鼠和 $\text{Mif}^{+/+}\text{Ldlr}^{-/-}$ 同窝对照与 $\text{Apoe}^{-/-}$ 小鼠以致动脉粥样硬化饮食 (21% 脂肪; Altromin) 喂食, 持续 6 周。已经在 C57BL/6 背景中回交所有单一基因敲除品系 10 次。用 $\text{TNF-}\alpha$ 处理 $\text{Mif}^{+/+}$ 和 $\text{Mif}^{-/-}$ 小鼠 (腹膜内 (i.p.), 4 小时)。将外植的动脉转移到外荧光显微镜平台上, 并用经抗 CD74 或 CXCR2 的抗体处理、同型对照 IgG 处理或不加处理的经钙黄绿素乙酸甲酯标记的 MonoMac6 细胞以 $4 \mu\text{l}/\text{min}$ 灌注 (Huo, Y., et al. (2001) J. Clin. Invest. 108, 1307-1314)。用抗 MIF 的抗体阻断后, 灌注未处理的单核白细胞, 持续 30 分钟。对于活体显微镜检查, 经静脉内 (i.v.) 授予罗丹明-G (rhodamine-G (Molecular Probes)), 并暴露麻醉小鼠的颈动脉。利用外荧光显微镜 (Zeiss AxioTech, 20x 水浸物镜) 分析经标记白细胞的阻滞 (> 30 秒)。所有研究都经过当地管理机构 (科隆的特区政府 (Bezirksregierung Köln)) 批准, 并且遵照德国动物保护法 Az: 50. 203. 2-AC 36, 19/05。

[0555] 小鼠动脉粥样硬化疾病发展模型

[0556] 用抗 MIF (NIH11D.9)、CXCL12 (79014) 或 CXCL1 (124014, R&D) 的抗体注射 (每周 3 次注射, 每次 $50 \mu\text{g}$) 经喂食致动脉粥样硬化饮食 12 周的 $\text{Apoe}^{-/-}$ 小鼠 ($n = 6-10$ 只小鼠), 再持续 4 周。通过原位灌注固定主动脉根, 并通过用油红 O (Oil-Red-O) 染色横向切片来定量动脉粥样硬化。通过用抗 MOMA-2 (MCA519, Serotec) 或抗 CD3 (PC3/188A, Dako) 的抗体和 FITC 结合抗体染色, 来测定相对巨噬细胞和 T 细胞含量。如所述, 在喂食饲料 (chow

diet) 30 周的 $Mif^{-/-}Ldl^{-/-}$ 和 $Mif^{+/+}Ldl^{-/-}$ 小鼠中测定内腔单核白细胞和主动脉根中病灶巨噬细胞的多度 (Verschuren, L., et al. (2005) *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25, 161-167)。

[0557] 提睾肌微循环模型 (Cremaster microcirculation model)

[0558] 在经过抗 CXCR2 抗体处理 ($100\mu\text{g}$, 腹膜内) 的小鼠中, 经阴囊内注射人类 MIF ($1\mu\text{g}$), 并用手术取出提睾肌。4 小时后, 在毛细血管后静脉中执行活体显微镜检查 (Zeiss Axioplan; 20x) (Gregory, J. L., et al. (2004) *Arthritis Rheum.* 50, 3023-3034; Keane, M. P., et al. (2004) *J. Immunol.* 172, 2853-2860)。粘附是以白细胞固定超过 30 秒测量, 迁移是以每视野中血管外白细胞的数量测量。

[0559] 骨髓移植

[0560] 从供体 $I18rb^{-/-}$ (Jackson Laboratories) 或 BALB/c 小鼠中无菌下取出大腿骨和胫骨。在进行全身消融照射后 24 小时, 将从骨髓腔冲洗出来的细胞经静脉内投予至 $Mif^{+/+}$ 或 $Mif^{-/-}$ 小鼠中 (Zernecke, A., et al. (2005) *Circ. Res.* 96, 784-791)。

[0561] 急性腹膜炎模型

[0562] 向重新植入 $I18rb^{+/+}$ 或 $I18rb^{-/-}$ 骨髓的小鼠经腹膜内注射 MIF (200ng)。4 小时后, 执行腹腔灌洗, 并通过流式细胞术, 使用相关接合抗体, 对 $Gr-1^{+}CD115F4/80$ 嗜中性粒细胞进行定量。

[0563] 统计学分析

[0564] 使用单向方差分析 (one-way analysis of variance, ANOVA) 和 Newman-Keuls 事后检验或非成对学生 t 检验 (unpaired Student's t-test) 和 Welch's 校正 (GraphPad Prism 软件), 执行统计学分析。

[0565] 实施例 2:

[0566] 表面结合的 MIF 经由 CXCR2 诱导单核细胞阻滞

[0567] 使用单克隆抗体和百日咳毒素 (PTX) 研究 MIF 诱导的单核白细胞的阻滞是否取决于 CXCR2 的 G_{α_i} 偶联活性。经重组 MIF 预处理 2 小时的人类主动脉内皮细胞在流动条件下使原代人类单核白细胞的阻滞实质上增加, 此效应可被抗 MIF 抗体阻断。值得注意的是, MIF 触发 (但非自发) 的单核白细胞阻滞可被抗 CXCR2 抗体或 PTX 消除, 提示 G_{α_i} 偶联的 CXCR2。使用 Mono-Mac6 单核白细胞证实 MIF 经由 CXCR2 诱导单核白细胞阻滞的能力, 并且此活性与 MIF 固定于主动脉内皮细胞上有关。此数据表明, MIF 是存在于内皮细胞表面上, 并作为非同源 CXCR2 配体而发挥趋化因子的阻滞作用。阻断典型的 CXCR2 激动剂 (CXCL1/CXCL8) 不能干扰 MIF 的这些作用。

[0568] 使用表达 β_2 整合素配体、ICAM-1 (细胞间粘附分子-1) 的中国仓鼠卵巢 (CHO) 转染子, 剖析 MIF 促进整合素依赖性阻滞的机制。当在流动条件下定量时, 使 CHO 转染子暴露于 MIF 达 2 小时导致其呈现于表面而且与转染子暴露于 CXCL8 的情形相似, 单核白细胞的阻滞增加。此效应对 PTX 和抗 β_2 整合素抗体十分敏感, 证实了 G_{α_i} 在由 MIF 诱导的 β_2 整合素介导的阻滞中的作用。原代单核白细胞和 MonoMac6 细胞表达 CXCR1 和 CXCR2 (Weber, K. S., et al. (1999) *Eur. J. Immunol.* 29, 700-712)。尽管阻断 CXCR1 没有作用, 但阻断 CXCR2 实质上但不完全减弱由 MIF 触发和由 CXCL8 触发的单核白细胞阻滞。添加抗 CXCR1 和 CXCR2 的抗体将完全抑制 MIF 或 CXCL8 的阻滞作用。使用抗 CD74 抗体提示与这个蛋白质连同

CXCR2 牵涉于 MIF 诱导的阻滞中。自发阻滞不受影响。因此, CXCR2 在 CD74 的帮助下介导 MIF 诱导的阻滞。

[0569] MIF 经由 CXCR4 诱导 T 细胞阻滞

[0570] 固定于主动脉内皮细胞上的 MIF 或 CXCL12 触发原代人类效应 T 细胞的阻滞。MIF 诱导(但非自发)的 T 细胞阻滞对 PTX 敏感,而且受抗 CXCR4 抗体抑制。表达 ICAM-1 的 CHO 转染子上 MIF(或 CXCL12)的呈现尽管不如表达 CXCR2 的单核白细胞中显着,但也能引起 Jurkat T 细胞的 $\alpha_L\beta_2$ 依赖性阻滞,此为由 CXCR4 介导的作用。

[0571] Jurkat T 细胞中 CXCR2 的异位表达使 MIF 触发的阻滞增加,这确证了一个观点,即白细胞中 CXCR2 赋予对 MIF 的反应性。在 CXCR4 拮抗剂 AMD3465 存在下,使用表达 CXCR1、CXCR2 或 CXCR3 的 L1.2 前体 B 细胞淋巴瘤转染子,以及使用仅表达内源 CXCR4 的细胞的对照组。MIF 触发内皮细胞上 CXCR2 转染子和带有 CXCR4 的对照组阻滞的功效与典型配体 CXCL8 和 CXCL12 类似,而 CXCR1 和 CXCR3 转染子分别对 CXCL8 和 CXCL10 起反应,但不对 MIF 起反应。此数据证实, CXCR2 和 CXCR4 支持 MIF 诱导的阻滞,但 CXCR1 或 CXCR3 不能。

[0572] 实施例 3

[0573] MIF 经由 CXCR2/4 活化诱导的白细胞趋化性

[0574] 趋化因子又名趋化性诱导剂 (Baggiolini, M., et al. (1994) Adv. Immunol. 55, 97-179; Weber, C., et al. (2004) Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 24, 1997-2008)。矛盾的是,最初 MIF 被认为会干扰“随机”迁移 (Calandra, T., et al. (2003) Nat. Rev. Immunol. 3, 791-800)。尽管此观点可能归因于定向迁移的主动排斥或脱敏,但由 MIF 调控迁移所引起的特定机制仍有待阐明。显示 MIF 诱导 G_{α_i} 介导的 CXCR2 和 CXCR4 功能的结果促使我们检验 MIF 是否经由这些受体直接引起白细胞趋化性。

[0575] 使用 transwell 系统,比较 MIF 与 CXCL8 对来源于原代人类末梢血单核细胞的单核白细胞的促迁移作用。还使用 CCL2 作为单核白细胞的原型趋化因子。与 CXCL8 和 CCL2 类似,将 MIF 添加到下部腔室中会诱导迁移,其遵循趋化因子典型的钟形剂量-反应曲线,其中在 25-50ng/ml 下最佳,不过仅具有较小的峰迁移指数。热处理或抗 MIF 的中和抗体可消除 MIF 诱导的反式迁移。相比之下,同型匹配的免疫球蛋白 (IgG) 没有作用。当将 MIF 添加到上部腔室中时,使下部腔室中朝向 MIF 的迁移以依赖于 MIF 剂量的方式脱敏,但当只存在于上部腔室中时,没有引起迁移,这表明 MIF 引起真正的趋化现象,而不是化学增活现象。与经由磷酸肌醇-3-激酶进行的 G_{α_i} 依赖性信号传导一致, MIF 诱导的单核白细胞趋化性对 PTX 敏感,并且可由 Ly294002 消除。CXCR2 与 CD74 都特异性促成 MIF 触发的单核白细胞趋化性。在经 CXCR2 转染的 L1.2 细胞中所显示的由 MIF 介导的 CXCL8 诱导的趋化性的交叉脱敏,可证实 CXCR2 的作用。在 RAW264.7 巨噬细胞和 THP-1 单核白细胞中验证了 MIF 的趋化活性。这些数据表明, MIF 经由 CXCR2 触发单核白细胞趋化性。

[0576] 为证明功能性 MIF-CXCR4 相互作用,评估无 CXCR1 和 CXCR2 的原代 CD3⁺T 淋巴细胞的反式迁移。类似于 CXCL12, 已知的 CXCR4 配体和 T 细胞化学引诱物以依赖于 MIF 剂量的方式诱导反式迁移,此过程具趋化性并经由 CXCR4 转导,如通过抗体阻断和 CXCL12 的交叉脱敏所显示。因此, MIF 经由 CXCR4 引起定向 T 细胞迁移。在原代人类嗜中性粒细胞(一种带有 CXCR2 的主要细胞类型)中, MIF 发挥 CXCR2 介导但非 CXCR1 介导的趋化活性,展现钟形剂量-反应曲线并使 CXCL8 交叉脱敏。嗜中性粒细胞朝向 MIF 的适度趋化活性很可能与

嗜中性粒细胞上不存在 CD74 相关,因为 CD74 在 CD74 前髓 HL-60 细胞中的异位表达使 MIF 诱导的迁移增强。尽管与其它 CXCR2 配体类似, MIF 可用作阻滞趋化因子,但本数据揭示, MIF 对单核细胞和嗜中性粒细胞也具有明显的趋化特性。

[0577] 实施例 4

[0578] MIF 触发快速整合素活化和钙流动

[0579] MIF 的阻滞功能可反映直接 MIF/CXCR 信号传导,但它不能完全排除 MIF 会在固定 MIF 所需的时间内诱导其它阻滞趋化因子。为进一步证实 MIF 直接诱导白细胞阻滞,执行实时 PCR 和 ELISA,并发现,将人类主动脉(或静脉)内皮细胞与 MIF 一起预培育 2 小时无法上调已知会连结 CXCR2 的典型阻滞趋化因子。

[0580] 短时间暴露于存在于溶液中或邻近整合素配体(例如血管细胞粘附分子(VCAM)-1)被固定的趋化因子可迅速上调整合素活性,此活性将介导白细胞阻滞(Laudanna, C., et al. (2006) Thromb. Haemost. 95, 5-11)。这可通过临在配体结合前群集(例如 $\alpha_4\beta_1$)或构象改变(例如 $\alpha_L\beta_2$)来实现。用 MIF(或 CXCL8)刺激单核白细胞 1 到 5 分钟,将触发 CHO/ICAM-1 细胞上的 $\alpha_L\beta_2$ 依赖性阻滞。为了证实单核白细胞整合素的直接刺激,使用报导抗体 327C,其可识别 $\alpha_L\beta_2$ 延伸的高亲和力构象(Shamri, R., et al. (2005) Nat. Immunol. 6, 497-506)。这些分析揭示, MonoMac6 细胞和人类血液单核白细胞中的 $\alpha_L\beta_2$ 活化是早在暴露于 MIF 后 1 分钟内便已发生,并持续 30 分钟。为评估 MIF 的作用是否局限于 $\alpha_L\beta_2$,将研究 VCAM-1 上的 $\alpha_4\beta_1$ 依赖性单核白细胞阻滞。暴露于 MIF 达 1 到 5 分钟即诱导明显阻滞,这是由 CXCR2、CD74 和 $\alpha_4\beta_1$ 介导的。与 CXCL12 的作用类似,用 MIF 刺激 Jurkat T 细胞 1 到 5 分钟,可触发在 VCAM-1 上的 CXCR4 依赖性粘附。

[0581] 由于 CXCR2 可介导由 CXCL8 引起的胞质钙含量增加(Jones, S. A., et al. (1997) J. Biol. Chem. 272, 16166-16169),故可测试 MIF 刺激钙内流和使 CXCL8 信号脱敏的能力。与 CXCL8 类似, MIF 确实在原代人类嗜中性粒细胞中诱导钙内流,并回应于 CXCL8 或 MIF 使钙瞬变脱敏,证实 MIF 可活化 GPCR/ G_{α_i} 信号传导。在嗜中性粒细胞中发现的 MIF 使 CXCL8 信号传导部分脱敏与利用其它 CXCR2 配体得到的发现形成对照(Jones, S. A., et al. (1997) J. Biol. Chem. 272, 16166-16169),并反映 CXCR1 的存在。在表达 CXCR2 的 L1.2 转染子中, MIF 使 CXCL8 诱导的钙内流完全脱敏,而且在嗜中性粒细胞中, MIF 使选择性 CXCR2 配体 CXCL7 所诱导的瞬变脱敏(且 CXCL7 使 MIF 所诱导的瞬变脱敏)。在 CXCR2 转染子中, MIF 以剂量依赖方式诱导钙内流,且效力和功效略低于 CXCL8 或 CXCL7。总之, MIF 对 CXCR2 和 CXCR4 作用,引起快速整合素活化和钙内流。

[0582] 实施例 5

[0583] MIF 与 CXCR2 和 CXCR4 相互作用

[0584] 为评估 MIF 与 CXCR2 和 CXCR4 的物理相互作用,进行受体结合竞争和内化研究。在异位表达 CXCR2 的 HEK293 细胞中, MIF 在平衡条件下与经 ^{125}I 标记的 CXCL8 有力竞争与 CXCR2 的结合。CXCL8 示踪剂与 CXCR2 的结合受 MIF 抑制,其中半数最大反应(EC_{50})的效应物浓度为 1.5nM。CXCR2 对 MIF 的亲和力($K_d = 1.4\text{nM}$)接近其对 CXCL8 的亲和力($K_d = 0.7\text{nM}$),并且在诱导最佳趋化性的 MIF 浓度的范围内(2-4nM)。为证实与 CXCR2 的结合,使用受体内化分析来报导特异性受体-配体相互作用。在稳定 HEK293 转染子上进行的表面 CXCR2 的 FACS 分析显示, MIF 以类似于 CXCL8 的剂量反应诱导 CXCR2 内化。在经 CXCR2 转

染的 RAW264.7 巨噬细胞中,获得可相比的数据。

[0585] 为验证 MIF 与 CXCR4 的相互作用,在内源性表达 CXCR4 的 Jurkat T 细胞中进行受体结合研究。MIF 与经 ^{125}I 标记的 CXCL12 竞争与 CXCR4 的结合 (CXCL12 的 $K_d = 1.5\text{nM}$; $\text{EC}_{50} = 19.9\text{nM}$; MIF 的 $K_d = 19.8\text{nM}$)。 K_d 与诱导 T 细胞趋化性的 MIF 浓度一致。与 CXCL12 类似, MIF 始终以剂量依赖方式引起 CXCR4 内化。因为与同源配体 CCL5 不同, MIF 不能在 L1.2CCR5 转染子中诱导 CCR5 内化,所以 MIF 诱导的 CXCR2 和 CXCR4 内化对这些受体具特异性。

[0586] 为确证 MIF 与 CXCR 的相互作用,用生物素或荧光素标记 MIF,与碘化 MIF 相比,此举允许进行直接受体结合分析。CXCR2 转染子支持经标记 MIF 的直接结合,但载体对照组不能,如利用流式细胞术、用抗生蛋白链菌素珠粒进行的离析试验和荧光显微镜检查术所证实。此外,荧光素-MIF 与带有 CXCR4 的 Jurkat 细胞的特异性结合受 CXCR4 拮抗剂 AMD3465 抑制。

[0587] CXCR2 与 CD74 之间形成复合体

[0588] 本发明的数据表明一个可能性,即功能性 MIF 受体复合体包含 GPCR 和 CD74。因此,使用共聚焦荧光显微镜,观测表达人类 CXCR2 的 RAW264.7 巨噬细胞中内源 CD74 和 CXCR2 的共定位。使用此技术,在约 50% 细胞中以极化模式观察到显着共定位。

[0589] 此外,免疫共沉淀分析揭示, CXCR2 与 CD74 物理相互作用。在稳定过表达 CXCR2 和瞬时表达经 His 标记的 CD74 的 HEK293 细胞中检测到 CXCR2/CD74 复合体。通过用抗 CXCR2 抗体沉淀,并借助于针对 His 标签的蛋白免疫印迹检测共沉淀的 CD74,来观察这些复合体。当所用抗体的次序颠倒时,也能观察到共沉淀。也在稳定表达人类 CXCR2 的 L1.2 转染子中利用 CD74 检测到复合体,如通过与抗 CXCR2 免疫共沉淀所评估。相比之下,利用 L1.2 对照组或同型对照组没有观察到复合体。该数据与 CD74 与 CXCR2 形成信号传导复合体以介导 MIF 功能的模型一致。

[0590] 实施例 6

[0591] CXCR2 介导动脉中 MIF 诱导的单核白细胞阻滞

[0592] MIF 促进复合体斑块形成以及大量细胞增殖、巨噬细胞浸润和脂质沉积 (Weber, C., et al. (2004) *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 24, 1997-2008; Morand, E. F., et al. (2006) *Nat. Rev. Drug Discov.* 5, 399-410)。这与 oxLDL 诱导内皮 MIF 从而触发单核白细胞阻滞相关 (Schober, A., et al. (2004) *Circulation* 109, 380-385)。CXCR2 配体 CXCL1 也可以在具有早期动脉粥样硬化内皮的小鼠的离体灌注的颈动脉中引起 $\alpha_4\beta_1$ 依赖性单核白细胞积累 (Huo, Y., et al. (2001) *J. Clin. Invest.* 108, 1307-1314)。此系统可用于测试 MIF 是否经由 CXCR2 起作用来诱导募集。喂食高脂肪饮食的 $\text{Apoe}^{-/-}$ 小鼠的颈动脉中单核白细胞阻滞受抗 CXCR2、CD74 或 MIF 的抗体抑制,表明 MIF 经由 CXCR2 和 CD74 促成动脉粥样硬化募集。在阻断 MIF、CXCR2 和 CD74 达 24 小时后,在经肿瘤坏死因子 (TNF)- α 处理 (模仿急性血管发炎) 的野生型小鼠的动脉中观察到类似的单核白细胞阻滞模式。在经 TNF- α 处理的 $\text{Mif}^{-/-}$ 小鼠的动脉中,针对 CD74 的抑制作用减弱,并且阻断 MIF 无效,但存在残余 CXCR2 抑制,这意味其它可诱导配体的参与。与利用 TNF- α 刺激观察到的缺乏 MIF 的影响相比较,在 $\text{Mif}^{-/-}\text{Ldlr}^{-/-}$ 小鼠的动脉中,缺乏 MIF 使单核白细胞积累明显较少 (与致动脉粥样硬化的 $\text{Mif}^{+/+}\text{Ldlr}^{-/-}$ 小鼠相比较)。在无 MIF 的情况下, CXCR2 没有明显作用。此

外,阻断 MIF 也没有影响。加载内源 MIF 可使阻断 CXCR2 的抑制作用恢复。

[0593] 为进一步证实在活体内 MIF 介导的单核白细胞募集需要 CXCR2 的观点,对用野生型或 I18rb^{-/-}骨髓重建的嵌合野生型 Mif^{+/+}和 Mif^{-/-}小鼠的颈动脉执行活体显微镜检查(I18rb 编码 CXCR2)。用 TNF- α 处理 4 小时后,与利用野生型骨髓重建的野生型小鼠相比较,在用野生型骨髓重建的 Mif^{-/-}小鼠中,经罗丹明 G 标记的白细胞的积累较少。在嵌合野生型小鼠中,因骨髓中 CXCR2 缺乏引起的白细胞积累的减少明显高于嵌合 Mif^{-/-}小鼠。

[0594] 实施例 7

[0595] 活体内 MIF 诱导的炎症依赖于 CXCR2

[0596] 在活体内确证在致动脉粥样硬化或炎症疾病、病症、病况和病征下 CXCR2 对于 MIF 介导的白细胞募集的重要性。患有原发性动脉粥样硬化的 Mif^{-/-}Ldlr^{-/-}小鼠相对于 Mif^{+/+}Ldlr^{-/-}小鼠来说,主动脉根内腔表面上单核白细胞的粘附有所减少,而且这可通过病灶巨噬细胞含量的明显降低反映出来。提睾肌中微循环的活体显微镜检查揭示,将 MIF 注射到提睾肌附近引起(主要是 CD68⁺)白细胞粘附明显增加以及在毛细血管后静脉中的迁移,这会受到抗 CXCR2 抗体抑制。循环单核白细胞计数不受影响。

[0597] 接下来,在以野生型或 I18rb^{-/-}骨髓重建的嵌合小鼠中使用 MIF 诱导的腹膜炎模型。在用野生型骨髓重建的小鼠中,腹膜内注射 MIF 于 4 小时后引起嗜中性粒细胞募集,这在用 I18rb^{-/-}骨髓重建的小鼠中消除。总的来说,这些结果表明,在致动脉粥样硬化和炎症疾病、病症、病况和病征下,MIF 在活体内经由 CXCR2 触发白细胞募集。

[0598] 针对 MIF 引起动脉粥样硬化消退

[0599] 如本文所述,MIF 经由 CXCR2 和 CXCR4 起作用。鉴于 MIF 和 CXCR2 于动脉粥样硬化病变发展中的作用,故以 MIF 而非 CXCL1 或 CXCL12 为目标进行研究,以作为一种改良晚期病变以及其 CXCR2⁺单核白细胞和 CXCR4⁺T 细胞含量的方法。用抗 MIF、CXCL1 或 CXCL12 的中和抗体处理已接收高脂肪饮食 12 周并出现严重动脉粥样硬化病变的 Apoe^{-/-}小鼠,持续 4 周。使用免疫印迹和粘附分析验证 MIF 抗体的特异性。这些分析证实,MIF 抗体阻断 MIF 诱导的而非 CXCL1- 或 CXCL12 诱导的阻滞。

[0600] 与 12 周时的基线水平相比较,阻断 MIF 而非 CXCL1 或 CXCL12 在 16 周时引起主动脉根的斑块面积减小以及显着(P < 0.05)斑块消退。此外,,阻断 MIF 而非 CXCL1 或 CXCL12 与 16 周时炎症斑块表型减少有关,这可由巨噬细胞和 CD3⁺T 细胞含量较低得到证实。因此,通过针对 MIF 以及抑制 CXCR2 和 CXCR4 活化,可实现晚期动脉粥样硬化病变的治疗性消退和稳定。在一些实施方案中,本发明包含一种减少有需要个体体内斑块面积的方法,其包含对所述个体投予一种或多种药剂,所述药剂抑制 (i)MIF 与 CXCR2 和 / 或 CXCR4 的结合,和 / 或 (ii)MIF 对 CXCR2 和 / 或 CXCR4 的活化 ;或 (iii) 任何 (i) 和 (ii) 的组合。

[0601] 实施例 8

[0602] 干扰 CXCR4 使动脉粥样硬化恶化

[0603] 为了研究 CXCR4 于动脉粥样硬化中的作用,经由微型渗透泵,用 CXCR4 拮抗剂 AMD3465 或媒介(对照组)连续处理经喂食致动脉粥样硬化饮食的 Apoe^{-/-}小鼠,并在 12 周后分析动脉粥样硬化斑块的形成。与对照组相比较,在经油红 O 染色的主动脉根切片中和对应(en face)制备的胸腹主动脉中,AMD3465 处理明显加剧病变形成。此外,用 AMD3465 连续处理 Apoe^{-/-}小鼠还在 2 天内诱导明显的末梢血白细胞增多,这种情形在整个研究期

间始终存在,且诱导循环嗜中性粒细胞的相对数量增多,而这在疾病发展期间进一步增加。

[0604] 实施例 9

[0605] 在小鼠多发性硬化症模型中阻断 Th-17 发育

[0606] 在腹膜内注射前一天,预处理 8 周龄到 12 周龄的 C57BL/6 小鼠(得自于 The Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine, USA),且在之后每周在腹膜内注射 5mg/kg 的对照抗体(第 1 组)、拮抗性抗小鼠 MIF 抗体(第 2 组)、阻断 MIF 结合 CXCR2 和 / 或对 CXCR2 的活化的抗 CXCR2 抗体(第 3 组)、阻断 MIF 结合 CXCR4 和 / 或对 CXCR4 的活化的抗 CXCR4 抗体(第 4 组)、或阻断 MIF 结合 CXCR4 和 / 或对 CXCR4 的活化的抗 CXCR4 抗体和阻断 MIF 结合 CXCR2 和 / 或对 CXCR2 的活化的抗 CXCR2 抗体(第 5 组)。次日(实验当天),通过在小鼠($n = 30$ 只/组)背部两次皮下注射总计 $200 \mu\text{l}$ MOG35-55 肽(MEVGWYRSPFSRVVHLYRNGK; Bachem AG, Bubendorf, Switzerland)于 CFA 中的乳液,对小鼠进行免疫。肽和结核分枝杆菌(*M. tuberculosis*)的最终浓度分别为每只小鼠 $150 \mu\text{g}$ 和每只小鼠 1mg 。在实验 0 天和第 2 天,腹膜内注射 PTX(400ng ; LIST Biological Laboratories Inc., Campbell, California, USA)。经由根据上文所述的 0-6 个等级每天测量麻痹,来监测疾病。使用单向 ANOVA,比较各组之间的平均最大疾病评分。

[0607] 比较第 2 组小鼠与第 1 组之间的麻痹测量值,以确定拮抗性抗 MIF 抗体用于治疗或预防 EAE 的功效。将第 5 组小鼠与第 1 组小鼠比较,以确定阻断 MIF 结合 CXCR2 和 CXCR4 和 / 或对 CXCR2 和 CXCR4 的活化的药剂用于治疗或预防 EAE 的功效。将第 5 组小鼠与第 3 组和第 4 组小鼠相比较,以确定阻断 MIF 结合 CXCR2 和 CXCR4 和 / 或对 CXCR2 和 CXCR4 的活化的作用相对于单独阻断 CXCR2 或 CXCR4 的作用。

[0608] 在免疫后第 7 到第 11 天,从引流淋巴结和脾制备混合 T 细胞。在添加(再刺激)或不添加各种浓度 MOG 肽(氨基酸 35-55)的完全培养基中培养活细胞(3.75×10^6 个/ml)。72 小时后收集活化细胞的上清液,并利用 ELISA(BD Pharmingen)测量 TNF、IFN- γ 、IL-23 和 IL-17。高 IL-17 和 IL-23 含量显示 Th-17 细胞发育和 Th-17 介导的疾病表型的发生。通过用 MIF 阻断抗体处理小鼠或细胞培养物(第 2 组)或通过阻断 MIF 结合 CXCR2 和 CXCR4 和 / 或对 CXCR2 和 CXCR4 的活化(第 5 组)来抑制这些细胞因子,说明了 MIF 在 Th-17 细胞发育和 Th-17 介导的炎症疾病(即多发性硬化症)发展中的关键调控作用。

[0609] 对于细胞内细胞因子染色,用肽抗原刺激从经免疫小鼠得到的脾和淋巴结细胞 24 小时,并在最后 5 小时添加 GolgiPlug(BD Pharmingen),或添加 GolgiPlug 加 500ng/ml 离子霉素(ionomycin)和 50ng/ml 佛波醇-12-豆蔻酸酯-13-乙酸酯(phorbol 12-myristate 13-acetate, PMA; Sigma-Aldrich),保持 5 小时。对于细胞染色,根据制造商提供的用法,用 Cytofix/Cytoperm Plus 试剂盒(BD Pharmingen)渗透细胞。利用流式细胞术,分析门控 CD4⁺ 阳性 T 细胞中细胞内 IL-17、IL-23 或细胞表面 IL23 受体(IL23R)的存在。CD4⁺、IL-17⁺ 双阳性 T 细胞的存在表明驱使疾病发展的 Th-17 表型的出现。此外,CD4⁺、IL-17 双阳性 T 细胞上 IL-23R 的上调为支持 Th-17 表型的证据。CD4⁺、IL-17 双阳性细胞中或任何白细胞中大量细胞内 IL-23 的存在为进一步支持有关 IL-23 驱使 Th-17 细胞增殖和 / 或维持的证据。如上述实验中所描述之经由测定出较低 IL-17、IL-23R 或 IL-23 含量,用 MIF 阻断剂(第 2 组小鼠)或阻断 MIF 结合 CXCR2 和 CXCR4/ 或对 CXCR2 和 CXCR4 活化的药剂(第 5 组小鼠)处理小鼠可抑制 Th-17 细胞发育,表明 MIF 在驱使 Th-17 介导的自体免疫性疾病

发展中起主要作用。在小鼠中通过阻断 MIF 抑制 Th-17 细胞发育受并抑制 EAE 发展,表明了可抑制 (i)MIF 与 CXCR2 和 / 或 CXCR4 的结合和 / 或 (ii)MIF 对 CXCR2 和 / 或 CXCR4 的活化 ;或 (iii) 任何 (i) 和 (ii) 的组的药剂,在用于治疗 and / 或预防 Th-17 介导的自体免疫疾病 (例如多发性硬化症) 上有价值的实用性。

[0610] 实施例 10

[0611] 鉴别破坏 MIF 结构域的药剂

[0612] 产生涵盖 CXCR2 的细胞外 N 端基元 / 结构域的肽库。该肽的尺寸范围为约 12 个氨基酸到约 15 个氨基酸。

[0613] 使用 HTS GPCR 筛选技术,针对 MIF 经由 CXCR2 所介导的信号传导的抑制来筛选该肽库。

[0614] 接下来,由抑制 CXCR2 上 IL-8 和 / 或 SDF-1 介导的信号传导来筛选抑制 MIF 介导之信号传导的肽。

[0615] 选出 MIF 经由 CXCR2 抑制的信号传导但允许 SDF-1 和 IL-8 经由 CXCR2 介导的信号传导的肽进行进一步研究。

[0616] 实施例 11

[0617] 鉴别 MIF 三聚化的破坏剂

[0618] 产生包含 MIF 的氨基酸残基 38-44 (β -2 链) 的多肽。

[0619] 使用 HTS GPCR 筛选技术,从多肽中筛选出用于抑制 MIF 经由 CXCR2 介导的信号传导的多肽。

[0620] 接下来,针对抑制 CXCR2 上 IL-8 和 / 或 SDF-1 介导的信号传导来筛选抑制 MIF 介导的信号传导的多肽。

[0621] 选出 MIF 经由 CXCR2 抑制的信号传导但允许 SDF-1 和 IL-8 经由 CXCR2 介导的信号传导的肽进行进一步研究。

[0622] 实施例 12

[0623] 人类临床试验

[0624] 研究目的:本研究的主要目的是,评估 (P1 ;LMAFGGSSEP) (P1 ;20mg, 40mg, 80mg) 在患有纯合家族性高胆固醇血症 (HoFH) 的个体中的功效。

[0625] 方法

[0626] 研究设计:本研究是在固定组合 P1 在 ≥ 18 岁的患有 HoFH 的男性和女性个体中进行的中心、开放标记、单组强制滴定研究。在初始筛选后,符合条件的个体进入为期 4 周的筛选期,其由 2 次随访 (实验前 4 周和前 1 周) 组成,在此期间,停止所有降脂药 (胆汁酸螯合剂和胆固醇吸收抑制剂除外),并根据国家胆固醇教育计划 (National Cholesterol Education Program, NCEP) 成人治疗报告 (Adult Treatment Panel, ATP-III) 的临床原则或相当的内容,开始治疗生活方式改变的咨询 (therapeutic lifestyle change counseling, TLC)。已经历采成分血的个体继续其治疗方案,在研究期间保持一致的条件和时间间隔。第 3 次随访 (第 0 周) 时,测定基线功效 / 安全性值,并每日一次 (QD) 用 P1 的初始剂量 (20mg) 开始个体治疗,持续 6 周。第 6 周 (第 4 次随访) 时,将剂量滴定到 P140mg QD,持续 6 周,而且,如果个体耐受前述剂量,那么在第 12 周 (第 5 次随访) 时滴定到 P180mg QD,持续 6 周。最后一次随访 (第 6 次随访) 在第 18 周进行。研究随访的时间

是（可行时）根据临随访程序之前进行的个体的采成分血治疗来制定。当采成分血治疗之间的时间间隔与研究药物治疗期不重合时，使个体维持在相同的药物治疗期，直到下一次预定的采成分血时间，以及直到时间间隔回到最初的时间长度。功效测量是在前一次采成分血后至少 2 周以及恰在预定研究随访时间的采成分血程序之前进行。

[0627] 参与人员数量：介于 30 位与 50 位个体之间。

[0628] 纳入的诊断和主要准则：筛选满足以下条件的 18 岁或 18 岁以上的男性和女性参与研究：根据世界卫生组织原则确定具有家族性高胆固醇血症 (FH) 纯合子，且对于 > 20 岁的个体，血清禁食三酸甘油酯 (TG) $\leq 400\text{mg/dL}$ (4.52mmol/L) 以及对于 18 到 20 岁的个体，TG 为 200mg/dL (2.26mmol/L)。

[0629] 研究处理：在三个为期 6 周的开放标记处理期间，每日一次，个体在早餐后立即随食物服用 1 片。不允许下调滴定 (down titration)。如果个体不能耐受剂量增加，那么他们从研究中退出。

[0630] 功效评估：主要终点是每一处理期结束时（即第 6、第 12 和第 18 周）HDL-C 和 LDL-C 相对于基线的平均变化百分比。在每次研究随访时，取得包括 HDL-C 和 LDL-C 在内的脂质分布。

[0631] 安全性评估：使用常规临床实验室评估方案（实验前 4 周、第 0 周和第 18 周进行血液学和尿液分析，并在第 6 周和第 12 周还进行化学分析）评估安全性。每次随访时监测生命指征，并在第 0 周和第 18 周执行体格检查和心电图 (electrocardiogram, ECG) 检查。除实验前一周外，每次随访时都进行尿妊娠测试。第 0 周到第 18 周，监测个体的不良事件 (adverse event, AE)。如果发生不良事件，那么提前结束为期 18 周的安全性评估。

[0632] 统计方法：主要功效终点是每一处理期结束时（即第 6、第 12 和第 18 周）HDL-C 和 LDL-C 相对于基线的变化百分比。主要功效分析群体是全分析集 (full analysis set, FAS)，其包括所有接受至少 1 剂研究药物并且在每一分析期间具有基线和至少一个有效的基线后测量值的个体。

[0633] 通过计算样本的平均改变百分比（或标称值）、其 95% 置信区间 (CI)、单样本 t 检验统计学 (1-sample t-test statistics) 和相应 p 值，来分析主要功效终点。也对不同剂量之间的增量处理差异进行估计并获得 95% CI。假设检验是整体 I 类族间误差率 (family-wise type I error rate) 为 5%（即， $p = 0.05$ 置信度）的双侧检验。使用霍奇伯格氏程序 (Hochberg's procedure) 控制多重比较的族间误差率。

[0634] 实施例 13

[0635] 治疗腹主动脉瘤 (AAA) 的动物模型

[0636] 动物模型经如下程序制备：对成年雄性大鼠输注弹性蛋白酶，历时 2 小时。输注后 12 到 24 小时进行组织学分析，以确定分段而无组织的弹性蛋白的存在。每日执行超声波处理，以鉴别和监测主动脉扩张的面积。

[0637] 投予弹性蛋白酶后的 2 周，投予大鼠肽 1 (P1; LMAFGGSSEP)。将 P1 的初次投药以 0.5mg/hr 速率输注到个体内。在无输注毒性的情况下，每 30 分钟以 0.5mg/hr 增量增加输注速率，直到达到 2.0mg/hr 的最大速率。此后每周，以 1.0mg/hr 速率输注 P1。在无输注毒性的情况下，以 30 分钟间隔以 1.0mg/hr 增量增加速率，直到达到 4.0mg/hr 的最大速率。

[0638] 功效评估：主要终点为第 3、第 6 和第 12 周时 AAA 尺寸（即主动脉直径）相对于

基线的平均变化百分比。

[0639] 实施例 14

[0640] 有关治疗腹主动脉瘤 (AAA) 的人类临床试验

[0641] 研究目的 : 本研究的主要目的是, 评估肽 1 (P1 ; LMAFGGSSEP) 在患有早期 AAA 的个体中的功效。

[0642] 方法

[0643] 研究设计 : 本研究是利用 P1 在 ≥ 18 岁的患有早期 AAA 的男性和女性个体中进行的多中心、开放标记、单组研究。利用连续截面成像 (serial cross-sectional imaging) 确认早期 AAA 的存在。第 0 周, 测定基线功效 / 安全性值, 并用 P1 初始剂量开始个体的处理。每周一次对个体授予 P1, 持续 12 周。

[0644] 参与人员数量 : 介于 30 位与 50 位个体之间。

[0645] 研究处理 : 将 P1 的初次投药以 50mg/hr 速率输注到个体内。在无输注毒性的情况下, 每 30 分钟以 50mg/hr 增量增加输注速率, 直到达到 400mg/hr 的最大速率。此后每周, 以 100mg/hr 速率输注 P1。在无输注毒性的情况下, 以 30 分钟间隔以 100mg/hr 增量增加速率, 直到达到 400mg/hr 的最大速率。

[0646] 功效评估 : 主要终点为第 3、第 6 和第 12 周时 AAA 尺寸 (即主动脉直径) 相对于基线的平均变化百分比。

[0647] 实施例 15 : 有关治疗类风湿性关节炎的人类临床试验

[0648] 研究目的 : 本研究的主要目的是, 评估肽 2 (P2 ; 环 CNVPRASVPDGC) 在患有类风湿性关节炎 (RA) 个体中的功效。

[0649] 研究类型 :

[0650] 介入型

[0651] 研究设计 :

[0652] 分组 : 非随机

[0653] 对照 : 无对照

[0654] 终点分类 : 安全性研究

[0655] 介入模型 : 单组分配

[0656] 设盲 : 开放标签

[0657] 主要目的 : 治疗

[0658] 主要结果量度 :

[0659] 具有美国风湿病学会 (American College of Rheumatology (ACR)) 准则改善的个体数目, 该改善由 20%、50% 和 70% (分别为 ACR20/50/70 反应者) 所组成

[0660] 具有 ACR 准则改善的反应者数目, 由以下改善所组成 : 在压痛关节数或肿胀关节数 (分别为 TJC 或 SJC) 上减少 20%、50% 和 70% (分别为 ACR20/50/70), 以及在下列 5 项准则中有 3 项分别具有 20%、50% 和 70% 的改善 : 1) 医生对疾病活动的总评估 (physician's global assessment, PGA)、2) 个体对疾病活动的评估、3) 个体对疼痛的评估、4) 个体经由健康评估问卷 (DI-HAQ) 对功能性失能的评估, 以及 5) 每次随访的 C 反应蛋白 (CRP)。

[0661] 次要结果度 :

[0662] 在压痛关节数 (TJC, Max = 68) 中相对于基线的平均变化, 经随访取得之一项美国

风湿病学会 (ACR) 的指标

[0663] 在肿胀关节数 (SJC, Max = 66) 中相对于基线的平均变化, 经随访取得之一项美国风湿病学会 (ACR) 的指标

[0664] 在医生对疾病活动的总评估 (PGA) 中相对于基线的平均变化, 经随访取得之一项 ACR 准则的指标

[0665] 使用直观类比量表 (Visual Analog Scale) 在个体对疾病活动的总评估中相对于基线的平均变化, 经随访取得之一项 ACR 准则的指标

[0666] 使用直观类比量表在个体对疼痛的评估中相对于基线的平均变化, 经随访取得之一项 ACR 准则的指标

[0667] 在健康评估问卷 (DI-HAQ) 的失能指数中相对于基线的平均变化, 经随访取得之一项美国风湿病学会 (ACR) 准则的指标

[0668] C 反应蛋白 (CRP) 中相对于基线的平均变化, 经随访取得之一项美国风湿病学会 (ACR) 准则的指标

[0669] 晨僵现象的存在

[0670] 经随访取得晨僵现象的持续时间 (分钟) 相对于基线的平均变化

[0671] 类风湿性因子 (RF) 的存在

[0672] 经随访取得在类风湿性因子 (IU/ML) 中相对于基线的平均变化

[0673] 组别

[0674] 每日一次投予单一口服剂量 (10mg/Kg) 的肽 2

[0675] 每日一次经由口服投药投予安慰剂

[0676] 合格准则

[0677] 20 岁或 20 岁以上

[0678] 男性和女性

[0679] 纳入准则:

[0680] 参与并完成, 直到在先阿达木单抗剂量范围之研究的第 24 周

[0681] 女性必须至少绝经后 1 年、经外科手术为不育或是在整个研究期间及研究完成后的 90 天内实施节育。

[0682] 如果女性个具有怀孕能力, 于在先的阿达木单抗研究的第 24 周进行妊娠试验 (血清试验) 为阴性。

[0683] 排除准则:

[0684] 于在先研究期间个体经历任何下列项目:

[0685] 晚期或控制不良的糖尿病

[0686] 关节手术 (本研究中进行评估的关节)

[0687] 于在先研究期间个体曾被开立被排除药物的处方

[0688] 于在先研究期间有下列的经历:

[0689] 临床上显着药物或酒精滥用

[0690] 静脉内 (iv) 药物滥用

[0691] 李斯特菌属 (listeria) 或肺结核 (TB) 的活动性感染

[0692] 淋巴瘤、白血病

- [0693] 以及任何恶性肿瘤,但成功治疗的皮肤非转移性基底细胞癌除外
- [0694] 于在先研究期间曾经被授予活性疫苗的个体,或是在研究期间预定完成活性疫苗投药的个体
- [0695] 实施例 16 :有关治疗急性呼吸窘迫综合症 (ARDS) 的人类临床试验
- [0696] 研究目的 :本研究的主要目的是,评估肽 3 (P3 ;LMAFGGSS) 在患有 ARDS 的个体中的功效。
- [0697] 研究类型 :
- [0698] 介入型
- [0699] 研究设计 :
- [0700] 分组 :随机
- [0701] 对照 :安慰剂对照
- [0702] 终点分类 :安全性 / 功效研究
- [0703] 介入模型 :平行分配
- [0704] 设盲 :双盲 (个体、看护者、研究者、结果评估员)
- [0705] 主要目的 :治疗
- [0706] 主要结果量度 :
- [0707] 研究药物的安全性分布
- [0708] 在第 28 天不用呼吸器的天数
- [0709] 次要结果量度 :
- [0710] 在第 28 天的死亡率
- [0711] 在第 28 天的的住院天数
- [0712] 在第 28 天的待在重症监护病房 (ICU) 的天数
- [0713] 在第 28 天的没有非肺器官衰竭的天数
- [0714] 肺损伤的生理参数的变化
- [0715] 疾病严重度和肺损伤分数的变化
- [0716] 研究药物和该疾病的病因学 (即肺内或肺外源性) 的作用
- [0717] 药物动力学 & 药效学
- [0718] 免疫原性
- [0719] 组别
- [0720] 经由静脉内输注授予单剂量 (0.06mg/Kg) 的肽 3,超过 15 分钟。
- [0721] 经由静脉内输注授予安慰剂输注,超过 15 分钟。
- [0722] 合格准则
- [0723] 18 岁或 18 岁以上
- [0724] 男性和女性
- [0725] 接受健康志愿者 :不行
- [0726] 纳入准则 :
- [0727] 怀疑或证实感染
- [0728] 低氧血症 :PaO₂/FiO₂ 为 ≤ 300mm Hg
- [0729] 符合肺水肿的双肺浸润

- [0730] 通过气管内插管进行正压机械通气
- [0731] 没有左动脉高血压的临床证据可解释双肺浸润
- [0732] 存在至少四项 SIRS 准则中的三项。如果只证明两项准则,其中之一必须为体温或 WBC
- [0733] 准则 2 和 3 必须发生在 24 小时内的时间间隔。当符合准则 2、3 和 4 时,48 小时入选时间窗口开始。
- [0734] 排除准则:
- [0735] < 18 岁
- [0736] 无法取得同意
- [0737] 病患、代理人或医生无法对全力支持做出承诺
- [0738] 处于随时可能面临死亡的濒死状态
- [0739] 病态性肥胖症
- [0740] 恶性肿瘤,或是其它不可治愈的疾病或病况(其 6 个月的死亡率估计为 > 50%)
- [0741] 已知为 HIV 阳性并已知为晚期过程
- [0742] 在先的心脏骤停需要 CPR,并且没有完全显示出神经恢复;或纽约心脏协会(New York Heart Association)IV 级
- [0743] 怀孕或哺乳中
- [0744] 机械性或化学性诱发的 ALI/ARDS(包括烧伤、外伤或几乎溺死)
- [0745] 自符合所有纳入准则以后 > 48 小时
- [0746] 损害无辅助下换气能力的神经肌肉疾病
- [0747] 严重慢性呼吸疾病、严重肺高血压或依赖呼吸机
- [0748] 胸壁畸形导致严重运动受限、继发性红细胞增多症、或依赖呼吸器
- [0749] 器官移植的经历(包括骨髓)
- [0750] 严重慢性肝病,经确定 Child-Pugh 分级 > 10
- [0751] 血红蛋白持续 < 8.0g/dL
- [0752] 血小板计数 $P < 50,000/mm^3$
- [0753] 延长 INR > 3
- [0754] 出血性病症,除非已经完成矫正手术
- [0755] 进展中的内出血
- [0756] 在研究药物输注前 48 小时内进行大手术、或是证实有手术进展中的出血、或在研究药物输注后 3 天内有任何大手术的计画
- [0757] 源自血管炎的弥漫性肺泡出血
- [0758] 已知的出血性素质
- [0759] 在研究药物输注前 48 小时内具有硬膜外导管或进行腰椎穿刺,或是在研究药物输注后 48 小时内预期将接受硬膜外导管或进行腰椎穿刺
- [0760] 进入研究的 3 个月内发生中风
- [0761] 外伤,并且危及生命的出血风险增加
- [0762] 严重的头部外伤并需要住院治疗,或在进入研究的两个月内进行过颅内手术的病史

- [0763] 任何脑动静脉畸形、脑动脉瘤或中枢神经系统肿块病变的病史
- [0764] 使用某些药物或治疗方案,比如化疗、普通肝素、低分子量肝素、华法林(Warfarin)、抗凝血酶 III、乙酰水杨酸、糖蛋白 IIb/IIIa 拮抗剂、溶栓疗法,且活化蛋白 C 为有限的。
- [0765] 在进入实验的 30 天内参与另一个实验药物研究,除了 ARDSNetpharmaconutrient 营养试验 (OMEGA) 外。
- [0766] 实施例 17 :关于治疗肾小球肾炎的人类临床试验
- [0767] 研究目的 :本研究的主要目的是,评估肽 4(P4 ;VHVVPDLLMA) 在治疗患有肾小球肾炎个体中的功效。
- [0768] 研究类型 :
- [0769] 介入型
- [0770] 研究设计 :
- [0771] 分组 :随机
- [0772] 对照 :活性对照
- [0773] 终点分类 :功效研究
- [0774] 介入模型 :平行分配
- [0775] 设盲 :开放标记
- [0776] 主要目的 :治疗
- [0777] 主要结果量度 :
- [0778] 开始急性透析或是加倍的血清肌酸酐水平 [时限 :3 个月][指定为安全性问题 :是]
- [0779] 次要结果量度 :
- [0780] ESRD(经定义为需要长期透析)
- [0781] 详细说明
- [0782] 本研究为随机、开放标记、比较研究。
- [0783] A 组经以下处理 :每月标准静脉内冲击剂量甲基泼尼松龙 (methylprednisolone) (15mg/kg/day 或从第 1 至 3 天最多 1g/day),随后口服泼尼松龙 (prednisolone) 0.5-1.0mg/kg/day(从第 4-30 天),进行三回。
- [0784] B 组经以下处理 :以相同皮质类固醇方案加上静脉内肽 4(第 1 至 7 天 0.33-0.66mg/kg/h),随后口服 400-800mg/day 的肽 4(从第 8-90 天)。经由估算的 GFR 来确定静脉内己酮可可碱 (pentoxifylline) 的剂量,会给予 GFR 为 30-59ml/min/1.73m² 的病患 0.66mg/kg/h,而给予低于 30ml/min/1.73m² 的病患 0.33mg/kg/h。肽 4 的口服剂量也会经由估算的 GFR 来确定。会给予估算 GFR 介于 30-59ml/min/1.73m² 之间的病患 800mg/day,而给予低于 30ml/min/1.73m² 的病患 400mg/day。
- [0785] 在疗法开始之前 (第 0 天) 和开始疗法之后的第 8、15、30 及 90 天于医院收集血清和单次排尿的抽样。经 Cockcroft-Gault 和简化的 MDRD 公式来计算肾功能。使用市售 ELISA 试剂盒,来测量血清和尿液样本中的炎性介质,比如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MCP-1、CX3CL1(趋化蛋白 (fractalkine))、IL-8。
- [0786] 合格准则

- [0787] 20 岁到 80 岁
- [0788] 男性和女性
- [0789] 纳入准则：
- [0790] 经活组织检查证实新月形肾小球肾炎，并具有进展迅速的肾衰竭
- [0791] 排除准则：
- [0792] 抗 GBM 疾病，
- [0793] 透析依赖性肺出血，
- [0794] 哺乳或怀孕中的女性，
- [0795] 充血性心脏衰竭，
- [0796] 在签知情同意书之前的过去六个月内，有不稳定型心绞痛、心肌梗塞、冠状动脉旁路移植手术、经皮冠状动脉介入治疗，
- [0797] 在签知情同意书之前的过去六个月内，有脑出血，
- [0798] 在签知情同意书之前的过去六个月内，有视网膜出血，
- [0799] 已知或怀疑有继发性高血压，
- [0800] 未受控制的高血压或糖尿病，
- [0801] 肝硬化或肝功能障碍，经定义为 ALT 或 AST > 正常范围的上限的 2 倍，
- [0802] 阻塞性胆道病症，
- [0803] 活动性恶性肿瘤或感染
- [0804] 实施例 18：关于治疗炎症肠病（IBD）的人类临床试验
- [0805] 研究目的：本研究的主要目的是，评估肽 5 (P5 ;QLMAFGGSSE) 在患有 IBD 的个体中的功效。
- [0806] 这是一个探索性、开放标记、无对照、多中心、1 组的研究
- [0807] 总共 24 名病患会接受 P5 片剂、35mg 一天一次，持续 12 周。首先，病患会接受 1 周的筛选期间，并且在中止研究药物后的 4 周，进行追踪随访，或是追踪期间在复发情况下更早进行。整个研究的持续时间至多 17 周。
- [0808] 会有 8 次的研究随访：1 次筛选随访、6 次处理期间的随访及 1 次追踪随访。在第 6 周和第 10 周进行两次电话访谈。
- [0809] 预计整个研究的持续时间（第一位病患加入直到最后一位病患离开）为约 13 个月。
- [0810] 主要结果量度：
- [0811] 每天一次 35mg 剂量的 P5 对于患有克隆恩氏病（CD）或溃疡性结肠炎（UC）的病患在 12 周疗法之后的功效，以具有完全或部分反应的病患数来测量。
- [0812] 次要结果量度：
- [0813] 本研究的次要目的是评估每天一次 35mg 剂量的 P5 对于患有 CD 或 UC 的病患的安全性和耐受性，并探究 P5 的血浆水平（谷值）。
- [0814] 合格准则
- [0815] 18 岁到 70 岁
- [0816] 男性和女性
- [0817] 纳入准则：

[0818] 关于克隆恩氏病的准则：

[0819] 已建立的 CD 诊断,并经一般准则(例如内视镜检查、超音波、X 射线)确认

[0820] 病患必须是处于临床缓解状态(克隆恩氏病活性指数 [CDAI] < 150 点)并进行类固醇疗法达至少 2 周

[0821] 确认为 CD 的类固醇依赖型:无法在开始类固醇的 3 个月内完全地逐渐减少类固醇且没有复发活动性疾病的病患,或是停止类固醇后的 2 个月内复发的病患

[0822] 前次复发的个别阀 * 剂量应等于或少于 20mg/day 的泼尼松龙或相当的类固醇剂量

[0823] 在前周具有稳定皮质类固醇疗法的病患,介于 20 和 40mg/day 泼尼松龙或是相当的类固醇剂量

[0824] 关于溃疡性结肠炎的准则：

[0825] 已建立的 UC 诊断,并经一般准则(例如内视镜检查、超音波、X 射线)确认

[0826] 病患必须是处于临床缓解状态(临床活性指数 [CAI] < 4 点)并进行类固醇疗法达至少 2 周

[0827] 确认为 UC 的类固醇依赖型:无法在开始类固醇的 3 个月内完全地逐渐减少类固醇且没有复发活动性疾病的病患,或是停止类固醇后的 2 个月内复发的病患

[0828] 前次复发的个别阀 * 剂量应等于或少于 20mg/day 的泼尼松龙或相当的类固醇剂量

[0829] 在前周具有稳定皮质类固醇疗法的病患,介于 20 和 40mg/day 泼尼松龙或是相当的类固醇剂量

[0830] 排除准则：

[0831] 短肠症

[0832] 回肠造口术、节肠造口术或直肠旁窝 (rectal pouch)

[0833] 在筛选期间复发

[0834] 实施例 19:关于治疗败血症的人类临床试验

[0835] 研究目的:本研究的主要目的是,评估肽 6 (P6 ;NVPRASVPDG) 在患有败血症的个体中的功效。

[0836] 研究类型：

[0837] 介入型

[0838] 研究设计：

[0839] 分组:随机

[0840] 对照:安慰剂对照

[0841] 终点分类:安全性 / 功效研究

[0842] 介入模型:单组分配

[0843] 设盲:双盲

[0844] 主要目的:治疗

[0845] 组别

[0846] 每天两次经 IV 输注 P60.5mg,持续 1 周

[0847] 每天两次经 IV 输注 P61mg,持续 1 周

- [0848] 每天两次经 IV 输注安慰剂,持续 1 周
- [0849] 合格准则
- [0850] 18 岁至 85 岁
- [0851] 男性和女性
- [0852] 纳入准则:
- [0853] 正在 ICU 或快要被转进 ICU。
- [0854] 在投药前 24 小时内具生育潜在性的女性必须有阴性血清 (或尿液) hCG 分析
- [0855] 任何种族
- [0856] 严重败血症 [新发展的呼吸衰竭、难治性休克、肾功能障碍、肝功能障碍,或代谢性酸中毒并至少三种 SIRS (全身性炎症反应综合征) 的症状。
- [0857] 感染的体征可能是由细菌性或真菌性病原体所引起。
- [0858] 病患必须在识别到为初始败血症相关器官衰竭的 8 至 12 小时内接受研究药物。
- [0859] APACHE 死亡率预测风险评分 (Predicted risk of mortality score) 介在 20% 和 80% 之间。
- [0860] 医生和家属有意图在 28 天研究期间积极地治疗病患。
- [0861] 排除准则:
- [0862] 心源性休克或低血容量性休克
- [0863] 急性三度灼伤,涉及 > 20% 的身体面积。
- [0864] 过去一年中非自体器官移植的接受者。
- [0865] 怀孕。
- [0866] 长期处于植物人状态。
- [0867] 未受控制的严重出血 (在先前 24 小时内为 . 2 单位的血液 / 血小板)。如果出血已经停止且病患仍在其它方面合格的话,病患可被考虑加入研究中。
- [0868] 在所有追踪随访中不愿意或不能被完全评估
- [0869] 被分类为 " 不施行心肺复苏术 " 或 " 不治疗 " 的病患。
- [0870] 外伤后或术后 <36 小时内发展为严重败血症的病患。外伤后或术后 >36 小时,如果病患符合其它纳入准则,病患可被考虑加入。
- [0871] 经诊断为符合器官衰竭后,病患具有 <20% 或 >80% 的死亡率预测风险评分。
- [0872] 对于计画使用 Xigris® 的病患,病患具有 < 51% 的死亡率预测风险。
- [0873] 实施例 20 :关于治疗狼疮的人类临床试验
- [0874] 研究目的:本研究的主要目的是,评估肽 7 (P7 ;NVPRASVPD) 在患有狼疮个体中的功效。
- [0875] 研究类型:
- [0876] 介入型
- [0877] 研究设计:
- [0878] 分组:随机
- [0879] 终点分类:安全性 / 功效研究
- [0880] 介入模型:平行分配
- [0881] 设盲:双盲 (个体、研究者、结果评估员)

- [0882] 主要目的 :治疗
- [0883] 主要结果量度 :
- [0884] 安全性、耐受性、肿胀和压痛关节数的变化
- [0885] 组别
- [0886] 每天一次 P70. 5mg,持续 12 周
- [0887] 每天一次口服 P71mg,持续 12 周
- [0888] 每天一次口服安慰剂,持续 12 周
- [0889] 合格准则
- [0890] 18 岁到 75 岁
- [0891] 男性和女性
- [0892] 纳入准则 :
- [0893] 诊断为 SLE 的个体
- [0894] 患有活动性狼疮关节炎的个体,经证实为
- [0895] 至少 4 个压痛关节和 4 个肿胀关节
- [0896] 活动性滑膜炎 ≥ 1 个关节,并丧失一些功能性移动范围
- [0897] 排除准则 :
- [0898] 具有严重肾损害或透析的个体
- [0899] 严重、不稳定和 / 或愈来愈严重的 CNS 狼疮
- [0900] 具有临床上显着或不稳定的医疗或手术状况的个体
- [0901] 正怀孕或哺乳的女性或是在研究期间想要还孕或哺乳的女性。
- [0902] 具有生育潜在性的但未施行可接受的生育控制方法的女性。
- [0903] 实施例 21 :关于治疗哮喘的人类临床试验
- [0904] 研究目的 :本研究的主要目的是,评估肽 8 (P8 ;环 CLMAFGGSSEPCALC) 在患有哮喘个体中的功效。
- [0905] 研究类型 :介入型
- [0906] 研究设计 :分组 :随机
- [0907] 对照 :安慰剂对照
- [0908] 终点分类 :安全性 / 功效研究
- [0909] 介入模型 :平行分配
- [0910] 设盲 :双盲 (个体、看护者、研究者、结果评估员)
- [0911] 主要目的 :治疗
- [0912] 主要结果量度 :
- [0913] 以遵循 ATS 指南的乙酰甲胆碱激发试验 (methacholine challenge testing) 测量气道反应性
- [0914] 次要结果量度 :
- [0915] 以遵循 ATS 指南的 FEV1 和 FVC 测量肺功能
- [0916] 使用 Juniper Questionnaire、Asthma Quality of Life Questionnaire 和 St. George Respiratory Questionnaire 来客观地监测哮喘并征和控制
- [0917] 详细描述 :

[0918] 本研究参与者会被随机分配到 P8 或安慰剂（一种非活性丸剂）。会给予他们研究药物，每天服用，持续 12 周（3 个月）。

[0919] 参与者会完成数个哮喘相关的问卷和各个肺功能试验。参与者会进行体检、心电图和血液采样，来测量瘦素、脂联素、发炎标记、血细胞计数、葡萄糖水平、BNP 激素水平和肝功能。

[0920] 为了在整个研究中监测参与者，追踪随访会在开始研究药物的第 2、6 和 12 周进行。在这些随访会重复很多肺功能试验和问卷。

[0921] 合格准则

[0922] 18 岁到 60 岁

[0923] 男性和女性

[0924] 纳入准则：

[0925] 在加入研究的 1 年前经医生诊断为哮喘

[0926] 在加入研究时控制不良的哮喘

[0927] 非吸烟者（至少 1 年前戒烟）且一生中有限的吸烟经历

[0928] 体质指数 (Body mass index) 30-60

[0929] 对于乙酰甲胆碱激发试验的反应为 <16mg/ml 的 PC20

[0930] 在进入研究之前的至少 4 周接受稳定剂量的吸入性皮质类固醇

[0931] 经预测 FEV1>60%

[0932] 能够在家测量每周体重

[0933] 排除准则：

[0934] 在过去 4 周内接受全身性类固醇

[0935] 非哮喘的肺病理学

[0936] 其它显着非肺共病，比如：冠状动脉疾病、脑血管疾病、具有射血分数 <50% 的充血性心脏衰竭、肝病或在基线升高的肝酶、恶性肿瘤（排除非黑瘤皮肤癌）、AIDS、具有血清肌酸酐 >3.0 的肾衰竭或需要类固醇治疗的病症，比如血管炎、狼疮、类风湿性关节炎

[0937] B 型钠尿肽 (B-type natriuretic peptide, BNP) > 400pg/ml

[0938] 正怀孕或哺乳

[0939] 正服用 β 阻断剂、CYP2C8 抑制剂或诱导剂，比如吉非贝齐或利福平 (rifampin)、TZD (噻唑烷二酮 (thiazolidinedione)) 或对 TZD 过敏

[0940] 正服用抗氧化剂（如果服用综合维他命，必须是在加入之前采用固定的服用方案）

[0941] 在过去一年内使用违禁药物

[0942] 目前活动性上呼吸道感染（如果是活动性 URI，等到没有症状达 1 周才能加入）

[0943] 在过去 4 周内哮喘恶化（包括 ER、紧急护理或由于哮喘造成哮喘相关的药物治疗增加的就诊）

[0944] 正接受睡眠呼吸中止症的评估或计划开始睡眠呼吸中止症的治疗（将允许在过去 3 个月接受睡眠呼吸中止症的稳定治疗方案的病患参与）

[0945] 在筛选的 12 导联心电图上出现临床上显着异常情况

[0946] 具生育潜在性的女性，使用口服避孕药但不愿意在研究期间使用第二避孕方法

- [0947] 实施例 22 :关于治疗结肠癌的人类临床试验
- [0948] 研究目的 :本研究的主要目的是,评估肽 1(P1 ;LMAFGGSSEP) 在患有结肠癌个体中的功效
- [0949] 研究类型 :
- [0950] 介入型
- [0951] 研究设计 :
- [0952] 分组 :非随机
- [0953] 对照 :无对照
- [0954] 终点分类 :功效研究
- [0955] 介入模型 :单组分配
- [0956] 设盲 :开放标签
- [0957] 主要目的 :治疗
- [0958] 组别
- [0959] 口服肽 1(15mg/kg),每天一次,持续 4 个月
- [0960] 口服安慰剂,每天一次,持续 4 个月
- [0961] 合格准则
- [0962] 18 岁或 18 岁以上
- [0963] 男性和女性
- [0964] 纳入准则 :
- [0965] 在过去一年已经完成具有根治性目的的结肠 I 或 II 期腺癌的切除术
- [0966] 在过去 180 天内已经进行术前或术后的结肠镜检查至盲肠(或小肠吻合术),并具有适当的肠道准备
- [0967] 肿瘤的远端边界位在 $\geq$ 从肛门边缘的 12cm
- [0968] 没有典型的家族性大肠癌肉症、衰减型家族性大肠癌肉症(即 ≥ 20 腺瘤,同步或异步)或遗传性非癌肉病性结肠直肠癌(林奇综合征(Lynch syndrome))
- [0969] 病患特征 :
- [0970] ECOG 活动状态 0-1
- [0971] 血清肌酸酐 $\leq$ 正常值上限(ULN)的 1.5 倍
- [0972] AST 和 / 或 ALT $\leq$ ULN 的 3.0 倍
- [0973] 总胆红素 $\leq$ ULN 的 1.5 倍
- [0974] 未怀孕或哺乳
- [0975] 阴性妊娠测试
- [0976] 在研究期间及 $\geq$ 研究处理完成后的 3 个月,能生育的病患必须使用有效的避孕方法
- [0977] 能够吞下口服药物
- [0978] 没有吸收不良综合征、溃疡性结肠炎、炎性肠病、胃或小肠切除术或其它显着影响胃肠(GI)功能的疾病
- [0979] 上 GI 出血性或上 GI 溃疡性疾病的病史纪录
- [0980] 没有具他汀类疗法的临床指示的高血脂(可接受的空腹脂质值的测定应根据目

前的血脂异常管理指南)

[0981] 由研究者确定,没有经不适当处理的甲状腺功能减退

[0982] 没有肌病或横纹肌溶解症的病史

[0983] 在过去 5 年内没有其它恶性肿瘤,除了皮肤的原位癌或基底细胞或鳞状细胞癌之外

[0984] 没有对他汀类的超敏反应或不耐性

[0985] 没有其它会排除瑞舒伐他汀 (rosuvastatin) 的投药或延长追踪的非恶性全身性疾病

[0986] 先前的同时疗法:

[0987] 参见疾病特征

[0988] 自先前他汀类以来超过 30 天

[0989] 自先前试验用药剂以来超过 30 天

[0990] 没有全结肠切除术或全直肠结肠切除术

[0991] 没有同时长期使用 NSAID

[0992] 没有同时长期使用环孢素、香豆素抗凝剂 (coumarin anticoagulants)、吉非贝齐的药物疗法,或其它降脂质的疗法(例如贝特类 (fibrates) 或烟酸)、洛匹那韦 / 利托那韦 (lopinavir/ritonavir) 或会降低类固醇激素的水平或活性的药物(例如酮康唑 (ketoconazole)、螺内酯 (spironolactone) 或西咪替丁 (cimetidine))

[0993] 尽管本文中已经显示和描述本发明的优选实施方案,但对于所属领域的技术人员来说,很明显的是,这些实施方案只是以实施例的方式提供。在不偏离本发明的情况下,所属领域的技术人员现将进行多种变更、改变和取代。应了解,本文所述之本发明实施方案的各种替代方案都可用于实施本发明。希望本发明的范围是由以下权利要求书界定,并由此涵盖这些权利要求和其等效内容范围内的方法和结构。

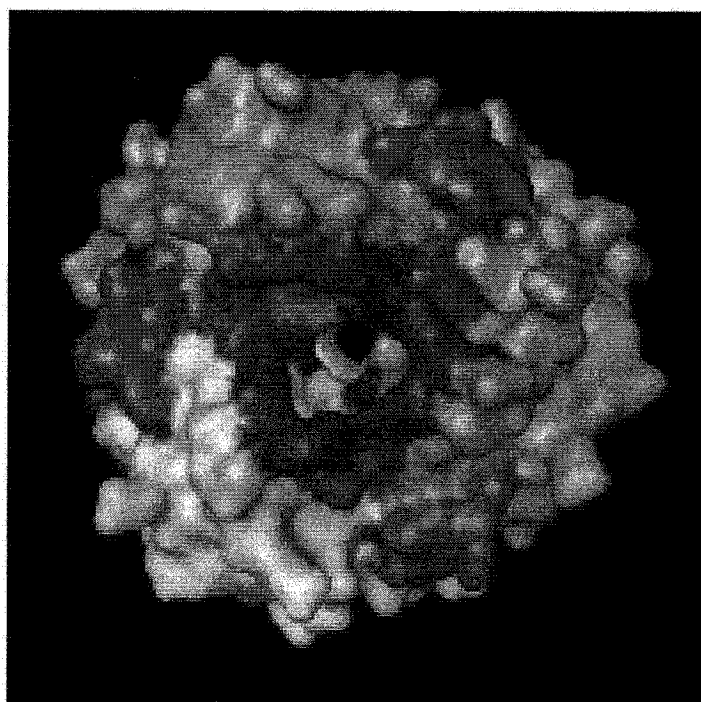


图 1

MIF 胺基酸序列
Seq. ID No. 1

1	10	20	30	40
*	*	*	*	*
<u>MPMFIVNTNVPRASVPDGFSLSELTOQLAQATGKPPQYIAV</u>				
假ELR基元				
50	60	70	80	
*	*	*	*	*
<u>HVVPDQLMAPGCSSEPCALCSLHSGIKIGCAQNRYSKLL</u>				
N环状基元				
90	100	110		
*	*	*		
CGLLAERLRISPDEVITHYIDMNAANVGNNSTPAL				

*假 ELR 基元以单下划线表示
** N 环状基元以散列下划线表示

图 2

CCCATGTTTCATCGTGAACACC
 GGGTACAAGTAGCACTTGTGG
 P_M_F_I_V_N_T_
 AACGTGCCACAGCCAGCGTGCCCGACGGC
 TTGCACGGGTCTCGGTGCGACGGGCTGCCG
 N_V_P_R_A_S_V_P_D_G_
 TTCTGAGCGAGCTGACACAGCAGCTGGCCCCAGGCCACCGGC
 AAGGACTCGCTCGACTGTGTCGTCGACCGGGTCCGGTGGCCG
 F_L_S_E_L_T_Q_Q_L_A_Q_A_T_G_
 AAGCCCCCTCAGTATATCGCC
 TTCGGGGGAGTCATATAGCGG
 K_P_P_Q_V_I_A_
 CCGGACCAGCTGATGGCCTTCGGCGGCAGCAGCGAGCCTTGC
 GGGCTGGTCGACTACCGGAAGCGCGCGTCTGCTCGGAACG
 P_D_Q_L_M_A_F_G_G_S_S_F_P_C_
 ATCGGCAAGATCGGCGGAGCCCAG
 TAGCCGTTCTAGCCGCTCGGGTC
 I_G_K_I_G_G_A_Q_
 AACAGAAGCTACAGCAAGCTGCTGTGGCGCCTGCTGGCGGAGAGACTCAGAATC
 TTGTCTTCGATGTCGTTGACGACACCGCGGACCGGCTCTCTGACTCTTAG
 N_R_S_Y_S_K_L_L_C_G_L_L_A_E_R_L_R_I_
 AGCCCCGACAGAGTGATCACTCACTACTACGAC
 TCGGGGCTCTCTCATGTAGTTGATGATGCTG
 S_P_D_R_V_Y_I_N_Y_Y_D_
 ATGACGCGCGCCCAAGCTGGGCTGGAAACAACAGCACCTTCGGC
 TACTTGGGGGGTTGCACCGGACCTTGTGTGTCGTGGGAAGGG
 M_N_A_A_N_V_G_W_N_N_S_T_F_A_

图 3

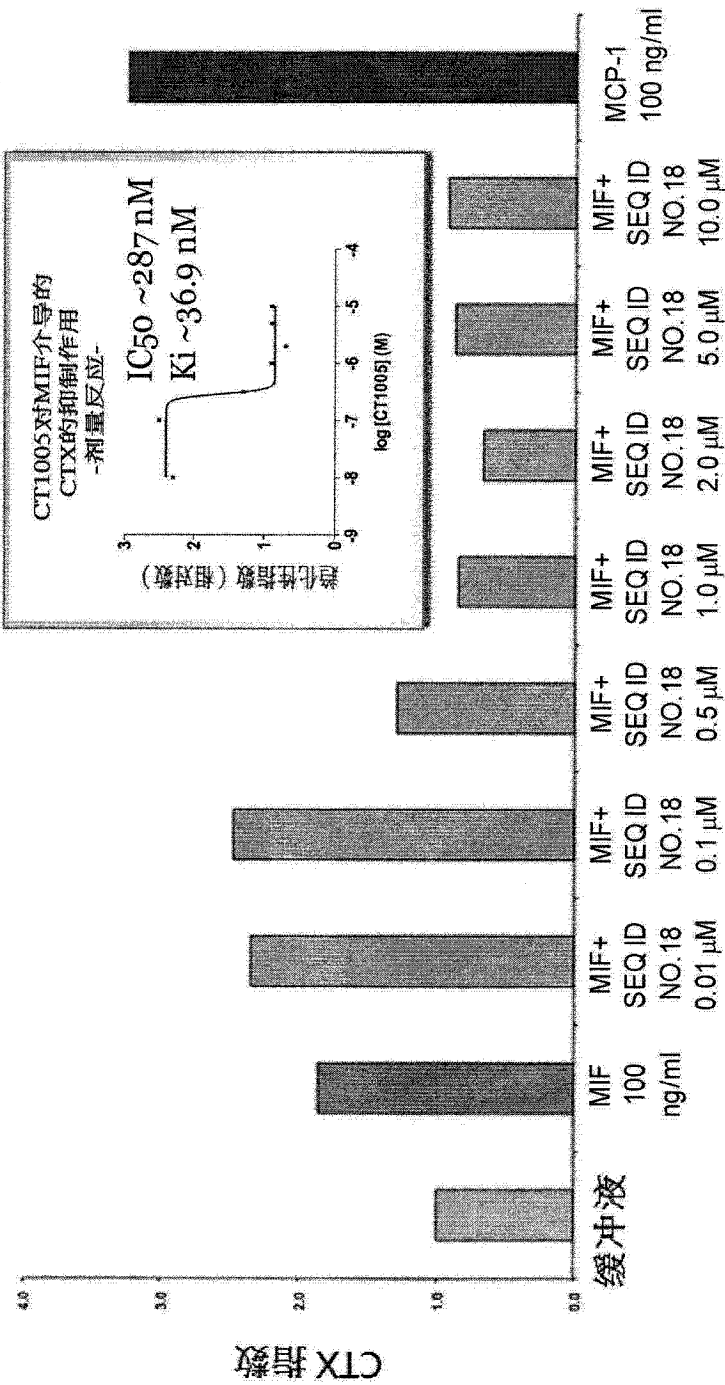


图 4

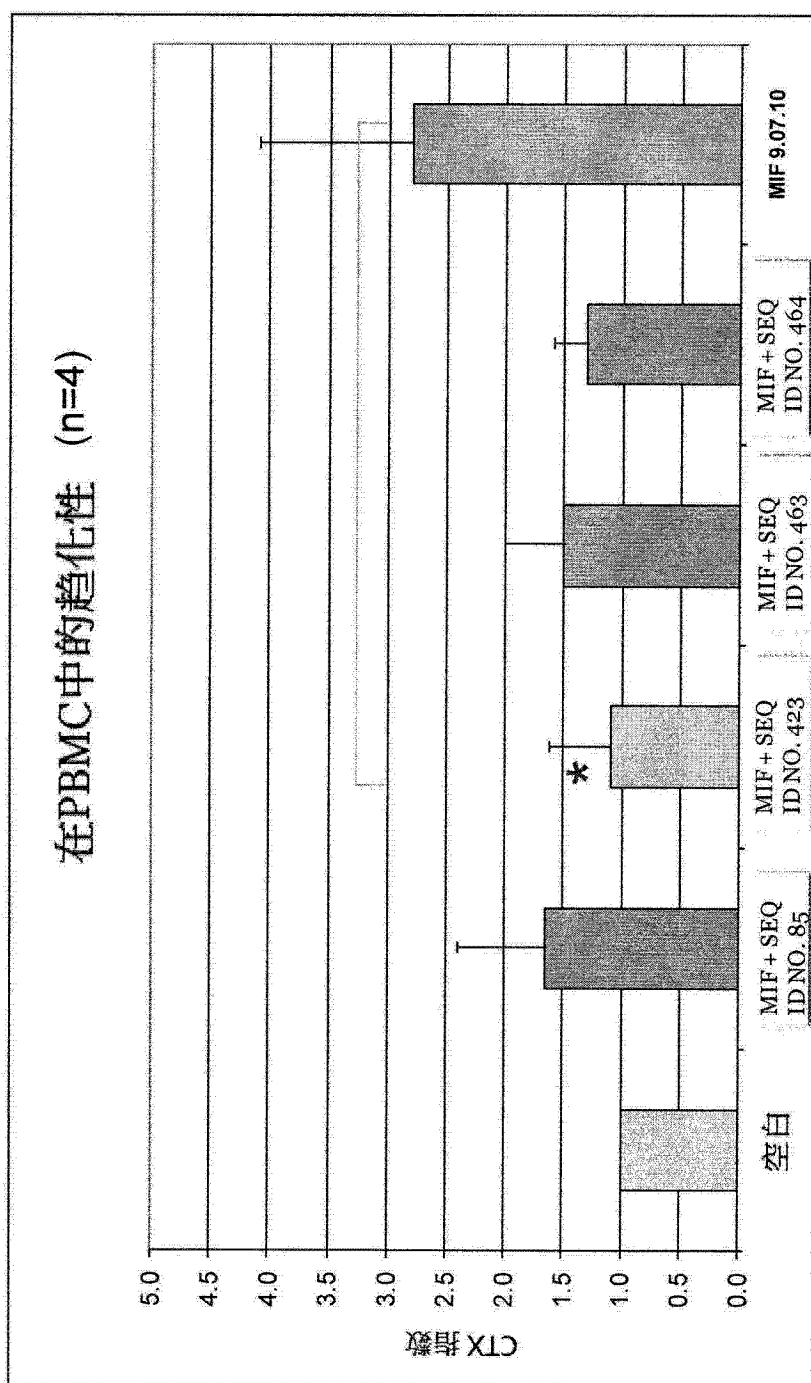


图 5

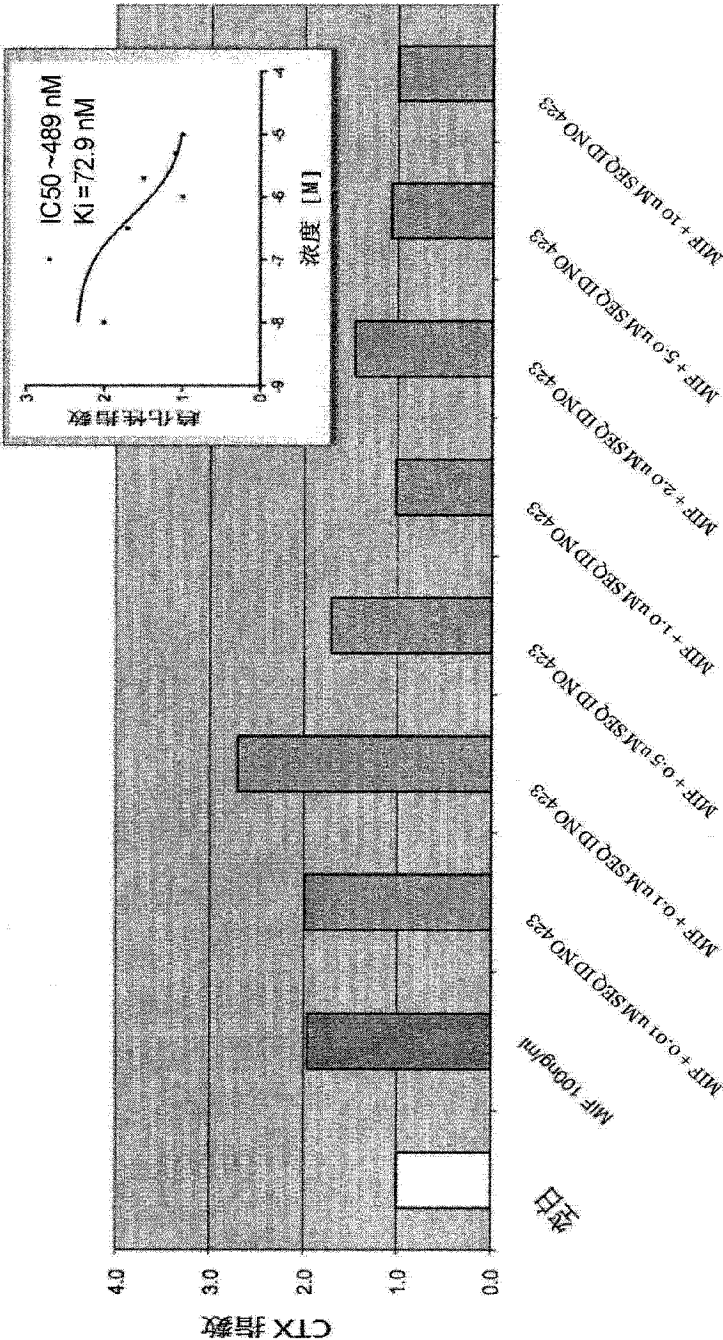


图 6

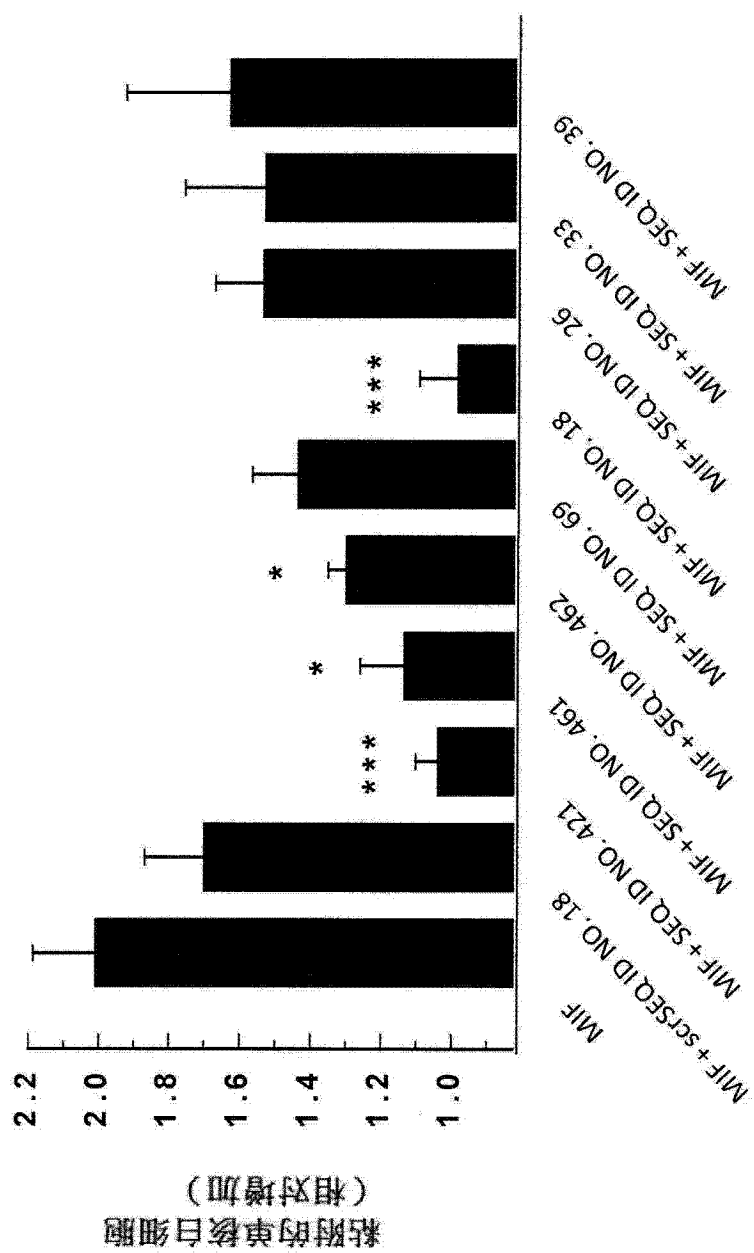


图 7

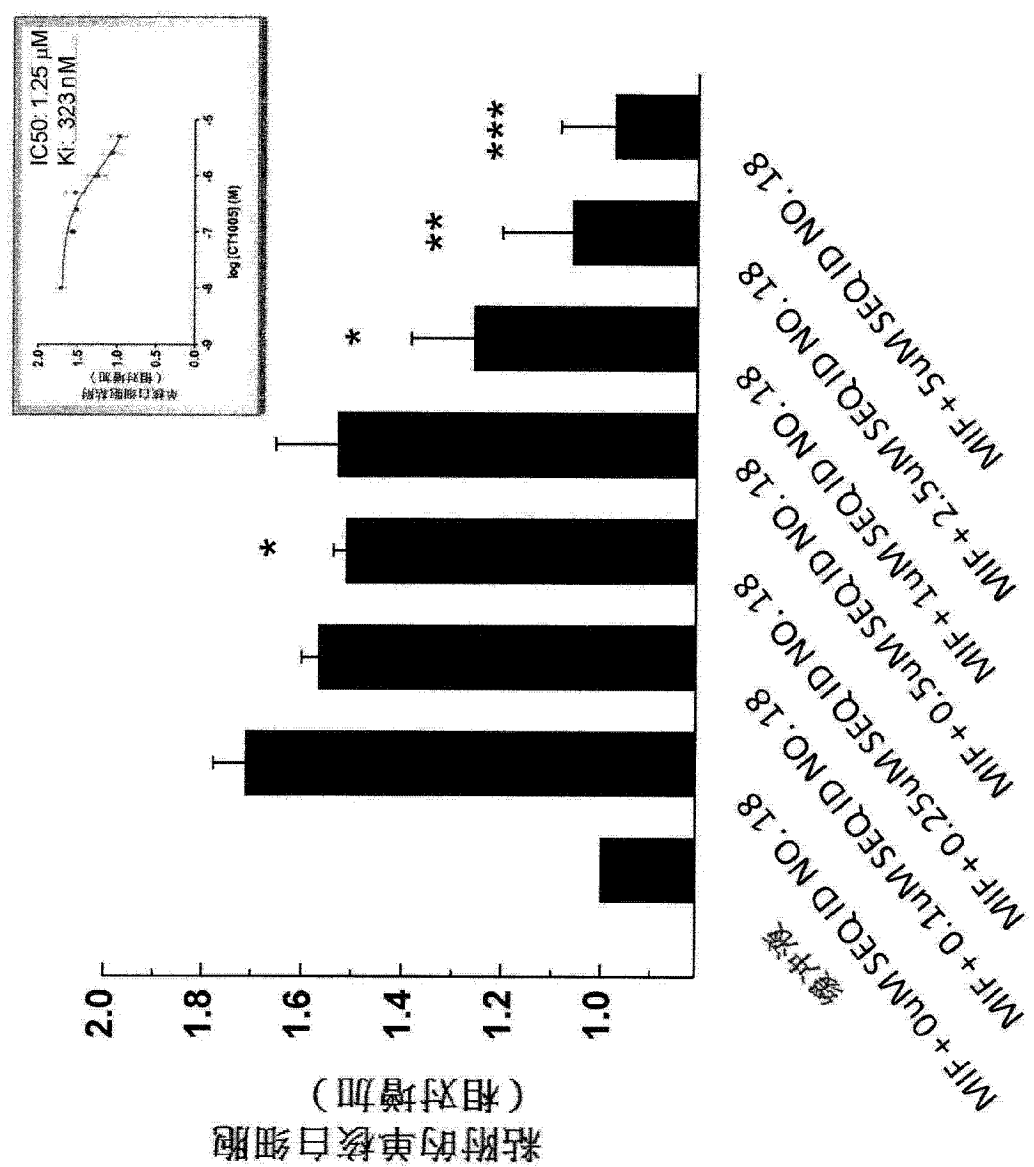


图 8

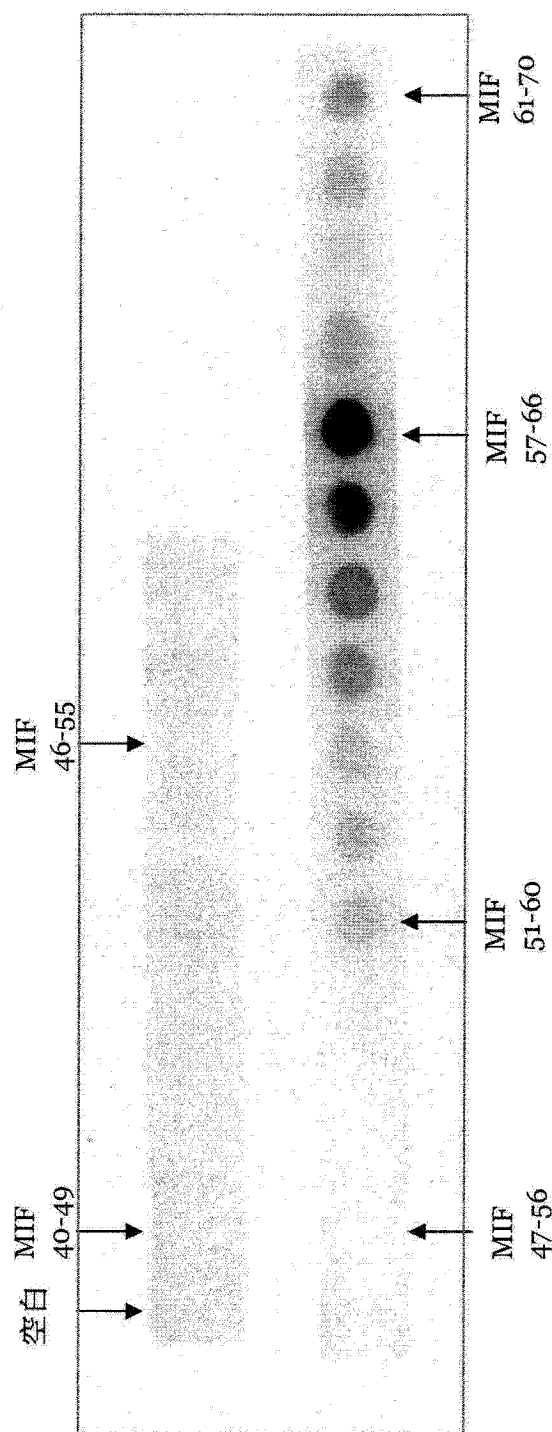


图 9

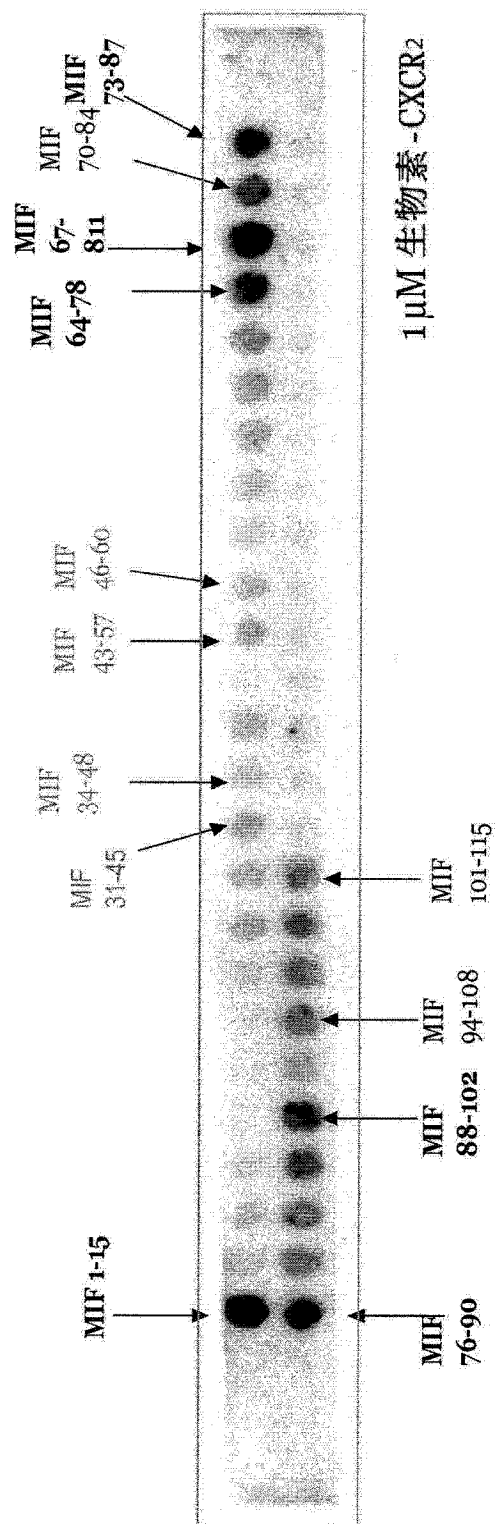


图 10

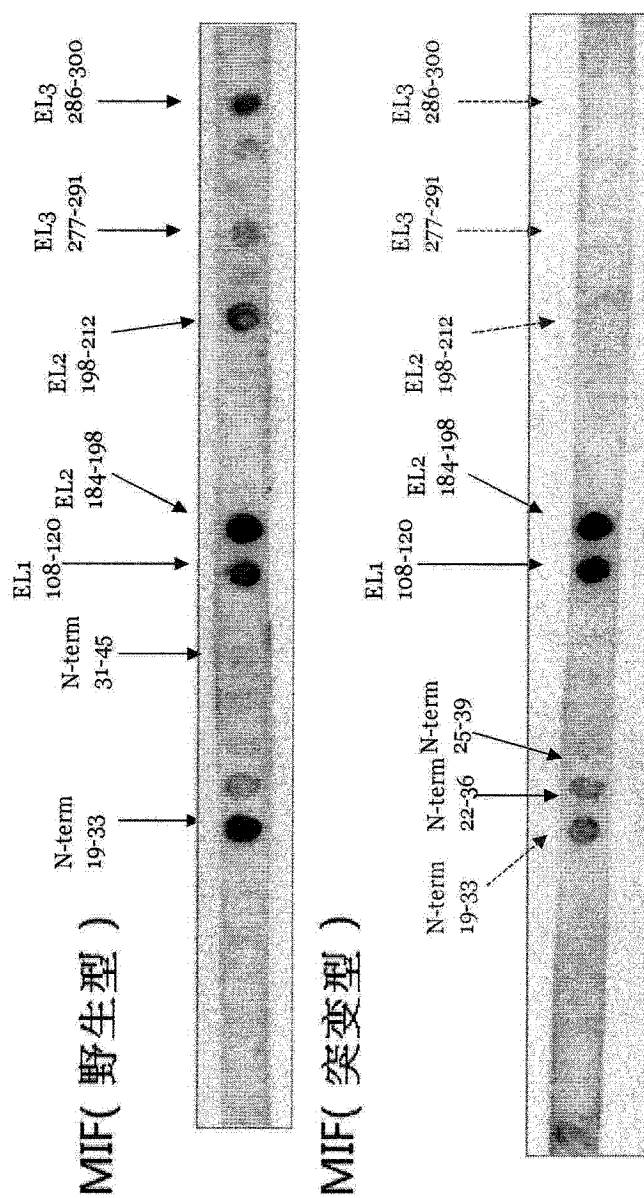


图 11

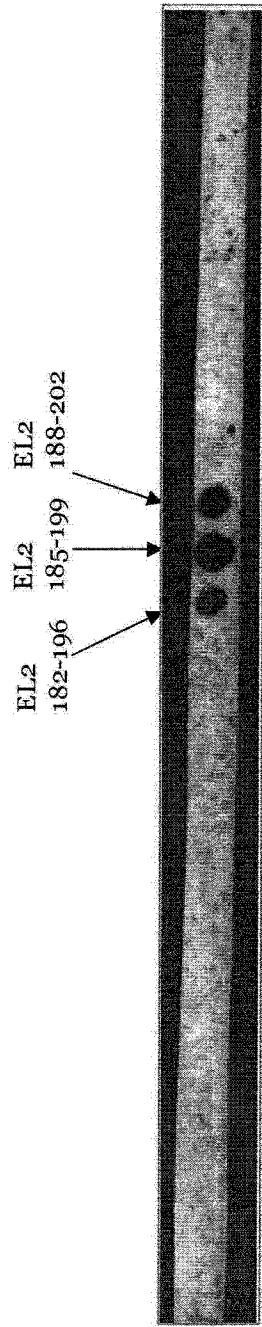


图 12

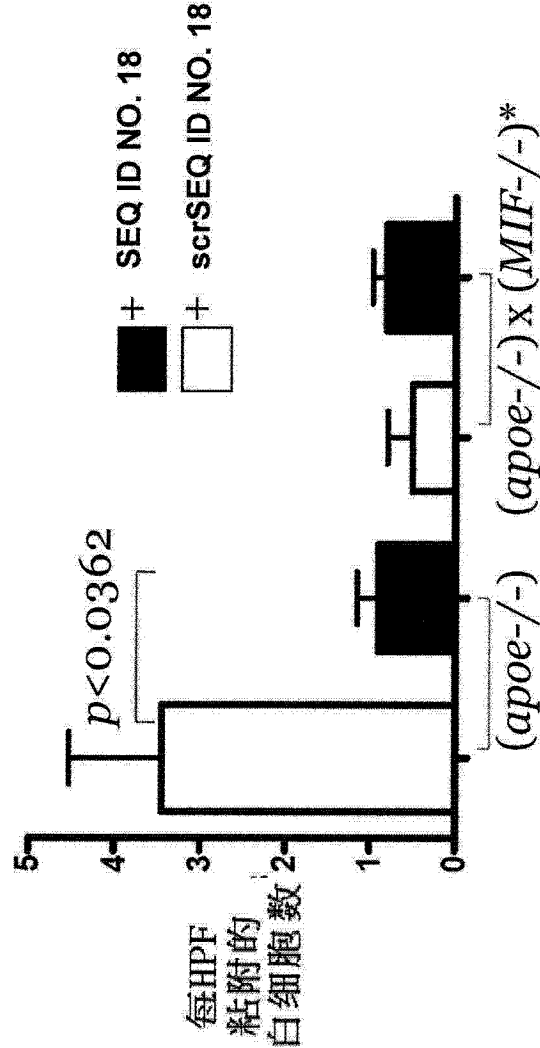


图 13

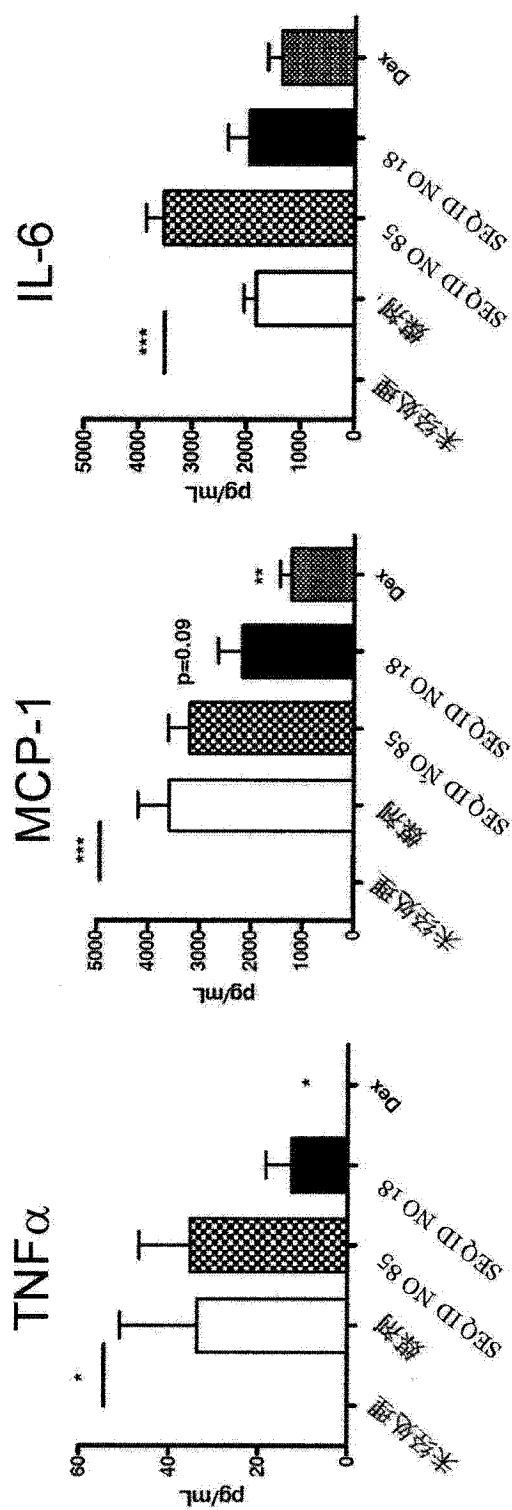


图 14

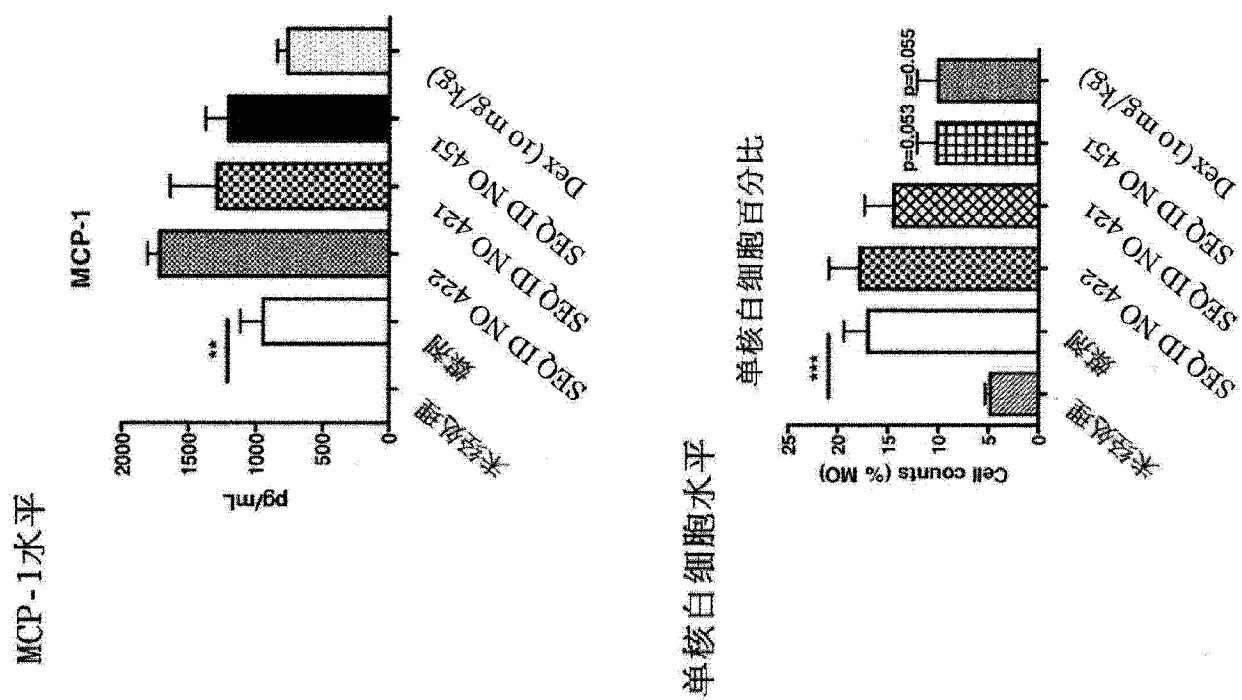


图 15

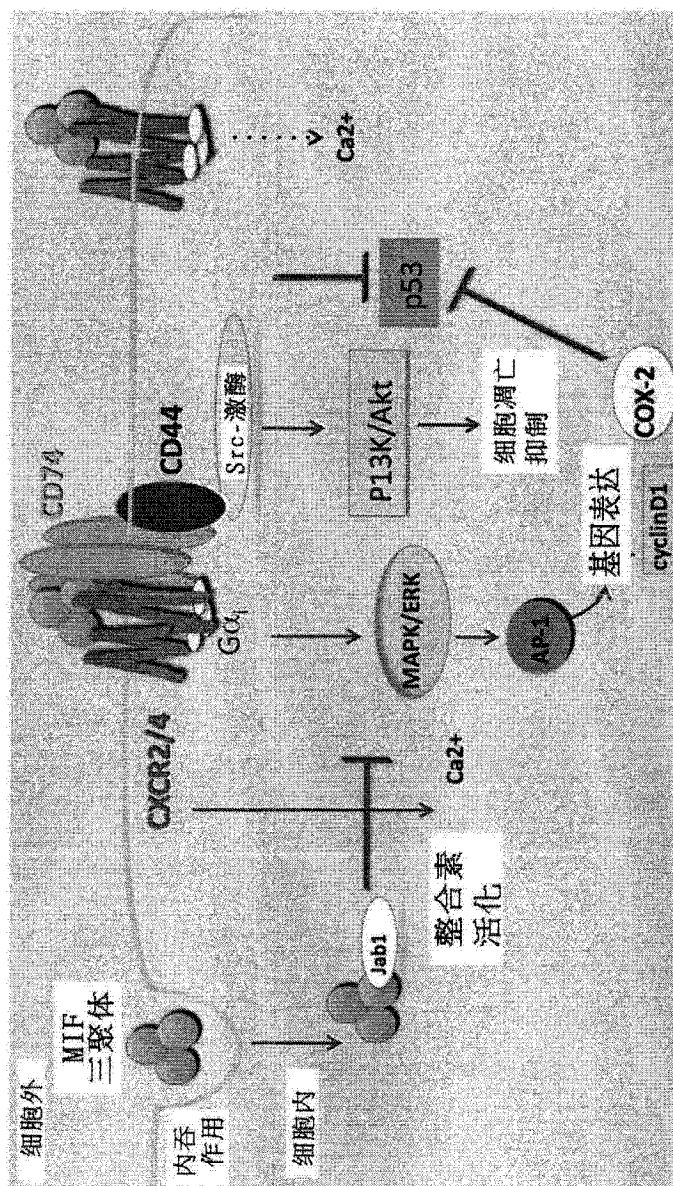


图 16

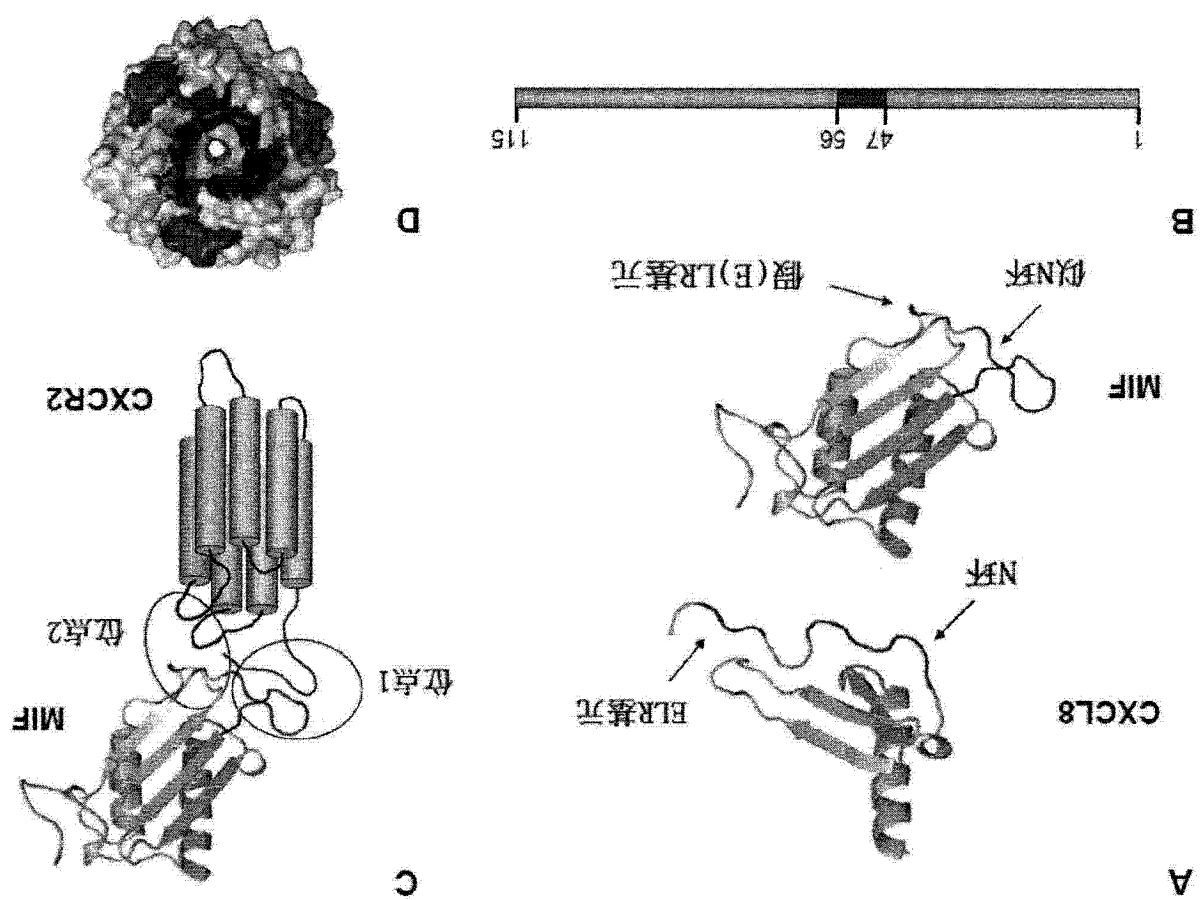


图 17

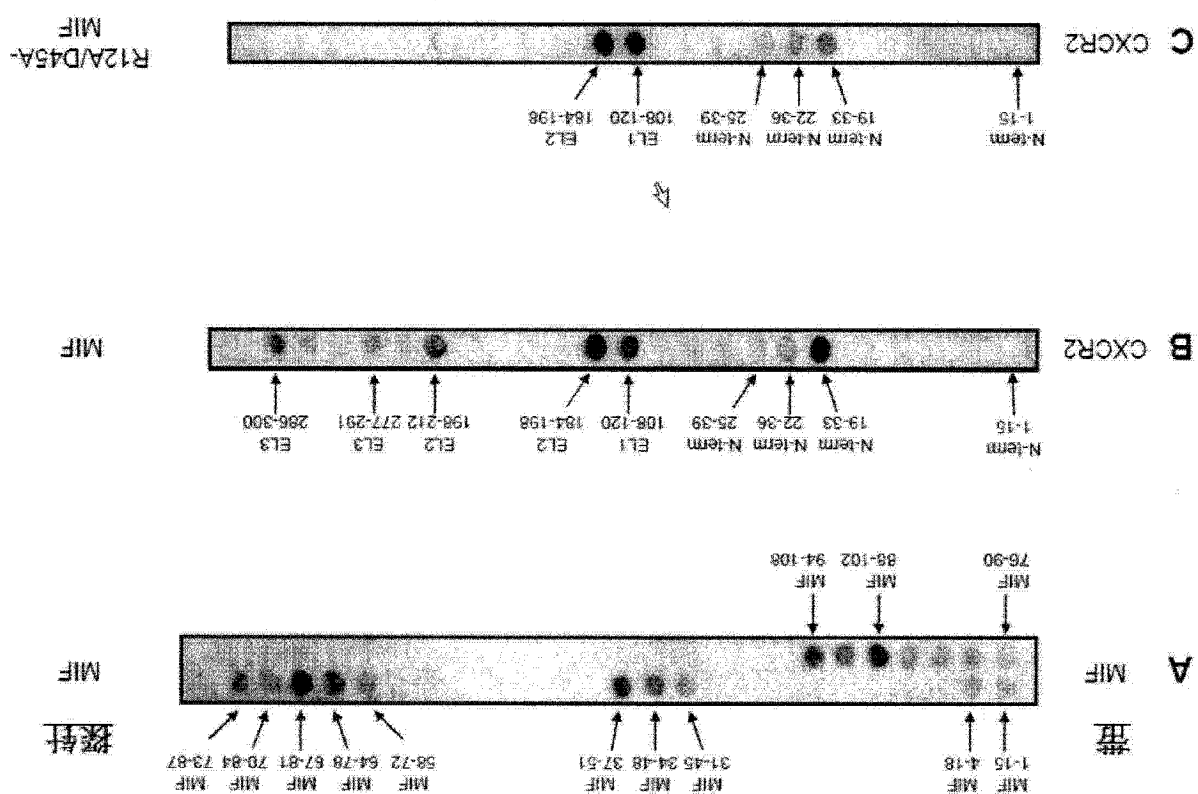


图 18

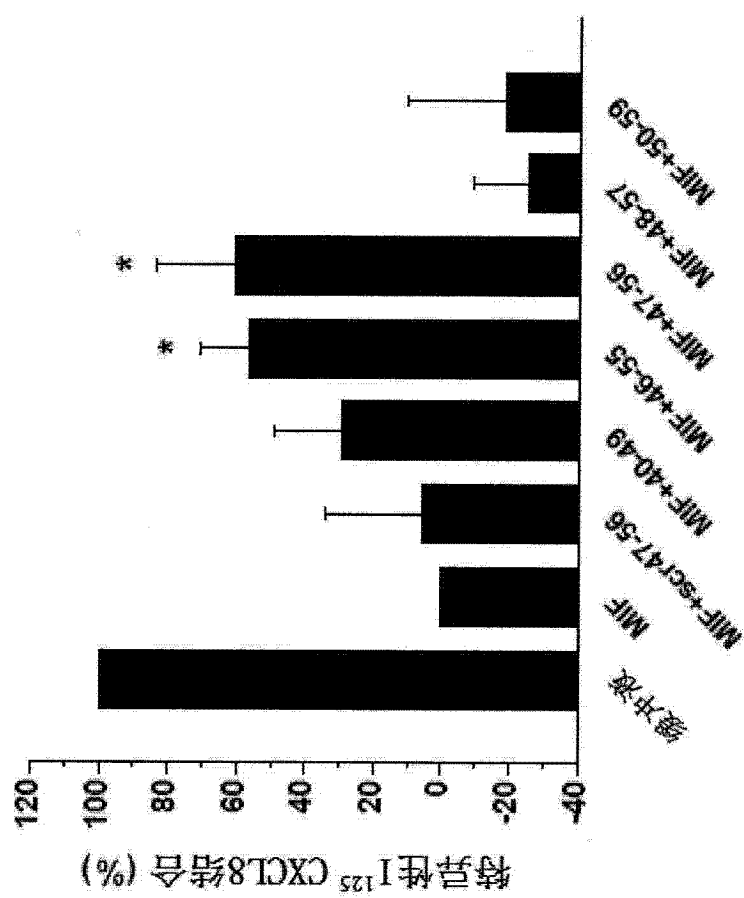


图 19

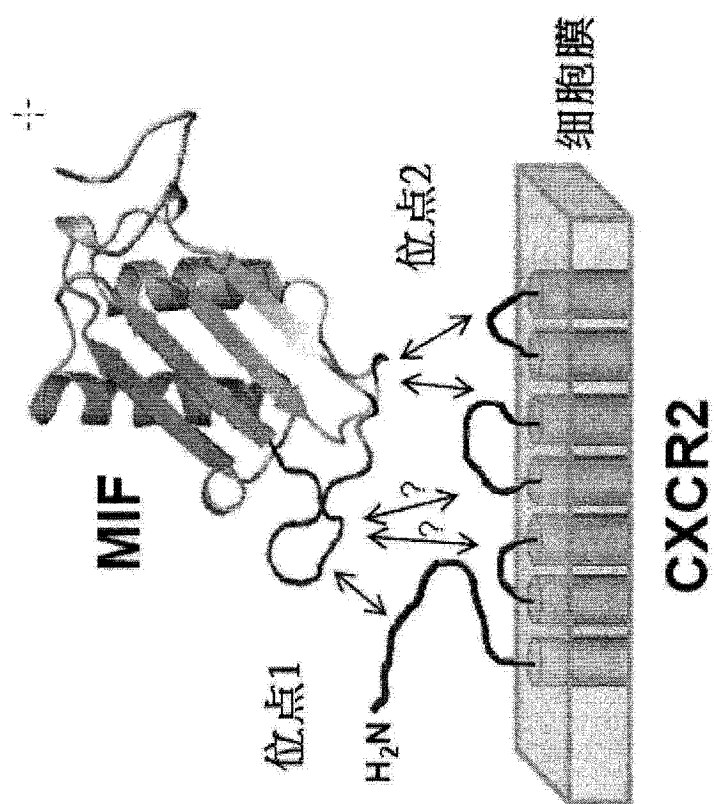


图 20

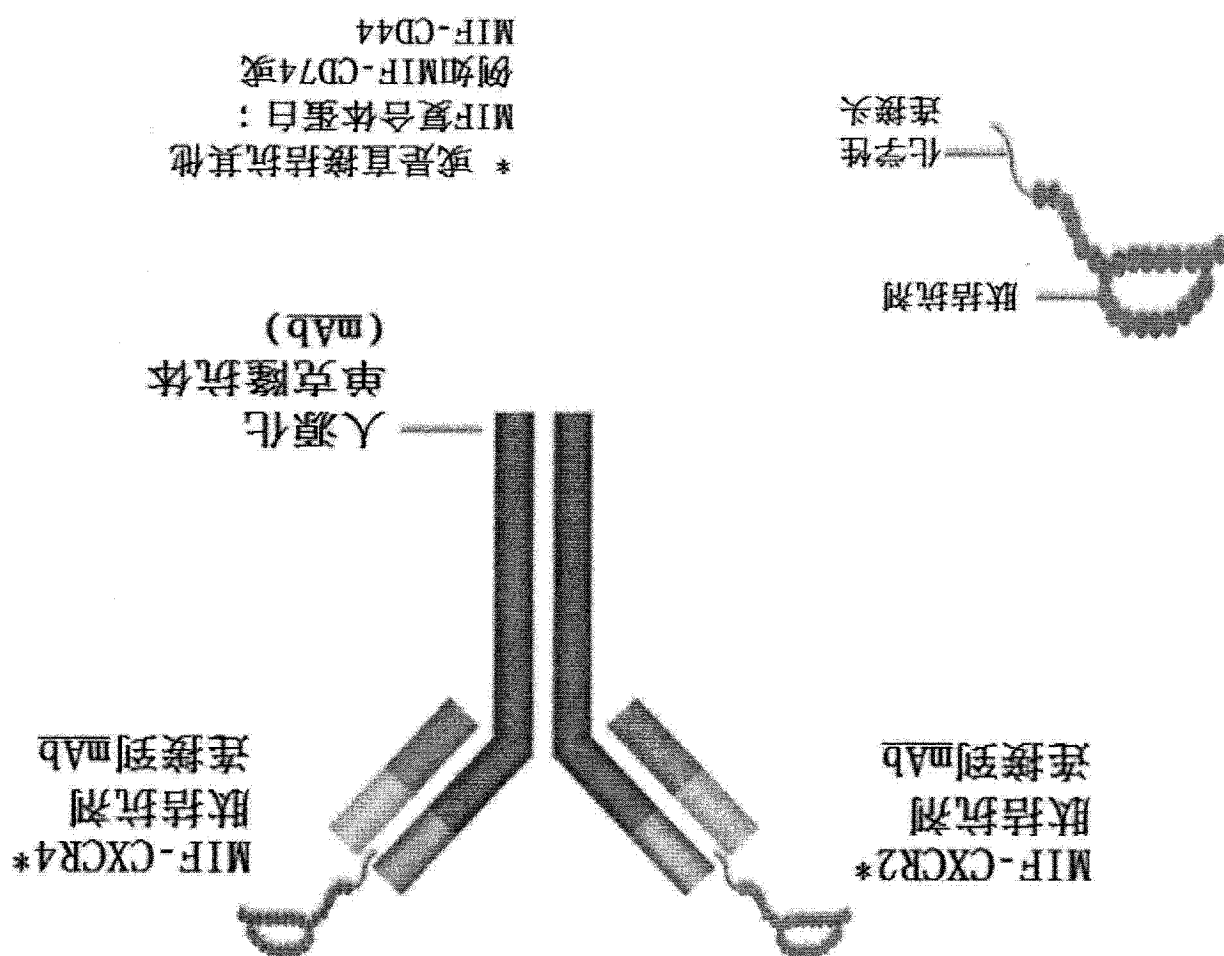


图 21