**CIGB 814：治疗自体免疫性疾病的肽**

**基因工程与生物技术中心**

**治疗领域：自体免疫疾病**

|  |
| --- |
| 目标 |
| 证明源于类风湿性关节炎发病机理中所涉及的自身抗原的肽型变构肽配体（APL）在治疗此类疾病和其他自体免疫性病理的应用前景。  商业建议：联合进行临床研究，以注册并进行商业开发。联合进行临床研究，以对其治疗I型糖尿病和青少年先天关节炎的概念进行验证。 |
| 说明 |
| CIGB已研制出源自类风湿性关节炎发病机理中所涉及的一种主要自身抗原的修饰型肽配基，即60 kDa人体热休克蛋白（Hsp60）。修饰型肽配基与其原始表位相似，但与T细胞抗原受体或人类白细胞抗原二级分子的接触位置上有一个或多个替换表位，影响必要的级联以激活T细胞。通过对自身免疫疾病控制的不同原理，这些肽可阻止T细胞自体反应。利用生物信息学工具设计并通过化学分析来获得这种肽。从Hsp60序列开始，将新的区域确定为t细胞表位，对其进行修饰以增加HLA-II二级分子的亲和性。  通过两种动物模型对cigb-814的潜在疗效进行研究：佐剂诱导关节炎（AA）的Lewis大鼠和胶原诱导关节炎的DBA／1小鼠。两种动物模型的临床及组织病理学分析表明，cigb-814可有效抑制类风湿性关节炎（图1）。采用类风湿性关节炎患者的外周血单个核细胞和滑膜细胞，及从克隆氏症患者和先天性关节炎患者中分离出的外周血单个核细胞进行体外实验检测，结果证明，cigb-814可诱导CD4+ CD25+ Foxp3+调节性T细胞大幅增加。此外，在小鼠身上，该肽可增加引流淋巴结中调节性T细胞的比例（图2）。通过大鼠模型进行cigb-814毒理学评价，结果是令人满意的。    图1 大鼠接受apl-1给药治疗，佐剂诱导关节炎显著降低。在不完全的弗氏佐剂中，接种MT后在0天诱导产生了关节炎。在第10天，将大鼠随机分为五组：第一组：皮内给药，对大鼠接种原株肽，第二组：大鼠经皮内给药，接受apl-1 给药，第三组：大鼠皮下给药，接种apl-1， 第四组：未经处理的大鼠。第五组：健康大鼠。从5天起，每隔一天对关节炎评分进行了评估。每组12只大鼠。    图2 接受apl-1治疗的小鼠，诱导小鼠CD4+ Foxp3+ Treg细胞比例增加。皮下接种原株肽或APL1后，每组有四只动物在第4天和第9天死亡。通过流式细胞分析法对引流淋巴结、非引流淋巴结和脏脾中的调节性T细胞比例（DLN）进行评估。（\*）平均统计学显着性差异P＜0.05  我们的研究结果表明，对cigb-814所进行的修饰可诱导调节性T细胞，并可加强此肽针对关节炎的疗效。因为调节性T细胞能够通过抑制机制降低炎症反应。  这些研究结果是基于CIGB-814的以下特性：在两种动物模型中可有效抑制关节炎病程 -这种肽能诱导由调节性T细胞调节的免疫耐受。这些结果表明cigb-814治疗关节炎等自身免疫性疾病的潜力。目前，类风湿性关节炎患者已完成第一期临床试验。在这项研究中cigb-814的安全性得到了证明。我们有初步临床疗效的证据。CIGB814可降低病人血清中的IL-17和IFNγ。cigb-814药代动力学特性显示其是很好的治疗性药物。这些研究结果已发表-正评估此药物治疗其他自身免疫性疾病如I型糖尿病和克隆氏病和青少年类风湿性关节炎的前景。这些疾病中HSP60是自身抗原。  专利  HSP60和药物组合物的肽与衍生APL已在欧洲、中国、日本、韩国、阿根廷、俄罗斯和墨西哥获得专利。    通过APL肽来治疗炎症性肠病和I型糖尿病足。已在欧洲、俄罗斯、墨西哥获得专利。  发表的学术论文   Autoimmunity 2011; 44(6):471-482 自身免疫  Autoimmunity, 2012; 45(6): 449–459. 自身免疫  International Immunopharmacology 2013; 17 (4): 1075-1083. 国际免疫药理学  Clin Exp Med 2015; DOI 10.1007/s10238-014-0273-x.  Clin Exp Med 2015.  Cell Stress and Chaperones. 2016. 细胞应激和陪伴蛋白 |