(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0072185
(43) 공개일자 2010년06월30일

(51) Int. Cl.
C12N 15/11 (2006.01) *C07H 21/00* (2006.01)
A61K 31/713 (2006.01) *C12Q 1/68* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-7005454
(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년09월24일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2010년03월12일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2008/008097
(87) 국제공개번호 WO 2009/040113
국제공개일자 2009년04월02일
(30) 우선권주장
07018750.5 2007년09월24일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
녹손 파르마 아게
독일 베를린, 디-10589, 막스-도른-스트라세.8-10
(72) 발명자
퍼르쉬케이 웨르너르
독일 베를린 13359 위에제네르 스트라세 30
야로슈 플로리안
독일 베를린 13469 뒤스테어호이프티스트라세 42
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
신동인

전체 청구항 수 : 총 122 항

(54) 씨파이브에이 결합형 핵산

(57) 요 약

핵산, 바람직하게는 A형 핵산, B형 핵산, C형 핵산, D형 핵산 및 서열번호 73 내지 79중 어느 하나에 따른 핵산 서열을 갖는 핵산을 포함하는 군으로부터 선택된 C5a와 결합 가능한 핵산에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1

Type A C5a binding nucleic acid 172-D7-000 and derivatives thereof

Name	nt.	Sequence: 5'-3'	C	PD K_D [nM]	FB K_D [nM]	Ca IC_{50} [nM]
172-D7-000	49	AGCGUGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGGGAGUACGCU	=	30	4.9	2-3
172-D7-001	45	CGUGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGGGAGUACG		30		
172-D7-002	43	GUGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGGGAGUAC		108		
172-D7-003	49	AGCGUGCUCGUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGGGAGUACGCU		372		
172-D7-004	46	AGCGUGCUUGUCCGA---GCGGCACCCUUGCGGGACUGGGGAGUACGCU		153		
172-D7-005	47	AGCGUGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCU--CGGGACUGGGGAGUACGCU		48		
172-D7-008	43	CGUGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCU--CGGGACUGGGGAGUACG		22		
172-D7-009	41	CGUGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCC----GGGACUGGGGAGUACG		31		
172-D7-010	45	CGCGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGGGAGUGCG	=			
172-D7-011	45	CGCGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGGGAGCGCG	=			

nucleotides that may hybridize to each other (bold) **nt.**: = nucleotides
nucleotides which may mainly comprise a C5a-binding motif (boxed) [--]: = C18-PEG-spacer
nucleotides within the C5a binding motif that may hybridize to each other (bold and italic)
C: = Clones were tested as aptamers in a competition binding assay vs. 172-D7-000
=: = equal binding affinity as AIT2-172-D7-000 <: = weaker binding affinity than 172-D7-000
PD.: = Clones were tested as aptamers in a pull-down binding assay to bind biotinylated human D-C5a
FB.: = Clones were tested as Spiegelmers in a filter binding assay to bind C5
Ca: = Clones were tested as Spiegelmers in a cell culture *in vitro* Ca^{2+}-release assay to inhibit human C5a

(72) 발명자

율베르그 디르크

독일 베를린 10437 슐리만스트라세 17

클루스만 스벤

독일 베를린 10709 파울스보르너 스트라세 83

부크너르 클라우스

독일 베를린 14197 아스만샤우서 스트라세 3

매쉬 크리스티안

독일 베를린 13509 에른스트스트라세 27

특허청구의 범위

청구항 1

A형 핵산, B형 핵산, C형 핵산, D형 핵산 및 서열번호 73 내지 79중 어느 하나에 따른 핵산 서열을 갖는 핵산을 포함하는 군으로부터 선택된 C5a와 결합가능한 핵산.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 A형 핵산은 5 '->3' 방향으로 뉴클레오티드의 제 1차 스트레치(stretch), 제 2차 스트레치 및 제 3차 스트레치를 포함하며, 여기에서 상기 1차 및 3차 스트레치가 임의적으로 상호 간에 혼성화 될 수 있으며, 이 혼성화에 의해 이중가닥 구조가 형성되는 것이며, 상기 제 1차 스트레치는 5 내지 9개 뉴클레오티드(nucleotide)를 포함하며, 상기 제 2차 스트레치는 GUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGG 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 상기 제 3차 스트레치는 5 내지 9개 뉴클레오티드를 포함하는 것인 핵산.

청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 핵산은 5 '->3' 방향으로 뉴클레오티드의 제 3차 스트레치(stretch), 제 2차 스트레치 및 제 1차 스트레치를 포함하며, 여기에서 상기 제 1차 및 제 3차 스트레치가 임의적으로 상호 간에 혼성화(hybridization) 될 수 있으며, 이 혼성화에 의해 이중가닥(double-stranded) 구조가 형성되는 것이며, 상기 제 1차 스트레치는 5 내지 9개 뉴클레오티드(nucleotide)를 포함하며, 상기 제 2차 스트레치는 GUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGG 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 상기 제 3차 스트레치는 5 내지 9개 뉴클레오티드를 포함하는 것인 핵산.

청구항 4

제 2항 또는 제 3항에 있어서,

상기 제 2차 스트레치는 C5a 에 대한 결합에 필수적인 것인 핵산.

청구항 5

제 2항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 이중-가닥 구조는 5 내지 9 염기쌍으로 구성되는 것인 핵산.

청구항 6

제 2항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 뉴클레오티드의 제 1차 스트레치는 5' $X_1X_2X_3GYGCX_4Y$ 3' 의 뉴클레오티드를 포함하며 상기 뉴클레오티드의 제 3차 스트레치는 5' $GX_5GYRCX_6X_7X_8$ 3' 뉴클레오티드를 포함하며,

여기에서

X_1 는 A 또는 존재하지 않고,

X_2 는 G 또는 존재하지 않고,

X_3 는 C 또는 존재하지 않고,

X_4 는 U이며,

X_5 는 A이며,

X_6 는 G 또는 존재하지 않고,

X_7 는 C 또는 존재하지 않고,

X_8 는 U 또는 존재하지 않거나,

또는

X_1 는 A 또는 존재하지 않고,

X_2 는 G 또는 존재하지 않고,

X_3 는 C 또는 존재하지 않고,

X_4 는 존재하지 않고,

X_5 는 존재하지 않고,

X_6 는 G 또는 존재하지 않고,

X_7 는 C 또는 존재하지 않고

X_8 는 U 또는 존재하지 않고,

바람직하게는,

X_1 는 존재하지 않고,

X_2 는 존재하지 않고,

X_3 는 C 또는 존재하지 않고,

X_4 는 U이며,

X_5 는 A이며,

X_6 는 G 또는 존재하지 않고,

X_7 는 존재하지 않고

X_8 는 존재하지 않는 핵산.

청구항 7

제 6항에 있어서,

상기 뉴클레오티드의 제 1차 스트레치는 5' X_3GYGCX_4U 3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 뉴클레오티드의 제 3차 스트레치는 5' GX_5GYGCX_6 3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고,

여기에서

X_3 는 C 또는 존재하지 않고,

X_4 는 U이며,

X_5 는 A이고,

X_6 는 G 또는 존재하지 않는 것인 핵산.

청구항 8

제 2항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제 2차 스트레치는 제 1차 아스트레치(substretch) 및 제 2차 아스트레치를 포함하며, 여기에서 상기 제 1차 및 제 2차 아스트레치가 임의적으로 상호간에 혼성화(hybridization)될 수 있으며, 혼성화 시 이중 가닥 구조를 형성하는 것인 핵산.

청구항 9

제 8항에 있어서,

상기 제 1차 및 제 2차 아스트레치는 3개의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 바람직하게는, 상기 제 1차 아스트레치는 제 2차 스트레치의 16 내지 18 위치에 상기 뉴클레오티드를 포함하며, 상기 제 2차 아스트레치는 상기 제 2차 스트레치의 23 내지 25 위치에 뉴클레오티드를 포함하는 것인 핵산.

청구항 10

제 9항에 있어서,

상기 제 1차 및 제 2차 아스트레치에 대한 3개의 뉴클레오티드 서열은 상기 3개의 뉴클레오티드 서열이 상기 제 1차 및 제 2차 아스트레치에 대해 상이하다는 전제하에서 각각 독립적으로 CCC 또는 GGG 인 것인 핵산.

청구항 11

제 8항 내지 제 10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제 1차 및 제 2차 아스트레치는 3개 이상의 뉴클레오티드 또는 스페이서(spacer)를 포함하는 분리 스트레치(separating stretch)에 의하여 상기 제 2차 스트레치 내에서 분리된 것이며, 여기에서 바람직하게는, 상기 분리 스트레치는 서로 혼성화되지 않는 것인 핵산.

청구항 12

제 11항에 있어서,

상기 분리 스트레치 내는 3개 이상의 뉴클레오티드를 포함, 바람직하게는 4개 뉴클레오티드로 구성된 것인 핵산.

청구항 13

제 11항 또는 제 12항에 있어서,

상기 분리 스트레치 내에서 2개 뉴클레오티드의 최소부분이 스페이서로 치환된 것인 핵산.

청구항 14

제 11항 내지 제 13항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 분리 스트레치는 스페이서로 구성된 것인 핵산.

청구항 15

제 11항 내지 제 14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 스페이서는 친수성 스페이서인 것인 핵산.

청구항 16

제 15항에 있어서,

상기 친수성 스페이서는 폴리에틸렌 부위로 구성된 것인 핵산.

청구항 17

제 2항 내지 제 16항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 핵산은 서열번호 제 3, 11 내지 14 및 167에 따른 핵산 서열을 포함하는 것인 핵산.

청구항 18

제 1항에 있어서,

상기 B 형 핵산은 5‘->3’ 방향으로 뉴클레오티드의 제 1차 스트레치, 제 2차 스트레치 박스 A, 제 3차 스트레치 박스 L, 제 4차 스트레치 박스 B, 및 제 5차 스트레치를 포함하며, 여기에서 상기 제 1차 및 제 5차 스트레치가 임의적으로 상호간에 혼성화 될 수 있으며, 이 혼성화에 의해 이중가닥(double-stranded) 구조가 형성되는 것이며, 상기 제 1차 스트레치는 4 내지 8개 뉴클레오티드를 포함하며, 상기 제 2차 스트레치 박스 A는 ASACGCCGVRYAGGWC의 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 상기 제 3차 스트레치 박스 L은 4 내지 11개 뉴클레오티드를 포함하고, 상기 제 4차 스트레치 박스 B는 GWAGAAUSG의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 상기 제 5차 스트레치는 4 내지 8개 뉴클레오티드를 포함하는 것인 핵산.

청구항 19

제 18항에 있어서,

상기 5‘->3’ 방향으로 상기 제 2차 스트레치 박스 A, 제 3차 스트레치 박스 L(Box L), 및 제 4차 스트레치 박스 B(Box B)의 배열은 C5a와의 결합에 필수적인 것인 핵산.

청구항 20

제 18항 또는 제 19항에 있어서,

상기 이중 가닥 구조는 4 내지 8개 염기쌍으로 구성된 것인 핵산.

청구항 21

제 18항 내지 제 20항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제 1차 스트레치 및 제 2차 스트레치 박스 A는 1 내지 4개 뉴클레오티드로 분리된 것인 핵산.

청구항 22

제 18항 내지 제 21항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제 1차 스트레치 및 제 2차 스트레치 박스 A는 1 개의 뉴클레오티드, 바람직하게는 상기 1개의 뉴클레오티드는 A인 것인 핵산.

청구항 23

제 18항 내지 제 22항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제 4차 스트레치 박스 B 및 제 5차 스트레치는 1개의 뉴클레오티드로 분리되고, 여기에서 바람직하게는 상기 1개의 뉴클레오티드는 G인 것인 핵산.

청구항 24

제 18항 내지 제 23항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제 1차 스트레치 및 제 2차 스트레치 박스 A는 1개의 뉴클레오티드로 분리되고, 상기 4차 스트레치 박스 B 및 제 5차 스트레치는 1개의 뉴클레오티드로 분리되고, 상기 제 1차 스트레치 및 제 2차 스트레치 박스 A를 분리하는 1개의 뉴클레오티드, 및 상기 제 4차 스트레치 박스 B 및 제 5차 스트레치를 분리하는 1개의 뉴클레오티드는 서로 혼성화되지 않는 것인 핵산.

청구항 25

제 1항에 있어서,

상기 B 형 핵산은 5 '->3' 방향으로 제 5차 스트레치(stretch), 제 2차 스트레치 박스 A(Box A), 제 3차 스트레치 박스 L(Box L), 제 4차 스트레치 박스 B(Box B), 및 제 1차 스트레치를 포함하며, 여기에서 상기 제 1차 및 제 5차 스트레치가 임의적으로 상호 간에 혼성화(hybridization) 될 수 있으며, 이 혼성화에 의해 이중가닥(double-stranded) 구조가 형성되는 것이며, 상기 제 1차 스트레치는 4 내지 8개 뉴클레오티드를 포함하며, 상기 제 2차 스트레치 박스 A는 ASACGCCGVRYAGGWC의 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 상기 제 3차 스트레치 박스 L은 4 내지 11개 뉴클레오티드를 포함하고, 상기 제 4차 스트레치 박스 B는 GWAGAAUSG의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 상기 제 5차 스트레치는 4 내지 8개 뉴클레오티드를 포함하는 것인 핵산.

청구항 26

제 25항에 있어서,

5 '->3' 방향으로 상기 제 2차 스트레치 박스 A, 상기 제 3차 스트레치 박스 L(Box L), 및 상기 제 4차 스트레치 박스 B(Box B)의 배열은 C5a와의 결합에 필수적인 것인 핵산.

청구항 27

제 25항 또는 제 26항에 있어서,

상기 이중 가닥 구조는 4 내지 8개 염기쌍으로 구성된 것인 핵산.

청구항 28

제 25항 내지 제 27항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제 5차 스트레치 및 제 2차 스트레치 박스 A는 1 내지 4개 뉴클레오티드로 분리된 것인 핵산.

청구항 29

제 25항 내지 제 28항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제 5차 스트레치 및 제 2차 스트레치 박스 A는 1개의 뉴클레오티드, 바람직하게는 상기 1개의 뉴클레오티드는 A인 것인 핵산.

청구항 30

제 25항 내지 제 29항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제 4차 스트레치 박스 B 및 제 1차 스트레치는 1개의 뉴클레오티드로 분리되고, 여기에서 바람직하게는 상기 1개의 뉴클레오티드는 G인 것인 핵산.

청구항 31

제 25항 내지 제 30항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제 5차 스트레치 및 제 2차 스트레치 박스 A는 1개의 뉴클레오티드로 분리되고, 상기 4차 스트레치 박스 B 및 제 1차 스트레치는 1개의 뉴클레오티드로 분리되고, 상기 제 5차 스트레치 및 제 2차 스트레치 박스 A를 분리하는 1개의 뉴클레오티드, 및 상기 제 4차 스트레치 박스 B 및 제 1차 스트레치를 분리하는 1개의 뉴클레오티드는 서로 혼성화되지 않는 것인 핵산.

청구항 32

제 18항 내지 제 31항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 뉴클레오티드의 제 1차 스트레치는 5' $X_1X_2SBBX_3X_4X_5$ 3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드의 제 5차 스트레치는 5' $X_6X_7X_8VVSX_9X_{10}$ 3' 뉴클레오티드 서열을 포함하고,

여기에서

X_1 는 G 또는 존재하지 않고,

X_2 는 U 또는 존재하지 않고,

X_3 는 B이며,

X_4 는 Y이며,

X_5 는 M이며,

X_6 는 K이며,

X_7 는 G이며,

X_8 는 N이며,

X_9 는 A 또는 존재하지 않고,

X_{10} 는 C 또는 존재하지 않거나;

또는

X_1 는 G 또는 존재하지 않고,

X_2 는 U 또는 존재하지 않고,

X_3 는 B이며,

X_4 는 Y이며,

X_5 는 존재하지 않고,

X_6 는 존재하지 않고,

X_7 는 G이며,

X_8 는 N이며,

X_9 는 A 또는 존재하지 않고,

X_{10} 는 C 또는 존재하지 않거나;

또는

X_1 는 G 또는 존재하지 않고,

X_2 는 U 또는 존재하지 않고,

X_3 는 B이며,

X_4 는 존재하지 않고,

X_5 는 M이며,

X_6 는 K이며,

X_7 는 존재하지 않고,

X_8 는 N이며,

X_9 는 A 또는 존재하지 않고,

X_{10} 는 C 또는 존재하지 않거나;

또는

X_1 는 G 또는 존재하지 않고,

X_2 는 U 또는 존재하지 않고,

X_3 는 존재하지 않고,

X_4 는 Y이며,

X_5 는 M이며,

X_6 는 K이며,

X_7 는 G이며,

X_8 는 존재하지 않고,

X_9 는 A 또는 존재하지 않고,

X_{10} 는 C 또는 존재하지 않거나;

또는

X_1 는 G 또는 존재하지 않고,

X_2 는 U 또는 존재하지 않고,

X_3 는 B이며,

X_4 는 존재하지 않고,

X_5 는 존재하지 않고,

X_6 는 존재하지 않고,

X_7 는 존재하지 않고,

X_8 는 N이며,

X_9 는 A 또는 존재하지 않고,

X_{10} 는 C 또는 존재하지 않거나;

또는

X_1 는 G 또는 존재하지 않고,

X_2 는 U 또는 존재하지 않고,

X_3 는 존재하지 않고,

X_4 는 존재하지 않고,

X_5 는 M이며,

X_6 는 K이며,

X_7 는 존재하지 않고,

X_8 는 존재하지 않고,

X_9 는 A 또는 존재하지 않고,

X_{10} 는 C 또는 존재하지 않거나,

또는

X_1 는 G 또는 존재하지 않고,

X_2 는 U 또는 존재하지 않고,

X_3 는 존재하지 않고,

X_4 는 Y이며,

X_5 는 존재하지 않고,

X_6 는 존재하지 않고,

X_7 는 G이며,

X_8 는 존재하지 않고,

X_9는 A 또는 존재하지 않고

X_{10} 는 C 존재하지 않거나;

또는

X_1 는 G 또는 존재하지 않고,

X_2 는 U 또는 존재하지 않고,

X_3 는 존재하지 않고,

X_4 는 존재하지 않고,

X_5 는 존재하지 않고,

X_6 는 존재하지 않고,

X_7 는 존재하지 않고,

X_8 는 존재하지 않고,

X_9 는 A 또는 존재하지 않고,

X_{10} 는 C 또는 존재하지 않는 것인 핵산.

청구항 33

제 32항에 있어서,

상기 뉴클레오티드의 제 1차 스트레치는 5' $X_1X_2SSBX_3X_4X_5$ 3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드의 제 5차 스트레치는 5' $X_6X_7X_8VSSX_9X_{10}$ 3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고,

여기에서

X_1는 G 또는 존재하지 않고,

X_2 는 U 또는 존재하지 않고,

X_3 는 S이며,

X_4 는 존재하지 않고,

X_5 는 존재하지 않고,

X_6 는 존재하지 않고,

X_7 는 존재하지 않고,

X_8 는 S이며,

X_9 는 A 또는 존재하지 않고,

X_{10} 는 C 또는 존재하지 않고;

여기에서 바람직하게는

X_1 는 존재하지 않고,

X_2 는 존재하지 않고,

X_3 는 S이며,

X_4 는 존재하지 않고,

X_5 는 존재하지 않고,

X_6 는 존재하지 않고,

X_7 는 존재하지 않고,

X_8 는 S이며,

X_9 는 존재하지 않고,

X_{10} 는 존재하지 않는 것인 핵산.

청구항 34

제 32항 또는 제 33항에 있어서,

상기 뉴클레오티드의 제 1차 스트레치는 5' GCUG 3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드의 제 5차 스트레치는 5' CAGC 3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나 또는 여기에서 상기 뉴클레오티드의 제 1차 스트레치는 5' CGCC 3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드의 제 5차 스트레치는 5' GGCG 3' 을 포함하거나 또는 여기에서 상기 뉴클레오티드의 제 1차 스트레치는 5' CCGG 3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드의 제 5차 스트레치는 5' CCGG 3' 을 포함하는 것인 핵산.

청구항 35

제 32항에 있어서,

상기 뉴클레오티드의 제 1차 스트레치는 5' $X_1X_2GCVX_3X_4X_5$ 3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드의 제 5차 스트레치는 5' $X_6X_7X_8AGCX_9X_{10}$ 3' 을 포함하며,

여기에서

X_1 는 G 또는 존재하지 않고,

X_2 는 U 또는 존재하지 않고,

X_3 는 G이며,

X_4 는 C이며,

X_5 는 존재하지 않고,

X_6 는 존재하지 않고,

X_7 는 G이며,

X_8 는 C이며,

X_9 는 A 또는 존재하지 않고,

X_{10} 는 C 또는 존재하지 않는 것인 핵산.

청구항 36

제 32항에 있어서,

상기 뉴클레오티드의 제 1차 스트레치는 5' $X_1X_2GCCX_3X_4X_5$ 3'의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드의 제 5차 스트레치는 5' $X_6X_7X_8AGCX_9X_{10}$ 3'의 뉴클레오티드 서열을 포함하고,

여기에서

X_1 는 G 또는 존재하지 않고,

X_2 는 U 또는 존재하지 않고,

X_3 는 G이며,

X_4 는 C이며,

X_5 는 C이며,

X_6 는 G이며,

X_7 는 G이며,

X_8 는 C이며,

X_9 는 A 또는 존재하지 않고,

X_{10} 는 C 또는 존재하지 않는 것인 핵산.

청구항 37

제 18항 내지 제 36항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제 2차 스트레치 박스 A의 5 '-말단에서의 두 번째 뉴클레오티드는 C이고 상기 제 4차 스트레치 박스 B의 3 '-말단에서의 뒤에서 두 번째 뉴클레오티드는 G이거나 또는 상기 제 2차 스트레치 박스 A의 5 '-말단에서의 두 번째 뉴클레오티드는 G이고 상기 제 4차 스트레치 박스 B의 3 '-말단에서의 뒤에서 두 번째 뉴클레오티드는 C인 것인 핵산.

청구항 38

제 18항 내지 제 37항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제 2차 스트레치 박스 A의 3 '-말단에서의 뒤에서 두 번째 뉴클레오티드는 A이고 상기 제 4차 스트레치 박스 B의 5 '-말단에서의 두 번째 뉴클레오티드는 U이거나 또는

상기 제 2차 스트레치 박스 A의 3 '-말단에서의 뒤에서 두 번째 뉴클레오티드는 U이고 상기 제 4차 스트레치 박스 B의 5 '-말단에서의 두 번째 뉴클레오티드는 A인 것인 핵산.

청구항 39

제 18항 내지 제 38항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제 2차 스트레치 박스 A는 ASACGCCGMRYAGGWC의 뉴클레오티드 서열, 바람직하게는 ACACGCCGCGUAGGAC의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 것인 핵산.

청구항 40

제 18항 내지 제 39항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제 4차 스트레치 박스 B는 GUAGAAUGG의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 것인 핵산.

청구항 41

제 18항 내지 제 40항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제 3차 스트레치 박스 L은 제 1차 아스트레치(substretch) 및 제 2차 아스트레치를 포함하며 상기 제 1차 아스트레치 및 제 2차 아스트레치는 서로 혼성화되고 혼성화 시 이중가닥 구조를 형성하는 것인 핵산.

청구항 42

제 41항에 있어서,

상기 제 1차 및 제 2차 아스트레치에 대한 뉴클레오티드 서열이 서로 상이하다는 전제하에, 상기 제 1차 및 제 2차 아스트레치의 서열은 각각 독립적으로 CC 또는 GG인 것인 핵산.

청구항 43

제 41항 또는 제 42항에 있어서,

상기 제 1차 및 제 2차 아스트레치는 스페이서 또는 AAU의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 분리 스트레치에 의하여 상기 제 2차 스트레치 내에서 분리된 것이며, 여기에서 바람직하게는, 상기 분리 스트레치는 서로 혼성화 되지 않는 것인 핵산.

청구항 44

제 43항에 있어서,

상기 분리 스트레치 내에서 2개 뉴클레오티드의 최소부분이 스페이서로 치환된 것인 핵산.

청구항 45

제 43항 또는 제 44항에 있어서,

상기 분리 스트레치는 스페이서로 구성된 것인 핵산.

청구항 46

제 45항에 있어서,

상기 스페이서는 친수성 스페이서인 것인 핵산.

청구항 47

제 46항에 있어서,

상기 친수성 스페이서는 폴리에틸렌 부위로 구성된 것인 핵산.

청구항 48

제 18항 내지 제 47항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 핵산은 서열 번호 제 21 내지 23, 33, 34, 36, 37, 40, 46, 47 및 168에 따른 핵산 서열을 포함하는 것인 핵산.

청구항 49

제 1항에 있어서,

상기 C 형 핵산은 5 '->3' 방향으로 뉴클레오티드의 제 1차 스트레치, 제 2차 스트레치, 및 제 3차 스트레치를 포함하며, 여기에서 상기 제 1차 및 제 3차 스트레치가 임의적으로 상호 간에 혼성화 될 수 있으며, 이 혼성화에 의해 이중가닥 구조가 형성되는 것이며, 상기 제 1차 스트레치는 5 내지 8개 뉴클레오티드를 포함하며, 상기 제 2차 스트레치는 GUGUUUAYUYGCUUAAUAGGGR의 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 상기 제 3차 스트레치는 5 내지 8개 뉴클레오티드를 포함하는 것인 핵산.

청구항 50

제 1항에 있어서,

상기 C 형 핵산은 5 '->3' 방향으로 뉴클레오티드의 제 3차 스트레치(stretch), 제 2차 스트레치, 및 제 1차 스트레치를 포함하며, 여기에서 상기 제 1차 및 제 3차 스트레치가 임의적으로 상호 간에 혼성화(hybridization) 될 수 있으며, 이 혼성화에 의해 이중가닥(double-stranded) 구조가 형성되는 것이며, 상기 제 1차 스트레치는 5 내지 8개 뉴클레오티드를 포함하며, 상기 제 2차 스트레치는 GUGUUUAYUYGCUUAAUAGGGR의 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 상기 제 3차 스트레치는 5 내지 8개 뉴클레오티드를 포함하는 것인 핵산.

청구항 51

제 49항 또는 제 50항에 있어서,

상기 제 2차 스트레치는 C5a와의 결합에 필수적인 것인 핵산.

청구항 52

제 49항 내지 제 51항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 이중 가닥 구조는 5 내지 8개 염기쌍으로 구성된 것인 핵산.

청구항 53

제 49항 내지 제 52항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제 1차 스트레치 및 제 3차 스트레치는 각각 독립적으로 5개 뉴클레오티드를 포함하는 것인 핵산.

청구항 54

제 49항 내지 제 53항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 뉴클레오티드의 제 1차 스트레치는 5' $X_1X_2X_3KVGX_4M$ 3' 을 포함하고 상기 뉴클레오티드의 제 3차 스트레치는 5' $DX_5YBHX_6X_7X_8$ 3' 을 포함하고,

여기에서

X_1 는 G 또는 존재하지 않고,

X_2 는 C 또는 존재하지 않고,

X_3 는 B 또는 존재하지 않고,

X_4 는 G이고,

X_5 는 C이고,

X_6 는 V 또는 존재하지 않고,

X_7 는 G 또는 존재하지 않고,

X_8 는 C 또는 존재하지 않거나;

또는

X_1 는 G 또는 존재하지 않고,

X_2 는 C 또는 존재하지 않고,

X_3 는 B 또는 존재하지 않고,

X_4 는 존재하지 않고,

X_5 는 존재하지 않고,

X_6 는 V 또는 존재하지 않고,

X_7 는 G 또는 존재하지 않고,

X_8 는 C 또는 존재하지 않는 것인 핵산.

청구항 55

제 54항에 있어서,

상기 식에서

X_1 는 G이고 ,

X_2 는 C이고,

X_3 는 B이고,

X_4 는 존재하지 않고,

X_5 는 존재하지 않고,

X_6 는 V이고,

X_7 는 G이고 ,

X_8 는 C인 것인 핵산.

청구항 56

제 54항 또는 제 55항에 있어서,

상기 뉴클레오티드의 제 1차 스트레치는 5' GGGGC 3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드의 제 3차 스트레치는 5' GCCCC 3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 것인 핵산.

청구항 57

제 49항 내지 제 56항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제 2차 스트레치는 GUGUUUACUUGCUUAAUAGGGG의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 것인 핵산.

청구항 58

제 49항 내지 제 57항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 핵산은 서열 번호 49, 65, 170 및 171에 따른 핵산 서열을 포함하는 것인 핵산.

청구항 59

제 1항에 있어서,

상기 D형 핵산은 5 '->3' 방향으로 뉴클레오티드의 제 1차 스트레치, 제 2차 스트레치, 및 제 3차 스트레치를 포함하며, 여기에서 상기 제 1차 및 제 3차 스트레치가 임의적으로 상호 간에 혼성화 될 수 있으며, 이 혼성화에 의해 이중가닥 구조가 형성되는 것이며, 상기 제 1차 스트레치는 7개 뉴클레오티드를 포함하며, 상기 제 2차 스트레치는 GUUCGGACGUGGCAUGUUCCUUGAYAAACGGUUG의 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 상기 제 3차 스트레치는 7개 뉴클레오티드를 포함하는 것인 핵산.

청구항 60

제 1항에 있어서,

상기 D형 핵산은 5 '->3' 방향으로 뉴클레오티드의 제 3차 스트레치, 제 2차 스트레치, 및 제 1차 스트레치를 포함하며, 여기에서 상기 제 1차 및 제 3차 스트레치가 임의적으로 상호 간에 혼성화 될 수 있으며, 이 혼성화에 의해 이중가닥 구조가 형성되는 것이며, 상기 제 1차 스트레치는 7개 뉴클레오티드를 포함하며, 상기 제 2차 스트레치는 GUUCGGACGUGGCAUGUUCCUUGAYAAACGGUUG의 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 상기 제 3차 스트레치는 7개 뉴클레오티드를 포함하는 것인 핵산.

청구항 61

제 59항 또는 제 60항에 있어서,

상기 제 2차 스트레치는 C5a 및/또는 C5에 대한 결합에 필수적인 것인 핵산.

청구항 62

제 59항 내지 제 61항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 이중가닥 구조는 7개 염기쌍으로 구성된 것인 핵산.

청구항 63

제 62항에 있어서,

상기 제 2차 스트레치는 GUUCGGACGUGGCAUGUUCCUUGACAAACGGUUG의 뉴클레오티드를 포함하는 것인 핵산.

청구항 64

제 59항 내지 제 63항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 핵산은 서열번호 69 내지 71에 따른 핵산 서열을 포함하는 것인 핵산.

청구항 65

제 1항 내지 제 64항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 핵산은 C5a 및 C5, 바람직하게는 당화 C5a 및 당화 C5에 결합 가능한 것인 핵산.

청구항 66

제 1항 내지 제 65항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 핵산은 C5a 및/또는 C5에 결합 가능하며, 여기에서 상기 C5a 및/또는 C5은 인간, 원숭이, 말, 토끼, 소, 개, 돼지 C5a 및/또는 C5, 바람직하게는 인간 C5a 및/또는 C5인 것인 핵산.

청구항 67

제 1항 내지 제 66항 중 어느 한 항, 바람직하게는 제 65항에 있어서,

상기 C5a는 서열번호 1에 따른 아미노산 서열을 갖는 것인 핵산.

청구항 68

제 1항 내지 제 66항 중 어느 한 항, 바람직하게는 제 66항에 있어서,

상기 C5는 2개의 사슬(chain)인, 알파(alpha) 및 베타(beta) 사슬을 갖고, 상기 핵산은 C5의 알파 사슬과 결합 가능하고 여기에서 상기 C5의 알파 사슬은 서열번호 171에 따른 아미노산 서열을 갖는 것인 핵산.

청구항 69

제 1항 내지 제 68항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 핵산은 변형체기를 포함하며, 여기에서 상기 변형체기는 바람직하게는, 고분자 형태이고/이거나 여기에서 상기 변형체기는 동물 또는 인간 신체, 바람직하게는, 인간 신체에서 체류 시간 면에 관하여 제 1항 내지 제 66항에 따른 핵산의 특징을 변형시키도록 허용하는 것인 핵산.

청구항 70

제 69항에 있어서,

상기 변형체기는 HES기 및 PEG기 또는 생분해성 변형체를 포함하는 군으로부터 선택된 것인 핵산.

청구항 71

제 70항에 있어서,

상기 변형체는 쇄상 또는 가지상 PEG로 구성되는 PEG기이며, 상기 PEG기의 분자량은 바람직하게는, 약 20,000 내지 120,000 Da, 보다 바람직하게는 약 30,000 내지 80,000 Da, 보다 더 바람직하게는 약 40,000 Da인 것인 핵산.

청구항 72

제 70항에 있어서,

상기 변형체는 HES기이며, 여기에서 상기 HES기의 바람직한 분자량은 약 10,000 내지 200,000 Da, 보다 바람직하게는 약 30,000 내지 170,000 Da, 보다 더 바람직하게는 약 150,000 Da인 것인 핵산.

청구항 73

제 69항 내지 제 72항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 변형체는 링커를 통하여 핵산과 결합하고, 여기에서 상기 링커는 링커 또는 생분해성 링커인 것인 핵산.

청구항 74

제 69항 내지 제 73항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 변형체는 핵산의 5’-말단 뉴클레오티드 및/또는 3’-말단 뉴클레오티드 사이에서 상기 핵산에 결합하고/

하거나 핵산의 5’-말단 뉴클레오티드 및 3’-말단 뉴클레오티드 사이에서 상기 핵산의 뉴클레오티드에 결합하는 것인 핵산.

청구항 75

제 1항 내지 제 74항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 핵산의 뉴클레오티드 또는 핵산을 형성하는 상기 뉴클레오티드는 L-뉴클레오티드인 것인 핵산.

청구항 76

제 1항 내지 제 75항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 핵산은 L-핵산인 것인 핵산.

청구항 77

제 1항 내지 제 76항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 핵산은 C5a와 결합가능한 1개 이상의 부위(moiety)를 포함하며, 여기에서 상기 부위는 L-뉴클레오티드로 구성된 것인 핵산.

청구항 78

질환의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 제 1항 내지 제 77항 중 어느 한 항에 따른 핵산.

청구항 79

제 1항 내지 제 78항 중 어느 한 항에 따른 핵산 및 임의적인 추가 구성 성분을 포함하는 약학조성물 (상기 추가 구성 성분은 약학적으로 허용 가능한 부형제, 약학적으로 허용 가능한 담체, 및 약학적으로 활성을 갖는 활성제를 포함하는 군으로부터 선택됨).

청구항 80

제 79항에 있어서,

상기 약학 조성물은 제 1항 내지 제 78항 중 어느 한 항에 따른 핵산 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 81

제 1항 내지 제 78항 중 어느 한 항에 따른 핵산의 약제 제조를 위한 용도

청구항 82

제 81항에 있어서,

상기 약제는 인간 의약품용 또는 수의학 의약품으로 사용하기 위한 것인 용도.

청구항 83

제 1항 내지 제 78항 중 어느 한 항에 따른 핵산의 진단용 수단을 제조하기 위한 용도.

청구항 84

제 81항에 있어서,

상기 약제는 자가면역증, 염증성 질환, 감염성 질환, 면역 복합체 관련 질환, 안 질환, 국소성 염증, 쇼크, 유육종증, 패혈성 쇼크, 출혈성 쇼크, 과민성 쇼크, 전신성염증반응증후군, 다장기 기능 부전증, 천식, 알러지, 맥관염 {여기에서 상기 맥관염은 바람직하게는, 측두동맥염, 혈관염, 혈관성 누수증, 및 동맥경화증임}; 심근염, 피부근염, 급성 호흡 부전증, 뇌졸중, 심근 경색증, 화상, 전신성 질환의 국소 증상, 1형 및 2형 당뇨병, 당뇨병 증상, 혈전색전증, 사구체신염, 면역 복합체 장애, 태아 거부증, 성인 호흡 장애 증후군, 만성 폐쇄성 폐질환, 췌장염, 복막염, 치은염 및 외상 후 이차 손상, 전신성 염증 반응 증후군, 다장기 기능 부전증, 알츠하이머 질환, 신경인지기능 장애, 중추신경계의 급성 상해와 같은 신경퇴행증 및 염증을 포함하는 군으로부터 선택된 질환 또는 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한 것인 용도.

청구항 85

제 84항에 있어서,

상기 질환은 류마티스성 관절염, 강직성 척추염, 전신 홍반성 낭창, 다발성 경화증, 건선, 담마진, 원형 탈모증, 온난 및 저온 자가면역 용혈성 빈혈, 악성 빈혈, 자가면역 부신염, 만성 염증성 탈수초화 다발성 신경병증 및 다발성 경화증과 같은 자가 면역성 신경퇴행증; 폐 침습성 다발동맥염, 코간 증후군, 전신성 경화증, 심상천포창 및 낙엽상 천포창, 수포성 유사천포창, 류마티스성 다발성근육통, 다발성근염, 원발성 담즙성 경화증, 건선성 관절염, 류마티스열, 유육종증, 쇼그렌 증후군, 경피증, 소아 지방변증, 근육강직증후군, 따까야수동맥염, 일시적 글루텐 소화장애, 자가면역 포도막염, 백반증, 다발연골염, 포진상 피부염 또는 두리병, 섬유근육통, 굿패스쳐증후군, 길란-바레 증후군, 하시모토 갑상선염, 자가면역성 간염, 크론씨 병, 궤양성 대장염과 같은 염증성 장질환; 중증근무력증, 사구체 신염, 신반흔, 결절성 다발성 동맥염, 항인지질 증후군, 다분비선자가면역증후군, 특발성 폐섬유화증, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 자가면역성 불임, 소아 류머티스성 관절염, 자가면역성 심근병증, 눈의 류마티스 질환, 뇌의 류마티스 질환, 맥관구조의 류마티스 질환, 심장의 류마티스 질환, 폐의 류마티스 질환, 신장의 류마티스 질환, 간의 류마티스 질환, 위장관의 류마티스 질환, 비장의 류마티스 질환, 피부의 류마티스 질환, 뼈의 류마티스 질환, 임파계의 류마티스 질환, 혈관 및 기타 조직 체계의 류마티스 질환, 램버트-이튼 증후군, 경화 위축성 태선, 라임병, 그레이브스 병, 베체트 병, 메니에르 병, 반응성 관절염을 포함하는 군으로부터 선택된 자가 면역성 질환인 것인 용도.

청구항 86

제 84항에 있어서,

상기 질환은 눈의 염증 질환 및 맥관구조의 염증질환으로 구성된 군으로부터 선택된 질환인 것인 용도.

청구항 87

제 84항에 있어서,

상기 질환은 바이러스, 바람직하게는, HIV, HBV, HCV, CMV 바이러스 또는 세포 기생충, 바람직하게는, 라슈마니아, 리케챠, 클라미디아, 콕시엘라, 플라스모디움, 브루셀라, 미코박테리아, 리스테리아, 톡소플라즈마 및 트리파소마 기생충에 기인하거나 수반하는 감염성 질환인 것인 용도.

청구항 88

제 84항에 있어서,

상기 질환은 전신성 홍반성 루푸스(systemic erythematosus) 합병증과 같은 면역-복합체-매개성 신장 질환으로 구성된 군으로부터 선택된 면역 복합체 관련 질환인 것인 용도.

청구항 89

제 84항에 있어서,

상기 질환은 포도막염, 가령성황반변성증 (AMD), 당뇨병성 신병증, 당뇨병성 황반 부종, 망막혈관 폐쇄증, 맥락막 신생맥관증, 녹내장 안성 유사천포창, 각결막염, 스테븐-존슨 증후군, 및 그레이브스 안병증을 포함하는 군으로부터 선택된 눈의 질환인 것인 용도.

청구항 90

제 81항에 있어서,

상기 약제는 관상동맥우회로술, 무-펌프 관상동맥우회로술, 최소침습성 직접 관상동맥우회술, 경피적 관상동맥성형술, 혈전용해술, 장기 이식, 뇌 및 척수 수술, 재건수술 및 혈관 집게 수술 도중 및/또는 수술 후, 바람직하게는 수술 도중 및/또는 수술 이후에 예방 및/또는 보강 및/또는 수술 후 처치하기 위한 것인 용도.

청구항 91

이식되거나 이식될 장기 손상을 방지하거나 또는 이식된 장기에 대한 이식 거부증의 예방 및 치료를 위한 사용을 위한, 제 1항 내지 제 78항 중 어느 한 항에 따른 핵산의 용도 (여기에서 상기 장기는 바람직하게는 간, 신장, 장, 폐, 심장, 피부, 사지, 각막, 랑거한스 섬, 골수, 혈관 및 췌장을 포함하는 군으로부터 선택됨).

청구항 92

심장, 비장, 방광, 췌장, 위, 폐, 간, 신장, 사지, 뇌, 골격근 또는 장과 같은 장기 및 지연성 이식 신 기능의 재관류 손상의 예방을 위한, 제 1항 내지 제 78항 중 어느 한 항에 따른 핵산의 용도.

청구항 93

제 1항 내지 제 78항 중 어느 한 항에 따른 핵산을 포함하는, 저장 용액 및/또는 수송 용액, 바람직하게는, 장기 저장용 또는 장기 수송용 용액.

청구항 94

제 1항 내지 제 78항 중 어느 한 항에 따른 핵산 및 C5 및/또는 C5a를 포함하는 복합체 (바람직하게는, 여기에서 상기 복합체는 결정성 복합체임).

청구항 95

제 94항에 있어서,

상기 C5a 는 인간 C5a, 원숭이 C5a, 말 C5a, 토끼 C5a, 소 C5a, 개 C5a 및 돼지 C5a를 포함하는 군으로부터

선택된 것이며, 보다 바람직하게는 상기 C5a 은 인간 C5a인 것인 복합체.

청구항 96

제 94항에 있어서,

상기 C5 는 인간 C5, 원숭이 C5, 말 C5, 토끼 C5, 소 C5, 개 C5 및 돼지 C5를 포함하는 군으로부터 선택된 것이며, 보다 바람직하게는 상기 C5 은 인간 C5인 것인 복합체.

청구항 97

C5 및/또는 C5a의 탐지를 위한 제 1항 내지 제 78항 중 어느 한 항에 따른 핵산의 용도.

청구항 98

제 97항에 있어서,

상기 C5a 는 인간 C5a, 원숭이 C5a, 말 C5a, 토끼 C5a, 소 C5a, 개 C5a 및 돼지 C5a를 포함하는 군으로부터 선택된 것이며, 보다 바람직하게는 상기 C5a 은 인간 C5a인 것인 용도.

청구항 99

제 97항에 있어서,

상기 C5 는 인간 C5, 원숭이 C5, 말 C5, 토끼 C5, 소 C5, 개 C5 및 돼지 C5를 포함하는 군으로부터 선택된 것이며, 보다 바람직하게는 상기 C5 은 인간 C5인 것인 용도.

청구항 100

(1) 보체 시스템의 단백질의 후보 길항제 및/또는 후보 효현제를 제공하는 단계, (2) 본 발명의 첫 번째 및 두 번째 측면 중 임의의 구현예에 따른 핵산을 제공하는 단계, (3) 상기 보체 시스템의 단백질의 길항제 및/또는 효현제 존재상에서 신호를 제공하는 시험계을 제공하는 단계, 및 (4) 상기 후보 길항제가 보체 시스템의 단백질의 길항제인지 여부 및/또는 상기 후보 효현제가 보체 시스템의 단백질의 효현제인지 여부를 결정하는 단계를 포함하는, 보체 시스템상의 단백질의 길항제 또는 효현제를 스크링하는 방법 (여기에서 상기 보체 시스템상의 단백질은 C5a 및 C5을 포함하는 군으로부터 선택됨).

청구항 101

제 100항에 있어서,

상기 보체 시스템의 단백질은 인간 C5a 및 인간 C5을 포함하는 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 102

제 100항 또는 제 101항에 있어서,

상기 하나 또는 상기 보체 시스템의 단백질은 C5a인 것이며, 여기에서 상기 C5a는 바람직하게는, 인간 C5a, 원숭이 C5a, 말 C5a, 토끼 C5a, 소 C5a, 개 C5a 및 돼지 C5a를 포함하는 군으로부터 선택된 것이며, 보다 바람직하게는 상기 C5a 은 인간 C5a인 것인 방법.

청구항 103

제 100항 또는 제 101항에 있어서,

상기 하나 또는 상기 보체 시스템의 단백질은 C5이고, 여기에서 상기 C5 는 인간 C5, 원숭이 C5, 말 C5, 토끼 C5, 소 C5, 개 C5 및 돼지 C5를 포함하는 군으로부터 선택된 것이며, 보다 바람직하게는 상기 C5 은 인간 C5인 것인 방법.

청구항 104

(1) 상, 바람직하게는 고체상에 동원된 보체 시스템의 단백질을 제공하는 단계, (2) 본 발명의 첫 번째 및 두 번째 측면 중 임의의 구현예에 따른 핵산을 제공하는 단계(여기에서 상기 핵산은 바람직하게는 표지된 것임), (3) 상기 보체 시스템의 단백질의 후보 효현제 및/또는 후보 길항제를 첨가하는 단계, 및 (4) 상기 후보 효현제가 보체 시스템의 단백질의 효현제인지 여부 및/또는 상기 후보 길항제가 보체 시스템의 단백질의 길항제인지 여부를 결정하는 단계를 포함하는, 보체 시스템상의 단백질의 효현제 또는 길항제 를 스크링하는 방법 (여기에서 상기 보체 시스템상의 단백질은 C5a 및 C5을 포함하는 군으로부터 선택됨).

청구항 105

제 104항에 있어서,

상기 결정은 상기 핵산이 보체 시스템의 단백질의 상기 후보 효현제 또는 상기 후보 길항제에 의하여 치환되는지 여부를 평가하도록 수행됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 106

제 104항 또는 제 105항에 있어서,

상기 보체 시스템의 단백질은 인간 C5a 및 C5을 포함하는 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 107

제 104항 또는 제 105항에 있어서,

상기 하나 또는 상기 보체 시스템의 단백질은 C5a이고, 바람직하게는 여기에서 상기 C5a는 바람직하게는, 인간 C5a, 원숭이 C5a, 말 C5a, 토끼 C5a, 소 C5a, 개 C5a 및 돼지 C5a를 포함하는 군으로부터 선택된 것이며, 보다 바람직하게는 상기 C5a 은 인간 C5a인 것인 방법.

청구항 108

제 104항 또는 제 105항에 있어서,

상기 하나 또는 상기 보체 시스템의 단백질은 C5이고, 바람직하게는 여기에서 상기 C5 는 인간 C5, 원숭이 C5, 말 C5, 토끼 C5, 소 C5, 개 C5 및 돼지 C5를 포함하는 군으로부터 선택된 것이며, 보다 바람직하게는 상기 C5 은 인간 C5인 것인 방법.

청구항 109

제 1항 내지 제 78항 중 어느 한 항에 따른 핵산을 포함하는, C5 및/또는 C5a의 탐지를 위한 키트.

청구항 110

제 109항에 있어서,

상기 C5 및/또는 C5a 는 인간 C5 및/또는 인간 C5a인 것인 키트.

청구항 111

제 100항 내지 제 108항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의하여 수득가능한 보체 시스템의 단백질의 길항제 (여기에서 상기 보체 시스템의 단백질은 C5a 및 C5을 포함하는 군으로부터 선택됨).

청구항 112

제 111항에 있어서,

상기 하나 또는 상기 보체 시스템의 단백질은 인간 C5a 및 인간 C5을 포함하는 군으로부터 선택되는 것인 보체 시스템의 단백질의 길항제.

청구항 113

제 111항 또는 제 112항에 있어서,

상기 하나 또는 상기 보체 시스템의 단백질은 c5a이고, 바람직하게는 여기에서 상기 C5a는 바람직하게는, 인간 C5a, 원숭이 C5a, 말 C5a, 토끼 C5a, 소 C5a, 개 C5a 및 돼지 C5a를 포함하는 군으로부터 선택된 것이며, 보다 바람직하게는 상기 C5a 은 인간 C5a인 것인 길항제.

청구항 114

제 111항 또는 제 112항에 있어서,

상기 하나 또는 상기 보체 시스템의 단백질은 C5이고, 바람직하게는 여기에서 상기 C5 는 인간 C5, 원숭이 C5, 말 C5, 토끼 C5, 소 C5, 개 C5 및 돼지 C5를 포함하는 군으로부터 선택된 것이며, 보다 바람직하게는 상기 C5 은 인간 C5인 것인 길항제.

청구항 115

제 100항 내지 제 108항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의하여 수득가능한 보체 시스템의 단백질의 효현제 (여기에서 상기 보체 시스템의 단백질은 C5a 및 C5을 포함하는 군으로부터 선택됨).

청구항 116

제 115항에 있어서,

상기 보체 시스템의 단백질은 인간 C5a 및 인간 C5을 포함하는 군으로부터 선택되는 것인 보체 시스템의 단백질의 효현제.

청구항 117

제 115항 또는 제 116항에 있어서,

상기 하나 또는 상기 보체 시스템의 단백질은 c5a이고, 바람직하게는 여기에서 상기 C5a는 바람직하게는, 인간 C5a, 원숭이 C5a, 말 C5a, 토끼 C5a, 소 C5a, 개 C5a 및 돼지 C5a를 포함하는 군으로부터 선택된 것이며, 보다 바람직하게는 상기 C5a 은 인간 C5a인 것인 효현제.

청구항 118

제 115항 또는 제 116항에 있어서,

상기 하나 또는 상기 보체 시스템의 단백질은 C5이고, 바람직하게는 여기에서 상기 C5 는 인간 C5, 원숭이 C5, 말 C5, 토끼 C5, 소 C5, 개 C5 및 돼지 C5를 포함하는 군으로부터 선택된 것이며, 보다 바람직하게는 상기 C5 은 인간 C5인 것인 효현제.

청구항 119

(a) 본 발명에 따른 핵산을 포함하는 시료를 제공하는 단계; (b) 포획용 탐침 (여기에서 상기 포획용 탐침은 제 1항 내지 제 78항 중 어느 한 항에 따른 핵산의 첫 부분과 적어도 부분적으로 상보적임) 및 검출용 탐침(여기에서 상기 검출용 탐침은 제 1항 내지 제 78항 중 어느 한 항에 따른 핵산의 두 번째 부분과 적어도 부분적으로 상보적이거나 또는 호환적으로 상기 포획용 탐침은 제 1항 내지 제 78항중 어느 한 항에 따른 핵산의 두 번째 부분과 적어도 부분적으로 상보적이고 상기 검출용 탐침은 제 1항 내지 제 78항 중 어느 한 항에 따른 핵산의 첫 부분과 적어도 부분적으로 상보적임)을 제공하는 단계; (c) 상기 포획용 탐침 및 검출용 탐침이 제 1항 내지 제 78항 중 어느 한 항에 따른 핵산 또는 이의 일부분과 동시적으로 또는 임의의 일련적 순서로 반응을 수행하는 단계; 및 (d) 임의적으로, 상기 포획용 탐침이 상기 단계 (a)에서 제공되는 제 1항 내지 제 78항 중 어느 한 항에 따른 핵산과 혼성화되는지 여부를 탐지하는 단계; 및 (e) 제 1항 내지 제 78항 중 어느 한 항에 따른 핵산, 포획용 탐침 및 검출용 탐침으로 구성된, 상기 단계 (c)에서 형성된 복합체를 탐지하는 단계를 포함하는, 시료내 제 1항 내지 제 78항중 어느 한 항에 따른 핵산을 검출하는 방법.

청구항 120

제 119항에 있어서,

상기 검출용 탐침은 검출용 수단, 및/또는 상기 포획용 탐침은 지지체, 바람직하게는 고체상 지지체에 고정화될 수 있는 방법.

청구항 121

제 119항 또는 제 120항에 있어서,

상기 복합체의 일부가 아닌 임의의 검출용 탐침은 단계 (e)에서 상기 복합체의 일부가 아닌 임의의 검출용 탐침만이 검출되도록 반응으로부터 제거되는 것인 방법.

청구항 122

제 119항 내지 제 121항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 단계 (e)는 상기 포획용 탐침 및 상기 검출용 탐침이 제 1항 내지 제 78항 중 어느 한 항에 따른 핵산 또는 그 일부의 존재 및 상기 핵산 또는 그 일부의 비존재시에 혼성화될 때, 검출용 수단에 의하여 발생하는 신호를 비교하는 단계를 포함하는 것인 방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 C5a 및/또는 C5에 결합하는 핵산, 약제 제조를 위한 이의 용도, 및 진단제에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 역으로 지시하지 않는 한, 본원에서 언급된 하기의 모든 문헌들의 서지적 데이터는 단지 참고로 인용되는 것이다.

[0003] 1. Altschul SF, Gish W, Miller W, Myers EW, Lipman DJ (1990), Basic local alignment search tool. J Mol Biol. 215(3):403-10.

[0004] 2. Altschul SF, Madden TL, Schaffer AA, Zhang J, Zhang Z, Miller W, Lipman DJ (1997). Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs. Nucleic Acids Res. 25(17):3389-402.

[0005] 3. Aurup H et al. (1994). Nucleic Acids Res 22:20

[0006] 4. Bergh K, Iversen OJ, Lysvand H. 1993. Surprisingly high levels of anaphylatoxin C5a des Arg are extractable from psoriatic scales. Arch Dermatol Res 285(3):131-134.

[0007] 5. Bonifati DM, Kishore U. 2007 Role of complement in neurodegeneration and neuroinflammation. Mol Immunol 44(5): 999-1010.

[0008] 6. Cummins LL et al. (1995). Nucleic Acids Res 23:2019

[0009] 7. Damha MJ and Ogilvie KK, Methods in Molecular Biology, Vol. 20 Protocols for oligonucleotides and analogs, ed. S. Agrawal, p. 81-114, Humana Press Inc. 1993

[0010] 8. Durand M, Chevrie K, Chassignol M, Thuong NT, and Maurizot JC (1990), Circular dichroism studies of an oligodeoxyribonucleotide containing a hairpin loop made of a hexaethylene glycol chain: conformation and stability. Nucleic. Acids Res 18: 6353-6359.

[0011] 9. Eaton BE et al. (1995). Chem Biol 2:633

[0012] 10. Eaton BE, Gold L, Hicke BJ, Janjic N, Jucker FM, Sebosta DP, Tarasow TM, Willis MC, Zichi DA (1997). Bioorg Med Chem 5:1087

[0013] 11. Fernandez HN, Hugli TE. 1978. Primary structural analysis of the polypeptide portion of human C5a anaphylatoxin. Polypeptide sequence determination and assignment of the oligosaccharide attachment site in C5a. J Biol Chem 253(19):6955-6964.

[0014] 12. Green LS et al. (1995). Chem Biol 2:683

[0015] 13. Heller T, Hennecke M, Baumann U, Gessner JE, zu Vilsendorf AM, Baensch M, Boulay F, Kola A, Klos A, Bautsch W, Kohl J. 1999. Selection of a C5a receptor antagonist from phage libraries attenuating the inflammatory response in immune complex disease and ischemia/reperfusion injury. J Immunol 163(2):985-994.

[0016] 14. Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, Schrezenmeier H, Szer J, Brodsky RA, Hill A, Socie G, Bessler M, Rollins SA, Bell L, Rother RP, Young NS (2007). Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood, August 2007, PMID: 17702897

[0017] 15. Huber-Lang MS, Sarma JV, McGuire SR, Lu KT, Guo RF, Padgaonkar VA, Younkin EM, Laudes IJ, Riedemann NC, Younger JG, Ward PA. 2001. Protective effects of anti-C5a peptide antibodies in experimental sepsis. Faseb J 15(3):568-570.

[0018] 16. Kawasaki AM et al. (1993). J Med Chem 36:831

[0019] 17. Kirschfink M. 1997. Controlling the complement system in inflammation. Immunopharmacology 38(1-2):51-62.

[0020] 18. Kohl J. 2001. Anaphylatoxins and infectious and non-infectious inflammatory diseases. Mol Immunol 38(2-3):175-187.

[0021] 19. Kusser W (2000). J Biotechnol 74:27-38

[0022] 20. Lesnik EA et al. (1993). Biochemistry 32:7832

[0023] 21. Lewis AG, Kohl G, Ma Q, Devarajan P, Kohl J. 2008 Pharmacological targeting of C5a receptors during organ preservation improves kidney graft survival. Clin Exp Immunol 153(1): 117-126.

[0024] 22. Lewis FD, Liu X, Wu Y, Miller SE, Wasielewski MR, Letsinger RL, Sanishvili R, Joachimiak A, Tereshko V and Egli M (1999).Structure and photoinduced eletron transfer in exceptionally stable synthetic DNA hairpins with stilbenediether linkers. JACS 121:9905-9906.

[0025] 23. Ma MY, Reid LS, Climie SC, Lin WC, Kuperman R, Sumner-Smith M, Barnett RW (1993a). Design and synthesis of RNA miniduplexes via a synthetic linker approach. Biochemistry 32(7):17511758.

[0026] 24. Makrides SC. 1998. Therapeutic inhibition of the complement system. Pharmacol Rev 50(1):59-87.

[0027] 25. Manderson AP, Botto M, Walport MJ. 2004. The role of complement in the development of systemic lupus erythematosus. Annu Rev Immunol 22: 431-456

[0028] 26. McGinnis S, Madden TL (2004). BLAST: at the core of a powerful and diverse set of sequence analysis tools. Nucleic Acids Res. 32(Web Server issue):W20-5.

[0029] 27. Miller LE et al. (1993). J Physiol 469:213

[0030] 28. Muller-Ladner U, Jones JL, Wetsel RA, Gay S, Raine CS, Barnum SR. 1996. Enhanced expression of chemotactic receptors in multiple sclerosis lesions. J Neurol Sci 144(1-2):135-141.

[0031] 29. Needleman & Wunsch (1970), A general method applicable to the search for similarities in the amino acid sequence of two proteins. J Mol Biol. 48(3):443-53.

[0032] 30. Nozaki M, Raisler BJ, Sakurai E, Sarma JV, Barnum SR, Lambris JD, Chen Y, Zhang K, Ambati BK, Baffi JZ, Ambati J. 2006. Drusen complement components C3a and C5a promote choroidal neovascularization. Proc Natl Acad Sci U S A 103(7): 2328-2333

[0033] 31. Pearson & Lipman (1988), Improved tools for biological sequence comparison. Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85: 2444

[0034] 32. Piccolo MT, Wang Y, Sannomiya P, Piccolo NS, Piccolo MS, Hugli TE, Ward PA, Till GO. 1999. Chemotactic mediator requirements in lung injury following skin burns in rats. Exp Mol Pathol 66(3):220-226.

[0035] 33. Pils W and Micura R (2000), Flexible non-nucleotide linkers as loop replacements in short double helical RNAs. Nucleic Acids Res. 28(9):1859-63.

[0036] 34. Ricklin D, Lambris JD. 2007 Complement-targeted therapeutics. Nat Biotechnol 25(11): 1265-1275

[0037] 35. Riley RD, Sato H, Zhao ZQ, Thourani VH, Jordan JE, Fernandez AX, Ma XL, Hite DR, Rigel DF, Pellas TC, Peppard J, Bill KA, Lappe RW, Vinten-Johansen J. 2000. Recombinant human complement C5a receptor antagonist reduces infarct size after surgical revascularization. J Thorac Cardiovasc Surg 120(2):350-358.

[0038] 36. Sim RB, Laich A. 2000. Serine proteases of the complement system. Biochem Soc Trans 28(5):545-550.

[0039] 37. Smith & Waterman (1981), Adv. Appl. Math. 2: 482

[0040] 38. Sumichika et al (2002) J.Biol.Chem. 277: 49403-49407Thomson JB, Tuschl T, and Eckstein F (1993), Activity of hammerhead ribozymes containing nonnucleotidic linkers. Nucleic. Acids Res 21: 5600-5603.

[0041] 39. Venkatesan N et al. (2003). Curr Med Chem 10:1973

[0042] 40. Walport MJ. 2001a. Complement. First of two parts. N Engl J Med 344(14):1058-1066.

[0043] 41. Walport MJ. 2001b. Complement. Second of two parts. N Engl J Med 344(15):1140-1144.

[0044] 42. Wang Y. 2006. Complementary therapies for inflammation. Nat Biotechnol 24(10): 1224-1226

[0045] 43. Wincott F, DiRenzo A, Shaffer C, Grimm S, Tracz D, Workman C, Sweedler D, GonzalezC, Scaringe S, and Usman N (1995). Synthesis, deprotection, analysis and purification of RNA and ribosomes. *Nucleic Acids Res*. **23**: 2677-2684.

[0046] 44. Woodruff TM, Arumugam TV, Shiels IA, Reid RC, Fairlie DP, Taylor SM. 2003. A potent human C5a receptor antagonist protects against disease pathology in a rat model of inflammatory bowel disease. J Immunol 171(10):5514-5520.

[0047] 45. Woodruff TM, Strachan AJ, Dryburgh N, Shiels IA, Reid RC, Fairlie DP, Taylor SM. 2002. Antiarthritic activity of an orally active C5a receptor antagonist against antigen-induced monarticular arthritis in the rat. Arthritis Rheum 46(9):2476-2485.

[0048] 46. Yao YM, Redl H, Bahrami S, Schlag G. 1998. The inflammatory basis of trauma/shock-associated multiple organ failure. Inflamm Res 47(5): 201-210.

[0049] 47. Zuiderweg ER, Nettesheim DG, Mollison KW, Carter GW. 1989. Tertiary structure of human complement component C5a in solution from nuclear magnetic resonance data. Biochemistry 28(1):172-185.

[0050] 본원의 명세서, 청구항, 서열 목록 및/또는 도면들에서 개시된 본 발명의 특징은 본 발명을 실현하기 위하여 모두 각각 별개 및 조합하여 다양한 형태로서의 재료가 될 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0051] 아나필라톡신(anaphylatoxin)인 C5a (보체인자 5a; Swiss Prot entry P01031)의 1차 구조가 1978년 결정되었다(Fernandez and Hugli, 1978). 이는 탄수화물 부분이 약 3,000Da 인데 반하여 8,200 Da의 분자량을 갖는 74개의 아미노산으로 구성된다. C5a의 탄수화물 부분은 64 위치에 아스파긴이 부착된 단일의 복합 올리고뉴클레오티드(oligonucleotides) 단위로 존재한다. 3개의 디설피드(disulfide)결합은 상기 분자에 안정하고, 견고한 구조를 제공한다.

[0052] C5a의 3차원 구조가 NMR 분석으로 결정되었다. 상기 단백질은 분자 표면에 소재하는 펩티드 루프들에 의해 연결된 역방향 토폴로지(topology) 형태로 병렬배치된 4개의 헬릭스(helices)로 구성된다 (Zuiderweg et al., 1989).

[0053] 서로 상이한 포유동물 종들로부터 형성되는 C5a 의 3차원 구조가 유지됨에도 불구하고, 아미노산 서열은 진화 중 특별하게 잘 보존되지는 않았다. 서열 정렬분석(Sequence alignment)에서 마우스 C5a와의 64 % 전체 서열 상동을 나타냄을 증명한다. 인간 C5a는 C5a와 하기 백분율의 동일한 아미노산을 공유한다:

[0054] (1) Macaca mulatta (레서스 원숭이: rhesus monkey) 85 %

[0055] (2) Macaca fascicularis (시노몰거스 원숭이: cynomolgus monkey) 85 %

[0056] (3) *Bos taurus* (소) 69 %

[0057] (4) *Sus scrofa* (돼지) 68 %

[0058] (5) *Mus musculus* (마우스) 64 %

[0059] (6) *Rattus norvegicus* (래트) 61 %

[0060] 보다 원접하여 관련되는 인간 단백질인 C3a 및 C4a은 C5a와 단지 35 및 40 % 상동성만을 각각 공유한다.

[0061] 상기 보체 시스템은 지난 세기 초기에 세포 및 박테리아의 항혈청 매개성 용해를 "보완하는(complemented)" 열 민감성 혈청(heat sensitive serum)으로 발견되었다. 이는 자연적 비특이적 (내재성) 면역 반응의 체액성 구성성분으로서, 감염성 물질에 대한 숙주 방어작용 및 염증 과정에 필수적인 역할을 수행한다. 보체(Complement)는 3가지 상이한 경로를 통하여 활성화가 가능한데, 즉, (i) 항체가 세포 표면 또는 박테리아에 자체로 부착한 이후의 경로 ("전통적 경로(classical pathway)"로 지칭함), (ii) 박테리아 또는 바이러스 당지질에 의한 경로 ("호환적 경로(alternative pathway)"로 지칭함), 또는 (iii) 박테리아상의 탄수화물에 의한 경로 ("렉틴 경로(lectin pathway)"로 지칭함)로 구분된다. 모든 활성화 경로는 상기 보체 구성요소 C5의 활성화 시점에서 집중되고, 여기에서 공통적인 말단 경로가 시작되고 막 공격 복합체(membrane attack complex; 약어 MAC)의 집합을 초래한다. 상기 보체 시스템은 단백 분해성 효소 또는 결합성 단백질로서 기능을 수행하고 척추동물 혈청에서 약 10% 이내의 총 글로블린(globulins)으로 만들어진 20개 이상의 용해성 단백질로 구성된다. 추가로, 상기 보체 시스템은 보체 단백질의 단백분해성 부분에 대하여 특이성을 갖고, 염증성 세포 및 후천성 면역반응을 조절하는 세포에 의하여 발현되는, 다수의 특징적인 세포-표면 수용체 (cell-surface receptors)를 포함한다. 보체 활성화를 저해하여 사건성 보체 공격을 보호하는 다수의 조절성 단백질이 존재한다. 상기 보체 시스템은 후천적 면역 반응과 함께 또는 독립적으로 활성화될 수 있다.

[0062] 보체 기능은 옵소닌화 과정 (opsonization, 즉, 박테리아를 보다 탐식작용에 보다 예민하게 하는), 박테리아 막으로 구멍을 삽입시켜 박테리아 및 외부 세포를 용해시키는 작용("막 공격 복합체(membrane attack complex)"이라 지칭함), 화학주성적으로 활성 물질의 생성, 혈관 투과성을 증가, 평활근 수축의 초래, 및 비만 세포 탈과립화의 증진작용을 포함한다. 응고 케스케이드 (coagulation cascade)와 유사하게, 보체 활성화 과정은 효소성 케스케이드(enzymatic cascade)로 또한 지칭되는 순차적인 효소성 단계들로 구성된다 (Sim and Laich, 2000). 이러한 상호작용의 상세한 서열은 하기에 설명된다: (ii) 박테리아 또는 바이러스 당지질에 의한 경로 ("호환적 경로(alternative pathway)"로 지칭함), 또는 (iii) 박테리아상의 탄수화물에 의한 경로 ("렉틴 경로(lectin pathway)"로 지칭함).

[0063] (1) *전통적 경로(Classical Pathway)*. 본 항체-의존성 활성화 과정은 특이적 항체 반응을 보완한다. 상기 호환적인 경로로서 정교하게 조절되나, 즉각적인 개시 능력을 결여하게 한다; 즉, 항체-의존성 인지 기능, 피드백(feedback) 증폭 기전. 상기 고전적 경로의 활성제로서는 항원-항체 복합체, β-아밀로이드, DNA, 폴리이노신산(polyinosinic acid), 헤파린/프로타민(heparin/protamine), 일종의 포락성 바이러스(enveloped viruses), 모노소듐 우레이트(monosodium urate) 결정, 박테리아 세포벽의 지질 A, 플리카트 산(plicatic acid), 개미 독소 폴리사카라이드, 아세포성 막 (subcellular membranes; 미토콘드리아와 같은)막 뿐만 아니라 플라스민(plasmin), 칼리크레인(kallikrein), 활성화 하게만 인자(activated Hageman factor), 엘라스타제(elastase) 또는 카뎁신(cathepsins) 등과 같은 세포- 및 혈장-유래 효소와 같은 다중음이온-다중양이온 복합체(polyanion-polycation complexes)들이다. 상기 항체-유도성 고전적 경로는 C1으로 시작하고, 이는 세포 표면 항원과 접합된 항체 (IgM > IgG3 > IgG1 >> IgG2)의 Fc-단편과 결합한다. C1은 3개의 서브유니트(subunits; C1q, C1r, C1s) 내에 22 폴리펩티드 사슬로 구성된 인지 복합체(recognition complex)이다. C1q 는 튜립 다발모양인 콜라겐-유사 도메인(collagen-like domain; 히드록시프롤린 및 히드록시리신 기를 나타냄)을 포함하는 하나의 당단백인, 실제 인지하는 부분이다. C1q를 통한 결합 시, C1r은 활성화되어 C1s를 잘라내 C2 및 C4 내지 C2a/b 및 C4a/b 모두를 활성화시키는 (절단에 의하여) 하나의 프로테아제(protease)가 된다. C2a 및 C4b는 조합되어 C3 전환화제(convertase; C3 활성화 효소)인 C4b2a를 생산한다. C4a는 약한 아나필라톡신(anaphylatoxin) 활성만을 갖으나 화학주성은 갖지 않는다. C3은 모든 3가지 활성화 경로에 대해 중심적 역할을 한다. 고전적 경로에서, C4b2a 전환화제(convertase)는 C3를 절단하여 C3a/b를 형성시킨다. C3a는 하나의 아나필라톡신이다. C3b 은 C4b2a와 조합하여 C4b2a3b 복합체 (C5 전환화제)를 형성한다. C3b는 또한 세포들과 직접적으로 결합하여 탐식작

용에 예민하게 한다 (옵소닌화 과정).

[0064]

[0065] (2) *호환적 경로(Alternative pathway).* 이 경로는 활성화를 위한 항체를 요구하지 않고 고전적 경로와는 달리, 박테리아/바이러스성 당지질 또는 엔도톡신 (endotoxins)과 같은 침입 미생물의 표면 구조에 의하여 직접적으로 활성화되기 때문에 박테리아 및 바이러스성 감염에 대한 숙주 방어 체계에서 주요한 중요성을 갖는 것이다. 기타 활성화제는 이눌린 (inulins), 토끼 적혈구 (rabbit erythrocytes), 탈시알산화 인간 적혈구 (desialylated human erythrocytes), 코브라 독소 인자(cobra venom factor), 또는 포스포로티올레이트 올리고뉴클레오티드 (phosphorothiolate oligonucleotides)들이다. 6개의 단백질들, 즉, C3, 인자들(Factors) B, D, H, I, 및 프로페르딘 (properdin)들은 다같이 활성화제-결합 C3/C5 전환화제 형성을 초래하는 경로의 개시, 인지 및 활성화의 기능을 수행한다. 상기 캐스케이드는 C3로 개시한다. 소량의 C3bA는 C3의 특발성 개열결과 ("C3-틱오버(tickover)")로서 순환과정에서 항상 발견되나, 그 농도는 일반적으로 일련의 분해과정에 의하여 매우 낮은 수준으로 유지된다. 그러나, C3b가 세포 표면상의 당부위에 공유적으로 결합하는 경우에 호환적인 경로 활성화에 대한 핵(nucleus)으로 제공가능하다. 이후 인자 B는 C3b에 결합된다. 인자 D가 존재 시, 결합된 인자 B는 Ba 및 Bb로 절단되고; Bb는 C3 전환화제에 대한 활성 부위를 포함한다. 다음으로, 프로페르딘 (properdin)은 C3bBb와 결합하여 세포 표면에서 C3bBb 전환화제를 안정화시키고 C3 분자들의 추가적인 절단을 초래한다. 종국에는 상기 호환적인 C5 전환화제인 C3bBb3b를 형성하고 이는 C5를 절단하여 C5a/b를 형성한다. 일단 존재 시, C5b는 상술한 바와 같은 막 공격 복합체의 집합체(assembly)를 개시한다. 일반적으로 그람-음성 세포들 (Gram-negative cells)만이 항체 및 보체의 합체에 의하여 직접적으로 분해가능하고 ; 그람-양성 세포들 (Gram-positive cells)은 대부분 저항성을 갖는다. 그러나 탐식작용은 C3b와의 옵소닌화에 의해 크게 증강되고 탐식작용은 (탐식세포들은 그 표면에 C3b 수용체를 갖음) 항체가 항상 요구되지는 않다. 추가적으로, 보체는 직접적인 세포용해 또는 숙주세포의 바이러스성 통과를 방지함으로 바이러스 입자를 중화시킬 수가 있다.

[0066] (3) *렉틴 경로(Lectin pathway).* 가장 최근에 발견된 렉틴 또는 만난-결합 렉틴 (mannan-binding lectin; 약어 MBL) 경로는 외부 물질들(즉, 박테리아 표면)의 내재적 인식에 좌우된다. 이 경로는 고전적 경로와 구조적 및 기능적 유사성을 갖는다. 렉틴 경로의 활성화는 급성병기단백질 (MBL)에 의해 개시되고, 이는 박테리아, IgA 및 손상된 내피에 의하여 노출되는 구조들의 만노스(mannose)를 인지한다. MBL은 C1q와 동종적이고 3가지 형태, 즉 MASP1, MASP2 및 MASP3가 개시된 MBL 수반 세린 프로테아제(serine proteases; 약어 MASPs)를 촉발시킨다. 추가적인 렉틴 경로 활성화는 사실상 동일한 C3 및 C5 전환화제를 생성하는 고전적 경로 활성과 동일하다. 추가적으로, 일정 조건하에서 MAPS들은 C3를 직접적으로 활성화할 수도 있다는 일부 근거가 있다.

[0067] (4) *말단 경로(Terminal pathway).* 모든 3가지 활성화 경로들은 C5 전환화제의 생성으로 집중화되고 (고전적 및 렉틴 경로상에서는 C4b2a3b, 호환적 경로상에서는 C3bBb3b), 이는 C5를 C5a/b로 절단한다. C5a는 강력한 아나필라톡신 활성을 갖으며 화학주성을 갖는다. 다른 C5 단편 (fragment)은 소수성 결합 부위로 세포용해성 막 공격 복합체(MAC 또는 말단 보체 복합체, 약어. TCC)가 생성되는 목표 세포 표면상의 앵커 (anchor)로서 작용한다. 상기 MAC는 5개 전구성 단백질들: C5b, C6, C7, C8, 및 C9으로부터 조립된다. 상기 최종 이벤트 (event)는 C9 올리고머들의 생성이고, 이는 막간 채널로서 그 자체를 혈장 막으로 삽입시켜 결국 세포의 삼투성 세포용해를 초래한다. MAC 집합체 (assembly)는 숙주 세포막 상에서의 용해성 혈장 인자들인 S 단백질 (“비트로넥틴(vitronectin)” 으로 지칭) 및 SP-40,40 (“클러스테린(clusterin)” 으로 지칭), 및 CD59 및 HRF (동종성 제한 인자; homologous restriction factor)에 의하여 조절된다. 다수 종의 세포들은 보체 매개성 세포용해작용에 예민하다: 적혈구, 혈소판, 박테리아, 지질단백성 포락 (lipoprotein envelope)을 갖는 바이러스, 및 임파구.

[0068] 상기 보체 시스템은 염증을 개시하고 증폭시키기 위한 강력한 기전이다. 이는 보체 구성요소의 단편들을 통하여 매개된다. 아나필라톡신은 가장 정제된 단편이며 보체 시스템인 C3a, C4a 및 C5a의 세린 프로테아제 (serine proteases)의 단백분해성 단편들이다. 아나필라톡신은 보체 활성 도중뿐만 아니라 C3, C4 및 C5를 직접적으로 절단 가능한 기타 효소 시스템의 활성화 도중에도 생성된다. 이러한 효소들은 플라스민(plasmin), 칼리크레인(kallikrein), 조직 (tissue) 및 백혈구 리소솜 효소 (leukocyte lysosomal enzymes), 및 박테리아 프로테아제(bacterial proteases)를 포함한다. 상기 아나필라톡신은 혈관벽에 강력한 효과를 나타내고, 이는 평활근 수축

(즉, 회장, 기관지, 자궁, 및 평활근)을 유도하고, 혈관 투과성을 증진시킨다. 이러한 효과는 특이적 속성내성(즉, 반복적 자극은 감소된 반응을 유도한다) 및 항히스타민제에 의하여 차단될 수 있다: 아마도 이는 비만세포 및 호염기구로부터의 히스타민 분비를 통하여 간접적으로 매개되는 것 같다. C5a는 C5 혈장 단백질 α 사슬의 74-아미노산 N-말단성 절단 산물이다. 이는 높은 친화성을 갖는 수용체 C5aR (C5R1 또는 CD88으로도 지칭됨)에 의해 결합되고, 이 분자들은 다양한 서로 상이한 세포 형태들: 호중구, 대식세포, 평활근 세포 및 내피세포들에 주로 많이 존재한다. C5a는 지금까지 밝혀진 가장 강력한 아나필라톡신으로서, C3a보다 약 100배 및 C4a보다 약 1000배 더 효과적이다. 이 활성은 C5a > 히스타민 (histamine) > 아세틸콜린(acetylcholine) > C3a >> C4a의 순으로 감소한다.

[0069] C5a는 호중구 화학주성, 부착성, 호흡 버스트 (respiratory burst) 발생 및 탈과립증을 자극하는데 가장 강력하다. C5a는 또한 호중구 및 내피 세포를 자극시켜 보다 많은 부착성 물질들을 존재하게 하고; 예를 들어, C5a의 정맥내 투여는 혈관 벽에 대한 호중구 부착을 촉발시킴으로서 동물 실험에서 호중구 감소증을 유도한다. 막 아라키돈 산의 동원은 프로스타글란딘 및 LTB4를 포함한 류코트리엔, 호중구 및 단핵세포에 대한 기타 강력한 화학주성제로 대사시키며 호중구 C5a 수용체의 결찰이 뒤따른다. 단핵세포 C5a 수용체의 결찰 후에 IL-1이 분비된다. 결국, 염증 부위에서의 C5a의 국소적 분비는 강력한 전-염증 자극을 초래한다. 사실상, C5a의 분비는 일반적으로 하기한 면역 복합체 관련 질병과 같은 다수의 급성 또는 만성 상태와 직접 또는 간접적으로 연계된다 (Heller et al., 1999); 천식 (Kohl, 2001); 패혈성 쇼크(septic shock) (Huber-Lang et al., 2001); 전신성 염증 반응 증후군 (systemic inflammtory response syndrome; 약어 SIRS); 다장기 기능부전증 (multiorgan failure; 약어 MOF); 급성 호흡부전 증후군 (acute respiratory distress syndrome; 약어 ARDS); 염증성 장질환 (inflammatory bowel syndrome; 약어 IBS) (Woodruff et al., 2003); 감염증; 심도 화상 (Piccolo et al., 1999); 심장, 비장, 방광, 췌장, 위, 폐, 간, 신장, 사지, 뇌, 골격근 또는 장과 같은 장기의 재관류시 손상 (Riley et al., 2000); 건선 (Bergh et al., 1993); 심근염; 다발성 경화증 (Muller-Ladner et al., 1996); 및 류마티스성 관절염 (약어 RA) (Woodruff et al., 2002).

[0070] 상기 보체 및 질병간의 상관관계에 대한 수많은 개요가 공개된 바가 있다 (Kirschfink, 1997; Kohl, 2001; Makrides, 1998; Walport, 2001a; Walport, 2001b).

[0071] 세포 표면상에서의 고전적 또는 호환적 경로 활성화 결과로서 보체에 의한 세포 손상이 발생한다. 상기 MAC는 약 20개 단백질 분자로 구성되고 약 1.7 백만 Da의 분자량을 갖는 거대분자 구조체이다. 완전 조립된 MAC 는 개개 C5b, C6, C7, 및 C8의 1개의 분자 및 C9 몇 개 분자를 포함한다. 이러한 모든 MAC 구성성분은 당단백질이다. C5가 C5 전환화제에 의해 절단되면, C5b가 생성되고, 상기 MAC의 자가-조립이 시작된다. C5b 및 C6는 C7에 결합하는 안정하고 용해성 2분자성 복합체를 형성하고 이를 유도하여 초기 3 분자성 복합체 (C5b-7)가 목표 지질 2층막상 또는 인접 위치에서 발생시 막으로 저절로 삽입 가능하도록 하는 전이성 부위를 발현한다. 삽입과정은 C5b-6에 결합하는 뒤따른 C7을 나타내는 C5b-7 복합체 상에서 소수성 영역에 의하여 매개된다. 막-결합성 C5b-7은 MAC 어셈블리 (assembly)를 막 영역에 위탁하고 C8에 대한 상기 수용체를 생성하도록 한다. 개개 C5b-7 복합체에 대한 1개 C8 분자 결합은 목표 박테리아 및 적혈구 막을 동요화 할 수 있는 1nm 기능성 직경을 갖는 작은 막간 채널(channel)을 야기한다. 개개 막-결합 C5b-8 복합체는 다중 C9 분자에 대한 수용체로서 작용하고 C9의 세포 막 탄화수소 핵 속으로의 삽입을 촉진하는 것으로 나타났다. C9의 1개 분자의 결합은 막 공격 부위 (membrane attack site)에서의 C9 올리고머화 (oligomerisation) 과정을 개시시킨다. 12개 이상의 분자들이 상기 복합체에 삽입된 후에 별개의 채널 구조가 형성된다. 따라서, 최종 산물은 4분자 C5b-8 복합체 (약 550 kDa의 분자량) 및 관형 폴리 (poly)-C9 (약 1,100 kDa의 분자량)로 구성된다. 상기 MAC 형태는 일단 세포막에 봉입되면, 세포의 삼투압성 세포용해를 초래하는, 완전한 막간 채널을 창제한다. 상기에서 형성된 막간 채널은 채널 구조물에 봉입된 C9 분자 수에 따라 그 크기가 변화된다. 폴리-C9의 존재가 적혈구 또는 유핵세포의 세포 용해에 절대적으로 필수적이지 않는 반면에 박테리아 사멸에 필수적일 수가 있다.

[0072] 상기 보체 시스템은 침입 미생물에 대한 신체 방어상 주로 유리한 작용을 한다. 상기 보체 케스케이드의 초기 구성요소는 옵소닌화와 감염물질의 제거가 수반되는데 중요하다. 추가적으로, 이들은 조절 형성, 면역 복합체의

청소 또는 찌꺼기, 죽은 조직 및 외부 물질의 배출과 같은 면역 체계의 몇가지 정상 기능을 제공한다. 비-자가 구조물의 광범위한 배열을 특정하는 (건강한 신체에서) 서로 상이한 분자 형태를 인지하는 이러한 모든 3가지 활성화 경로는 침입자들을 조절하는데 도움을 준다. 상기 말단 경로 (MAC의 어셈블리를 종국적으로 제조하는)는 용해시키는 박테리아 및 외부 세포에 의한 추가적인 방어 선을 구축한다.

[0073] 기능성 보체 시스템의 중요성은 보체 결핍의 효과를 고려시에 명백해진다. 예를 들어, 호환적인 경로 단백질 중 하나 또는 늦은 구성요소들(C3-C9)을 소실한 환자들은 발열성 유기체, 특히 나이세리아 종 (Neisseria species)에 의한 심각한 감염증에 걸릴 수가 있다. 고전적 경로 구성요소들(C1, C2, C4와 같은)의 결핍은 그다지 크게 상승하지는 않으나 감염 위험을 수반한다. C1 및 MBL과 같은 보체 구성요소들은 또한 숙주 세포 막으로의 바이러스성 상호작용을 간섭하여 바이러스를 무력화시키는 능력을 갖고 결국 세포로의 침투를 방지한다.

[0074] 주목하게는, C5의 절단은 상기 MAC뿐만 아니라 C5a를 초래함에도 불구하고, C5 결핍증의 임상적 특성은 기타 다른 말단성 구성요소 (예를 들어. C6, C7, C8, C9) 결핍증의 특성과 뚜렷하게 상이하지 않으며, 이는 C5a의 부재가 C5-결핍 환자에서의 임상적 특징에 유의적으로 기여하지 않음을 의미한다. 따라서, C5a의 선택적인 길항작용은 적합한 지렛대가 될 수 있으며, 이는 보체의 정상적인 상위(up)- 및 하위(downstream) 질환-예방 기능을 온전하게 한다. 결국, 전염증성 아나필라톡신의 유해한 과발현이 차단된다.

[0075] C5aR-결핍성 마우스가(비록 녹농균에 의한 감염에 보다 예민함에도 불구하고) 이와는 달리 정상으로 밝혀졌다는 사실은 C5a 기능의 차단이 유해한 효과를 갖지 않음을 의미한다.

과제의 해결 수단

[0076] 본 발명의 근본적인 해결 과제는 C5a와 특이적으로 상호작용을 하는 수단(means)을 제공하는 것이다. 보다 상세하게는, 본 발명의 근본적인 해결 과제는 C5a와 특이적으로 상호작용을 하는 핵산 기반 수단(nucleic acid based means)을 제공하는 것이다.

[0077] 본 발명의 추가적인 근본적인 해결 과제는 인간 또는 비-인간(non-human) 질환의 치료를 위한 약제 제조를 위한 수단을 제공하는 것이다 (여기에서 상기 질환은 그 질환의 병인이 C5a와 직접 또는 간접적으로 연관됨을 특징으로 함).

[0078] 본 발명의 추가적인 근본적인 해결 과제는 질환의 치료를 위한 진단제 제조를 위한 수단을 제공하는 것이다 (여기에서 상기 질환은 그 질환의 병인이 C5a와 직접 또는 간접적으로 연관됨을 특징으로 함).

[0079] 본 발명의 해결 과제는 독립항들의 주제에 의해 해결된다. 바람직한 구현예들은 종속항들로부터 획득가능하다.

[0080] 보다 상세하게는, 본 발명의 해결과제는 본 발명의 제 1구현예이기도 한 본 발명의 첫 번째 측면은 A형 (type A) 핵산, B형 (type B) 핵산, C형 (type C) 핵산, D형 (type D) 핵산 및 서열번호 (SEQ.I.D. No.) 73 내지 79 중 어느 하나에 따른 핵산 서열을 갖는 핵산을 포함하는 군으로부터 선택된 C5a와 결합 가능한 핵산 (nucleic acid)에 의해서 해결된다. 상기 A형 핵산은 본 발명의 첫 번째 측면의 제 1차 아측면(subaspect)을, B형 핵산은 본 발명의 첫 번째 측면의 제 2차 아측면을, C형 핵산은 본 발명의 첫 번째 측면의 제 3차 아측면을, D형 핵산은 본 발명의 첫 번째 측면의 제 4차 아측면을, 서열번호 (SEQ.I.D. No.) 73 내지 79 중 어느 하나에 따른 핵산 서열을 갖는 핵산은 본 발명의 첫 번째 측면의 제 5차 아측면을 구성한다.

[0081] 본 발명의 제 1차 아측면의 제 1차 구현예로서, 상기 A형 핵산은 5 '->3' 방향으로 뉴클레오티드의 제 1차 스트레치(stretch), 제 2차 스트레치 및 제 3차 스트레치를 포함하며, 여기에서 상기 1차 및 3차 스트레치가 임의적으로 상호간에 혼성화(hybridization)될 수 있으며, 이 혼성화에 의해 이중가닥(double-stranded) 구조가 형성되는 것이며, 상기 제 1차 스트레치는 5 내지 9개 뉴클레오티드(nucleotide)를 포함하며, 상기 제 2차 스트레치는 GUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGG 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 상기 제 3차 스트레치는 5 내지 9개 뉴클레오티드를 포함하는 것이다.

[0082] 본 발명의 제 1차 아측면의 제 1차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 1차 아측면의 제 2차 구현예로서, 상기 핵산은 5 '->3' 방향으로 뉴클레오티드의 제 3차 스트레치(stretch), 제 2차 스트레치 및 제 1차 스트레치를 포함하며, 여기에서 상기 제 1차 및 제 3차 스트레치가 임의적으로 상호간에 혼성화(hybridization)될 수 있으며, 이 혼성화에 의해 이중가닥(double-stranded) 구조가 형성되는 것이며, 상기 제 1차 스트레치는 5 내지 9개 뉴클레오티드(nucleotide)를 포함하며, 상기 제 2차 스트레치는 GUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGG의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 상기 제 3차 스트레치는 5 내지 9개 뉴클레오티드를 포함하는 것이다.

[0083] 본 발명의 제 1차 아측면의 제 1차 및 제 2차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 1차 아측면의 제 3차 구현예로서, 상기 제 2차 스트레치는 C5a 에 대한 결합에 필수적인 것이다.

[0084] 본 발명의 제 1차 아측면의 제 1차, 제 2차 및 제 3차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 1차 아측면의 제 4차 구현예로서, 상기 이중-가닥 구조는 5 내지 9 염기쌍으로 구성되는 것이다.

[0085] 본 발명의 제 1차 아측면의 제 1차, 제 2차, 제 3차 및 제 4차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 1차 아측면의 제 5차 구현예로서, 상기 뉴클레오티드의 제 1차 스트레치는 5 '$X_1X_2X_3$GYGCX_4Y 3' 의 뉴클레오티드를 포함하며 상기 뉴클레오티드의 제 3차 스트레치는 5 'GX_5GYRC$X_6X_7X_8$ 3' 의 뉴클레오티드를 포함하며,

[0086] 여기에서

[0087] X_1 는 A 또는 존재하지 않고,

[0088] X_2 는 G 또는 존재하지 않고,

[0089] X_3 는 C 또는 존재하지 않고,

[0090] X_4 는 U이며,

[0091] X_5 는 A이며,

[0092] X_6 는 G 또는 존재하지 않고,

[0093] X_7 는 C 또는 존재하지 않고,

[0094] X_8 는 U 또는 존재하지 않거나,

[0095] 또는

[0096] X_1 는 A 또는 존재하지 않고,

[0097] X_2 는 G 또는 존재하지 않고,

[0098] X_3 는 C 또는 존재하지 않고,

[0099] X_4 는 존재하지 않고,

[0100] X_5 는 존재하지 않고,

[0101] X_6 는 G 또는 존재하지 않고,

[0102] X_7 는 C 또는 존재하지 않고

[0103] X_8 는 U 또는 존재하지 않고,

[0104] 바람직하게는,

[0105] X_1 는 존재하지 않고,

[0106] X_2 는 존재하지 않고,

[0107] X_3 는 C 또는 존재하지 않고,

[0108] X_4 는 U이며,

[0109] X_5 는 A이며,

[0110] X_6 는 G 또는 존재하지 않고,

[0111] X_7 는 존재하지 않고

[0112] X_8 는 존재하지 않다.

[0113] 본 발명의 제 1차 아측면의 제 5차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 1차 아측면의 제 6차 구현예로서, 상기 뉴클레오티드의 제 1차 스트레치는 5 'X_3GYGCX_4U 3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 뉴클레오티드의 제 3차 스트레치는 5 'GX_5GYGCX_6 3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고,

[0114] 여기에서

[0115] X_3 는 C 또는 존재하지 않고,

[0116] X_4 는 U이며,

[0117] X_5 는 A이고,

[0118] X_6 는 G 또는 존재하지 않다.

[0119] 본 발명의 제 1차 아측면의 제 1차 구현예의 제 1차 내지 제 6차 구현예 중 어느 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 1차 아측면의 제 7차 구현예로서, 상기 제 2차 스트레치는 제 1차 아스트레치 (substretch) 및 제 2차 아스트레치를 포함하며, 여기에서 상기 제 1차 및 제 2차 아스트레치가 임의적으로 상호간에 혼성화(hybridization)될 수 있으며, 혼성화 시 이중 가닥 구조를 형성하는 것이다.

[0120] 본 발명의 제 1차 아측면의 제 7차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 1차 아측면의 제 8차 구현예로서, 상기 제 1차 및 제 2차 아스트레치는 3개의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 바람직하게는, 상기 제 1차 아스트레치는 제 2차 스트레치의 16 내지 18 위치에 상기 뉴클레오티드를 포함하며, 상기 제 2차 아스트레치는 상기 제 2차 스트레치의 23 내지 25 위치에 뉴클레오티드를 포함하는 것이다.

[0121] 본 발명의 제 1차 아측면의 제 8차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 1차 아측면의 제 9차 구현예로서, 상기 제 1차 및 제 2차 아스트레치에 대한 3개의 뉴클레오티드 서열은 상기 3개의 뉴클레오티드 서열이 상기 제 1차 및 제 2차 아스트레치에 대해 상이하다는 전제하에서 각각 독립적으로 CCC 또는 GGG 인 것이다.

[0122] 본 발명의 제 1차 아측면의 제 7차, 제 8차 및 제 9차 구현예 중 어느 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 1차 아측면의 제 10차 구현예로서, 상기 제 1차 및 제 2차 아스트레치는 3개 이상의 뉴클레오티드 또는 스페이서(spacer)를 포함하는 분리 스트레치(separating stretch)에 의하여 상기 제 2차 스트레치 내에서 분리된 것이며, 여기에서 바람직하게는, 상기 분리 스트레치는 서로 혼성화되지 않는 것이다.

[0123] 본 발명의 제 1차 아측면의 제 10차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 1차 아측면의 제 11차 구현예로서, 상기 분리 스트레치 내는 3개 이상의 뉴클레오티드를 포함, 바람직하게는 4개 뉴클레오티드로 구성된 것이다.

[0124]

[0125] 본 발명의 제 1차 아측면의 제 10차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 1차 아측면의 제 12차 구현예로서, 상기 분리 스트레치 내에서 2개 뉴클레오티드의 최소부분이 스페이서로 치환된 것이다.

[0126] 본 발명의 제 1차 아측면의 제 10차, 제 11차 및 제 12차 구현예 중의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 1차 아측면의 제 13차 구현예로서, 상기 분리 스트레치는 스페이서로 구성된 것이다.

[0127] 본 발명의 제 1차 아측면의 제 10차 내지 제 13차 구현예 중의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 1차 아측면의 제 14차 구현예로서, 상기 스페이서는 친수성 스페이서인 것이다.

[0128] 본 발명의 제 1차 아측면의 제 14차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 1차 아측면의 제 15차 구현예로서, 상기 친수성 스페이서는 폴리에틸렌 부위로 구성된 것이다.

[0129] 본 발명의 제 1차 아측면의 제 1차 내지 제 15차 구현예 중의 어느 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 1차 아측면의 제 16차 구현예로서, 상기 핵산은 서열 번호 제 3, 11 내지 14 및 167에 따른 핵산 서열을 포함하는 것이다.

[0130] 본 발명의 제 2차 아측면의 제 1차 구현예로서, 상기 B형 핵산은 5‘->3’ 방향으로 뉴클레오티드의 제 1차 스트레치(stretch), 제 2차 스트레치 박스 A(Box A; 이하 박스는 밑줄 및 이태리체 표기), 제 3차 스트레치 박스 L(Box L), 제 4차 스트레치 박스 B(Box B), 및 제 5차 스트레치를 포함하며, 여기에서 상기 제 1차 및 제 5차 스트레치가 임의적으로 상호간에 혼성화 (hybridization)될 수 있으며, 이 혼성화에 의해 이중가닥(double-stranded) 구조가 형성되는 것이며, 상기 제 1차 스트레치는 4 내지 8개 뉴클레오티드를 포함하며, 상기 제 2차 스트레치 박스 A는 ASACGCCGVRYAGGWC의 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 상기 제 3차 스트레치 박스 L은 4 내지 11개 뉴클레오티드를 포함하고, 상기 제 4차 스트레치 박스 B는 GWAGAAUSG의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 상기 제 5차 스트레치는 4 내지 8개 뉴클레오티드를 포함하는 것이다.

[0131] 본 발명의 제 2차 아측면의 제 1차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 2차 아측면의 제 2차 구현예로서, 5‘->3’ 방향으로 상기 제 2차 스트레치 박스 A(Box A), 제 3차 스트레치 박스 L(Box L), 및 제 4차 스트레치 박스 B(Box B)의 배열은 C5a와의 결합에 필수적인 것이다.

[0132] 본 발명의 제 2차 아측면의 제 1차 및 제 2차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 2차 아측면의 제 3차 구현예로서, 상기 이중 가닥 구조는 4 내지 8개 염기쌍으로 구성된 것이다.

[0133] 본 발명의 제 2차 아측면의 제 1차, 제 2차 및 제 3차 구현예 중의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 2차 아측면의 제 4차 구현예로서, 상기 제 1차 스트레치 및 제 2차 스트레치 박스 A는 1 내지 4개 뉴클레오티드로 분리된 것이다.

[0134] 본 발명의 제 2차 아측면의 제 1차, 제 2차, 제 3차 및 제 4차 구현예 중의 어느 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 2차 아측면의 제 5차 구현예로서, 상기 제 1차 스트레치 및 제 2차 스트레치 박스 A는 1 개의 뉴클레오티드, 바람직하게는 상기 1개의 뉴클레오티드는 A인 것이다.

[0135] 본 발명의 제 2차 아측면의 제 1차 내지 제 5차 구현예 중의 어느 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 2차 아측면의 제 6차 구현예로서, 상기 제 4차 스트레치 박스 B 및 제 5차 스트레치는 1개의 뉴클레오티드로 분리되고, 여기에서 바람직하게는 상기 1개의 뉴클레오티드는 G인 것이다.

[0136] 본 발명의 제 2차 아측면의 제 1차 내지 제 6차 구현예 중의 어느 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 2차 아측면의 제 7차 구현예로서, 상기 제 1차 스트레치 및 제 2차 스트레치 박스 A는 1개의 뉴클레오티드로 분리되고, 상기 4차 스트레치 박스 B 및 제 5차 스트레치는 1개의 뉴클레오티드로 분리되고, 상기 제 1차 스트레치 및 제 2차 스트레치 박스 A를 분리하는 1개의 뉴클레오티드, 및 상기 제 4차 스트레치 박스 B 및 제 5차 스트레치를 분리하는 1개의 뉴클레오티드는 서로 혼성화되지 않는 것이다.

[0137] 본 발명의 제 2차 아측면의 제 8차 구현예로서, 상기 B 형 핵산은 5‘->3’ 방향으로 제 5차 스트레치(stretch), 제 2차 스트레치 박스 A(Box A), 제 3차 스트레치 박스 L(Box L), 제 4차 스트레치 박스 B(Box B), 및 제 1차 스트레치를 포함하며, 여기에서 상기 제 1차 및 제 5차 스트레치가 임의적으로 상호간에 혼성화(hybridization)될 수 있으며, 이 혼성화에 의해 이중가닥(double-stranded) 구조가 형성되는 것이며, 상기 제 1차 스트레치는 4 내지 8개 뉴클레오티드를 포함하며, 상기 제 2차 스트레치 박스 A는 ASACGCCGVRYAGGWC의 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 상기 제 3차 스트레치 박스 L은 4 내지 11개 뉴클레오티드를 포함하고, 상기 제 4차 스트레치 박스 B는 GWAGAAUSG의 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 상기 제 5차 스트레치는 4 내지 8개 뉴클레오티드를 포함하는 것이다.

[0138] 본 발명의 제 2차 아측면의 제 8차 구현예 중의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 2차 아측면의 제 9차 구현예로서, 5 '->3' 방향으로 상기 제 2차 스트레치 박스 A(Box A), 상기 제 3차 스트레치 박스 L(Box L), 및 상기 제 4차 스트레치 박스 B(Box B)의 배열은 C5a와의 결합에 필수적인 것이다.

[0139] 본 발명의 제 2차 아측면의 제 8차 및 제 9차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 2차 아측면의 제 10차 구현예로서, 상기 이중 가닥 구조는 4 내지 8개 염기쌍으로 구성된 것이다.

[0140] 본 발명의 제 2차 아측면의 제 8차, 제 9차 및 제 10차 구현예 중의 어느 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 2차 아측면의 제 11차 구현예로서, 상기 제 5차 스트레치 및 제 2차 스트레치 박스 A는 1 내지 4개 뉴클레오티드로 분리된 것이다.

[0141] 본 발명의 제 2차 아측면의 제 8차 내지 제 11차 구현예 중의 어느 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 2차 아측면의 제 12차 구현예로서, 상기 제 5차 스트레치 및 제 2차 스트레치 박스 A는 1개의 뉴클레오티드, 바람직하게는 상기 1개의 뉴클레오티드는 A인 것이다.

[0142] 본 발명의 제 2차 아측면의 제 8차 내지 제 12차 구현예 중의 어느 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 2차 아측면의 제 13차 구현예로서, 상기 제 4차 스트레치 박스 B 및 제 1차 스트레치는 1개의 뉴클레오티드로 분리되고, 여기에서 바람직하게는 상기 1개의 뉴클레오티드는 G인 것이다.

[0143] 본 발명의 제 2차 아측면의 제 8차 내지 제 13차 구현예 중의 어느 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 2차 아측면의 제 14차 구현예로서, 상기 제 5차 스트레치 및 제 2차 스트레치 박스 A는 1개의 뉴클레오티드로 분리되고, 상기 4차 스트레치 박스 B 및 제 1차 스트레치는 1개의 뉴클레오티드로 분리되고, 상기 제 5차 스트레치 및 제 2차 스트레치 박스 A를 분리하는 1개의 뉴클레오티드, 및 상기 제 4차 스트레치 박스 B 및 제 1차 스트레치를 분리하는 1개의 뉴클레오티드는 서로 혼성화되지 않는 것이다.

[0144] 본 발명의 제 2차 아측면의 제 8차 내지 제 14차 구현예 중의 어느 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 2차 아측면의 제 15차 구현예로서, 상기 제 18 항 내지 제 31항 중 어느 한 항에 따른 핵산, 여기에서 상기 뉴클레오티드의 제 1차 스트레치는 5 '$X_1X_2SBBX_3X_4X_5$ 3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드의 제 5차 스트레치는 5' $X_6X_7X_8VVSX_9X_{10}$ 3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고,

[0145] 여기에서

[0146] X_1 는 G 또는 존재하지 않고,

[0147] X_2 는 U 또는 존재하지 않고,

[0148] X_3 는 B이며,

[0149] X_4 는 Y이며,

[0150] X_5 는 M이며,

[0151] X_6 는 K이며,

[0152] X_7 는 G이며,

[0153] X_8 는 N이며,

[0154] X_9 는 A 또는 존재하지 않고,

[0155] X_{10} 는 C 또는 존재하지 않거나;

[0156] 또는

[0157] X_1 는 G 또는 존재하지 않고,

[0158] X_2 는 U 또는 존재하지 않고,

[0159] X_3 는 B이며,

[0160] X_4 는 Y이며,

[0161] X_5 는 존재하지 않고,

[0162] X_6 는 존재하지 않고,

[0163] X_7 는 G이며,

[0164] X_8 는 N이며,

[0165] X_9 는 A 또는 존재하지 않고,

[0166] X_{10} 는 C 또는 존재하지 않거나;

[0167] 또는

[0168] X_1 는 G 또는 존재하지 않고,

[0169] X_2 는 U 또는 존재하지 않고,

[0170] X_3 는 B이며,

[0171] X_4 는 존재하지 않고,

[0172] X_5 는 M이며,

[0173] X_6 는 K이며,

[0174] X_7 는 존재하지 않고,

[0175] X_8 는 N이며,

[0176] X_9 는 A 또는 존재하지 않고,

[0177] X_{10} 는 C 또는 존재하지 않거나;

[0178] 또는

[0179] X_1 는 G 또는 존재하지 않고,

[0180] X_2 는 U 또는 존재하지 않고,

[0181] X_3 는 존재하지 않고,

[0182] X_4 는 Y이며,

[0183] X_5 는 M이며,

[0184] X_6 는 K이며,

[0185] X_7 는 G이며,

[0186] X_8 는 존재하지 않고,

[0187] X_9 는 A 또는 존재하지 않고,

[0188] X_{10} 는 C 또는 존재하지 않거나;

[0189] 또는

[0190] X_1 는 G 또는 존재하지 않고,

[0191] X_2 는 U 또는 존재하지 않고,

[0192] X_3 는 B이며,

[0193] X_4 는 존재하지 않고,

[0194] X_5 는 존재하지 않고,

[0195] X_6 는 존재하지 않고,

[0196] X_7 는 존재하지 않고,

[0197] X_8 는 N이며,

[0198] X_9 는 A 또는 존재하지 않고,

[0199] X_{10} 는 C 또는 존재하지 않거나;

[0200] 또는

[0201] X_1 는 G 또는 존재하지 않고,

[0202] X_2 는 U 또는 존재하지 않고,

[0203] X_3 는 존재하지 않고,

[0204] X_4 는 존재하지 않고,

[0205] X_5 는 M이며,

[0206] X_6 는 K이며,

[0207] X_7 는 존재하지 않고,

[0208] X_8 는 존재하지 않고,

[0209] X_9 는 A 또는 존재하지 않고,

[0210] X_{10} 는 C 또는 존재하지 않거나,

[0211] 또는

[0212] X_1 는 G 또는 존재하지 않고,

[0213] X_2 는 U 또는 존재하지 않고,

[0214] X_3 는 존재하지 않고,

[0215] X_4 는 Y이며,

[0216] X_5 는 존재하지 않고,

[0217] X_6 는 존재하지 않고,

[0218] X_7 는 G이며,

[0219] X_8 는 존재하지 않고,

[0220] X_9는 A 또는 존재하지 않고

[0221] X_{10} 는 C 존재하지 않거나;

[0222] 또는

[0223] X_1 는 G 또는 존재하지 않고,

[0224] X_2 는 U 또는 존재하지 않고,

[0225] X_3 는 존재하지 않고,

[0226] X_4 는 존재하지 않고,

[0227] X_5 는 존재하지 않고,

[0228] X_6 는 존재하지 않고,

[0229] X_7 는 존재하지 않고,

[0230] X_8 는 존재하지 않고,

[0231] X_9 는 A 또는 존재하지 않고,

[0232] X_{10} 는 C 또는 존재하지 않다.

[0233] 본 발명의 제 2차 아측면의 제 15차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 2차 아측면의 제 16차 구현예로서, 여기에서 상기 뉴클레오티드의 제 1차 스트레치는 5 '$X_1X_2SSBX_3X_4X_5$ 3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드의 제 5차 스트레치는 5 '$X_6X_7X_8VSSX_9X_{10}$ 3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고,

[0234] 여기에서

[0235] X_1는 G 또는 존재하지 않고,

[0236] X_2 는 U 또는 존재하지 않고,

[0237] X_3 는 S이며,

[0238] X_4 는 존재하지 않고,

[0239] X_5 는 존재하지 않고,

[0240] X_6 는 존재하지 않고,

[0241] X_7 는 존재하지 않고,

[0242] X_8 는 S이며,

[0243] X_9 는 A 또는 존재하지 않고,

[0244] X_{10} 는 C 또는 존재하지 않고;

[0245] 여기에서 바람직하게는

[0246] X_1 는 존재하지 않고,

[0247] X_2 는 존재하지 않고,

[0248] X_3 는 S이며,

[0249] X_4 는 존재하지 않고,

[0250] X_5 는 존재하지 않고,

[0251] X_6 는 존재하지 않고,

[0252] X_7 는 존재하지 않고,

[0253] X_8 는 S이며,

[0254] X_9 는 존재하지 않고,

[0255] X_{10} 는 존재하지 않는 것이다.

[0256] 본 발명의 제 2차 아측면의 제 15차 및 제 16차 구현예 중의 어느 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 2차 아측면의 제 17차 구현예로서, 여기에서 상기 뉴클레오티드의 제 1차 스트레치는 5 'GCUG 3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드의 제 5차 스트레치는 5 'CAGC 3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나 또는 여기에서 상기 뉴클레오티드의 제 1차 스트레치는 5 'CGCC 3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드의 제 5차 스트레치는 5 'GGCG 3' 을 포함하거나 또는 여기에서 상기 뉴클레오티드의 제 1차 스트레치는 5 'CCGG 3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드의 제 5차 스트레치는 5 'CCGG 3' 을 포함하는 것이다.

[0257] 본 발명의 제 2차 아측면의 제 15차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 2차 아측면의 제 18차 구현예로서, 여기에서 상기 뉴클레오티드의 제 1차 스트레치는 5 'X_1X_2GCV$X_3X_4X_5$ 3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드의 제 5차 스트레치는 5 '$X_6X_7X_8$AGCX_9X_{10} 3' 을 포함하며,

[0258] 여기에서

[0259] X_1 는 G 또는 존재하지 않고,

[0260] X_2 는 U 또는 존재하지 않고,

[0261] X_3 는 G이며,

[0262] X_4 는 C이며,

[0263] X_5 는 존재하지 않고,

[0264] X_6 는 존재하지 않고,

[0265] X_7 는 G이며,

[0266] X_8 는 C이며,

[0267] X_9 는 A 또는 존재하지 않고,

[0268] X_{10} 는 C 또는 존재하지 않다.

[0269] 본 발명의 제 2차 아측면의 제 15차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 2차 아측면의 제 19차 구현예로서, 여기에서 상기 뉴클레오티드의 제 1차 스트레치는 5 'X_1X_2GCC$X_3X_4X_5$ 3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하

고 상기 뉴클레오티드의 제 5차 스트레치는 5 '$X_6X_7X_8$AGCX_9X_{10} 3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고,

[0270] 여기에서

[0271] X_1 는 G 또는 존재하지 않고,

[0272] X_2 는 U 또는 존재하지 않고,

[0273] X_3 는 G이며,

[0274] X_4 는 C이며,

[0275] X_5 는 C이며,

[0276] X_6 는 G이며,

[0277] X_7 는 G이며,

[0278] X_8 는 C이며,

[0279] X_9 는 A 또는 존재하지 않고,

[0280] X_{10} 는 C 또는 존재하지 않다.

[0281] 본 발명의 제 2차 아측면의 제 1차 내지 제 19차 구현예 중의 어느 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 2차 아측면의 제 20차 구현예로서, 상기 제 2차 스트레치 박스 A의 5 '-말단에서의 두 번째 뉴클레오티드는 C이고 상기 제 4차 스트레치 박스 B의 3 '-말단에서의 뒤에서 두 번째 뉴클레오티드는 G이거나 또는 상기 제 2차 스트레치 박스 A의 5 '-말단에서의 두 번째 뉴클레오티드는 G이고 상기 제 4차 스트레치 박스 B의 3 '-말단에서의 뒤에서 두 번째 뉴클레오티드는 C인 것이다.

[0282] 본 발명의 제 2차 아측면의 제 1차 내지 제 20차 구현예 중의 어느 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 2차 아측면의 제 21차 구현예로서, 상기 제 2차 스트레치 박스 A의 3 '-말단에서의 뒤에서 두 번째 뉴클레오티드는 A이고 상기 제 4차 스트레치 박스 B의 5 '-말단에서의 두 번째 뉴클레오티드는 U이거나 또는

[0283] 상기 제 2차 스트레치 박스 A의 3 '-말단에서의 뒤에서 두 번째 뉴클레오티드는 U이고 상기 제 4차 스트레치 박스 B의 5 '-말단에서의 두 번째 뉴클레오티드는 A인 것이다.

[0284] 본 발명의 제 2차 아측면의 제 1차 내지 제 21차 구현예 중의 어느 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 2차 아측면의 제 22차 구현예로서, 상기 제 2차 스트레치 박스 A는 ASACGCCGMRYAGGWC의 뉴클레오티드 서열, 바람직하게는 ACACGCCGCGUAGGAC의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 것이다.

[0285] 본 발명의 제 2차 아측면의 제 1차 내지 제 22차 구현예 중의 어느 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 2차 아측면의 제 23차 구현예로서, 상기 제 4차 스트레치 박스 B는 GUAGAAUGG의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 것이다.

[0286] 본 발명의 제 2차 아측면의 제 1차 내지 제 23차 구현예 중의 어느 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 2차 아측면의 제 24차 구현예로서, 상기 제 3차 스트레치 박스 L은 제 1차 아스트레치(substretch) 및 제 2차 아스트레치를 포함하며 상기 제 1차 아스트레치 및 제 2차 아스트레치는 서로 혼성화되고 혼성화 시 이중가닥 구조를 형성하는 것이다.

[0287] 본 발명의 제 2차 아측면의 제 24차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 2차 아측면의 제 25차 구현예로서, 상기 제 1차 및 제 2차 아스트레치에 대한 뉴클레오티드 서열이 서로 상이하다는 전제하에, 상기 제 1차 및 제 2차 아스트레치의 서열은 각각 독립적으로 CC 또는 GG인 것이다.

[0288] 본 발명의 제 2차 아측면의 제 24차 내지 제 25차 구현예 중의 어느 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 2차 아측면의 제 26차 구현예로서, 상기 제 1차 및 제 2차 아스트레치는 스페이서(spacer) 또는 AAU의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 분리 스트레치(separating stretch)에 의하여 상기 제 2차 스트레치 내에서 분리된 것이며, 여

기에서 바람직하게는, 상기 분리 스트레치는 서로 혼성화되지 않는 것이다.

[0289] 본 발명의 제 2차 아측면의 제 26차 구현예 중의 어느 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 2차 아측면의 제 27차 구현예로서, 상기 분리 스트레치 내에서 2개 뉴클레오티드의 최소부분이 스페이서로 치환된 것이다.

[0290] 본 발명의 제 2차 아측면의 제 26차 내지 27차 구현예 중의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 2차 아측면의 제 28차 구현예로서, 상기 분리 스트레치는 스페이서로 구성된 것이다.

[0291] 본 발명의 제 2차 아측면의 제 1차 내지 제 28차 구현예 중의 어느 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 2차 아측면의 제 29차 구현예로서, 상기 스페이서는 친수성 스페이서인 것이다.

[0292] 본 발명의 제 2차 아측면의 제 1차 내지 제 29차 구현예 중의 어느 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 2차 아측면의 제 30차 구현예로서, 상기 친수성 스페이서는 폴리에틸렌 부위로 구성된 것이다.

[0293] 본 발명의 제 2차 아측면의 제 1차 내지 제 30차 구현예 중의 어느 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 2차 아측면의 제 31차 구현예로서, 상기 핵산은 서열 번호 제 21 내지 23, 33, 34, 36, 37, 40, 46, 47 및 168에 따른 핵산 서열을 포함하는 것이다.

[0294] 본 발명의 제 3차 아측면의 제 1차 구현예로서, 상기 C 형 핵산은 5 '->3' 방향으로 뉴클레오티드의 제 1차 스트레치(stretch), 제 2차 스트레치, 및 제 3차 스트레치를 포함하며, 여기에서 상기 제 1차 및 제 3차 스트레치가 임의적으로 상호간에 혼성화(hybridization)될 수 있으며, 이 혼성화에 의해 이중가닥(double-stranded) 구조가 형성되는 것이며, 상기 제 1차 스트레치는 5 내지 8개 뉴클레오티드를 포함하며, 상기 제 2차 스트레치는 GUGUUUAYUYGCUUAAUAGGGR의 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 상기 제 3차 스트레치는 5 내지 8개 뉴클레오티드를 포함하는 것이다.

[0295] 본 발명의 제 3차 아측면의 제 1차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 제 3차 아측면의 제 2차 구현예로서, 상기 C 형 핵산은 5 '->3' 방향으로 뉴클레오티드의 제 3차 스트레치(stretch), 제 2차 스트레치, 및 제 1차 스트레치를 포함하며, 여기에서 상기 제 1차 및 제 3차 스트레치가 임의적으로 상호간에 혼성화(hybridization)될 수 있으며, 이 혼성화에 의해 이중가닥(double-stranded) 구조가 형성되는 것이며, 상기 제 1차 스트레치는 5 내지 8개 뉴클레오티드를 포함하며, 상기 제 2차 스트레치는 GUGUUUAYUYGCUUAAUAGGGR의 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 상기 제 3차 스트레치는 5 내지 8개 뉴클레오티드를 포함하는 것이다.

[0296] 본 발명의 제 3차 아측면의 제 1차 내지 제 2차 구현예 중의 어느 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 3차 아측면의 제 3차 구현예로서, 상기 제 2차 스트레치는 C5a와의 결합에 필수적인 것이다.

[0297] 본 발명의 제 3차 아측면의 제 1차, 제 2차 및 제 3차 구현예 중의 어느 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 3차 아측면의 제 4차 구현예로서, 상기 이중 가닥 구조는 5 내지 8개 염기쌍으로 구성된 것이다.

[0298] 본 발명의 제 3차 아측면의 제 1차 내지 제 4차 구현예 중의 어느 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 3차 아측면의 제 5차 구현예로서, 상기 제 1차 스트레치 및 제 3차 스트레치는 각각 독립적으로 5개 뉴클레오티드를 포함하는 것이다.

[0299]

[0300] 본 발명의 제 3차 아측면의 제 1차 내지 제 5차 구현예 중의 어느 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 3차 아측면의 제 6차 구현예로서, 상기 뉴클레오티드의 제 1차 스트레치는 5 '$X_1X_2X_3$KVGX$_4$M 3' 을 포함하고 상기 뉴클레오티드의 제 3차 스트레치는 5 'DX$_5$YBHX$_6$X$_7$X$_8$ 3' 을 포함하고,

[0301] 여기에서

[0302] X_1 는 G 또는 존재하지 않고,

[0303] X_2 는 C 또는 존재하지 않고,

[0304] X_3 는 B 또는 존재하지 않고,

[0305] X_4 는 G이고,

[0306] X_5 는 C이고,

[0307] X_6 는 V 또는 존재하지 않고,

[0308] X_7 는 G 또는 존재하지 않고,

[0309] X_8 는 C 또는 존재하지 않거나;

[0310] 또는

[0311] X_1 는 G 또는 존재하지 않고,

[0312] X_2 는 C 또는 존재하지 않고,

[0313] X_3 는 B 또는 존재하지 않고,

[0314] X_4 는 존재하지 않고,

[0315] X_5 는 존재하지 않고,

[0316] X_6 는 V 또는 존재하지 않고,

[0317] X_7 는 G 또는 존재하지 않고,

[0318] X_8 는 C 또는 존재하지 않다.

[0319] 본 발명의 제 3차 아측면의 제 6차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 3차 아측면의 제 7차 구현예로서,

[0320] 여기에서

[0321] X_1 는 G이고,

[0322] X_2 는 C이고,

[0323] X_3 는 B이고,

[0324] X_4 는 존재하지 않고,

[0325] X_5 는 존재하지 않고,

[0326] X_6 는 V이고,

[0327] X_7 는 G이고 ,

[0328] X_8 는 C인 것이다.

[0329] 본 발명의 제 3차 아측면의 제 6차 내지 제 7차 구현예 중의 어느 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 3차 아측면의 제 8차 구현예로서,

[0330] 상기 뉴클레오티드의 제 1차 스트레치는 5 'GGGGC 3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하고 상기 뉴클레오티드의 제 3차 스트레치는 5 'GCCCC 3' 의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 것이다.

[0331] 본 발명의 제 3차 아측면의 제 1차 내지 제 8차 구현예 중의 어느 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 3차 아측면의 제 9차 구현예로서, 상기 제 2차 스트레치는 GUGUUUACUUGCUUAAUAGGGG의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 것이다.

[0332] 본 발명의 제 3차 아측면의 제 1차 내지 제 9차 구현예 중의 어느 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 제 3차 아측면의 제 10차 구현예로서, 상기 핵산은 서열 번호 49, 65, 170 및 171에 따른 핵산 서열을 포함하는 것이다.

[0333] 본 발명의 제 4차 아측면의 제 1차 구현예로서, 상기 D 형 핵산은 5 '->3' 방향으로 뉴클레오티드의 제 1차 스트레치(stretch), 제 2차 스트레치, 및 제 3차 스트레치를 포함하며, 여기에서 상기 제 1차 및 제 3차 스트레치가 임의적으로 상호간에 혼성화(hybridization)될 수 있으며, 이 혼성화에 의해 이중가닥(double-stranded) 구조가 형성되는 것이며, 상기 제 1차 스트레치는 7개 뉴클레오티드를 포함하며, 상기 제 2차 스트레치는 GUUCGGACGUGGCAUGUUCCUUGAYAAACGGUUG의 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 상기 제 3차 스트레치는 7개 뉴클레오티드를 포함하는 것이다.

[0334] 본 발명의 제 4차 아측면의 제 1차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 제 4차 아측면의 제 2차 구현예로서, 상기 D 형 핵산은 5 '->3' 방향으로 뉴클레오티드의 제 3차 스트레치(stretch), 제 2차 스트레치, 및 제 1차 스트레치를 포함하며, 여기에서 상기 제 1차 및 제 3차 스트레치가 임의적으로 상호간에 혼성화(hybridization)될 수 있으며, 이 혼성화에 의해 이중가닥(double-stranded) 구조가 형성되는 것이며, 상기 제 1차 스트레치는 7개 뉴클레오티드를 포함하며, 상기 제 2차 스트레치는 GUUCGGACGUGGCAUGUUCCUUGAYAAACGGUUG의 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 상기 제 3차 스트레치는 7개 뉴클레오티드를 포함하는 것이다.

[0335] 본 발명의 제 4차 아측면의 제 1차 내지 제 2차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 제 4차 아측면의 제 3차 구현예로서, 상기 제 2차 스트레치는 C5a 및/또는 C5에 대한 결합에 필수적인 것이다.

[0336] 본 발명의 제 4차 아측면의 제 1차, 제 2차 및 제 3차 구현예 중의 어느 하나의 구현예이기도 한, 제 4차 아측면의 제 4차 구현예로서, 상기 이중가닥 구조는 7개 염기쌍으로 구성된 것이다.

[0337] 본 발명의 제 4차 아측면의 제 4차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 제 4차 아측면의 제 5차 구현예로서, 상기 제 2차 스트레치는 GUUCGGACGUGGCAUGUUCCUUGACAAACGGUUG의 뉴클레오티드를 포함하는 것이다.

[0338] 본 발명의 제 4차 아측면의 제 1차 내지 제 5차 구현예 중의 어느 하나의 구현예이기도 한, 제 4차 아측면의 제 6차 구현예로서, 상기 핵산은 서열번호 69 내지 71에 따른 핵산 서열을 포함하는 것이다.

[0339] 본 발명의 첫번째 측면의 제 1차, 제 2차, 제 3차, 제 4차 및 제 5차 아측면의 하나의 구현예로서, 상기 핵산은 C5a 및 C5, 바람직하게는 당화(glycosylated) C5a 및 당화 C5에 결합 가능한 것이다.

[0340] 본 발명의 첫번째 측면의 제 1차, 제 2차, 제 3차, 제 4차 및 제 5차 아측면의 추가적인 구현예로서, 상기 핵산은 C5a 및/또는 C5에 결합 가능하며, 여기에서 상기 C5a 및/또는 C5은 인간, 원숭이, 말, 토끼, 소, 개, 돼지 C5a 및/또는 C5, 바람직하게는 인간 C5a 및/또는 C5인 것이다.

[0341] 본 발명의 첫번째 측면의 제 1차, 제 2차, 제 3차, 제 4차 및 제 5차 아측면의 하나의 구현예로서, 상기 C5a는 서열번호 1에 따른 아미노산 서열을 갖는 것이다.

[0342] 본 발명의 첫 번째 측면의 제 1차, 제 2차, 제 3차, 제 4차 및 제 5차 아측면의 하나의 구현예로서, 상기 C5는 2개의 사슬(chain)인, 알파(alpha) 및 베타(beta) 사슬을 갖고, 상기 핵산은 C5의 알파 사슬과 결합가능하고 여기에서 상기 C5의 알파 사슬은 서열번호 171에 따른 아미노산 서열을 갖는 것이다.

[0343] 본 발명의 첫번째 측면의 제 1차, 제 2차, 제 3차, 제 4차 및 제 5차 측면의 하나의 구현예로서, 상기 핵산은 변형체(modification)기를 포함하며, 여기에서 상기 변형체기는 바람직하게는, 고분자 형태이고/이거나 여기에서 상기 변형체기는 동물 또는 인간 신체, 바람직하게는, 인간 신체에서 체류 시간 면에 관하여 첫 번째 측면의 제 1차, 제 2차, 제 3차, 제 4차 및 제 5차 아측면 중의 어느 하나의 구현예에 따른 핵산의 특징을 변형시키도록 허용하는 것이다.

[0344] 본 발명의 바람직한 구현예로서 상기 변형체기로는 HES기 및 PEG기 또는 생분해성 변형체를 포함하는 군으로부터 선택된 것이다.

[0345] 본 발명의 보다 바람직한 구현예로서, 상기 변형체는 쇄상 또는 가지상 PEG로 구성되는 PEG기이며, 상기 PEG기의 분자량은 바람직하게는, 약 20,000 내지 120,000 Da, 보다 바람직하게는 약 30,000 내지 80,000 Da, 보다

더 바람직하게는 약 40,000 Da인 것이다.

[0346] 본 발명의 호환적인 보다 바람직한 구현예로서, 상기 변형체는 HES기이며, 여기에서 상기 HES기의 바람직한 분자량은 약 10,000 내지 200,000 Da, 보다 바람직하게는 약 30,000 내지 170,000 Da, 보다 더 바람직하게는 약 150,000 Da인 것이다.

[0347] 본 발명의 추가적인 구현예로서, 상기 변형체는 링커(linker)를 통하여 핵산과 결합하고, 여기에서 상기 링커는 링커 또는 생분해성 링커인 것이다.

[0348] 본 발명의 하나의 구현예로서, 상기 변형체는 핵산의 5’-말단 뉴클레오티드 및/또는 3’-말단 뉴클레오티드 사이에서 상기 핵산에 결합하고/하거나 핵산의 5’-말단 뉴클레오티드 및 3’-말단 뉴클레오티드 사이에서 상기 핵산의 뉴클레오티드에 결합하는 것이다.

[0349] 본 발명의 하나의 구현예로서, 상기 핵산의 뉴클레오티드 또는 핵산을 형성하는 상기 뉴클레오티드는 L-뉴클레오티드인 것이다.

[0350] 본 발명의 첫번째 측면의 제 1차, 제 2차, 제 3차, 제 4차 및 제 5차 아측면의 하나의 구현예로서, 상기 핵산은 L-핵산인 것이다.

[0351] 본 발명의 바람직한 구현예로서, 상기 핵산은 C5a와 결합가능한 1개 이상의 부위(moiety)를 포함하며, 여기에서 상기 부위는 L-뉴클레오티드로 구성된 것이다.

[0352] 본 발명의 두 번째 측면의 제 1차 구현예이기도 한 본 발명의 두 번째 측면으로서, 본 발명의 해결과제는 질환(diseases)의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조를 위해서나 또는 질환, 보다 바람직하게는 본 발명의 기타 측면들과 관련하여 본원에서 개시한 바와 같은 질환 또는 상태(condition)의 치료 및/또는 예방을 위한 방법에 사용하기 위한 본 발명의 첫 번째 측면의 제 1차, 제 2차, 제 3차, 제 4차 및 제 5차 아측면 중의 어느 하나의 구현예에 따른 핵산에 의하여 해결된다.

[0353] 본 발명의 세 번째 측면의 제 1차 구현예이기도 한 본 발명의 세 번째 측면으로서, 본 발명의 해결과제는 본 발명의 첫 번째 측면의 제 1차, 제 2차, 제 3차, 제 4차 및 제 5차 아측면 중의 어느 하나의 구현예에 따른 핵산 및 임의적인 추가 구성 성분을 포함하는 약학조성물에 의해 해결되며, 상기 추가 구성 성분은 약학적으로 허용 가능한 부형제, 약학적으로 허용 가능한 담체, 및 약학적으로 활성을 갖는 활성제를 포함하는 군으로부터 선택되는 것이다.

[0354] 본 발명의 세 번째 측면의 제 1차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 세 번째 측면의 제 2차 구현예로서, 상기 약학 조성물은 본 발명의 첫 번째 및 두 번째 측면 중의 어느 하나의 구현예에 따른 핵산 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 것이다.

[0355] 본 발명의 네 번째 측면의 제 1차 구현예이기도 한 본 발명의 네 번째 측면으로서, 본 발명의 해결과제는 본 발명의 첫 번째 및 두 번째 측면의 임의의 구현예에 따른 핵산의 약제 제조를 위한 용도에 의하여 해결된다.

[0356] 본 발명의 네 번째 측면의 제 1차 구현예의 하나의 구현예이기도 한 본 발명의 네 번째 측면의 제 2차 구현예로서, 상기 약제는 인간 의약품용 또는 수의학 의약품으로 사용하기 위한 것이다.

[0357] 본 발명의 다섯 번째 측면의 제 1차 구현예이기도 한 본 발명의 다섯 번째 측면의 제 2차 구현예로서, 본 발명의 해결과제는 상기 본 발명의 첫 번째 및 두 번째 측면 중의 어느 하나의 구현예에 따른 핵산의 진단용 수단(diagnostic means)을 제조하기 위한 용도 (use)에 의하여 해결된다.

[0358] 본 발명의 네 번째 측면의 제 1차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 네 번째 측면의 제 3차 구현예로서, 상기 약제는 자가면역증(autoimmune diseases), 염증성 질환 (inflammatory diseases), 감염성 질환(infectious diseases), 면역 복합체 관련 질환 (immune complex associated diseases), 안 질환(disease of the eye), 국소성 염증 (local inflammations), 쇼크 (shock), 유육종증 (sarcoidosis), 패혈성 쇼크 (septic shock), 출혈성 쇼크 (haemorrhagic shock), 과민성 쇼크 (anaphylactic shock), 전신성염증반응증후군(systemic inflammatory response syndrome), 다장기 기능 부전증 (multiple organ failure), 천식 (asthma), 알러지 (allergy), 맥관염 (vasculitides){여기에서 상기 맥관염은 바람직하게는, 측두동맥염(arteritis temporalis), 혈관염 (vasculitis), 혈관성 누수증 (vascular leakage), 및 동맥경화증 (atherosclerosis)임}; 심근염 (myocarditis), 피부근염 (dermatomyositis), 급성 호흡 부전증 (acute respiratory insufficiency), 뇌졸중 (stroke), 심근 경색증 (myocardial infarction), 화상 (burn), 전신성 질환의 국소 증상 (local

manifestations of systemic diseases), 1형 (type 1) 및 2형 당뇨병 (diabetes), 당뇨병 증상 (the manifestations of diabetes), 혈전색전증 (thromboembolism), 사구체신염 (glomerulonephritis), 면역 복합체 장애(immune complex disorders), 태아 거부증 (fetal rejection), 성인 호흡 장애 증후군 (adult respiratory distress syndrome), 만성 폐쇄성 폐질환 (chronic obstructive pulmonary disease), 췌장염 (pancreatitis), 복막염 (peritonitis), 치은염 (gingivitis) 및 외상후 이차 손상 (the secondary damages of trauma), 전신성 염증 반응 증후군 (systemic inflammatory response syndrome), 다장기 기능 부전증 (multiorgan failure), 알츠하이머 질환 (Alzheimer' s disease), 신경인지기능 장애(neurocognitive dysfunction), 중추신경계의 급성 상해 (acute injuries of the central nervous system)와 같은 신경퇴행증 (neurodegeneration) 및 염증 (inflammation) 을 포함하는 군으로부터 선택된 질환 (diseases) 또는 장애(disorder)를 치료 및/또는 예방하기 위한 것이다.

[0359] 본 발명의 네 번째 측면의 제 3차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 네 번째 측면의 제 4차 구현예로서, 상기 질환은 류마티스성 관절염 (rheumatoid arthritis), 강직성 척추염 (ankylosing spodylitis), 전신 홍반성 낭창 (systemic lupus erythematosus), 다발성 경화증 (multiple sclerosis), 건선 (psoriasis), 담마진 (urticaria), 원형 탈모증 (alopecia areata), 온난 및 저온 자가면역 용혈성 빈혈 (warm and cold autoimmune hemolytic anemia), 악성 빈혈 (pernicious anemia), 자가면역 부신염 (autoimmune adrenalitis), 만성 염증성 탈수초화 다발성 신경병증 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy) 및 다발성 경화증(multiple sclerosis)과 같은 자가 면역성 신경퇴행증 (autoimmune neurodegeneration); 폐 침습성 다발동맥염(Churg-Strauss syndrome), 코간 증후군 (Cogan syndrome), 전신성 경화증 (CREST syndrome), 심상천포창 (pemphigus vulgaris) 및 낙엽상 천포창 (pemphigus foliaceus), 수포성 유사천포창 (bullous pemphigoid), 류마티스성 다발성근육통 (polymyalgia rheumatica), 다발성근염 (polymyositis), 원발성 담즙성 경화증 (primary biliary cirrhosis), 건선성 관절염 (psoriatic arthritis), 류마티스열 (rheumatic fever), 유육종증 (sarcoidosis), 쇼그렌 증후군 (Sjorgensen syndrome), 경피증 (scleroderma), 소아 지방변증 (celiac disease), 근육강직증후군 (stiff-man syndrome), 따까야 수동맥염 (Takayasu arteritis), 일시적 글루텐 소화장애(transient gluten intolerance), 자가면역 포도막염 (autoimmune uveitis), 백반증 (vitiligo), 다발연골염 (polychondritis), 포진상 피부염 (dermatitis herpetiformis) 또는 두리병 (Duhring's disease), 섬유근육통 (fibromyalgia), 굿패스쳐증후군 (Goodpasture syndrome), 길란-바레 증후군 (Guillain-Barre syndrome), 하시모토 갑상선염 (Hashimoto thyroiditis), 자가면역성 간염 (autoimmune hepatitis), 크론씨 병 (Crohn's disease), 궤양성 대장염(colitis ulcerosa)과 같은 염증성 장질환 (inflammatory bowel disease); 중증근무력증 (myasthenia gravis), 사구체 신염(glomerulonephritis), 신반흔 (renal fibrosis), 결절성 다발성 동맥염 (polyarteritis nodosa), 항인지질 증후군 (anti-phospholipid syndrome), 다분비선자가면역증후군 (polyglandular autoimmune syndrome), 특발성 폐섬유화증 (idiopatic pulmonar fibrosis), 특발성 혈소판 감소성 자반증(idiopathic thrombocytopenic purpura), 자가면역성 불임 (autoimmune infertility), 소아 류머티스성 관절염 (juvenile rheumatoid arthritis), 자가면역성 심근병증 (autoimmune cardiomyopathy), 눈의 류마티스 질환(rheumatic disease in the eye), 뇌의 류마티스 질환(rheumatic disease in the brain), 맥관구조의 류마티스 질환(rheumatic disease in the vasculature), 심장의 류마티스 질환(rheumatic disease in the heart), 폐의 류마티스 질환(rheumatic disease in the lung), 신장의 류마티스 질환(rheumatic disease in the kidneys), 간의 류마티스 질환(rheumatic disease in the liver), 위장관의 류마티스 질환(rheumatic disease in the gastrointestinal tract), 비장의 류마티스 질환(rheumatic disease in the spleen), 피부의 류마티스 질환(rheumatic disease in the skin), 뼈의 류마티스 질환(rheumatic disease in the bones), 임파계의 류마티스 질환(rheumatic disease in the lymphatic system), 혈관 및 기타 조직 체계의 류마티스 질환 (rheumatic disease in the blood or other organ systems), 램버트-이튼 증후군(Lambert-Eaton syndrome), 경화 위축성 태선 (lichen sclerosis), 라임병 (Lyme disease), 그레이브스 병(Graves disease), 베체트 병 (Behcet' s disease), 메니에르 병 (Meniere' s disease), 반응성 관절염 (reactive arthritis)을 포함하는 군으로부터 선택된 자가 면역성 질환(autoimmune disease)인 것이다.

[0360] 본 발명의 네 번째 측면의 제 3차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 네 번째 측면의 제 5차 구현예로서, 상기 질환은 눈의 염증 질환 및 맥관구조의 염증질환으로 구성된 군으로부터 선택된 질환인 것이다.

[0361]

[0362] 본 발명의 네 번째 측면의 제 3차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 네 번째 측면의 제 6차 구현예

로서, 상기 질환은 바이러스, 바람직하게는, HIV, HBV, HCV, CMV 바이러스 또는 세포 기생충, 바람직하게는, 라슈마니아(Leishmania), 리케챠 (Rickettsia), 클라미디아 (Chlamydia), 콕시엘라 (Coxiella), 플라스모디움(Plasmodium), 브루셀라(Brucella), 미코박테리아 (mycobacteria), 리스테리아 (Listeria), 톡소플라즈마(Toxoplasma) 및 트리파소마 (Trypanosoma) 기생충에 기인하거나 수반하는 감염성 질환인 것이다.

[0363] 본 발명의 네 번째 측면의 제 3차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 네 번째 측면의 제 7차 구현예로서, 상기 질환은 전신성 홍반성 루푸스(systemic erythematosus) 합병증과 같은 면역-복합체-매개성 신장 질환으로 구성된 군으로부터 선택된 면역 복합체 관련 질환인 것이다.

[0364] 본 발명의 네 번째 측면의 제 3차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 네 번째 측면의 제 8차 구현예로서, 상기 질환은 포도막염 (uveitis), 가령성황반변성증 (age-related macular degeneration; AMD), 당뇨병성 신병증 (diabetic retinopathy), 당뇨병성 황반 부종(diabetic macular edema), 망막혈관 폐쇄증 (retinal vessel occlusion), 맥락막 신생맥관증 (choroidal neovacularization), 녹내장 안성 유사천포창 (glaucoma ocular pemphigoid), 각결막염 (keratoconjunctivitis), 스테븐-존슨 증후군 (Stevens-Johnson syndrome), 및 그레이브스 안병증(Graves ophthalmopathy)을 포함하는 군으로부터 선택된 눈의 질환인 것이다.

[0365] 본 발명의 네 번째 측면의 제 1차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 네 번째 측면의 제 9차 구현예로서, 상기 약제는 관상동맥우회로술 (coronary artery bypass graft), 무-펌프 관상동맥우회로술 (off-pump coronary artery bypass graft), 최소침습성 직접 관상동맥우회술 (minimally invasive direct coronary artery bypass graft), 경피적 관상동맥 성형술 (percutaneous transluminal coronary angioplasty), 혈전용해술 (thrombolysis), 장기 이식 (organ transplantation), 뇌 및 척수 수술 (brain and spinal cord surgery), 재건수술 (reconstructive surgery) 및 혈관 집게 수술 (vessel clamping surgery) 도중 및/또는 수술 후, 바람직하게는 수술 도중 및/또는 수술 이후에 예방 (prevention) 및/또는 보강 (support) 및/또는 수술 후 처치(post-operative treatment)하기 위한 것이다.

[0366] 본 발명의 여섯 번째 측면의 제 1차 구현예이기도 한, 본 발명의 여섯 번째 측면으로서, 본 발명의 해결과제는 이식되거나 이식될 장기(organ) 손상을 방지하거나 또는 이식된 장기에 대한 이식 거부증의 예방 및 치료를 위한 사용을 위한, 본 발명의 첫 번째 및 두 번째 측면의 임의의 구현예에 따른 핵산의 용도 (여기에서 상기 장기는 바람직하게는 간, 신장, 장, 폐, 심장, 피부, 사지, 각막, 랑거한스 섬 (Langerhans islet), 골수, 혈관 및 췌장을 포함하는 군으로부터 선택됨)에 의하여 해결되는 것이다.

[0367] 본 발명의 여섯 번째 측면의 제 1차 구현예이기도 한, 본 발명의 일곱 번째 측면으로서, 본 발명의 해결과제는 심장, 비장, 방광, 췌장, 위, 폐, 간, 신장, 사지, 뇌, 골격근 또는 장과 같은 장기 및 지연성 이식 신 기능(delayed graft function)의 재관류 손상 (reperfusion injury)의 예방을 위한, 본 발명의 첫 번째 및 두 번째 측면의 임의의 구현예에 따른 핵산의 용도에 의하여 해결되는 것이다.

[0368] 본 발명의 여섯 번째 측면의 제 1차 구현예이기도 한, 본 발명의 여덟 번째 측면으로서, 본 발명의 해결과제는 본 발명의 첫 번째 및 두 번째 측면의 임의의 구현예에 따른 핵산을 포함하는, 저장 용액 (storage solution) 및/또는 수송 용액 (transport solution), 바람직하게는, 장기 저장용 또는 장기 수송용 용액에 의하여 해결된다.

[0369] 본 발명의 아홉 번째 측면의 제 1차 구현예이기도 한, 본 발명의 아홉 번째 측면으로서, 본 발명의 해결과제는 본 발명의 첫 번째 및 두 번째 측면의 임의의 구현예에 따른 핵산을 포함하는 복합체 (complex)에 의하여 해결되며, 바람직하게는, 여기에서 상기 복합체는 결정성 복합체인 것이다.

[0370] 본 발명의 아홉 번째 측면의 제 1차 구현예이기도 한, 본 발명의 아홉 번째 측면의 제 2차 구현예로서, 상기 C5a 는 인간 C5a, 원숭이 C5a, 말 C5a, 토끼 C5a, 소 C5a, 개 C5a 및 돼지 C5a를 포함하는 군으로부터 선택된 것이며, 보다 바람직하게는 상기 C5a 은 인간 C5a인 것이다.

[0371] 본 발명의 아홉 번째 측면의 제 1차 구현예이기도 한, 본 발명의 아홉 번째 측면의 제 3차 구현예로서, 상기 C5 는 인간 C5, 원숭이 C5, 말 C5, 토끼 C5, 소 C5, 개 C5 및 돼지 C5를 포함하는 군으로부터 선택된 것이며, 보다 바람직하게는 상기 C5 은 인간 C5인 것이다.

[0372] 본 발명의 열 번째 측면의 제 1차 구현예이기도 한, 본 발명의 열 번째 측면으로서, 본 발명의 해결과제는 C5 및/또는 C5a의 탐지를 위한 본 발명의 첫 번째 및 두 번째 측면의 임의의 구현예에 따른 핵산의 용도에 의하여 해결되는 것이다.

[0373] 본 발명의 열 번째 측면의 제 1차 구현예이기도 한, 본 발명의 열 번째 측면의 제 2차 구현예로서, 상기 C5a는 인간 C5a, 원숭이 C5a, 말 C5a, 토끼 C5a, 소 C5a, 개 C5a 및 돼지 C5a를 포함하는 군으로부터 선택된 것이며, 보다 바람직하게는 상기 C5a 은 인간 C5a인 것이다.

[0374] 본 발명의 열 번째 측면의 제 1차 구현예이기도 한, 본 발명의 열 번째 측면의 제 3차 구현예로서, 상기 C5 는 인간 C5, 원숭이 C5, 말 C5, 토끼 C5, 소 C5, 개 C5 및 돼지 C5를 포함하는 군으로부터 선택된 것이며, 보다 바람직하게는 상기 C5 은 인간 C5인 것이다.

[0375] 본 발명의 열한 번째 측면의 제 1차 구현예이기도 한, 본 발명의 열한 번째 측면으로서, 본 발명의 해결과제는 (1) 보체 시스템(complement system)의 단백질의 후보 길항제(candidate antagonist) 및/또는 후보 효현제(candidate agonist)를 제공하는 단계, (2) 본 발명의 첫 번째 및 두 번째 측면 중 임의의 구현예에 따른 핵산을 제공하는 단계, (3) 상기 보체 시스템의 단백질의 길항제 및/또는 효현제 존재상에서 신호(signal)를 제공하는 시험계 (test system)을 제공하는 단계, 및 (4) 상기 후보 길항제가 보체 시스템의 단백질의 길항제인지 여부 및/또는 상기 후보 효현제가 보체 시스템의 단백질의 효현제인지 여부를 결정하는 단계를 포함하는, 보체 시스템상의 단백질의 길항제 (antagonists) 또는 효현제(agonoist)를 스크링(screening)하는 방법에 의하여 해결된다 (여기에서 상기 보체 시스템상의 단백질은 C5a 및 C5을 포함하는 군으로부터 선택됨).

[0376] 본 발명의 열한 번째 측면의 제 1차 구현예이기도 한, 본 발명의 열한 번째 측면의 제 2차 구현예로서, 상기 보체 시스템의 단백질은 인간 C5a 및 인간 C5을 포함하는 군으로부터 선택되는 것이다.

[0377] 본 발명의 열한 번째 측면의 제 1차 및 제 2차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 열한 번째 측면의 제 3차 구현예로서, 하나 또는 상기 보체 시스템의 단백질은 C5a인 것이며, 여기에서 상기 C5a는 바람직하게는, 인간 C5a, 원숭이 C5a, 말 C5a, 토끼 C5a, 소 C5a, 개 C5a 및 돼지 C5a를 포함하는 군으로부터 선택된 것이며, 보다 바람직하게는 상기 C5a 은 인간 C5a인 것이다.

[0378] 본 발명의 열한 번째 측면의 제 1차 및 제 2차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 열한 번째 측면의 제 4차 구현예로서, 하나 또는 상기 보체 시스템의 단백질은 C5이고, 여기에서 상기 C5 는 인간 C5, 원숭이 C5, 말 C5, 토끼 C5, 소 C5, 개 C5 및 돼지 C5를 포함하는 군으로부터 선택된 것이며, 보다 바람직하게는 상기 C5 은 인간 C5인 것이다.

[0379] 본 발명의 열두 번째 측면의 제 1차 구현예이기도 한, 본 발명의 열두 번째 측면으로서, 본 발명의 해결과제는 (1) 상(phase), 바람직하게는 고체상(solid phase)에 동원된 보체 시스템(complement system)의 단백질을 제공하는 단계, (2) 본 발명의 첫 번째 및 두 번째 측면 중 임의의 구현예에 따른 핵산을 제공하는 단계(여기에서 상기 핵산은 바람직하게는 표지(labelled)된 것임), (3) 상기 보체 시스템의 단백질의 후보 효현제 및/또는 후보 길항제를 첨가하는 단계, 및 (4) 상기 후보 효현제가 보체 시스템의 단백질의 효현제인지 여부 및/또는 상기 후보 길항제가 보체 시스템의 단백질의 길항제인지 여부를 결정하는(determination) 단계를 포함하는, 보체 시스템상의 단백질의 효현제(agonoist) 또는 길항제 (antagonists)를 스크링(screening)하는 방법에 의하여 해결된다 (여기에서 상기 보체 시스템상의 단백질은 C5a 및 C5을 포함하는 군으로부터 선택됨).

[0380] 본 발명의 열두 번째 측면의 제 1차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 열두 번째 측면의 제 2차 구현예로서, 상기 결정은 상기 핵산이 보체 시스템의 단백질의 상기 후보 효현제 또는 상기 후보 길항제에 의하여 치환되는지 여부를 평가하도록 수행하는 것이다.

[0381] 본 발명의 열두 번째 측면의 제 1차 및 제 2차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 열두 번째 측면의 제 3차 구현예로서, 상기 보체 시스템의 단백질은 인간 C5a 및 C5을 포함하는 군으로부터 선택되는 것이다.

[0382] 본 발명의 열두 번째 측면의 제 1차 및 제 2차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 열두 번째 측면의 제 4차 구현예로서, 하나 또는 상기 보체 시스템의 단백질은 C5a이고, 바람직하게는 여기에서 상기 C5a는 바람직하게는, 인간 C5a, 원숭이 C5a, 말 C5a, 토끼 C5a, 소 C5a, 개 C5a 및 돼지 C5a를 포함하는 군으로부터 선택된 것이며, 보다 바람직하게는 상기 C5a 은 인간 C5a인 것이다.

[0383] 본 발명의 열두 번째 측면의 제 1차 및 제 2차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 열두 번째 측면의 제 4차 구현예로서, 하나 또는 상기 보체 시스템의 단백질은 C5이고, 바람직하게는 여기에서 상기 C5 는 인간 C5, 원숭이 C5, 말 C5, 토끼 C5, 소 C5, 개 C5 및 돼지 C5를 포함하는 군으로부터 선택된 것이며, 보다 바람직하게는 상기 C5 은 인간 C5인 것이다.

[0384] 본 발명의 열세 번째 측면의 제 1차 구현예이기도 한, 본 발명의 열세 번째 측면으로서, 본 발명의 해결과제는

본 발명의 첫 번째 및 두 번째 측면 중 임의의 구현예에 따른 핵산을 포함하는, C5 및/또는 C5a의 탐지를 위한 키트(kit)에 의하여 해결된다.

[0385] 본 발명의 열세 번째 측면의 제 1차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 열세 번째 측면의 제 2차 구현예로서, 상기 C5 및/또는 C5a 는 인간 C5 및/또는 인간 C5a인 것이다.

[0386] 본 발명의 열네 번째 측면의 제 1차 구현예이기도 한, 본 발명의 열네 번째 측면으로서, 본 발명의 해결과제는 본 발명의 열두 번째 측면 중 임의의 구현예에 따른 방법에 의하여 수득가능한 보체 시스템의 단백질의 길항제에 의하여 해결되며, 여기에서 상기 보체 시스템의 단백질은 C5a 및 C5을 포함하는 군으로부터 선택되는 것이다.

[0387] 본 발명의 열네 번째 측면의 제 1차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 열네 번째 측면의 제 2차 구현예로서, 하나 또는 상기 보체 시스템의 단백질은 인간 C5a 및 인간 C5을 포함하는 군으로부터 선택되는 것이다

[0388] 본 발명의 열네 번째 측면의 제 1차 및 제 2차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 열네 번째 측면의 제 3차 구현예로서, 하나 또는 상기 보체 시스템의 단백질은 c5a이고, 바람직하게는 여기에서 상기 C5a는 바람직하게는, 인간 C5a, 원숭이 C5a, 말 C5a, 토끼 C5a, 소 C5a, 개 C5a 및 돼지 C5a를 포함하는 군으로부터 선택된 것이며, 보다 바람직하게는 상기 C5a 은 인간 C5a인 것이다.

[0389] 본 발명의 열네 번째 측면의 제 1차 및 제 2차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 열네 번째 측면의 제 4차 구현예로서, 하나 또는 상기 보체 시스템의 단백질은 C5이고, 바람직하게는 여기에서 상기 C5 는 인간 C5, 원숭이 C5, 말 C5, 토끼 C5, 소 C5, 개 C5 및 돼지 C5를 포함하는 군으로부터 선택된 것이며, 보다 바람직하게는 상기 C5 은 인간 C5인 것이다.

[0390] 본 발명의 열다섯 번째 측면의 제 1차 구현예이기도 한, 본 발명의 열다섯 번째 측면으로서, 본 발명의 해결과제는 본 발명의 열두 번째 측면 중 임의의 구현예에 따른 방법에 의하여 수득가능한 보체 시스템의 단백질의 효현제에 의하여 해결되며, 여기에서 상기 보체 시스템의 단백질은 C5a 및 C5을 포함하는 군으로부터 선택되는 것이다.

[0391] 본 발명의 열다섯 번째 측면의 제 1차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 열다섯 번째 측면의 제 2차 구현예로서, 상기 보체 시스템의 단백질은 인간 C5a 및 인간 C5을 포함하는 군으로부터 선택되는 것이다

[0392] 본 발명의 열다섯 번째 측면의 제 1차 및 제 2차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 열다섯 번째 측면의 제 3차 구현예로서, 하나 또는 상기 보체 시스템의 단백질은 c5a이고, 바람직하게는 여기에서 상기 C5a는 바람직하게는, 인간 C5a, 원숭이 C5a, 말 C5a, 토끼 C5a, 소 C5a, 개 C5a 및 돼지 C5a를 포함하는 군으로부터 선택된 것이며, 보다 바람직하게는 상기 C5a 은 인간 C5a인 것이다.

[0393] 본 발명의 열다섯 번째 측면의 제 1차 및 제 2차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 열다섯 번째 측면의 제 4차 구현예로서, 하나 또는 상기 보체 시스템의 단백질은 C5이고, 바람직하게는 여기에서 상기 C5 는 인간 C5, 원숭이 C5, 말 C5, 토끼 C5, 소 C5, 개 C5 및 돼지 C5를 포함하는 군으로부터 선택된 것이며, 보다 바람직하게는 상기 C5 은 인간 C5인 것이다.

[0394] 본 발명의 열여섯 번째 측면의 제 1차 구현예이기도 한, 본 발명의 열여섯 번째 측면으로서, 본 발명의 해결과제는 시료내 본 발명의 첫 번째 및 두 번째 측면 중 임의의 구현예에 따른 핵산을 검출하는 방법에 의하여 해결되며, 여기에서 상기 방법은 (a) 본 발명에 따른 핵산을 포함하는 시료(sample)을 제공하는 단계; (b) 포획용 탐침(capture probe)(여기에서 상기 포획용 탐침은 본 발명의 첫 번째 및 두 번째 측면 중 임의의 구현예에 따른 핵산의 첫 부분(first part)과 적어도 부분적으로 상보적임) 및 검출용 탐침 (detection probe)(여기에서 상기 검출용 탐침은 본 발명의 첫 번째 및 두 번째 측면 중 임의의 구현예에 따른 핵산의 두 번째 부분(second part)과 적어도 부분적으로 상보적이거나 또는 호환적으로 상기 포획용 탐침은 본 발명의 첫 번째 및 두 번째 측면 중 임의의 구현예에 따른 핵산의 두 번째 부분(second part)과 적어도 부분적으로 상보적이고 상기 검출용 탐침은 본 발명의 첫 번째 및 두 번째 측면 중 임의의 구현예에 따른 핵산의 첫 부분(first part)과 적어도 부분적으로 상보적임)을 제공하는 단계; (c) 상기 포획용 탐침 및 검출용 탐침이 본 발명의 첫 번째 및 두 번째 측면 중 임의의 구현예에 따른 핵산 또는 이의 일부분과 동시적으로 또는 임의의 일련적 순서로 반응을 수행하는 단계; 및 (d) 임의적으로, 상기 포획용 탐침이 상기 단계 (a)에서 제공되는 본 발명의 첫 번째 및 두 번째 측면 중 임의의 구현예에 따른 핵산과 혼성화되는지 여부를 탐지하는(detecting) 단계; 및 (e) 본 발명의 첫 번째 및 두 번째 측면 중 임의의 구현예에 따른 핵산, 포획용 탐침 및 검출용 탐침으로 구성된, 상기 단계 (c)에

서 형성된 복합체(complex)를 탐지하는 단계를 포함한다.

[0395] 본 발명의 열여섯 번째 측면의 제 1차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 열여섯 번째 측면의 제 2차 구현예로서, 상기 검출용 탐침은 검출용 수단(detection means), 및/또는 상기 포획용 탐침은 지지체(support), 바람직하게는 고체상 지지체에 고정화될 수 있다.

[0396] 본 발명의 열여섯 번째 측면의 제 1차 및 제 2차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 열여섯 번째 측면의 제 3차 구현예로서, 상기 복합체의 일부가 아닌 임의의 검출용 탐침은 단계 (e)에서 상기 복합체의 일부가 아닌 임의의 검출용 탐침만이 검출되도록 반응으로부터 제거되는 것이다.

[0397] 본 발명의 열여섯 번째 측면의 제 1차, 제 2차 및 제 3차 구현예의 하나의 구현예이기도 한, 본 발명의 열여섯 번째 측면의 제 4차 구현예로서, 상기 단계 (e)는 상기 포획용 탐침 및 상기 검출용 탐침이 본 발명의 첫 번째 및 두 번째 측면 중 임의의 구현예에 따른 핵산 또는 그 일부의 존재 및 상기 핵산 또는 그 일부의 비존재시에 혼성화될 때, 검출용 수단(detection means)에 의하여 발생하는 신호를 비교하는 단계를 포함하는 것이다.

[0398] 본 발명의 추가적인 측면으로서, 본 발명은 본 발명에 따른 핵산을 포함하는 약제(medicament)에 관한 것이다. 본 발명의 바람직한 구현예로서, 상기 약제는 질환(disease), 여기에서 상기 질환은 본원에서 개시된 모든 질환, 바람직하게는 상기 질환 및/또는 예방하기 위해 본 발명에 따른 핵산이 사용가능한 임의의 질환의 치료를 위한 것이다.

[0399] 본 발명의 저장 용액이 이식용 조직, 장기 또는 장기 시스템을 저장, 보관 또는 수송에 사용됨도 본 발명의 범위 내이다. 최종적으로 본 발명의 하나의 구현예로서, 상기 용액은 상기 이식된 조직, 장기, 또는 장기 시스템의 수용자에게 투여가능하다. 이러한 투여는 이러한 상기 조직, 장기, 또는 장기 시스템의 이식과정의 이전, 동시 및/또는 이후에 수행될 수 있다.

[0400] 본 발명은 C5a에 특이적으로 고친화성(high-affinity)으로 결합하는 핵산을 생성 가능하다는 놀라운 사실에 기초한 것이다. 이러한 핵산들은 바람직하게는 본원에서, 본 발명에 따른 핵산 분자(nucleic acid molecules), 본 발명에 따른 핵산, 발명적 핵산(inventive nucleic acids) 또는 발명적 핵산 분자로도 지칭되는 것이다.

[0401] 본원에 개시된 바와 같은 본 발명에 의한 핵산의 특징은 상기 핵산이 단독 또는 임의의 조합으로 사용되는 본 발명의 어떠한 측면으로 실현될 수 있다.

[0402] 인간 C5a은 서열번호 1에 따른 아미노산 서열을 갖는 기본 펩티드(basic peptide)이다.

[0403] 인간 C5a에 대한 짧고 높은 친화성으로 결합하는 핵산을 동정할 수 있다는 발견은 압타머(aptamers), 즉, 기본 단백질에 배향하는 목표 분자에 결합하는 D-핵산(nucleic acid)은, 이러한 종류의 목표가 그 비가 높으나 비-특이적인 신호-대 잡음 비(signal-to-noise ratio)를 발생한다는 점에서 일반적으로 그 생성이 매우 어렵다는 점을 보고한 이튼 등의 보고(Easton, Gold et al. 1997)를 감안하면 놀라운 발견이다. 이 높은 신호-대-잡음 비는 인간 C5a과 같은 기본 목표들을 위한 핵산에 의해 나타내는 높은 비-특이적 친화성(high non-specific affinity)에 기인한다.

[0404] 특허청구범위 및 실시예 1에서 보다 상술하는 바와 같이, 본 발명자들은 보다 놀랍게도 해긴 핵산 분자와 결합하는 수개의 상이한 인간 C5a 를 동정할 수 있었으며, 여기에서 대부분의 상기 핵산들은 본원에서 박스(Boxes)로 또한 지칭되는 뉴클레오티드의 스트레치에 의하여 특정화될 수 있다. 다양한 인간 C5a-결합 핵산 분자는 각각 상기 박스 및 몇몇 구조적 특징들 및 요소들에 기초하여 분류될 수 있다. 그러므로 본원에서 정의되는 다양한 분류들은 형(type), 보다 상세하게는, A형(Type A), B형(Type B), 및 C형(Type C)으로 지칭된다.

[0405]

[0406] 본 발명에 따른 핵산 또는 이의 스트레치 또는 이의 일부(들)는 원칙상 상호 혼성화가 가능함도 본 발명의 범위 내이다. 이러한 혼성화가 발생시에, 이중 가닥형(double-stranded) 구조가 생성된다. 이러한 혼성화가 특히, 시험관 내(*in vitro*) 및/또는 생체 내(*in vivo*) 조건하에서 발생되거나 발생되지 않을 수 있음도 당업계에 인지

가능할 것이다. 또한 이러한 혼성화시에, 적어도 염기쌍에 대한 규칙에 기초하여, 이러한 혼성화 및 이중 가닥 구조가 형성될 수 있은 경우에 2개의 스트레치의 전장 길이 전체에 걸쳐 반드시 발생하지는 않는다. 본원에서 바람직하게는 개시한 바대로, 이중-가닥 구조는 하나 이상, 바람직하게는 2개 또는 그 이상의 염기쌍이 염기쌍, 바람직하게는 와트슨-크리크(Watson-Crick) 염기 쌍 규칙에 따른 염기 쌍을 이루어지는, 분자 일부 또는 2개 이상의 분리된 가닥(seperated strands) 또는 단일 가닥의 2개의 공간적으로 분리된 스트레치에 의하여 생성된 구조인 것이다. 후그스텐(Hoogsten) 염기 쌍과 같은 기타 염기 쌍은 이러한 이중-가닥 구조로 또는 이 구조를 형성할 수 있음도 당업계에 인지 가능할 것이다.

[0407] 본 발명의 바람직한 구현예로서, 본원에서 사용된 배열(arrangement)는 본원에서 개시된 핵산과 연관된 본원에서 개시된 구조적 또는 기능적 특징 또는 요소의 순서 (order) 또는 서열(sequence)을 의미한다.

[0408] 본 발명의 핵산이 C5a 및 C5 모두와 결합 가능함은 당업계에 인지 가능할 것이다. 이러한 결합특성은 핵산의 동정을 우하여, C5a 부위가 C5a 및 C5 모두가 존재하는 곳에 사용가능하다는 사실에 의거한다. 결과적으로, 본 발명에 따른 핵산은 C5a, C5 또는 모두의 검출을 위해 적합할 것이다. 또한, 본 발명에 따른 핵산은 C5 및 C5a 모두에 대한 길항제이다. 따라서, 본 발명에 따른 핵산은 C5a, C5 또는 모두에 수반 또는 기인한 어떠한 질환의 치료 및 예방에 적합하다. 이러한 과학적 근거는 C5a 및 C5, 각각이 다양한 질환(diseases) 및 상태(conditions)와 관련되거나 수반된다는 것을 확립한 선행기술로부터 되는 뒷받침되며, 상기 문헌들은 본원에서 참고로 인용된다.

[0409] 본 발명에 따른 핵산이 핵산분자임도 본 발명의 범위 내이다. 역으로 지시되지 않는 한, 본원에서 사용되는 용어인 핵산 (nucleic acid) 및 핵산 분자(nucleic acid molecule)은 동의어로 사용된다. 본 발명의 하나의 구현예로서, 상기 핵산 및 상기 핵산 분자는 상기 핵산 분자를 형성하는 모든 연속적 뉴클레오티드들은 하나 또는 1개 이상의 공유결합에 의해 연계 또는 연결됨을 특징으로 하는 핵산을 포함하는 것이다. 보다 상세하게는, 상기 뉴클레오티드 각각은 2개의 다른 뉴클레오티드와, 바람직하게는 포스포디에스테르(phosphodiester) 결합 또는 기타 결합을 통하여 연계 또는 연결되어 연속적인 뉴클레오티드의 스트레치를 형성한다. 그러나, 이러한 배열(arrangement)에서 상기 2개의 말단 뉴클레오티드, 즉, 바람직하게는 5‘ 말단 및 3’ 말단에서의 뉴클레오티드가 이러한 배열이 선형(linear)이고 원형 배열이 아니고 원형 분자라기보다는 선형이라는 전제하에서만 단일 뉴클레오티드에 각각 연계되는 것이다.

[0410] 본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 핵산 및 상기 핵산 분자는 2개 이상의 연속적인 뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 연속 뉴클레오티드의 개개 그룹내에서 개개 뉴클레오티드는 2개 이상의 다른 뉴클레오티드와 포스포디에스테르(phosphodiester) 결합 또는 기타 결합을 통하여 연계 또는 연결되어 연속적인 뉴클레오티드의 스트레치를 형성한다. 그러나, 이러한 배열에서, 상기 2개의 말단성 뉴클레오티드들은, 즉, 바람직하게는 5‘ 말단 및 3’ 말단에서의 뉴클레오티드가 각각 단일 뉴클레오티드에만 연결된다. 그러나, 이러한 구현예로서, 상기 연속적 뉴클레오티드의 2개의 그룹은 1개 군의 1개의 뉴클레오티드 및 또 다른 또는 기타 그룹의 1개의 뉴클레오티드 와 공유결합, 바람직하게는 상기 2개 뉴클레오티드중 1개의 당(sugar) 기와 상기 2개 뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드(nucleosides)의 것의 포스포르(phosphor) 기 사이에 형성된 공유결합을 통하여 서로 연계(link) 또는 연결(connect)되지 않는 것이다. 본 발명의 호환적인 구현예로서, 그러나 상기 연속적인 뉴클레오티드의 2개 그룹은 1개 군의 1개의 뉴클레오티드 및 또 다른 또는 기타 그룹의 1개의 뉴클레오티드와 공유결합, 바람직하게는 상기 2개 뉴클레오티드 중 1개의 당(sugar) 기와 상기 2개 뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드(nucleosides)의 것의 포스포르(phosphor) 기 사이에 형성된 공유결합을 통하여 서로 연계(link) 또는 연결(connect)되는 것이다. 바람직하게는, 연속적인 뉴클레오티드의 2개 이상의 그룹은 어떠한 공유 결합을 통하여 연계되지 않는 것이다. 본 발명의 또 다른 바람직한 구현예로서, 2개 이상의 그룹은 포스포디에스테르(phosphodiester) 결합과 상이한 공유 결합을 통하여 연계되는 것이다. 본 발명의 또 다른 바람직한 구현예로서, 2개 이상의 그룹은 포스포디에스테르(phosphodiester) 결합인 공유 결합을 통하여 연계되는 것이다.

[0411] 본 발명에 따른 핵산들은 또한 본원에 개시된 특정 서열들과 실질적으로 상동성(homologous)을 갖는 핵산들도 포함할 것이다. 본원에서 정의되는 용어 “실질적으로 상동성(substantially homologous)”은 최소한 75%, 바람직하게는 85%, 보다 바람직하게는 90% 및 가장 바람직하게는 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상의 상동성을 갖

는 것으로 해석되어야 한다.

[0412] 본 발명에 따른 핵산에 존재하는 상동성을 갖는 뉴클레오티드의 실제적인 백분율은 핵산에 존재하는 뉴클레오티드의 전체 갯수에 의존할 것이다. 상기 백분율 변형체(percent modification)는 핵산에 존재하는 뉴클레오티드의 전체 갯수에 기초한 것일 수 있다.

[0413] 상기 상동성은 당업자에게 널리 알려진 바와 같이 결정될 수 있다. 보다 상세하게는, 서열 비교 알고리즘(sequence comparison algorithm)은 비교용 서열(reference sequence)과 관련된 시험용 서열(test sequence)에 대한 백분율 서열 동일성(percent sequence identity)을 계산하는 것이다. 상기 시험용 서열은 바람직하게는, 또 다른 핵산 분자에 대하여 상동성인지, 만약 그렇다면, 어느 정도까지 인지 여부를 시험되거나 시험될 서열 또는 핵산 분자이며, 상기 또 다른 핵산 분자는 또한 비교용 서열(reference sequence)이라고도 지칭된다. 하나의 구현예로서, 상기 비교용 서열은 본원에 개시된 바와 같은 핵산 분자, 보다 바람직하게는 서열번호 3 내지 40; 서열번호 43 내지 79; 서열번호 168 내지 171; 서열번호 174 내지 179 중의 어느 하나에 따른 서열을 갖는 핵산 분자이다. 비교를 위한 서열의 최적의 정렬은 예를 들어, 스미스 및 워터맨 (Smith 및 Waterman, 1981)의 국부적 상동성 알고리즘법(local homology algorithm)에 의해, 니들맨 및 운츠 (Needleman 및 Wunsch, 1970)의 상동성 정렬 알고리즘법(homology alignment algorithm)에 의해, 피어슨 및 립맨 (Pearson 및 Lipman, 1988)의 유사 방법을 위한 조사에 의해, 이들 알고리즘의 컴퓨터화된 실행법 (computerized implementations)(위스콘 제네틱 소프트웨어 패키지의 GAP, BESTFIT, FASTA, 및 TFASTA, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.) 또는 시각적 조사(visual inspection)에 의해서 수행될 수 있다.

[0414]

[0415] 백분율 서열 동일성(percent sequence identity)을 결정하기에 적합한 알고리즘의 하나의 예로서는 기본 국소 정렬 조사 도구 분석법(basic local alignment search tool; 이하 “BLAST"이라 명명함)에 사용되는 알고리즘, 예를 들어, 알쯔슐 등의 문헌(Altschul et al. 1990 및 Altschul et al, 1997)에 개시된 알고리즘이다. BLAST 분석법을 수행하기 위한 소프트웨어는 내셔널 센터 포 바이오테크놀러지 인포메이션(National Center for biotechnology Information; 이하 “NCBI”이라 명명함)을 통하여 공중에서 입수 가능하다. NCBI에서 입수가능한 스포트웨어, 예들 들어, BLASTN(뉴클레오티드 서열용) 및 BLASTP(아미노산 서열용)를 이용하여 서열 동일성(sequence identity)을 결정하는데 사용되는 디폴트 함수(default parameters)는 맥기니스 등의 문헌(McGinnis et al, 2004)에 개시되어 있다.

[0416] 본원에 기재된 용어 “발명적 핵산(inventive nucleic acid)” 또는 본 발명에 따른 핵산(nucleic acid according to the present invention)”은 본원에 개시된 핵산 또는 이들의 일부를 포함하는 핵산들, 바람직하게는 상기 핵산 또는 상기 핵산의 일부들이 인간 C5a의 결합과 관련되는 정도까지를 또한 포함하는 것이다. 본 발명의 구현예로서, 상기 핵산은 본원에 개시된 핵산 분자, 또는 유도체 (derivatives) 및/또는 대사체(metabolites)중의 하나이며, 여기에서 상기 유도체 및/또는 대사체는 바람직하게는 본원에 개시된 핵산 분자와 비교하여 절단된(truncated) 핵산이다. 절단(truncation)은 본원에서 개시된 상기 핵산의 어느 한쪽 또는 양쪽 말단과 연관될 수 있다. 또한, 절단은 핵산의 뉴클레오티드 내 서열(inner sequence)과 관련될 수 있다, 즉, 5‘ 및 3’ 말단 뉴클레오티드 사이의 뉴클레오티드(들)와 각각 관련될 수 있다. 게다가, 절단은 본원에서 개시된 핵산 서열로부터 최소한 하나의 뉴클레오티드의 결실(deletion)을 포함할 것이다. 절단은 발명적 핵산(들)의 하나 이상의 스트레치와 관련될 수 있으며, 여기에서 상기 스트레치는 최소한 하나의 뉴클레오티드 길이일 수 있다. 본 발명에 따르는 핵산의 결합은 당업자들에게 통상적인 실험법, 또는 본원에 개시된, 바람직하게는 실시예 부분에 개시된 방법을 사용 또는 적용함으로서 측정될 수 있다.

[0417]

[0418] 본 발명에 따른 핵산은 D-핵산 또는 L-핵산일 수 있다. 바람직하게는, 상기 발명적 핵산은 L-핵산이다. 추가적으로, 상기 핵산의 하나 내지 여러 부분은 D-핵산형으로 존재 가능하며, 또는 상기 핵산의 하나 이상 내지 여러 부분은 L-핵산형이다. 상기 핵산의 “일부(part)"라는 용어는 최소한 1개 이상의 뉴클레오티드를 의미하는 것일 것이다. 이러한 핵산들은 일반적으로, 각각 “D- 및 L-핵산”으로 지칭된다. 따라서, 특히 바람직한 구현예로서, 본 발명에 따른 핵산들은 L-뉴클레오티드로 구성되고 최소 하나 이상의 D-뉴클레오티드를 포함한다. 이러한 D-뉴클레오티드는 바람직하게는 본 발명에 따른 핵산, 바람직하게는 이들의 일부를 한정하는

스트레치와는 별개의 다른 부분에 부착되는 것이며, 이 일부들은 핵산의 다른 부분과의 상호작용이 연관된 접촉의 부분을 의미한다. 바람직하게는, 이러한 D-뉴클레오티드는 각각 본 발명의 임의의 핵산 및 임의의 스트레치의 말단에 부착되는 것이다. 보다 바람직한 구현예로서, 상기의 D-뉴클레오티드는 스페이서(spacer) 또는 링커(linker)로 작용될 수 있으며, 바람직하게는 본 발명에 따른 핵산에 PEG 또는 HES와 같은 변형체(modifications)를 부착할 수도 있다.

[0419] 본원에서 그들의 핵산 서열로 온전히 그대로 개시된 개개 및 임의의 핵산(들)은 특정 뉴클레오티드 서열(들)에 한정되는 것도 또한 본 발명의 범위내이다. 환원하면, 용어 "포함하는(comprising)" 또는 "포함하다(comprise(s))"는 이러한 구현예에서 '함유하는(containing)' 또는 '구성하는 (consisting of)'의 의미로서 해석되어야 할 것이다.

[0420] 또한, 본 발명에 따른 핵산은 비교적 긴 핵산(longer nucleic acid)의 일부분이며, 상기 비교적 긴 핵산은 최소한 본 발명의 한 부분이 본 발명에 따른 핵산 또는 그 일부분인 여러 부분을 포함한다는 것도 본 발명의 범위내이다. 이러한 비교적 긴 핵산의 다른 일부분은 D-핵산 또는 L-핵산 중 어느 것일 수 있다. 본 발명에서는 이들의 임의 조합이 사용될 수 있을 것이다. 이러한 비교적 긴 핵산의 다른 일부분은 단독 또는 상호 조합으로 전체로서 또는 특별한 조합으로서, 결합(binding), 바람직하게는 C5a와의 결합과는 다른 기능을 나타낼 수 있다. 하나의 가능한 기능은 다른 분자와의 상호작용(interaction), 예를 들어, 고정화(immobilization), 가교결합(cross-linking), 검출(detection) 또는 증폭(amplification)등과 같은 작용을 허용하는 것이고, 여기에서 상기 다른 분자들은 바람직하게는 C5a와 상이한 것이다. 본 발명의 추가의 구현예로서, 본 발명에 따른 핵산은 몇 개의 본 발명의 핵산을, 독립적 또는 조합된 부위로서 포함한다. 이와 같은 본 발명의 여러 가지 핵산을 포함하는 핵산은 비교적 긴 핵산의 용어로서 또한 포함한다.

[0421] 본원에서 사용되는 L-핵산들은 L-뉴클레오티드, 바람직하게는 오로지 L-뉴클레오티드로만 구성된 핵산들이다.

[0422] 본원에서 사용되는 D-핵산들은 D-뉴클레오티드, 바람직하게는 오로지 D-뉴클레오티드로만 구성된 핵산들이다.

[0423] 본원에서 사용되는 용어 "핵산(nucleic acid)" 및 "핵산 분자(nucleic acid molecule)"는 역으로 명백하게 지시되지 않은 한, 호환가능한 방식으로 사용된다.

[0424] 또한, 역으로 명백하게 지시되지 않은 한, 본원에서 기술된 임의의 뉴클레오티드 서열은 5 ' → 3' 방향이다.

[0425] 본원에서 바람직하게 사용되기로는, 핵산의 임의의 위치는 서열(sequence), 스트레치(stretch) 또는 아스트레치(substretch)의 5 '-말단과 관련하여 결정되거나 지칭된다. 따라서, 제 2차(second) 뉴클레오티드는 상기 서열, 상기 스트레치 또는 상기 아스트레치의 5' 말단으로부터 각각 계산된다. 또한 끝에서 두 번째 뉴클레오티드는 상기 서열, 상기 스트레치 또는 상기 아스트레치의 3' 말단으로부터 계산된 두 번째 뉴클레오티드이다.

[0426] 본 발명의 발명적 핵산이 D-뉴클레오티드, L-뉴클레오티드 또는 상기 두 형태 뉴클레오티드의 조합, 예를 들어 하나 이상의 L-뉴클레오티드 및 하나 이상의 D-뉴클레오티드로 구성되는 무작위 조합(random combination) 또는 하나 이상의 L-뉴클레오티드 및 하나 이상의 D-뉴클레오티드로 구성되는 스트레치의 한정된 서열로 구성되는가 여부에 상관없이, 상기 핵산은 데스옥시리보뉴클레오티드(desoxyribonucleotide(s)), 리보뉴클레오티드(ribonucleotide(s)) 또는 이들의 조합으로 구성될 수 있다.

[0427] L-핵산과 같은 본 발명의 발명적 핵산을 고안하는 것은 여러 가지 장점을 갖는다. L-핵산은 자연 발생적 핵산들의 거울상 이성질체이다. 그러나 D-핵산은 수용액상, 및 특히 핵산 분해 효소(nucleases)의 광범위한 분포에 기인하는 생체 조직(biological systems) 또는 생체 표본(biological samples)에서 매우 불안정하다. 자연 발생적 핵산 분해효소, 특히 동물 세포 유래 핵산 분해 효소는 L-핵산에 대한 분해 능력이 없다. 이와 같은 이유로

L-핵산의 생물학적 반감기(biological halflife)는 동물체 및 인체를 포함한 상기 조직에서 두드러지게 증가한다. L-핵산의 분해능 결핍으로 인해, 핵산 분해 효소의 분해산물이 발생되지 않으며, 상기 결과로 어떠한 부작용도 일어나지 않음을 관찰할 수 있다. 이러한 측면은 C5a 존재와 관련한 질환 및/또는 장애의 치료를 위해 사용되고 있는 사실상 모든 기타 화합물의 L-핵산으로 한정되지 않는 것이다. 특이적으로 왓슨와 크릭의 염기 결합과는 다른 기전을 통한 목표 분자와 결합을 하는 L-핵산 또는 L-뉴클레오티드로 일부 또는 온전히 구성되는 압타머(aptamer), 특히 상기 목표물질(target molecule)과 압타머와의 결합과 관련되는 압타머의 일부분을 갖는 압타머를 또한 스피에겔머(spiegelmer)이라고 지칭된다.

[0428] 또한, 본 발명에 따른 핵산으로 또한 지칭되는 발명적 핵산은 그 핵산이 D-핵산, L-핵산 또는 D-, L-핵산으로 존재하는가 여부 또는 DNA 또는 RNA인가 여부와 상관없이 단일 가닥(single strand) 또는 이중 가닥(double strand) 핵산으로 존재할 수도 있는 것도 본 발명의 범주 내이다. 전형적으로, 본 발명의 발명적 핵산은 일차원 구조에 기인한 한정된 이차원 구조(defined secondary structure)를 나타내는 단일 가닥 핵산으로서, 삼차 구조(tertiary structure)를 또한 형성할 수도 있다. 그러나 본 발명의 발명적 핵산은 서로 상보적인 또는 서로 일부가 상보적인 이중 가닥이 서로 혼성화된다는 의미에서 이중 가닥도 또한 포함될 수도 있다. 이러한 특성은 특히 핵산이 L-형이 아닌 자연 발생의 D-형으로 존재한다면 유리할 것으로 생각되므로 핵산에 안정성을 부여한다.

[0429] 본 발명의 하나의 구현예로서, 본 발명에 따른 핵산의 하나 이상의 뉴클레오티드(들)는 링커 (linker) 또는 스페이서 분자(spacer molecule)로 치환가능하다. 본 발명의 바람직한 구현예로서, 상기 링커 또는 스페이서는 본원에서 정의된 바와 같은 분리된 스트레치 (separating stretch)인 것이다. 바람직하게는, 상기 링커 또는 스페이서 분자들은 1개 이상, 바람직하게는 다수의 에틸렌 글리콜 기 (ethylene glycol moieties)를 포함하는 친수성 스페이서인 것이다.   각각 다양한 링커 및 스페이서들이 당업계에 잘 알려져 있으며 예를 들어, 문헌(Pils 및 Micura, 2000)에 개시된 바와 같은 하기 선별 기준을 이용하여 선별가능하다. 상기 링커들은 상기 염기 쌍 자체와 간섭하지 않거나 안해야 한다. 방향성 카보사이클기(aromatic carbocycles)를 포함하는 링커 형태들은 말단 염기쌍 상에 축적되므로 적합하지 않다 (Lewis et al., 1999). 그러나, 에틸렌 글리콜 기반 또는 에틸렌 글리콜 유래 링커들은 이들이 우수한 수용성 및 높은 형태학적 유연성의 장점을 갖는 것과 같은 이러한 요건을 만족시킨다 (Thomson et al, 1993; Ma et al., 1993; Durand et al. 1990). 바람직하게는, 상기 스페이서는 하나 또는 몇 개의 에틸렌 글리콜 기를 포함 또는 구성되는 것이다 (여기에서 상기 에틸렌 글리콜 기의 산소원자는 CH_2, 인산기(phosphate) 또는 황 원자(sulfur)에 의하여 대체 또는 치환됨).

[0430] 본 발명의 발명적 핵산은 변형가능하다. 이러한 변형은 상기 핵산의 단일 뉴클레오티드와 관련될 수 있으며, 당업계에 잘 알려져 있다. 상기 변형의 예는 그 중에서도, 하기 문헌들, 즉, 벤카테산 외(Venkatesan, Kim et al, 2003), 커서(Kusser 2000); 아우럽 (Aurup, 1994); 쿤민 (Cummins, 1995); 이튼 (Eaton, 1995); 그린 (Green, 1995); 카와사키 (Kawasaki, 1993); 레스닉 (Lesnik, 1993); 및 밀러 (Miller, 1993)에 의해 서술되어 있다. 이러한 변형은 핵산을 구성하는 개별적인 뉴클레오티드의 2번 위치에서의 수소 원자, 불소 원자 혹은 $O-CH_3$ 그룹 또는 NH_2 그룹이 될 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 핵산은 하나 이상의 LNA 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 본 발명의 하나의 구현예로서, 본 발명에 따른 핵산은 LNA 뉴클레오티드로 구성된 것이다.

[0431] 본 발명의 하나의 구현예로서, 본 발명에 따른 핵산은 다중 분할된 핵산(multipartite nucleic acid)일 수 있다. 본원에서 사용되는 “다중 분할된 핵산 (multipartite nucleic acid)”은 두 개 이상의 핵산 가닥으로 구성된 핵산이다. 상기 두 개 이상의 핵산 가닥은 목표 분자에 대한 리간드 (ligand)로 작용하는 기능적 부위(functional unit)를 형성한다. 이 두 개 이상의 핵산 가닥은 본 발명의 임의의 핵산으로부터 핵산을 두 개의 가닥으로 분할시키는 방법 또는 본 발명 핵산의 첫 번째 부분에 상응하는 한 개의 핵산 합성, 즉 전체 핵산(overall nucleic acid) 및 전체 핵산의 두 번째 부분에 상응하는 다른 한 개의 핵산을 합성하는 합성 방법으로 유래될 수 있다. 상기 분할(cleavage) 및 합성(synthesis) 방법 모두는 상기에서 예시한 바로 2개 이상의 가닥을 갖는 다중 분할된 핵산을 제조함에도 적용될 수 있음도 알아야 한다. 환원하면, 2개 이상의 핵산 가닥은 비록 다양한 핵산의 일부분 사이에 어느 정도의 상보적 구역(complementarity)이 존재한다 할지라도 서로 상보성 및 혼성화를 갖는 이중 가닥과는 전형적으로 구별된다는 것이다.

[0432] 마지막으로, 본 발명의 구현예에서, 온전히 닫힌, 예를 들어서 본 발명에 따른 핵산을 위한 원형 구조가 보여진다, 예를 들어서 본 발명에 따른 핵산이 닫혀있으며, 바람직하게는 공유결합을 통해 닫혀있으며, 보다 더 바람직하게는 그와 같은 공유결합은 본원에 기재된 바와 같이 핵산 서열을 5‘ 말단 및 3’ 말단 사이에 만들어진다는 점도 본 발명의 범위 내이다.

[0433] 본 발명자들은 본 발명에 따른 핵산이 매우 좋은 Kd치 (Kd value) 범위를 갖는다는 것을 발견했다.

[0434]

[0435] 본 발명에 따른 핵산의 결합 상수(binding constant)에 대한 측정은 하기 실시예에 개시된 바와 같은 “풀-다운 측정법(pull-down assay)”의 사용으로 측정될 수 있다. 개별 핵산 분자 및 본원의 경우의 목표인 C5a 사이의 결합 강도를 표현하기 위하여 적합한 측정법은 당업계에 잘 알려진 바와 같은 소위, “Kd치(Kd value)”이다.

[0436] 본 발명에 따른 핵산은 특정한 Kd치에 의해 특징화될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 핵산의 Kd치는 1 μM 이하이다. 약 1 μM 정도의 Kd치는 목표 분자에 대한 핵산의 비특이적 결합(non-specific binding)으로 특정된다고 간주된다. 당업자에게 인지된 것인 바와 같이, 본 발명에 따른 핵산과 같은 화합물군의 Kd치가 일정 범위 내에 존재함은 인지될 것이다. 상기한 약 1 μM 정도의 Kd치는 Kd치의 바람직한 상한치에 해당한다. 바람직한 목표 물질 결합 핵산의 Kd치 하한선은 약 10 pM(picomolar) 또는 그 이상일 수 있다. 본 발명에서 C5a과 결합하는 개별적인 핵산의 Kd치는 바람직하게 이 범위 내에 속함도 본 발명의 범주 내이다. 바람직하게는 이 범주 내의 임의의 첫 번째 숫자로 및 이 범주 내의 임의의 두 번째 숫자를 선택함으로서 바람직한 범위가 정의될 수 있다. 바람직한 상위 값은 250 nM 및 100 nM이며, 바람직한 하위 값은 50 nM, 10 nM, 1 nM, 100 pM 및 10 pM이다.

[0437] 본 발명에 따른 핵산 분자는 목표 분자에 여전히 결합할 수 있는 어떠한 제공된 길이를 갖을 수 있다. 본 발명에 따르는 핵산의 바람직한 길이가 있다는 것은 당업계에 자명한 사실이다. 일반적으로, 길이는 15 내지 120 뉴클레오티드 사이이다. 본 발명에 따르는 핵산을 위한 길이가 15 내지 120 사이의 어떠한 정수가 가능하다는 것은 당업자에게 자명한 사실이다. 본 발명에 따르는 핵산의 길이를 위한 보다 더 바람직한 범위는 약 20 내지 100 뉴클레오티드, 약 20 내지 80 뉴클레오티드, 약 20 내지 60 뉴클레오티드, 약 20 내지 50 뉴클레오티드 및 약 20 내지 40 뉴클레오티드이다.

[0438] 본원에서 개시된 본 발명의 핵산은 바람직하게는 높은 분자량 기 및/또는 동물 신체, 바람직하게는 인체 내에서 그들 중에 체류 시간을 통한 핵산 특성을 변형시키는 기를 포함함도 본 발명의 범주 내이다. 상기 변형의 특정 바람직한 구현예는 본 발명에 따른 PEG화 반응(PEGylation) 및 HES화 반응(HESylation)이다. 본원에서 사용되는 PEG는 폴리(에틸렌 글라이콜)(poly(ethylene glycol))의 약어이고, HES는 히드록시에틸 전분(hydroxyethyl starch)의 약자로 사용된다. 본원에서 바람직하게 사용되는 PEG화 반응은 본 발명에 따른 핵산에 부착되어 있는 PEG기로 구성되는 변형과 같은 핵산의 변형이다. 본원에서 바람직하게 사용되는 HES화 반응은 본 발명에 따른 핵산에 부착되어 있는 HES기로 구성되는 변형과 같은 핵산의 변형이다. 상기 변형체뿐만 아니라 상기 변형법을 이용하여 핵산을 변형하는 제조방법은 유럽특허출원 EP 1 306 382호에 개시되어 있으며, 이 문헌의 개시내용은 본원에서 참고로서 그 전체를 인용하는 것이다.

[0439] 바람직하게는, 높은 분자량 부위를 함유하거나 구성하고 있는 상기 변형체의 분자량은 약 2,000 내지 250,000 Da이며, 바람직하게는 20,000 내지 200,000 Da이다. 구체적으로 매우 높은 분자량 부위인 PEG의 경우에는, 약 2,000 내지 120,000 Da이며, 바람직하게는 40,000 내지 120,000 Da이며, 보다 바람직하게는 40,000 내지 80,000 Da이다. 구체적으로 매우 높은 분자량 기인 HES의 경우에는 바람직하게는 약 20,000 내지 200,000 Da, 보다 더 바람직하게는 40,000 내지 150,000 Da이다. HES 변형의 제조방법은 예를 들어, 독일특허출원 제 DE 1 2004 006 249.8호에 개시되어 있으며, 이 문헌의 개시내용은 본원에서 참고로서 그 전체를 인용하는 것이다.

[0440] 특허출원 WO2005074993 및 PCT/EP02/11950에 서술된 바와 같이 PEG 및 HES 중 어느 하나도 쇄상 및 가지상 중 어느 하나로도 사용될 수 있다는 것도 본 발명의 범주 내이다. 그와 같은 변형은, 원칙적으로, 본 발명의 핵산 분자의 어떠한 위치에서 만들어질 수 있다. 바람직하게, 그와 같은 변형은 5'-말단 뉴클레오티드, 3 '-말단 뉴클레오티드 및/또는 핵산 분자의 5' 뉴클레오티드와 3 '뉴클레오티드 사이의 어떠한 뉴클레오티드 중 어느 하나에 만들어진다.

[0441] 변형체 및 바람직하게는 PEG 및/또는 HES기는 본 발명의 핵산 분자에 직접적 또는 링커(linker) 중 하나에 부착될 수 있다. 또한 본 발명에 따르는 핵산 분자가 하나 또는 그 이상의 변형체, 바람직하게는 하나 또는 그 이상의 PEG 및/또는 HES기를 포함함은 본 발명의 범주 내이다. 본 발명의 구현예로서, 상기 독립적인 링커 분자(linker molecule)는 본 발명에 따르는 핵산에 하나 이상의 PEG기 또는 HES기를 부착한다. 본 발명과 관련되어 사용된 링커는 그 자체로 쇄상 또는 가지상이 될 수 있다. 이와 같은 링커는 당업자에게 널리 알려져 있으며, 더 나아가 특허출원 WP2005074993 및 PCT/EP02/11950에 서술되어 있다.

[0442] 본 발명의 바람직한 구현예로서, 상기 링커는 생분해성 링커(biodegradable linker)이다. 상기 생분해성 링커는 본 발명의 핵산 특성을 다른 특성 중에 동물 신체, 바람직하게는 인간 신체에서 본 발명의 핵산으로부터 상기 변형체가 유리되도록 함으로서, 체류 시간에 관한 특성이 변형하도록 한다. 생분해성 링커의 사용은 본 발명의 핵산의 체류 시간의 보다 나은 조절을 가능하게 할 수 있을 것이다. 이러한 바람직한 상기 생분해성 링커로는 이에 제한되지는 않으나, 국제특허 출원 WO2006/052790, WO2008/034122, WO2004/092191, WO2005/099768, WO2004/092191 및 WO2005/099768 들에 개시된 바와 같은 생분해성 링커들이며, 상기 링커는 본원에 개시된 바와 같은 1개 또는 2개 변형체, 핵산 및 이들 사이에 존재하는 생분해성 링커들로 구성된 중합성 올리고뉴클레오티드 전구약물(polymeric oligonucleotide prodrug)의 일부이다.

[0443] 상기 변형체는 생분해성 변형체이고, 여기에서 상기 생분해성 변형체는 본 발명의 핵산에 링커와 직접 또는 이를 통하여 부착가능함도 본 발명의 범위 내이다. 상기 생분해성 변형체는 본 발명의 핵산 특성을 다른 특성 중에 동물 신체, 바람직하게는 인간 신체에서 본 발명의 핵산으로부터 상기 변형체가 유리되도록 함으로서, 체류 시간에 관한 특성이 변형하도록 한다. 생분해성 변형체의 사용은 본 발명의 핵산의 체류 시간의 보다 나은 조절을 가능하게 할 수 있을 것이다. 이러한 바람직한 상기 생분해성 변형체의 바람직한 구현예로는 이에 제한되지는 않으나, 국제특허 출원 WO2002/065963, WO2003/070823, WO2004/113394 및 WO2000/41647, 바람직하게는 WO2000/41647 18 페이지, 4 내지 24줄들에 개시된 바와 같은 생분해성 변형체들이다.

[0444] 어떠한 이론에 국한되지 않은 범위 내에서, 중합체(polymer)와 같은 고분자량 기, 더욱 상세하게는, 본원에 개시된 바와 같은 중합체, 바람직하게는 생리학적으로 수용이 가능한 중합체를 갖는 본 발명에 따른 핵산을 변형시킴에 따라 배출 역학(excretion kinetic)은 변화될 것이다. 더욱 상세하게는, 이러한 변형된 발명적 핵산의 증가된 분자량 및 핵산, 특히 L형인 경우에 대사과정의 대상이 되지 않는 핵산으로 기인하는 경우에 동물세포, 바람직하게는 포유동물, 보다 바람직하게는 인간으로부터의 배출은 감소된다. 상기 배출은 신장을 통해 전형적으로 일어나므로, 본원 발명자들은 상기 변형된 핵산의 사구체의 여과속도가 이와 같은 높은 분자량의 변형을 거치지 않아 결과적으로 생체 내의 체류시간이 증가되는 이러한 고분자량의 변형체를 갖지 않은 핵산과 비교시에 현저하게 감소된다. 이와 연관지어, 본 발명에 따른 핵산의 특성이 상기와 같은 높은 분자량 변형에도 불구하고 불리한 영향을 받지 않음은 매우 두드러진 사실이다. 지금까지, 본 발명에 따른 핵산은 - 정상인 경우는 약학 활성 성분으로부터 기대할 수 없는 - 예를 들어 지체된 방출을 제공하기 위해 지체된 방출속도(sustained release)를 제공하는 약학적 제형이 필수적이지는 않다는 것과 같은 놀라운 특성을 갖는다. 오히려 높은 분자량 부위를 함유하고 있는 변형된 본 발명에 따른 핵산은 서방형(sustained release formulation)으로서 즉시 사용 가능하다. 지금까지, 본원에 기재된 핵산의 변형체(들) 및 이리하여 변형된 핵산 분자 및 이를 포함하는 어떠한 조성물은 명확한, 바람직하게는 조절된 약물동력(pharmacokinetics) 및 그들의 생물분소(biodistribution). 이는 또한 조직으로의 순환(circulation) 및 분산(distribution)의 잔류시간(residence time)을 포함한다. 이와 같은 변형체는 특허출원 PCT/EP02/11950에 서술되어 있다.

[0445] 그러나, 본원에서 개시된 핵산은 임의의 변형 및 특히 예를 들어, PEG화 반응 또는 HES화 반응과 같은 비 고 분

자량성 변형체를 포함하고 있지 않음도 본 발명의 범주 내이다. 이러한 구현예는, 상기 핵산이 신체 내에서의 임의의 목표 장기 또는 조직으로의 양호한 분포를 갖거나 투여 후에 체내로부터 핵산의 빠른 제거율이 요구되는 경우에 특히 바람직하다. 신체 내에서의 임의의 목표 장기 또는 조직으로의 양호한 분포를 갖는 본원의 핵산은 핵산의 전신 농도를 낮게 유지하면서 목표 조직에서는 효과적인 국소 농도를 달성하게 할 것이다, 이는 경제적 관점에서 유리할 뿐만 아니라, 기타 불필요한 조직으로의 상기 핵산 제제의 노출을 감소시켜 부작용의 잠재적인 위험을 감소시키게 할 것이다. 본원에서 개시한 바와 같은 핵산의 투여 후 신체로부터의 빠른 제거율은 각각 본 발명에 따른, 본 발명의 따른 핵산 또는 이를 포함하는 약제를 사용하는 생체 내 실험 이미징(imaging) 또는 특이적 치료적 투약 요건(specific therapeutic dosing requirements)의 경우에서 바람직하다.

[0446] 본 발명에 따른 핵산으로 본원에서 또한 발명적 핵산으로 지칭되는, 본 발명의 핵산 및/또는 본 발명에 따른 길항제들은 약제의 생성 또는 제조에 이용될 수 있다. 상기 약제는 적어도 하나 이상의 발명적 핵산을 포함하는데, 임의적으로 추가의 약학적 활성 화합물을 포함할 수 있으며, 여기에서 상기 본 발명 핵산은 바람직하게는 핵산 그 자체가 약학적 활성 화합물로서 작용하는 것이다. 바람직한 구현예로서, 상기 약제는 적어도 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체(carrier)를 포함할 수 있다. 상기 담체로는 예를 들어, 물, 완충액, PBS, 글루코스 수용액, 바람직하게는 5% 포도당 염 조절 수용액, 전분, 당, 젤라틴 또는 기타 임의의 허용되는 담체 물질 등을 들 수 있다. 상기 담체들은 일반적으로 당업계에 널리 알려져 있다. 당업자에게 있어, 본 발명의 임의의 구현예, 사용 및 측면들 또는 약제는 또한 본 발명의 약학 조성물에게도 적용가능하고 그 반대도 인지 가능할 것이다.

[0447] 치료 및/또는 예방을 위한 적응증 (indication), 질환(disease) 및 장애(disorders)의 본 발명과 관련되거나 또는 관련되어 제조된 핵산, 약학조성물 및 약제는 각각의 병원성 기전과 관련된 C5a의 전개, 직접적 또는 간접적 중 하나로부터 발생되는 것이다.

[0448] 여증 부위에서의 C5a의 국소적 분비는 강력한 전염증성(pro-inflammatory) 자극을 야기한다. 따라서, C5a의 중화는 일반적으로 면역 복합체 관련 질환 (immune complex associated diseases) (Heller et al., 1999); 예를 들어, 알츠하이머 질환(Bonifati & Kishore, 2007), 천식 (Kohl, 2001)과 같은 신경퇴행증 및 염증; 외상에 따른 2차적 손상 (Yao et al. 1998); 패혈성 쇼크 (Huber-Lang et al., 2001); 전신성 염증 반응 증후군(SIRS); 다장기 부전증 (MOF); 다장기 기능부전증 (multiorgan failure; 약어 MOF); 급성 호흡부전 증후군(acute respiratory distress syndrome; 약어 ARDS); 염증성 장질환 (inflammatory bowel syndrome; 약어 IBS) (Woodruff et al., 2003); 예를 들어 전신성 홍반성 낭창(Manderson et al, 2004)과 같은 면역-복합체-매개성 신장 질환 (Wang, 2006) ; 감염증; 심도 화상 (Piccolo et al., 1999); 장기 중 지연된 이식 기능 (Lewis et al, 2008)을 심장, 비장, 방광, 췌장, 위, 폐, 간, 신장, 사지, 뇌, 골격근 또는 장과 같은 장기의 재관류시 손상 (Riley et al., 2000); 건선 (Bergh et al., 1993); 심근염; 다발성 경화증 (Muller-Ladner et al., 1996); 발작성 야간혈색뇨증 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; PNH), 용혈(hemolysis), 혈전 색전증(thromboembolism; Hillmern et al. 2007) 및 류마티스성 관절염 (약어 RA) (Woodruff et al., 2002) 과 같은 다수의 급성 또는 만성 병적 상태에 유리할 것이다. 보체 C5a 는 가령성황반변성증에서도 드루젠(drusen)에서의 상승된 농도로 발견되어 왔으며 상승된 VEGF-발현을 초래하는 것으로 나타났으며, 시각 손상 및 손실을 초래하는 맥락막 신생맥관증 (choroidal neovacularization)을 악화시키는 것으로 밝혀 졌다(Nozaki et al, 2006).

[0449] 전문가는 논문(Nature biotechnology, Ricklin & Lambris, 2007)에서 가능하고 이미 추적되는 보체-목표화 치료법(complement-targeted therapies)을 발표한 바가 있다.

[0450] 물론, 본 발명에 따른 상기 C5a 결합성 핵산은 인간 C5a와 상호 작용 또는 결합하므로 일반적으로 당업자라면 본 발명에 따른 상기 C5a 결합성 핵산이 본원에서 개시된 바와 같은 인간 및 동물의 어떠한 질환도 치료, 예방 및/또는 진단을 위하여 용이하게 사용가능한 것으로 이해될 것이다. 이와 관련하여, 본 발명에 따른 핵산이 어떠한 질환, 장애 및 병적 상태에 따른 기전에 상관없이, 어떠한 질환, 장애 및 병적 상태의 치료 및 예방에 사용한 것으로 인지되어야 할 것이다.

[0451] 하기한 바와 같이, 어떠한 이론에 제한되지 않는 바램으로, 다양한 질환, 장애 및 병적 상태와 관련하여 본 발명의 핵산의 사용을 위한 제안사항이 제공되므로 실현가능한 본 발명의 핵산 분자의 청구된 치료적, 예방적 및

진단적 적용가능성을 제공한다. 어떠한 불필요한 반복을 피하게 위하여 상술한 바와 같은 C5a-SDF-1 수용체 축 (receptor axis)의 전개로 기인하여 상기 축은 청구된 치료적, 예방적 및 진단적 효과를 달성할 수 있도록 본 발명의 핵산 분자에 의하여 위치가 지정되어야 하는 것도 인지되어야 할 것이다. 또한, 환자들의 상기 질환, 장애 및 병적 상태의 자세한 사항들 및 특징 상기 질환, 장애 및 병적 상태와 관련하여 개시된 어떠한 구체적인 치료 요법(regimen) 사항도 본원의 바람직한 구현예가 될 수 있는 것으로 인지되어야 할 것이다.

[0452]

[0453] 따라서, 본 발명의 약제가 사용가능한 치료 및 예방을 위한 질환 및/또는 장애는 이에 제한되지는 않으나, 류마티스성 관절염 (rheumatoid arthritis; 약어 "RA"), 강직성 척추염 (ankylosing spodylitis; 약어 "AS"), 전신홍반성 낭창 (systemic lupus erythematosus; 약어 "SLE"), 다발성 경화증 (multiple sclerosis; 약어 "MS"), 건선 (psoriasis), 담마진 (urticaria), 원형 탈모증 (alopecia areata), 온난 및 저온 자가면역 용혈성 빈혈 (warm and cold autoimmune hemolytic anemia; 약어 "AIHA"), 악성 빈혈 (pernicious anemia), 급성 염증성 질환 (acute inflammatory diseases), 자가면역 부신염 (autoimmune adrenalitis), 만성 염증성 탈수초화 다발성 신경병증 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; 약어 "CIDP"), 폐 침습성 다발동맥염 (Churg-Strauss syndrome), 코간 증후군 (Cogan syndrome), 전신성 경화증 (CREST syndrome), 심상천포창 (pemphigus vulgaris) 및 낙엽상 천포창 (pemphigus foliaceus), 수포성 유사천포창 (bullous pemphigoid), 류마티스성 다발성근육통 (polymyalgia rheumatica), 다발성근염 (polymyositis), 원발성 담즙성 경화증 (primary biliary cirrhosis), 췌장염 (pancreatitis), 복막염 (peritonitis), 건선성 관절염 (psoriatic arthritis), 류마티스열 (rheumatic fever), 유육종증 (sarcoidosis), 쇼그렌 증후군 (Sjorgensen syndrome), 경피증 (scleroderma), 소아 지방변증 (celiac disease), 근육강직증후군 (stiff-man syndrome), 따까야 수동맥염 (Takayasu arteritis), 일시적 글루텐 소화장애(transient gluten intolerance), 자가면역 포도막염 (autoimmune uveitis), 백반증 (vitiligo), 다발연골염 (polychondritis), 포진상 피부염 (dermatitis herpetiformis; 약어 "DH") 또는 두링병 (Duhring's disease), 섬유근육통 (fibromyalgia), 굿패스쳐증후군 (Goodpasture syndrome), 길란-바레 증후군 (Guillain-Barre syndrome), 하시모토 갑상선염 (Hashimoto thyroiditis), 자가면역성 간염 (autoimmune hepatitis), 염증성 장질환 (inflammatory bowel disease; 약어 "IBD"), 크론씨 병 (Crohn's disease), 궤양성 대장염(colitis ulcerosa), 중증근무력증 (myasthenia gravis), 면역 복합체 장애 (immune complex disorders), 사구체 신염(glomerulonephritis), 신반흔 (renal fibrosis), 결절성 다발성 동맥염(polyarteritis nodosa), 항인지질 증후군 (anti-phospholipid syndrome), 다분비선자가면역증후군 (polyglandular autoimmune syndrome), 특발성 폐섬유화증 (idiopatic pulmonar fibrosis), 특발성 혈소판 감소성 자반증(idiopathic thrombocytopenic purpura; 약어 "ITP"), 담마진 (urticaria), 자가면역성 불임 (autoimmune infertility), 소아 류머티스성 관절염 (juvenile rheumatoid arthritis), 유육종증 (sarcoidosis), 자가면역성 심근병증 (autoimmune cardiomyopathy), 램버트-이튼 증후군 (Lambert-Eaton syndrome), 경화 위축성 태선 (lichen sclerosis), 라임병 (Lyme disease), 그레이브스 병 (Graves disease), 베체트 병 (Behcet's disease), 메니에르 병 (Meniere's disease), 반응성 관절염 (reactive arthritis; Reiter's syndrome)을 포함하는 군으로부터 선택된 자가 면역성 질환(autoimmune disease); HIV, HBV, HCV, CMV 바이러스와 같은 바이러스 감염증, 또는 라슈마니아(Leishmania), 리케챠 (Rickettsia), 클라미디아 (Chlamydia), 콕시엘라 (Coxiella), 플라스모디움 (Plasmodium), 브루셀라 (Brucella), 미코박테리아 (mycobacteria), 리스테리아 (Listeria), 톡소플라즈마 (Toxoplasma) 및 트리파소마 (Trypanosoma) 기생충과 같은 세포 기생충 감염증; 외상 후 이차 손상 (the secondary damages of trauma); 국소성 염증 (local inflammations), 쇼크 (shock), 과민성 쇼크 (anaphylactic shock), 화상 (burn), 패혈성 쇼크 (septic shock), 출혈성 쇼크 (haemorrhagic shock), 전신성염증반응증후군 (systemic inflammatory response syndrome; 약어 "SIRS"), 다장기 기능 부전증 (multiple organ failure; 약어 "MOF"), 천식 (asthma), 알러지 (allergy), 측두동맥염(arteritis temporalis), 혈관염 (vasculitis), 혈관성 누수증 (vascular leakage), 및 동맥경화증 (atherosclerosis)와 같은 맥관염 (vasculitides); 중추신경계의 급성 상해 (acute injuries of the central nervous system), 심근염 (myocarditis), 피부근염 (dermatomyositis), 치은염 (gingivitis), 급성 호흡 부전증 (acute respiratory insufficiency), 만성 폐쇄성 폐질환 (chronic obstructive pulmonary disease), 뇌졸중 (stroke), 심근 경색증 (myocardial infarction), 재관류 손상 (reperfusion injury), 신경인지 기능장애 (neurocognitive dysfunction), 화상(burn), 포도막염 (uveitis)과 같은 눈 염증 질환, 가령성 황반 퇴화증 (age-related macular degeneration; 약어 "AMD"), 당뇨병성 신병증 (diabetic retinopathy; 약어 "DR"), 당뇨황반 부종 (diabetic macular edema; 약어 "DEM"), 안성 유사천포창 (ocular pemphigoid), 각결막염 (keratoconjunctivitis), 스테븐-존슨 증후군 (Stevens-Johnson

syndrome), 및 그레이브스 안병증 (Graves ophthalmopathy); 전신성 질환의 국소 증상 (local manifestations of systemic diseases), 맥관구조의 염증질환 (inflammatory diseases of the vasculature), 중추신경계의 급성 상해 (acute injuries of the central nervous system), 1형 (type 1) 및 2형 당뇨병 (diabetes), 당뇨병 증상 (the manifestations of diabetes), SLE, 관상동맥우회로술 (coronary artery bypass graft; 약어 “CABG”), 무-펌프 관상동맥우회로술 (off-pump coronary artery bypass graft; 약어 “OPCABG”), 최소침습성 직접 관상동맥우회술 (minimally invasive direct coronary artery bypass graft; 약어 “MIDCAB”), 경피적 관상동맥 성형술 (percutaneous transluminal coronary angioplasty; 약어 “PTCA”), 혈전용해술 (thrombolysis), 장기 이식 (organ transplantation), 뇌 및 척수 수술 (brain and spinal cord surgery), 재건수술 (reconstructive surgery) 및 혈관 집게 수술 (vessel clamping surgery)의 예방 (prevention) 및/또는 보강 (support) 및/또는 수술 후 처치 (post-operative treatment)하기 위한 눈, 뇌, 맥락구조(vasculature), 심장, 폐, 신장, 간, 위장관, 비장, 피부, 뼈, 임파계, 혈관 또는 기타 장기 시스템상의 류마티스성 질환 (rheumatic disease); 간, 신장, 장, 폐, 심장, 피부, 사지, 각막, 랑거한스 섬(Langerhans islet), 골수, 혈관 및 췌장과 같은 이식되거나 이식될 장기(organ) 손상을 방지하거나 또는 이식된 장기에 대한 이식 거부증의 예방 및 치료용; 태아 거부증(fetal rejection)을 포함한다.

[0454] 상기 핵산이 사용가능한 치료 및 예방을 위한 다양한 질환 및 장애는 하기와 같이 분류가능하다:

[0455] <u>자가면역(Autoimmune)/염증 질환 (inflammatory diseases)</u>

[0456] 1. 자가면역 및/또는 염증 질환의 하나의 아그룹(subgroup)은 전신성(systemic) 자가면역 및/또는 염증 질환들이다. 이러한 전신성 질환은 하기 질환들을 포함한다:

[0457] 알레르기(allergy), 패혈성 쇼크 (septic shock), 외상 후 이차 손상 (the secondary damages of trauma), 온난 및 저온 자가면역 용혈성 빈혈 (warm and cold autoimmune hemolytic anemia; 약어 "AIHA"), 전신성 염증반응 증후군 (systemic inflammatory response syndrome; 약어 “SIRS”), 출혈성 쇼크 (haemorrhagic shock), 1형 (type 1) 당뇨병 (diabetes), 2형 당뇨병, 당뇨병 증상 (the manifestations of diabetes), 미만성 경피증 (diffuse scleroderma), 다발연골염 (polychondritis), 다분비선자가면역증후군 (polyglandular autoimmune syndrome), 류마티스성 관절염 (rheumatoid arthritis), 전신 홍반성 낭창 (systemic lupus erythematosus; 약어 “SLE”) 및 이의 증상, 반응성 관절염 (reactive arthritis; 라이터 증후군 (Reiter's syndrome)으로도 지칭됨).

[0458] 2. 자가면역 및/또는 염증 질환의 또 하나의 아그룹(subgroup)은 위장관계 (gastro-intestinal tract)의 자가면역 및/또는 염증 질환들이다. 이러한 위장관계의 상기 질환은 하기 질환들을 포함한다:

[0459] 크론씨 병 (Crohn's disease), 궤양성 대장염(colitis ulcerosa), 소아 지방변증 (celiac disease), 일시적 글루텐 소화장애(transient gluten intolerance), 염증성 장질환 (inflammatory bowel disease; 약어 “IBD”), 췌장염 (pancreatitis)

[0460] 3. 자가면역 및/또는 염증 질환의 또 하나의 아그룹(subgroup)은 피부 (skin)의 자가면역 및/또는 염증 질환들이다. 이러한 피부의 상기 질환은 하기 질환들을 포함한다:

[0461] 건선 (psoriasis), 담마진 (urticaria), 피부근염 (dermatomyositis), 심상천포창(pemphigus vulgaris), 낙엽상 천포창 (pemphigus foliaceus), 수포성 유사천포창 (bullous pemphigoid), 반상(Morphea)/선상 (linear) 경피증(scleroderma), 백반증 (vitiligo), 포진상 피부염 (dermatitis herpetiformis; 약어 “DH”) 또는 두링병 (Duhring's disease), 경화 위축성 태선 (lichen sclerosis).

[0462]

[0463] 4. 자가면역 및/또는 염증 질환의 또 하나의 아그룹(subgroup)은 맥관구조 (vasculature)의 자가면역 및/또는 염증 질환들이다. 이러한 맥관구조의 상기 질환은 하기 질환들을 포함한다:

[0464] 맥관염 (vasculitides) (바람직하게는 측두동맥염(arteritis temporalis)), 혈관염 (vasculitis), 혈관성 누수증 (vascular leakage), 류마티스성 다발성근육통 (polymyalgia rheumatica), 동맥경화증 (atherosclerosis), 폐 침습성 다발동맥염 (Churg-Strauss syndrome), 따까야 수동맥염 (Takayasu arteritis), 굿패스쳐증후군 (Goodpasture syndrome; 대부분 신장(사구체 및 폐)에 영향), 사구체신염 (glomerulonephritis), 결절성 다발성 동맥염 (polyarteritis nodosa), 베체트 병 (Behcet's disease).

[0465] 5. 자가면역 및/또는 염증 질환의 또 하나의 아그룹(subgroup)은 신경계 (nervous system)의 자가면역 및/또는 염증 질환들이다. 이러한 신경계의 상기 질환은 하기 질환들을 포함한다:

[0466] 다발성 경화증 (multiple sclerosis; 약어 "MS"), 만성 염증성 탈수초화 다발성 신경병증 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy), 신경인지 기능장애 (neurocognitive dysfunction), 근육강직증후군 (stiff-man syndrome), 길란-바레 증후군 (Guillain-Barre syndrome), 중증 근무력증 (myasthenia gravis), 램버트-이튼 증후군(Lambert-Eaton syndrome)

[0467] 6. 자가면역 및/또는 염증 질환의 또 하나의 아그룹(subgroup)은 근육 골격성 (muscular skeletal)의 자가면역 및/또는 염증 질환들이다. 이러한 신경계의 상기 질환은 하기 질환들을 포함한다:

[0468] 류마티스성 관절염 (rheumatoid arthritis), 눈, 뇌, 폐, 신장, 심장, 간, 위장관, 비장, 피부, 뼈, 임파계, 혈관 또는 기타 장기 시스템상의 류마티스성 질환 (rheumatic disease), 강직성 척추염(ankylosing spodylitis; 약어 "AS"), 유육종증 (sarcoidosis), 류마티스성 다발성근육통 (polymyalgia rheumatica), 다발성근염 (polymyositis), 건선성 관절염 (psoriatic arthritis), 류마티스열(rheumatic fever), 다발연골염 (polychondritis), 섬유근육통 (fibromyalgia), 소아 류머티스성 관절염 (juvenile rheumatoid arthritis), 라임병 (Lyme disease), 반응성 관절염 (reactive arthritis; 라이터 증후군 (Reiter's syndrome)으로도 지칭됨).

[0469] 7. 자가면역 및/또는 염증 질환의 또 하나의 아그룹(subgroup)은 기타 자가면역 및/또는 염증 질환들이다. 이러한 신경계의 상기 질환은 하기 질환들을 포함한다:

[0470] 코간 증후군 (Cogan syndrome; 자가면역 눈-염증 및 청력 손실), 자가면역 부신염 (autoimmune adrenalitis), 면역 복합체 장애 (immune complex disorders), 메니에르 증후군 (Meniere's disease), 국소 염증들 (local inflammations), 원형 탈모증 (alopecia areata), 급성 염증 질환 (acute inflammatory diseases), 원발성 담즙성 경화증 (primary biliary cirrhosis), 쇼그렌 증후군 (Sjorgen's syndrome), 경피증 (scleroderma), 미만성 경피증 (diffuse scleroderma), CREST 증후군 (syndrome), 반상(Morphea)/선상 (linear) 경피증 (scleroderma), 자가면역성 포도막염 (autoimmune uveitis), 하시모토 갑상선염 (Hashimoto thyroiditis-자가면역 갑상선 파괴), 그레이브스 병 (Graves disease), 자가면역성 간염 (autoimmune hepatitis), 사구체신염 (glomerulonephritis), 복막염 (peritonitis), 항인지질 증후군 (anti-phospholipid syndrome), 특발성 폐섬유화증 (idiopathic pulmonary fibrosis), 신반흔 (renal fibrosis), 자가면역성 불임 (autoimmune infertility), 태아 거부증 (fetal rejection).

[0471] 8. 자가면역 및/또는 염증 질환의 또 하나의 아그룹(subgroup)은 혈액학적 장애 (haematological disorders)의 자가면역 및/또는 염증 질환들이다. 이러한 신경계의 상기 질환은 하기 질환들을 포함한다:

[0472] 악성 빈혈 (pernicious anemia; 크론씨 병의 제 2차 손상 또는 위 점막의 벽 세포를 생산하는 내재성 인자의 자가면역성 파괴 현상이 발생), 온난 및 저온 자가면역 용혈성 빈혈 (warm and cold autoimmune hemolytic anemia; 약어 "AIHA"), 항-인지질 증후군 (anti-phospholipid syndrome), 특발성 혈전성 혈소판 감소증 (idiopathic thrombocytopenic purpura; 약어 "ITP").

[0473] 눈 질환 (Diseases of the Eye)

[0474] 상기 눈 질환은 하기 질환을 포함한다:

[0475] 포도막염 (uveitis), 가령성 황반 퇴화증 (age-related macular degeneration, 약어 "AHD"), 당뇨병성 신병증 (diabetic retinopathy, 약어 "DR", 당뇨병성 황반 부종 (diabetic macular edema, 약어 "DME"), 망막혈관 폐쇄증 (retinal vessel occlusion), 녹내장 (glaucoma), 안성 유사천포창 (ocular pemphigoid), 각결막염 (keratoconjunctivitis), 스테븐-존슨 증후군 (Stevens-Johnson syndrome), 및 그레이브스 안병증 (Graves ophthalmopathy).

[0476] 재관류 손상, 지연성 기능 장애 및 이식 거부증

[0477] 상기 재관류 및 이식 거부증은 하기를 포함한다:

[0478] 뇌졸중(stroke), 심근 경색증 (myocardial infarction), 재관류 손상 또는 간, 신장, 장, 폐, 심장, 피부, 사지, 각막, 랑거한스 섬(Langerhans islet), 골수, 혈관 및 췌장과 같은 이식되거나 이식될 장기(organ) 손상을 방지하거나 또는 이식된 장기에 대한 이식 거부증, 장기 또는 골수 이식후 신장 손상.

[0479]

[0480] 이식 거부증 예방

[0481] 상기 이식 거부증의 예방은 하기를 포함한다:

[0482] 또는 간, 신장, 장, 폐, 심장, 피부, 사지, 각막, 랑거한스 섬(Langerhans islet), 골수, 혈관 및 췌장과 같은 이식된 장기의 이식 거부증.

[0483] 심혈관 질환

[0484] 상기 심혈관 질환은 하기를 포함한다:

[0485] 동맥경화증, 심근염, 심근경색증, 뇌졸중, 맥관구조의 염증 질환, 맥관염 (vasculitides), 바람직하게는 측두동맥염(arteritis temporalis), 혈관염 (vasculitis), 혈관성 누수증 (vascular leakage), 당뇨병 증상(the manifestations of diabetes), 자간전증 (pre-eclempsia), 자가면역 심근근증 (autoimmune cardiomyopathy), 관상동맥우회로술 (coronary artery bypass graft; 약어 "CABG")의 예방 (prevention) 및/또는 보강 (support) 및/또는 수술 후 처치 (post-operative treatment)용.

[0486] 호흡기 질환

[0487] 상기 호흡기 질환은 하기 질환을 포함한다:

[0488] 천식(asthma), 급성호흡 부전증 (acute respiratory insufficiency), 성인 호흡 부전 증후군 (adult respiratory distress syndrome), 만성폐쇄성폐질환 (chronic obstructive pulmonary disease).

[0489] 염증 질환

[0490] 상기 염증 질환은 하기를 포함한다:

[0491] 눈의 염증 질환, 자가면역성 포도막염 (autoimmune uveitis),

[0492] 전신 질환의 국소 증상(local manifestations of systemic diseases).

[0493] 급성 반응

[0494] 상기 급성반응은 하기를 포함한다:

[0495] 외상 후 이차 손상, 쇼크(shock), 화상 (burn), 과민성 쇼크 (anaphylactic shock), 출혈성 쇼크 (hemorrhagic shock), 다장기 부전증 (multiple organ failure; 약어 MOF), 중추신경계의 급성 손상 (acute injuries of the central nervous system), 중추신경계의 급성 손상.

[0496] <u>감염성 질환</u>

[0497] 상기 감염성 질환은 하기를 포함한다:

[0498] 박테리아 감염증, 바람직하게는 뇌수막염 (meningitis), 라임 병 (Lyme disease), 반응성 관절염 (reactive arthritis; 라이터 증후군 (Reiter's syndrome)으로도 지칭됨), 패혈증 및 그 합병증 sepsis and its complications such as 장기부전(organ failure), 심근병증 (cardiac dysfunction), 전신성 저관류증 (systemic hypoperfusion), 산성증 (acidosis), 성인호흡곤란 증후군 (adult respiratory distress syndrome),

[0499] 바이러스 감염증, 바람직하게는 HIV, HBV, HCV, CMV, 바이러스성 뇌수막염(viral meningitis) 또는 세포 기생충 (intracellular parasites), 바람직하게는, 라슈마니아(Leishmania), 리케챠 (Rickettsia), 클라미디아 (Chlamydia), 콕시엘라 (Coxiella), 플라스모디움 (Plasmodium), 브루셀라(Brucella), 미코박테리아 (mycobacteria), 리스테리아 (Listeria), 톡소플라즈마 (Toxoplasma) 및 트리파소마 (Trypanosoma) 기생충.

[0500] <u>본 발명의 핵산은 환자 면역 시스템의 유해 효과를 회피하기 위하여 수술중에 사용가능하다. 보다 바람직하게는</u>

[0501] 관상동맥우회로술 (coronary artery bypass graft; 약어 "CABG"), 무-펌프 관상동맥우회로술 (off-pump coronary artery bypass graft; 약어 "OPCABG"), 최소침습성 직접 관상동맥우회술 (minimally invasive direct coronary artery bypass graft; 약어 "MIDCABG"), 경피적 관상동맥 성형술 (percutaneous transluminal coronary angioplasty; 약어 "PTCA"), 혈전용해술 (thrombolysis), 장기 이식 (organ transplantation), 뇌 및 척수 수술 (brain and spinal cord surgery), 재건수술 (reconstructive surgery) 및 혈관 집게 수술 (vessel clamping surgery)의 예방 (prevention) 및/또는 보강 (support) 및/또는 수술후 처치 (post-operative treatment), 간, 신장, 장, 폐, 심장, 피부, 사지, 각막, 랑거한스 섬(Langerhans islet), 골수, 혈관 및 췌장과 같은 이식된 장기에 대한 이식 거부증, 및 재관류 손상의 치료에 사용.

[0502] 본 발명의 핵산을 포함하는 약제 및 약학 조성물은 상기한 방향으로의 치료를 위해 사용가능함도 본 발명의 범위 내이다.

[0503] 본 발명의 추가적인 구현예로서, 상기 약제는 추가적인 약학 활성화제를 포함한다. 상기 추가적인 약학 활성화제는 이에 제한되지는 않으나, 칼시뉴린(calcineurin) 저해제, 시클로스포린 (cyclosporin) A, 메토트렉세이트 (methotrexate), 아자티오프린 (azathioprin), 타클로리무스 (tacrolimus), 라파마이신 (rapamycin), 클로람부실 (chlorambucil), 레플루노미드 (leflunomide), 미코페놀레이트 모페틸 (mycophenolate mofetil), 부레퀴나르 (brequinar), 미조리빈 (mizoribin), 탈리도미드 (thalidomide), 또는 데옥시스페르괄린 (deoxyspergualin)와 같은 면역계를 억제하는 것으로 잘 알려진 것들이다. 상기 추가적인 약학 활성화제는 이에 제한되지는 않으나, 메클로진 (meclozin), 클레마스틴 (clemastin), 디메틴덴 (dimetinden), 바미핀 (bamipin), 케토티펜 (ketotifen), 세트리진 (cetirizin), 로베세티리진 (lovecetirizin), 세슬로라타딘 (cesloratadin), 아젤라스틴 (azelastin), 미졸라스틴 (mizolastin), 레보카바스틴 (levocabastin), 테르페나딘 (terfenadin), 펙소페나딘 (fexofenadin), 또는 에바스틴 (ebastin)와 같은 히스타민 생성을 감소시키는 화합물들 중 하나일 수가 있다. 상기 화합물들은 이에 제한되지는 않으나 스테리로이드이며 바람직하게는 프레드니손 (prednisone), 메틸프레드니솔론 (methylprednisolone), 히드로코르티존 (hydrocortisone), 덱사메타존 (dexamethasone), 트리암시놀론 (triamcinolone), 베타메타손 (betamethasone), 에페르베센트 (effervescent) 또는 부데소니드 (budesonide)과 같은 코르티코스테로이드 (orticosteroids)을 포함하는 군으로부터 선택된 것이다. 상기 추가적인 약학 활성화제는 이에 제한되지는 않으나, 아미노글리코시드(aminoglycosides), β-락탐(lactam) 항생제, 기라제(gyrase) 저해제, 글리코펩티드(glycopeptide) 항생제, 린코스아미드(lincosamide), 매크롤리드

(macrolide) 항생제, 니트로이미다졸 (nitroimidazole) 유도체, 폴리펩티드(polypeptide) 항생제, 설폰아미드 (sulfonamides), 트리메토프림 (trimethoprim) 및 테트라시클린 (tetracycline)와 같은 하나 이상의 항생제일 수 있다. 추가적으로, 보다 구체적인 항-염증 또는 항-신혈관형성(anti-angiogenic) 생물학적 제제는 IL-10, 에를리주맙(erlizumab), 톨레르맙 (tolermab), 리툭시맙 (rituximab), 고밀릭시맙 (gomiliximab), 바실릭시맙 (basiliximab), 다클리주맙 (daclizumab), 휴맥스(HuMax)-TAC, 비실리주맙 (visilizumab), HuMaxCD4, 클레놀릭시맙 (clenoliximab), MAX 16H5, TNX 100, 토랄리주맙 (toralizumab), 알렘투주맙 (alemtuzumab), CY 1788, 글릭시맙 (galiximab), 펙셀리주맙 (pexelizumab), 에쿨리주맙 (eculizumab), PMX-53, ETI 104, FG 3019, 베르틸리무맙 (bertilimumab), 249417 (항-인자 IX: anti-factor IX) 아브식시맙 (abciximab), YM 337, 오말리주맙 (omalizumab), 탈리주맙 (talizumab), 폰톨리주맙 (fontolizumab), J695 (항:-IL-12; anti-IL12), 휴맥스 (HuMax)IL-15, 메폴리주맙 (mepolizumab), 엘실리모맙 (elsilimomab), HuDREG, 아나킨라 (anakinra), 소마 (Xoma)-052, 아달리무맙 (adalimumab), 인플릭시맙 (infliximab), 세르톨리주맙 (certolizumab), 아펠리모맙 (afelimomab), CytoFab, AME 527, 바팔릭시맙 (Vapaliximab), 베바시주맙 (bevacizumab), 라니비주맙 (ranibizumab), 비탁신 (vitaxin), 벨리무맙 (belimumab), MLN 1202, volociximab, F200 (anti-α5β1), 에팔리주주맙 (efalizumab), m60.11 (항(anti).CD11b), 에타네르셉트 (etanercept), 오네르셉트 (onercept), 나탈리주맙 (natalizumab), 또는 시플리주맙 (siplizumab), 토실리주맙 (tocilizumab), 우스테키누맙 (ustekinumab), ABT-874와의 조합으로 사용가능하다. 최종적으로, 상기 추가적인 약하 활성화제는 케모카인 (chemokine) 작용제 또는 길항제 또는 케모카인(chemokine) 수용체 작용제 또는 길항제일 수 있는 임의의 기타 케모카인의 조절자(modulator)일 수 있다. 호환적 또는 추가적으로, 상기 추가적인 약학 활성화제는 본 발명에 따른 추가적인 핵산이다. 호환적으로, 상기 약제는 C5a와 상이한 목표 물질(target molecule)과 결합 또는 본 발명에 따른 핵산 중 하나와는 상이한 기능을 발휘하는 하나 이상의 핵산을 포함하는 것이다.

[0504] 일반적으로, 상기 C5a 길항제는 기타 전염증성(proinflammatory) 분자 또는 이의 수용체와 조합가능하다. 상기 C5a 길항제와 조합시 그 작용이 약화될 수 있는 전염증성 분자의 예로는 IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-23, TNF, α4β7, α5β1, BlyS, cadherin, CCR2, CD11a, CD11b, CD125, CD130, CD16, CD18, CD2, CD20, CD22, CD23, CD25, CD28, CD3, CD30, CD4, CD40, CD40L, CD44, CD45R, CD54, CD62E, CD62L, CD68, CD8, CD80, CD86, CD95, CEP, 가스트린 (gastrin)-R, C1, C1-에스테라제 (esterase), C5, 인자 (factor) D, MBL, 보체 수용체 (complement receptor) 1, CRTH2-수용체 (receptor), CTGF, E- 및 P-셀렉틴 (selectin), 에오탁신 (eotaxin), 인자 (factor) IX, FGF-20, Fgl-2, GM-CSF, GP IIb/IIIa 수용체 (receptor), HMG1, ICAM-1, IgE, 흉선세포 (thymocytes), IFNɣ, IFNr, IP-10, MCP-1, M-CSF 수용체, MIF, MMP9, PDGF-D, SDF-1, TGFβ1, 조직 인자 (tissue factor), 티로신 키나제 수용체 (tyrosine kinase receptor), VAP-1, VCAM-1, VEGF, VLA1, 및 본 빌스브란트 인자 (von Willebrandt factor)를 들 수 있다.

[0505] 원칙상 본 발명의 약제는 상기 질환의 치료를 위한 사용과 관련하여 개시한 임의의 질환을 예방하는 데에도 사용된다는 점도 본 발명의 범위 내이다. 따라서, 상기 개개 질환에 대한 개개의 마커(markers)들은 당업계에 공지되어 있다. 바람직하게는 상기 개개 마커는 C5a인 것이다.

[0506] 본 발명의 약제의 하나의 구현예로서, 상기 약제는 본원에 개시된 임의의 질병, 바람직하게는 본 발명의 약제가 사용될 임의의 질병에 대한 다른 치료법과 조합하여 사용할 수 있다.

[0507] "조합 치료법(combination therapy)"(또는 "공동-치료법 (co-therapy)")은 본 발명의 약제 투여 및 이러한 치료제를 공동-작용 (co-action)함으로서 유리한 효과를 제공하기 위한 특정 치료 처방 (specific treatment regimen)의 부분으로서 최소한 2차 작용제를 포함, 즉, 본 발명의 약제 및 상기 2차 작용제와의 조합 투여를 포함한다. 상기 조합의 유리한 효과는, 이에 제한되지는 않으나, 치료제들의 조합으로 초래되는 약물동력학적 (pharmacokinetic) 또는 약물역학적(pharmacodynamic) 공동-작용을 포함한다. 이러한 치료제들의 조합 투여는 전형적으로 한정된 일정 기간(선택된 조합에 따라 보통 분, 시간, 일 또는 주 단위)이상 수행된다.

[0508] 일반적이지는 않으나, "조합 치료(combination therapy)"는 본 발명의 조합을 우발적 및 자발적으로 초래하는 분리된 단독요법 처방의 일부분으로서 2개 이상의 이러한 치료제 조합 투여를 포함하는 의도일 수 있다. “조합 치료”는 상기 치료제 투여를 연속적인 순서, 즉 상기 이러한 치료제들의 투여뿐만 아니라 개개 치료제를 상이한 시각에 투여하거나 또는 2개 이상의 치료제들을 실질적 동시 투여방법(substantially simultaneously manner)을 포함할 의도이다. 이러한 실질적 동시 투여 방법은 예를 들어, 고정된 비를 갖는 개개 치료제를 함유한 단일 캡슐 또는 개개 치료제의 다중, 단일 캡슐을 투여객체에 투여함으로써 달성가능하다.

[0509] 각 치료제의 연속적 또는 실질적 동시 투여방법은 이에 제한되지는 않으나, 국소투여 경로(topocal routes), 경구투여 경로(oral routes), 정맥내투여경로(intraveneous routes), 근육내 투여 경로(intramuscular routes) 및 점막 조직을 통한 직접 흡수(direct absorption) 경로를 포함하는, 임의의 모든 적절한 경로로 영향을 미칠 수 있다. 상기 치료제들은 동일한 경로 또는 서로 상이한 경로로 투여될 수 있다. 예를 들어, 선택된 조합의 첫 번째 치료제는 주사를 통해 투여되면서, 조합의 또 다른 치료 작용제는 국소적으로 투여될 수도 있다.

[0510] 호환적으로, 예를 들어, 모든 치료제들은 국소적으로 투여될 수도 있거나 또는 모든 치료제들을 주사로 투여할 수도 있다. 투여되는 치료제의 순서는 별도로 지적하지 않은 한은 엄밀하게 중요하지 않다. 또한 “조합 치료”은 다른 생물학적 활성 성분들과 추가적인 상기한 치료제와의 조합 투여를 포함할 수도 있다. 상기 조합 치료가 추가적으로 비-약물 치료법(non-drug treatment)을 포함하는 경우는 상기 비-약물 치료법은 상기 치료제 미 비-약물 치료법의 조합상의 공동-작용이 유리한 효과를 유지할 수 있는 한 임의의 적절한 시간동안에도 수행될 수 있다. 예를 들어, 적절한 사례에서, 상기 비-약물 치료법이 치료제의 투여로부터 일시적, 아마도 수일 또는 수주일 동안 제거될 때에도 상기 유리한 효과는 달성될 수 있다.

[0511] 상기와 같이 일반적인 정의로 실시된 바와 같이, 본 발명에 따른 약제는 원칙적으로 당업자에게 알려진 임의의 형태로 투여될 수 있다. 바람직한 투여경로는 전신 투여법이며, 보다 바람직하게는 비경구적 투여법, 가장 바람직하게는 주사법이다. 호환적으로, 상기 약제는 국소 투여가 가능하다. 기타 투여 경로로는 근육 투여법, 복강 투여법, 피하 투여법, 경구 투여 또는 바람직하게는 효능을 유지하면서도 최소한 침투성을 갖는 투여 경로가 주어지는 선호도를 갖는 비강 투여법(intranasal), 기관내 투여(intratracheal) 또는 경폐 투여법(pulmonary)들이다.

[0512] 비경구 투여는 일반적으로 피하, 근육 내 또는 정맥내 주사 또는 주입으로 사용된다. 추가적으로, 비경구 투여를 위한 하나의 접근법으로 당업계에 종사하는 자에게 잘 알려진, 일정한 투여용량을 유지하게 보장하는 지연성 방출 시스템 또는 서방성 방출 시스템의 적용 방법도 포함한다.

[0513] 더 나아가, 본 발명의 바람직한 약제는 당업계에 종사하는 자에게 잘 알려진, 적절한 비강 매개물, 흡입기의 국소적 사용을 통해 경비 투여 형태, 또는 경피 투여 피부용 패취(transdermal skin patches) 형태와 같은 형태를 이용한 경피 경로(transdermanl route)를 통해 투여될 수 있다. 경피 전달 시스템(transdermal delivery system)의 형태로 투여되기 위해서는, 상기 용량 투여(dosage administration)는 물론, 용량 처방(dosage regimen) 내내 간헐적 보다는 연속적 투여용량일 것이다. 기타 바람직한 국소 제제로는 전형적으로 활성 성분 농도가 0.01% 내지 15%(w/w 또는 w/v)인, 크림제(creams), 연고제(ointments), 로션제(lotions), 분무제(sprays) 및 겔제(gels)를 포함한다.

[0514] 본 발명의 약제는 일반적으로, 이에 한정되지는 않으나, 약학적으로 허용된 매질에 용해 또는 분산된 본 발명의 핵산을 포함하는, 치료학적으로 유효량의 활성 작용제를 포함할 것이다. 약학적으로 허용가능한 매질 또는 담체로는 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 항균성 및 항진균제, 등장화제 및 흡수 저해제 및 그 유사체를 포함한다. 이러한 약학적 활성 물질을 위한 이와 같은 매질 및 작용제의 사용은 이미 당업계에 잘 알려져 있다. 보조 활성 성분(supplementary active ingredient)도 또한 본 발명의 약제 내에 혼입될 수도 있다.

[0515]

[0516] 본 발명의 추가적인 측면은 약학 조성물에 관한 것이다. 상기 약학 조성물은 본 발명에 따른 하나 이상의 핵산, 및 바람직하게는 약학적으로 허용된 담체(vehicle)를 함유한다. 상기 담체는 당업계에 공지 및/또는 사용되는 임의의 담체 또는 임의의 결합제(binder)일 수 있다. 더욱 상세하게는, 상기 결합제 또는 담체는 본원에 개시된 약제의 제조와 관련되어 설시한 임의의 결합제 또는 담체이다. 추가적인 구현예로서, 상기 약학 조성물은 추가적인 약학 활성 성분을 포함하는 것이다.

[0517] 약제 및 약학 조성물의 제조는 본원 개시 내용으로 보아 당업계에 종사하는 자에게 널리 알려진 것일 것이다. 전형적으로, 상기 조성물은 액제 또는 현탁제와 같은 주사가능 형태; 주사 전에 현탁제 또는 액제 내의 용액을 위해 적절한 고형 형태; 경구투여를 위한 정제 또는 기타 고형물; 시간 방출형 캡슐제; 또는 안약, 크림, 로션, 연고, 흡입제 등을 포함하는 현재 통상적으로 사용되는 형태로 제조될 수 있다. 외과의사, 내과의사 또는 보건직이 수술분야내서 특정 부위를 치료하기 위해 사용하는, 예를 들어 염수-기초 세척제(saline-based washes)와 같은 멸균된 제형의 사용도 특히 유용할 수 있다. 조성물은 또한 마이크로장치(microdevice), 미세입자(microparticle) 또는 스폰지(sponge)를 통해 운반될 수도 있다.

[0518] 제형에 있어서, 약제는 용량 제형과 양립될 수 있는 방법으로 투여될 수 있으며, 상기 함량은 약학적으로 효과적인 것이다. 상기 제형은 상술한 주사제 형태와 같은, 다양한 투여용량 형태로 용이하게 투여될 수 있으나 약물 방출형 캡슐 및 그 유사체도 또한 사용될 수 있다.

[0519] 본원에서, 투여되는 활성 성분의 양 및 조성물의 부피는 치료할 개인 또는 객체 대상에 의존한다. 투여에 요구되는 활성 화합물의 특정한 함량은 치료자의 판단에 의존되며, 개개인마다 고유하다.

[0520] 활성 화합물을 분산하기 위해 요구되는 약제의 최소 부피가 전형적으로 이용된다. 투여를 위한 적절한 용법 또한 다양하지만, 화합물을 일차적으로 투여함으로써 정형화되고 그 결과를 모니터하여 추가적인 간격으로 추가적으로 조절된 용량으로 투여가능하다.

[0521] 예를 들어, 정제 또는 캡슐(예를 들어, 젤라틴 캡슐) 형태의 경구투여를 위해, 상기 활성 약물 조성, 즉, 본 발명의 핵산 분자 및/ 또는 본원에서 일명, 치료제(therapeutic agent) 또는 활성 화합물(active compounds)로 지칭되는 임의의 추가적인 약학적 활성 작용제는 에탄올, 글리세롤, 물 및 그 유사체와 같은 경구, 비독성의 약학적으로 허용가능한 불활성 운반체(inert carrier)와 조합될 수 있다. 게다가, 요구되거나 또는 필요시에, 적당한 결합제(binder), 윤활제(lubricant), 붕해제(disintegrating agents), 및 착색제(coloring agents)를 또한 상기 혼합물 내로 혼입시킬 수 있다. 적당한 결합제로는 전분, 마그네슘 알루미늄 실리케이트(magnesium aluminium silicate), 전분 반죽(starch paste), 젤라틴, 메틸셀룰로오스(methylcellulose), 소듐 카르복시메틸셀룰로오스 및/또는 폴리비닐피롤리딘, 포도당 또는 베타-락토스(beta-lactose)와 같은 천연 당류, 옥수수 감미제, 아카시아, 트라가칸트(tragacanth) 또는 알긴산 나트륨(sodium alginate)와 같은 천연 및 합성 껌, 폴리에틸렌 글리콜 (polyethylene glycol), 왁스 등을 포함한다. 이러한 투여 형태에서 사용되는 윤활제로는 나트륨 올레산염(sodium oleate), 나트륨 스테아르산염(sodium stearate), 마그네슘 스테아르산염(magnesium stearate), 나트륨 안식향산염(sodium benzoate), 나트륨 아세테이트(sodium acetate), 염화 나트륨(sodium chloride), 실리카(silica), 활석(talcum), 스테아르산(stearic acid), 이의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌글리콜(polyethyleneglycol) 등을 포함한다. 붕해제로는 제한없이, 전분, 메틸 셀루로스, 아가(agar), 벤토나이트, 잔탄 껌 전분(xanthan gum starches), 아가, 알긴산(alginic acid) 또는 이의 나트륨염, 또는 비등성 혼합물 등을 포함한다. 희석제로는, 예를 들면, 유당, 덱스토로스(dextrose), 수크로스(sucrose), 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스 및/ 또는 글리신(glycine)을 포함한다.

[0522] 본 발명의 약제는 이와 같은 지효성 및 서방성 정제 또는 캡슐, 환약, 분말, 과립제, 엘렉시르(elixirs), 팅크

제(tinctures), 현탁제, 시럽제 및 유화 액제(emulsion)와 같은 경구 투여 형태로 투여될 수도 있다. 좌약(suppositories)은 지방성 유화액제 또는 현탁액제에서 유리하게 제조된다.

[0523] 상기 약학조성물 또는 약제는 살균될 수 있거나 또는 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제와 같은 보조제, 용액 촉진제, 삼투압 조절용 염 및/또는 완충액을 함유할 수 있다. 추가적으로, 그들은 또한 기타 치료적으로 유용한 성분들을 함유할 수 있다. 상기 조성물은 통상적 혼합법, 과립화법, 또는 코팅법에 따라 전형적으로 활성 성분의 약 0.1% 내지 75%, 바람직하게는 1% 내지 50%을 함유하여 제조된다.

[0524] 액제, 특히 주사용 조성물은, 예를 들어, 용해, 분산 등에 의해 제조될 수 있다. 상기 활성 화합물은 약학적으로 순수한 용매, 예를 들어, 물, 식염수, 수용성 덱스트로스, 글리세롤, 에탄올 등에 용해되거나 혼합될 수 있으며, 이로써 주사용 용액 또는 현탁액을 생성한다. 추가적으로, 주사전 액체 용해에 적절한 고형 형태는 제조될 수 있다.

[0525] 고형 조성물을 위해서, 부형제(excipients)는 약제 등급의 만니톨, 유당, 전분, 마그네슘 스테아르산염, 나트륨 사카린, 활석, 셀룰로스, 포도당, 자당, 마그네슘 탄산염 등을 포함한다. 상기에서 정의된 활성 화합물(active compounds)은 좌약, 예를 들어 운반체로서, 예를 들어 프로필렌 글리콜(propylene glycol)과 같은 폴리알킬렌 글리콜(polyalkylene glycols)을 사용하여 제조될 수 있다. 몇몇 구현예로서, 좌약은 지방성 유화제 또는 현탁액에서 유리하게 제조된다.

[0526] 본 발명의 약제 및 핵산 분자는, 각각 예를 들어 소형 단층 소포 (small unilamellar vesicles), 대형 단층 소포(large unilamellar vesicles) 및 다층 소포(multilamellar vesicles)과 같은 리포좀 전달 시스템(liposome delivery system)의 형태로 투여될 수 있다. 리포좀(liposome)은 콜레스테롤, 스테아릴아민(stearylamine) 또는 포스페티딜콜린 (phosphatidylcholines)을 포함하는 다양한 인지질(phospholipids)로부터 형성될 수 있다. 몇몇 구현예로서, 당업계에 널리 알려진 바와 같이, 지질 성분의 필름이 약물의 수용액으로 수화되어 약물을 캡슐화한 지질층을 제조할 수 있다. 예를 들면, 본원에서 상술하고 있는 핵산 분자는 당업계에 널리 알려진 제조방법을 이용하여 구성되는, 친유성 화합물 또는 비-면역성(non-immuogenic), 고분자량 화합물로 복합체(complex) 형태로 제공될 수 있다. 추가적으로, 리포좀은 세포 독성을 내부적으로 매개하는 세포 독성제(cytotoxic agent)를 목표 또는 운반하기 위하여 그 표면상에 상기 핵산 분자를 함유할 수 있다. 핵산 수반 복합체의 예는 미국 특허번호 제 6,011,020호에서 제공된다.

[0527] 본 발명의 약제 및 핵산 분자는, 각각 표적 가능한 약물 운반체로서 가용성 중합체와 결합될 수 있다. 상기 중합체로는 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone), 피란 공중합체(pyran copolymer), 폴리히드록시프로필-메트아크릴아미드-페놀(polyhydroxypropyl-methacrylamide-phenol), 폴리히드록시에틸아스판아미드페놀(polyhydroxyethylaspanamidephenol), 또는 팔미토일기(palmitoyl residue)로 치환된 폴리에틸렌옥시드폴리리신 (polyethylene oxide polylysine)을 포함할 수 있다. 게다가, 본 발명의 약제 및 핵산 분자는, 각각 약물 방물 조절에 유용한 생분해성 중합체 (biodegradable polymer)류, 예를 들어, 폴리락트산(polylactic acid), 폴리엡실론 카프로 락톤(polyepsilon capro lactone), 폴리히드록시 부티르산 (polyhydroxy butyric acid), 폴리오로토에스테르(polyorthoesters), 폴리아세탈(polyacetals), 폴리히드로피란(polydihydropyrans), 폴리시아노아크릴레이트(polycyanoacrylates) 및 가교화 또는 양친매성 하이드로겔 블록 공중합체(block copolymer)와 결합될 수 있다.

[0528] 요구된다면, 상기 투여될 약학조성물 및 약제는, 각각 습윤제 또는 유화제, pH 완충제와 같은 미량의 비독성 보조 물질(non-toxic auxiliary substance) 및 나트륨 아세테이트(sodium acetate) 및 트리에탄올아민 올레이트(triethanolamine oleate)와 같은 기타 물질을 미량 포함할 수 있다.

[0529] 본 발명의 핵산 분자 및 약제, 각각을 이용하는 용량 처방(dosage regimen)은 환자의 유형, 종, 나이, 무게, 성 및 건강 상태; 치료될 상태 정도; 투여 경로; 환자의 신장 및 간 기능; 및 적용되는 특정 압타머 및 이들의 염을 포함한 다양한 요인에 따라 선정된다. 당업계에 숙련된 의사 또는 수의사는 병적 상태의 진행을 저해, 대항(counter) 또는 저지(arrest)하기 위해 요구되는 약물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다.

[0530] 본 발명에 따른 핵산의 효과적인 혈장 수준은 본원에 개시된 모든 질병의 치료에 있어서 바람직하게는 500 fM 내지 500 μM의 범위이다.

[0531]

[0532] 본 발명의 핵산 분자 및 약제, 각각은 바람직하게는 매일, 매 둘째 또는 셋째 날, 매주, 매 둘째 주당 단회 투여용법, 또는 매달 또는 매 셋째 달 당일 투여용법으로 투여될 수 있다.

[0533]

[0534] 본원에서 개시된 약제가 본원에 개시된 약학조성물을 구성한다는 것도 본 발명의 범위 내이다.

[0535] 본 발명의 추가적인 측면으로서, 본 발명은 본 발명에 따른 약학적 유효량의 하나 이상의 핵산을 치료가 요구되는 객체에 투여함을 포함하는, 치료 방법에 관한 것이다. 하나의 구현예로서, 상기 객체는 질병으로부터 고통받거나 이와 같은 질병으로 진행될 위험성이 있으며, 여기에서 상기 질병은 본원에서 개시된 임의의 질병, 특히 약제 제조를 위한 본 발명에 따른 임의의 핵산의 사용과 연관된 임의의 질병이다.

[0536] 본 발명에 따른 상기 핵산뿐만 아니라 길항제는 약제 또는 약제 제조용으로 사용될 뿐만 아니라 화장품적 목적, 특히, 염증성 국소 피부 부위에서 C5a와의 전개와 관련된 화장품적 목적으로도 사용가능함도 본 발명의 범위 내이다. 따라서, 치료 또는 예방을 위하여 본 발명에 따른 상기 핵산, 상기 약제 및/또는 약학 조성물이 사용가능한 추가적인 병적 상태 또는 질환은염증성 국소 피부 부위이다.

[0537] 본원에서 바람직하게 사용된 바와 같이, 진단용(diagnostic) 또는 진단제(diagnostic agent) 또는 진단 수단(diagnostic means)은 본원에 개시된 다양한 장애 및 질환과 연관되어, 본원에 개시된 바와 같이 직접적 또는 간접적으로 C5a, 바람직하게는 본원에서 개시된 바와 같은 C5a을 검출하기에 적절하다. 상기 진단용(diagnostic)은 본원에 각각 개시된 임의의 장애 및 질환의 검출(detect) 및/또는 추적(follow-up)을 위해서 적합하다. 이러한 탐지는 상기 검출은 본 발명의 핵산과 C5a의 결합을 통해 가능하다. 상기 결합은 직접적 또는 간접적으로 검출될 수 있다. 각각의 방법 및 수단을 당업자에게 잘 알려져 있다. 다른 이들 중에서, 본 발명에 따른 핵산은, 본 발명에 따른 핵산, 바람직하게는 C5a와 결합한 핵산의 검출을 허용하는 표지(label)를 포함한다. 상기 표지는 바람직하게는, 방사성(radioactive), 효소(enzymatic) 및 형광성(fluorescent) 표지법을 포함하는 군으로부터 선택된다. 원칙적으로, 항체를 위해 개발된 알려진 모든 측정법은 본 발명에 따른 핵산을 위해 채택될 수 있는 반면에, 목표-결합 항체(target-binding antibody)는 목표-결합 핵산으로 치환된다. 비-표지(unlabelled) 목표-결합 항체를 이용한 항체-어세이법(antibody-assay)에서, 상기 검출은 바람직하게는, 방사성, 효소 및 형광성 표지로 변형된 2차 항체에 수행되며, 그 Fc 단편(fragment)에 상기 목표-결합 항체가 결합된다. 핵산, 바람직하게는 본 발명에 따른 핵산의 경우에 있어서, 상기 핵산은 이러한 표지법(label)에 의해 변형되며, 여기에서, 바람직하게 상기 표지는 비오틴(biotin), Cy-3 및 Cy-5을 포함하는 군으로부터 선택되는 것이며, 상기 표지는 이러한 표지에 반하는 항체, 예를 들어, 항-비오틴 항체(anti-biotin antibody), 항-Cy3 항체 또는 항-Cy5 항체 또는 - 표지가 비오틴인 경우에 있어서는- 상기 표지는 비오틴과 자연적으로 결합하는 스트렙타비딘(streptavidin) 또는 아비딘(avidin)에 의해 검출된다. 상기 항체, 스트렙타비딘 또는 아비딘은 차례로, 바람직하게는 개개 표지, 예를 들어 방사성, 효소 또는 형광성 표지(2차 항체와 같은)와 함께 변형되는 것이다.

[0538]

[0539] 본 발명의 추가적인 구현예로서, 본 발명에 따른 핵산 분자는 2차 검출 수단에 의해 검출 또는 분석되며, 여기에서 상기 검출 수단은 분자 비콘(molecular beacon)이다. 분자 비콘의 방법론은 당업자에게 널리 알려져 있다.

간단하게, 분자 비콘으로도 불리는 핵산용 탐침(nucleic acid probes)들은 검출될 핵산 시료와 역 상보적(reverse complement)이며, 검출될 핵산 시료의 일부와 역 상보적이기에 혼성화된다. 핵산 시료와 결합함으로써 상기 분자 비콘의 형광성기(fluorophoric group)가 분리되며 이로 인해 형광 신호의 변화, 바람직하게는 강도의 변화를 초래한다. 이와 같은 변화는 잔존하는 핵산 시료 함량과 상호 관련되어 있다.

[0540]

[0541] 본 발명에 따른 핵산을 이용한 C5a의 검출은 본원에서 정의된 바와 같이 C5a의 검출을 허용하게 함도 인지될 것이다.

[0542] C5a의 검출과 관련하여, 바람직한 방법은 하기 단계들을 포함한다:

[0543] (a) C5a의의 존재를 시험할 시료를 제공하는 단계,

[0544] (b) 본 발명에 따른 핵산을 제공하는 단계,

[0545] (c) 핵산과 시료를, 바람직하게는 반응용기 내에서 반응시키는 단계,

[0546] 상기 단계 (a)는 단계 (b) 이전에 수행, 또는 단계 (b)는 단계 (a) 이전에 수행될 수 있다.

[0547]

[0548] 본 발명의 바람직한 구현예로서, 핵산과 시료간의 반응을 검출하는 단계로 구성되는 추가적인 단계 (d)가 제공된다. 바람직하게는, 단계 (b)의 상기 핵산은 표면에 고정화된다. 상기 표면은 반응 튜브(reaction tube), 플레이트의 웰, 또는 예를 들어 비드(bead)와 같은 이러한 반응 용기 내에 포함된 장치 표면일 수 있다. 상기 표면에 대한 상기 핵산의 고정화는 당업자에게 잘 알려진 임의의 수단, 이에 한정되지는 않으나 비공유 또는 공유결합으로도 수행될 수 있다. 바람직하게는, 상기 결합(linkage)은 상기 표면과 상기 핵산간의 공유 화합결합을 통해 성립된다. 그러나 상기 핵산이 표면에 간접적으로 고정화되는 것, 여기에서 상기 간접적 고정화는 추가적인 구성성분(further component) 또는 상호작용 파트너(interaction partner)의 쌍의 사용과 관련됨도 또한 본 발명의 범위 내이다. 상기의 추가적인 구성성분은, 바람직하게 상호작용 파트너로도 불리는 고정화될 핵산과 특이적으로 상호작용하여, 표면에 핵산 부착을 매개하는 화합물이다. 상기 상호작용 파트너는 바람직하게는 핵산, 폴리펩티드(polypeptide), 단백질 및 항체를 포함하는 군으로부터 선택된다. 바람직하게 상호작용 파트너는 항체, 보다 바람직하게는 단일 클론 항체(monoclonal antibody)이다. 호환적으로, 상기 상호작용 파트너는 핵산, 바람직하게는 기능성 핵산(functional nucleic acid)이다. 보다 바람직하게는, 상기 기능성 핵산은 압타머(aptamer), 스피에겔머(spiegelmer) 및 핵산에 최소한 부분적으로 상보적인 핵산을 포함하는 군으로부터 선택된다. 본 발명의 보다 추가적인 구현예로서, 상기 표면으로의 상기 핵산의 상기 결합은 다중-분산형 상호작용 파트너(multi-partite interaction partner)에 의해서 중재된다. 상기 다중-분산형 상호작용 파트너는, 바람직하게는 상호작용 파트너의 쌍 또는 첫 번째 멤버(member) 및 두 번째 멤버로 구성되는 상호작용 파트너이며, 여기에서 상기 첫 번째 멤버는 상기 핵산에 의해 포함되거나 부착되며, 두 번째 멤버는 상기 표면에 부착되거나 포함되는 것이다. 상기 다중-분산형 상호작용 파트너는 바람직하게는 비오틴(biotin) 및 아비딘(avidin), 비오틴(biotin) 및 스트렙타비딘(streptavidin) 및 비오틴(biotin) 및 뉴트라비딘(neutravidin)을 포함하는 상호작용 파트너의 쌍의 군으로부터 선택된다. 바람직하게는 상기 상호작용 파트너의 쌍의 첫 번째 멤버는 비오틴(biotin)이다.

[0549]

[0550] 상기 방법의 바람직한 결과는 C5a 및 상기 핵산의 고정화 복합체 (immobilised complex)의 형성이며, 보다 바람직하게는 상기 복합체는 검출되는 것이다. 상기 복합체로부터 상기 C5a가 검출되는 것은 구현예의 범위 내이다.

[0551] 이러한 요구사항에 상응하는 개개 검출 수단은 예를 들어, C5a의 그 (그들)의 일부에 특이적인 임의의 검출 수단이다, 특히 바람직한 검출 수단은 이미 그 제법이 당업계에 공지된, 핵산 폴리펩티드, 단백질 및 항체를 포함하는 군으로부터 선택된 검출 수단이다.

[0552] C5a의 검출을 위한 방법은 또한 시료를 단계 (c)를 수행하는데 바람직하게 사용되는 반응 용기로부터 제거하는 단계를 포함한다.

[0553]

[0554] 상기 방법은 본 발명의 추가적인 구현예로서, 표면상, 바람직하게는 상기에서 정의된 표면상에서 C5a의 상호작용 파트너를 고정화하는 단계를 또한 포함하는 것이며, 여기에서 상기 상호작용 파트너는 본원에서 정의되며, 바람직하게는 각각 방법과 관련하여 상기와 같은, 보다 바람직하게는 그 다양한 구현예에서 핵산, 폴리펩티드, 단백질 및 항체를 포함하는 것이다. 이 구현예로서, 특히 바람직한 검출 수단은 본 발명에 따른 핵산이며, 여기에서 상기 핵산은 표지되거나 또는 표지되지 않은 것이다. 상기 핵산이 표지된 경우에는, 직접 또는 간접적으로 검출될 수 있다. 상기 검출은 또한 핵산, 폴리펩티드, 단백질 및 본원에 개시된 다양한 구현예에서의 구현예를 포함하는 군으로부터 선택된 이차 검출 수단(second detection means)의 사용도 관여될 수 있다. 상기 검출 수단은 바람직하게는 본 발명에 따른 핵산에 특이적이다. 보다 바람직한 구현예로서 상기 이차 검출 수단(second detection means)은 분자 비콘(molecular beacon)이다. 상기 핵산 또는 상기 이차 검출 수단 중 어느 하나 또는 이들 모두는 바람직한 구현예로서 검출용 표지(detection label)를 포함하는 것이다. 상기 검출용 표지는 바람직하게는 비오틴, 브로모-디속시우리딘 표지(bromo-desoxyuridine label), 디곡시게닌 표지(digoxigenin label), 형광 표지(fluorescence label), UV-표지(UV-label), 방사성-표지(radio-label) 및 킬레이트제 분자(chelator molecule)를 포함하는 군으로부터 선택됨이 바람직하다. 호환적으로, 상기 이차 검출 수단은 바람직하게는 상기 핵산이 함유(contained), 포함(comprised) 또는 부착(attached)되어 있는 검출용 표지(detection label)와 상호작용하는 것이다. 특히 바람직한 조합은 하기와 같다:

[0555] 상기 검출용 표지는 비오틴이고 이차 검출 수단은 비오틴에 직접적으로 대항하는 항체이거나 또는 여기에서,

[0556] 상기 검출용 표지는 비오틴이고 이차 검출 수단은 아비딘(avidin) 또는 아비딘 운반 분자(avidin carrying molecule)이거나 또는 여기에서,

[0557] 상기 검출용 표지는 비오틴이고 이차 검출 수단은 스트렙타비딘(streptavidin) 또는 스트렙타비딘 운반 분자(streptavidin carrying molecule)이거나 또는 여기에서,

[0558] 상기 검출용 표지는 비오틴이고 이차 검출 수단은 뉴트라비딘(neutravidin) 또는 뉴트라비딘 운반 분자(neutravidin carrying molecule)이거나 또는 여기에서,

[0559] 상기 검출용 표지는 브로모-디속시우리딘(bromo-desoxyuridine)이고 이차 검출 수단은 브로모-디속시유리딘(bromo-desoxyuridine)에 직접적으로 대항하는 항체이거나 또는 여기에서,

[0560] 상기 검출용 표지는 디곡시게닌(digoxigenin)이고 이차 검출 수단은 디곡시게닌(digoxigenin)에 직접적으로 대항하는 항체이거나 또는 여기에서,

[0561] 상기 검출용 표지는 킬레이트제(chelator)이고 이차 검출 수단은 방사성 핵종(radio-nuclide)이며, 여기에서, 바람직하게는 상기 검출용 표지는 상기 핵산에 부착되는 것이다. 이와 같은 조합(combination)의 종류는 상기 표지에 상기 핵산이 부착되는 구현예에서도 적용가능하다는 것으로 이해되어야 할 것이다. 이와 같은 구현예로서, 상기 검출용 표지는 상기 상호작용 파트너(interaction partner)에 부착되는 것이 바람직하다.

[0562]

[0563] 마지막으로, 상기 이차 검출 수단은 3차 검출 수단(third detection means)을 사용하여 검출하는 것이며, 바람직하게는 상기 3차 검출 수단은 효소이며, 보다 바람직하게는 이차 검출 수단의 검출에서 효소 반응을 나타내는 3차 검출 수단을 이용하여 검출되거나, 또는 상기 3차 검출 수단은 방사능 검출용 수단, 보다 바람직하게는 방사성 핵종(radio-nuclide)에 의해 방출되는 방사능을 이용한 방사능 검출용 수단을 이용하여 검출함도 또한 본 발명의 범위 내이다. 바람직하게는, 상기 3차 검출 수단은 상기 2차 검출 수단을 특이적으로 검출 및/또는 상호작용하는 것이다.

[0564]

[0565] 또한 본 발명의 하나의 구현예로서, 표면상에 고정화되는 C5a 및 본 발명에 따른 핵산의 상호작용 파트너(interaction partner), 바람직하게는 C5a와 상호작용 파트너 간에 형성된 상기 복합체에 첨가하는 것이며, 상기 시료는 반응으로부터, 보다 바람직하게는 단계 (c) 및/또는 단계 (d)가 수행되는 반응 용기(reaction vessel)로부터 제거될 수 있다.

[0566]

[0567] 본 발명의 하나의 구현예로서, 본 발명에 따른 핵산은 형광성기 (fluorescence moiety)를 포함하며, 상기 형광

성기 (fluorescence moiety)의 형광은 상기 핵산과 C5a 및 유리형 C5a 간의 복합체 형성면에서 상이하다.

[0568]

[0569] 본 발명의 추가적인 구현예로서, 상기 핵산은 본 발명에 따른 핵산 유도체(derivative)이며, 여기에서 상기 핵산 유도체는 아데노신 (adenosine)을 대체하는 하나 이상의 형광성 유도체(fluorescent derivative)를 포함한다. 바람직한 구현예로서, 상기 아데노신의 형광성 유도체는 에테노아데노신(ethenoadenosine)이다.

[0570] 본 발명의 추가적인 구현예로서, 본 발명에 따른 핵산 유도체 및 상기 C5a로 구성되는 복합체를 형광도를 이용하여 검출하는 것이다.

[0571] 상기 방법의 구현예로서, 신호(signal)는 단계 (c) 또는 단계 (d)에서 발생되며, 상기 신호는 바람직하게는 시료 내의 C5a의 농도와 상호관련성을 갖는 것이다.

[0572]

[0573] 본 발명의 바람직한 측면으로서, 상기 어세이법(assay)은 96-웰 플레이트에서 수행될 수 있으며, 구성 성분들이 상술된 바와 같은 상술한 바와 같은 반응 용기 내에서 고정화되며 상기 웰들은 반응 용기 역할을 하는 것이다.

[0574]

[0575] 상기 발명적 핵산은 나아가 신약 설계(drug design)를 위한 출발 물질(starting material)로서 사용될 수 있다. 기본적으로 두 가지 가능한 접근 방법이 있다. 그 하나는 화합물 라이브러리 스크리닝법 (screening of compound libraries)으로서, 저분자량 화합물 라이브러리가 바람직하다. 본 발명의 구현예로서 상기 스크리닝법은 고 처리량 스크리닝법(high throughput screening)이다. 바람직하게 고 처리량 스크리닝법은 목표 기초 어세이법으로서 화합물의 신속하며, 효율적인 시행-및-착오 평가법(trial-and-error evaluation)이다. 가장 바람직하게는 상기 분석법은 변색 분석법(colormatic measurement)에 의해 수행되는 것이다. 이와 관련하여 사용된 라이브러리는 당업계에 잘 알려져 있다.

[0576] 선택적으로, 본 발명에 따른 상기 핵산은 이론적 신약 설계법(rational design of drugs)에 사용될 수 있다. 바람직하게는, 이론적 신약 설계법은 약학적 선두 구조(pharmaceutical lead structure)의 설계이다. X-선 결정학(X-ray crystallography) 또는 핵자기공명분광법(nuclear magnetic resonance spectroscopy)의 전형적인 방법으로 동정되는 목표물질의 삼차원 구조로부터 시작하여, 컴퓨터 프로그램들이 다수의 상이한 화학구조를 담고 있는 데이터베이스를 통한 검색에 이용된다. 컴퓨터를 통해 선별이 이뤄지며, 동정된 화합물들은 실험실에서 연속적으로 시험될 수가 있다.

[0577] 상기 이론적 신약 설계법은 본 발명에 따른 임의의 핵산으로부터 시작될 수 있으며, 화학구조, 바람직하게는 본 발명 핵산 구조와 유사하거나 또는 발명적 핵산 구조의 결합 매개 부위와 동일한 삼차원 구조로 전개된다. 어떠한 경우라도, 그러한 구조는 발명적 핵산과 동일 내지 유사한 결합 특성을 나타낸다. 상기 이론적 신약 설계법상의 추가적 단계 또는 대체 단계의 일환으로서, 신경전달물질에 결합하는 핵산의 일부 결합부위의 바람직한 삼차원 구조는 뉴클레오티드 및 핵산들과는 상이한 화학 물질군에 의하여 모방 설계된다. 이러한 모방 설계법에 의해, 상기 핵산과 상이한 화합물이 설계될 수 있다. 상기 화합물들은 바람직하게는 저분자 물질 또는 펩티드이다.

[0578] 화합물 라이브러리 스크리닝법의 경우에, 당업자에게 알려진 경쟁적 어세이법을 사용하여, 적절한 C5a 유사체, C5a 효현제 또는 C5a 길항제 등의 화합물들이 발견될 수 있다. 상기 경쟁적 어세이법은 하기와 같이 수행될 수 있다. 본 발명의 발명적 핵산, 바람직하게는 L-핵산에 결합하는 목표물질인 스피에겔머(spiegelmer)는 고체상 (solid phase)에 결합된다. C5a 유사체를 동정하기 위하여 표지된 C5a 을 어세이법에 추가가능하다. 잠재적 효능을 갖는 유사체는 스피에겔머와 결합하는 C5a 분자와 경쟁하여 각각 표지에 의해 획득되는 신호상의 감소를 수반할 것이다. 효현제 또는 길항제에 대한 스크리닝은 당업계에 공지된 세포 배양 어세이법의 사용과 관련될 수 있다.

[0579] 본 발명에 따른 키트 (kit)는 적어도 하나 이상의 발명적 핵산을 포함할 수 있다. 추가적으로, 상기 키트는 최소한 하나 또는 그 이상의 양성 또는 음성 대조군을 포함할 수 있다. 양성 대조군으로는 예를 들어, C5a, 특히, 발명적 핵산이 바람직하게는 액상 형태에서 선택되거나 결합되는 것일 수 있다. 음성대조군으로는 예를 들어, C5a 과 유사한 생물리학적 특성을 갖으나, 발명적 핵산에 의해 인식되지는 않는 펩티드일 수 있다. 게다가, 상기 키트는 하나 또는 그 이상의 완충제를 포함할 수 있다. 건조, 동결건조 또는 액체에 용해된 형태로 다양한 성분들이 키트에 포함될 수 있다. 상기 키트는 상기 하나 이상의 성분이 번갈아 포함될 수 있는 하나 이상의 컨테이너(container)를 포함할 수도 있다. 보다 구체적인 구현예로서, 상기 키트는 키트를 사용하는 방법에 관한 사용자 정보를 제공하는 지시내용 또는 지시내용 용지 및 이의 다양한 요소를 포함하는 것이다.

[0580]

[0581] 본 발명에 따르는 핵산의 약학적 및 생물 분석적 검출은 인간 및 비인간적인 체내의 다양한 액, 조직 및 기관의 약물동력적 (pharmacokinetic) 및 생물역학적(biodynamic) 분석도의 평가를 위해 기초가 된다. 이와 같은 목적을 위해, 본원에 개시되거나 당업자에게 알려진 모든 검출 방법은 이용될 수 있다. 본 발명의 추

[0582] 가적인 측면에서는, 본 발명에 따른 핵산의 검출을 위한 샌드위치 혼성화 에세이법 (sandwich hybridisation assay)이 제공된다. 검출 어세이법 내에서, 포획용 탐침(capture probe) 또는 검출용 탐침(detection probe)이 이용된다. 포획용 탐침은 본 발명에 따르는 핵산의 첫 번째 부분에 상동성이며, 검출 탐침은 두 번째 부분에 상동성이다. 포획용 및 검출용 탐침 모두는 DNA 뉴클레오티드, 변형된 DNA 뉴클레오티드, 변형된 RNA 뉴클레오티드, RNA 뉴클레오티드, LNA 뉴클레오티드 및/ 또는 PNA 뉴클레오티드에 의해 형성될 수 있다.

[0583]

[0584] 그러므로, 포획용 탐침은 본 발명에 따르는 핵산의 5' 말단에 상동하는 서열 스트레치를 포함하며, 검출용 탐침은 본 발명에 따르는 핵산의 3'-말단에 상동하는 서열 스트레치를 포함한다. 이 경우에 있어서, 포획용 탐침은 5 ‘-말단을 통해 표면 또는 매트릭스에 고정화되고, 상기 포획용 탐침은 이의 5’ -말단에 직접적으로 또는 표면 또는 매트릭스와 5 ‘-말단 사이의 링커 (linker)를 통해 고정화된다. 그러나, 원칙적으로 링커는 포획용 탐침의 각 뉴클레오티드에 결합될 수 있다. 상기 링커는 당업계에 공지된 친수성 링커 (hydrophilic linker)로 형성될 수 있으며 또는 D-DNA 뉴클레오티드, 변형된 D-DNA 뉴클레오티드, D-RNA 뉴클레오티드, 변형된 D-RNA 뉴클레오티드, D-LNA 뉴클레오티드, PNA 뉴클레오티드, L-RNA 뉴클레오티드, L-DNA 뉴클레오티드, 변형된 L-RNA 뉴클레오티드, 변형된 L-DNA 뉴클레오티드 및/또는 L-LNA 뉴클레오티드에 의해 형성될 수 있다.

[0585]

[0586] 선택적으로, 포획용 탐침은 본 발명에 따르는 핵산의 3 ‘-말단에 상동적인 서열 스트레치를 포함하며 검출용 탐침은 본 발명에 따르는 핵산의 5’ -말단에 상보적인 서열 스트레치를 포함한다. 이 경우에 있어서, 포획용 탐침은 3 ‘-말단을 통해 표면 또는 매트릭스에 고정화되고, 상기 포획용 탐침은 이의 3’ -말단에 직접적으로 또는 표면 또는 매트릭스와 3 ‘-말단 사이의 링커(linker)를 통해 고정화된다. 그러나, 원칙적으로 링커는 포획용 탐침의 각 뉴클레오티드에 결합될 수 있다. 상기 링커는 당업계에 공지된 친수성 링커(hydrophilic linker)로 형성될 수 있으며 또는 D-DNA 뉴클레오티드, 변형된 D-DNA 뉴클레오티드, D-RNA 뉴클레오티드, 변형된 D-RNA 뉴클레오티드, D-LNA 뉴클레오티드, PNA 뉴클레오티드, L-RNA 뉴클레오티드, L-DNA 뉴클레오티드, 변형된 L-RNA 뉴클레오티드, 변형된 L-DNA 뉴클레오티드 및/또는 L-LNA 뉴클레오티드에 의해 형성될 수 있다.

[0587]

[0588] 본 발명에 따른 핵산에 혼성화(hybridisation)할 수 있는 포획용 및 검출용 탐침의 뉴클레오티드의 숫자는 다양하며, 본 발명 자체에 따르는 포획용 및/또는 검출용 탐침 및/또는 핵산의 뉴클레오티드 숫자에 의존할 수 있다. 본 발명에 따르는 핵산에 혼성화하는 포획용 및 검출용 탐침의 뉴클레오티드의 총체적인 숫자는 본 발명에 따르는 핵산에 의해 포함되는 뉴클레오티드의 숫자의 최대치일 것이다. 검출 및 포획용 탐침의 뉴클레오티드의 최소 개수 (2 내지 10 뉴클레오티드)는 본 발명에 따르는 핵산의 5 ‘-말단 또는 3’ -말단에 각각 혼성화이 가능하다. 본 발명에 따르는 핵산과 분석되는 샘플 내에 일어나는 다른 핵산 사이의 높은 특이성 및 선택성을 파악하기 위해서는 포획용 및 검출용 탐침의 뉴클레오티드의 총체적인 개수는 본 발명에 따르는 핵산에 의해 포함되는 뉴클레오티드의 숫자가 최대치 또는 이 숫자가 되어야할 것이다.

[0589]

[0590] 더군다나, 검출용 탐침은 바람직하게는, 본원에 기재된 바와 같이 검출될 수 있는 마커 분자(marker molecule) 또는 표지를 운반한다. 표지 또는 마커 분자는 원칙적으로 검출용 탐침의 각 뉴클레오티드에 결합될 수 있다. 바람직하게는, 상기 표지 또는 마커는 검출용 탐침의 5 '-말단 또는 3' -말단에 위치하며, 상기 검출용 탐침 내의 뉴클레오티드 사이에서 본 발명에 따른 핵산에 상보적이며, 상기 표지 링커는 삽입될 수 있다. 상기 링커는 당업계에 공지된 친수성 링커 (hydrophilic linker)로 형성될 수 있으며 또는 D-DNA 뉴클레오티드, 변형된 D-DNA 뉴클레오티드, D-RNA 뉴클레오티드, 변형된 D-RNA 뉴클레오티드, D-LNA 뉴클레오티드, PNA 뉴클레오티드, L-RNA 뉴클레오티드, L-DNA 뉴클레오티드, 변형된 L-RNA 뉴클레오티드, 변형된 L-DNA 뉴클레오티드 및/ 또는 L-LNA 뉴클레오티드에 의해 형성될 수 있다.

[0591]

[0592] 본 발명에 따르는 핵산의 검출방법은 하기와 같이 수행될 수 있다:

[0593] 본 발명에 따르는 핵산은 포획용 탐침에 한쪽 끝과 검출용 탐침과는 다른 쪽 끝으로 혼성화한다. 그 이후 결합되는 않은 검출용 탐침은 예를 들어, 한번 또는 여러 번의 세척 과정을 통해 제거된다. 바람직하게 표지 또는 마커 분자를 지니는 결합된 검출용 탐침의 함량은 연속적으로 측정될 수 있다.

[0594]

[0595] 본원에 바람직하게 사용된 바와 같이, 정의되는 치료는 추가적 또는 선택적 예방 및/또는 추적치료 (follow-up)을 포함한다.

[0596]

[0597] 본원에 바람직하게 사용된 바와 같이, 역으로 지시되지 않는 한, 정의되는 용어 질환 및 장애는 교환가능한 방법으로 사용될 것이다.

[0598]

[0599] 본원에서 사용된 바와 같이, 정의되는 용어 "포함하다(comprise)"는 바람직하게는 이와 같은 정의에 의해 따르거나 서술되는 주제를 한정하고자 함이 아니다. 그러나, 호환적인 구현예로서, 정의되는 용어 "포함하다 (comprises)"는 함유하다 (containing)는 의미로 이해될 것이며, 그러므로 그와 같은 정의로 따르거나 서술되는 주제를 한정되어야 할 것이다.

[0600]

[0601] 다양한 서열번호(SEQ.I.D. Nos.)들, 본 발명에 따르는 핵산 분자의 화학적 본질 및 본원에서 사용된 목표 분자 C5a, 이들의 실질적인 서열 및 내부적으로 사용하는 참고번호는 하기 표에 요약되어 있다.

[0602]

표 1

서열번호	RNA/펩티드	서열	내부 참고명칭
1	l-protein	TLQKKIEEIAAKYKHSVVKKCCYDGACVNNDETCEQRAARISLGPRCIKAFTECCVVASQLRANISHKDMQLGR	인간 C5a
2	d-protein	TLQKKIEEIAAKYKHSVVKKCCYDGAAVNNDETCEQRAARISLGPRCIKAFTECCVVASQ LRAKISHKDMQLGR | Biotin	비오틴화 인간 dC5a
3	l-RNA	5'-AGCGUGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGGGAGUACGCU	172-D7-000
4	l-RNA	5'-CGUGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGGGAGUACG	172-D7-001
5	l-RNA	5'-GUGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGGGAGUAC	172-D7-002
6	l-RNA	5'-AGCGUGCUCGUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGGGAGUACGCU	172-D7-003
7	l-RNA	5'-AGCGUGCUUGUCCGA-Spacer-GCGGCACCCUUGCGGGACUGGGGAGUACGCU	172-D7-004
8	l-RNA	5'-AGCGUGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCU-Spacer-CGGGACUGGGGAGUACGCU	172-D7-005
9	l-RNA	5'-CGUGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCU-Spacer-CGGGACUGGGGAGUACG	172-D7-008
10	l-RNA	5'-CGUGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCC-Spacer-GGGACUGGGGAGUACG	172-D7-009
11	l-RNA	5'-CGCGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGGGAGUGCG	172-D7-010

[0603]

표 2

[0604]

서열번호	RNA/펩티드	서열	내부 참고명칭
12	1-RNA	5'-CGCGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGGGAGCGCG	172-D7-011
13	1-RNA	5'-GCGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGGGAGCGC	172-D7-012
14	1-RNA	5'-GCGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCU-Spacer-CGGGACUGGGGAGCGC	172-D7-013
15	1-RNA	5'-GCGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCC-Spacer-GGGACUGGGGAGCGC	172-D7-014
16	1-RNA	5'-GCGCUUGUCCG-Spacer-UGGCGGCACCC-Spacer-GGGACUGGGGAGCGC	172-D7-015
17	1-RNA	5'-GCGCUUGUCCGAUU-Spacer-CGGCACCC-Spacer-GGGACUGGGGAGCGC	172-D7-016
18	1-RNA	5'-GCGCUGUCCGAUUGGCGGCACCC-Spacer-GGGACUGGGGCGC	172-D7-017
19	1-RNA	5'-GCGCUUGUCCGAUUGGCGGCACC-Spacer-GGACUGGGGAGCGC	172-D7-018
20	1-RNA	5'-GUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGG	A 형 공식-1
21	1-RNA	5'-GUGCUGAACACGCCGCGUAGGACUUCAAUGGAGUAGAAUGGGCAGCAC	179-A3
22	1-RNA	5'-GUGCUGCAACACGCCGAAUAGGUCCCGCGCGGAAGAAUGGGGCAGCAC	179-C1
23	1-RNA	5'-GUGCCGCCAGACGCCGAACAGGUCGCAUCGCGAAGAAUCGGGCAGCAC	179-D3
24	1-RNA	5'-GUGCUGCCAGACGCCGAACAGGUCGCAUCGCGAAGAAUCGGGUAGCAC	179-E1

표 3

[0605]

서열번호	RNA/펩티드	서열	내부 참고명칭
25	1-RNA	5'-GUGCUGCAAGACGCCGAACAGGUCCAGGAAGGGAAGAAUCGGGCAGCAC	179-A4
26	1-RNA	5'-GUGCUGUCAGACGCCGAACAGGUCGCAUUGCGAAGAAUCGGGCAGCAC	182-E6
27	1-RNA	5'-GUGCUGCUAAGACGCCGGAUAGGUCCUUUUAGGAAGAAUCGGAGCAC	179-G1
28	1-RNA	5'-GUGCUGCAAGACGCCGAAUAGGACCGAAGUGUAGAAUCGUGCAGCAC	182-D5
29	1-RNA	5'-GUGCUGAGACGCCGAACAGGACCAGCGAAAAUGGUAGAAUCGCAGCAC	179-F2
30	1-RNA	5'-ASACGCCGURYAGGWC	B 형 공식-1
31	1-RNA	5'-ASACGCCGMRYAGGWC	B 형 공식-2
32	1-RNA	5'-GWAGAAUSG	B 형 공식-3
33	1-RNA	5'-GGCUGAACACGCCGCGUAGGACUUCAAUGGAGUAGAAUGGGCAGCC	179-A3-003
34	1-RNA	5'-GCUGAACACGCCGCGUAGGACUUCAAUGGAGUAGAAUGGGCAGC	179-A3-007
35	1-RNA	5'-CUGAACACGCCGCGUAGGACUUCAAUGGAGUAGAAUGGGCAG	179-A3-008
36	1-RNA	5'-GGCUGAACACGCCGCGUAGGACCCAAUGGGUAGAAUGGGCAGCC	179-A3-014
37	1-RNA	5'-GGCUGAACACGCCGCGUAGGACCC-Spacer-GGGUAGAAUGGGCAGCC	179-A3-042
38	1-RNA	5'-GCUGAACACGCCGCGUAGGACCCAAUGGGUAGAAUGGGCAGC	179-A3-015

표 4

[0606]

서열번호	RNA/펩티드	서열	내부 참고명칭
39	1-RNA	5'-GCGGAACACGCCGCGUAGGACCCAAUGGGUAGAAUGGGCCGC	179-A3-020
40	1-RNA	5'-GCUGCACACGCCGCGUAGGACCCAAUGGGUAGAAUGGGCAGC	179-A3-021
41	1-protein	MLKKKIEEEAAKYRNAWVKKCCYDGAHRNDDETCEERAARIAIGPECIKAFKSCCAIASQFRADEHHKNMQLGR	bovine C5a
42	1-protein	MLQKKIEEEAAKYKYAMLKKCCYDGAYRNDDETCEERAARIKIGPKCVKAFKDCCYIANQVRAEQSHKNIQLGR	porcine C5a
43	1-RNA	5'-GGCUAACACGCCGCGUAGGACCCAAUGGGUAGAAUGGGAGCC	179-A3-024
44	1-RNA	5'-GGCCAACACGCCGCGUAGGACCCAAUGGGUAGAAUGGGGGCC	179-A3-026
45	1-RNA	5'-GCCCAACACGCCGCGUAGGACCCAAUGGGUAGAAUGGGGGGC	179-A3-029
46	1-RNA	5'-CGCCAACACGCCGCGUAGGACCCAAUGGGUAGAAUGGGGGCG	179-A3-030
47	1-RNA	5'-CCGGAACACGCCGCGUAGGACCCAAUGGGUAGAAUGGGCCGG	179-A3-034
48	1-RNA	5'-CGGGAACACGCCGCGUAGGACCCAAUGGGUAGAAUGGGCCCG	179-A3-037
49	1-RNA	5'-GCUGGGCGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGGCCCAGC	185-H3-001
50	1-RNA	5'-GCUGGGCGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGUCCCAGC	185-D3
51	1-RNA	5'-GCUGGGCGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGGCCUAGC	185-B3
52	1-RNA	5'-GCUGGGCGUGUUUAUUUGCUUAAUAGGGGGUCCAGC	185-B1

표 5

[0607]

서열번호	RNA/펩티드	서열	내부 참고명칭
53	1-RNA	5'-GCUGGGCGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGAGCCCAGC	185-F4
54	1-RNA	5'-GCUGGGCGUGUUUACUCGCUUAAUAGGGGACCCAGC	185-A3
55	1-RNA	5'-GCUGGGGAGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGUCCCCAGC	185-B4
56	1-RNA	5'-GCUGGGGAGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGUCCUCAGC	185-G4
57	1-RNA	5'-GCUGGGGAGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGAUCCUUAGC	185-H4
58	1-RNA	5'-GCUGAGGAGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGUCCCCAGC	185-C3
59	1-RNA	5'-GUGUUUAYUYGCUUAAUAGGGR	C 형 공식-1
60	1-RNA	5'-GUGUUUACUUGCUUAAUAGGGG	C 형 공식-2
61	1-RNA	5'-CGUGGCGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGGCCACG	185-H3-005
62	1-RNA	5'-CCGCGCGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGGCGCGG	185-H3-006
63	1-RNA	5'-UGGGCGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGGCCCA	185-H3-002
64	1-RNA	5'-CGGGCGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGGCCCG	185-H3-007
65	1-RNA	5'-GGGGCGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGGCCCC	185-H3-014
66	1-RNA	5'-GGGGAGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGUCCCC	185-B4-002

[0608]

표 6

서열번호	RNA/펩티드	서열	내부 참고명칭
67	1-RNA	5′-GGGCGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGGCCC	185-H3-003
68	1-RNA	5′-GGGAGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGUCCC	185-B4-003
69	1-RNA	5′-GUACUGCGUUCGGACGUGGCAUGUUCCUUGACAAACGGUUGGCAGUAC	182-E5
70	1-RNA	5′-GUGCUGCGUUCGGACGUGGCAUGUUCCUUGACAAACGGUUGGCAGCAC	182-C5
71	1-RNA	5′-GUGCUGGGUUCGGACGUGGCAUGUUCCUUGAUAAACGGUUGCCAGCAC	182-A8
72	1-RNA	5′-GUUCGGACGUGGCAUGUUCCUUGAYAAACGGUUG	D 형 공식-1
73	1-RNA	5′-GUGUUGCGUAGAAUGGACAUAGAGGACACGCCGCGCAGGACGCAGCAC	179-B3
74	1-RNA	5′-GUGCUGCGAAGAAUGGACAAAUCGUACACGCCGAGCAGGUCGCAGUAC	179-A2
75	1-RNA	5′-GUGCUGGACAGGACCAAGGUAAGGGCGGACCGAAAAACCUAGCAGCAC	182-A5
76	1-RNA	5′-AGCGUGAACACGCCGAAUAGGUCCUAUAGGUGGGAAGAAUGGGCACGCU	172-C5-000
77	1-RNA	5′-CCUGUGCGAAGAAUGGGCCCUAGGGAACACGCCGAAAAGGUUGCACAGG	173-A11-000
78	1-RNA	5′-CCUGUGCGAAGCGCUCGGCGCAUACCGAUCAGGUCCGGCAAGCACAGG	173-B12-000
79	1-RNA	5′-CGUGCAACACGGCGAAUAGCGUCCUACAGUUAGGCAGAAUGGGGCACG	171-B1-000

[0609]

표 7

서열번호	RNA/펩티드	서열	내부 참고명칭
80	d-RNA	5′-AGCGUGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGGGAGUACGCU	172-D7-000
81	d-RNA	5′-CGUGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGGGAGUACG	172-D7-001
82	d-RNA	5′-GUGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGGGAGUAC	172-D7-002
83	d-RNA	5′-AGCGUGCUCGUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGGGAGUACGCU	172-D7-003
84	d-RNA	5′-AGCGUGCUUGUCCGA-Spacer-GCGGCACCCUUGCGGGACUGGGGAGUACGCU	172-D7-004
85	d-RNA	5′-AGCGUGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCU-Spacer-CGGGACUGGGGAGUACGCU	172-D7-005
86	d-RNA	5′-CGUGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCU-Spacer-CGGGACUGGGGAGUACG	172-D7-008
87	d-RNA	5′-CGUGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCC-Spacer-GGGACUGGGGAGUACG	172-D7-009
88	d-RNA	5′-CGCGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGGGAGUGCG	172-D7-010

표 8

서열번호	RNA/펩티드	서열	내부 참고명칭
89	d-RNA	5'-CGCGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGGGAGCGCG	172-D7-011
90	d-RNA	5'-GCGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGGGAGCGC	172-D7-012
91	d-RNA	5'-GCGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCU-Spacer-CGGGACUGGGGAGCGC	172-D7-013
92	d-RNA	5'-GCGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCC-Spacer-GGGACUGGGGAGCGC	172-D7-014
93	d-RNA	5'-GCGCUUGUCCG-Spacer-UGGCGGCACCC-Spacer-GGGACUGGGGAGCGC	172-D7-015
94	d-RNA	5'-GCGCUUGUCCGAUU-Spacer-CGGCACCC-Spacer-GGGACUGGGGAGCGC	172-D7-016
95	d-RNA	5'-GCGCUGUCCGAUUGGCGGCACCC-Spacer-GGGACUGGGGGCGC	172-D7-017
96	d-RNA	5'-GCGCUUGUCCGAUUGGCGGCACC-Spacer-GGACUGGGGAGCGC	172-D7-018
97	d-RNA	5'-GUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGG	A 형 공식-1
98	d-RNA	5'-GUGCUGAACACGCCGCGUAGGACUUCAAUGGAGUAGAAUGGGCAGCAC	179-A3
99	d-RNA	5'-GUGCUGCAACACGCCGAAUAGGUCCCGCGGAAGAAUGGGCAGCAC	179-C1
100	d-RNA	5'-GUGCCGCCAGACGCCGAACAGGUCGCAUCGCGAAGAAUCGGGCAGCAC	179-D3
101	d-RNA	5'-GUGCUGCCAGACGCCGAACAGGUCGCAUCGCGAAGAAUCGGGUAGCAC	179-E1

[0610]

표 9

서열번호	RNA/펩티드	서열	내부 참고명칭
102	d-RNA	5'-GUGCUGCAAGACGCCGAACAGGUCCAGGAAGGGAAGAAUCGGGCAGCAC	179-A4
103	d-RNA	5'-GUGCUGUCAGACGCCGAACAGGUCGCAUUGCGAAGAAUCGGGCAGCAC	182-E6
104	d-RNA	5'-GUGCUGCUAAGACGCCGGAUAGGUCCUUUUAGGAAGAAUCGGAGCAC	179-G1
105	d-RNA	5'-GUGCUGCAAGACGCCGAAUAGGACCGAAGUGUAGAAUCGUGCAGCAC	182-D5
106	d-RNA	5'-GUGCUGAGACGCCGAACAGGACCAGCGAAAAUGGUAGAAUCGCAGCAC	179-F2
107	d-RNA	5'-ASACGCCGURYAGGWC	B 형 공식-1
108	d-RNA	5'-ASACGCCGMRYAGGWC	B 형 공식-2
109	d-RNA	5'-GWAGAAUSG	B 형 공식-3
110	d-RNA	5'-GGCUGAACACGCCGCGUAGGACUUCAAUGGAGUAGAAUGGGCAGCC	179-A3-003
111	d-RNA	5'-GCUGAACACGCCGCGUAGGACUUCAAUGGAGUAGAAUGGGCAGC	179-A3-007
112	d-RNA	5'-CUGAACACGCCGCGUAGGACUUCAAUGGAGUAGAAUGGGCAG	179-A3-008
113	d-RNA	5'-G-GCUGAACACGCCGCGUAGGACCCAAUGGGUAGAAUGGGCAGC-C	179-A3-014
114	d-RNA	5'-G-GCUGAACACGCCGCGUAGGAC-CCSpacer-GGGUAGAAUGGGCAGC-C	179-A3-042
115	d-RNA	5'-GCUGAACACGCCGCGUAGGACCCAAUGGGUAGAAUGGGCAGC	179-A3-015

[0611]

표 10

서열번호	RNA/펩티드	서열	내부 참고명칭
116	d-RNA	5′-GCGGAACACGCCGCGUAGGACCCAAUGGGUAGAAUGGGCCGC	179-A3-020
117	d-RNA	5′-GCUGCACACGCCGCGUAGGACCCAAUGGGUAGAAUGGGCAGC	179-A3-021
118	l-protein	LLHQKVEEQAAKYKHRVPKKCCYDGARENKYETCEQRVARVTIGPHCIRAFNECCTIADKIRKESHHKGMLLGR	래트 C5a
119	l-protein	LLRQKIEEQAAKYKHSVPKKCCYDGARVNFYETCEERVARVTIGPLCIRAFNECCTIANKIRKESPHKPVQLGR	마우스 C5a
120	d-RNA	5′-GGCUAACACGCCGCGUAGGACCCAAUGGGUAGAAUGGGAGCC	179-A3-024
121	d-RNA	5′-GGCCAACACGCCGCGUAGGACCCAAUGGGUAGAAUGGGGGCC	179-A3-026
122	d-RNA	5′-GCCCAACACGCCGCGUAGGACCCAAUGGGUAGAAUGGGGGGC	179-A3-029
123	d-RNA	5′-CGCCAACACGCCGCGUAGGACCCAAUGGGUAGAAUGGGGGCG	179-A3-030
124	d-RNA	5′-CCGGAACACGCCGCGUAGGACCCAAUGGGUAGAAUGGGCCGG	179-A3-034
125	d-RNA	5′-CGGGAACACGCCGCGUAGGACCCAAUGGGUAGAAUGGGCCCG	179-A3-037
126	d-RNA	5′-GCUGGGCGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGGCCCAGC	185-H3-001
127	d-RNA	5′-GCUGGGCGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGUCCCAGC	185-D3
128	d-RNA	5′-GCUGGGCGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGGCCUAGC	185-B3
129	d-RNA	5′-GCUGGGCGUGUUUAUUUGCUUAAUAGGGGGUCCAGC	185-B1

[0612]

표 11

서열번호	RNA/Peptide	서열	내부참고명칭
130	d-RNA	5′-GCUGGGCGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGAGCCCAGC	185-F4
131	d-RNA	5′-GCUGGGCGUGUUUACUCGCUUAAUAGGGGACCCAGC	185-A3
132	d-RNA	5′-GCUGGGGAGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGUCCCCAGC	185-B4
133	d-RNA	5′-GCUGGGGAGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGUCCUCAGC	185-G4
134	d-RNA	5′-GCUGGGGAGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGAUCCUUAGC	185-H4
135	d-RNA	5′-GCUGAGGAGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGUCCCCAGC	185-C3
136	d-RNA	5′-GUGUUUAYUYGCUUAAUAGGGR	C 형 공식-1
137	d-RNA	5′-GUGUUUACUUGCUUAAUAGGGG	C 형 공식-2
138	d-RNA	5′-CGUGGCGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGGCCACG	185-H3-005
139	d-RNA	5′-CCGCGCGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGGCGCGG	185-H3-006
140	d-RNA	5′-UGGGCGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGGCCCA	185-H3-002
141	d-RNA	5′-CGGGCGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGGCCCG	185-H3-007
142	d-RNA	5′-GGGGCGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGGCCCC	185-H3-014
143	d-RNA	5′-GGGGAGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGUCCCC	185-B4-002

[0613]

표 12

[0614]

서열번호	RNA/펩티드	서열	내부참고명칭
144	d-RNA	5′-GGGCGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGGCCC	185-H3-003
145	d-RNA	5′-GGGAGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGUCCC	185-B4-003
146	d-RNA	5′-GUACUGCGUUCGGACGUGGCAUGUUCCUUGACAAACGGUUGGCAGUAC	182-E5
147	d-RNA	5′-GUGCUGCGUUCGGACGUGGCAUGUUCCUUGACAAACGGUUGGCAGCAC	182-C5
148	d-RNA	5′-GUGCUGGGUUCGGACGUGGCAUGUUCCUUGAUAAACGGUUGCCAGCAC	182-A8
149	d-RNA	5′-GUUCGGACGUGGCAUGUUCCUUGAYAAACGGUUG	D 형 공식-1
150	d-RNA	5′-GUGUUGCGUAGAAUGGACAUAGAGGACACGCCGCGCAGGACGCAGCAC	179-B3
151	d-RNA	5′-GUGCUGCGAAGAAUGGACAAAUCGUACACGCCGAGCAGGUCGCAGUAC	179-A2
152	d-RNA	5′-GUGCUGGACAGGACCAAGGUAAGGGCGGACCGAAAAACCUAGCAGCAC	182-A5
153	d-RNA	5′-AGCGUGAACACGCCGAAUAGGUCCUAUAGGUGGGAAGAAUGGGCACGCU	172-C5-000
154	d-RNA	5′-CCUGUGCGAAGAAUGGGCCCUAGGGAACACGCCGAAAAGGUUGCACAGG	173-A11-000
155	d-RNA	5′-CCUGUGCGAAGCGCUCGGCGCAUACCGAUCAGGUCCGGCAAGCACAGG	173-B12-000
156	d-RNA	5′-CGUGCAACACGGCGAAUAGCGUCCUACAGUUAGGCAGAAUGGGGCACG	171-B1-000

표 13

[0615]

서열번호	RNA/펩티드	서열	내부참고명칭
157	l-RNA/d-RNA (gg)	5′-ggAGCGUGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGGGAGUACGCU	172-D7-000
158	l-RNA/d-RNA (gg)	5′-ggGCGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCU-Spacer-CGGGACUGGGGAGCGC	172-D7-013
159	l-RNA/d-RNA (gg)	5′-ggGGCUGAACACGCCGCGUAGGACCCAAUGGGUAGAAUGGGCAGCC	179-A3-014
160	l-RNA/d-RNA (gg)	5′-ggGCUGAACACGCCGCGUAGGACCCAAUGGGUAGAAUGGGCAGC	179-A3-015
161	l-RNA/d-RNA (gg)	5′-ggGCUGGGCGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGGCCCAGC	185-H3-001
162	l-RNA/d-RNA (gg)	5′-ggUGGGCGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGGCCCA	185-H3-002
163	l-RNA/d-RNA (gg)	5′-ggGGGGCGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGGCCCC	185-H3-014
164	l-RNA/d-RNA (gg)	5′-ggGGGCGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGGCCC	185-H3-003
165	l-RNA/d-RNA (gg)	5′-ggGUACUGCGUUCGGACGUGGCAUGUUCCUUGACAAACGGUUGGCAGUAC	182-E5
166	l-RNA/d-RNA (gg)	5′-ggGUGCUGCGUUCGGACGUGGCAUGUUCCUUGACAAACGGUUGGCAGCAC	182-C5
167	l-RNA	5′-PEG-GCGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCU-Spacer-CGGGACUGGGGAGCGC	172-D7-013-5′-PEG
168	l-RNA	5′-PEG-GGCUGAACACGCCGCGUAGGACCCAAUGGGUAGAAUGGGCAGCC	179-A3-014-5′-PEG
169	l-RNA	5′-PEG-GCUGGGCGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGGCCCAGC	185-H3-001-5′-PEG
170	l-RNA	5′-PEG-GGGGCGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGGCCCC	185-H3-014-5′-PEG

표 14

[0616]

서열번호	RNA/단백질	서열	내부참고명칭
171	l-protein	TLQKKIEEIAAKYKHSVVKKCCYDGACVNNDETCEQRAARISLGPRCIKAFTECCVVASQLRANISHKDMQLGRLHMKTLLPVSKPEIRSYF PESWLWEVHLVPRRKQLQFALPDSLTTWEIQGIGISNTGICVADTVKAKVFKDVFLEMNIPYSVVRGEQIQLKGTVYNYRTSGMQFCVKMSA VEGICTSESPVIDHQGTKSSKCVRQKVEGSSSHLVTFTVLPLEIGLHNINFSLETWFGKEILVKTLRVVPEGVKRESYSGVTLDPRGIYGTI SRRKEFPYRIPLDLVPKTEIKRILSVKGLLVGEILSAVLSQEGINILTHLPKGSAEAELMSVVPVFYVFHYLETGNHWNIFHSDPLIEKQKL KKKLKEGMLSIMSYRNADYSYSVWKGGSASTWLTAFALRVLGQVNKYVEQNQNSICNSLLWLVENYQLDNGSFKENSQYQPIKLQGTLPVEA RENSLYLTAFTVIGIRKAFDICPLVKIDTALIKADNFLLENTLPAQSTFTLAISAYALSLGDKTHPQFRSIVSALKREALVKGNPPIYRFWK DNLQHKDSSVPNTGTARMVETTAYALLTSLNLKDINYVNPVIKWLSEEQRYGGGFYSTQDTINAIEGLTEYSLLVKQLRLSMDIDVSYKHKG ALHNYKMTDKNFLGRPVEVLLNDDLIVSTGFGSGLATVHVTTVVHKTSTSEEVCSFYLKIDTQDIEASHYRGYGNSDYKRIVACASYKPSRE ESSSGSSHAVMDISLPTGISANEEDLKALVEGVDQLFTDYQIKDGHVILQLNSIPSSDFLCVRFRIFELFEVGFLSPATFTVYEYHRPDKQC TMFYSTSNIKIQKVCEGAACKCVEADCGQMQEELDLTISAETRKQTACKPEIAYAYKVSITSITVENVFVKYKATLLDIYKTGEAVAEKDSE ITFIKKVTCTNAELVKGRQYLIMGKEALQIKYNFSFRYIYPLDSLTWIEYWPRDTTCSSCQAFLANLDEFAEDIFLNGC	인간 C5, 알파 사슬

표 15

[0617]

서열번호	RNA/단백질	서열	내부참고명칭
172	l-protein	QEQTYVISAPKIFRVGASENIVIQVYGYTEAFDATISIKSYPDKKFSYSSGHVHLSSENKFQNSAILTIQPKQLPGGQNPVSYVYLE VVSKHFSKSKRMPITYDNGFLFIHTDKPVYTPDQSVKVRVYSLNDDLKPAKRETVLTFIDPEGSEVDMVEEIDHIGIISFPDFKIPS NPRYGMWTIKAKYKEDFSTTGTAYFEVKEYVLPHFSVSIEPEYNFIGYKNFKNFEITIKARYFYNKVVTEADVYITFGIREDLKDDQ KEMMQTAMQNTMLINGIAQVTFDSETAVKELSYYSLEDLNNKYLYIAVTVIESTGGFSEEAEIPGIKYVLSPYKLNLVATPLFLKPG IPYPIKVQVKDSLDQLVGGVPVILNAQTIDVNQETSDLDPSKSVTRVDDGVASFVLNLPSGVTVLEFNVKTDAPDLPEENQAREGYR AIAYSSLSQSYLYIDWTDNHKALLVGEHLNIIVTPKSPYIDKITHYNYLILSKGKIIHFGTREKFSDASYQSINIPVTQNMVPSSRL LVYYIVTGEQTAELVSDSVWLNIEEKCGNQLQVHLSPDADAYSPGQTVSLNMATGMDSWVALAAVDSAVYGVQRGAKKPLERVFQFL EKSDLGCGAGGGLNNANVFHLAGLTFLTNANADDSQENDEPCKEIL	인간 C5, 베타 사슬
173	l-RNA	5'$X_1X_2X_3$GYGCX_4Y	A 형 공식-2-5'
174	l-RNA	5'GX_5GYRC$X_6X_7X_8$	A 형 공식-2-3'
175	l-RNA	5'X_3GYGCX_4U	A 형 공식-3-5'
176	l-RNA	5'GX_5GYGCX_6	A 형 공식-3-3'

표 16

[0618]

서열번호	RNA/단백질	서열	내부참고명칭
177	l-RNA	5'X_1X_2SBB$X_3X_4X_5$	B 형 공식-4-5'
178	l-RNA	5'$X_6X_7X_8$VVSX_9X_{10}	B 형 공식-4-3'
179	l-RNA	5'X_1X_2GCYY$X_3X_4X_5$	B 형 공식-5-5'
180	l-RNA	5'X_6X_7, X_8AGCX_9X_{10}	B 형 공식-5-3'
181	l-RNA	5'X_1X_2GCC$X_3X_4X_5$	B 형 공식-6-5'
182	l-RNA	5'$X_1X_2X_3$KUGX_4M	C 형 공식-3-5'
183	l-RNA	5'DX_5YBH$X_6X_7X_8$	C 형 공식-3-3'
184	D-DNA	5'-ATGCTACAAGAGAAGATAGAAG	C5a-Primer-I
185	D-DNA	5'-CTAGCATGCTTACCTTCCCAATTGC	C5a-Primer-II
186	l-Protein	MLQEKIEEIAAKYKHLVVKKCCYDGVRINHDETCEQRAARISVGPRCVKAFT ECCVVASQLRANNSHKDLQLGR	원숭이 C5a, His6-macC5a
187	l-RNA	5'-PEG-CCCCGGGGGAUAAUUCGUUCAUUUGUGCGGGG	185-H3-014-REVERSE-5'-PEG
188	l-RNA	5'X_1X_2SSB$X_3X_4X_5$	B 형 공식-7-5'
189	l-RNA	5'$X_6X_7X_8$VSSX_9X_{10}	B 형 공식-7-3'

[0619] 본 발명은 나아가 구현예 및 장점들이 적용됨을 나타내는 도면, 실시예 및 서열목록에 의해 기술된다.

도면의 간단한 설명

[0620] 도 1은 인간 C5a에 결합하는데 전체적으로 필수적인 바람직한 구현예인 서열 모티프(motiff) ("A 형(Type A)")를 나타내는 인간 C5a과 결합하는 RNA 리간드(ligand) 172-D7-000 및 RNA 리간드 172-D7-000의 유도체의 서열 배열을 나타낸 것이며;

도 2는 RNA 리간드 172-D7-000(서열 모티프 "A형"의 인간 C5a RNA 리간드)의 추가적 유도체를 나타낸 것이며;

도 3은 인간 C5a 에 결합하는데 전체적으로 필수적인 바람직한 구현예인 서열 모티프 ("B 형(Type B)")를 나타내는 인간 C5a과 결합하는 관련 RNA 리간드의 서열 배열을 나타낸 것이며;

도 4는 RNA 리간드들 179-A3 (서열 모티프 "B형"의 인간 C5a RNA 리간드)의 유도체들을 나타낸 것이며;

도 5는 RNA 리간드들 179-A3 (서열 모티프 "B형"의 인간 C5a RNA 리간드)의 추가적인 유도체들을 나타낸 것이며;

도 6는 인간 C5a에 결합하는데 전체적으로 필수적인 바람직한 구현예인 서열 모티프 ("C 형(Type C)")를 나타내는 인간 C5a과 결합하는 관련 RNA 리간드의 서열 배열을 나타낸 것이며;

도 7는 RNA 리간드 185-H3-001 및 185-B4 (서열 모티프 "C형"의 인간 C5a RNA 리간드)의 유도체들을 나타낸 것이며;

도 8는 인간 C5a에 결합하는데 전체적으로 필수적인 바람직한 구현예인 서열 모티프 ("D 형(Type D)")를 나타내는 인간 C5a과 결합하는 관련 RNA 리간드의 서열 배열을 나타낸 것이며;

도 9는 인간 C5a 결합 모티프들, "A 형", "B 형", "C 형" 또는 "D 형"과 관련될 수 없는 인간 C5a와 결합하는 몇 가지 서로 상이한 RNA 리간드의 서열을 표로 나타낸 것이며;

도 10은 비오틴화 인간 D-C5a 농도에 대한 압타머 결합능으로 표시되는 바와 같은, C5a 결합 핵산들의 압타머들인 172-D7-000 및 172-D7-013의 37℃에서의 결합능을 분석한 결과를 나타낸 것이며;

도 11은 칼슘 분비 시험법에서 스피에겔머 172-D7-013-5'-PEG의 효능을 나타내며 (172-D7-013-5'-PEG 농도에 대한 대조군의 백분율로 표시되는 바와 같은, 다양한 양의 스피에겔머 172-D7-013-5'-PEG으로 37℃에서 전배양한 3 nM 인간 C5로 자극함);

도 12은 비오틴화 인간 D-C5a 농도에 대한 압타머 결합능으로 표시되는 바와 같은, C5a 결합 핵산의 압타머 179-A3의 37℃에서의 결합능을 분석한 결과를 나타낸 것이며;

도 13는 화학주성 어세이 상에서 스피에겔머 179-A3의 유효성을 나타낸 것이며 (스피에겔머 179-A3의 농도에 대한 대조군의 백분율로 표시된 바와 같이, 세포들은 다양한 용량의 스피에겔머 179-A3와 37℃에서 전배양한 0.1 nM 인간 C5a으로의 이동이 허용됨);

도 14는 화학주성 어세이 상에서 스피에겔머 179-A3-014-5 '-PEG의 유효성을 나타낸 것이며 (스피에겔머 179-A3-014-5 '-PEG의 농도에 대한 대조군의 백분율로 표시된 바와 같이, 세포들은 다양한 용량의 스피에겔머 179-A3-014-5 '-PEG와 37℃에서 전배양한 0.1 nM 인간 C5a으로의 이동이 허용됨);

도 15은 비오틴화 인간 D-C5a 농도에 대한 압타머 결합능으로 표시되는 바와 같은, C5a 결합 핵산의 압타머인 185-H3-001의 37℃에서의 결합능을 분석한 결과를 나타낸 것이며;

도 16은 비오틴화 인간 D-C5a 농도에 대한 압타머 결합능으로 표시되는 바와 같은, C5a 결합 핵산의 압타머인 185-H3-014의 37℃에서의 결합능을 분석한 결과를 나타낸 것이며;

도 17는 화학주성 어세이 상에서 스피에겔머들 185-H3-001-5 '-PEG 및 185-H3-001-5 '-PEG의 유효성을 나타낸 것이며 (스피에겔머들 185-H3-001-5 '-PEG 및 185-H3-001-5 '-PEG의 농도에 대한 대조군의 백분율로 표시된 바와 같이, 세포들은 다양한 용량의 스피에겔머들 185-H3-001-5 '-PEG 및 185-H3-001-5 '-PEG와 37℃에서 전배양한 0.1 nM 인간 C5a으로의 이동이 허용됨);

도 18은 비오틴화 인간 D-C5a 농도에 대한 압타머 결합능으로 표시되는 바와 같은, C5a 결합 핵산의 압타머인

182-E5의 37℃에서의 결합능을 분석한 결과를 나타낸 것이며;

도 19는 화학주성 어세이 상에서 스피에겔머 182-E5의 유효성을 나타낸 것이며 (스피에겔머 182-E5의 농도에 대한 대조군의 백분율로 표시된 바와 같이, 세포들은 다양한 용량의 스피에겔머 182-E5와 37℃에서 전배양한 0.1 nM 인간 C5a으로의 이동이 허용됨);

도 20은 인간 L-C5의 농도에 대한 스피에겔머들의 결합능으로 표시되는 바와 같이, 인간 L-C5에 대한 C5a 결합 핵산의 스피에겔머들의 37℃에서의 결합능 결과를 표시한 것이며(여기에서 상기 스피에겔머는 스피에겔머들의 5 '-말단에서 D-배위의 3개의 추가적인 구아노신 (guanosine)으로 변형되고 상기 5'-말단은 키나제(kinase)를 이용하여 방사능 표지됨);

도 21은 몽골리안 저빌 (mongolian gerbils)에서 C5a-유도 백혈구 감소증 (neutropenia)의 저해효과를 나타낸 것이며 (여기에서 상기 저빌에서의 호중구양은 시험 물질들인 스피에겔머 185-H3-014-5'-PEG 또는 역 스피에겔머 (reverse Spiegelmer) 185-H3-014-REVERSE-5'-PEG 및 담체를 각각 적용한 후에 C5a를 주사후의 시간에 따른 양을 측정한 것이며; 상기 시험 물질들인 스피에겔머 185-H3-014-5'-PEG 또는 역 스피에겔머 (reverse Spiegelmer) 185-H3-014-REVERSE-5'-PEG 또는 담체는 지시된 용량에서 정맥주사(t=-10 min i.v.)를 하였으며; 채혈은 인간 C5a 정맥주사(100 ㎍/kg rec. human C5a (i.v.))로 백혈구 감소증을 유도하자마자 수행하였고; 추가적인 채혈을 인간 C5a 주사후 3분 및 5분에 각각 수행함);

도 22는 화학주성 어세이 상에서 스피에겔머들인 185-H3-014-5'-PEG, 179-A3-014-5'-PEG 및 185-H3-001의 유효성을 나타낸 것이다 (스피에겔머들의 농도에 대한 대조군의 백분율로 표시된 바와 같이, 세포들은 다양한 용량의 스피에겔머들과 37℃에서 전배양한 0.1 nM 인간 C5a 또는 0.8nM 원숭이 C5a로의 이동이 허용됨)

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0621] 하기의 예들은 단지 본 발명의 설명의 목적을 설명하고자 하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 본 발명의 보호범위를 제한하고자 함이 아니다.

[0622] **실시예 1. 인간 C5a과 결합하는 핵산**

[0623] 목표(target)로서 비오틴화(biotinylated) 인간 C5a 를 이용하여, 인간 C5a과 결합하는 몇가지 핵산은 도 1 내지 도 9에 묘사된 뉴클레오티드 서열을 생성할 수 있다. 상기 핵산은 압타머, 즉, 비오틴화 인간 D-C5a으로 수행되는 경쟁적 또는 직접 풀-다운(pull down) 어세이법을 이용한 D-핵산 수준 (실시예 3) 또는 스피에겔머 수준, 즉, 시험관내(in vitro) 세포배양 Ca^{2+}-분비 어세이법 (실시예 4), 또는 시험관내(in vitro) 화학주성 에세이법(실시예 5)에 의한 인간 C5a 자연배위 (인간 L-C5a)를 갖는 L-핵산으로 특징화되었다. 상기 스피에겔머 및 압타머들은 실시예 2에 개시된 바대로 합성되었다.

[0624] 결국, 핵산은 서로 상이한 서열 모티프(sequence motiff)를 나타내며, 주요 4개 형(types)은 도 1 및 2 (A 형), 도 3-5 (B 형), 도 6 및 7 (C 형) 및 도 8 (D 형)로 동정 및 정의된다. 상술한 바대로 상호 관련성이 없고 서로 상이한 서열 모티프(sequence motif)간에 관련성이 없는 추가적인 C5a 결합 핵산들을 도 9에 나열했다. 뉴클레오티드 서열 모티프(nucleotide sequence motif)를 정의하기 위하여, 모호한 핵산을 IUPAC 생략 표기법(IUPAC abbreviations)을 이용하여 하기와 같이 정의하였다:

[0625] S-강(strong)-G 또는 C;

[0626] W-약(weak)-A 또는 U;

[0627] R-퓨린(purine)-G 또는 A;

[0628] Y-피리미딘(pyrimidine)-C 또는 U;

[0629] K-케토(keto)-G 또는 U;

[0630] M-이미노(imino)- A 또는 C;

[0631] B-A가 아닌(not A)-C 또는 U 또는 G;

[0632] D-C가 아닌(not C)-A 또는 G 또는 U;

[0633] H-G가 아닌(not G)-A 또는 C 또는 U;

[0634] V-U가 아닌(not U)-A 또는 C 또는 G;

[0635] N-모두(all)-A 또는 G 또는 C 또는 U.

[0636] 역으로 지시되지 않는다면, 임의의 핵산 서열 또는 스트레치(streches) 및 박스(boxes)의 서열은 각각 5 '→3' 방향으로 정의된다.

[0637] 1.1 A형 C5a 결합 핵산 (Type A C5a binding nucleic acids)

[0638] 도 1 및 도 2에 도시된 바와 같이, A형의 C5a 결합 핵산의 모든 서열은 서로 혼성화될 수 있는 5 '- 및 3' -말단 스트레치에 의해 플랭크된(flanked) 잠재적 C5a 결합 모티프를 정의하는 하나의 중심 서열 스트레치(central sequence stretch) 또는 박스(이하 박스는 밑줄 및 이태리체 표기) 를 포함한다. 또한 상기 중앙 서열 스트레치 내에, 몇 가지 뉴클레오티드들은 상호 혼성화 될 수 있다. 그러나, 이러한 혼성화는 상기 분자에 필수적이지는 않다. 게다가, 상기 중앙 서열 스트레치의 단일 위치에서 하나 이상의 뉴클레오티드가 친수성 스페이서, 예를 들어 C18-PEG 스페이서로 치환될 수 있다.

[0639] 역으로 지시되지 않는 한, A 형 C5a 결합 핵산에 대하여, 용어들, 즉, "5 '-말단 스트레치(5' -terminal stretch)" 과 "제 1차 스트레치 (first stretch)", "중심 서열 (central sequence)" 과 "제 2차 스트레치 (second stretch)", 및 "3 '-말단 스트레치(3' -terminal stretch)" 과 "제 3차 스트레치 (third stretch)" 는 각각 유사한 의미로 혼용으로 사용가능함도 본 발명의 범위 내이다.

[0640] 상기 핵산은 이들의 결합 양상에 대하여 순위를 매기기 위하여 비오틴화 인간 D-C5a 로 수행하는 직접 및 경쟁적 풀-다운(pull-down) 결합 어세이법을 이용하여 압타머 수준(level)으로 특징화되었다(실시예 3). 선택된 서열들은 스피에겔머로 합성(실시예 2)되었으며 시험관내(in vitro) 세포배양 Ca^{2+} -분비 어세이법 (실시예 4), 또는 화학주성 에세이법 (실시예 5)에서 인간 C5a의 자연 배위 (인간 L-C5a)를 이용하여 시험에 사용하였다.

[0641] 인간 C5a에 대한 결합 친화력에 영향을 미치는 A형의 C5a 결합 핵산 간에 정의된 박스들 또는 스트레치들의 서열이 상이할 수 있다. A형 C5a 결합 핵산으로 요약된 서로 상이한 C5a 결합 핵산의 결합력 분석에 기초하여, 하기한 바와 같이, 상기 중심 박스 및 그 뉴클레오티드 서열들은 개별적이고, 보다 바람직하게는 C5a에 결합하기에 그 전체로서 필수적이다:

[0642]

[0643] A형 C5a 결합 핵산의 모든 동정된 서열들의 중심 박스는 중심 서열 *GUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGG*(A형 공식 1)을 공유하며, 상기 중심 서열 스트레치 내에서 몇 개의 뉴클레오티드들은 상호 혼성화될 수 있으며 (볼드체(bold)로 표시) 상기 중심 서열의 단일 위치에서 하나 이상의 뉴클레오티드들은 친수성 스페이서 (spacer), 예를 들어, C18-PEG 스페이서에 의하여 치환가능하다.

[0644] 서로 혼성화가 가능한 상기 중심 서열 내의 뉴클레오티드들은 각각 3개 뉴클레오티드의 2개의 아스트레치(substretch)이며, 여기에서 상기 제 1차 아스트레치는 16 내지 18 위치에서 상기 뉴클레오티드들을 포함하고 상기 제 2차 아스트레치는 23 내지 25 위치에서 상기 뉴클레오티드들을 포함한다. 상기 제 1차 및 제 2차 아스트레치의 3개 뉴클레오티드의 뉴클레오티드는 독립적으로 CCC 또는 GGG이며, 여기에서 상기 제 1차 및 제 2차 아스트레치는 상이하나 모든 경우에서 상기 제 1차 및 제 2차 아스트레치는 서로 상보적이다.

[0645] 모든 A 형 C5a 결합 핵산들의 기원은 여러 가지 상이한 어세이법에서 인간 C5a에 결합 특성을 갖고 있는 A형 C5a 결합 핵산 172-D7-000이다. 평형 결합 상수 K_D 치는 풀-다운 결합 어세이법(K_D=30 nM, 도 10)을 이용하여 규명되었다. A형 C5a 결합 핵산 172-D7-000에 대한 2-3 nM의 IC_{50} 값(50% 저해 농도)은 시험관내 세포배양 Ca^{2+}-분

비 어세이법을 이용하여 측정되었다. A형 C5a 결합 핵산 172-D7-000 유도체들에 대하여 풀-다운 결합 어세이법 (결합 상수 K_D 치의 측정)을 이용하거나 또는 경쟁적 결합 어세이법을 이용하여 A형 C5a 결합 핵산 172-D7-000와 비교하여 압타머로서 분석하였다.

[0646] A형 C5a 결합 핵산 172-D7-000의 5 '-말단 스트레치의 9개 뉴클레오티드는 개개의 이의 3 '-말단 스트레치의 9개 뉴클레오티드와 혼성화되어 9개 염기-쌍 뉴클레오티드의 말단 나선형(terminal helix)을 형성할 수 있다. 그러나, 5'-말단 스트레치의 3'-말단 뉴클레오티드 "U"는 결합 활성 (172-D7-003; K_D = 372nM)의 감소없이 "C"로 치환될 수 없다. 최초로 A형 C5a 결합 핵산 172-D7-000의 유도체들인 172-D7-001, 172-D7-010 및 172-D7-011에서 밝힌 바와 같이, 7개 염기 쌍의 나선형은 C5a 결합 활성을 유지하기 위하여 적절한 것으로 보인다. 만일 중심 서열 스트레치 (central sequence stretch)가 그 5'- 및 3'-말단 (6개 염기쌍을 갖는 나선형을 형성하는 (5'-end: 'GUGCUU' 3'-end: 'GAGUAC')에서 오직 6개 뉴클레오티드에 의해서만 플래크된다면, 결합 친화능은 감소된다 (172-D7-002; K_D = 108 nM). 놀랍게도, 이후 실험은 5'-말단 스트레치의 'GCGCUU' 및 3'-말단 스트레치의 'GAGCGC'로 형성된 6개 염기 쌍 나선형 구조는 A형 C5a 결합 핵산들 (172-D7-012, 172-D7-013, 172-D7-014)의 완전 활성형 구조를 형성하기에 적합하다는 것이 밝혀졌다. 5'-말단 및 3'-말단 스트레치에 대한 5개 뉴클레오티드의 감소는 A형 C5a 결합 핵산들(172-D7-017)의 완전 활성형 3차원 구조를 형성하는데 부정적 영향을 미칠 수도 있다.

[0647] 그러나, 시험된 모든 A형 C5a 결합 핵산들의 5'-말단 및 3'-말단 스트레치들을 조합시, A형 C5a 결합 핵산들의 5'-말단 스트레치에 대한 일반식은 5' $X_1X_2X_3$GYGCX_4Y 3'(A 형 공식 -2-5' 이고 A형 C5a 결합 핵산들의 3'-말단 스트레치에 대한 일반식은 5' GX_5GYRC$X_6X_7X_8$ 3' (A 형 공식-2-3' 이며, 여기에서 상기 X_1 은 A 이거나 또는 존재하지 않고, X_2 은 G 이거나 또는 존재하지 않고, X_3 은 C 이거나 또는 존재하지 않고, X_4 은 U이고, X_5 은 A 이며, X_6 은 G 이거나 또는 존재하지 않고, X_7 은 C 이거나 또는 존재하지 않고, X_8 은 U 이거나 또는 존재하지 않거나 또는 X_1 은 A 이거나 또는 존재하지 않고, X_2 은 G 이거나 또는 존재하지 않고, X_3 은 C 이거나 또는 존재하지 않고, X_4 은 존재하지 않고, X_5 은 존재하지 않고, X_6 은 G 이거나 또는 존재하지 않고, X_7 은 C 이거나 또는 존재하지 않고, X_8은 U 이거나 또는 존재하지 않다.

[0648] 상술한 바와 같이, 6개 또는 7개 염기 쌍의 나선형은 C5a 결합 친화능을 유지하기에 적합한 것으로 보인다. 따라서, 상기 바람직한 5'- 및 3'-말단 스트레치들은 A형 C5a 결합 핵산들의 5'-말단 스트레치에 대한 일반식은 5' $X_1X_2X_3$GYGCX_4Y 3'(A 형 공식 -2-5' 이고 A형 C5a 결합 핵산들의 3'-말단 스트레치에 대한 일반식은 5' GX_5GYRC$X_6X_7X_8$ 3'(A 형 공식-2-3' 으로 특정화되고, 여기에서 상기 X_1 은 존재하지 않고, X_2 은 존재하지 않고, X_3 는 C 이거나 또는 존재하지 않고, X_4 는 U이며, X_5 는 A이며, X_6 는 G 이거나 또는 존재하지 않고, X_7 은 존재하지 않고, X_8 은 존재하지 않다.

[0649] A형 C5a 결합 핵산들의 5'-말단 스트레치에 대한 일반식은 A 형 공식 -3-5' (5' X_3GYGCX_4U 3') 이고 A형 C5a 결합 핵산들의 3'-말단 스트레치에 대한 일반식은 A형 공식-3-3' (5' GX_5GYGCX_6 3')으로 특정화되는, 5'- 및 3 '-말단 스트레치의 경우에서 가장 좋은 결합 친화력이 달성 가능하며, 상기 식에서 X_3 는 C 이거나 또는 존재하지 않고, X_4 는 U이며, X_5 는 A이며, X_6 는 G 이거나 또는 존재하지 않다.

[0650] 뉴클레오티드의 수를 감소시키기 위한 또 다른 전략은 A형 C5a 결합 핵산들의 중심 서열 스트레치 내에서 몇 개의 뉴클레오티드들을 C18-PEG 스페이서로 치환시키는 것이다. 상기 중심 서열 스트레치 내에서 3개의 뉴클레오티드들은 각각 서로 혼성될 수 있으며, 잠재적으로 나선형을 형성한다. 유도체들 172-D7-005, 172-D7-008, 172-D7-009, 172-D7-013 및 172-D7-014에서 보는 바와 같이, A형 C5a 결합 핵산들의 중심 서열 스트레치에서 나선형에 의하여 플랭크된 4개의 뉴클레오티드들은 C5a 에 대한 분자들의 결합 친화력 상의 유의적인 감소가 없이 C18-PEG 스페이서로 치환가능하다. 상기 중심 서열 스트레치 내에서 나선형을 형성하는 3개의 뉴클레오티드로부터 1개의 결실(Deletion)은 결합 친화능상의 감소 (172-D7-018)를 초래한다. A형 C5a 결합 핵산들의 중심 스트레치의 기타 서열 단편(sequence segments)은 상술한 바대로 치환 전략에 대하여 보다 민감하다. 따라서, 상기

선택사항을 결정하기 위해 구도된 유도체들은 C5a에 대하여 감소된 결합 친화력을 나타냈다 (172-D7-004, 172-D7-015, 172-D7-016).

[0651] C5a 결합 핵산의 PEG화 (PEGylated) 유도체(172-D7-013, 172-D7-013-5' PEG)들에 대하여, Ca^{++}-분비 어세이법에서 측정된 IC_{50} 값은 약 6.5 nM 이었다 (도 11).

[0652]

[0653] 1.2 B형 C5a 결합 핵산 (Type B C5a binding nucleic acids)

[0654] 도 3, 4 및 도 5에 도시된 바와 같이, B형의 C5a 결합 핵산의 모든 서열은 7개 이하의 뉴클레오티드의 스트레치에 의하여 (박스 L(Box L)이라 지칭함) 서로 연계되고 5 '- 및 3' -말단 스트레치에 의해 플랭크되는(flanked) 2개의 잘 보존된 서열 스트레치들 또는 박스들(박스 A(Box A) 및 박스 B (Box B))를 포함한다. 상기 박스 L 내에서, 몇 가지 뉴클레오티드들은 상호 혼성화될 수 있다. 그러나, 이러한 혼성화는 상기 분자에 필수적이지는 않다. 게다가, 상기 박스 L의 단일 위치에서 하나 이상의 뉴클레오티드가 친수성 스페이서, 예를 들어 C18-PEG 스페이서로 치환될 수 있다.

[0655] 역으로 지시되지 않는 한, B 형 C5a 결합 핵산에 대하여, 용어들, 즉, "5 '-말단 스트레치(5' -terminal stretch)" 과 "제 1차 스트레치 (first stretch)", "박스 A (Box A)" 과 "제 1차 스트레치 (second stretch)", "박스 L (Box A)" 과 "제 3차 스트레치 (third stretch)", "박스 B (Box B)" 과 "제 4차 스트레치 (fourth stretch)" 및 "3 '-말단 스트레치(3' -terminal stretch)" 과 "제 5차 스트레치 (fifth stretch)" 는 각각 유사한 의미로 혼용으로 사용가능함도 본 발명의 범위 내이다.

[0656] 상기 핵산은 이들의 결합 양상에 대하여 순위를 매기기 위하여 비오틴화 인간 D-C5a 로 수행하는 직접 및 경쟁적 풀-다운(pull-down) 결합 어세이법을 이용하여 압타머 수준(level)으로 특징화되었다(실시예 3). 선택된 서열들은 스피에겔머로 합성(실시예 2)되었으며 화학주성 에세이법 (실시예 5)에서 인간 C5a의 자연 배위 (인간 L-C5a)를 이용하여 시험에 사용하였다.

[0657] 인간 C5a에 대한 결합 친화력에 영향을 미치는 B형의 C5a 결합 핵산간에 정의된 박스들 또는 스트레치들의 서열이 상이할 수 있다. B형 C5a 결합 핵산으로 요약된 서로 상이한 C5a 결합 핵산의 결합력 분석에 기초하여, 하기한 바와 같이, 상기 서열 스트레치들 또는 박스들 및 그 뉴클레오티드 서열들은 개별적이고, 보다 바람직하게는 C5a에 결합하기에 그 전체로서 필수적이다:

[0658] B형의 C5a 결합 핵산은 잠재적 C5a 결합 모티프(motif)를 특정하는 2개의 잘 보존된 서열 스트레치들 (박스 A(Box A) 및 박스 B (Box B))을 포함한다. 상기 박스 A(Box A) 및 박스 B (Box B)는 7개 이하의 뉴클레오티드에 의하여 (박스 L(Box L)이라 지칭함) 서로 연계된다. 서열 스트레치들 박스 A(Box A) 및 박스 B (Box B)가 연계된 이러한 양상은 서로 혼성화가 가능한 5 '- 및 3' -말단 스트레치에 의해 플랭크된다. 상기 5 '-말단 스트레치 및 박스 A 사이 및 상기 3 '-말단 스트레치 및 박스 B 사이에서 4개 이하의 추가적인 뉴클레오티드들이 위치할 수는 없다. 이러한 뉴클레오티드들은 B형의 C5a 결합 핵산 분자 내에서 서로 또는 다른 뉴클레오티드와 혼성화되지 않는 것으로 보인다.

[0659] B형 C5a 결합 핵산의 모든 동정된 서열들의 박스 A는 공통(consensus) 서열 *ASACGCCGVRYAGGWC* (B형 공식 1)을 공유한다. 상기 B형 C5a 결합 핵산에 대한 박스 B의 공통 서열은 *GWAGAAUSG* (B형 공식 -3)이다. 서로 다른 B형 C5a 결합 핵산들, 179-A3, 179-C1, 179-D3, 179-E1, 179-A4, 182-E6, 179-G1, 182-D5, 179-F2의 인간 C5a 에 대한 결합력을 측정하기 위하여, 비오틴화 인간 D-C5a로 직접 및 경쟁적 풀-다운 결합 어세이법을 이용하여 압타머 수준상에서 시험을 수행하였다(실시예 3). 참고용으로 A형 C5a 결합 핵산 172-D7-000 을 사용하였다 (K_D = 30nM, IC_{50}= 2-3 nM). B형 C5a 결합 핵산들인 179-A3, 179-C1, 179-D3, 179-E1, 182-E6 및 182-D5은 인간 C5a와 거의 유사한 결합력을 나타냈고, 여기에서 상기 결합력은 A형 C5a 결합 핵산 172-D7-000 보다 우수하였다. B형 C5a 결합 핵산들인 179-A4, 179-G1 및 179-F2들은 인간 C5a에 대한 결합력 면에서 A형 C5a 결합 핵산 172-D7-000 과 유사한 결합력을 나타냈다. B형 C5a 결합 핵산들의 박스 A 서열, 즉, 179-F2 (Box A: *GACGCCGAACAGGAC*) 및 179-G1 (Box A: *GACGCCGGAUAGGUC*)은 C5a에 대하여 B형 C5a 결합 핵산들, 즉, 179-A3, 179-C1 및 179-D3들과 상이하게 가장 강한 친화력을 나타냈고 여기에서 B형 C5a 결합 핵산에 대한 박스 A의 바

람직한 공통 서열은 *ASACGCCGMRYAGGWC* (B형 공식-2)이며, 여기에서 상기 B형 C5a 결합 핵산에 대한 박스 A의 바람직한 공통 서열은 B형 C5a 결합 핵산들인 179-A3, 179-C1 및 179-D3의 박스 A 서열로부터 유래한다.

[0660] B형 C5a 결합 핵산의 박스 A 및 B의 뉴클레오티드는 서열-특이적 방법으로 상호작용을 한다. 만일 박스 A의 5’-말단에서의 두 번째 뉴클레오티드가 ‘C’이면 박스 B에서 상응하는 뉴클레오티드는 ‘G’(박스 B의 3’-말단에서 맨 뒤에 인접한 뉴클레오티드; 179-A3 및 179-C1 참조)이다. 호환적으로, 박스 A의 5’-말단에서 두 번째 뉴클레오티드는 ‘G’이고, 박스 B에서 상응하는 뉴클레오티드는 ‘C’(박스 B의 3’-말단에서 맨 뒤에 인접한 뉴클레오티드; 179-D3, 179-E1, 179-A4, 182-E6, 179-G1, 182-D5, 179-F2 참조)이다. 추가적으로, 박스 A의 3’-말단에서의 맨 뒤에 인접한 뉴클레오티드가 ‘A’이면 박스 B에서 상응하는 뉴클레오티드는 ‘U’(박스 B의 3’-말단에서 두 번째 뉴클레오티드; 179-A3, 182-D5 및 179-F2 참조)이다. 호환적으로, 박스 A의 3’-말단에서의 맨 뒤에 인접한 뉴클레오티드는 ‘U’이고 박스 B에서 상응하는 뉴클레오티드는 ‘A’(박스 B의 5’-말단에서 두 번째 뉴클레오티드; 179-C1, 179-D3, 179-E1, 179-A4, 182-E6 및 179-G1 참조)이다.

[0661] 박스 A의 3’-말단은 7개 이하의 뉴클레오티드(“박스 L(Box L)”이라 지칭)에 의하여 박스 B의 5’-말단에 연계되며 여기에서 박스 L의 중심 뉴클레오티드는 서로 혼성화되지 않으며 결국 소위 “환(loop)”- 구조라고 지칭되는 구조를 형성한다. 3 내지 7개의 뉴클레오티드들이 상기 “환 구조”를 형성할 수 있다. 상기 “환 구조”를 형성할 수 없는 추가적인 뉴클레오티드들은 서로 및/또는 박스 A의 3’-말단 및 박스 B의 5’-말단에 각각 혼성화된다. 상기 B형 C5a 결합 핵산들의 연계 박스 (linking boxes; Box L)의 개개 서열들은 서로 매우 상이하고 여기에서 뉴클레오티드들의 서열 및 갯수는 매우 가변적이다 (도 3 참조). 상기 B형 C5a 결합핵산 179-A3에 기반으로 하여 다양한 유도체들이 설계되고 시험되었다 (도 4 및 5). B형 C5a 결합핵산 179-A3-014에 대하여 나타낸 바와 같이, 2개의 뉴클레오티드들을 인간 C5a에 대한 결합력이 감소없이 결실시킬 수 있다. 게다가, 상기 환(loop)의 일부인 추가의 3개의 뉴클레오티드가 C18-PEG-스페이서로서 치환시에는 상기 분자 179-A3-042는 원물질 179-A3-014과 같이 효과적이었다. B형 C5a 결합 핵산 179-A3-042에 대하여 나타난 바와 같이, 상기 박스 L은 제 1차 및 제 2차 아스트레치 (substretch)를 포함하고, 상기 제 1차 및 제 2차 아스트레치는 서로 혼성화된다. 혼성화 시에 이중 가닥 주고가 형성된다. 상기 제 1차 및 제 2차 아스트레치의 최소 서열은 각각 독립적으로 CC 또는 GG이며, 여기에서 상기 제 1차 및 제 2차 아스트레치의 서열은 제 1차 및 제 2차 아스트레치에 대하여 상이하다. 그러나, 이러한 결과의 결론으로서, 아마도 박스 L의 뉴클레오티드들은 인간 C5a에 대한 결합을 담당하지는 않으나, 박스 A 및 박스 B를 서로 조화시키는 데 중요한 것으로 판단된다.

[0662] B형 C5a 결합 핵산은 5’-말단 및 3’-말단에서 4 내지 8개의 뉴클레오티드를 각각 포함하고 이는 서로 혼성화되어 나선형을 형성할 수 있다. 상기 B형 C5a 결합 핵산 179-A3 (K_D = 7.2 nM, 도 12; IC_{50}= 0.9 nM, 도 13)을 절단하기 위하여, 상이한 뉴클레오티드 개수 및 서열을 갖는 몇 가지 유도체들 (179-A3-014, 179-A3-003, 179-A3-007, 179-A3-008)을 B형 C5a 결합 핵산 179-A3과 비교하여 경쟁적 실험을 수행하였다. B형 C5a 결합 핵산 179-A3의 5’- 및 3’-말단 스트레치로서 존재하는 서열들을 바탕으로, 상기 물질의 5’- 및 3’-말단에서의 3개 뉴클레오티드로의 개개의 절단(truncation)은 결합력상의 감소를 초래한다 (179-A3-008 참고). 원래 분자인 B형 C5a 결합 핵산 179-A3과 동일한 결합 친화력을 나타내는 유도체 179-A3-014를 바탕으로 상기 분자의 5’-말단 및 3’-말단에서의 추가적인 나선형 배열 유도체들 (179-A3-015, 179-A3-020, 179-A3-021, 179-A3-024, 179-A3-026, 179-A3-029, 179-A3-030, 179-A3-034, 179-A3-037)에 대하여 시험하였다. B형 C5a 결합 핵산 179-A3-014에 대한 경쟁적 실험에서, 서로 혼성화되는 양 말단에서의 최소 4개의 뉴클레오티드는 B형 C5a 결합 핵산 (179-A3-030, 5’- end: CGCC, 3’- end: GGCG 179-A3-034, 5’- end: CCGG, 3’- end: CCGG)의 완전 활성 구조에 필수적으로 확인할 수 있었다. 게다가, B형 C5a 결합 핵산 179-A3-007 (5’- end: GCUG, 3’- end: CAGC)은 B형 C5a 결합 핵산 179-A3의 완전 활성 유도체이다.

[0663] 그러나, 시험된 모든 B형 C5a 결합 핵산들의 5’-말단 및 3’-말단 스트레치들을 조합 시 (도 3, 4 및 5에 개시), B형 C5a 결합 핵산들의 5’-말단 스트레치에 대한 일반식은 5’ $X_1X_2SBBX_3X_4X_5$ 3’(B형 공식-4-5’이고 B형 C5a 결합 핵산들의 3 -말단 스트레치에 대한 일반식은 5’ $X_6X_7X_8VVSX_9X_{10}$ 3’(B형 공식-4-3’이며, 여기에서

[0664] 상기 X_1 은 G 이거나 또는 존재하지 않고, X_2 는 U 이거나 또는 존재하지 않고, X_3 는 B이며, X_4 는 Y이며, X_5 는 M이며, X_6 는 K이며, X_7 는 G이며, X_8 는 N이며, X_9 는 A 이거나 또는 존재하지 않고, X_{10} 는 C 이거나 또는 존재

하지 않거나,

[0665] 또는

[0666] X_1 는 G 이거나 또는 존재하지 않고, X_2 는 U 이거나 또는 존재하지 않고, X_3 는 B이며, X_4 는 Y이며, X_5 는 존재하지 않고, X_6 는 존재하지 않고, X_7 는 G이며, X_8 는 N이며, X_9 는 A 이거나 또는 존재하지 않고, X_{10} 는 C 이거나 또는 존재하지 않거나,

[0667] 또는

[0668] X_1 는 G 이거나 또는 존재하지 않고, X_2 는 U 이거나 또는 존재하지 않고, X_3 는 존재하지 않고, X_4 는 Y이며, X_5 는 M이며, X_6는 K이며, X_7 는 G이며, X_8 는 존재하지 않고, X_9 는 A 이거나 또는 존재하지 않고, X_{10} 는 C 이거나 또는 존재하지 않거나,

[0669] 또는

[0670] X_1 는 G 이거나 또는 존재하지 않고, X_2 는 U 이거나 또는 존재하지 않고, X_3 는 B이며, X_4 는 존재하지 않고, X_5 는 M이며, X_6 는 K이며, X_7 는 존재하지 않고, X_8 는 N이며, X_9 는 A 이거나 또는 존재하지 않고, X_{10} 는 C 이거나 또는 존재하지 않거나,

[0671] 또는

[0672] X_1 는 G 이거나 또는 존재하지 않고, X_2 는 U 이거나 또는 존재하지 않고, X_3 는 B이며, X_4 는 존재하지 않고, X_5 는 존재하지 않고, X_6 는 존재하지 않고, X_7 는 존재하지 않고, X_8 는 N이며, X_9 는 A 이거나 또는 존재하지 않고, X_{10} 는 C 이거나 또는 존재하지 않거나,

[0673] 또는

[0674] X_1 는 G 이거나 또는 존재하지 않고, X_2 는 U 이거나 또는 존재하지 않고, X_3 는 존재하지 않고, X_4 는 존재하지 않고, X_5 는 M이며, X_6는 K이며, X_7 는 존재하지 않고, X_8 는 존재하지 않고, X_9 는 A 이거나 또는 존재하지 않고, X_{10} 는 C 이거나 또는 존재하지 않거나,

[0675] 또는

[0676] X_1 는 G 이거나 또는 존재하지 않고, X_2 는 U 이거나 또는 존재하지 않고, X_3 는 존재하지 않고, X_4 는 Y이며, X_5 는 존재하지 않고, X_6 는 존재하지 않고, X_7 는 G이며, X_8 는 존재하지 않고, X_9 는 A 이거나 또는 존재하지 않고, X_{10} 는 C 이거나 또는 존재하지 않거나,

[0677] 또는

[0678] X_1 는 G 이거나 또는 존재하지 않고, X_2 는 U 이거나 또는 존재하지 않고, X_3 는 존재하지 않고, X_4 는 존재하지 않고, X_5는 존재하지 않고, X_6 는 존재하지 않고, X_7 는 존재하지 않고, X_8 는 존재하지 않고, X_9 는 A 이거나 또는 존재하지 않고, X_{10} 는 C 이거나 또는 존재하지 않다.

[0679] 상술한 바와 같이, 4 내지 6 염기쌍의 나선형(helix)은 B형 C5a 결합 핵산 179-A3 및 이의 유도체를 위해 나타낸 바와 같이 C5a 결합 활성을 유지시키기 위해 적절한 것으로 판단된다. 따라서, 상기 바람직한 5’ - 및 3’ -말단 스트레치들은 B형 C5a 결합 핵산의 5’ -말단 스트레치는 일반식 5’ X_1X_2SSB$X_3X_4X_5$ 3’ (B형 공식-7-5’ 으로 5’ -말단 스트레치는 일반식 5’ $X_6X_7X_8$VSSX_9X_{10} 3’ (B형 공식-7-3’ 으로 표시되며, 여기에서 상기 X_1 는 G 이거나 또는 존재하지 않고, X_2 는 U 이거나 또는 존재하지 않고, X_3 는 S, X_4 는 존재하지 않고, X_5 는 존재하지 않고, X_6 는 존재하지 않고, X_7 는 존재하지 않고, X_8 는 S이며, X_9 는 A 이거나 또는 존재하지 않고, X_{10} 는 C 이거나 또는 존재하지 않고, 여기에서 바람직하게는 X_1 는 존재하지 않고, X_2 는 존재하지 않고, X_3 는 S이며, X_4 는 존재하지 않고, X_5 는 존재하지 않고, X_6 는 존재하지 않고, X_7 는 존재하지 않고, X_8 는 S이며, X_9 는 존재하지

않고, X_{10} 는 존재하지 않다.

[0680] 4개의 뉴클레오티드를 갖는 5’-말단 및 3’-말단 스트레치를 포함하는 B형 C5a 결합 핵산의 가장 좋은 결합 친화력은 B형 C5a 결합 핵산들 179-A3-030 (5’-말단: CGCC, 3’-말단: GGCG), 179-A3-034 (5’-말단: CCGG, 3’-말단: CCGG) 및 179-A3-007 (5’-말단: GCUG, 3’-말단: CAGC)에서 나타냈다.

[0681] 그러나, B형 C5a 결합 핵산 179-C1 및 이의 잠재적 유도체들은 B형 C5a 결합 핵산들의 5’-말단 스트레치에 대한 일반식은 5’ $X_1X_2GCYX_3X_4X_5$ 3’ (B형 공식-5-5’)이고 B형 C5a 결합 핵산들의 3’-말단 스트레치에 대한 일반식은 5’ $X_6X_7X_8AGCX_9X_{10}$ 3’ (B형 공식-5-3’)으로 특정화될 수 있으며, 여기에서 상기 X_1 는 G 이거나 또는 존재하지 않고, X_2 는 U 이거나 또는 존재하지 않고, X_3 는 G이며, X_4 는 C이며, X_5 는 존재하지 않고, X_6 는 존재하지 않고, X_7 는 G이며, X_8 는 C이며, X_9 는 A 이거나 또는 존재하지 않고, X_{10} 는 C 이거나 또는 존재하지 않다.

[0682] 게다가, B형 C5a 결합 핵산 179-D3 및 이의 잠재적 유도체들은 B형 C5a 결합 핵산들의 5’-말단 스트레치에 대한 일반식은 5’ $X_1X_2GCCX_3X_4X_5$ 3’ (B형 공식-6-5’)이고 B형 C5a 결합 핵산들의 3’-말단 스트레치에 대한 일반식은 5’ $X_6X_7X_8AGCX_9X_{10}$ 3’ (B형 공식-5-3’)으로 특정화될 수 있으며, 여기에서 상기 X_1 는 G 이거나 또는 존재하지 않고, X_2 는 U 이거나 또는 존재하지 않고, X_3 는 G이며, X_4 는 C이며, X_5 는 C이며, X_6 는 G이며, X_7 는 G이며, X_8 는 C이며, X_9 는 A 이거나 또는 존재하지 않고, X_{10} 는 C 이거나 또는 존재하지 않다.

[0683] 5’-말단 나선형 형성 서열 스트레치의 3’-말단은 0 내지 4개 뉴클레오티드에 의하여 박스의 5’-말단에 연계되고, 여기에서 이러한 상기 0 내지 5개 뉴클레오티드들은 B 형 C5a 결합 핵산 분자 내에서 다른 뉴클레오티드와 혼성화되지 않는다. 추가적으로, 박스 B의 3’-말단은 0 내지 1개 뉴클레오티드에 의하여 3’-말단 나선형 형성 서열 스트레치의 5’-말단에 연계되고, 여기에서 이러한 상기 1 내지 2개 뉴클레오티드들은 B 형 C5a 결합 핵산 분자 내에서 다른 뉴클레오티드와 혼성화되지 않는다. 이러한 혼성화되지 않는 박스 A의 5’-말단의 5’ 및 박스 B의 3’-말단의 3’ 들은 바람직하게는, 존재하지 않거나 또는 ‘A’ 및 ‘G’ 수 있다 (B 형 C5a 결합 핵산 179-G1을 제외한, 도 3-5에 나열된 모든 B 형 C5a 결합 핵산에 대해서는 일치함).

[0684] C5a 결합 핵산의 PEG화 유도체들인 179-A3-014, 179-A3-014-5’-PEG에 있어서, IC_{50} (약 1.8 nM)가 TAX 어세이법에서 측정되었다 (도 14).

[0685] <u>1.3 C형 C5a 결합 핵산 (Type C C5a binding nucleic acids)</u>

[0686] 도 6 및 도 7에 도시된 바와 같이, C형의 C5a 결합 핵산의 모든 서열은 서로 혼성화가 가능한 5 ‘- 및 3’-말단 스트레치에 의해 플랭크되는(flanked) 잠재적 C5a 결합 모티프를 특정하는 1개의 중심 서열 스트레치(central sequence stretch) 또는 박스를 포함한다. 그러나, 이러한 혼성화는 상기 분자에 필수적이지는 않다.

[0687] 역으로 지시되지 않는 한, C 형 C5a 결합 핵산에 대하여, 용어들, 즉, “5 ‘-말단 스트레치(5’-terminal stretch)”과 “제 1차 스트레치 (first stretch)”, “중심 서열 (central sequence)”과 “제 2차 스트레치 (second stretch)”, 및 “3 ‘-말단 스트레치(3’-terminal stretch)”과 “제 3차 스트레치 (third stretch)”는 각각 유사한 의미로 혼용으로 사용가능함도 본 발명의 범위 내이다.

[0688] 상기 핵산은 이들의 결합 양상에 대하여 순위를 매기기 위하여 비오틴화 인간 D-C5a 로 수행하는 직접 및 경쟁적 풀-다운(pull-down) 결합 어세이법을 이용하여 압타머 수준(level)으로 특징화되었다(실시예 3). 선택된 서열들은 스피에겔머로 합성(실시예 2)되었으며 시험관내 (in vitro) Ca^{2+}-어세이법 (실시예 4) 또는 화학주성 에세이법 (실시예 5)에서 인간 C5a의 자연 배위 (인간 L-C5a)를 이용하여 시험에 사용하였다.

[0689] 인간 C5a에 대한 결합 친화력에 영향을 미치는 C형의 C5a 결합 핵산간에 정의된 박스들 또는 스트레치들의 서열이 상이할 수 있다. C형 C5a 결합 핵산으로 요약된 서로 상이한 C5a 결합 핵산의 결합력 분석에 기초하여, 하기한 바와 같이, 상기 중심 박스(central box) 및 그 뉴클레오티드 서열들은 개별적이고, 보다 바람직하게는 C5a에 결합하기에 그 전체로서 필수적이다:

[0690] C형의 C5a 결합 핵산의 모든 동정된 중심 박스는 중심 서열 *GUGUUUAYUYGCUUAAUAGGGR* (C형 공식 1)을 공유한다. 서로 다른 C형 C5a 결합 핵산들, 185-H3-001, 185-D3, 185-B3, 185-B1, 184-F4, 185-A3, 185-B4, 185-G4, 185-H4 및 185-C3 의 인간 C5a 에 대한 결합력을 측정하기 위하여, 비오틴화 인간 D-C5a로 직접 및 경쟁적 풀-다운 결합 어세이법을 이용하여 압타머 수준상에서 시험을 수행하였다(실시예 3). 참고용으로 B형 C5a 결합 핵산 179-A3-015 (K_D > 7.2nM) 또는 C형 C5a 결합 핵산 185-H3-001 을 사용하였다 (K_D = 5 nM, IC_{50} = 1-3 nM, 도 15). C형 C5a 결합 핵산185-H3-001은 인간 C5a에 대하여 B형 C5a 결합 핵산 179-A3-015보다 우수한 결합력을 나타냈다. C형 C5a 결합 핵산들인 185-D3, 185-B3 184-B4 및 185-G4 은 인간 C5a와 거의 유사한 결합력을 나타냈으며, 여기에서 상기 결합력은 B형 C5a 결합 핵산 179-A3-015와 유사한 결합력을 나타냈다. C형 C5a 결합 핵산 185-H3-001 은 C형 C5a 결합 핵산들 중에서 가장 강력한 결합력을 나타냈으므로 여기에서 C형 C5a 결합 핵산에 대한 바람직한 중심 서열은 *GUGUUUACUUGCUUAAUAGGGG* (C형 공식-2)이다. 중심 서열 스트레치에 대한 공통 서열 C형 공식-2은 185-D3, 185-B3, 185-B4 및 185-G4에 특징적이며, C형 C5a 결합 핵산들인 185-D3, 185-B3, 185-B4 및 185-G4이 C형 C5a 결합 핵산 185-H3-001보다 인간 C5a에 대하여 약한 결합력을 나타내므로, C형 C5a 결합 핵산 185-H3-001와 비교하여 이들의 상이한 결합 양상은 5’-말단 및 3’-말단 스트레치상의 서로 다른 서열로 나타날 것이다 (하기 참조).

[0691] C형 C5a 결합 핵산의 5‘-말단 스트레치의 7 또는 8개 뉴클레오티드들은 개개의 3‘-말단 스트레치의 7 또는 8개 뉴클레오티드들과 혼성화되어 7 또는 8개 염기 쌍 뉴클레오티드들의 말단 나선형을 잠재적으로 형성할 수 있다. 비록 상기 뉴클레오티드들이 몇 개의 위치에서 가변적임에도 불구하고 (도 6 참조), 상기 상이한 뉴클레오티드들은 5‘- 및 3’-말단 스트레치의 7 또는 8개 뉴클레오티드의 혼성화를 허용하고, 여기에서 동일한 박스 A를 갖는 C형 C5a 결합 핵산들, 185-H3-001, 185-D3, 185-B3, 185-B4 및 185-G4에서 보는 바와 같이, 상기 5‘- 및 3’-말단 스트레치의 서열은 c5a에 대한 결합 양상에 영향을 미친다(도 6). 추가적으로, C형 C5a 결합 핵산들, 185-H3-001 및 185-B4 (양 서열은 동일한 중심 서열을 포함함)의 절단형(truncated) 유도체들을 원물질 185-H3-001에 대비한 경쟁적 풀-다운 결합 어세이법으로 시험을 수행하였다 (도 7). 이러한 실험에서 C형 C5a 결합 핵산, 185-H3-001의 7개 말단 뉴클레오티드 (5’-말단: GCUGGGC 3’-말단: GCCCAGC)의 5개 뉴클레오티드로의 절단은 5개 말단 뉴클레오티드중(5’-말단: GGGGC, 3’-말단: GCCCC 185-H3-014; 풀-다운 어세이법, 도 16 참조) 한 쌍의 경우에서 결합력의 감소없이 성공적으로 수행될 수 있었다. 그러나, 4개 말단성 뉴클레오티드 (5’말단: GGGC 3’말단: GCCC; 185-H3-003) 또는 (5’말단: GGGA 3’말단: UCCC; 185-B4-003)은 C5a에 대한 감소된 결합력을 초래한다 (도 7).

[0692] 그러나, 시험된 모든 C형 C5a 결합 핵산들의 5’-말단 및 3’-말단 스트레치들을 조합 시, C형 C5a 결합 핵산들의 5’-말단 스트레치에 대한 일반식은 5’ $X_1X_2X_3KVGX_4M$ 3’ (C형 공식-3-5’)이고 C형 C5a 결합 핵산들의 3’-말단 스트레치에 대한 일반식은 5’ $DX_5YBHX_6X_7$ X_8 3’ (C형 공식-3-3’)이며, 여기에서

[0693] 상기 X_1 은 G 이거나 또는 존재하지 않고, X_2 는 C 이거나 또는 존재하지 않고, X_3 는 B 이거나 또는 존재하지 않고, X_4 는 G, X_5 는 C, X_6 는 V 이거나 또는 존재하지 않고, X_7 는 G 이거나 또는 존재하지 않고, X_8 는 C 이거나 또는 존재하지 않거나,

[0694] 또는

[0695] X_1 는 G 이거나 또는 존재하지 않고, X_2 는 C 이거나 또는 존재하지 않고, X_3 는 B 이거나 또는 존재하지 않고, X_4 는 존재하지 않고, X_5 는 존재하지 않고, X_6 는 V 이거나 또는 존재하지 않고, X_7 는 G 이거나 또는 존재하지 않고, X_8 는 C 이거나 또는 존재하지 않고,

[0696] 여기에서 바람직하게는 X_1 는 G, X_2 는 C, X_3 는 B이며, X_4 는 존재하지 않고, X_5 는 존재하지 않고, X_6 는

V이며, X_7 는 G이며, X_8 는 C이다.

[0697] 4개의 뉴클레오티드를 갖는 5' - 및 3' - 말단성 스트레치를 포함하는 C형 C5a 결합 핵산의 가장 좋은 결합 친화력은 B형 C5a 결합 핵산185-H3-014 (5' -말단: GGGGC, 3' -말단: GCCCC)에서 나타났다.

[0698] C5a 결합 핵산들의 PEG화 유도체들인 185-H3-001 및 185-H3-014, 185-H3-001-5' -PEG 및 185-H3-014-5' -PEG의 경우에, TAX 어세이법상에서 IC_{50} 값들 (약 3.2 nM 및 1.5 nM)이 측정되었다 (도 17).

[0699] 1.4 D형 C5a 결합 핵산 (Type D C5a binding nucleic acids)

[0700] 도 8에 도시된 바와 같이, D형의 C5a 결합 핵산의 모든 서열은 서로 혼성화가 가능한 5 '- 및 3' -말단 스트레치에 의해 플랭크되는(flanked) 잠재적 C5a 결합 모티프를 특정하는 1개의 중심 서열 스트레치(central sequence stretch) 또는 박스를 포함한다. 그러나, 이러한 혼성화는 상기 분자에 필수적이지는 않다.

[0701] 역으로 지시되지 않는 한, C 형 C5a 결합 핵산에 대하여, 용어들, 즉, "5 '-말단 스트레치(5' -terminal stretch)" 과 "제 1차 스트레치 (first stretch)", "중심 서열 (central sequence)" 과 "제 2차 스트레치 (second stretch)", 및 "3 '-말단 스트레치(3' -terminal stretch)" 과 "제 3차 스트레치 (third stretch)" 는 각각 유사한 의미로 혼용으로 사용가능함도 본 발명의 범위 내이다.

[0702] 상기 핵산은 이들의 결합 양상에 대하여 순위를 매기기 위하여 비오틴화 인간 D-C5a 로 수행하는 직접 및 경쟁적 풀-다운(pull-down) 결합 어세이법을 이용하여 압타머 수준(level)으로 특징화되었다(실시예 3). 선택된 서열들은 스피에겔머로 합성(실시예 2)되었으며 화학주성 에세이법 (실시예 5)에서 인간 C5a의 자연 배위 (인간 L-C5a)를 이용하여 시험에 사용하였다.

[0703] 인간 C5a에 대한 결합 친화력에 영향을 미치는 D형의 C5a 결합 핵산간에 정의된 박스들 또는 스트레치들의 서열이 상이할 수 있다. D형 C5a 결합 핵산으로 요약된 서로 상이한 C5a 결합 핵산의 결합력 분석에 기초하여, 하기한 바와 같이, 상기 중심 박스(central box) 및 그 뉴클레오티드 서열들은 개별적이고, 보다 바람직하게는 C5a에 결합하기에 그 전체로서 필수적이다.

[0704] D형의 C5a 결합 핵산의 모든 동정된 중심 박스는 중심 서열 *GUUCGGACGUGGCAUGUUCCUUGAYAAACGGUUG* (D형 공식 1)(도 8)을 공유한다. 서로 다른 D형 C5a 결합 핵산들, 182-E5, 182-C5 및 182-A8 의 인간 C5a 에 대한 결합력을 측정하기 위하여, 비오틴화 인간 D-C5a로 직접 및 경쟁적 풀-다운 결합 어세이법을 이용하여 압타머 수준상에서 시험을 수행하였다(실시예 3). 참고용으로 B형 C5a 결합 핵산 179-A3-014 (IC_{50} = 0.9 nM)이 사용되었다. D형 C5a 결합 핵산들 182-E5 및 182-C5는 인간 C5a에 대하여 B형 C5a 결합 핵산 179-A3-014보다 우수한 결합력을 나타냈다. D형 C5a 결합 핵산들인 182-A8 (K_D= 3.2 nM) 은 D형 C5a 결합 핵산들인 182-E5 (K_D = 2.4 nM, 도 18; IC50 = 1.2 nM, 도 19) 및 182-C5 (K_D = 2.2 nM)와 거의 유사한 결합력을 나타냈다.

[0705] D형 C5a 결합 핵산의 5 '-말단 스트레치의 7개 뉴클레오티드들은 개개의 3 '-말단 스트레치의 7개 뉴클레오티드들과 혼성화되어 7개 염기 쌍 뉴클레오티드들의 말단 나선형을 잠재적으로 형성할 수 있다. 비록 상기 7개 염기-쌍 뉴클레오티드들이 몇 개의 위치에서 가변적임에도 불구하고 (도 8 참조), 상기 상이한 뉴클레오티드들은 5 '- 및 3' -말단 스트레치의 7개 뉴클레오티드의 혼성화를 각각 허용한다.

[0706]

[0707] 1.5 추가 C5a 결합 핵산 (Further nucleic acids bing to C5a)

[0708] 추가적으로, C5a 결합 핵산의 A형, B형, C형 및 D형으로 나타낸 바와 같은 뉴클레오티드 서열 구서용소의 조합에 의하여 묘사될 수 없는 7개의 기타 5a 결합 핵산들이 동정되었다. 이러한 서열들에 대해서는 도 9에 도시하였다.

[0709] 도 1 내지 9에 나타난 임의의 서열들은 이들의 절단된 형태 및 연장된 형태를 포함하여 본 발명에 따른 핵산들

이나, 비록 각각 절단되고 신장된 핵산 분자 형태라도 상기 핵산 분자들이 목표에 결합할 수 있는 능력을 갖는다는 전제하에 이들도 포함한다는 것으로 이해되어야 할 것이다.

[0710] **실시예 2. 압타머 및 스피에겔머의 합성 및 유도체화**

[0711] 2.1 소규모 합성법

[0712] 압타머 (D-RNA 핵산) 및 스피에겔머(L-RNA 핵산)들은 2 'TBDMS RNA 포스포라미다이트(phosphoramidite) 화학법(Damha 및 Ogilvie, 1993)을 이용한 ABI 394 합성기로 고체-상 합성법(solid-phase synthesis)으로 생산하였다. D- 및 L- 입체 배위를 갖는 rA(N-Bz)-, rC(Ac)-, rG(N-ibu)-, 및 rU-포스포라미다이트들은 회사(ChemGenes, Wilmington, MA)에서 구입하였다. 압타머 및 스피에겔머들은 겔 전기영동법(Gel electrophoresis)로 정제하였다.

[0713]

[0714] 2.2 대규모 합성법 및 변형

[0715] 상기 스피에겔머들은 2 'TBDMS RNA 포스포라미다이트(phosphoramidite) 화학법(Damha 및 Ogilvie, 1993)을 이용한 AktaPilot 100 합성기(Amersham Biosciences; General Electric Healthcare, Freiburg)로 고체-상 합성법(solid-phase synthesis)으로 생산하였다. L-rA(N-Bz)-, L-rC(Ac)-, L-rG(N-ibu)-, 및 L-rU- 포스포라미다이트들은 회사(ChemGenes, Wilmington, MA)에서 구입하였다. 5'-아미노-변형기 (amino-modifier)는 회사(American International Chemicals Inc. Framingham, MA, USA)에서 구입하였다. 상기 비변형된 (unmodified) 또는 5' -아미노-변형 스피에겔머의 합성은 L-riboG, L-riboC, L-riboA, 또는 L-riboU 변형된 CPG 공극 크기 1000 Å (Link Technology, Glasgow, UK)로 출발하였다. 결합 공정을 위하여 (사이클 당 15 분), 0.3 M 아세토니트릴 중 벤질티오테트라졸 (benzylthiotetrazole; CMS-Chemicals, Abingdon, UK) 및 3.5 당량의 개개 아세토니트릴 중 0.1 M 포스포라미다이트 용액을 사용하였다. 산화-캡핑 사이클 (oxidation-capping cycle)이 사용되었다. 올리고뉴클레오티드 합성을 위한 추가적인 표준 용매 및 시약들은 회사(Biosolve, Valkenswaard, NL)에서 구입하였다. 스피에겔머는 DMT-ON 합성되고; 탈보호화한 후에, Source 15RPC 배양액(Amersham)을 이용한 예비(preparative) RP-HPLC(Wincott F. 등. 1995)을 통해 정제되었다. 5' DMT-그룹은 80% 초산으로 제거되었다(실온에서 30분). 연속적으로, 수용성 2 M NaOAc 용액을 가하고 상기 스피에겔머는 5K 재생 셀룰로오스 막(Millipore, Bedford, MA)을 이용한 탄젠셜-유동 여과법(tangential-flow filtration)으로 탈염되었다.

[0716] 2.3 스피에겔머의 PEG화 반응(PEGylation of Spiegelmers)

[0717] 생체 내 실험(*in vivo*)에서 스피에겔머의 혈장 체류 시간(plasma residence time)을 연장시키기 위하여, 상기 스피에겔머를 40 kDa 폴리에틸렌글리콜 (PEG)기의 5' -말단에 공유 결합시켰다.

[0718] 스피에겔머의 5'-PEG화 반응(5'-PEGylation of Spiegelmers)

[0719] PEG화 반응을 위하여(PEG화 반응 방법의 구체적인 기술은 유럽특허 출원 제 1 306 382호를 참고), 상기 정제한 5 '-아미노 변형된 스피에겔머(5' -amino modified Spiegelmer)는 물(2.5 ml), DMF(5 ml) 및 완충액 A(5 ml; 구연산·1 수화물 [7 g], 붕산 [3.54 g], 인산 [2.26 ml] 및 1M NaOH [343 ml]를 혼합하고 물을 가하여 1 L의 최종 용량을 만들고; 1 M 염산으로 pH=8.4로 적정하였다)의 혼합물에 용해시켰다.

[0720] 상기 스피에겔머 용액의 pH는 1 M NaOH으로 8.4로 적정하였다. 그리고, 40 kDa PEG-NHS 에스테르(Jenkem Technology, Allen, TX, USA)를 최대 수율이 75-85%에 도달하도록 0.25 당량의 6 부분(portions)으로 매 30분씩 37℃에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물의 pH는 PEG-NHS 에스테르 첨가 중에 1 M NaOH로 8-8.5를 유지토록 하였다.

[0721]

[0722] 상기 반응 혼합물을 4 ml 우레아(urea) 용액(8 M), 4 ml 완충액 B(수중 0.1 M 트리에틸암모니움 아세테이트)와 혼합하고, 15분간 95℃로 가열하였다. 그리고 상기 PEG화된 스피에겔머를 아세토니트릴 경사법(완충액 B; 완충

액 C: 아세토니트릴 중 0.1 M 트리에틸암모늄 아세테이트)을 이용하여 Source 15RPC 배양액(Amersham)으로 RP-HPLC로 정제하였다. 과잉의 PEG를 5% 완충액 C로, PEG화 스피에겔머는 10-15% 완충액 C로 용출시켰다. 95% 이상의 순도(HPLC로 측정)를 갖는 목적 분획물은 회수시켜 3 M NaOAC 40 ml와 혼합하였다. 상기 PEG화된 스피에겔머는 탄젠셜-유동 여과법 (tangential-flow filtration; 5K 재생 셀룰로오스 막 (Millipore,Bedford, MA)을 이용)으로 탈염하였다.

[0723] **실시예 3: 결합 상수의 측정(풀-다운 어세이법)**

[0724] 3.1 직접 풀-다운 어세이법(Direct pull-down assay)

[0725] 비오틴화된 인간 D-C5a (서열 번호 2)에 대한 압타머(D-RNA 핵산)의 친화도는 풀-다운 어세이 포메트(pull-down assay format)을 이용하여 37℃에서 측정하였다. 압타머들은 [γ-^{32}P]-표지 ATP(Hartmann Analytic, Braunschweig, 독일)을 이용하여 T4 폴리뉴클레오티드 키나제(polynucleotide kinase; Invitrogen, Karlsruhe, 독일)에 의해 5' 포스페이트 표지화되었다. 표지 압타머의 특이적 방사능은 200,000-800,000 cpm/pmol이었다. 압타머들은 선택용 완충액 (20 mM Tris-HCl pH 7.4; 137 mM NaCl; 5 mM KCl; 1 mM $MgCl_2$; 1 mM $CaCl_2$; 0.1% [w/vol] Tween-20) 중에서 다양한 농도의 비오틴화 인간 D-C5a과 저농도에서 평형에 도달하도록 4-12시간동안 37℃에서 20 pM 농도에서 변성(denaturation) 및 재생(renaturation)후에 배양되었다. 선택용 완충액은 사용된 플라스틱 용기 또는 고정화 매트릭스(matrix) 표면으로의 결합 파트너들의 흡수를 억제하기 위하여 10㎍/ml 인간 혈청 알부민(human serum albumin; Sigma-Aldrich, Steinheim, 독일) 및 10㎍/ml 효모 RNA (Ambion, Austin, 미국)를 첨가하였다. 비오틴화 인간 D-C5a의 농도 범위는 7 pM 내지 200 nM으로 조정하고; 총 반응 부피는 1 ml였다. 비오틴화 인간 D-C5a 및 압타머와 비오틴화 인간 D-C5a과의 복합체는 12㎕ 총 부피에서 선택용 완충액으로 예비-평형화(pre-equilibrated) 및 재현탁된 4㎕ 스트렙타비딘 울트라링크 플러스 입자(Streptavidin Ultralink Plus particles; Pierce Biotechnology, Rockford, 미국)상에 고정화시켰다. 상기 입자들을 열 혼합기(thermomixer)에서 각각의 온도로 30분간 현탁 상태로 유지하였다. 고정화된 방사능은 상등액을 분리하고 적절한 세척을 마친 후에 신틸레이션 계수기(scintillation counter)로 정량화하였다. 상기 결합의 백분율은 비오틴화 인간 D-C5a 농도에 따라 구도되었고 해리상수(dissociation constants)는 1:1 화학양론으로 추정되는 소프트웨어 알고리즘(software algorithms)을 이용하여 계산되었다(GRAFIT; Erithacus Software; Surrey 영국).

[0726]

[0727] 3.2 경쟁적 풀-다운 어세이법(Competitive pull-down assay)

[0728] 서로 상이한 D-C5a 결합 압타머들을 서로 비교하기 위하여, 경쟁적 서열화 어세이법(competitive ranking assay)이 수행되었다. 상기 목적을 위하여 입수 가능한 가장 근접한 압타머를 방사선으로 표지하고(상기 참조) 참고물질로 제공하였다. 변성 및 재생과정 후에, 뉴트라비딘 아가로스(NeutrAvidin agarose; Pierce사) 또는 스트렙타비딘 울트라링크 플러스(Streptavidin Ultralink Plus; Pierce사) 상에서 경쟁 없이 고정화 및 세척 후에 비오틴화 인간 D-C5a에 5-10% 결합하는 조건하에서 1 ml 선택용 완충액으로 37℃에서 비오틴화 인간 D-C5a와 배양하였다. 과량의 변성 및 재생된 비-표지된(non-labeled) D-RNA 압타머 변이체 (aptamer variants)들을 표지된 참고 물질 압타머와 함께 평형 결합반응(parallel binding reactions)을 수행하도록 여러 농도(예를 들어 2, 10, 및 50 nM)로 첨가하였다. 시험될 상기 압타머들은 목표 결합을 위해 상기 참고 물질 압타머들과 경쟁하였고, 결국, 이들의 결합 특성에 따라서 상기 결합 신호를 감소시켰다. 본 어세이법에서 가장 활성이 강한 압타머는 추후의 압타머 변이체의 비교분석시험을 위해 새로운 참고물질로 제공될 수 있을 것이다.

[0729] **실시예 4. 칼슘(Ca^{++})-분비 어세이법에서의 저해 농도 측정 (Determination of Inhibitory Concentration in a Ca^{++}-Release Assay)**

[0730] U937 세포 (DSMZ, Braunschweig, Germany)를 10% 우 태아 혈청, 50 units/ml 페니실린 및 50 ㎍/ml 스트렙토마이신을 첨가한 GlutaMAX (Invitrogen, Karlsruhe, Germany)의 RPMI 1640 배양액에서 37℃ 및 5% CO_2 조건하에서 배양하였다. 상기 실험 2일 전에, 세포들은 최종 농도가 1 mM가 이르도록 디부티릴(dibutyryl)-cAMP 을 첨

가한 표준 배양액 중에 0.2 x 10^6/ml (6 x 10^6/30 ml) 의 밀도를 갖는 새로운 플라스크에 접종하였다.

[0731] 상기 스피에겔머들을 1 mg/ml 우 혈청 알부민, 5 mM 프로베네시드(probenecid) 및 20 mM HEPES (HBSS+)를 포함하는 행크스 평형 염 용액 (Hanks balanced salt solution; HBSS)에서 재조합 인간 C5a (서열 번호 1)와 함께, 15 내지 60 분간 37℃에서 0.2 ml 저 프로파일(low profile) 96-튜브 플레이트(tube plate; "stimulation solution")에서 배양하였다.

[0732] 칼슘 지시용 염색제와 같이 적재하기 위하여, 세포를 300 x *g* 로 5 분간 원심분리하고, 4 ml 지시용 염색제 용액(HBSS+ 중 10 μM fluo-4 [분자 프로브(Molecular Probes)], 0.08% 플루오닉 (pluronic) 127 [분자 프로브(Molecular Probes)]으로 재현탁시키고 37℃에서 60 분간 배양하였다. 이후에, 11 ml HBSS+ 을 첨가하고 상기 세포들을 상기한 바와 같이 원심분리하고, 15 ml HBSS+으로 1회 세척하고 HBSS+에서 재현탁시켜 1.1 x 10^6/ml 의 세포 밀도로 제조하였다. 90 ㎕의 세포 현택액을 검정색 96-웰 플레이트의 개개 웰에 첨가하였다.

[0733] 형광성 신호의 측정은 측정기기(Fluostar Optima multidetection plate reader ; BMG, Offenburg, Germany)로 여기 파장 (485nm) 및 방출파장 (520 nm)에서 수행하였다. 몇 종의 시료들의 병행 측정을 위하여, 96-웰 플레이트의 한줄 (수직)의 웰들을 동시에 기록하였다. 4초의 시간 지체를 갖고 기록한 최초 3차례의 기록은 기저선(base kine)을 정하기 위하여 수행되었다. 상기 기록을 정지하고 플레이트를 기기로부터 제거하였다. 다-채널 피펫(multi-channel pipette)을 이용하여, 10 ㎕의 자극용 용액(stimulation solution)을 상기 웰에 첨가하고, 상기 플레이트들을 기기로부터 다시 제거하고 측정을 계속하였다. 전체적으로, 4초 간격으로 20회 기록을 수행하였다.

[0734] 최대 형광도(maximal fluorescence) 및 기저선 수치(base line value)간의 차이를 개개 웰에서 측정하였으며 C5a 농도에 대하여 구도되거나 스피에겔머 농도에 대하여 스피에겔머에 의한 칼슘 분비 저해 정도를 실험하였다.

[0735] <u>인간 C5a에 대한 절반-최대 유효농도(EC_{50})의 측정</u>

[0736] 다양한 C5a 농도로 U937 세포들을 자극하고 최대 신호 및 기저 신호 간의 상이성을 구도화 한 후에, 인간 C5a에 대한 약 1 nM의 절반-최대 유효농도(EC_{50})을 나타내는 용량-반응 곡선(dose-response curve)을 얻었다. 이 농도는 스피에겔머에 의한 Ca^{++}-분비에 대한 추가적인 실험에 사용하였다.

[0737] **실시예 5. 화학주성 어세이법에서 저해 농도의 측정**

[0738] 상술한 바와 같이 성장 및 분화된 U937 세포들을 원심분리하고, HBH(1 mg/ml 우 혈청 알부민 및 20 mM HEPES을 함유한 HBSS)으로 1회 세척하고 3x10^6/ml 에 재현탁시켰다. 100㎕의 이 현탁액을 5㎛ 공극크기의 트랜스웰 삽입체 (Transwell inserts; Costar Corning, #3421; NY, USA)에 첨가하였다. 하부 분획에서 재조합 인간 C5a (서열 번호 1)을 세포를 첨가하기 20 내지 30 분 전에 600 ㎕ HBH 중 다양한 농도의 스페에겔머들과 37℃에서 예비 배양하였다. 세포들은 3시간동안 37℃에서 이동하도록 허용하였다. 이후, 상기 삽입체를 제거하고 인산 완충성 염수 (phosphate buffered saline) 중 60㎕의 440μM 레자주린 (resazurin; Sigma, Deisenhofen, Germany)을 상기한 하부 분획에 첨가하였다. 2.5 시간 동안 37℃에서 배양 후, 형광도를 기기 (Fluostar Optima multidetection plate reader; BMG, Offenburg, Germany)에서 여기파장 (544 nm) 및 방출 파장 (590 nm)에서 측정하였다.

[0739] 형광도 값은 배경 형광도(웰중 세포가 없음)로 보정하였다. C5a 유무에 따른 실험 조건간의 상이성을 계산하였

다. 이러한 결과는 막대그래프로 도시할 수 있다. 호환적으로 또는 이에 더하여, 스피에겔머가 없는 시료 (C5a 만)에 대한 수치는 100%로 정하고 스피에겔머가 없는 시료에 대한 수치는 이의 백분율로 계산되었다. 용량-반응 곡선을 위해, 백분율-수치(per cent-values)가 스피에겔머 농도에 대하여 구도되었고 IC50-값 (스피에겔머없이 활성의 50%에서의 스피에겔머의 농도가 제시됨)은 결과 곡선으로부터 도식적으로 측정되었다.

[0740] <u>인간 C5a에 대한 절반-최대 유효농도(EC_{50})의 측정</u>

[0741] U937 세포들의 다양한 인간 C5a 농도에 대한 3시간 동안의 이주 후, 인간 C5a에 대한 약 1 nM의 절반-최대 유효농도(EC_{50})을 나타내고 이 이상의 농도에서는 감소된 활성을 나타내는 용량-반응 곡선(dose-response curve)을 얻었다. 스피에겔머에 의한 화학주성의 저해에 대한 추가적인 실험을 위해, 0.1 nM의 C5a 농도가 사용되었다.

[0742] 실시예 6. C5에 대한 결합 상수의 측정 (여과 결합 어세이법: Filter binding Assay)

[0743] 인간 C5 알파 사슬(alpha chain; 서열번호 171 참고), 인간 C5 베타 사슬(beta chain; 서열 번호 172 참고)로 구성되는 인간 혈액(인간 l-C5; Sigma Aldrich, Taufkirchen, Germany; 제품 번호 C3160)으로부터 보체 구성요소(complement component) 5에 대한 스피에겔머의 친화성을 37℃에서 여과 결합 어세이 포르맷 (filter binding assay format)으로 측정하였다. 스피에겔머들을 [-^{32}P]-ATP를 갖는 T4 폴리뉴클레오티드 키나제(polynucleotide kinase)로 표지하기 위하여 5'-말단에 2개의 추가적인 D-구아노신 (guanosine) 기를 갖도록 합성하였다. 표지된 스피에겔머의 특이적 방사능(specific radioactivity)은 300,000-500,000 cpm/pmol이었다. 스피에겔머들은 결합용 완충액 (Binding buffer; 20 mM Tris-HCl, pH 7.4; 150NaCl; 5KCl; $1MgCl_2$ $1CaCl_2$ 0.001[w/vol] Tween-20) 중에서 다양한 농도의 비오틴화 C5a와 함께 4-6시간동안 37℃에서 30 pM 농도에서 변성(denaturation) 및 재생(renaturation)후에 배양되었다. 결합용 완충액은 사용된 플라스틱 용기 표면으로의 결합 파트너들의 흡수를 억제하기 위하여 10㎍/ml 인간 혈청 알부민을 첨가하였다. C5의 농도 범위는 7 pM 내지 200 nM으로 조정하고; 총 반응 부피는 0.4 ml였다. 0.22㎛ 공극 크기 및 10 mm 반경의 니트로셀룰로오스 (NC) 여과지 (Millipore, Schwalbach, Germany)을 물중에 5분간 적시고 진공 다양체(Mallinckrodt Baker, Germany) 상에 올려 놓았다. NC 여과지(filter)에 대한 결합 반응의 전달 전에, Hg의 -5인치에 해당하는 진공을 진공 다양체를 통하여 여과지에 적용하였다. 상기 여과지 및 C5를 통하여 통과된 결합 반응들이 상기 여과지 상에 유지했다 (만일 스피에겔머가 C5와의 복합체라면 표지된 스피에겔머와 함께). 결합된 스피에겔머의 백분율은 BSA가 없는 적절한 완충액으로 세척한 후에 신틸레이션 계수기(scintillation counter)로 정량화하였다. 상기 여과지-결합 스피에겔머(filter-bound Spiegelmer)의 백분율은 C5 농도에 따라 구도되었고 해리상수(dissociation constants)는 1:1 화학양론으로 추정되는 소프트웨어 알고리즘(software algorithms)을 이용하여 계산되었다(GRAFIT; Erithacus Software; Surrey 영국).

[0744] A형 C5a 결합 핵산들 172-D7-000 (서열 번호 3) 및 172-D7-013 (서열 번호 14), B형 C5a 결합 핵산들 179-A3-014 (서열 번호 36) 및 179-A3-015 (서열 번호 38), C형 C5a 결합 핵산들 185-H3-001 (서열 번호 49), 185-H3-002 (서열 번호 63), 185-H3-014 (서열 번호 65) 및 185-H3-003 (서열 번호 67) 및 D형 C5a 결합 핵산들 182-E5 (서열 번호 69) 및 182-C5 (서열 번호 70)들을 [-^{32}P]-ATP를 갖는 T4 폴리뉴클레오티드 키나제(polynucleotide kinase)로 표지하기 위하여 5'-말단에 2개의 추가적인 D-구아노신 (guanosine) 기를 갖도록 합성하였다. 이러한 모든 변형 스피에겔머들 (서열번호 157 - 167) 은 인간 C5a에 대한 이들의 개개 결합 양상(합성 인간 D-C5a과 상응하는 압타머 서열의 개별 결합력; 도 1-8 참조)에 필적하는 결합력을 나타냈다. C5a 결합 핵산들 172-D7-013, 179-A3-014 및 185-H3-014에 대한 데이터는 도 20에 나타냈다.

[0745] 전체 C5 분자가 이러한 분자들에 의해 결합된다는 사실을 제외하고 이 실험은 생물학적 C5는 인간 혈청으로부터 유래되고 이러한 자연적 글리코실화 (glycosylation)는 본원에서 개시된 스피에겔머에 의하여 또한 결합된다는 사실을 나타낸다.

[0746] 실시예 7. 개념 입증: 생체내 시험(*in vivo*)에서 선택된 C5a 스피에겔머의 활성

[0747] 생체 내 시험에서 C5a 작용을 차단하기 위한 스피에겔머 185-H3-014-5'-PEG의 능력을 시험하기 위하여, 게르빌 쥐 (gerbils)에서의 백혈구감소증을 유도하는 인간 C5a의 공지된 특성(Sumichika et al., 2002)을 패혈성 쇼크를 위한 모델(model)로 사용하였다.

[0748] 방법

[0749] 마취된 암컷 몽골리안 게르빌 쥐(female Mongolian gerbils; Charles River, Germany, 7-8 주령, n = 7/그룹)에게 항(anti)-C5a 스피에겔머 185-H3-014-5'-PEG (5 % 포도당중 2 mg/kg 또는 10 mg/kg 올리고뉴클레오티드 (oligonucleotide)) 또는 담체(vehicle; 5 % 포도당)를 1회 정맥주사를 수행하였다. C5a와 결합하지는 않는 동일한 기제 조성물이나 역 서열 (reverse sequence)을 갖는 PEG화 스피에겔머는 일반적으로 스피에겔머에 의해 상기 모델과 비특이적인 간섭으로부터 C5a-결합 관련 효과를 분화시키는 데에 사용되었다. 또한 역 스피에겔머 (reverse Spiegelmer) 185-H3-014-REVERSE-5'-PEG는 추가적인 대조군에서 5% 포도당 중 2 mg/kg 또는 10 mg/kg 올리고뉴클레오티드(oligonucleotide) 용량으로 투여되었다. 8 내지 9 분 후, 혈액을 동물로부터 심장 내 천공을 통하여 회수하였다. 이후에 100 ㎍/kg 인간 재조합 C5a (Sigma, Deisenhofen, Germany Cat No. #C5788)의 정맥 내 볼러스(bolus) 주사법을 수행하였다. 연속적으로 혈액을 C5a 주사 1, 3 및 5분 후에 회수하였다. 시료를 즉시 항응고제로서 EDTA를 함유한 튜브로 옮겼다.

[0750] 혈액 도말 표본을 혈액 시료로부터 준비하고 염색제(May Grunwald - Giemsa staining)로 염색하였다. 각 혈액 도말 표본당 100개 적혈구를 계측하고 분화된 세포수를 호중구(neutrophils), 호산구 (eosinophils), 호염기구 (basophils), 임파구 (lymphocytes) 및 단핵구(monocytes)를 대상으로 측정하였다. 개개 동물에서, 호중구의 백분율을 1 및 5분 측정시점에 측정하였고 측정시점 (time point) 0에 대한 호중구 계수의 백분율로 표시하였다.

[0751] 결 론

[0752] C5a 주사는 혈중 호중구의 급격한 감소를 초래한다: 주사 1분 후, 호중구 계수 결과는 주사 전의 30% (계산치)로 감소함을 확인하였다. 3분 후, 상기 값은 다시 좀 더 높게 되고 (55%; 계산치), C5a 주사 5분 후 70% (계산치)로 증가하는데, 이는 상기 과정이 가역적임을 의미한다. 이러한 생체 내 시험 (*in vivo*) 결과는 상기 시험법과 매우 유사한 실험상에서 20% (계산치)로 감소함을 보고한 수미치카 등(Sumichika et al.)의 보고 결과와 매우 일치한다. 호중구 숫자상의 감소현상(백혈구 감소증)은 C5a 적용 1분 및 3분 후 도 21에 도시한 바와 같은 C5a 주사 전 스피에겔머 185-H3-014-5'-PEG (10 mg/kg 올리고뉴클레오티드)의 적용으로 유의적으로 약화된다. 2 mg/kg의 투여군은 백혈구 감소증 저해효과를 초래하지 않는다. 이는 아마도 C5a-매개성 효과의 신속한 역학 (fast kinetics)에 기인한 것으로 보인다. 상기 역 스피에겔머 185-H3-014-REVERSE-5'-PEG는 모든 시험된 농도에서 인간 재조합 C5a-유도성 백혈구 감소증상의 감소를 초래하지 않았다.

[0753] **실시예 8. 레서스 원숭이(rhesus monkey) C5a에 대한 C5a 결합 스피에겔머의 결합활성**

[0754] 방법

[0755] 레서스 원숭이(rhesus monkey; Macaca mulatta) C5a의 서열은 보체 구성요소 5 (accession XM_001095750)에 대한 예측 서열로부터 추론되었다. C5a를 코드화하는(coding) 서열은 아마도 프라이머들(primers; 5'-ATGCTACAAGAGAAGATAGAAG (C5a-Primer-I) 및 5'-CTAGCATGCTTACCTTCCCAATTGC (C5a-Primer-II))을 이용한 RT-PCR에 의하여 레서스 원숭이 총 간 RNA (BioCat)로부터 증폭되고 pQE30Xa 벡터(vector; Qiagen, Hilden, Germany)로 클론되었다.

[0756] 수득된 단백질 (Pubmed accession No. XP_001095750, 서열번호 186)은 인간 C5a (서열번호 1)과 동일한 85 % (74개 아미노산 중 63개)이었다.

[0757] 단백질(His 6-tagged protein)은 대장균(E. coli BL21)에서 발현되고 8 M 우레아(urea)를 함유한 완충액을 이용한 니켈 친화성 크로마토그래피(nickel affinity chromatography; HIS-Select, Sigma, Deisenhofen, Germany)로 정제하였다. 상기 단백질은 250 mM 이미다졸(imidazole)로 용출시키고 -20℃에서 보관하였다. 화학주성 어세이법에 사용 전에 (실시예 5), 상기 단백질을 재생 완충액 (50 mM Tris/HCl, pH 8.0, 0.005% Tween 20, 2 mM 환원 글루타치온 (reduced glutathione), 0.2 mM 산화 글루타치온 (oxidized glutathione)에서 희석시키고(1:10) HBH에서 추가적인 희석 전에 상온에서 10분 이상 배양하였다.

[0758] 화학주성 어세이법은 정제된 원숭이 C5a (His6-macC5a) 또는 재조합 인간 C5a을 이용하여 실시예 5에 개시된 바와 같이 수행하였다. BCA 방법에 의한 단백질 측정법에 따른 His6-macC5a 의 최종 농도는 약 0.8 nM이었고 0.1 nM 인간 C5a와 유사하게 U937 세포의 화학주성 반응을 나타냈다. 시험된 스피에겔머는 100 nM에서 적용되었다.

[0759] 결 과

[0760] 스피에겔머들인 185-H3-014-5' PEG 및 185-H3-001은 His6macC5a의 작용을 저해할 수는 없는 반면에, 스피에겔머 179-A3-014-5' PEG His6macC5a에 의해 유도되는 U937 세포의 화학주성을 완전하게 차단하였다 (도 22).

도면

도면1

Type A C5a binding nucleic acid 172-D7-000 and derivatives thereof

Name	nt.	Sequence: 5'-3'	C	PD K_D [nM]	FB K_D [nM]	Ca IC_{50} [nM]
172-D7-000	49	AGCGUGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGGGAGUACGCU	=	30	4.9	2-3
172-D7-001	45	CGUGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGGGAGUACG		30		
172-D7-002	43	GUGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGGGAGUAC		108		
172-D7-003	49	AGCGUGCUCGUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGGGAGUACGCU		372		
172-D7-004	46	AGCGUGCUUGUCCGA---GCGGCACCCUUGCGGGACUGGGGAGUACGCU		153		
172-D7-005	47	AGCGUGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCU--CGGGACUGGGGAGUACGCU		48		
172-D7-008	43	CGUGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCU--CGGGACUGGGGAGUACG		22		
172-D7-009	41	CGUGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCC----GGGACUGGGGAGUACG		31		
172-D7-010	45	CGCGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGGGAGUGCG	-			
172-D7-011	45	CGCGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGGGAGCGCG	-			

nucleotides that may hybridize to each other (bold) **nt.**: = nucleotides
nucleotides which may mainly comprise a C5a-binding motif (boxed) --: = C18-PEG-spacer
nucleotides within the C5a binding motif that may hybridize to each other (bold and italic)
C: = Clones were tested as aptamers in a competition binding assay vs. 172-D7-000
=: = equal binding affinity as AIT2-172-D7-000 <: = weaker binding affinity than 172-D7-000
PD.: = Clones were tested as aptamers in a pull-down binding assay to bind biotinylated human D-C5a
FB.: = Clones were tested as Spiegelmers in a filter binding assay to bind C5
Ca: = Clones were tested as Spiegelmers in a cell culture *in vitro* Ca^{2+}-release assay to inhibit human C5a

도면2

Further derivatives of Type A C5a binding nucleic acid 172-D7-000

Name	nt.	Sequence: 5'-3'	C	PD K_D [nM]	FB K_D [nM]	Ca IC_{50} [nM]
172-D7-000	49	AGCGUGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGGGAGUACGCU	=	30	4.9	2-3
172-D7-012	43	GCGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGGGAGCGC	-			
172-D7-013	41	GCGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCCU--CGGGACUGGGGAGCGC	=	29	5.2	2-3
172-D7-014	39	GCGCUUGUCCGAUUGGCGGCACCC----GGGACUGGGGAGCGC		35		
172-D7-015	37	GCGCUUGUCCG--UGGCGGCACCC----GGGACUGGGGAGCGC		786		
172-D7-016	37	GCGCUUGUCCGAUU--CGGCACCC----GGGACUGGGGAGCGC		145		
172-D7-017	37	GCGC-UGUCCGAUUGGCGGCACCC----GGGACUGGGG-GCGC		86		
172-D7-018	37	GCGCUUGUCCGAUUGGCGGCACC-----GGACUGGGGAGCGC		102		
Type A Formula-1		GUCCGAUUGGCGGCACCCUUGCGGGACUGGG				

nucleotides that may hybridize to each other (bold) **nt.**: = nucleotides
nucleotides which may mainly comprise a C5a-binding motif (boxed) --: = C18-PEG-spacer
nucleotides within the C5a binding motif that may hybridize to each other (bold and italic)
C: = Clones were tested as aptamers in a competition binding assay vs. 172-D7-000
=: = equal binding affinity as 172-D7-000 <: = weaker binding affinity than 172-D7-000
PD.: = Clones were tested as aptamers in a pull-down binding assay to bind biotinylated human D-C5a
FB.: = Clones were tested as Spiegelmers in a filter binding assay to bind C5
Ca: = Clones were tested as Spiegelmers in a cell culture *in vitro* Ca^{2+}-release assay to inhibit human C5a

도면3

Type B C5a binding nucleic acids

Name	nt.	Sequence: 5'-3'	C	PD K_D [nM]	TAX IC_{50} [nM]
179-A3	48	GUGCUG-----AACACGCCGCGUAGGAC--UUCAAUGGA--GUAGAAUGGG---CAGCAC	+	7.2	0.9
179-C1	48	GUGCUGC----AACACGCCGAAUAGGUC---CCGCGCG---GAAGAAUGGG--GCAGCAC	+		
179-D3	48	GUGCCGCC----AGACGCCGAACAGGUC---GCAUCGC---GAAGAAUCG--GGCAGCAC	+		
179-E1	48	GUGCUGCC----AGACGCCGAACAGGUC---GCAUCGC---GAAGAAUCG--GGUAGCAC		3.9	
179-A4	49	GUGCUGC----AAGACGCCGAACAGGUC---CAGGAAGG--GAAGAAUCGG--GCAGCAC	-		
182-E6	48	GUGCUGUC----AGACGCCGAACAGGUC---GCAUUGC---GAAGAAUCG--GGCAGCAC		10.5	
179-G1	47	GUGCU---GCUAAGACGCCGGAUAGGUC---CUUUUAG---GAAGAAUCGG----AGCAC	=		
182-D5	47	GUGCUGCA----AGACGCCGAAUAGGAC---CGAAGU----GUAGAAUCG--UGCAGCAC		6.6	
179-F2	48	GUGCUG------AGACGCCGAACAGGAC-CAGCGAAAAUG-GUAGAAUCG----CAGCAC	-		
Type B Formula-1		ASACGCCGVRYAGGWC			
Type B Formula-2		ASACGCCGMRYAGGWC			
Type B Formula-3		GWAGAAUSG			

nucleotides that may hybridize to each other (bold) **nt.**: = nucleotides nucleotides that may be part of a loop structure (underlined)

nucleotides which may mainly comprise a C5a-binding motif/ **BOX A** **variable position**

nucleotides which may mainly comprise a C5a-binding motif/ **BOX B**

C: = Clones were tested as aptamers in a competition binding assay vs. 172-D7-000

=: = equal binding affinity as 172-D7-000 +: = better binding affinity than 172-D7-000

PD.: = Clones were tested as aptamers in a pull-down binding assay to bind biotinylated human D-C5a

TAX: = Clones were tested as Spiegelmers in a cell culture *in vitro* chemotaxis assay to inhibit human C5a

도면4

Derivatives of Type B binding nucleic acid 179-A3

Name	nt.	Sequence: 5'-3'	C	PD K_D [nM]	FB K_D [nM]	TAX IC_{50} [nM]
179-A3	48	GUGCUG-----AACACGCCGCGUAGGACUUCAAUGGAGUAGAAUGGG---CAGCAC		7.2		0.9
179-A3-003	46	G-GCUG-----AACACGCCGCGUAGGACUUCAAUGGAGUAGAAUGGG---CAGC-C	-			
179-A3-007	44	GCUG-----AACACGCCGCGUAGGACUUCAAUGGAGUAGAAUGGG---CAGC	=			
179-A3-008	42	CUG-----AACACGCCGCGUAGGACUUCAAUGGAGUAGAAUGGG---CAG	<			
179-A3-014	44	G-GCUG-----AACACGCCGCGUAGGAC-CCAAUGG-GUAGAAUGGG---CAGC-C	=		2.9	0.9
179-A3-042	41	G-GCUG-----AACACGCCGCGUAGGAC-CC---GG-GUAGAAUGGG---CAGC-C	=*			
179-A3-015	42	GCUG-----AACACGCCGCGUAGGAC-CCAAUGG-GUAGAAUGGG---CAGC	<*		9.3	
179-A3-020	42	GCGG-----AACACGCCGCGUAGGAC-CCAAUGG-GUAGAAUGGG---CCGC	<*			
179-A3-021	42	GCUGC-----ACACGCCGCGUAGGAC-CCAAUGG-GUAGAAUGG----GCAGC	=*			

nucleotides that may hybridize to each other (bold) **nt.**: = nucleotides

nucleotides which may mainly comprise a C5a-binding motif/ **BOX A** = C18-PEG-spacer

nucleotides which may mainly comprise a C5a-binding motif/ **BOX B**

C: = Clones were tested as aptamers in a competition binding assay vs. 179-A3 or 179-A3-014 (*)

=: = equal binding affinity as 179-A3 or 179-A3-014 (*) <: = weaker binding affinity than 179-A3 or 179-A3-014 (*)

PD.: = Clones were tested as aptamers in a pull-down binding assay to bind biotinylated human D-C5a

FB.: = Clones were tested as Spiegelmers in a filter binding assay to bind C5

TAX: = Clones were tested as Spiegelmers in a cell culture *in vitro* chemotaxis assay to inhibit human C5a

도면5

More derivatives of Type B binding nucleic acid 179-A3

Name	nt.	Sequence: 5'-3'	C
179-A3-024	42	GGCU-----AACACGCCGCGUAGGAC-CCAAUGG-GUAGAAUGGG---AGCC	<
179-A3-026	42	GGCC-----AACACGCCGCGUAGGAC-CCAAUGG-GUAGAAUGGG---GGCC	<
179-A3-029	42	GCCC-----AACACGCCGCGUAGGAC-CCAAUGG-GUAGAAUGGG---GGGC	<
179-A3-030	42	CGCC-----AACACGCCGCGUAGGAC-CCAAUGG-GUAGAAUGGG---GGCG	=
179-A3-034	42	CCGG-----AACACGCCGCGUAGGAC-CCAAUGG-GUAGAAUGGG---CCGG	-
179-A3-037	42	CGGG-----AACACGCCGCGUAGGAC-CCAAUGG-GUAGAAUGGG---CCCG	<

nucleotides that may hybridize to each other (bold) **nt.**: = nucleotides

nucleotides which may mainly comprise a C5a-binding motif/ **BOX A**

nucleotides which may mainly comprise a C5a-binding motif/ **BOX B**

C: = Clones were tested as aptamers in a competition binding assay vs. 179-A3-014

=: = equal binding affinity as 179-A3-014 <: = weaker binding affinity than 179-A3-014

도면6

Type C C5a binding nucleic acids

Name	nt.	Sequence: 5'-3'	C
185-H3-001	36	GCUGGG-CGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGG-CCCAGC	++
185-D3	36	GCUGGG-CGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGU-CCCAGC	=
185-B3	36	GCUGGG-CGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGG-CCUAGC	=
185-B1	36	GCUGGG-CGUGUUUAUUUGCUUAAUAGGGGG-UCCAGC	<
185-F4	36	GCUGGG-CGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGAG-CCCAGC	<*
185-A3	36	GCUGGG-CGUGUUUACUCGCUUAAUAGGGGA-CCCAGC	<<
185-B4	38	GCUGGGGAGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGUCCCCAGC	=
185-G4	38	GCUGGGGAGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGUCCUCAGC	=
185-H4	38	GCUGGGGAGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGAUCCUUAGC	<
185-C3	38	GCUGAGGAGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGUCCCCAGC	<*
Type C Formula-1	22	GUGUUUAYUYGCUUAAUAGGGR	
Type C Formula-2	22	GUGUUUACUUGCUUAAUAGGGG	

nucleotides that may hybridize to each other (bold)

nucleotides which may mainly comprise a C5a-binding motif

nt.: = nucleotides **variable position**

C: = Clones were tested as aptamers in a competition binding assay vs. 179-A3-015 (except from 185-F4 and 185-C3 that were tested in competition vs. 185-H3-001)

++: = much better binding affinity than 179-A3-015

=: = equal binding affinity as 179-A3-015

<: = weaker binding affinity than 179-A3-015

<*: = weaker binding affinity than 185-H3-001

<<: = much weaker binding affinity than 179-A3-015

도면7

Derivatives of Type C C5a binding nucleic acid 185-H3-001 and 185-B4

Name	nt.	Sequence: 5'-3'	C	PD K_D [nM]	FB K_D [nM]	TAX IC_{50} [nM]	Ca IC_{50} [nM]
185-H3-001	36	GCUGGG-CGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGG-CCCAGC		5	6.3	2-3	1-2
185-H3-005	34	CGUGG-CGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGG-CCACG	<				
185-H3-006	34	CCGCG-CGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGG-CGCGG	<<				
185-H3-002	32	UGGG-CGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGG-CCCA	<		4.3		
185-H3-007	32	CGGG-CGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGG-CCCG	<				
185-H3-014	32	GGGG-CGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGG-CCCC	=	6.5	4.2	1.5	1.8
185-B4-002	32	GGGG-AGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGU-CCCC	<				
185-H3-003	30	GGG-CGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGG-CCC	<<		9.3		
185-B4-003	30	GGG-AGUGUUUACUUGCUUAAUAGGGGU-CCC	<<				

nucleotides may hybridize to each other (bold) **nt.**:= nucleotides

nucleotides which may mainly comprise a C5a-binding motif **=**: = equal binding affinity as 185-H3-001

</<<: = weaker (<), or much weaker (<<) binding affinity than 185-H3-001

C: = Clones were tested as aptamers in a competition binding assay vs. 185-H3-001

PD.: = Clones were tested as aptamers in a pull-down binding assay to bind biotinylated human D-C5a

FB.: = Clones were tested as Spiegelmers in a filter binding assay to bind C5

TAX: = Clones were tested as Spiegelmers in a cell culture *in vitro* chemotaxis assay to inhibit human C5a

Ca: = Clones were tested as Spiegelmers in a cell culture *in vitro* Ca^{2+}-release assay to inhibit human C5a

도면8

Type D C5a binding nucleic acids

Name	nt.	Sequence: 5'-3'	C	PD K_D [nM]	FD K_D [nM]	TAX IC_{50} [nM]
182-E5	48	GUACUGC-GUUCGGACGUGGCAUGUUCCUUGACAAACGGUUG-GCAGUAC	+	2.4	0.7	1.1
182-C5	48	GUGCUGC-GUUCGGACGUGGCAUGUUCCUUGACAAACGGUUG-GCAGCAC	+	2.2	2.2	
182-A8	48	GUGCUGG-GUUCGGACGUGGCAUGUUCCUUGAUAAACGGUUG-CCAGCAC		3.2		
Type D Formula-1		GUUCGGACGUGGCAUGUUCCUUGAYAAACGGUUG				

nucleotides that may hybridize to each other (bold) **nt.**: = nucleotides

nucleotides which may mainly comprise a C5a-binding motif **variable position**

C: = Clones were tested as aptamers in a competition binding assay vs. 179-A3-014

+: = better binding affinity as 179-A3-014

PD.: = Clones were tested as aptamers in a pull-down binding assay to bind biotinylated human D-C5a

FB.: = Clones were tested as Spiegelmers in a filter binding assay to bind C5

TAX: = Clones were tested as Spiegelmers in a cell culture *in vitro* chemotaxis assay to inhibit human C5a

도면9

Further nucleic acids binding to C5a

Name	nt.	Sequence: 5'-3'	C	PD K_D [nM]
179-B3	48	**GUGUUGCGU**-AGAAUGGACAUAGAGGACACGCCGCGCAGG-**ACGCAGCAC**	+	
179-A2	48	**GUGCUGCGA**-AGAAUGGACAAAUCGUACACGCCGAGCAGG-**UCGCAGUAC**	+	
182-A5	48	**GUGCUG**-GACAGGACCAAGGUAAGGGCGGACCGAAAAACCUAG-**CAGCAC**		4.4
172-C5-000	49	**AGCGUG**AACACGCCGAAUAGGUCCUAUAGGUGGGAAGAAUGGG**CACGCU**		56
173-A11-000	49	**CCUGUGCGA**AGAAUGGGCCCUAGGGAACACGCCGAAAAGG**UUGCACAGG**		67
173-B12-000	48	**CCUGUGC**GAAGCGCUCGGCGCAUACCGAUCAGGUCCGGCAA**GCACAGG**		79
171-B1-000	48	**CGUGC**AACACGGCGAAUAGCGUCCUACAGUUAGGCAGAAUGGG**GCACG**		81

nucleotides that may hybridize to each other (bold) **nt.**: = nucleotides

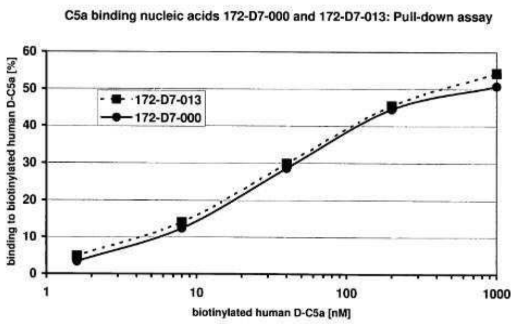
nucleotides which may mainly comprise a C5a-binding motif

C: = Clones were tested as aptamers in a competition binding assay vs. 172-D7-000

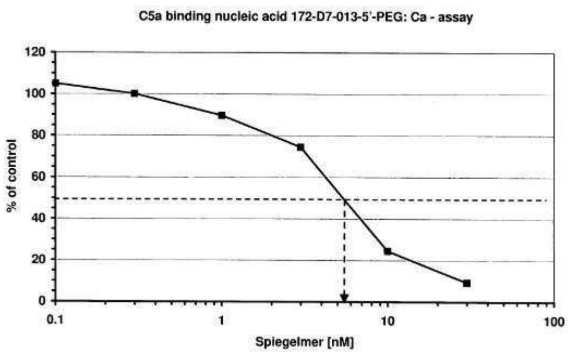
+: = better binding affinity as 172-D7-000

PD.: = Clones were tested as aptamers in a pull-down binding assay to bind biotinylated human D-C5a

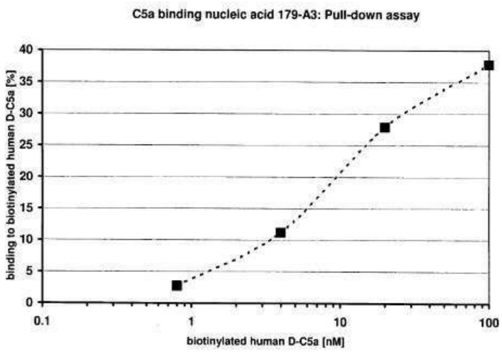
도면10



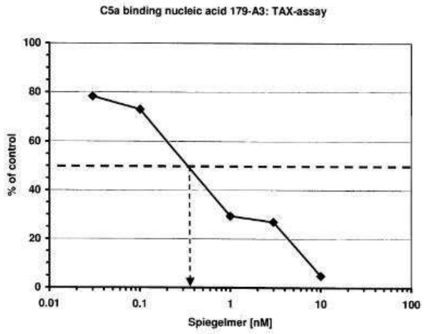
도면11



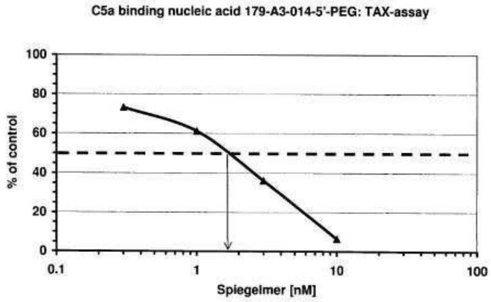
도면12



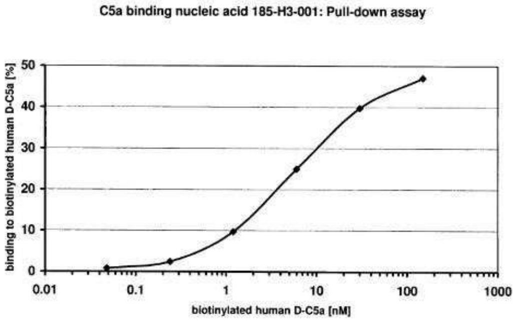
도면13



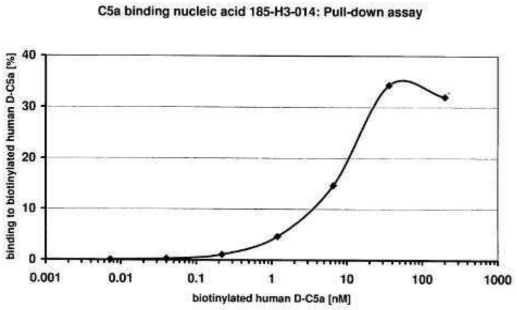
도면14



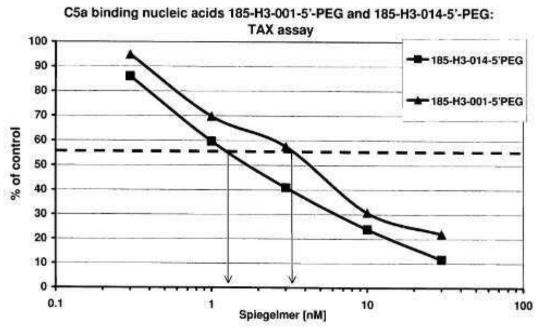
도면15



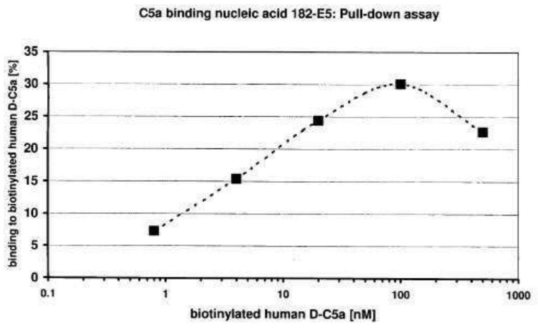
도면16



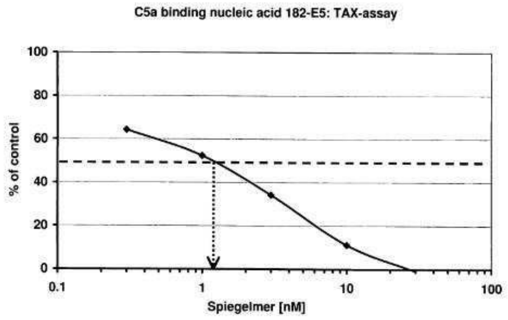
도면17



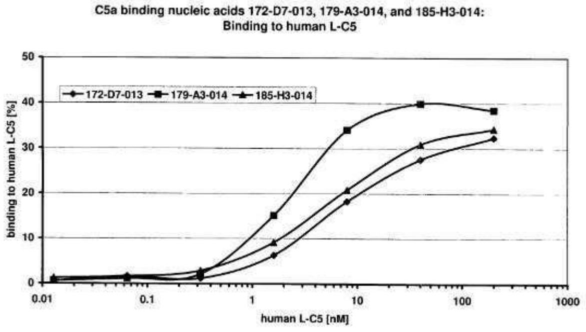
도면18



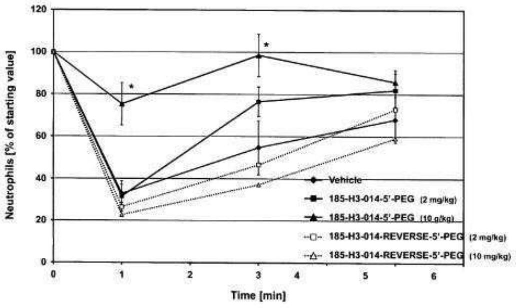
도면19



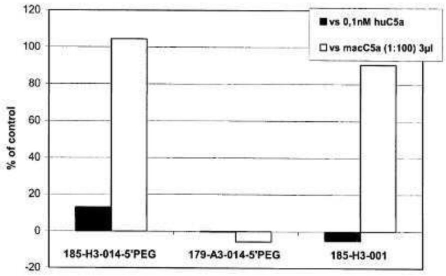
도면20



도면21



도면22



서 열 목 록

<110> NOXXON Pharma AG

PURSCHKE, Werner

JAROSCH, Florian

EULBERG, Dirk

KLUSSMANN, Sven

BUCHNER, Klaus

MAASCH, Christian

<120> C5a BINDING NUCLEIC ACIDS

<150> EP07018750.5

<151> 2007-09-24

<160> 189

<170> KopatentIn 1.71

<210> 1

<211> 74

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Thr Leu Gln Lys Lys Ile Glu Glu Ile Ala Ala Lys Tyr Lys His Ser

1 5 10 15

Val Val Lys Lys Cys Cys Tyr Asp Gly Ala Cys Val Asn Asn Asp Glu

20 25 30

Thr Cys Glu Gln Arg Ala Ala Arg Ile Ser Leu Gly Pro Arg Cys Ile

35 40 45

Lys Ala Phe Thr Glu Cys Cys Val Val Ala Ser Gln Leu Arg Ala Asn

50 55 60

Ile Ser His Lys Asp Met Gln Leu Gly Arg

65 70

<210> 2

<211> 74

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400

> 2

Thr Leu Gln Lys Lys Ile Glu Glu Ile Ala Ala Lys Tyr Lys His Ser

1 5 10 15

Val Val Lys Lys Cys Cys Tyr Asp Gly Ala Ala Val Asn Asn Asp Glu

20 25 30

Thr Cys Glu Gln Arg Ala Ala Arg Ile Ser Leu Gly Pro Arg Cys Ile

35 40 45

Lys Ala Phe Thr Glu Cys Cys Val Val Ala Ser Gln Leu Arg Ala Lys

50 55 60

Ile Ser His Lys Asp Met Gln Leu Gly Arg

65 70

<210> 3

<211> 49

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 3

agcgugcuug uccgauuggc ggcacccuug cgggacuggg gaguacgcu 49

<210> 4

<211> 45

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 4

cgugcuuguc cgauuggcgg cacccuugcg ggacugggga guacg 45

<210> 5

<211> 43

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 5

gugcuugucc gauuggcggc acccuugcgg gacuggggag uac 43

<210

> 6

<211> 49

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 6

agcgugcucg uccgauuggc ggcacccuug cgggacuggg gaguacgcu 49

<210> 7

<211> 46

<212> RNA

<213> Artificial

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(16)

<223> spacer interposed

<400> 7

agcgugcuug uccgagcggc acccuugcgg gacuggggag uacgcu 46

<210> 8

<211> 47

<212> RNA

<213> Artificial

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(29)

<223> spacer interposed

<400> 8

agcgugcuug uccgauuggc ggcacccucg ggacugggga guacgcu 47

<210> 9

<211> 43

<212> RNA

<213> Artificial

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(27)

<223> spacer interposed

<400> 9

cgugcuuguc cgauuggcgg cacccucggg acuggggagu acg 43

<210> 10

<211> 41

<212> RNA

<213> Artificial

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(26)

<223> spacer interposed

<400> 10

cgugcuuguc cgauuggcgg cacccgggac uggggaguac g 41

<210> 11

<211> 45

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 11

cgcgcuuguc cgauuggcgg cacccuugcg ggacugggga gugcg 45

<210> 12

<211> 45

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 12

cgcgcuuguc cgauuggcgg cacccuugcg ggacugggga gcgcg 45

<210> 13

<211> 43

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 13

gcgcuugucc gauuggcggc acccuugcgg gacuggggag cgc 43

<210> 14

<211> 41

<212> RNA

<213> Artificial

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(26)

<223> spacer interposed

<400> 14

gcgcuugucc gauuggcggc acccucggga cuggggagcg c 41

<210> 15

<211> 39

<212> RNA

<213> Artificial

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(25)

<223> spacer interposed

<400> 15

gcgcuugucc gauuggcggc acccgggacu ggggagcgc 39

<210> 16

<211> 37

<212> RNA

<213> Artificial

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(12)

<223> spacer interposed

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(23)

<223> spacer interposed

<400> 16

gcgcuugucc guggcggcac ccgggacugg ggagcgc 37

<210> 17

<211> 37

<212> RNA

<213> Artificial

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(15)

<223> spacer interposed

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(23)

<223> spacer interposed

<400> 17

gcgcuugucc gauucggcac ccgggacugg ggagcgc 37

<210> 18

<211> 37

<212> RNA

<213> Artificial

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(24)

<223> spacer interposed

<400> 18

gcgcuguccg auuggcggca cccgggacug ggggcgc 37

<210> 19

<211> 37

<212> RNA

<213> Artificial

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(24)

<223> spacer interposed

<400> 19

gcgcuugucc gauuggcggc accggacugg ggagcgc 37

<210> 20

<211> 31

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 20

guccgauugg cggcacccuu gcgggacugg g 31

<210> 21

<211> 48

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 21

gugcugaaca cgccgcguag gacuucaaug gaguagaaug ggcagcac 48

<210> 22

<211> 48

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 22

gugcugcaac acgccgaaua ggucccgcgc ggaagaaugg ggcagcac 48

<210> 23

<211> 48

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 23

gugccgccag acgccgaaca ggucgcaucg cgaagaaucg ggcagcac 48

<210> 24

<211> 48

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 24

gugcugccag acgccgaaca ggucgcaucg cgaagaaucg gguagcac 48

<210> 25

<211> 49

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 25

gugcugcaag acgccgaaca gguccaggaa gggaagaauc gggcagcac 49

<210> 26

<211> 48

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 26

gugcugucag acgccgaaca ggucgcauug cgaagaaucg ggcagcac 48

<210> 27

<211> 47

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 27

gugcugcuaa gacgccggau agguccuuuu aggaagaauc ggagcac 47

<210> 28

<211> 47

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 28

gugcugcaag acgccgaaua ggaccgaagu guagaaucgu gcagcac 47

<210> 29

<211> 48

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 29

gugcugagac gccgaacagg accagcgaaa augguagaau cgcagcac 48

<210> 30

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 30

asacgccgvr yaggwc 16

<210> 31

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 31

asacgccgmr yaggwc 16

<210> 32

<211> 9

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 32

gwagaausg 9

<210> 33

<211> 46

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 33

ggcugaacac gccgcguagg acuucaaugg aguagaaugg gcagcc 46

<210> 34

<211> 44

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 34

gcugaacacg ccgcguagga cuucaaugga guagaauggg cagc 44

<210> 35

<211> 42

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 35

cugaacacgc cgcguaggac uucaauggag uagaaugggc ag 42

<210> 36

<211> 44

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 36

ggcugaacac gccgcguagg acccaauggg uagaaugggc agcc 44

<210> 37

<211> 41

<212> RNA

<213> Artificial

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(25)

<223> spacer interposed

<400> 37

ggcugaacac gccgcguagg acccggguag aaugggcagc c 41

<210> 38

<211> 42

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 38

gcugaacacg ccgcguagga cccaaugggu agaaugggca gc 42

<210> 39

<211> 42

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 39

gcggaacacg ccgcguagga cccaaugggu agaaugggcc gc 42

<210> 40

<211> 42

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 40

gcugcacacg ccgcguagga cccaaugggu agaaugggca gc 42

<210> 41

<211> 74

<212> PRT

<213> Bos sp.

<400> 41

Met Leu Lys Lys Lys Ile Glu Glu Glu Ala Ala Lys Tyr Arg Asn Ala

1 5 10 15

Trp Val Lys Lys Cys Cys Tyr Asp Gly Ala His Arg Asn Asp Asp Glu

20 25 30

Thr Cys Glu Glu Arg Ala Ala Arg Ile Ala Ile Gly Pro Glu Cys Ile

35 40 45

Lys Ala Phe Lys Ser Cys Cys Ala Ile Ala Ser Gln Phe Arg Ala Asp

50 55 60

Glu His His Lys Asn Met Gln Leu Gly Arg

65 70

<210> 42

<211> 74

<212> PRT

<213> Sus sp.

<400> 42

Met Leu Gln Lys Lys Ile Glu Glu Glu Ala Ala Lys Tyr Lys Tyr Ala

1 5 10 15

Met Leu Lys Lys Cys Cys Tyr Asp Gly Ala Tyr Arg Asn Asp Asp Glu

20 25 30

Thr Cys Glu Glu Arg Ala Ala Arg Ile Lys Ile Gly Pro Lys Cys Val

35 40 45

Lys Ala Phe Lys Asp Cys Cys Tyr Ile Ala Asn Gln Val Arg Ala Glu

50 55 60

Gln Ser His Lys Asn Ile Gln Leu Gly Arg

65 70

<210> 43

<211> 42

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 43

ggcuaacacg ccgcguagga cccaaugggu agaaugggag cc 42

<210> 44

<211> 42

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 44

ggccaacacg ccgcguagga cccaaugggu agaaugggggg cc 42

<210> 45

<211> 42

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 45

gcccaacacg ccgcguagga cccaaugggu agaaugggggg gc 42

<210> 46

<211> 42

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 46

cgccaacacg ccgcguagga cccaaugggu agaaugggggg cg 42

<210> 47

<211> 42

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 47

ccggaacacg ccgcguagga cccaaugggu agaaugggcc gg 42

<210> 48

<211> 42

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 48

cgggaacacg ccgcguagga cccaaugggu agaaugggcc cg 42

<210> 49

<211> 36

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 49

gcugggcgug uuuacuugcu uaauaggggg cccagc 36

<210> 50

<211> 36

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 50

gcugggcgug uuuacuugcu uaauaggggu cccagc 36

<210> 51

<211> 36

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 51

gcugggcgug uuuacuugcu uaauaggggg ccuagc 36

<210> 52

<211> 36

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 52

gcugggcgug uuuauuugcu uaauaggggg uccagc 36

<210> 53

<211> 36

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 53

gcugggcgug uuuacuugcu uaauagggag cccagc 36

<210> 54

<211> 36

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 54

gcugggcgug uuuacucgcu uaauagggga cccagc 36

<210> 55

<211> 38

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 55

gcuggggagu guuuacuugc uuaauagggg uccccagc 38

<210> 56

<211> 38

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 56

gcuggggagu guuuacuugc uuaauagggg uccucagc 38

<210> 57

<211> 38

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 57

gcuggggagu guuuacuugc uuaauaggga uccuuagc 38

<210> 58

<211> 38

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 58

gcugaggagu guuuacuugc uuaauagggg uccccagc 38

<210> 59

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 59

guguuuayuy gcuuaauagg gr 22

<210> 60

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 60

guguuuacuu gcuuaauagg gg 22

<210> 61

<211> 34

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 61

cguggcgugu uuacuugcuu aauaggggggc cacg 34

<210> 62

<211> 34

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 62

ccgcgcgugu uuacuugcuu aauaggggggc gcgg 34

<210> 63

<211> 32

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 63

ugggcguguu uacuugcuua auagggggcc ca 32

<210> 64

<211> 32

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 64

cgggcguguu uacuugcuua auagggggcc cg 32

<210> 65

<211> 32

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 65

ggggcguguu uacuugcuua auagggggcc cc 32

<210> 66

<211> 32

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 66

ggggaguguu uacuugcuua auaggggucc cc 32

<210> 67

<211> 30

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 67

gggcguguuu acuugcuuaa uagggggccc 30

<210> 68

<211> 30

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 68

gggaguguuu acuugcuuaa uaggggiuccc 30

<210> 69

<211> 48

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 69

guacugcguu cggacguggc auguuccuug acaaacgguu ggcaguac 48

<210> 70

<211> 48

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 70

gugcugcguu cggacguggc auguuccuug acaaacgguu ggcagcac 48

<210> 71

<211> 48

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 71

gugcuggguu cggacguggc auguuccuug auaaacgguu gccagcac 48

<210> 72

<211> 34

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 72

guucggacgu ggcauguucc uugayaaacg guug 34

<210> 73

<211> 48

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 73

guguugcgua gaauggacau agaggacacg ccgcgcagga cgcagcac 48

<210> 74

<211> 48

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 74

gugcugcgaa gaauggacaa aucguacacg ccgagcaggu cgcaguac 48

<210> 75

<211> 48

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 75

gugcuggaca ggaccaaggu aagggcggac cgaaaaaccu agcagcac 48

<210> 76

<211> 49

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 76

agcgugaaca cgccgaauag guccuauagg ugggaagaau gggcacgcu 49

<210> 77

<211> 49

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 77

ccugugcgaa gaaugggccc uagggaacac gccgaaaagg uugcacagg 49

<210> 78

<211> 48

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 78

ccugugcgaa gcgcucggcg cauaccgauc agguccggca agcacagg 48

<210> 79

<211> 48

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 79

cgugcaacac ggcgaauagc guccuacagu uaggcagaau ggggcacg 48

<210> 80

<211> 49

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 80

agcgugcuug uccgauuggc ggcacccuug cgggacuggg gaguacgcu 49

<210> 81

<211> 45

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 81

cgugcuuguc cgauuggcgg cacccuugcg ggacugggga guacg 45

<210> 82

<211> 43

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 82

gugcuugucc gauuggcggc acccuugcgg gacuggggag uac 43

<210> 83

<211> 49

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 83

agcgugcucg uccgauuggc ggcacccuug cgggacuggg gaguacgcu 49

<210> 84

<211> 46

<212> RNA

<213> Artificial

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(16)

<223> spacer interposed

<400> 84

agcgugcuug uccgagcggc acccuugcgg gacuggggag uacgcu 46

<210> 85

<211> 47

<212> RNA

<213> Artificial

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(29)

<

223> spacer interposed

<400> 85

agcgugcuug uccgauuggc ggcacccucg ggacugggga guacgcu 47

<210> 86

<211> 43

<212> RNA

<213> Artificial

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(27)

<223> spacer interposed

<400> 86

cgugcuuguc cgauuggcgg cacccucggg acuggggagu acg 43

<210> 87

<211> 41

<212> RNA

<213> Artificial

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(26)

<223> spacer interposed

<400> 87

cgugcuuguc cgauuggcgg cacccgggac uggggaguac g 41

<210> 88

<211> 45

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 88

cgcgcuuguc cgauuggcgg cacccuugcg ggacugggga gugcg 45

<210> 89

<211> 45

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 89

cgcgcuuguc cgauuggcgg cacccuugcg ggacugggga gcgcg 45

<210> 90

<211> 43

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 90

gcgcuugucc gauuggcggc acccuugcgg gacuggggag cgc 43

<210> 91

<211> 41

<212> RNA

<213> Artificial

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(26)

<223> spacer interposed

<400> 91

gcgcuugucc gauuggcggc acccucggga cuggggagcg c 41

<210> 92

<211> 39

<212> RNA

<213> artificial

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(26)

<223> spacer interposed

<400> 92

gcgcuugucc gauuggcggc acccgggacu ggggagcgc 39

<210> 93

<211> 37

<212> RNA

<213> Artificial

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(12)

<223> spacer interposed

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(23)

<223> spacer interposed

<400> 93

gcgcuugucc guggcggcac ccgggacugg ggagcgc 37

<210> 94

<211> 37

<212> RNA

<213> Artificial

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(15)

<223> spacer interposed

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(23)

<223> spacer interposed

<400> 94

gcgcuugucc gauucggcac ccgggacugg ggagcgc 37

<210> 95

<211> 37

<212> RNA

<213> Artificial

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(24)

<223> spacer interposed

<400> 95

gcgcuguccg auuggcggca cccgggacug ggggcgc 37

<210> 96

<211> 37

<212> RNA

<213> Artificial

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(24)

<223> spacer interposed

<400> 96

gcgcuugucc gauuggcggc accggacugg ggagcgc 37

<210> 97

<211> 31

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 97

guccgauugg cggcacccuu gcgggacugg g 31

<210> 98

<211> 48

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 98

gugcugaaca cgccgcguag gacuucaaug gaguagaaug ggcagcac 48

<210> 99

<211> 48

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 99

gugcugcaac acgccgaaua ggucccgcgc ggaagaaugg ggcagcac 48

<210> 100

<211> 48

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 100

gugccgccag acgccgaaca ggucgcaucg cgaagaaucg ggcagcac 48

<210> 101

<211> 48

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 101

gugcugccag acgccgaaca ggucgcaucg cgaagaaucg gguagcac 48

<210> 102

<211> 49

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 102

gugcugcaag acgccgaaca gguccaggaa gggaagaauc gggcagcac 49

<210> 103

<211> 48

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 103

gugcugucag acgccgaaca ggucgcauug cgaagaaucg ggcagcac 48

<210> 104

<211> 47

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 104

gugcugcuaa gacgccggau agguccuuuu aggaagaauc ggagcac 47

<210> 105

<211> 47

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 105

gugcugcaag acgccgaaua ggaccgaagu guagaaucgu gcagcac 47

<210> 106

<211> 48

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 106

gugcugagac gccgaacagg accagcgaaa augguagaau cgcagcac 48

<210> 107

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 107

asacgccgvr yaggwc 16

<210> 108

<211> 16

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 108

asacgccgmr yaggwc 16

<210> 109

<211> 9

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 109

gwagaausg 9

<210> 110

<211> 46

<212>

RNA

<213> Artificial

<400> 110

ggcugaacac gccgcguagg acuucaaugg aguagaaugg gcagcc 46

<210> 111

<211> 44

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 111

gcugaacacg ccgcguagga cuucaaugga guagaauggg cagc 44

<210> 112

<211> 42

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 112

cugaacacgc cgcguaggac uucaauggag uagaaugggc ag 42

<210> 113

<211> 44

<212> RNA

<213> Artificial

<

400> 113

ggcugaacac gccgcguagg acccaauggg uagaaugggc agcc 44

<210> 114

<211> 41

<212> RNA

<213> Artificial

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(25)

<223> spacer interposed

<400> 114

ggcugaacac gccgcguagg acccggguag aaugggcagc c 41

<210> 115

<211> 42

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 115

gcugaacacg ccgcguagga cccaaugggu agaaugggca gc 42

<210> 116

<211>

42

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 116

gcggaacacg ccgcguagga cccaaugggu agaaugggcc gc 42

<210> 117

<211> 42

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 117

gcugcacacg ccgcguagga cccaaugggu agaaugggca gc 42

<210> 118

<211> 74

<212> PRT

<213> Rattus sp.

<400> 118

Leu Leu His Gln Lys Val Glu Glu Gln Ala Ala Lys Tyr Lys His Arg

1 5 10 15

Val Pro Lys Lys Cys Cys Tyr Asp Gly Ala Arg Glu Asn Lys Tyr Glu

20 25 30

Thr Cys Glu Gln Arg Val Ala Arg Val Thr Ile Gly Pro His Cys Ile

35 40 45

Arg Ala Phe Asn Glu Cys Cys Thr Ile Ala Asp Lys Ile Arg Lys Glu

50 55 60

Ser His His Lys Gly Met Leu Leu Gly Arg

65 70

<210> 119

<211> 74

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 119

Leu Leu Arg Gln Lys Ile Glu Glu Gln Ala Ala Lys Tyr Lys His Ser

1 5 10 15

Val Pro Lys Lys Cys Cys Tyr Asp Gly Ala Arg Val Asn Phe Tyr Glu

20 25 30

Thr Cys Glu Glu Arg Val Ala Arg Val Thr Ile Gly Pro Leu Cys Ile

35 40 45

Arg Ala Phe Asn Glu Cys Cys Thr Ile Ala Asn Lys Ile Arg Lys Glu

50 55 60

Ser Pro His Lys Pro Val Gln Leu Gly Arg

65 70

<210> 120

<211> 42

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 120

ggcuaacacg ccgcguagga cccaaugggu agaaugggag cc 42

<210> 121

<211> 42

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 121

ggccaacacg ccgcguagga cccaaugggu agaauggggg cc 42

<210> 122

<211> 42

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 122

gcccaacacg ccgcguagga cccaaugggu agaauggggg gc 42

<210> 123

<211> 42

<212> RNA

<213

> Artificial

<400> 123

cgccaacacg ccgcguagga cccaaugggu agaauggggg cg 42

<210> 124

<211> 42

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 124

ccggaacacg ccgcguagga cccaaugggu agaaugggcc gg 42

<210> 125

<211> 42

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 125

cgggaacacg ccgcguagga cccaaugggu agaaugggcc cg 42

<210> 126

<211> 36

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 126

gcugggcgug uuuacuugcu uaauaggggg cccagc 36

<210> 127

<211> 36

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 127

gcugggcgug uuuacuugcu uaauaggggu cccagc 36

<210> 128

<211> 36

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 128

gcugggcgug uuuacuugcu uaauaggggg ccuagc 36

<210> 129

<211> 36

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 129

gcugggcgug uuuauuugcu uaauaggggg uccagc 36

<210> 130

<211> 36

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 130

gcugggcgug uuuacuugcu uaauagggag cccagc 36

<210> 131

<211> 36

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 131

gcugggcgug uuuacucgcu uaauagggga cccagc 36

<210> 132

<211> 38

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 132

gcuggggagu guuuacuugc uuaauagggg uccccagc 38

<210> 133

<211> 38

<212

> RNA

<213> Artificial

<400> 133

gcuggggagu guuuacuugc uuaauagggg uccucagc 38

<210> 134

<211> 38

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 134

gcuggggagu guuuacuugc uuaauaggga uccuuagc 38

<210> 135

<211> 38

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 135

gcugaggagu guuuacuugc uuaauagggg uccccagc 38

<210> 136

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 136

guguuuayuy gcuuaauagg gr 22

<210> 137

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 137

guguuuacuu gcuuaauagg gg 22

<210> 138

<211> 34

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 138

cguggcgugu uuacuugcuu aauagggggc cacg 34

<210> 139

<211> 34

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 139

ccgcgcgugu uuacuugcuu aauagggggc gcgg 34

<210> 140

<211> 32

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 140

ugggcguguu uacuugcuua auagggggcc ca 32

<210> 141

<211> 32

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 141

cgggcguguu uacuugcuua auagggggcc cg 32

<210> 142

<211> 32

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 142

ggggcguguu uacuugcuua auagggggcc cc 32

<210> 143

<211> 32

<212

> RNA

<213> Artificial

<400> 143

ggggaguguu uacuugcuua auaggggucc cc 32

<210> 144

<211> 30

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 144

gggcguguuu acuugcuuaa uagggggccc 30

<210> 145

<211> 30

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 145

gggaguguuu acuugcuuaa uaggggaccc 30

<210> 146

<211> 48

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 146

guacugcguu cggacguggc auguuccuug acaaacgguu ggcaguac 48

<210> 147

<211> 48

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 147

gugcugcguu cggacguggc auguuccuug acaaacgguu ggcagcac 48

<210> 148

<211> 48

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 148

gugcuggguu cggacguggc auguuccuug auaaacgguu gccagcac 48

<210> 149

<211> 34

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 149

guucggacgu ggcauguucc uugayaaacg guug 34

<210> 150

<211> 48

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 150

guguugcgua gaauggacau agaggacacg ccgcgcagga cgcagcac 48

<210> 151

<211> 48

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 151

gugcugcgaa gaauggacaa aucguacacg ccgagcaggu cgcaguac 48

<210> 152

<211> 48

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 152

gugcuggaca ggaccaaggu aagggcggac cgaaaaaccu agcagcac 48

<210> 153

<211> 49

<212

> RNA

<213> Artificial

<400> 153

agcgugaaca cgccgaauag guccuauagg ugggaagaau gggcacgcu 49

<210> 154

<211> 49

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 154

ccugugcgaa gaaugggccc uagggaacac gccgaaaagg uugcacagg 49

<210> 155

<211> 48

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 155

ccugugcgaa gcgcucggcg cauaccgauc agguccggca agcacagg 48

<210> 156

<211> 48

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 156

cgugcaacac ggcgaauagc guccuacagu uaggcagaau ggggcacg 48

<210> 157

<211> 51

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 157

ggagcgugcu uguccgauug gcggcacccu ugcgggacug gggaguacgc u 51

<210> 158

<211> 43

<212> RNA

<213> Artificial

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(28)

<223> spacer interposed

<400> 158

gggcgcuugu ccgauuggcg gcacccucgg gacuggggag cgc 43

<210> 159

<211

> 46

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 159

ggggcugaac acgccgcgua ggacccaaug gguagaaugg gcagcc 46

<210> 160

<211> 44

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 160

gggcugaaca cgccgcguag gacccaaugg guagaauggg cagc 44

<210> 161

<211> 38

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 161

gggcugggcg uguuuacuug cuuaauaggg ggcccagc 38

<210> 162

<211> 34

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 162

ggugggcgug uuuacuugcu uaauaggggg ccca 34

<210> 163

<211> 34

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 163

ggggggcgug uuuacuugcu uaauaggggg cccc 34

<210> 164

<211> 32

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 164

gggggcgugu uuacuugcuu aauagggggc cc 32

<210> 165

<211> 50

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 165

ggguacugcg uucggacgug gcauguuccu ugacaaacgg uuggcaguac 50

<210> 166

<211> 50

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 166

gggugcugcg uucggacgug gcauguuccu ugacaaacgg uuggcagcac 50

<210> 167

<211> 41

<212> RNA

<213> Artificial

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(26)

<223> spacer interposed

<400> 167

gcgcuugucc gauuggcggc acccucggga cuggggagcg c 41

<210> 168

<211> 44

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 168

ggcugaacac gccgcguagg acccaauggg uagaaugggc agcc 44

<210> 169

<211> 36

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 169

gcugggcgug uuuacuugcu uaauaggggg cccagc 36

<210> 170

<211> 32

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 170

ggggcguguu uacuugcuua auagggggcc cc 32

<210> 171

<211> 999

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 171

Thr Leu Gln Lys Lys Ile Glu Glu Ile Ala Ala Lys Tyr Lys His Ser

1 5 10 15

Val Val Lys Lys Cys Cys Tyr Asp Gly Ala Cys Val Asn Asn Asp Glu

20 25 30

Thr Cys Glu Gln Arg Ala Ala Arg Ile Ser Leu Gly Pro Arg Cys Ile

35 40 45

Lys Ala Phe Thr Glu Cys Cys Val Val Ala Ser Gln Leu Arg Ala Asn

50 55 60

Ile Ser His Lys Asp Met Gln Leu Gly Arg Leu His Met Lys Thr Leu

65 70 75 80

Leu Pro Val Ser Lys Pro Glu Ile Arg Ser Tyr Phe Pro Glu Ser Trp

85 90 95

Leu Trp Glu Val His Leu Val Pro Arg Arg Lys Gln Leu Gln Phe Ala

100 105 110

Leu Pro Asp Ser Leu Thr Thr Trp Glu Ile Gln Gly Ile Gly Ile Ser

115 120 125

Asn Thr Gly Ile Cys Val Ala Asp Thr Val Lys Ala Lys Val Phe Lys

130 135 140

Asp Val Phe Leu Glu Met Asn Ile Pro Tyr Ser Val Val Arg Gly Glu

145 150 155 160

Gln Ile Gln Leu Lys Gly Thr Val Tyr Asn Tyr Arg Thr Ser Gly Met

165 170 175

Gln Phe Cys Val Lys Met Ser Ala Val Glu Gly Ile Cys Thr Ser Glu

180 185 190

Ser Pro Val Ile Asp His Gln Gly Thr Lys Ser Ser Lys Cys Val Arg

195 200 205

Gln Lys Val Glu Gly Ser Ser Ser His Leu Val Thr Phe Thr Val Leu

210 215 220

Pro Leu Glu Ile Gly Leu His Asn Ile Asn Phe Ser Leu Glu Thr Trp

225 230 235 240

Phe Gly Lys Glu Ile Leu Val Lys Thr Leu Arg Val Val Pro Glu Gly

245 250 255

Val Lys Arg Glu Ser Tyr Ser Gly Val Thr Leu Asp Pro Arg Gly Ile

260 265 270

Tyr Gly Thr Ile Ser Arg Arg Lys Glu Phe Pro Tyr Arg Ile Pro Leu

275 280 285

Asp Leu Val Pro Lys Thr Glu Ile Lys Arg Ile Leu Ser Val Lys Gly

290 295 300

Leu Leu Val Gly Glu Ile Leu Ser Ala Val Leu Ser Gln Glu Gly Ile

305 310 315 320

Asn Ile Leu Thr His Leu Pro Lys Gly Ser Ala Glu Ala Glu Leu Met

325 330 335

Ser Val Val Pro Val Phe Tyr Val Phe His Tyr Leu Glu Thr Gly Asn

340 345 350

His Trp Asn Ile Phe His Ser Asp Pro Leu Ile Glu Lys Gln Lys Leu

355 360 365

Lys Lys Lys Leu Lys Glu Gly Met Leu Ser Ile Met Ser Tyr Arg Asn

370 375 380

Ala Asp Tyr Ser Tyr Ser Val Trp Lys Gly Gly Ser Ala Ser Thr Trp

385 390 395 400

Leu Thr Ala Phe Ala Leu Arg Val Leu Gly Gln Val Asn Lys Tyr Val

405 410 415

Glu Gln Asn Gln Asn Ser Ile Cys Asn Ser Leu Leu Trp Leu Val Glu

420 425 430

Asn Tyr Gln Leu Asp Asn Gly Ser Phe Lys Glu Asn Ser Gln Tyr Gln

435 440 445

Pro Ile Lys Leu Gln Gly Thr Leu Pro Val Glu Ala Arg Glu Asn Ser

450 455 460

Leu Tyr Leu Thr Ala Phe Thr Val Ile Gly Ile Arg Lys Ala Phe Asp

465 470 475 480

Ile Cys Pro Leu Val Lys Ile Asp Thr Ala Leu Ile Lys Ala Asp Asn

485 490 495

Phe Leu Leu Glu Asn Thr Leu Pro Ala Gln Ser Thr Phe Thr Leu Ala

500 505 510

Ile Ser Ala Tyr Ala Leu Ser Leu Gly Asp Lys Thr His Pro Gln Phe

515 520 525

Arg Ser Ile Val Ser Ala Leu Lys Arg Glu Ala Leu Val Lys Gly Asn

530 535 540

Pro Pro Ile Tyr Arg Phe Trp Lys Asp Asn Leu Gln His Lys Asp Ser

545 550 555 560

Ser Val Pro Asn Thr Gly Thr Ala Arg Met Val Glu Thr Thr Ala Tyr
565 570 575

Ala Leu Leu Thr Ser Leu Asn Leu Lys Asp Ile Asn Tyr Val Asn Pro
580 585 590

Val Ile Lys Trp Leu Ser Glu Glu Gln Arg Tyr Gly Gly Gly Phe Tyr
595 600 605

Ser Thr Gln Asp Thr Ile Asn Ala Ile Glu Gly Leu Thr Glu Tyr Ser
610 615 620

Leu Leu Val Lys Gln Leu Arg Leu Ser Met Asp Ile Asp Val Ser Tyr
625 630 635 640

Lys His Lys Gly Ala Leu His Asn Tyr Lys Met Thr Asp Lys Asn Phe
645 650 655

Leu Gly Arg Pro Val Glu Val Leu Leu Asn Asp Asp Leu Ile Val Ser
660 665 670

Thr Gly Phe Gly Ser Gly Leu Ala Thr Val His Val Thr Thr Val Val
675 680 685

His Lys Thr Ser Thr Ser Glu Glu Val Cys Ser Phe Tyr Leu Lys Ile
690 695 700

Asp Thr Gln Asp Ile Glu Ala Ser His Tyr Arg Gly Tyr Gly Asn Ser
705 710 715 720

Asp Tyr Lys Arg Ile Val Ala Cys Ala Ser Tyr Lys Pro Ser Arg Glu
725 730 735

Glu Ser Ser Ser Gly Ser Ser His Ala Val Met Asp Ile Ser Leu Pro
740 745 750

Thr Gly Ile Ser Ala Asn Glu Glu Asp Leu Lys Ala Leu Val Glu Gly
755 760 765

Val Asp Gln Leu Phe Thr Asp Tyr Gln Ile Lys Asp Gly His Val Ile
770 775 780

Leu Gln Leu Asn Ser Ile Pro Ser Ser Asp Phe Leu Cys Val Arg Phe
785 790 795 800

Arg Ile Phe Glu Leu Phe Glu Val Gly Phe Leu Ser Pro Ala Thr Phe

805 810 815

Thr Val Tyr Glu Tyr His Arg Pro Asp Lys Gln Cys Thr Met Phe Tyr

820 825 830

Ser Thr Ser Asn Ile Lys Ile Gln Lys Val Cys Glu Gly Ala Ala Cys

835 840 845

Lys Cys Val Glu Ala Asp Cys Gly Gln Met Gln Glu Glu Leu Asp Leu

850 855 860

Thr Ile Ser Ala Glu Thr Arg Lys Gln Thr Ala Cys Lys Pro Glu Ile

865 870 875 880

Ala Tyr Ala Tyr Lys Val Ser Ile Thr Ser Ile Thr Val Glu Asn Val

885 890 895

Phe Val Lys Tyr Lys Ala Thr Leu Leu Asp Ile Tyr Lys Thr Gly Glu

900 905 910

Ala Val Ala Glu Lys Asp Ser Glu Ile Thr Phe Ile Lys Lys Val Thr

915 920 925

Cys Thr Asn Ala Glu Leu Val Lys Gly Arg Gln Tyr Leu Ile Met Gly

930 935 940

Lys Glu Ala Leu Gln Ile Lys Tyr Asn Phe Ser Phe Arg Tyr Ile Tyr

945 950 955 960

Pro Leu Asp Ser Leu Thr Trp Ile Glu Tyr Trp Pro Arg Asp Thr Thr

965 970 975

Cys Ser Ser Cys Gln Ala Phe Leu Ala Asn Leu Asp Glu Phe Ala Glu

980 985 990

Asp Ile Phe Leu Asn Gly Cys

995

<210> 172

<211> 655

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 172

Gln Glu Gln Thr Tyr Val Ile Ser Ala Pro Lys Ile Phe Arg Val Gly

1 5 10 15

Ala Ser Glu Asn Ile Val Ile Gln Val Tyr Gly Tyr Thr Glu Ala Phe

20 25 30

Asp Ala Thr Ile Ser Ile Lys Ser Tyr Pro Asp Lys Lys Phe Ser Tyr

35 40 45

Ser Ser Gly His Val His Leu Ser Ser Glu Asn Lys Phe Gln Asn Ser

50 55 60

Ala Ile Leu Thr Ile Gln Pro Lys Gln Leu Pro Gly Gly Gln Asn Pro

65 70 75 80

Val Ser Tyr Val Tyr Leu Glu Val Val Ser Lys His Phe Ser Lys Ser

85 90 95

Lys Arg Met Pro Ile Thr Tyr Asp Asn Gly Phe Leu Phe Ile His Thr

100 105 110

Asp Lys Pro Val Tyr Thr Pro Asp Gln Ser Val Lys Val Arg Val Tyr

115 120 125

Ser Leu Asn Asp Asp Leu Lys Pro Ala Lys Arg Glu Thr Val Leu Thr

130 135 140

Phe Ile Asp Pro Glu Gly Ser Glu Val Asp Met Val Glu Glu Ile Asp

145 150 155 160

His Ile Gly Ile Ile Ser Phe Pro Asp Phe Lys Ile Pro Ser Asn Pro

165 170 175

Arg Tyr Gly Met Trp Thr Ile Lys Ala Lys Tyr Lys Glu Asp Phe Ser

180 185 190

Thr Thr Gly Thr Ala Tyr Phe Glu Val Lys Glu Tyr Val Leu Pro His

195 200 205

Phe Ser Val Ser Ile Glu Pro Glu Tyr Asn Phe Ile Gly Tyr Lys Asn

210 215 220

Phe Lys Asn Phe Glu Ile Thr Ile Lys Ala Arg Tyr Phe Tyr Asn Lys

225 230 235 240

Val Val Thr Glu Ala Asp Val Tyr Ile Thr Phe Gly Ile Arg Glu Asp

245 250 255

Leu Lys Asp Asp Gln Lys Glu Met Met Gln Thr Ala Met Gln Asn Thr

260 265 270

Met Leu Ile Asn Gly Ile Ala Gln Val Thr Phe Asp Ser Glu Thr Ala

275 280 285

Val Lys Glu Leu Ser Tyr Tyr Ser Leu Glu Asp Leu Asn Asn Lys Tyr

290 295 300

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

305 310 315 320

Glu Ala Glu Ile Pro Gly Ile Lys Tyr Val Leu Ser Pro Tyr Lys Leu

325 330 335

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

340 345 350

Ile Lys Val Gln Val Lys Asp Ser Leu Asp Gln Leu Val Gly Gly Val

355 360 365

Pro Val Ile Leu Asn Ala Gln Thr Ile Asp Val Asn Gln Glu Thr Ser

370 375 380

Asp Leu Asp Pro Ser Lys Ser Val Thr Arg Val Asp Asp Gly Val Ala

385 390 395 400

Ser Phe Val Leu Asn Leu Pro Ser Gly Val Thr Val Leu Glu Phe Asn

405 410 415

Val Lys Thr Asp Ala Pro Asp Leu Pro Glu Glu Asn Gln Ala Arg Glu

420 425 430

Gly Tyr Arg Ala Ile Ala Tyr Ser Ser Leu Ser Gln Ser Tyr Leu Tyr

435 440 445

Ile Asp Trp Thr Asp Asn His Lys Ala Leu Leu Val Gly Glu His Leu

450 455 460

Asn Ile Ile Val Thr Pro Lys Ser Pro Tyr Ile Asp Lys Ile Thr His

465 470 475 480

Tyr Asn Tyr Leu Ile Leu Ser Lys Gly Lys Ile Ile His Phe Gly Thr

485 490 495

Arg Glu Lys Phe Ser Asp Ala Ser Tyr Gln Ser Ile Asn Ile Pro Val

500 505 510

Thr Gln Asn Met Val Pro Ser Ser Arg Leu Leu Val Tyr Tyr Ile Val

515 520 525

Thr Gly Glu Gln Thr Ala Glu Leu Val Ser Asp Ser Val Trp Leu Asn

530 535 540

Ile Glu Glu Lys Cys Gly Asn Gln Leu Gln Val His Leu Ser Pro Asp

545 550 555 560

Ala Asp Ala Tyr Ser Pro Gly Gln Thr Val Ser Leu Asn Met Ala Thr

565 570 575

Gly Met Asp Ser Trp Val Ala Leu Ala Ala Val Asp Ser Ala Val Tyr

580 585 590

Gly Val Gln Arg Gly Ala Lys Lys Pro Leu Glu Arg Val Phe Gln Phe

595 600 605

Leu Glu Lys Ser Asp Leu Gly Cys Gly Ala Gly Gly Gly Leu Asn Asn

610 615 620

Ala Asn Val Phe His Leu Ala Gly Leu Thr Phe Leu Thr Asn Ala Asn

625 630 635 640

Ala Asp Asp Ser Gln Glu Asn Asp Glu Pro Cys Lys Glu Ile Leu

645 650 655

<210> 173

<211> 9

<212> RNA

<213> Artificial

<220><221> misc_feature

<222> (1)

<223> n is A or absent

<220><221> misc_feature

<222> (2)

<223> n is G or absent

<220><221> misc_feature

<222> (3)

<223> n is C or absent

<220><221> misc_feature

<222> (8)

<223> n is U or absent

<400> 173

nnngygcny 9

<210> 174

<211> 9

<212> RNA

<213> Artificial

<

220><221> misc_feature

<222> (2)

<223> n is A or absent

<220><221> misc_feature

<222> (7)

<223> n is G or absent

<220><221> misc_feature

<222> (8)

<223> n is C or absent

<220><221> misc_feature

<222> (9)

<223> n is U or absent

<400> 174

gngyrcnnn 9

<210> 175

<211> 7

<212> RNA

<213> Artificial

<220><221> misc_feature

<222> (1)

<223> n is C or absent

<220><221> misc_feature

<222> (6)

<223> n is U

<400> 175

ngygcnu 7

<210> 176

<211> 7

<212> RNA

<213> Artificial

<220><221> misc_feature

<222> (2)

<223> n is A

<220><221> misc_feature

<222> (7)

<223> n is G or absent

<400> 176

gngygcn 7

<210> 177

<211> 8

<212> RNA

<213> Artificial

<220><221> misc_feature

<222> (1)

<223> n is G or absent

<220><221> misc_feature

<222> (2)

<223> n is U or absent

<220><221> misc_feature

<222> (6)

<223> n is B or absent

<220><221> misc_feature

<222> (7)

<223> n is Y or absent

<220><221> misc_feature

<222> (8)

<223> n is M or absent

<400> 177

nnsbbnnn 8

<210> 178

<211> 8

<212> RNA

<213> Artificial

<220><221> misc_feature

<222> (1)

<223> n is K or absent

<220><221> misc_feature

<222> (2)

<223> n is G or absent

<220><221> misc_feature

<222> (3)

<223> n is N or absent

<220><221> misc_feature

<222> (7)

<223> n is A or absent

<220><221> misc_feature

<222> (8)

<223> n is C or absent

<400> 178

nnnvvsnn 8

<210> 179

<211> 8

<212> RNA

<213> Artificial

<220><221> misc_feature

<222> (1)

<223> n is G or absent

<220><221> misc_feature

<222> (2)

<223> n is U or absent

<220><221> misc_feature

<222> (6)

<223> n is G

<220><221> misc_feature

<222> (7)

<223> n is C

<220><221> misc_feature

<222> (8)

<223> n is absent

<400> 179

nngcynnn 8

<210> 180

<211> 8

<212> RNA

<213> Artificial

<220><221> misc_feature

<222> (1)

<223> n is absent or G

<220><221> misc_feature

<222> (2)

<223> n is G

<220><221> misc_feature

<222> (3)

<223> n is C

<220><221> misc_feature

<222> (7)

<223> n is A or absent

<220><221> misc_feature

<222> (8)

<223> n is C or absent

<400> 180

nnnagcnn 8

<210> 181

<211> 8

<212> RNA

<213> Artificial

<220><221> misc_feature

<222> (1)

<223> n is G or absent

<220><221> misc_feature

<222> (2)

<223> n is U or absent

<220><221> misc_feature

<222> (6)

<223> n is G

<220><221> misc_feature

<222> (7)

<223> n is C

<220><221> misc_feature

<222> (8)

<223> n is C

<400> 181

nngccnnn 8

<210> 182

<211> 8

<212> RNA

<213> Artificial

<220><221> misc_feature

<222> (1)

<223> n is G or absent

<220><221> misc_feature

<222> (2)

<223> n is C or absent

<220><221> misc_feature

<222> (3)

<223> n is B or absent

<220><221> misc_feature

<222> (7)

<223> n is G or absent

<400> 182

nnnkvgnm 8

<210> 183

<211> 8

<212> RNA

<213> Artificial

<220><221> misc_feature

<222> (2)

<223> n is C or absent

<220><221> misc_feature

<222> (6)

<223> n is V or absent

<220><221> misc_feature

<222> (7)

<223> n is G or absent

<220><221> misc_feature

<222> (8)

<223> n is C or absent

<400> 183

dnybhnnn 8

<210> 184

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial

<400> 184

atgctacaag agaagataga ag 22

<210> 185

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial

<400> 185

ctagcatgct taccttccca attgc 25

<210> 186

<211> 74

<212> PRT

<213> Macaca mulatta

<400> 186

Met Leu Gln Glu Lys Ile Glu Glu Ile Ala Ala Lys Tyr Lys His Leu

1 5 10 15

Val Val Lys Lys Cys Cys Tyr Asp Gly Val Arg Ile Asn His Asp Glu

20 25 30

Thr Cys Glu Gln Arg Ala Ala Arg Ile Ser Val Gly Pro Arg Cys Val

35 40 45

Lys Ala Phe Thr Glu Cys Cys Val Val Ala Ser Gln Leu Arg Ala Asn

50 55 60

Asn Ser His Lys Asp Leu Gln Leu Gly Arg

65 70

<210> 187

<211> 32

<212> RNA

<213> Artificial

<400> 187

ccccggggga uaauucguuc auuugugcgg gg 32

<210> 188

<211> 8

<212> RNA

<213> Artificial

<220><221> misc_feature

<222> (1)

<223> n is G or absent

<220><221> misc_feature

<222> (2)

<223> n is U or absent

<220><221>

misc_feature

<222> (6)

<223> n is S

<220><221> misc_feature

<222> (7)

<223> n is absent

<220><221> misc_feature

<222> (8)

<223> n is absent

<400> 188

nnssbnnn 8

<210> 189

<211> 8

<212> RNA

<213> Artificial

<220><221> misc_feature

<222> (1)

<223> n is absent

<220><221> misc_feature

<222> (2)

<223> n is absent

<220><221> misc_feature

<222>

(3)

<223> n is S

<220><221> misc_feature

<222> (7)

<223> n is A or absent

<220><221> misc_feature

<222> (8)

<223> n is C or absent

<400> 189

nnnvssnn 8