

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2022-0061248  
(43) 공개일자 2022년05월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**A61K 48/00** (2006.01) **A61K 31/713** (2006.01)  
**A61P 27/02** (2006.01) **C12N 15/115** (2010.01)
- (52) CPC특허분류  
**A61K 48/00** (2013.01)  
**A61K 31/713** (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7013539(분할)  
(22) 출원일자(국제) 2014년07월11일  
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2016-7003175  
원출원일자(국제) 2014년07월11일  
심사청구일자 2019년07월11일
- (85) 번역문제출일자 2022년04월22일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/046416  
(87) 국제공개번호 WO 2015/006734  
국제공개일자 2015년01월15일
- (30) 우선권주장  
61/845,938 2013년07월12일 미국(US)  
(뒷면에 계속)
- (71) 출원인  
**이베릭 바이오, 인크.**  
미국 10119 뉴욕주 뉴욕 원 펜 플라자 스위트 3520
- (72) 발명자  
**파텔, 사미르**  
미국 08540 뉴저지주 프린스턴 스위트 304 카네기 센터 214
- (74) 대리인  
**양영준, 김영**

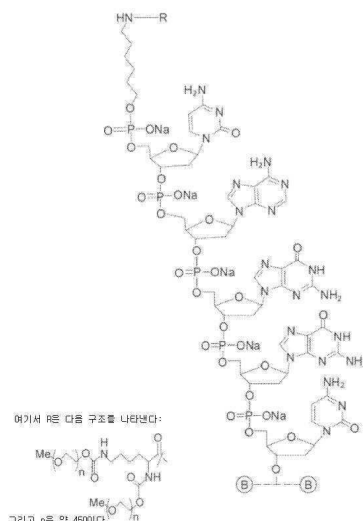
전체 청구항 수 : 총 1 항

## (54) 발명의 명칭 안과적 질환을 치료하거나 예방하기 위한 방법

## (57) 요약

본 발명은 안과적 질환과 장애를 치료하고 예방하기 위한 방법에 관계하고, 이들 방법은 임의선택적으로, 다른 치료와 합동으로 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염을 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함한다. 본 발명은 또한, 안과적 질환과 장애를 치료하고 예방하기 위한 방법에 관계하고, 이들 방법은 임의선택적으로, 다른 치료와 합동으로 항-C5 작용제 (가령, ARC1905)를 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함한다.

## 대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

**A61P 27/02** (2018.01)

**C12N 15/115** (2013.01)

(30) 우선권주장

61/845,935	2013년07월12일	미국(US)
61/845,936	2013년07월12일	미국(US)
61/866,502	2013년08월15일	미국(US)
61/866,503	2013년08월15일	미국(US)
61/866,507	2013년08월15일	미국(US)
61/911,854	2013년12월04일	미국(US)
61/911,860	2013년12월04일	미국(US)
61/911,894	2013년12월04일	미국(US)
61/926,848	2014년01월13일	미국(US)
61/926,825	2014년01월13일	미국(US)
61/926,812	2014년01월13일	미국(US)
61/931,116	2014년01월24일	미국(US)
61/931,125	2014년01월24일	미국(US)
61/931,135	2014년01월24일	미국(US)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

본원에 기재된 압타머의 용도.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2013년 7월 12일자 제출된 U.S. 가출원 번호 61/845,938, 2013년 7월 12일자 제출된 61/845,935, 2013년 7월 12일자 제출된 61/845,936, 2013년 8월 15일자 제출된 61/866,502, 2013년 8월 15일자 제출된 61/866,503, 2013년 8월 15일자 제출된 61/866,507, 2013년 12월 4일자 제출된 61/911,854, 2013년 12월 4일자 제출된 61/911,860, 2013년 12월 4일자 제출된 61/911,894, 2014년 1월 13일자 제출된 61/926,812, 2014년 1월 13일자 제출된 61/926,825, 2014년 1월 13일자 제출된 61/926,848, 2014년 1월 24일자 제출된 61/931,116, 2014년 1월 24일자 제출된 61/931,125, 그리고 2014년 1월 24일자 제출된 61/931,135에 우선권을 주장하고, 이들은 각각 전체적으로 본원에 참조로서 편입된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원과 연관된 서열 목록은 서류 사본 대신에 텍스트 형식으로 제공되고, 그리고 본 명세서 내로 참조로서 편입된다. 서열 목록을 내포하는 텍스트 파일의 명칭은 OPHT\_012\_06W0\_SeqList\_ST25.txt이다. 상기 텍스트 파일은 약 372 KB이고, 2014년 7월 10일자에 작성되었고, 그리고 EFS-웹을 통해 전자적으로 제출된다.

[0005] 발명의 분야

[0006] 본 발명은 안과적 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 유용한 방법과 조성물에 관계하고, 이들은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염의 효과량을 투여하는 것을 포함한다.

### 배경 기술

[0007] 발명의 배경

[0008] 눈의 다양한 장애는 맥락막, 망막 또는 홍채 혈관신생 또는 망막 부종에 의해 특징되거나, 이것에 의해 유발되거나, 또는 이것을 유발한다. 이들 장애 중에서 한 가지는 황반 변성이다. 연령-관련된 황반 변성 (AMD)은 65세 이상의 10명 미국인 중에서 대략 1명에게 영향을 주는 질환이다. AMD의 한 가지 유형, "습성-AMD"는 연령-관련된 황반 변성 사례의 단지 대략 10%만을 차지하지만, 노인에서 황반 변성으로부터 법적 시각상실의 사례의 대략 90%를 유발한다. 눈의 다른 장애는 당뇨병성 망막병증이다. 당뇨병성 망막병증은 10 년 또는 그 이상 동안 당뇨병을 앓는 모든 환자 중에서 80%까지 영향을 줄 수 있고, 그리고 성인 시각상실의 세 번째 주도적인 원인으로, USA에서 시각상실의 거의 7%를 차지한다. 다른 장애는 고혈압성 망막병증, 중심 장액성 맥락망막병증, 낭모양 황반 부종, 코츠병, 그리고 안구 또는 부속기 신 생물, 예를 들면, 맥락막 혈관종, 망막 색소 상피 암종, 망막 정맥 폐색 및 안구내 림프종을 포함한다.

[0009] 이런 이유로, 비록 혈관신생에 동행하는 분자 이벤트의 이해에서 진전이 이루어지긴 했지만, 안구 혈관신생 질환과 장애, 예를 들면, AMD, 당뇨병성 망막병증 및 망막 정맥 폐색에서 발생하는 혈관신생을 비롯한 혈관신생 질환 장애를 치료하거나 예방하기 위한 향상된 방법을 개발하기 위해 이러한 이해를 활용하는 필요가 존재한다.

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

[0010] 발명의 요약

- [0011] 본 발명은 안과적 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 유용한 방법과 조성물에 관계한다.
- [0012] 본 발명은 습성 연령-관련 황반 변성 (습성 AMD)을 치료하거나 예방하기 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 (a) 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 (b) VEGF 길항제를 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함하고, 여기서 (a)와 (b)는 습성 AMD를 치료하거나 예방하는데 효과적인 양으로 투여되고, 그리고 여기서 투여하는 것은 최소한 3 연속 개월의 첫 번째 투여 기간 동안 매월  $\pm$  약 7 일마다 1회 발생하고, 그 이후에 (a)와 (b)가 투여되는 첫 번째 투여 기간의 마지막 달의 일자 후 2 개월  $\pm$  약 7 일에 시작하여 최소한 격월  $\pm$  약 7 일의 빈도에서 두 번째 투여 기간 동안 (a)와 (b)를 투여하는 것이 이어진다.
- [0013] 망막하 섬유증을 치료하거나 예방하기 위한 방법 역시 본원에서 제공되고, 상기 방법은 망막하 섬유증을 치료하거나 예방하는데 효과적인 양으로 (a) 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염을 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함한다.
- [0014] 폰 히펠 린다우 (VHL) 질환을 치료하거나 예방하기 위한 방법 역시 본원에서 제공되고, 상기 방법은 VHL 질환을 치료하거나 예방하는데 효과적인 양으로 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염을 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함한다.

### 도면의 간단한 설명

#### [0015] 도면의 간단한 설명

다음의 상세한 설명을 참조하는데, 이것은 예시적인 구체예 및 이들의 첨부 도면을 진술한다:

**도면 1a-f**는 길항제 A의 화학적 구조를 보여주는데, 여기서 이의 압타머 (서열 번호: 1)의 5' 단부는  $\text{Me}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{NH}(\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{Me})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_6-$ 으로 변형되고, 여기서  $n$ 은 약 450이다. 지명  $\textcircled{B}$ - $\textcircled{F}$ 는 이전 패넬로부터 연속을 지시한다.

**도면 2**는 2b 단계 임상 시험에서 습성 AMD 환자의 시력에서 평균 변화를 묘사하는 그래프를 도시하는데, 이들 환자는 0.5 mg의 Lucentis® 단독으로 또는 0.5 mg의 Lucentis® 및 1.5 mg의 길항제 A 또는 0.3 mg의 길항제 A로 치료되었다.

**도면 3**은 Lucentis® 단일요법 (0.5 mg)으로 치료와 비교하여, 0.5 mg의 Lucentis® 및 1.5 mg 또는 0.3 mg의 길항제 A로 치료로 습성 AMD 환자에서 필적하는 시력 이익을 보여주는 막대 그래프를 도시한다.

**도면 4**는 Lucentis® 단일요법 (0.5 mg)으로 또는 0.5 mg의 Lucentis® 및 1.5 mg의 길항제 또는 0.3 mg의 길항제 A로 치료된 습성 AMD 환자에서 시간의 흐름에서 초기와 지속된 시력 향상을 묘사하는 그래프를 도시한다.

**도면 5a와 5a**는 습성 AMD를 앓는 환자에서 Lucentis® 단일요법 (0.5 mg)으로 치료와 비교하여, 0.5 mg의 Lucentis® 및 1.5 mg 또는 0.3 mg의 길항제 A로 치료의 증가된 효력이 기준선 병변 크기 또는 기준선 시력과 관계가 없다는 것을 보여주는 막대 그래프를 제공한다. **도면 5a**는 각각의 지정된 기준선 병변 사분위수에서 환자에 대한 시력에서 평균 변화를 보여주고, 그리고 **도면 5b**는 지정된 기준선 시력을 갖는 환자에 대한 시력에서 평균 변화를 보여준다.

**도면 6a와 6b**는 0.5 mg의 Lucentis® 및 1.5 mg의 길항제 A의 조합으로 치료된 환자의 코호트가 Lucentis® 단일요법 (0.5 mg)으로 치료된 환자의 코호트와 비교하여, 유의미한 시력 증가를 갖는 더욱 큰 비율의 환자 (**도면 6a**) 및 시력 상실을 갖는 더욱 적은 환자 (**도면 6b**)를 포함한다는 것을 보여주는 막대 그래프를 제공한다.

**도면 7a-c**는 0.5 mg의 Lucentis® 및 1.5 mg의 길항제 A로 치료된 환자가 Lucentis® 단일요법 (0.5 mg)으로 치료된 환자와 비교하여, 최종 시력에서 더욱 큰 평균 향상을 전시한다는 것을 보여주는 막대 그래프를 제공한다. **도면 7a**는 20/40 또는 더욱 우수한 시력을 나타낸 환자의 백분율을 보여주고; **도면 7b**는 20/25 또는 더욱 우수한 시력을 나타낸 환자의 백분율을 보여주며; 그리고 **도면 7c**는 20/200 또는 더욱 나쁜 시력을 나타낸 환자의 백분율을 보여준다.

**도면 8a와 8b**는 Lucentis® 단일요법 (0.5 mg)으로 치료된 환자와 비교하여, 0.5 mg의 Lucentis® 및 1.5 mg의 길항제 A 둘 모두로 치료된 습성 AMD 환자에서 작고 큰 기준선 맥락막 혈관신생 (CNV) 병변에서 CNV 병변 크기에서 증가된 감소를 보여주는 막대 그래프를 제공한다. **도면 8a**는 모든 환자에서 결과를 보여주고, 그리고 **도면 8b**는 시각 결과 >3-라인을 갖는 환자에서 결과를 보여준다.

**도면 9**는 2a 단계 시험에서 0 주차에서부터 24 주차까지 월 1회 0.3 mg 또는 1 mg 분량의 ARC1905로 치료된 환자에서 24 주에서 측정된 건성 AMD 환자의 지도모양 위축 (GA) 병변 구역에서 평균 변화를 묘사하는 그래프를 도시한다.

**도면 10**은 2a 단계 시험에서 0 주차에서부터 48 주차까지 월 1회 0.3 mg 또는 1 mg 분량의 ARC1905로 치료된 환자에서 24 주와 48 주에서 측정된 건성 AMD 환자의 GA 병변 구역에서 평균 변화를 묘사하는 그래프를 도시한다.

**도면 11**은 당뇨병 망막병증 연구를 위한 초기 치료 ("ETDRS") 차트 1을 도시한다.

**도면 12**는 당뇨병 망막병증 연구를 위한 초기 치료 ("ETDRS") 차트 2를 도시한다.

**도면 13**은 당뇨병 망막병증 연구를 위한 초기 치료 ("ETDRS") 차트 R을 도시한다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

### [0016] 발명의 상세한 설명

[0017] 일정한 양상에서, 본 발명은 예로서, 새로운 용도, 복합 요법, 치료와 투약 섭생, 그리고 공동제제를 비롯하여, 안과적 질환과 장애를 치료하고 예방하기 위한 새로운 향상된 방법과 조성물을 제공한다.

[0018] 한 양상에서, 본 발명은 안과적 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위한 방법을 제공하고, 이들 방법은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염의 효과량을 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예에서, 개체는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염이 투여되고 항-C5 작용제가 투여되지 않는다. 일부 구체예에서, 개체는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염이 투여되고 VEGF 길항제가 투여되지 않는다.

[0019] 특정 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염은 VEGF 길항제와 합동으로 투여된다. 한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염은 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, 페갑타닙 나트륨, 또는 ESBA1008과 합동으로 투여된다.

[0020] 특정 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염은 VEGF 길항제 및 항-C5 작용제와 합동으로 투여된다. 한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염은 VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, 페갑타닙 나트륨, 또는 ESBA1008), 그리고 ARC1905와 합동으로 투여된다.

[0021] 본 발명은 또한, 임의선택적으로 또한 항-C5 작용제와 합동으로 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제의 공동투여에 관련된, 치료와 투약 섭생을 비롯한 치료 섭생을 제공한다.

[0022] 추가 구체예에서, 안과적 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는데 유용한 다른 작용제 (가령, 길항제 A, VEGF 길항제 또는 항-C5 작용제가 아닌 작용제)가 투여된다. 일부 구체예에서, 이들 방법은 하나 또는 그 이상 (가령, 2개)의 VEGF 길항제 및/또는 하나 또는 그 이상 (가령, 2개)의 항-C5 작용제를 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함한다.

[0023] 다른 양상에서, 본 발명은 안과적 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위한 방법을 제공하고, 이들 방법은 항-C5 작용제 (가령, ARC1905)의 효과량을 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예에서, 개체는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염이 투여되지 않는다. 일부 구체예에서, 개체는 VEGF 길항제가 투여되지 않는다.

[0024] 이에 더하여, 본 발명은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제를 포함하는 공동제제를 제공한다. 일정한 구체예에서, 이들 공동제제는 항-C5 작용제를 더욱 포함한다. 일정한 구체예에서, 이들 공동제제는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제의 효과량, 그리고 제약학적으로 허용되는 담체 또는 운반제를 포함하는 제약학적 조성물이다. 일정한 구체예에서, 이들 공동제제는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 및 항-C5 작용제의 효과량, 그리고 제약학적으로 허용되는 담체 또는 운반제를 포함하는 제약학적으로 조성물이다.

[0025] 한 구체예에서, 본 발명은 안과적 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위한 방법을 제공하고, 이들 방법은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 임의선택적으로 VEGF 길항제를 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함하고, 여기서 이들 방법은 안과적 질환 또는 장애를 치료하기 위한 수술 및/또는 항-C5 작용제의 투여를 수행하는 것을 더욱 포함한다.

- [0026] **정의와 약어**
- [0027] 본원에서 이용된 바와 같이, 다음의 용어와 관용구는 아래에 진술된 의미를 가질 것이다. 달리 정의되지 않으면, 본원에서 이용된 모든 기술 용어와 과학 용어는 본 발명이 속하는 당해 분야의 평균적 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다.
- [0028] 용어 "약"은 참조된 숫자 표시와 관련하여 이용될 때, 참조된 숫자 표시 + (플러스) 또는 - (마이너스) 참조된 숫자 표시의 10%까지를 의미한다. 가령, "약 100"은 90 내지 110을 의미하고, 그리고 "약 6"은 5.4 내지 6.6을 의미한다.
- [0029] 용어 "길항제"는 표적 분자의 활성 또는 생산을 부분적으로 또는 완전히 저해하는 작용제를 지칭한다. 특히, 용어 "길항제"는 본원에서 선별적으로 적용된 바와 같이, 표적 분자의 유전자 발현 수준, mRNA 수준, 단백질 수준 또는 단백질 활성을 줄일 수 있는 작용제를 의미한다. 길항제의 예시적인 형태는 예로서, 단백질, 폴리펩티드, 펩티드 (가령, 환상 펩티드), 항체 또는 항체 단편, 펩티드 모방체, 핵산 분자, 안티센스 분자, 리보자임, 압타머, RNAi 분자, 그리고 작은 유기 분자를 포함한다. 길항제 저해의 예시적인 무제한적 기전은 리간드 합성 및/또는 안정성의 억제 (가령, 리간드 유전자/핵산을 표적으로 하는 안티센스, 리보자임 또는 RNAi 조성물을 이용하여), 동계 수용체에 리간드의 결합의 차단 (가령, 항리간드 압타머, 항체 또는 가용성, 미끼 동계 수용체를 이용하여), 수용체 합성 및/또는 안정성의 억제 (가령, 리간드 수용체 유전자/핵산을 표적으로 하는 안티센스, 리보자임 또는 RNAi 조성물을 이용하여), 동계 수용체에 수용체의 결합의 차단 (가령, 수용체 항체를 이용하여), 그리고 동계 리간드에 의한 수용체의 활성화의 차단 (가령, 수용체 티로신 키나아제 저해제를 이용하여)을 포함한다. 이에 더하여, 길항제는 표적 분자를 직접적으로 또는 간접적으로 저해할 수 있다.
- [0030] 용어 "항체 단편"은 항원 결합 단편 또는 이의 단일 사슬인 항체의 부분을 포함한다. 항체 단편은 합성적으로 또는 유전적으로 조작된 폴리펩티드일 수 있다. 항체의 용어 "항원 결합 부분" 내에 포괄된 결합 단편의 실례는 (i) Fab 단편,  $V_L$ ,  $V_H$ ,  $C_L$  및  $C_{H1}$  도메인으로 구성되는 일가 단편; (ii)  $F(ab')_2$  단편, 힌지 영역에서 이황화 다리에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 이가 단편; (iii)  $V_H$ 와  $C_{H1}$  도메인으로 구성되는 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 팔의  $V_L$ 와  $V_H$  도메인으로 구성되는 Fv 단편, (v) dAb 단편 (Ward et al., (1989) Nature 341 :544-546), 이것은  $V_H$  도메인으로 구성되고; 그리고 (vi) 단리된 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함한다. 게다가, 비록 Fv 단편의 2개 도메인,  $V_L$ 과  $V_H$ 가 별개의 유전자에 의해 코딩되긴 하지만, 이들은 재조합 방법을 이용하여, 이들이 단일 단백질 사슬로서 만들릴 수 있게 하는 합성 링커에 의해 결합될 수 있고, 여기서  $V_L$ 과  $V_H$  영역은 쌍을 이루어 일가 분자 (단일 사슬 Fv (scFv)로서 알려져 있음; 가령, Bird et al. (1988) Science 242:423-426; 그리고 Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883을 참조한다)를 형성한다. 이런 단일 사슬 항체 역시 항체의 용어 "항원 결합 단편" 내에 포괄되는 것으로 의도된다. 이들 항체 단편은 당업자에게 공지된 전통적인 기술을 이용하여 획득되고, 그리고 이들 단편은 전체 항체와 동일한 방식으로 유용성에 대해 선별검사될 수 있다.
- [0031] 용어 "압타머"는 표적에 대한 저해 효과를 갖는 펩티드 또는 핵산을 지칭한다. 압타머에 의한 표적의 저해는 표적의 결합에 의해, 표적을 촉매적으로 변경함으로써, 표적 또는 표적의 기능적 활성을 변형하는 방식으로 표적과 반응시킴으로써, 자살 저해제에서처럼 표적에 이온성으로 또는 공유적으로 부착함으로써 또는 표적 및 다른 분자 사이에 반응을 조장함으로써 일어날 수 있다. 압타머는 펩티드, 리보뉴클레오타이드, 데옥시리보뉴클레오타이드, 다른 핵산 또는 상이한 유형의 핵산의 혼합물일 수 있다. 압타머는 본원에서 더욱 상세하게 설명된 바와 같이, 하나 또는 그 이상의 변형된 아미노산, 염기, 당, 폴리에틸렌 글리콜 스페이서 또는 인산염 중추 단위를 포함할 수 있다.
- [0032] 뉴클레오타이드 서열은 두 서열의 각 염기가 정합하면, 다시 말하면, 왓슨 크릭 염기쌍을 형성할 수 있으면, 다른 뉴클레오타이드 서열에 "상보적이다". 핵산 가닥의 보체는 코딩 가닥의 보체 또는 비코딩 가닥의 보체일 수 있다.
- [0033] 관용구 "보존된 잔기"는 특정 공통 성질을 갖는 아미노산의 군의 아미노산을 지칭한다. 개별 아미노산 사이에서 공통 성질을 규정하는 기능적 방식은 상동성 생물체의 상응하는 단백질 사이에서 아미노산 변화의 정규화된 빈도를 분석하는 것이다. 이런 분석에 따라, 군 내에 아미노산이 서로와 우선적으로 교환되고, 그리고 이런 이유로, 전반적인 단백질 구조에 대한 그들의 충격에서 서로 가장 유사한 아미노산의 군이 특징화될 수 있다 (Schulz, G. E. and R. H. Schirmer, Principles of Protein Structure, Springer-Verlag). 이러한 방식으로 규정된 아미노산 군의 실례는 다음을 포함한다:



- [0034] (i) Glu와 Asp, Lys, Arg 및 His으로 구성되는 하전된 군,
- [0035] (ii) Lys, Arg 및 His으로 구성되는 양성으로 하전된 군,
- [0036] (iii) Glu 및 Asp로 구성되는 음성으로 하전된 군,
- [0037] (iv) Phe, Tyr 및 Trp로 구성되는 방향족 군,
- [0038] (v) His 및 Trp로 구성되는 질소 고리 군,
- [0039] (vi) Val, Leu 및 Ile로 구성되는 거대 지방족 비극성 군,
- [0040] (vii) Met 및 Cys로 구성되는 약-극성 군,
- [0041] (viii) Ser, Thr, Asp, Asn, Gly, Ala, Glu, Gln 및 Pro로 구성되는 소형-잔기 군,
- [0042] (ix) Val, Leu, Ile, Met 및 Cys로 구성되는 지방족 군, 그리고
- [0043] (x) Ser 및 Thr로 구성되는 소형 히드록실 군.
- [0044] 상기 군 각각의 구성원은 보존된 잔기이다.
- [0045] 용어 "라벨"은 방사성 동위원소, 형광단, 화학발광 모이어티, 효소, 효소 기질, 효소 보조인자, 효소 저해제, 염색제, 금속 이온, 리간드 (가령, 비오틴 또는 합텐) 등을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 형광단 라벨의 실례는 플루오레세인, 로다민, 단실, 옴벨리페론, 텍사스 레드, 루미놀, NADPH, 알파-베타-갈락토시다아제 및 양고추냉이 과산화효소를 포함한다.
- [0046] 용어 "핵산"은 폴리뉴클레오티드, 예를 들면, 데옥시리보핵산 (DNA) 또는 리보핵산 (RNA)을 지칭한다. 용어는 또한, 뉴클레오티드 유사체로부터 만들어진 RNA 또는 DNA의 유사체를 포함하고, 그리고 설명되는 구체예에 적용 가능하면, 단일 (센스 또는 안티센스) 및 이중 가닥 폴리뉴클레오티드, EST, 염색체, cDNA, mRNA, 그리고 rRNA를 포함한다.
- [0047] 용어 "RNA 간섭," "RNAi," "miRNA," 및 "siRNA"는 유전자 또는 유전자 산물의 발현이 관심되는 유전자 (특히, 관심되는 유전자의 전령 RNA, 예를 들면, PDGF 또는 VEGF)에 상동한 하나 또는 그 이상의 이중 가닥 RNA를 표적 세포 내로 도입함으로써 줄어드는 임의의 방법을 지칭한다.
- [0048] 용어 "혈관신생"은 비정상적인 조직에서 또는 비정상적인 위치에서 새로운 혈관 형성을 지칭한다.
- [0049] 용어 "혈관형성"은 정상적인 또는 비정상적인 조직 또는 위치에서 새로운 혈관의 형성을 지칭한다.
- [0050] 용어 "안과적 질환"은 눈과 눈 부속기의 질환을 포함한다.
- [0051] 용어 "안구 혈관신생 장애"는 혈관신생에 의해 특징화되는 안구 장애를 지칭한다. 한 구체예에서, 안구 혈관신생 장애는 암 이외에 장애이다. 안구 혈관신생 장애의 실례는 당뇨병 망막병증 및 연령-관련된 황반 변성을 포함한다.
- [0052] 용어 "포유동물"은 인간, 원숭이, 소, 돼지, 양, 말, 개, 고양이, 토끼, 쥐 및 생쥐를 포함한다. 일정한 구체예에서, 개체는 포유동물이다.
- [0053] 용어 "PDGF"는 세포 성장 또는 분열을 조절하는 혈소판 유래 성장 인자를 지칭한다. 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "PDGF"는 PDGF-B (서열 번호: 2 (핵산)와 3 (폴리펩티드) 참조), PDGF-A (서열 번호: 4 (핵산)와 5 (폴리펩티드) 참조), PDGF-C (서열 번호: 6 (핵산)과 7 (폴리펩티드) 참조), PDGF-D, 변이체 1 (서열 번호: 8 (핵산)과 9 (폴리펩티드) 참조) 및 2 (서열 번호: 10 (핵산)과 11 (폴리펩티드) 참조)을 비롯한 PDGF의 다양한 아형, 그리고 PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, PDGF-CC 및 PDGF-DD를 비롯한 이들의 이합화된 형태를 포함한다. 혈소판 유래된 성장 인자는 2개의 관련된 수용체 티로신 키나아제 혈소판 유래 성장 인자 세포 표면 수용체 (즉, PDGFR), PDGFR- $\alpha$  (서열 번호: 12 (핵산)와 13 (폴리펩티드) 참조) 및 PDGFR- $\beta$  (서열 번호: 14 (핵산)와 15 (폴리펩티드) 참조)에 결합 및 이들의 이합체화를 통해 그들의 작용을 발휘하는 A-사슬 (PDGF-A) 및 B-사슬 (PDGF-B)의 동종- 또는 이형이합체를 포함한다. 이에 더하여, PDGFR 복합체에 대한 2개의 추가 프로테아제-활성화된 리간드, PDGF-C와 PDGF-D가 확인되었다 (Li *et al.*, (2000) *Nat. Cell. Biol.* 2: 302-9; Bergsten *et al.*, (2001) *Nat. Cell. Biol.* 3: 512-6; 그리고 Utele *et al.*, (2001) *Circulation* 103: 2242-47). PDGFR의 상이한 리간드 결합 특이성으로 인해, PDGFR- $\alpha/\alpha$ 는 PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB, 그리고 PDGF-CC에 결합하고; PDGFR- $\beta/\beta$ 는 PDGF-BB 및 PDGF-DD에 결합하고; 반면 PDGFR- $\alpha/\beta$ 는 PDGF-AB, PDGF-BB, PDGF-CC, 그리고 PDGF-

DD에 결합하는 것으로 알려져 있다 (Betsholtz *et al.*, (2001) *BioEssays* 23: 494-507). 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "PDGF"는 또한, 반응성 세포 유형에서 PDGFR의 결합과 활성화를 통해 DNA 합성 및 세포분열형성을 유도하는 성장 인자의 부류의 구성원을 지칭한다. PDGF는 예로서, 지향된 세포 이주 (화학주성)와 세포 활성화; 포스포리파아제 활성화; 증가된 포스포티딜이노시톨 전환과 프로스타글란딘 물질대사; 반응성 세포에 의한 콜라겐과 콜라겐분해효소 합성 둘 모두의 자극; 매트릭스 합성, 사이토킨 생산, 그리고 지질단백질 흡수를 비롯한 세포 물질대사 활성의 변경; 간접적으로, PDGF 수용체가 결합된 세포에서 증식성 반응의 유도; 그리고 강력한 혈관수축신경 활성을 산출할 수 있다. 용어 "PDGF"는 "PDGF" 폴리펩티드, "PDGF" 인코딩 유전자 또는 핵산, 또는 이의 이합화된 형태를 지칭하는데 이용될 수 있다.

[0054] 용어 "PDGF-A"는 PDGF의 A 사슬 폴리펩티드 또는 이의 상응하는 인코딩 유전자 또는 핵산을 지칭한다.

[0055] 용어 "PDGF-B"는 PDGF의 B 사슬 폴리펩티드 또는 이의 상응하는 인코딩 유전자 또는 핵산을 지칭한다.

[0056] 용어 "PDGF-C"는 PDGF의 C 사슬 폴리펩티드 또는 이의 상응하는 인코딩 유전자 또는 핵산을 지칭한다.

[0057] 용어 "PDGF-D"는 PDGF의 D 사슬 폴리펩티드의 변이체 1과 2를 비롯하여, PDGF의 D 사슬 폴리펩티드 또는 이의 상응하는 인코딩 유전자 또는 핵산을 지칭한다.

[0058] 용어 "PDGF-AA"는 2개의 PDGF-A 사슬 폴리펩티드를 갖는 이합체를 지칭한다.

[0059] 용어 "PDGF-AB"는 1개의 PDGF-A 사슬 폴리펩티드 및 1개의 PDGF-B 사슬 폴리펩티드를 갖는 이합체를 지칭한다.

[0060] 용어 "PDGF-BB"는 2개의 PDGF-B 사슬 폴리펩티드를 갖는 이합체를 지칭한다.

[0061] 용어 "PDGF-CC"는 2개의 PDGF-C 사슬 폴리펩티드를 갖는 이합체를 지칭한다.

[0062] 용어 "PDGF-DD"는 2개의 PDGF-D 사슬 폴리펩티드를 갖는 이합체를 지칭한다.

[0063] 용어 "VEGF"는 혈관형성 또는 혈관형성 과정을 유도하는 혈관 내피 성장 인자를 지칭한다. 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "VEGF"는 예로서, VEGF<sub>121</sub>, VEGF<sub>165</sub> 및 VEGF<sub>189</sub>를 비롯한 VEGF-A/VPF 유전자의 대안적 스플라이싱에 의해 발생하는 VEGF의 다양한 아형 (혈관 투과 인자 (VPF) 및 VEGF-A로서 또한 알려져 있음) (서열 번호: 16 (핵산)과 17 (폴리펩티드) 참조)을 포함한다. 게다가, 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "VEGF"는 혈관형성 또는 혈관형성 과정을 유도하기 위해 동계 VEGF 수용체 (즉, VEGFR)를 통해 행동하는 VEGF-관련된 혈관형성 인자, 예를 들면, PIGF (태반 성장 인자), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D 및 VEGF-E를 포함한다. 용어 "VEGF"는 VEGF 수용체, 예를 들면, VEGFR-1 (Flt-1) (서열 번호: 18 (핵산)과 19 (폴리펩티드) 참조), VEGFR-2 (KDR/Flk-1) (서열 번호: 20 (핵산)과 21 (폴리펩티드) 참조), 또는 VEGFR-3 (FLT-4)에 결합하는 성장 인자의 부류의 임의의 구성원을 포함한다. 용어 "VEGF"는 "VEGF" 폴리펩티드 또는 "VEGF" 인코딩 유전자 또는 핵산을 지칭하는데 이용될 수 있다.

[0064] 용어 "PDGF 길항제"는 PDGF의 활성 또는 생산을 감소시키거나, 또는 부분적으로 또는 완전히 저해하는 작용제를 지칭한다. 일정한 구체예에서, PDGF 길항제는 PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C 및 PDGF-D 중에서 하나 또는 그 이상을 저해한다. 일정한 구체예에서, PDGF 길항제는 PDGF-A, PDGF-B, 그리고 PDGF-C 중에서 하나 또는 그 이상을 저해한다. 일부 구체예에서, PDGF 길항제는 PDGF의 이합화된 형태, 예를 들면, PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, PDGF-CC, 그리고 PDGF-DD를 저해한다. 일정한 구체예에서, PDGF 길항제는 PDGF-BB를 저해한다. 다른 구체예에서, PDGF 길항제는 PDGF-AB를 저해한다. PDGF 길항제는 특정한 PDGF, 예를 들면, PDGF-B의 활성 또는 생산을 직접적으로 또는 간접적으로 감소시키거나 또는 저해할 수 있다. 게다가, "길항제"의 상기 정의와 일치하는 "PDGF 길항제"는 PDGF-연관된 수용체 신호를 감소시키거나 또는 저해하기 위해, PDGF 리간드 또는 이의 동계 수용체 상에서 행동하는 작용제를 포함한다. "PDGF 길항제"의 실례는 PDGF 핵산을 표적으로 하는 안티센스 분자, 리보자임 또는 RNAi; 항-PDGF 압타머, PDGF 그 자체 또는 이의 수용체에 대한 항-PDGF 항체, 또는 동계 수용체에 PDGF의 결합을 예방하는 가용성 PDGF 수용체 미끼; 동계 PDGF 수용체 (PDGFR) 핵산을 표적으로 하는 안티센스 분자, 리보자임 또는 RNAi; 동계 PDGFR 수용체에 결합하는 항-PDGFR 압타머 또는 항-PDGFR 항체; 그리고 PDGFR 티로신 키나아제 저해제를 포함한다.

[0065] 용어 "VEGF 길항제"는 VEGF의 활성 또는 생산을 감소시키거나, 또는 부분적으로 또는 완전히 저해하는 작용제를 지칭한다. 일정한 구체예에서, VEGF 길항제는 VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C 및 VEGF-D 중에서 하나 또는 그 이상을 저해한다. VEGF 길항제는 특정한 VEGF, 예를 들면, VEGF<sub>165</sub>의 활성 또는 생산을 직접적으로 또는 간접적으로 감소시키거나 또는 저해할 수 있다. 게다가, "길항제"의 상기 정의와 일치하는 "VEGF 길항제"는 VEGF-연관된 수용



체 신호를 감소시키거나 또는 저해하기 위해, VEGF 리간드 또는 이의 동계 수용체 상에서 행동하는 작용제를 포함한다. "VEGF 길항제"의 실례는 VEGF 핵산을 표적으로 하는 안티센스 분자, 리보자임 또는 RNAi; 항-VEGF 압타머, VEGF 그 자체 또는 이의 수용체에 대한 항-VEGF 항체, 또는 동계 수용체에 VEGF의 결합을 예방하는 가용성 VEGF 수용체 미끼; 동계 VEGF 수용체 (VEGFR) 핵산을 표적으로 하는 안티센스 분자, 리보자임, 또는 RNAi; 동계 VEGFR 수용체에 결합하는 항-VEGFR 압타머 또는 항-VEGFR 항체; 그리고 VEGFR 티로신 키나아제 저해제를 포함한다. 일정한 구체예에서, VEGF 길항제는 펩티드, 예를 들면, 3개 또는 그 이상의 아미노산 잔기를 포함하는 펩티드이다. 일정한 구체예에서, VEGF 길항제는 이중환상 펩티드이다.

[0066] 용어 "효과량"은 활성제와 관련하여 이용될 때, 단독으로 또는 다른 활성제와 합동으로, 안과적 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는데 유용한 활성제, 예를 들면, PDGF 길항제, VEGF 길항제 또는 항-C5 작용제의 양을 지칭한다. "효과량"은 투여 방식, 안과적 질환 또는 장애의 특정한 좌위, 개체의 연령, 체중 및 전반적인 건강에 따라 변할 수 있다. 2가지 또는 그 이상 활성제의 효과량은 비록 다른 작용제 중에서 하나 또는 그 이상의 부재에서 작용제 중에서 한 가지의 양이 안과적 질환 또는 장애를 치료하거나 또는 예방하는데 무효하더라도, 안과적 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는데 유용한 활성제의 합동된 양이다.

[0067] 폴리펩티드 X의 "변이체"는 하나 또는 그 이상의 아미노산 잔기에서 변경되는 폴리펩티드 X의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 지칭한다. 변이체는 "보존성" 변화를 가질 수 있는데, 여기서 치환된 아미노산은 유사한 구조적 또는 화학적 성질을 갖는다 (가령, 이소류신으로 류신의 대체). 더욱 드물게는, 변이체는 "비보존성" 변화를 가질 수 있다 (가령, 트립토판으로 글리신의 대체). 유사한 마이너 변이는 또한, 아미노산 결실 또는 삽입, 또는 둘 모두를 포함할 수 있다. 생물학적 또는 면역학적 활성을 제거하지 않으면서 어떤 아미노산 잔기가 치환되거나, 삽입되거나, 또는 결실될 수 있는 지를 결정하는데 있어서 보도는 당분야에서 널리 공지된 컴퓨터 프로그램, 예를 들면, LASERGENE 소프트웨어 (DNASTAR)를 이용하여 결정될 수 있다.

[0068] 용어 "변이체"는 폴리뉴클레오티드 서열의 문맥에서 이용될 때, 유전자의 폴리뉴클레오티드 서열에 관련된 폴리뉴클레오티드 서열 또는 이의 코딩 서열을 포괄할 수 있다. 이러한 정의는 또한, 예로서, "대립형질," "스플라이스," "중," 또는 "다형성" 변이체를 포함한다. 스플라이스 변이체는 참고 분자에 유의미한 동일성을 가질 수 있지만, 일반적으로 mRNA 처리 동안 엑손의 대안적 스플라이싱으로 인해 더욱 큰 또는 더욱 적은 숫자의 폴리뉴클레오티드를 가질 것이다. 상응하는 폴리펩티드는 추가 기능적 도메인 또는 도메인의 부재를 소유할 수 있다. 중 변이체는 종마다 변하는 폴리뉴클레오티드 서열이다. 결과의 폴리펩티드는 일반적으로, 서로에 대하여 유의미한 아미노산 동일성을 가질 것이다. 다형성 변이체는 소정의 종의 개체 사이에 특정 유전자의 폴리뉴클레오티드 서열에서 변이이다.

[0069] 용어 "항-C5 작용제"는 C5 보체 단백질 또는 이의 변이체의 활성 또는 생산을 감소시키거나, 또는 부분적으로 또는 완전히 저해하는 작용제를 지칭한다. 항-C5 작용제는 C5 보체 단백질 또는 이의 변이체의 활성 또는 생산을 직접적으로 또는 간접적으로 감소시키거나 또는 저해할 수 있다. 항-C5 작용제는 C5 보체 단백질의 이의 성분 폴리펩티드 C5a와 C5b로의 전환을 감소시키거나 또는 저해할 수 있다. 항-C5 작용제는 또한, C5a 및/또는 C5b의 활성 또는 생산을 감소시키거나 또는 저해할 수 있다. "항-C5 작용제"의 실례는 C5 핵산을 표적으로 하는 안티센스 분자, 리보자임 또는 RNAi; 항-C5a와 항-C5b 압타머를 포함하는 항-C5 압타머, C5, C5a, C5b, 또는 C5b-9에 대해 지향된 항-C5 항체, 또는 결합 상대 또는 수용체에 C5 보체 단백질 또는 이의 변이체 또는 단편 (가령, C5a 또는 C5b)의 결합을 예방하는 가용성 C5 수용체 미끼를 포함한다.

[0070] **안과적 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 유용한 작용제**

[0071] **길항제 A**

[0072] 길항제 A는 위치 6, 19와 28에서 2'-플루오르-2'-데옥시우리딘; 위치 8, 20, 26과 27에서 2'-플루오르-2'-데옥시시티딘; 위치 9, 14, 16과 29에서 2'-O-메틸-2'-데옥시구아노신; 위치 21에서 2'-O-메틸-2'-데옥시아데노신; 위치 30에서 반전된 방향 T (즉, 3'-3'-연결된); 그리고 링커 및 개별 뉴클레오티드 사이에 포스포디에스테르 연쇄를 거쳐 9번째와 10번째 뉴클레오티드 및 21번째와 22번째 뉴클레오티드를 함께 연결하는 2개의 핵사에틸렌-글리콜 포스포라미디트 연쇄를 갖는 서열 CAGGCUACGC GTAGAGCAUC ATGATCCUGT (서열 번호: 1) (전체적으로 본원에 참조로서 편입된 US 특허 출원 공개 번호 20050096257의 실시예 3 참조)을 갖는 폐결화된, 항-PDGF 압타머이다.

[0073] 길항제 A의 화학적 명칭은 [(모노메톡시 20K 폴리에틸렌 글리콜 카르바모일-N2-) (모노메톡시 20K 폴리에틸렌 글리콜 카르바모일-N6-)]-리신-아미도-6-핵산딜릴-(1-5')-2'-데옥시시티딜릴-(3'-5')-2'-데옥시아데닐릴-(3'-

5')-2'-데옥시구아닐릴-(3'-5')-2'-데옥시구아닐릴-(3'-5')-2'-데옥시시티딜릴-(3'-5')-2'-데옥시-2'-플루오로우리딜릴-(3'-5')-2'-데옥시아데닐릴-(3'-5')-2'-데옥시-2'-플루오로시티딜릴-(3'-5')-2'-데옥시-2'-메톡시구아닐릴-(3'-1)-PO<sub>3</sub>-헥사(에틸옥시)-(18-5')-2'-데옥시시티딜릴-(3'-5')-2'-데옥시구아닐릴-(3'-5')-티미딜릴-(3'-5')-2'-데옥시아데닐릴-(3'-5')-2'-데옥시-2'-메톡시구아닐릴-(3'-5')-2'-데옥시아데닐릴-(3'-5')-2'-데옥시-2'-메톡시구아닐릴-(3'-5')-2'-데옥시시티딜릴-(3'-5')-2'-데옥시아데닐릴-(3'-5')-2'-데옥시-2'-플루오로우리딜릴-(3'-5')-2'-데옥시-2'-플루오로시티딜릴-(3'-5')-2'-데옥시-2'-메톡시아데닐릴-(3'-1)-PO<sub>3</sub>-헥사(에틸옥시)-(18-5')-티미딜릴-(3'-5')-2'-데옥시구아닐릴-(3'-5')-2'-데옥시아데닐릴-(3'-5')-티미딜릴-(3'-5')-2'-데옥시-2'-플루오로시티딜릴-(3'-5')-2'-데옥시-2'-플루오로시티딜릴-(3'-5')-2'-데옥시-2'-플루오로우리딜릴-(3'-5')-2'-데옥시-2'-메톡시구아닐릴-(3'-3')-티미딘이다.

[0074] 길항제 A의 구조는 도면 1에서 도시된다.

[0075] 길항제 A의 서열은 다음과 같다:

[0076] 5'-[mPEG2 40kD]-[HN-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>O] CAGGCU<sub>f</sub>AC<sub>f</sub>G<sub>m</sub> [PO<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>] CGTAG<sub>m</sub>AG<sub>m</sub>CAU<sub>f</sub>C<sub>f</sub>A<sub>m</sub> [PO<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>]TGATC<sub>f</sub>C<sub>f</sub>U<sub>f</sub>G<sub>m</sub>-[3T]-3', 이의 압타머 서열은 (서열 번호: 1)에서 진술되고,

[0077] 여기서 [3T]은 리보오스 당에서 3' 위치에서 올리고뉴클레오타이드의 3' 단부에 부착되는 반전된 티미딘 뉴클레오타이드를 지칭하고, 그리고 [mPEG2 40 kD]는 카바메이트 연쇄를 거쳐 리신 잔기의 2개 아미노기에 공유 부착된 2개의 20 kD 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 중합체 사슬, 한 구체예에서 2개의 약 20 kD PEG 중합체 사슬을 나타낸다. 이러한 모이어티는 차례로, 아래에 설명된 아미노 링커를 거쳐 올리고뉴클레오타이드와 연결된다.

[0078] [HN-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>O]는 아마이드 결합을 거쳐 PEG 중합체에 공유 부착되는 이중기능성 α-히드록시-ω-아미노 링커를 나타낸다. 링커는 포스포디에스테르 연쇄에 의해 길항제 A의 5' 단부에서 올리고뉴클레오타이드에 부착된다.

[0079] [PO<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>]은 포스포디에스테르 연쇄를 거쳐 올리고뉴클레오타이드의 분절을 연결하는 헥사에틸렌 글리콜 (HEX) 모이어티를 나타낸다. 길항제 A는 링커 및 개별 뉴클레오타이드 사이에 포스포디에스테르 연쇄를 거쳐 9번째와 10번째 뉴클레오타이드 및 21번째와 22번째 뉴클레오타이드를 함께 연결하는 2개의 HEX 연쇄를 갖는다.

[0080] C, A, G, 그리고 T는 각각, 시토신, 아데노신, 구아노신, 그리고 티미딘 핵산의 2'-데옥시 유도체에 대한 1 문자 코드를 나타낸다. 길항제 A는 4개의 2'-데옥시리보시토신, 6개의 2'-데옥시리보아데노신, 4개의 2'-데옥시리보구아노신, 그리고 4개의 2'-데옥시리보티미딘을 갖는다.

[0081] G<sub>m</sub> 및 A<sub>m</sub>은 각각, 구아노신과 아데노신의 2'-메톡시 치환된 형태를 나타낸다. 길항제 A는 4개의 2'-메톡시구아노신 및 1개의 2'-메톡시아데노신을 갖는다. C<sub>f</sub> 및 U<sub>f</sub>는 각각, 시토신과 우라실의 2'-플루오르 치환된 형태를 나타낸다. 길항제 A는 4개의 2'-플루오로시토신 및 3개의 2'-플루오로우라실을 갖는다.

[0082] 3'-말단을 제외하고, 올리고뉴클레오타이드에서 포스포디에스테르 연쇄는 표준 뉴클레오시드 포스포디에스테르 연쇄로, 리보오스 고리의 5'-와 3'-산소를 연결한다. 3'-말단 티미딘 및 끝에서 두 번째 G<sub>m</sub> 사이에 포스포디에스테르 연쇄는 그들의 개별 3'-산소를 연결하는데, 이것은 3',3'-캡으로서 지칭된다.

[0083] 길항제 A는 40,000 내지 60,000 달톤, 한 구체예에서 약 40,000 내지 약 60,000 달톤의 분자량을 갖고, 그리고 용해 상태에서 무색 내지 약간 황색일 수 있다. 길항제 A는 완충제로서 일염기성 인산나트륨 일수화물 및 이염기성 인산나트륨 칠수화물, 그리고 긴장성 조정제로서 염화나트륨의 용액에서 존재할 수 있다. 길항제 A는 친수성 중합체이다. 길항제 A는 시각적 검사에 의해 사정될 때, 물 및 인산염 완충된 식염수 (PBS)에서 최소한 50 mg (올리고뉴클레오타이드 중량에 기초됨)/mL 용액에서 가용성이다.

[0084] 길항제 A는 올리고뉴클레오타이드 부분을 생산하는 반복적인 화학적 합성 절차를 이용하여 합성될 수 있는데, 이것은 이후, US 특허 공개 번호 2012/0100136의 실시예 4에서 더욱 설명된 바와 같이, 폐길화 시약에 공유 결합된다.

[0085] 길항제 A는 펩티드 염이다. 하지만, 길항제의 다른 제약학적으로 허용되는 염이 본원에서 개시된 조성물과 방법에서 유용하다.

[0086] VEGF 길항제

- [0087] 일부 구체예에서, VEGF 길항제는 라니비주맵 (상표 Lucentis<sup>®</sup> (Genentech, San Francisco, CA) 하에 상업적으로 가용; 중쇄와 경쇄 가변 영역 서열에 대해 U.S. 특허 번호 7,060,269의 도면 1 참조), 베바시주맵 (상표 Avastin<sup>®</sup> (Genentech, San Francisco, CA) 하에 상업적으로 가용; 중쇄와 경쇄 가변 영역 서열에 대해 U.S. 특허 번호 6,054,297의 도면 1 참조), 아플리베르셉트 (상표 Eylea<sup>®</sup> (Regeneron, Tarrytown, NY) 하에 상업적으로 가용), KH902 VEGF 수용체-Fc 융합 단백질 (Zhang et al. (2008) Mol Vis. 14:37-49 참조), 2C3 항체 (U.S. 특허 번호 6,342,221, 칼럼 8, 라인 48-67, 칼럼 9, 라인 1-21 참조), ORA102 (Ora Bio, Ltd.로부터 가용), 페갑타닙 (가령, 페갑타닙 나트륨; 상표 Macugen<sup>®</sup> (Valeant Pharmaceuticals, Bridgewater, NJ) 하에 상업적으로 가용; U.S. 특허 번호 6,051,698의 도면 1 참조)), 베바시라닙 (Dejneka et al. (2008) Mol Vis. 14:997-1005 참조), SIRNA-027 (Shen et al. (2006) Gene Ther. 13:225-34), 테커신 (U.S. 특허 번호 6,525,089 (칼럼 3, 라인 5-16) 참조), 데쿠시놀 (Ahn et al. (1997) Planta Med. 63:360-1 참조), 피크로포도필린 (Economou (2008) Investigative Ophthalmology & Visual Science. 49:2620-6 참조), 구굴스테론 (Kim et al. (2008) Oncol. Rep. 20:1321-7 참조), PLG101 (Ahmadi and Lim (2008) Expert Opin Pharmacother. 9:3045-52 참조), PLG201 (Ahmadi and Lim (2008) 참조), 아이코사노이드 LXA4 (Baker et al (2009) J Immun. 182:3819-26 참조), PTK787 (상표 Vatalanib<sup>™</sup> 하에 상업적으로 가용; Barakat and Kaiser (2009) Expert Opin Investig Drugs 18:637-46 참조), 파조파닙 (Takahashi et al. (2009) Arch Ophthalmol. 127:494-9 참조), 악시티닙 (Hu-Lowe et al. (2008) Clin Cancer Res. 14:7272-83 참조), CDDO-Me (Sogno et al. (2009) Recent Results Cancer Res. 181 :209-12 참조), CDDO-Imm (Sogno et al. (2009) 참조), 시코닌 (Hisa et al. (1998) Anticancer Res. 18:783-90 참조), 베타-히드록시이소발레릴쉬코닌 (Hisa et al. (1998) 참조), 강글리오시드 GM3 (Chung et al. (2009) Glycobio. 19:229-39), DC101 항체 (U.S. 특허 번호 6,448,077, 칼럼 2, 라인 61-65 참조), Mab25 항체 (U.S. 특허 번호 6,448,077, 칼럼 2, 라인 61-65 참조), Mab73 항체 (U.S. 특허 번호 6,448,077, 칼럼 2, 라인 61-65 참조), 4A5 항체 (U.S. 특허 번호 6,383,484, 칼럼 12, 라인 50-54 참조), 4E10 항체 (U.S. 특허 번호 6,383,484, 칼럼 10, 라인 66-67, 칼럼 11, 라인 1-2 참조), 5F12 항체 (U.S. 특허 번호 6,383,484, 칼럼 10, 라인 62-65 참조), VA01 항체 (U.S. 특허 번호 5,730,977, 칼럼 6, 라인 26-30 참조), BL2 항체 (U.S. 특허 번호 5,730,977, 칼럼 6, 라인 30-32 참조), VEGF-관련된 단백질 (U.S. 특허 번호 6,451,764, 도면 1 참조), sFLT01 (Pechan et al. (2009) Gene Ther. 16: 10-6 참조), sFLT02 (Pechan et al. (2009) 참조), 펩티드 B3 (Lacal et al. (2008) Eur J Cancer 44: 1914-21 참조), TG100801 (Palanki et al. (2008) J Med Chem. 51 : 1546-59 참조), 소라페닙 (상표 Nexavar<sup>™</sup> 하에 상업적으로 가용; Kernt et al. (2008) Acta Ophthalmol. 86:456-8 참조), G6-31 항체 (Crawford et al. (2009) Cancer Cell 15:21-34 참조), ESBA1008 (U.S. 특허 번호 8,349,322 참조), 티보자닙 (전체적으로 참조로서 편입된 U.S. 특허 번호 6,821,987 참조; Campas et al. (2009) Drugs Fut 2009, 34(10): 793), 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염이다.
- [0088] 다른 구체예에서, VEGF 길항제는 에피토프 VEGF-A (서열 번호: 22) 또는 VEGF-B (서열 번호: 23), 또는 이들 에피토프의 임의의 부분에 결합하는 항체 또는 항체 단편이다. 한 구체예에서, VEGF 길항제는 VEGF의 에피토프 (가령, 서열 번호: 22와 23) 중에서 하나 또는 그 이상에 결합하는 항체 또는 항체 단편이다. 다른 구체예에서, VEGF 길항제는 VEGF의 에피토프, 예를 들면, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, 또는 VEGF-E의 에피토프에 결합하는 항체 또는 항체 단편이다. 일부 구체예에서, VEGF 길항제는 VEGF와 VEGFR의 결합이 저해되도록 VEGF의 에피토프에 결합한다. 한 구체예에서, 에피토프는 접합된 VEGF 분자의 표면 상에서 에피토프가 노출되도록, 전시되는 VEGF의 3차원 구조의 성분을 포괄한다. 한 구체예에서, 에피토프는 VEGF로부터 선행 아미노산 서열이다.
- [0089] 일부 구체예에서, VEGF에 대해 지향된 저해성 항체, 예를 들면, U.S. 특허 번호 6,524,583, 6,451,764 (VRP 항체), 6,448,077, 6,416,758, 6,403,088 (VEGF-C에 대해), 6,383,484 (VEGF-D에 대해), 6,342,221 (항-VEGF 항체), 6,342,219 6,331,301 (VEGF-B 항체) 및 5,730,977, 그리고 PCT 간행물 W096/30046, WO 97/44453 및 WO 98/45331에서 설명된 것들은 당분야에서 공지되고, 이의 내용은 전체적으로 참조로서 편입된다.
- [0090] 다른 비항체 VEGF 길항제는 VEGF 길항제 활성을 갖는 항체 모방체 (가령, Affibody<sup>®</sup> 분자, 아필린, 아피틴, 안티칼린, 아비머, 쿨리츠 도메인 펩티드, 그리고 모노바디)를 포함한다. 이것은 VEGF-A에 결합하고 이것이 VEGFR-2에 결합하는 것을 예방하는 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백질을 포함한다. 한 가지 실례는 AGN 150998 (DARPin<sup>®</sup>)로서 또한 알려져 있는 MP0112이다. 안키린 결합 도메인은 서열 번호: 97의 아미노산 서열을 가질 수 있다.
- [0091] VEGF-A에 결합하고 이것이 VEGFR-2에 결합하는 것을 예방하는 안키린 반복 도메인을 포함하는 재조합 결합 단백

질은 W02010/060748 및 W02011/135067에서 더욱 상세하게 설명된다.

- [0092] VEGF 길항제 활성을 갖는 추가 특이적 항체 모방체는 40 kD 폐길화된 안티칼린 PRS-050 및 모노바디 안지오셉트 (CT-322)이다.
- [0093] 전술한 비항체 VEGF 길항제는 그들의 약동학적 성질 또는 생체이용률을 더욱 향상시키기 위해 변형될 수 있다. 가령, 비항체 VEGF 길항제는 이의 생체내 반감기를 연장하기 위해 화학적으로 변형 (가령, 폐길화)될 수 있다. 대안으로 또는 이에 더하여, 이것은 VEGF 길항제가 유래되었던 자연 단백질의 단백질 서열 내에 존재하지 않는 추가 당화 부위의 당화 또는 부가에 의해 변형될 수 있다.
- [0094] 현재 전임상 개발 단계에 있는 다른 비항체 VEGF 길항제 면역접합체는 VEGFR2/KDR로부터 세포외 리간드-결합 도메인 3과 4, 그리고 VEGFR1/Flt-1로부터 도메인 2를 내포하는 VEGF-트랩과 유사한 재조합 인간 가용성 VEGF 수용체 융합 단백질이고; 이들 도메인은 인간 IgG Fc 단백질 단편에 융합된다 (Li et al., 2011 *Molecular Vision* 17:797-803). 이러한 길항제는 동종형 VEGF-A, VEGF-B 및 VEGF-C에 결합한다. 분자는 최종 단백질에서 상이한 당화 패턴을 유발하는 2가지 상이한 생산 과정을 이용하여 제조된다. 이들 2개의 글리코형은 KH902 (콘베르셉트) 및 KH906으로서 지칭된다. 융합 단백질은 서열 번호: 98의 아미노산 서열을 가질 수 있고, 그리고 VEGF-트랩과 유사하게, 이합체로서 존재할 수 있다. 이러한 융합 단백질 및 관련된 분자는 EP 1767546에서 더욱 특징화된다.
- [0095] **항-C5 작용제**
- [0096] 일정한 구체예에서, 항-C5 작용제는 C5 보체 단백질 또는 이의 변이체의 기능을 조정한다. 일부 구체예에서, 항-C5 작용제는 C5 보체 단백질 또는 이의 변이체의 기능을 저해한다. 한 구체예에서, 항-C5 작용제에 의해 저해된 기능은 C5 보체 단백질 개열이다.
- [0097] C5 보체 단백질 변이체는 본원에서 이용된 바와 같이, C5 보체 단백질 기능과 실제로 동일한 기능을 수행하는 변이체를 포괄한다. C5 보체 단백질 변이체는 일부 구체예에서, 아미노산 서열 서열 번호: 24를 포함하는 C5 보체 단백질의 아미노산 서열에 실제로 동일한 구조를 포함하고, 그리고 일부 구체예에서, 최소한 80% 서열 동일성, 일부 구체예에서 최소한 90% 서열 동일성, 그리고 일부 구체예에서 최소한 95% 서열 동일성을 포함한다.
- [0098] 일부 구체예에서, 항-C5 작용제는 핵산 분자, 압타머, 안티센스 분자, RNAi 분자, 단백질, 펩티드, 환상 펩티드, 항체 또는 항체 단편, 당, 중합체, 또는 소형 분자에서 선택된다. 일정한 구체예에서, 항-C5 작용제는 PCT 특허 출원 공개 번호 WO 2007/103549에서 설명된 항-C5 작용제이다.
- [0099] 특정 구체예에서, 항-C5 작용제는 항-C5 압타머이다. 압타머는 고전적인 왓슨 크릭 염기 대합 이외에 상호작용을 통해 분자에 대한 특이적 결합 친화성을 갖는 핵산 분자이다. 압타머, 예를 들면, 파지 전사 또는 단일클론 항체 ("mAbs")에 의해 산출된 펩티드는 선별된 표적에 특이적으로 결합하고 표적의 활성을 조정할 수 있으며, 예를 들면, 결합을 통해 압타머는 기능하는 그들의 표적의 능력을 차단할 수 있다. 압타머는 폐길화되지 않거나 또는 폐길화될 수 있다. 특정 구체예에서, 압타머는 하나 또는 그 이상의 2' 당 변형, 예를 들면, 2'-O-알킬 (가령, 2'-O-메틸 또는 2'-O-메톡시에틸) 또는 2'-플루오르 변형을 내포할 수 있다.
- [0100] 예시적인 C5 특이적 압타머는 PCT 공개 번호 WO 2007/103549에서 개시된 압타머를 포함하는데, 이것은 전체적으로 참조로서 편입된다. 예시적인 C5 특이적 압타머는 압타머 ARC185 (서열 번호: 25), ARC186 (서열 번호: 26), ARC188 (서열 번호: 27), ARC189 (서열 번호: 28), ARC243 (서열 번호: 29), ARC244 (서열 번호: 30), ARC250 (서열 번호: 31), ARC296 (서열 번호: 32), ARC297 (서열 번호: 33), ARC330 (서열 번호: 34), ARC331 (서열 번호: 35), ARC332 (서열 번호: 36), ARC333 (서열 번호: 37), ARC334 (서열 번호: 38), ARC411 (서열 번호: 39), ARC412 (서열 번호: 40), ARC413 (서열 번호: 41), ARC414 (서열 번호: 42), ARC415 (서열 번호: 43), ARC416 (서열 번호: 44), ARC417 (서열 번호: 45), ARC418 (서열 번호: 46), ARC419 (서열 번호: 47), ARC420 (서열 번호: 48), ARC421 (서열 번호: 49), ARC422 (서열 번호: 50), ARC423 (서열 번호: 51), ARC424 (서열 번호: 52), ARC425 (서열 번호: 53), ARC426 (서열 번호: 54), ARC427 (서열 번호: 55), ARC428 (서열 번호: 56), ARC429 (서열 번호: 57), ARC430 (서열 번호: 58), ARC431 (서열 번호: 59), ARC432 (서열 번호: 60), ARC433 (서열 번호: 61), ARC434 (서열 번호: 62), ARC435 (서열 번호: 63), ARC436 (서열 번호: 64), ARC437 (서열 번호: 65), ARC438 (서열 번호: 66), ARC439 (서열 번호: 67), ARC440 (서열 번호: 68), ARC457 (서열 번호: 69), ARC458 (서열 번호: 70), ARC459 (서열 번호: 71), ARC473 (서열 번호: 72), ARC522 (서열 번호: 73), ARC523 (서열 번호: 74), ARC524 (서열 번호: 75), ARC525 (서열 번호: 76), ARC532 (서열 번호: 77),

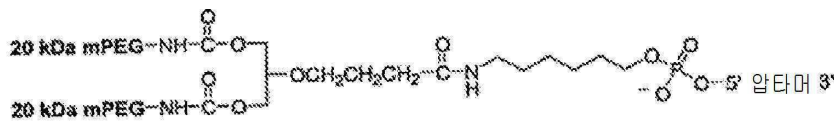


ARC543 (서열 번호: 78), ARC544 (서열 번호: 79), ARC550 (서열 번호: 80), ARC551 (서열 번호: 81), ARC552 (서열 번호: 82), ARC553 (서열 번호: 83), ARC554 (서열 번호: 84), ARC657 (서열 번호: 85), ARC658 (서열 번호: 86), ARC672 (서열 번호: 87), ARC706 (서열 번호: 88), ARC913 (서열 번호: 89), ARC874 (서열 번호: 90), ARC954 (서열 번호: 91), ARC1537 (서열 번호: 92), ARC1730 (서열 번호: 93), 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0101] 일부 구체예에서, 항-C5 작용제는 서열 번호: 94, 95, 또는 96을 갖는 압타머이다.

[0102] 특정 구체예에서, 항-C5 작용제는 링커를 거쳐 폴리에틸렌 글리콜 모이어티에 접합된 서열 번호: 26의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 C5 특이적 압타머이다. 일부 구체예에서, 폴리에틸렌 글리콜 모이어티는 약 10 kDa보다 큰 분자량, 특히 약 20 kDa, 더욱 구체적으로 약 30 kDa, 그리고 더욱 구체적으로 약 40 kDa의 분자량을 갖는다. 일부 구체예에서, 폴리에틸렌 글리콜 모이어티는 링커를 거쳐 압타머의 5' 단부에 접합된다. 일부 구체예에서, 5' 단부에 접합된 PEG는 약 40 kDa 분자량의 PEG이다. 특정 구체예에서, 약 40 kDa PEG는 분지된 PEG이다. 일부 구체예에서, 분지된 약 40 kDa PEG는 1,3-비스(mPEG-[약 20 kDa])-프로필-2-(4'-부타미드)이다. 다른 구체예에서, 분지된 약 40 kDa PEG는 2,3-비스(mPEG-[약 20 kDa])-프로필-1-카르바모일이다.

[0103] 특정 구체예에서, C5 특이적 압타머는 아래에 진술된 구조를 갖는 화합물, ARC187:



또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이며, 여기서 압타머 = fCmGfCfCGfCmGmGfUfCfUfCmAmGmGfCGfCfUmGmAmGfUfCfUmGmAmGfUfUAfCf CfUmGfCmG-3T (서열 번호: 26)이고

[0104] 여기서 fC 및 fU = 2'-플루오르 뉴클레오타이드이고, 그리고 mG 및 mA = 2'-OMe 뉴클레오타이드이고, 그리고 모든 다른 뉴클레오타이드는 2'-OH이고, 그리고 여기서 3T는 반전된 테옥시 티미딘을 지시한다. 일부 구체예에서, 상기 구조의 각 20 kDa mPEG는 약 20 kDa의 분자량을 갖는다.

[0105] 다른 특정 구체예에서, C5 특이적 압타머는 아래에 진술된 구조를 갖는 화합물, ARC1905:



또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이며, 여기서 압타머 =

[0107] fCmGfCfCGfCmGmGfUfCfUfCmAmGmGfCGfCfUmGmAmGfUfCfUmGmAmGfUfUAfCf CfUmGfCmG-3T (서열 번호: 26)이고

[0108] 여기서 fC 및 fU = 2'-플루오르 뉴클레오타이드이고, 그리고 mG 및 mA = 2'-OMe 뉴클레오타이드이고, 그리고 모든 다른 뉴클레오타이드는 2'-OH이고, 그리고 여기서 3T는 반전된 테옥시 티미딘을 지시한다. 일부 구체예에서, 상기 구조의 각 20 kDa mPEG는 약 20 kDa의 분자량을 갖는다.

[0109] 다른 구체예에서, 항-C5 작용제는 전령 RNA로부터 단백질 번역을 저해함으로써 또는 상응하는 C5 mRNA의 분해를 표적으로 함으로써 C5 저해를 산출하는, C5에 표적화된 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 리보자임이다.

[0110] 또 다른 구체예에서, 항-C5 작용제는 항-C5 RNA 간섭 (RNAi) 구조체이다. C5 보체 단백질에 대하여 RNAi를 산출하는데 유용한 일정한 이중 가닥 올리고뉴클레오타이드는 길이에서 30개 염기쌍보다 적고, 그리고 리보핵산의 약 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18 또는 17개 염기쌍을 포함하고 보체 C5 단백질, 특히 인간 보체 C5 단백질의 mRNA 서열에 실제적인 서열 동일성을 갖는 서열을 포함할 수 있다. 임의선택적으로, dsRNA 올리고뉴클레오타이드는 3' 오버행 단부를 포함할 수 있다. 무제한적 예시적인 2-뉴클레오타이드 3' 오버행은 임의의 유형의 리보뉴클레오타이드 잔기로 구성되고, 그리고 심지어 2'-테옥시티미딘 잔기로 구성될 수도 있는데, 이것은 RNA 합성의 비용을 낮추고, 그리고 세포 배양 배지에서 및 형질감염된 세포 내에서 siRNA의 뉴클레아제 내성을 증강할 수 있다 (Elbashi et al., (2001) Nature, 411 : 494-8 참고).

[0111] 안과적 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 다른 작용제

[0112] 다른 구체예에서, 안과적 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는데 유용한 다른 작용제는 볼로식시맙 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이다 (Ramakrishnan et al. (2008) J Exp Ther Oncol. 5:273-86, 이것은 전체적으로



본원에 참조로서 편입된다).

- [0113] 일부 구체예에서, 복수의 압타머가 단일 비면역원성, 고분자량 화합물, 예를 들면, 폴리알킬렌 글리콜 또는 PEG, 또는 친유성 화합물, 예를 들면, 글리세롤지질과 결합될 수 있다. 이들 압타머는 전체적으로 하나의 표적에 또는 상이한 표적에 대한 것일 수 있다. 화합물이 하나 이상의 PDGF 압타머를 포함하는 구체예에서, 표적, 예를 들면, PDGF 또는 VEGF와의 복수 결합 상호작용으로 인한 결합력에서 증가될 수 있다. 다른 추가의 구체예에서, 복수의 폴리알킬렌 글리콜, PEG, 글리세롤 지질 분자는 서로에 부착될 수 있다. 이들 구체예에서, 하나 또는 그 이상의 압타머는 각 폴리알킬렌 글리콜, PEG, 또는 글리세롤 지질과 결합될 수 있다. 이것은 표적에 대한 각 압타머의 결합력에서 증가를 유발할 수 있다. 이에 더하여, PDGF에 대한 압타머, 또는 PDGF 및 폴리알킬렌 글리콜, PEG, 또는 글리세롤 지질과 결합된 상이한 표적에 대한 압타머가 있는 구체예에서, 약물 역시 폴리알킬렌 글리콜, PEG, 또는 글리세롤 지질과 결합, 예를 들면 공유 결합될 수 있다. 따라서 화합물은 링커로서 역할하는 폴리알킬렌 글리콜, PEG, 또는 글리세롤 지질로, 임의선택적으로 하나 또는 그 이상의 추가 링커로 약물의 표적화된 전달을 제공할 것이다.
- [0114] 압타머는 5' 단부에서 5'-5' 반전된 뉴클레오타이드 캡 구조 및/또는 3' 단부에서 3'-3' 반전된 뉴클레오타이드 캡 구조로 5'-캡핑되고 및/또는 3'-캡핑될 수 있다. 여러 구체예에서, 길항제 A, 길항제 B, 길항제 C, 길항제 D, 페갑타닙, 베바시라닙 및 Sirna-027은 5' 또는 3' 단부-캡핑된다.
- [0115] **안과적 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위한 방법**
- [0116] 본 발명은 본원에서 설명된 안과적 질환과 장애 중에서 한 가지가 포함되지만 이들에 한정되지 않는 안과적 질환과 장애를 치료하거나 예방하는데 유용한 방법과 조성물을 제공한다.
- [0117] 일부 구체예에서, 본원에서 개시된 안과적 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위한 방법은 망막 부착 성공을 향상시키거나, 시력을 향상시키거나, 또는 시력을 안정시킨다. 일부 구체예에서, 본원에서 개시된 방법은 개체에서 추가 시력 상실을 예방하거나 또는 이의 속도를 지연시킨다.
- [0118] 일부 구체예에서, VEGF 길항제 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염 및/또는 항-C5 작용제와 합동으로 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염의 투여는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 단독, VEGF 길항제 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염 단독 또는 항-C5 작용제 단독의 투여보다 큰 정도까지 망막 부착 성공을 향상시키거나, 시력을 향상시키거나, 또는 시력을 안정시킨다. 일부 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 그리고 임의선택적으로, 항-C5 작용제의 투여는 안과적 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는데 있어서 상승 효과를 갖는다. 가령, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염 둘 모두의 투여는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염 둘 모두를 투여하는 부가 효과보다 큰 정도까지 망막 부착 성공을 향상시키거나, 시력을 향상시키거나, 또는 시력을 안정시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 본원에서 설명된 방법에 따라, 단독으로 또는 VEGF 길항제 및/또는 항-C5 작용제와 합동으로 길항제 A의 투여, 예를 들면, 치료 또는 투약 섭생은 앞서 설명된 방법에 따라, 단독으로 또는 VEGF 길항제 및/또는 항-C5 작용제와 합동으로 길항제 A의 투여보다 큰 정도까지 망막 부착 성공을 향상시키거나, 시력을 향상시키거나, 또는 시력을 안정시킨다.
- [0119] 특정 구체예에서, 본 발명의 방법과 조성물 중에서 한 가지는 특정 개체에서 안과적 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는데 이용된다. 가령, 일정한 구체예에서, 본원에서 설명된 방법에 따라 치료된 개체는 질환 또는 장애에 대한 그들의 이전 치료, 치료되는 그들의 질환 또는 장애의 특정한 현시, 및/또는 다른 특징에 기초하여 규정되거나 또는 확인된다. 한 구체예에서, 개체는 규정된 표현형 또는 병력을 갖는다.
- [0120] 따라서, 본원에서 설명된 방법 중에서 한 가지는 예로서, 개체가 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위한 VEGF 길항제가 이전에 투여되었는지를 또는 개체가 이전에 VEGF 길항제로 단일요법에 실패하였는지를 결정함으로써, 예를 들면, 개체 또는 그의 건강관리 제공자를 탐문함으로써, 또는 개체의 병력을 검토함으로써, 치료되는 개체를 확인하는 것을 더욱 포함할 수 있다.
- [0121] 한 구체예에서, 개체는 VEGF 길항제가 이용되는 임의의 안구 질환 또는 장애에 대해, 또는 본원에서 설명된 안구 질환 또는 장애 중에서 한 가지 (가령, 습성-유형 AMD)에 대해 VEGF 길항제 또는 항-VEGF 단일요법으로 이전에 치료되었다.
- [0122] 특정 구체예에서, 본원에서 설명된 방법과 조성물은 항-VEGF 내성이고, 항-VEGF 단일요법이 이전에 투여되었거나 또는 이것으로 치료되었고, 항-VEGF 단일요법에 반응하지 않거나 또는 이것에 우호적으로 또는 적합하게 반

응하지 않았고, 및/또는 VEGF 길항제로 단일요법에 실패했던 개체에서 안과적 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는데 유용하다. 일부 구체예에서, 단일요법에 실패한 개체는 항-VEGF 내성이고, 보체-매개된 염증을 갖고, 및/또는 항-VEGF 단일요법에 적합하게 반응하지 않았다. 한 구체예에서, VEGF 길항제로 단일요법에 실패한 개체는 VEGF 길항제로 치료 또는 투여 후 불량한 시각적 또는 해부학적 결과를 경험한 개체이다. 한 구체예에서, 개체는 항-VEGF 단일요법 이후에, 향상된 시력을 전시하지 않았거나 또는 감소된 시력을 전시하였다.

[0123] 일정한 구체예에서, 개체는 항-VEGF 단일요법 이후에 개체의 시력 상실에 의해 또는 개체의 유의미한 시력 증가의 결여에 의해 결정될 때, 항-VEGF 단일요법에 반응하지 않거나 또는 이것에 우호적으로 또는 적합하게 반응하지 않았다. 한 구체예에서, 항-VEGF 단일요법 이후에 개체의 유의미한 시력 증가의 결여는 시력 검사의 표준화된 차트, 예를 들면, 당뇨성 망막병증 연구를 위한 초기 치료 차트 ("ETDRS 차트")의 하나 또는 그 이상, 일부 구체예에서 3개 또는 그 이상, 그리고 일부 구체예에서 15개 또는 그 이상의 문자를 판독하는 능력의 개체 상실에 의해 결정된다. 일부 구체예에서, 시력 검사는 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (ETDRS), Manual of Operations, Baltimore: ETDRS Coordinating Center, University of Maryland에서 설명된 바와 같다. National Technical Information Service, 5285 Port Royal Road, Springfield, VA 22161; 수탁 번호 PB85 223006/AS; Ferris et al., Am J Ophthalmol 94:91-96, 1982; 또는 본원에서 설명된 바와 같이 실시예 4로부터 가용. 일부 구체예에서, 시력 검사는 <http://www.nei.nih.gov/photo/keyword.asp?conditions=Eye+Charts&match=all>로부터 가용한 하나 또는 그 이상의 차트, 예를 들면, ETDRS 시력 차트 1, 2 및/또는 R을 이용한다.

[0124] 다른 구체예에서, 항-VEGF 단일요법 이후에 개체의 시력 상실은 기준선으로부터 시력 검사의 표준화된 차트, 예를 들면, ETDRS 차트의 하나 또는 그 이상, 일부 구체예에서 3개 또는 그 이상의 문자 또는 라인을 판독하는 능력의 개체 상실에 의해 결정된다. 한 구체예에서, 항-VEGF 단일요법 이후에 개체의 유의미한 시력 증가의 결여는 기준선으로부터 시력 검사의 표준화된 차트, 예를 들면, ETDRS 차트의 추가적인 하나 또는 그 이상, 일부 구체예에서 3개 또는 그 이상, 그리고 일부 구체예에서 15개 또는 그 이상의 문자를 판독하는 개체의 능력 없음에 의해 결정된다. 다른 구체예에서, 항-VEGF 단일요법 이후에 개체의 유의미한 시력 증가의 결여는 기준선으로부터 시력 시험의 표준화된 차트, 예를 들면, ETDRS 차트의 추가적인 하나 또는 그 이상, 일부 구체예에서 3개 또는 그 이상의 라인을 판독하는 개체의 능력 없음에 의해 결정된다. 일부 구체예에서, 개체의 시력 상실 또는 유의미한 시력 증가의 결여는 개체의 시력 상실 또는 불량한 치료 반응의 해부학적 징후, 예를 들면, 지속 누출, 증가된 출혈, 지속 또는 증가된 망막 색소 상피 (RPE) 박리, 혈관신생 활성의 징후, 또는 혈관신생의 증가 또는 비정상적인 매트릭스 또는 섬유증의 증가된 침적에 의해 결정된다. 특정 구체예에서, 개체의 시력 상실 또는 유의미한 시력 증가의 결여는 치료의 개시 이후에 12 주 또는 24 주에서 결정된다.

[0125] 일정한 구체예에서, 개체는 VEGF 길항제, 예를 들면, 항-VEGF 단일요법에 항-VEGF-내성이다. 한 구체예에서, 개체는 이러한 개체가 안과적 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 유발하지 못했거나; 안과적 질환 또는 장애의 단지 일시적인 치료 또는 예방만을 유발하고 상기 개체가 안과적 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 추가적으로 필요하도록 만들었거나; 또는 개체의 시력 감퇴를 유발하고 상기 개체가 안과적 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 추가적으로 필요하도록 만든 VEGF 길항제, 예를 들면, 항-VEGF 단일요법으로 이전에 투여되었으면, 항-VEGF 내성이다.

[0126] 다른 구체예에서, 개체는 이러한 개체가 항-VEGF 치료제, 예를 들면, 항-VEGF 단일요법으로 이전에 치료되거나 또는 투여되고, 그리고 임의의 시력 증가를 달성하는데 실패하거나 또는 시력 감퇴를 경험하였으면, 항-VEGF 내성이다. 일부 구체예에서, 개체는 항-VEGF 치료에 적합하게 반응하지 않았다. 한 구체예에서, 개체는 1 년 또는 그 이상 동안 항-VEGF 치료제가 투여되었다. 일부 이런 구체예에서, 개체는 습성 AMD에 대한 치료가 필요하다.

[0127] 따라서, 본 발명은 개체, 예를 들면, VEGF 길항제로 단일요법에 실패한 (가령, 항-VEGF 내성이고, 보체-매개된 염증을 갖고, 및/또는 항-VEGF 단일요법에 적합하게 반응하지 않은) 개체에서 습성 AMD를 치료하거나, 예방하거나, 또는 안정시키기 위한 방법을 제공한다. 특정 구체예에서, 이들 방법은 개체가 항-VEGF 단일요법으로 이전에 투여되거나 또는 치료되었는지를 결정하는 것을 포함한다. 일정한 구체예에서, 항-VEGF 단일요법은 단지 한 가지 또는 그 이상의 VEGF 길항제의 투여를 의미한다. 일정한 구체예에서, 항-VEGF 단일요법은 안과적 질환 또는 장애, 예를 들면, 습성 AMD를 치료하기 위해 특이적으로 적합한 작용제가 아닌 다른 약물의 임의선택적 투여를 포함한다.

[0128] 일정한 구체예에서, 본원에서 설명된 방법과 조성물은 치료-미경험인 개체에서 안과적 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는데 유용하다. 일부 구체예에서, 개체는 이러한 개체가 안과적 질환 또는 장애에 대해 이전에 치료

되지 않았다면 치료-미경험이다. 일부 구체예에서, 개체는 이러한 개체가 VEGF 길항제 또는 항-VEGF 단일요법으로 이전에 투여되거나 또는 치료되지 않았다면 치료-미경험이다 ("항-VEGF-치료-미경험"). 특정 구체예에서, 이들 방법은 예로서, 개체 또는 그 또는 그녀의 건강관리 제공자를 탐문함으로써, 또는 개체의 병력을 검토함으로써, 이러한 개체가 안과적 질환 또는 장애에 대해 이전에 치료되었는지 또는 VEGF 길항제 또는 항-VEGF 단일요법이 투여되었는지를 결정하는 것을 더욱 포함한다. 일정한 구체예에서, 항-VEGF 단일요법은 단지 한 가지 또는 그 이상 VEGF 길항제의 투여를 의미한다. 일정한 구체예에서, 항-VEGF 단일요법은 안과적 질환 또는 장애, 예를 들면, 습성 AMD를 치료하기 위해 특이적으로 적합한 작용제가 아닌 다른 약물의 임의선택적 투여를 포함한다. 일부 구체예에서, 개체는 이러한 개체가 AMD (가령, 습성 AMD)에 대해 이전에 치료되지 않았다면 치료-미경험이다. 일부 구체예에서, 개체는 이러한 개체가 어느 한쪽 눈에서 AMD (가령, 습성 AMD)에 대해 이전에 치료되지 않았거나, 또는 이전 치료를 받지 않았으면 치료-미경험이다. 또 다른 구체예에서, 개체는 이러한 개체가 비타민과 무기질의 하나 또는 그 이상의 경구 보충제를 제외하고, AMD (가령, 습성 AMD; 가령, 어느 한쪽 눈에서)에 대해 이전에 치료되지 않았거나, 또는 이전 치료를 받지 않았으면 치료-미경험이다. 일부 구체예에서, 개체는 이러한 개체가 AMD (가령, 습성 AMD)의 치료에 이용된 치료적 작용제가 이전에 투여되지 않았다면 치료-미경험이다.

[0129] 일정한 구체예에서, 개체는 보체-매개된 염증을 갖는다. 일정한 구체예에서, 개체는 항-VEGF 내성이고 보체-매개된 염증을 갖는다. 일정한 구체예에서, 보체-매개된 염증은 개체의 눈에서 존재한다. 일정한 구체예에서, 보체-매개된 염증은 항-VEGF 단일요법으로 이전 투여로부터 발생한다. 다른 구체예에서, 개체는 보체-매개된 염증을 앓거나 또는 이것으로 진단되었다. 또 다른 구체예에서, 개체는 항-VEGF 단일요법에 적합하게 반응하지 않았고, 그리고 보체-매개된 염증을 앓거나 또는 이것으로 진단되었다. 일정한 구체예에서, 보체-매개된 염증은 유전 선별검사 방법을 이용하여 개체에서 진단된다. 이런 유전 선별검사 방법은 당업자에게 공지되어 있고 보체 유전자, 예를 들면, 보체 인자 H (CFH), CFI, CFHR5, 그리고 MCP, BF, 그리고 C2 유전자에서 돌연변이에 대한 선별검사를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0130] 일정한 구체예에서, 본원에서 설명된 방법과 조성물은 안과적 질환 또는 장애로 새로 진단된 개체에서 안과적 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는데 유용하다. 일부 구체예에서, 개체는 이러한 개체가 안과적 질환 또는 장애에 대해 이전에 진단되지 않았으면, 새로 진단된다. 일부 구체예에서, 개체는 연령-관련된 황반 변성으로 새로 진단된다. 일부 구체예에서, 개체는 건성 연령-관련된 황반 변성으로 새로 진단된다. 일부 구체예에서, 개체는 습성-유형 AMD로 새로 진단된다. 특정 구체예에서, 이들 방법은 예로서, 개체 또는 그 또는 그녀의 건강관리 제공자를 탐문함으로써, 또는 개체의 병력을 검토함으로써, 이러한 개체가 안과적 질환 또는 장애에 대해 이전에 진단되었는지를 결정하는 것을 더욱 포함한다.

[0131] 본 발명의 일부 구체예에서, 본원에서 설명된 방법과 조성물은 혈관신생 장애인 안과적 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는데 유용하다. 본 발명의 다른 구체예에서, 안과적 질환 또는 장애는 망막 부종을 유발한다. 치료되거나 또는 예방될 수 있는 예시적인 안과적 질환 또는 장애가 본원에서 설명된다.

#### [0132] 연령-관련된 황반 변성의 치료 또는 예방

[0133] 한 구체예에서, 본원에서 설명된 방법 또는 조성물 중에서 한 가지에 의해 치료되거나 또는 예방되는 안과적 질환 또는 장애는 연령-관련된 황반 변성이다. 황반 변성과 연관될 수 있는 시력 변화는 암슬러 그리드를 이용하여 검출된 왜곡 및/또는 맹점 (암점), 어둠 적응에서 변화 (막대 세포 건강의 진단), 칼라 해석에서 변화 (추상 세포 건강의 진단), 또는 시력에서 감소를 포함한다. 연령-관련된 황반 변성의 실례는 비혈관신생 ("건성"으로서 또한 알려져 있음) 및 혈관신생 ("습성" 또는 "삼출성"으로서 또한 알려져 있음) 황반 변성이다.

[0134] 한 구체예에서, 건성 연령-관련된 황반 변성은 결정강의 형성과 연관된다. 한 구체예에서, 건성 황반 변성을 치료하거나 예방하는 것은 망막 색소 상피 및/또는 맥락막모세관으로서 알려져 있는 근원적인 맥관구조의 이상을 치료하거나 예방하는 것을 포괄한다. 망막 색소 상피의 비정상적 실례는 지도모양 위축, 비-지도모양 위축, 초점 색소침착저하, 그리고 초점 과다색소침착을 포함한다. 다른 구체예에서, 습성 연령-관련 황반 변성을 치료하거나 예방하는 것은 맥락막 혈관신생 또는 색소 상피 박리를 치료하거나 예방하는 것을 포괄한다.

[0135] 한 구체예에서, 본 발명은 습성 연령-관련 황반 변성을 치료하거나 예방하기 위한 방법을 제공한다. 본 발명의 다른 양상은 개체에서 맥락막 혈관신생 복합체를 치료하거나, 예방하거나, 또는 저해하기 위한, 예를 들면, 맥락막 혈관신생 복합체의 형성 또는 성장을 저해하기 위한 방법이다.

[0136] 본 발명의 다른 양상에서, 본 발명은 개체에서 맥락막 혈관신생을 치료하거나 예방하기 위한 방법을 제공한다.



일부 구체예에서, 맥락막 혈관신생은 황반하 맥락막 혈관신생이다. 일부 구체예에서, 황반하 맥락막 혈관신생은 연령-관련된 황반 변성에 기인한다. 한 구체예에서, 황반하 맥락막 혈관신생은 삼출성 유형 AMD에 이차적이다. 다른 구체예에서, 황반하 맥락막 혈관신생은 삼출성 유형 AMD를 앓는 개체에서 존재하고, 그리고 다른 구체예에서, 황반하 맥락막 혈관신생은 삼출성 유형 AMD를 갖지 않는 개체에서 존재한다. 일부 구체예에서, 황반하 맥락막 혈관신생은 황반의 염증성, 외상성, 근시성, 특발성 또는 신생물 고통에 이차적이다.

[0137] 일부 구체예에서, 습성 연령-관련 황반 변성은 이의 맥락막 혈관신생 (CNV)의 모습에 따라, 형광 혈관조영술로서 알려져 있는 혈관조영술에 의해 결정될 때, 고전적, 잠재적 또는 혼합된 (고전적 및 잠재성) CNV 유형으로 분류된다. 고전적, 잠재적 또는 혼합된 (고전적 및 잠재성) CNV 분류는 플루오레세인 혈관조영술에 의해 사정될 때, 염색제 출현의 시간, 강도와 선명도 수준, 그리고 CNV로부터 누출에 기초될 수 있다. 일부 구체예에서, 개체는 고전적 CNV (가령, 순수한 고전적) 또는 혼합된 CNV (두드러지게 또는 최소한으로 고전적 CNV)를 앓는다. 일부 구체예에서, 개체는 잠재적 CNV (가령, 순수한 잠재적 CNV)를 앓는다.

[0138] 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제 및/또는 항-C5 작용제의 투여는 고전적 CNV 또는 잠재적 CNV를 치료하거나 예방하는데 있어서 상승 효과를 가질 수 있다. 가령, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제 둘 모두의 투여는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제 둘 모두의 부가 효과보다 큰 정도까지 시력을 향상시키거나 또는 시력을 안정시킬 수 있다. 다른 실례에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제 둘 모두의 투여는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 또는 VEGF 길항제의 투여보다 큰 정도까지 CNV를 감소시키거나 또는 CNV의 성장을 저해할 수 있다. 일부 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제 둘 모두의 투여는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 또는 VEGF 길항제의 투여에서 타 임프레임 또는 용량과 비교하여, 더욱 짧은 타임프레임에서 또는 더욱 낮은 용량 또는 빈도로 CNV를 감소시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제 둘 모두의 투여는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제 둘 모두의 부가 효과보다 큰 정도까지 CNV를 감소시키거나 또는 CNV의 성장을 저해할 수 있다. 일부 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제 둘 모두의 투여는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제 둘 모두의 투여에서 부가적 타임프레임, 용량 또는 빈도와 비교하여, 더욱 짧은 타임프레임에서 또는 더욱 낮은 용량 또는 빈도로 CNV를 감소시킬 수 있다.

[0139] 한 구체예에서, 본 발명은 비삼출성 유형 ("건성 유형") AMD를 치료하거나, 예방하거나, 또는 안정시키기 위한 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 항-C5 작용제, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 항-C5 작용제의 조합, 또는 항-C5 작용제 및 VEGF 길항제의 조합은 각각, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 항-C5 작용제, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 항-C5 작용제의 조합, 또는 항-C5 작용제 및 VEGF 길항제의 조합의 투여에 앞서 개체의 결정강 수준과 비교하여, 결정강의 대략 동일한 수준을 유지하거나 또는 결정강의 수준 (가령, 양, 크기, 숫자, 구역 및/또는 형태) (가령, 크기, 숫자, 구역 및/또는 형태)을 감소시키는데 효과적인 양으로 투여된다. 특정 구체예에서, 결정강의 수준은 최소한 또는 약 5%, 최소한 또는 약 10%, 최소한 또는 약 20%, 최소한 또는 약 30%, 최소한 또는 약 40%, 또는 최소한 또는 약 50% 감소된다.

[0140] 일부 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 항-C5 작용제, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 항-C5 작용제의 조합, 또는 항-C5 작용제 및 VEGF 길항제의 조합은 비삼출성 유형 AMD의 지도모양 위축 (GA)으로의 진행을 저해하거나, 늦추거나, 또는 예방하는데 효과적인 양으로 투여된다. GA는 비삼출성 유형 AMD의 진행된 형태이다. 다른 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및/또는 항-C5 작용제 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및/또는 항-C5 작용제를 제공받지 않은 개체에서와 비교하여, 시간의 흐름에서 GA 병변의 성장 또는 구역을 감소시키는데 효과적인 양으로 투여된다. 다른 구체예에서, 항-C5 작용제 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제는 항-C5 작용제 및/또는 VEGF 길항제를 제공받지 않은 개체에서와 비교하여 시간의 흐름에서 GA 병변의 성장 또는 구역을 감소시키는데 효과적인 양으로 투여된다. 특정 구체예에서, 시간의 흐름에서 지도모양 위축 병변의 구역 또는 성장에서 변화는 최소한 또는 약 5%, 최소한 또는 약 10%, 최소한 또는 약 20%, 최소한 또는 약 30%, 최소한 또는 약 40%, 또는 최소한 또는 약 50% 감소된다. 지도모양 병변을 확인하고 이들의 크기를 사정하는 방법은 당업자에게 공지되어 있고, 그리고 자가형광 영상 및 광간섭 단층촬영술을 포함한다.

[0141] 특정 구체예에서, 예로서 새로운 혈관이 위에 가로놓인 망막을 침입할 때, 비삼출성 AMD가 삼출성 AMD로 전환되는 개체가 치료된다. 본 발명은 막증식성 사구체신염 유형 II 질환에 이차적인 결정강 망막병증을 비롯하여, 보

체-매개된 면역질환에 이차적인 결정강 망막병증을 치료하거나, 예방하거나, 또는 안정시키기 위한 방법을 더욱 제공한다. 일부 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및/또는 항-C5 작용제 및/또는 VEGF 길항제는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및/또는 항-C5 작용제 및/또는 VEGF 길항제의 투여에 앞서 망막 결정강의 수준과 비교하여, 막증식성 사구체신염 유형 II 질환 또는 삼출성-유형 AMD를 앓거나 또는 이것으로 진단된 개체에서 망막 결정강을 감소시키는데 효과적인 양으로 투여된다. 일정한 구체예에서, 결정강의 수준은 최소한 또는 약 5%, 최소한 또는 약 10%, 최소한 또는 약 20%, 최소한 또는 약 30%, 최소한 또는 약 40%, 또는 최소한 또는 약 50% 감소된다.

[0142] 한 구체예에서, 안과적 질환 또는 장애는 습성 AMD의 변이체인 폴립모양 맥락막 혈관병증 (PCV)이다.

[0143] **맥락막 혈관신생과 연관된 질환의 치료 또는 예방**

[0144] 한 구체예에서, 안과적 질환 또는 장애는 맥락막 혈관신생과 연관된 질환이다. 맥락막 혈관신생과 연관된 질환의 실례는 변성, 염증성, 외상성 또는 특발성 질환을 포함한다. 맥락막 혈관신생과 연관된 변성 장애를 치료하거나 예방하는 것은 또한, 유전변성 장애를 치료하거나 예방하는 것을 포괄한다. 유전변성 장애의 실례는 난황상 황반 이영양증, 황반 안저 및 시신경 머리 결정강을 포함한다. 맥락막 혈관신생과 연관된 변성 질환의 실례는 근시 변성 또는 혈관모양 줄무늬를 포함한다. 일부 구체예에서, 맥락막 혈관신생과 연관된 염증성 장애를 치료하거나 예방하는 것은 눈 히스토플라스마증 증후군, 다병소성 맥락막염, 사행성 맥락막염, 독소포자충증, 개회충증, 풍진, 보그트 고양이 하라다 증후군, 베체트 증후군 또는 교감성 안염을 치료하거나 예방하는 것을 포괄한다. 일부 구체예에서, 맥락막 혈관신생과 연관된 외상성 장애를 치료하거나 예방하는 것은 강렬한 광응고에 의해 유발된 맥락막 파열 또는 외상성 질환을 치료하거나 예방하는 것을 포괄한다.

[0145] **증식성 망막병증의 치료 또는 예방**

[0146] 본 발명의 한 가지 특정 양상은 증식성 유리체망막병증 (PVR)을 치료하거나 예방하기 위한 방법과 조성물을 제공한다. 일부 구체예에서, PVR은 중등도 형태이다. 다른 구체예에서, PVR은 심각한 형태이다. 일부 구체예에서, PVR은 재발성 형태이다. 한 구체예에서, PVR을 앓는 개체는 또한, 망막 박리를 앓거나 또는 앓았고, 또는 이러한 개체는 망막 박리와 연관된 PVR, 또는 PVR 관련된 흉터형성 (가령, PVR로부터 발생하는 흉터형성, 예를 들면, 망막 흉터형성)을 앓는다. 일부 구체예에서, PVR은 예로서 표 2에서 도시된 바와 같이 망막의 형상 및 흉터 조직의 위치에 기초하여 특징화된다 (*Lean J et al. Classification of proliferative vitreoretinopathy used in the silicone study. The Silicone study group. Ophthalmology* 1989;96: 765-771을 참조한다). PVR의 이들 범주 또는 유형 중에서 한 가지가 본 발명에 따라 치료되거나 또는 예방될 수 있다.

## 표 2

[0147] PVR의 분류

유형 번호	수축의 유형	PVR의 위치	임상적 징후의 요약
1	국소	뒤쪽	스타폴드 (Starfold)
2	미만성	뒤쪽	뒤쪽 망막에서 함류성 불규칙한 망막 주름; 뒤쪽에서 끌어당겨진 망막의 나머지 부분; 시신경 원관은 가시적이지 않을 수도 있다
3	망막하	뒤쪽	망막의 원관 또는 "빨랫줄" 상층 주변에 "넙킨 고리"
4	원주	앞쪽	앞쪽 망막에서 불규칙한 망막 주름; 더욱 뒤쪽에서 일련의 방사상 주름; 안쪽으로 신장된 유리체 기저 내에 주변 망막
5	직각	앞쪽	뒤쪽 유리체의 삽입에서 망막의 부드러운 원주 주름
6	앞쪽	앞쪽	전방으로 끌어당겨진 뒤쪽 유리체의 삽입에서 망막의 원주 주름; 앞쪽으로 주변 망막의 도랑; 가능한 저긴장성으로 신장된 섬모체 돌기; 움츠른 홍채

[0148] PVR을 치료하기 위한 본 발명 방법은 PVR을 치료하는데 유용한 다른 작용제, 예를 들면, 코르티코스테로이드; 항신생물 약물, 예를 들면, 5-플루오로우라실; 콜히친; 레티노이드; 헤파린; 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 저해제, 예를 들면, 제피티닙 또는 에를로티닙을 투여하는 것을 더욱 포함할 수 있다.

[0149] 본 발명의 다른 양상은 증식성 망막병증, 예를 들면, PVR에 관련된 증식성 망막병증 (가령, 증식성 망막병증의



안구 현시를 치료하거나 예방하는), 예를 들면, 증식성 당뇨병 망막병증, 겸상적혈구 망막병증, 외상후 망막병증, 과다점성 증후군, 대동맥궁 증후군, 안구 허혈성 증후군, 경동맥 해면정맥 동루, 다발성 경화증, 망막 맥관염, 전신성 홍반성 루푸스, SS-A 자가항체를 동반한 세동맥염, 급성 다병소성 출혈성 맥관염, 감염으로부터 발생하는 맥관염, 베체트병으로부터 발생하는 맥관염, 사르코이드증, 응고병증, 겸상적혈구화 이상혈색소증, AC와 C- $\beta$  지중해빈혈, 소혈관 유리질증, 색소실조증, 이일즈 병, 분지 망막 동맥 또는 정맥 폐색, 서리 가지 혈관염, 특발성 망막 맥관염, 동맥류, 시신경망막염, 망막 색전형성, 미숙아 망막병증, 포도막염, 평면부염, 급성 망막 괴사, 버드샷 망막맥락막증, 오래된 망막 박리, 맥락막 흑색종, 방사 망막병증, 가족성 삼출성 유리체 망막병증, 유전된 망막 정맥 염주, 망막층간분리증, 망막 색소변성, 또는 상염색체 우성 유리체망막맥락막병증을 치료하거나 예방하기 위한 방법이다.

[0150] 본 발명의 다른 양상은 증식성 망막병증 또는 PVR을 유발하는 원인인 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위한 방법이다. 한 구체예에서, 망막후 박리 (가령, PVR을 유발하거나 발생시키는)가 치료되거나 또는 예방된다. 다른 구체예에서, 증식성 당뇨병 망막병증 (가령, PVR을 유발하거나 발생시키는) 또는 겸상적혈구 망막병증 (가령, PVR을 유발하거나 발생시키는)뿐만 아니라 이들 장애 중에서 하나 또는 그 이상에 의해 유발된 흉터형성이 치료되거나 또는 예방된다.

[0151] **녹내장의 치료 또는 예방**

[0152] 한 구체예에서, 안과적 질환 또는 장애는 녹내장이다. 한 구체예에서, 녹내장은 개방각 녹내장, 원발성 개방각 녹내장, 이차성 개방각 녹내장, 폐쇄각 녹내장, 당뇨병과 연관되는 녹내장, 당뇨병 망막병증과 연관되는 녹내장, 폐쇄각 녹내장, 협각 녹내장 또는 급성 녹내장이다.

[0153] **신생물의 치료 또는 예방**

[0154] 한 구체예에서, 안과적 질환 또는 장애는 신생물이다. 신생물의 실례는 안검 종양, 결막 종양, 맥락막 종양, 홍채 종양, 시신경 종양, 망막 종양, 침윤성 안구내 종양 또는 안와 종양을 포함한다. 안검 종양의 실례는 기저 세포 암종, 편평상피 암종, 피지샘 암종, 악성 흑색종, 모세 혈관종, 한선낭종, 모반 또는 지루성 각화증을 포함한다. 결막 종양의 실례는 결막 카포시 육종, 편평상피 암종, 결막의 상피내 종양, 안구상 유피종, 결막의 림프종, 흑색종, 검열반, 또는 익상편을 포함한다. 맥락막 종양의 실례는 맥락막 모반, 맥락막 혈관종, 전이성 맥락막 종양, 맥락막 골종, 맥락막 흑색종, 섬모체 흑색종 또는 Ota의 모반을 포함한다. 홍채 종양의 실례는 앞쪽 포도막 전이, 홍채 낭포, 홍채 멜라닌세포종, 홍채 흑색종, 또는 홍채의 진주 낭포를 포함한다. 시신경 종양의 실례는 시신경 멜라닌세포종, 시신경 덮개 수막종, 시신경에 영향을 주는 맥락막 흑색종, 또는 시신경병증을 동반한 원주유두상 전이를 포함한다. 망막 종양의 실례는 망막 색소 상피 (RPE) 비대, RPE 선종, RPE 암종, 망막 모세포종, 또는 RPE의 과오종을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 망막 색소 상피 (RPE) 또는 신경아교 세포를 저해하기 위한, 예를 들면, RPE 또는 신경아교 세포의 이주를 저해하기 위한 방법을 제공한다. 침윤성 안구내 종양의 실례는 만성 림프성 백혈병, 침윤성 맥락막병증, 또는 안구내 림프종을 포함한다. 안와 종양의 실례는 눈물샘의 선양 양성 암종, 안와의 해면상 혈관종, 안와의 림프관종, 안와 점액낭종, 안와 가성종양, 안와 횡문근육종, 아동기의 안구주위 혈관종, 또는 경화성 안와 가성종양을 포함한다.

[0155] 본 발명의 다른 양상은 폰 히펠 린다우 (VHL) 질환을 치료하거나 예방하기 위한 (가령, VHL 질환과 연관된 시력 상실을 치료하거나 예방하기 위한) 방법이다. 일부 구체예에서, VHL 질환은 종양에 의해 특징화된다. 종양은 악성 또는 양성일 수 있다. 다른 구체예에서, VHL과 연관된, 눈 (가령, 안구 종양) 또는 낭포 (가령, 안구 낭포)에서 양성 또는 악성 종양이 치료되거나 또는 예방된다. 일부 구체예에서, 종양은 혈관모세포종이다. 일부 구체예에서, 종양은 폰 히펠 혈관종 또는 망막 모세 혈관종 (가령, 방유두 혈관종)이다.

[0156] 일부 구체예에서, VHL 질환을 앓는 개체는 단백질 "pVHL"의 결핍을 갖는다.

[0157] 일부 구체예에서, VHL 질환은 심각하다 (가령, 심각한 VHL 질환을 앓는 개체는 예로서, 병변이 레이저 또는 냉동요법으로 손상될 수 있는 유의미한 신경 구조 (가령, 시신경, 황반, 시신경유두황반 다발) 위에 또는 이것에 인접하게 체류하기 때문에, 비-약리학적 양상 (가령, 레이저 또는 냉동요법)으로 효과적으로 치료될 수 없는 병변을 갖는다).

[0158] 일부 구체예에서, VHL 질환을 치료하거나 예방하기 위한 방법은 VHL의 안구 또는 비-안구 현시 (가령, 신장, 부신, 췌장, 뇌, 척수, 내이, 부고환, 또는 광인대의 양성 또는 악성 신생물 또는 낭포)를 치료하는 것을 포함한다.

[0159] 일부 구체예에서, 치료되는 개체는 VHL 질환 또는 망막 모세 혈관종 (RCH), 척추 또는 소뇌 혈관모세포종, 크롬

친화세포종, 복수 체장 낭포, 부고환 또는 광인대 낭선종, 복수 신장 낭포, 그리고 신장 세포 암종 중에서 하나 또는 그 이상의 가족력을 갖는다. 일부 구체예에서, 개체는 60세 이전에, 하나 또는 그 이상의 RCH, 척추와 소뇌 혈관모세포종, 크롬친화세포종, 복수 체장 낭포, 부고환 또는 광인대 낭선종, 복수 신장 낭포, 또는 신장 세포 암종을 앓는다. 일부 구체예에서, 개체는 망막 또는 뇌의 2개 또는 그 이상 혈관모세포종 또는 내장 현시와 관련하여 단일 혈관모세포종, 예를 들면, 신장 또는 체장 낭포; 신장 세포 암종; 부신 또는 부신의 크롬친화세포종; 내림프관 종양; 부고환 또는 광인대의 유두상 낭선종; 또는 체장의 신경내분비 종양을 앓는다. 일부 구체예에서, 개체는 VHL 유전자에서 질환 유발 생식계열 돌연변이를 갖는다.

[0160] 일부 구체예에서, 개체는 활성, 예를 들면, 연관된 망막내 또는 망막하 삼출 또는 지질 침적 (이것은 진행 중인 혈관 기능부전증을 반영할 수 있고, 그리고 이전 치료 이후에 또는 공존성 망막 견인에 이차적인 잔여 변화를 반영하지 않는다); 기저부 사진술 또는 플루오레세인 혈관조영술 (FA)에 의해 사정될 때 이전 시점과 비교하여 종양의 증가된 크기; 기저부 사진술 또는 FA에 의해 사정될 때, 이전 치료에 이차적이지 않은 연관된 망막내, 망막하, 또는 망막전 출혈; 새로운 주입기 맥관의 출현 또는 이전 시점과 비교하여 현존하는 주입기 맥관의 더욱 많은 팽창 또는 비틀림; 및/또는 이런 조사 결과를 잠재적으로 책임지는 다른 안구 특질의 부재에서, 유리질 삼출을 지시하는 유리질 세포 또는 연무를 전시하는 RCH를 앓는다. 일부 구체예에서, 개체는 크기, 뒤쪽 위치, 전통적인 요법에 불량한 이전 반응, 또는 다른 인자 때문에, 냉동요법 또는 열 레이저를 이용하여 쉽게 치료가능하지 않은 RCH를 앓는다.

[0161] 일부 구체예에서, 본 발명의 방법 또는 조성물은 VHL의 합병증, 시각 기능장애 (가령, VHL로부터), 또는 VHL의 섬유성 합병증 (가령, 섬유성 수막종)을 치료하거나 예방하는데 이용된다. 일정한 구체예에서, 본 발명의 방법 또는 조성물은 유관속 증식 및 상망막 막 형성과 종종 연관되는 미세한, 표재성, 방유두 맥관을 포함하는 혈관 증식으로서 VHL의 현시를 치료하는데 이용된다.

#### [0162] **흉터형성 또는 섬유증의 치료 또는 예방**

[0163] 본 발명의 다른 양상은 흉터형성 또는 섬유증 (가령, 흉터형성 또는 섬유증이 망막의 황반 영역 아래에 있다)을 치료하거나, 저해하거나 또는 예방하기 위한 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 흉터형성은 유관속 흉터 (가령, 망막에서)이다. 일부 구체예에서, 섬유증은 간, 폐 또는 신장 섬유증이다. 일부 구체예에서, 섬유증은 안구 섬유증이다. 일부 구체예에서, 섬유증은 망막하 섬유증 (가령, 혈관신생 AMD와 연관된)이다. 일부 구체예에서, 망막하 섬유증은 혈관신생 AMD와 연관되지 않는다. 일부 구체예에서, 섬유증은 황반하 섬유증이다. 일부 구체예에서, 황반하 섬유증은 망막 위축을 동반한다. 일부 구체예에서, 황반하 섬유증 또는 망막하 섬유증은 VEGF 길항제, 예를 들면, 항-VEGF 단일요법의 투여 후 발달한다.

[0164] 일부 구체예에서, 흉터형성은 녹내장 수술로부터 발생하거나, 또는 녹내장 수술, 예를 들면, 섬유주절제술, 여과 수술 (가령, 부분적인 두께 여과 수술), 녹내장 여과 절차, 최소 침습성 녹내장 수술, 녹내장 판막 이식물 수술, 녹내장 관선 수술, 녹내장 튜브 셉트 배치, 녹내장 스텐트 배치, 또는 합동된 백내장과 녹내장 수술을 뒤 따른다. 일부 구체예에서, 본 발명의 방법은 녹내장 수술 (가령, 흉터 관련된 증식을 유발할 수 있다)에 관련된 또는 이것으로부터 발생하는 흉터형성을 치료하거나 예방하는데 유용하다. 일부 구체예에서, 흉터형성은 망막하 흉터형성이다. 일부 구체예에서, 흉터형성은 맥락막 혈관신생 퇴행 이후에 발생하는 망막하 흉터형성이다.

[0165] 특정 구체예에서, 망막하 섬유증을 치료하거나, 저해하거나 또는 예방하기 위한 (가령, 망막하 섬유증의 형성을 감소시키기 위한) 방법은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제의 효과량을 치료에 필요한 개체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 개체는 AMD (가령, 습성 AMD)를 앓거나 또는 이것으로 진단된다. 일부 구체예에서, 개체는 진행된 습성 AMD를 앓거나 또는 이것으로 진단된다.

#### [0166] **다른 안과적 질환과 장애의 치료 또는 예방**

[0167] 일정한 구체예에서, 안과적 질환 또는 장애는 백내장 (가령, 연령-관련된 백내장), 당뇨병성 황반 부종, 황반 모세관확장증 (가령, 유형 1 또는 2 황반 모세관확장증), 위축성 황반 변성, 맥락망막병증 (가령, 중심 장액성 맥락망막병증), 망막 염증성 혈관병증, 병리학적 망막 혈관형성, 연령-관련된 황반병증, 망막모세포종, 탄력섬유성 가황색증, 유리체망막 질환, 맥락막 망막하 혈관신생, 중심 장액성 맥락망막병증, 허혈성 망막병증, 고혈압성 망막병증 또는 당뇨병성 망막병증 (가령, 비증식성 또는 증식성 당뇨병성 망막병증, 예를 들면, 황반 부종 또는 황반 허혈), 미숙아 망막병증 (가령, 발달하는 망막을 뒷받침하는 혈관상에서 혈관의 비정상적인 성장과 연관된), 정맥 폐쇄성 질환 (가령, 망막 정맥 폐색, 분지 망막 정맥 폐색 또는 중심 망막 정맥 폐색), 동맥성 폐쇄성 질환 (가령, 분지 망막 동맥 폐색 (BRAO), 중심 망막 동맥 폐색 또는 안구 허혈성 증후군), 중심 장액성

맥락망막병증 (CSC), 낭모양 황반 부종 (CME) (가령, 중심 망막 또는 황반에 영향을 주거나, 또는 백내장 수술 후), 망막 모세관확장증 (가령, 망막 맥관의 팽창과 비틀림 및 복수 동맥류의 형성, 특발성 JXT, Leber의 속립성 동맥류, 또는 코흐병에 의해 특징화됨), 동맥성 대혈관류, 망막 혈관종증, 방사선유발 망막병증 (RIRP), 또는 피부홍조 홍채 (가령, 신생혈관 녹내장의 형성, 당뇨병 망막병증, 중심 망막 정맥 폐색, 안구 허혈성 증후군, 또는 만성 망막 박리와 연관된).

[0168] 다른 구체예에서, 안과적 질환 또는 장애는 겸상 적혈구병 (SCD), 빈혈, 또는 겸상적혈구 망막병증 (가령, 비혈관신생 또는 비증식성 안구 현시)이다. 일부 구체예에서, SCD와 연관된 혈관폐쇄성 현상 또는 용혈이 치료되거나 또는 예방된다. 일부 구체예에서, SCD의 안구 현시는 결막, 홍채, 망막, 또는 맥락막에서 혈관 폐색을 포함한다. 비혈관신생 또는 비증식성 안구 현시는 부드러운 맥관을 콤파-모양 단편으로 변환시키는 결막 혈관 폐색, 홍채 위축, 망막 "언어반" 출혈, 망막 색소 변화, 그리고 망막 맥관구조, 황반, 맥락막 및 시신경 원관의 다른 비정상을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 혈관신생 또는 증식성 안구 현시는 유리질 출혈, 망막 박리, 상망막 막을 야기하여 시력 상실을 유발할 수 있는 비정상적인 혈관 엽상체의 성장을 수반한다. 일부 구체예에서, 이들 방법은 다른 치료, 예를 들면, 투과열요법, 냉동요법, 레이저 광응고 또는 수술 (가령, 유리체절제술)을 수행하는 것을 더욱 포함한다.

[0169] 한 구체예에서, 안과적 질환 또는 장애는 주변 망막 혈관신생과 연관된 질환이다. 주변 망막 혈관신생과 연관된 질환의 실례는 허혈성 혈관병, 가능한 허혈을 동반한 염증성 질환, 색소실조증, 망막 색소변성, 망막층간분리증 또는 만성 망막 박리를 포함한다.

[0170] 허혈성 혈관병의 실례는 증식성 당뇨병 망막병증, 분지 망막 정맥 폐색, 분지 망막 세동맥 폐색, 경동맥 해면상 누공, 겸상적혈구화 이상혈색소증, 비-겸상적혈구화 이상혈색소증, IRVAN 증후군 (특발성 망막 맥관염, 동맥류, 그리고 시신경망막염에 의해 특징화되는 망막 맥관염 장애), 망막 색전형성, 미숙아 망막병증, 가족성 삼출성 유리체망막병증, 과다점성 증후군, 대동맥궁 증후군 또는 이일즈 병을 포함한다. 겸상적혈구화 이상혈색소증의 실례는 SS 이상혈색소증 및 SC 이상혈색소증을 포함한다. 비-겸상적혈구화 이상혈색소증의 실례는 AC 이상혈색소증 및 AS 이상혈색소증을 포함한다. 과다점성 증후군의 실례는 백혈병, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 다발성 골수종, 적혈구증가증 또는 골수증식성 장애를 포함한다.

[0171] 일부 구체예에서, 가능한 허혈을 동반한 염증성 질환을 치료하거나 예방하는 것은 전신병과 연관된 망막 맥관염, 감염체와 연관된 망막 맥관염, 포도막염 또는 버드샷 망막병증을 치료하거나 예방하는 것을 포괄한다. 전신병의 실례는 전신성 홍반성 루푸스, 베체트병, 염증성 장 질환, 사르코이드증, 다발성 경화증, 베게너 육아종증 및 결절성 다발동맥염을 포함한다. 감염체의 실례는 매독, 결핵, 라임병 또는 고양이 발톱병에 대한 병원체인 세균 병원체, 바이러스, 예를 들면, 헤르페스바이러스, 또는 기생충, 예를 들면, 개회충 (Toxocara canis) 또는 톡소포자충 (Toxoplasma gondii)을 포함한다. 포도막염의 실례는 평면부염 또는 Fuchs 포도막염 증후군을 포함한다.

[0172] **치료적 또는 예방적 투여를 위한 조성물**

[0173] 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제, 또는 항-C5 작용제는 제약학적으로 허용되는 담체 또는 운반제를 더욱 포함하는 조성물, 예를 들면, 제약학적 조성물의 성분으로서 투여될 수 있다. 일정한 구체예에서, 각 치료적 작용제는 별개의 조성물에서 개체에 투여된다. 하지만, 다른 구체예에서, 2개 또는 그 이상의 치료적 작용제가 동일한 조성물에서 개체에 투여될 수 있다. 한 구체예에서, 본 발명의 조성물은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제, 및/또는 항-C5 작용제의 효과량 및 제약학적으로 허용되는 담체 또는 운반제를 포함한다. 다른 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물 및 VEGF 길항제를 포함하는 다른 조성물이 투여된다. 일부 구체예에서, 항-C5 작용제를 포함하는 다른 조성물이 투여된다. 일부 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제를 포함하는 조성물이 투여된다. 일부 구체예에서, 항-C5 작용제를 포함하는 다른 조성물 역시 투여된다.

[0174] 각 길항제의 투여는 안과적 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 효과적인 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제, 및/또는 항-C5 작용제의 양을 유발하는 임의의 적절한 수단일 수 있다. 각 길항제는 예로서, 적합한 담체 물질과 혼합될 수 있고, 그리고 일반적으로, 조성물의 전체 중량의 1-95중량%의 양으로 존재한다. 조성물은 안과, 경구, 비경구 (가령, 정맥내, 근육내, 피하), 직장, 경피, 코, 또는 흡입제 투여에 적합한 약형으로 제공될 수 있다. 한 구체예에서, 조성물은 눈에서 직접적으로 주사에 적합한 형태이다. 조성물은 예로서, 정제, 캡슐, 알약, 분말, 과립, 현탁액, 유제, 용액, 하이드로겔을 비롯한 겔, 페이스트, 연고, 크림, 고약, 전달 장치, 좌약, 관장, 주사가능물질, 이식물, 스프레이, 점적제 또는 에어로졸의 형태일 수

있다. 하나 또는 그 이상의 길항제를 포함하는 조성물은 전통적인 제약학적 관례에 따라 조제될 수 있다 (가령, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, (20th ed.) ed. A. R. Gennaro, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa. 및 *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, eds., J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-2002, Marcel Dekker, New York를 참조한다).

- [0175] 조성물은 한 유용한 양상에서, 비경구 (가령, 근육내, 복막내, 정맥내, 안구내, 유리체내, 안구후, 결막하, 건주하 또는 피하 주사 또는 이식에 의해) 또는 전신적으로 투여된다. 비경구 또는 전신 투여를 위한 제제는 무균 수성 또는 비수성 용액, 현탁액, 또는 유제를 포함한다. 다양한 수성 담체, 예를 들면, 물, 완충된 물, 식염수 등이 이용될 수 있다. 다른 적합한 운반체의 실례는 폴리프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 오일, 젤라틴, 하이드로겔, 수소첨가된 나프탈렌, 그리고 주사가 가능 유기 에스테르, 예를 들면, 에틸 올레산염을 포함한다. 이런 제제는 또한, 보조 물질, 예를 들면, 보존제, 적십제, 완충제, 유화제, 및/또는 분산제를 내포할 수 있다. 생체적합성, 생물분해성 락티드 중합체, 락티드/글리콜리드 공중합체, 또는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체가 활성 성분의 방출을 제어하는데 이용될 수 있다.
- [0176] 대안으로, 조성물은 경구 섭취에 의해 투여될 수 있다. 경구 이용에 의도된 조성물은 제약학적 조성물의 제조를 위한 당분야에 공지된 임의의 방법에 따라, 고체 또는 액체 형태로 제조될 수 있다.
- [0177] 경구 투여를 위한 고체 약형은 캡슐, 정제, 알약, 분말, 그리고 과립을 포함한다. 일반적으로, 이들 제약학적 제조물은 비독성 제약학적으로 허용되는 부형제와 혼합된 활성 성분을 내포한다. 이들은 예로서, 비활성 희석제, 예를 들면, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨, 셀룰로오스, 전분, 인산칼슘, 인산나트륨, 카올린 등을 포함한다. 결합 작용제, 완충제, 및/또는 윤활제 (가령, 마그네슘 스테아르산염) 또한 이용될 수 있다. 정제와 알약은 부가적으로, 장용 코팅으로 제조될 수 있다. 조성물은 임의선택적으로, 더욱 맛있는 제조물을 제공하기 위해 감미, 풍미, 착색, 방향, 그리고 보존 작용제를 내포할 수 있다.
- [0178] 안과 이용에 유용한 조성물은 제약학적으로 허용되는 부형제와 혼합으로 하나 또는 그 이상의 길항제를 포함하는 정제를 포함한다. 이들 부형제는 예로서, 비활성 희석제 또는 충전제 (가령, 수크로오스 및 소르비톨), 윤활제, 활택제, 그리고 부착방지제 (가령, 마그네슘 스테아르산염, 아연 스테아르산염, 스테아르산, 실리카, 수소첨가된 식물성 오일, 또는 활석)일 수 있다.
- [0179] 본 발명의 길항제는 정제 또는 다른 운반체에서 혼합될 수 있거나, 또는 분할될 수 있다. 한 가지 실례에서, 다른 길항제의 실제적인 부분이 내포된 길항제의 방출에 앞서 방출되도록, 한 길항제는 정제의 내측 상에 내포되고 다른 길항제는 외측 상에 존재한다. 원하는 경우에, 정제 형태에서 길항제가 약물 전달 장치를 이용하여 투여될 수 있다 (하기를 참조한다).
- [0180] 가령, 본 발명의 조성물은 눈 내로 유리체내 주사뿐만 아니라 결막하와 건주하 주사에 의해 안구내 투여될 수 있다. 다른 투여 루트는 경공막, 안구후, 복막내, 근육내, 그리고 정맥내를 포함한다. 대안으로, 조성물은 약물 전달 장치 또는 안구내 이식물을 이용하여 투여될 수 있다 (하기를 참조한다).
- [0181] 한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 또는 VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, 페갑타닙 나트륨, 또는 ESBA1008)는 30-게이지 또는 27-게이지 바늘로 유리체내 투여된다. 일부 구체예에서, 0.5 인치 바늘이 이용된다. 한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염은 30-게이지 0.5 인치 바늘로 유리체내 투여되고, 그리고 VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, 페갑타닙 나트륨, 또는 ESBA1008)는 27-게이지 바늘로 유리체내 투여된다. 일부 구체예에서, 50  $\mu$ l (0.05 mL에서 1.5 mg)의 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염은 30-게이지 0.5 인치 바늘로 유리체내 투여되고, 그리고 50  $\mu$ l의 VEGF 길항제 (가령, 0.5 mg의 라니비주맙, 1.25 mg의 베바시주맙, 또는 2.0 mg의 아플리베르셉트)는 27-게이지 바늘로 유리체내 투여된다.
- [0182] 경구 투여를 위한 액체 약형은 제약학적으로 허용되는 유제, 용액, 현탁액, 시럽, 그리고 연성 젤라틴 캡슐을 포함할 수 있다. 이들 형태는 당분야에서 통상적으로 이용된 비활성 희석제, 예를 들면, 물 또는 오일 매체를 내포할 수 있고, 그리고 또한, 어쥬번트, 예를 들면, 적십제, 유화제 및 현탁제를 포함할 수 있다.
- [0183] 일부 경우에, 조성물은 또한, 예로서 패치에 의해, 또는 혈관신생 장애에 감수성인 또는 이런 장애에 의해 영향을 받는 영역, 예를 들면, 표피 또는 눈에 직접적인 적용에 의해, 또는 이온이동법에 의해 국소 투여될 수 있다.



- [0184] 한 구체예에서, 조성물은 하나 또는 그 이상의 제약학적으로 허용되는 부형제를 포함할 수 있다. 한 구체예에서, 길항제를 포함하는 조성물에 대한 부형제에는 완충제, 비이온성 계면활성제, 보존제, 긴장성 작용제, 당, 아미노산, 그리고 pH-조정제가 포함되지만 이들에 한정되지 않는다. 적합한 완충제에는 일염기성 인산나트륨, 이염기성 인산나트륨, 그리고 아세트산나트륨이 포함되지만 이들에 한정되지 않는다. 적합한 비이온성 계면활성제에는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 예를 들면, 폴리소르베이트 20 및 폴리소르베이트 80이 포함되지만 이들에 한정되지 않는다. 적합한 보존제에는 벤질 알코올이 포함되지만 이에 한정되지 않는다. 적합한 긴장성 작용제에는 염화나트륨, 만니톨, 그리고 소르비톨이 포함되지만 이들에 한정되지 않는다. 적합한 당에는  $\alpha$ ,  $\alpha$ -트레할로스가 포함되지만 이들에 한정되지 않는다. 적합한 아미노산에는 글리신 및 히스티딘이 포함되지만 이들에 한정되지 않는다. 적합한 pH-조정제에는 염화수소산, 아세트산, 그리고 수산화나트륨이 포함되지만 이들에 한정되지 않는다. 한 구체예에서, pH-조정제 또는 조정제들은 약 3 내지 약 8, 약 4 내지 약 7, 약 5 내지 약 6, 약 6 내지 약 7, 또는 약 7 내지 약 7.5의 pH를 제공하는데 효과적인 양으로 존재한다. 한 구체예에서, 조성물은 보존제를 포함하지 않는다. 다른 구체예에서, 조성물은 항균제를 포함하지 않는다. 다른 구체예에서, 조성물은 세균발육저지제를 포함하지 않는다. VEGF 길항제에 대한 적합한 부형제는 또한, U.S. 특허 번호 7,365,166에서 설명된 것들을 포함하고, 이의 내용은 전체적으로 본원에 참조로서 편입된다.
- [0185] 한 구체예에서, 조성물은 주사에 적합한 수성 용액의 형태이다. 한 구체예에서, 조성물은 주사에 적합한 수성 용액의 형태이다. 한 구체예에서, 조성물은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 완충제, pH-조정제, 그리고 주사용수를 포함한다. 다른 구체예에서, 조성물은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 일염기성 인산나트륨, 이염기성 인산나트륨, 염화나트륨, 염화수소산, 그리고 수산화나트륨을 포함한다.
- [0186] 한 구체예에서, 조성물은 VEGF 길항제, 완충제, 당, 비이온성 계면활성제, 그리고 주사용수를 포함한다. 다른 구체예에서, 조성물은 VEGF 길항제, 일염기성 인산나트륨, 이염기성 인산나트륨,  $\alpha$ ,  $\alpha$ -트레할로스 건조물, 그리고 폴리소르베이트 20을 포함한다. 한 구체예에서, 조성물은 VEGF 길항제, 완충제, pH-조정제, 긴장성 작용제, 그리고 주사에 적합한 물을 포함한다. 다른 구체예에서, 조성물은 VEGF 길항제, 일염기성 인산나트륨, 이염기성 인산나트륨, 염화나트륨, 염화수소산, 그리고 수산화나트륨을 포함한다. 한 구체예에서, VEGF 길항제는 폐결화된 항-VEGF 압타머, 예를 들면, 폐갑타닙 나트륨이다.
- [0187] 다른 구체예에서, VEGF 길항제는 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트 또는 ESBA1008이다. 본 발명은 이들 길항제의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다. 본 발명의 길항제는 충분히 염기성 기능기를 소유할 수 있는데, 이것은 다수의 무기 산과 유기 산 중에서 한 가지와 반응하여 제약학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 제약학적으로-허용되는 산 부가염은 당분야에서 널리 공지된 바와 같이, 제약학적으로-허용되는 산으로부터 형성된다. 이런 염은 Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977) 및 The Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection, and Use. P. H. Stahl and C. G. Wermuth (ED.s), Verlag, Zurich (Switzerland) 2002에서 열거된 제약학적으로 허용되는 염을 포함하고, 이들은 전체적으로 본원에 참조로서 편입된다.
- [0188] 제약학적으로 허용되는 염의 실례는 황산염, 구연산염, 아세트산염, 옥살산염, 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 질산염, 중황산염, 인산염, 산 인산염, 이소니코틴산염, 젖산염, 살리실산염, 산 구연산염, 주석산염, 올레산염, 탄닌산염, 판토텐산염, 중주석산염, 아스코르브산염, 숙신산염, 말레인산염, 겐티시네이트, 푸마르산염, 글루콘산염, 글루카로네이트, 사카라이드산염, 포름산염, 벤조산염, 글루타민산염, 메탄술폰산염, 에탄술폰산염, 벤젠술폰산염, p-톨루엔술폰산염, 캄포술폰산염, 파모산염, 페닐아세트산염, 트리플루오로아세트산염, 아크릴레이트, 클로로벤조산염, 디니트로벤조산염, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조산염, 메틸벤조산염, o-아세톡시벤조산염, 나프탈렌-2-벤조산염, 이소부티레이트, 페닐부티레이트,  $\alpha$ -히드록시부티레이트, 부틴-1,4-디카르복실산염, 헥신-1,4-디카르복실산염, 카프르산염, 카프릴산염, 신나메이트, 글리콜산염, 헵타노에이트, 마노산염, 말산염, 히드록시말레인산염, 말론산염, 만델레이트, 메실레이트, 니코티네이트, 프탈산염, 테트라프탈산염, 프로피올레이트, 프로피온산염, 페닐프로피온산염, 세바케이트, 수베르산염, p-브로모벤젠술폰산염, 클로로벤젠술폰산염, 에틸술폰산염, 2-히드록시에틸술폰산염, 메틸술폰산염, 나프탈렌-1-술폰산염, 나프탈렌-2-술폰산염, 나프탈렌-1,5-술폰산염, 자일렌술폰산염, 그리고 주석산염 염을 포함한다. 용어 "제약학적으로 허용되는 염"은 본 발명의 화합물의 수화물을 포함하고, 그리고 또한, 산성 기능기, 예를 들면, 카르복실산 기능기 또는 수소 인산염 기능기, 그리고 염기를 갖는 본 발명의 길항제의 염을 지칭한다. 적합한 염기에는 알칼리 금속, 예를 들면, 나트륨, 칼륨 및 리튬의 수산화물; 알칼리성 토류 금속, 예를 들면, 칼슘 및 마그네슘의 수산화물; 다른 금속, 예를 들면, 알루미늄 및 아연의 수산화물; 암모니아, 그리고 유기 아민, 예를 들면, 치환되지 않은 또는 히드록시-치환된 모노-, 디-, 또는 트리-알킬아민, 디시클로헥실아민; 트리부틸 아민; 피리딘;



N-메틸, N-에틸아민; 디에틸아민; 트리에틸아민; 모노-, 비스-, 또는 트리스-(2-OH-저급 알킬), 예를 들면, 모노-, 비스-, 또는 트리스-(2-히드록시에틸)아민, 2-히드록시-tert-부틸아민, 또는 트리스-(히드록시메틸)메틸아민, N,N-디-저급 알킬-N-(히드록실-저급 알킬)-아민, 예를 들면, N,N-디메틸-N-(2-히드록시에틸)아민 또는 트리-(2-히드록시에틸)아민; N-메틸-D-글루카민; 그리고 아미노산, 예를 들면, 아르기닌, 리신 등이 포함되지만 이들에 한정되지 않는다. 한 구체예에서, 제약학적으로 허용되는 염은 나트륨 염이다. 다른 구체예에서, 제약학적으로 허용되는 염은 퍼소듐 염이다.

[0189] 본 발명은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 더욱 제공한다. 한 구체예에서, 본 발명 조성물은 약 1 mL당 약 30.0 mg의 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 약 0.3 mg의 일염기성 인산나트륨 일수화물, 약 2.1 mg의 이염기성 인산나트륨 칠수화물 및 약 9.0 mg의 염화나트륨을 포함한다. 일부 구체예에서, 염화수소산 및/또는 수산화나트륨은 조성물의 pH를 조정하기 위해 필요에 따라 존재한다. 일부 구체예에서, pH는 약 pH 5.5 내지 약 pH 7.5 또는 약 pH 6.0이다.

[0190] 일부 구체예에서, 조성물은 약 3% (w/v)의 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 약 0.03% (w/v)의 일염기성 인산나트륨 일수화물, 약 0.2% (w/v)의 이염기성 인산나트륨 칠수화물, 약 0.9% (w/v)의 염화나트륨 및 약 95.9% (w/v)의 물을 포함한다. 일부 구체예에서, 염화수소산 및/또는 수산화나트륨은 조성물의 pH를 조정하기 위해 필요에 따라 존재한다. 일부 구체예에서, pH는 약 pH 5.5 내지 약 pH 7.5 또는 약 pH 6.0이다.

[0191] 일정한 구체예에서, 조성물에서 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, ESBA1008 또는 폐갑타닙 나트륨), 및/또는 항-C5 작용제 (가령, ARC1905 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염)의 농도는 약 0.002 mg/mL 내지 약 50 mg/mL이다. 일부 구체예에서, 조성물에서 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, ESBA1008 또는 폐갑타닙 나트륨), 및/또는 항-C5 작용제 (가령, ARC1905 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염)의 농도는 약 100 mg/mL이거나 또는 이보다 적거나, 약 50 mg/mL보다 적거나, 약 40 mg/mL보다 적거나, 약 30 mg/mL보다 적거나, 약 25 mg/mL보다 적거나, 약 20 mg/mL보다 적거나, 약 15 mg/mL보다 적거나, 약 10 mg/mL보다 적거나, 또는 약 5 mg/mL보다 적다. 일정한 구체예에서, 조성물에서 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, ESBA1008 또는 폐갑타닙 나트륨), 및/또는 항-C5 작용제 (가령, ARC1905 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염)의 농도는 약 0.3 mg/mL 내지 약 100 mg/mL, 약 0.3 mg/mL 내지 약 50 mg/mL, 약 0.3 mg/mL 내지 약 40 mg/mL, 약 0.3 mg/mL 내지 약 30 mg/mL, 약 0.3 내지 약 25 mg/mL, 약 0.3 mg/mL 내지 약 20 mg/mL, 약 0.3 mg/mL 내지 약 15 mg/mL, 약 0.3 mg/mL 내지 약 10 mg/mL, 약 1 mg/mL 내지 약 100 mg/mL, 약 1 mg/mL 내지 약 50 mg/mL, 약 1 mg/mL 내지 약 40 mg/mL, 약 1 mg/mL 내지 약 30 mg/mL, 약 1 mg/mL 내지 약 25 mg/mL, 약 1 mg/mL 내지 약 20 mg/mL, 약 1 mg/mL 내지 약 15 mg/mL, 약 1 mg/mL 내지 약 10 mg/mL, 약 1 mg/mL 내지 약 5 mg/mL, 약 5 mg/mL 내지 약 100 mg/mL, 또는 약 5 mg/mL 내지 약 50 mg/mL이다.

[0192] 일정한 구체예에서, 본 발명의 방법은 길항제 A 및 임의선택적으로, VEGF 길항제 및 항-C5 작용제 중에서 한 가지 또는 둘 모두를 제약학적 조성물의 성분으로서 투여하는 것을 포함한다. 한 구체예에서, 본 발명은 (a) 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염; 그리고 (b) VEGF 길항제 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염의 효과량을 포함하는 조성물을 제공한다. 일정한 구체예에서, 조성물은 항-C5 작용제 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염의 효과량을 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 조성물은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제, 그리고 항-C5 작용제 중에서 하나 또는 그 이상을 안정시킨다. 일정한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 및/또는 항-C5 작용제는 조성물 내에 존재하는 다른 활성제(들)의 활성에 부정적으로 영향을 주지 않는다. 특정 구체예에서, 조성물 내에 활성제, 예를 들면, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제, 또는 항-C5 작용제 중에서 하나 또는 그 이상의 최소한 약 90%는 조성물이 약 2.0 °C 내지 약 8.0 °C의 온도에서 최소한 약 12 주 동안 보관될 때 화학적으로 안정된다.

[0193] 특정 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 또는 항-C5 작용제는 새로운 화학적 실체의 형성을 유발하는 분해 또는 변형의 어떤 징후도 보여주지 않을 때 화학적으로 안정된다. 특정 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 또는 항-C5 작용제는 예로서, 약 2.0 °C 내지 약 8.0 °C의 온도에서 최소한 약 12 주 동안 보관될 때, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 또는 항-C5 작용제의 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 80%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 또는 최소한 약 99%가 새로운 화학적 실체의 형성을 유발하는 분해 또는 변형의

어떤 징후도 보여주지 않을 때 화학적으로 안정된다.

- [0194] 일정한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염은 VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, 폐갑타닙 나트륨, 또는 ESBA1008) 또는 ARC1905 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염의 활성화에 부정적으로 영향을 주지 않는다. 일정한 구체예에서, VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, 폐갑타닙 나트륨, 또는 ESBA1008)는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 또는 ARC1905 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염의 활성화에 부정적으로 영향을 주지 않는다. 일정한 구체예에서, ARC1905 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 또는 VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, 폐갑타닙 나트륨, 또는 ESBA1008)의 활성화에 부정적으로 영향을 주지 않는다.
- [0195] 특정 구체예에서, 조성물은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염; 그리고 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, 폐갑타닙 나트륨 또는 ESBA1008, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하고, 그리고 이들 조성물은 특정 pH에서 양쪽 활성제에 대하여 물리적으로 또는 화학적으로 안정되거나 또는 비경구 투여에 적합하다. 특정 구체예에서, 조성물은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염; 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, 폐갑타닙 나트륨 또는 ESBA1008 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염; 그리고 ARC1905 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하고, 그리고 이들 조성물은 특정 pH에서 모든 활성제에 대하여 물리적으로 또는 화학적으로 안정되거나 또는 비경구 투여에 적합하다. 특정 구체예에서, 조성물은 조성물 내에 존재하는 모든 활성제, 다시 말하면, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제, 그리고 항-C5 작용제 (존재할 때)의 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 80%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 또는 최소한 약 99%가 칼라 또는 명료성의 시각 검사 시에, 또는 UV 광 산란에 의한 또는 크기 배제 크로마토그래피 (SEC) 또는 시차 주사 열량측정법 (DSC)에 의한 계측 시에, 응집, 침전 또는 변성의 어떤 징후도 보여주지 않을 때 물리적으로 안정된다.
- [0196] 특정 구체예에서, 본 발명의 조성물은 (788) *Particulate Matter in Injections*, Revised Bulletin, Official October 1, 2011, The United States Pharmacopeial Convention에서 설명된 광 차폐 입자 계수 검사에 의해 계측될 때, 보관 후, 검출된 입자의 평균 숫자가 이들 입자가 직경 > 약 10  $\mu\text{m}$ 을 갖는 경우에 약 50 입자/mL를 초과하지 않고, 그리고 이들 입자가 직경 > 25  $\mu\text{m}$ 을 갖는 경우에 5 입자/mL를 초과하지 않으면, 물리적으로 안정된 것으로 고려된다.
- [0197] 특정 구체예에서, 조성물은 (788) *Particulate Matter in Injections*, Revised Bulletin, Official October 1, 2011, The United States Pharmacopeial Convention에서 설명된 현미경적 방법 입자 계수 검사에 의해 계측될 때, 보관 후, 검출된 입자의 평균 숫자가 이들 입자가 직경 > 10  $\mu\text{m}$ 을 갖는 경우에 50 입자/mL를 초과하지 않고; 이들 입자가 직경 > 25  $\mu\text{m}$ 을 갖는 경우에 5 입자/mL를 초과하지 않고; 그리고 이들 입자가 직경 > 50  $\mu\text{m}$ 을 갖는 경우에 2 입자/mL를 초과하지 않으면, 물리적으로 안정된 것으로 고려된다.
- [0198] 특정 구체예에서, 조성물은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, ESBA1008 또는 폐갑타닙 나트륨) 및 임의선택적으로, 항-C5 작용제 (가령, ARC1905 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염)를 포함하고, 그리고 25  $^{\circ}\text{C}$ 에서 최소한 8 주 또는 최소한 12 주 동안 또는 4  $^{\circ}\text{C}$ 에서 최소한 12 주 또는 최소한 16 주 또는 최소한 24 주 동안 화학적으로 안정된다. 특정 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제, 그리고 항-C5 작용제 (존재하면) 각각의 최소한 80%는 이들 조건 중에서 최소한 한 가지 하에 새로운 화학적 실체의 형성을 유발하는 분해 또는 변형의 어떤 징후도 보여주지 않는다.
- [0199] 특정 구체예에서, 조성물은 다음을 포함한다: (1) 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염; (2) VEGF 길항제; 임의선택적으로, (3) 항-C5 작용제; (4) 완충액; 임의선택적으로, (5) 긴장성 조절제; 그리고, 임의선택적으로, (6) 계면활성제. 이런 조성물의 특정한 구체예에서, 완충액은 아세트산염, 인산염, Tris 또는 히스티딘 완충액, 또는 이들의 혼합물이고; 긴장성 조절제는 염화나트륨, 만니톨, 소르비톨, 또는 트레할로스, 또는 이들의 혼합물이고; 그리고 계면활성제는 폴리소르베이트 20이다. 다양한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염은 본 발명의 조성물에서 약 0.1 mg/mL 내지 약 200 mg/mL의 농도에서 존재하고; 그리고 VEGF 길항제는 약 0.1 mg/mL 내지 약 200 mg/mL의 농도에서 존재한다. 존재할 때, 항-C5 작용제는 약 0.1 mg/mL 내지 약 200 mg/mL의 농도에서 존재한다. 완충액은 약 1 mM 내지 약 200 mM의 농도에서 존재하고; 긴장성 조절제는 약 10 mM 내지 약 200 mM (염화나트륨), 약 1% 내지 약 10% (w/v) (소르비톨), 또는 약 1% 내지 약 20% (w/v) (트레할로스)의 농도에서 존재하고; 그리고 계면활성제는 존재할 때, 약 0.005% 내지 약 0.05%의

농도에서 또는 약 0.001% 내지 약 0.05%의 농도에서 존재한다.

[0200] 특정 구체예에서, 조성물 내에 존재하는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염의 농도 (-R 기의 질량을 제외한 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염의 질량/조성물의 부피) 대 VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, 폐갑타닙 나트륨, 또는 ESBA1008), ARC1905, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염)의 농도 (질량/조성물의 부피)의 비율은 25.0보다 적거나, 또는 25.0보다 적거나 또는 이와 동등하거나, 10.0보다 적거나, 또는 10.0보다 적거나 또는 이와 동등하거나, 9.0보다 적거나, 또는 9.0보다 적거나 또는 이와 동등하거나, 8.0보다 적거나, 또는 8.0보다 적거나 또는 이와 동등하거나, 7.0보다 적거나, 또는 7.0보다 적거나 또는 이와 동등하거나, 6.0보다 적거나, 또는 6.0보다 적거나 또는 이와 동등하거나, 5.0보다 적거나, 또는 5.0보다 적거나 또는 이와 동등하거나, 4.0보다 적거나, 또는 4.0보다 적거나 또는 이와 동등하거나, 3.0보다 적거나, 또는 3.0보다 적거나 또는 이와 동등하거나, 2.0보다 적거나, 또는 2.0보다 적거나 또는 이와 동등하거나, 또는 1.0보다 적거나, 또는 1.0보다 적거나 또는 이와 동등하다. 길항제 A의 -R 기는 도면 1에서 묘사된다. 특정 구체예에서, 조성물 내에 존재하는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염의 농도 (-R 기의 질량을 제외한 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염의 질량/조성물의 부피) 대 VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, 폐갑타닙 나트륨, 또는 ESBA1008), ARC1905, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염)의 농도 (질량/조성물의 부피)의 비율은 약 1 내지 약 10, 약 2 내지 약 5, 약 3, 약 4, 또는 약 5의 범위에 있다. 일정한 구체예에서, 조성물은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, 폐갑타닙 나트륨, 또는 ESBA1008), 그리고 ARC1905 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0201] 특정 구체예에서, 조성물은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, ESBA1008, 또는 폐갑타닙 나트륨), 그리고, 임의선택적으로, 항-C5 작용제 (가령, ARC1905 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염)을 포함하고, 여기서 PDGF 길항제의 농도 대 VEGF 길항제 (및/또는 항-C5 작용제)의 농도의 비율은 2보다 적고; 그리고 이들 조성물은 약 10 mM 내지 약 200 mM의 농도에서 염화나트륨, 약 1 mM 내지 약 100 mM의 농도에서 히스티딘, 그리고 약 0.005% 내지 약 0.05%의 농도에서 폴리소르베이트 (가령, 폴리소르베이트 20)를 더욱 포함하고, 여기서 조성물의 pH는 약 5.5 내지 약 7.0이다.

[0202] 일정한 구체예에서, 조성물은 긴장성 조절제, 계면활성제, 그리고 특정 pH를 달성하거나 또는 유지하는데 적합하거나 또는 비경구 투여에 적합한 완충액 중에서 하나 또는 그 이상을 포함한다. 적절한 완충액은 본원에서 설명된 것들뿐만 아니라 당분야에서 공지된 다른 것들, 예를 들면, 가령, Good의 완충액, 예를 들면, MES를 포함한다.

[0203] 일정한 구체예에서, 조성물은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, ESBA1008 또는 폐갑타닙 나트륨), 그리고 소르비톨 또는 염화나트륨, 또는 이들의 혼합물인 긴장성 조절제를 포함한다. 일정한 구체예에서, 조성물은 항-C5 작용제 (가령, ARC1905 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염)를 더욱 포함한다. 특정 구체예에서, 긴장성 조절제는 소르비톨이고, 그리고 조성물의 pH는 약 5.0 내지 약 8.0, 약 5.0 내지 약 7.0, 약 6.0 또는 약 7.0이다. 특정 구체예에서, 긴장성 조절제는 염화나트륨이고, 그리고 조성물의 pH는 약 5.0 내지 약 8.0, 약 5.0 내지 약 7.0, 약 5.5 내지 약 7.5, 약 6.0 내지 약 8.0, 약 8.0, 약 7.0, 또는 약 6.0이다. 일정한 구체예에서, 긴장성 조절제는 약 1% 내지 약 10% (w/v), 또는 약 1% (w/v), 약 2% (w/v), 약 3% (w/v), 약 4% (w/v), 약 5% (w/v), 약 6% (w/v), 약 7% (w/v), 약 8% (w/v), 약 9% (w/v), 또는 약 10% (w/v)에서 소르비톨이다. 특정 구체예에서, 긴장성 조절제는 약 10 mM 내지 약 200 mM, 약 50 mM 내지 200 mM, 약 75 mM 내지 약 200 mM, 약 50 mM 내지 약 150 mM, 약 100 mM, 약 110 mM, 약 120 mM, 약 130 mM, 약 140 mM 또는 약 150 mM의 농도에서 염화나트륨이다. 한 구체예에서, 긴장성 조절제는 약 130 mM의 농도에서 염화나트륨이다. 다른 구체예에서, 긴장성 조절제는 약 75 mM 또는 약 120 mM의 농도에서 염화나트륨이다. 긴장성 조절제 농도에 대하여, "mM"은 조성물 리터당 긴장성 조절제의 밀리몰을 지칭한다.

[0204] 일정한 구체예에서, 조성물은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, ESBA1008 또는 폐갑타닙 나트륨), 그리고 원하는 범위 내에서 조성물의 pH를 달성하거나 또는 유지할 수 있는 완충액을 포함한다. 일정한 구체예에서, 조성물은 항-C5 작용제 (가령, ARC1905 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염)를 더욱 포함한다. 일정한 구체예에서, 조성물은 히스티딘 (가령, L-히스티딘 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염) 또는 완충액으로서 인산염, 예를 들면, 인산나트륨, 인산칼륨, 또는 둘 모두를 포함한다. 일정한 구체예에서, 완충액은 약 1 mM 내지 약 200 mM, 약 1 mM 내지 약 150 mM, 약 1 mM 내지 약 20 mM, 약 1 mM 내지 약 10 mM, 약 2 mM 내지 약 100 mM, 약 2 mM 내지 약 20 mM, 약

5 mM 내지 약 20 mM, 또는 약 10 mM의 농도에서 존재한다. 특정 구체예에서, 완충된 조성물의 pH는 약 5.0 내지 약 8.0, 약 5.0 내지 약 7.0, 약 5.5 내지 약 7.5, 약 5.5 내지 약 7.0, 또는 약 6.0이다. 한 구체예에서, 완충된 조성물은 약 5.5 내지 약 7.0의 pH를 갖는다. 일정한 구체예에서, 완충액은 약 1 mM 내지 약 200 mM, 약 1 mM 내지 약 150 mM, 약 2 mM 내지 약 100 mM, 약 5 mM 내지 약 20 mM, 또는 약 10 mM의 농도에서 히스티딘을 포함하고, 그리고 완충된 조성물은 약 5.5 내지 약 7.0, 또는 약 6.0의 pH를 갖는다. 특정 구체예에서, 완충액은 약 10 mM의 농도에서 히스티딘을 포함하고, 그리고 히스티딘-완충된 조성물의 pH는 약 6.0이다. 완충액 농도에 대하여, "mM"은 조성물 리터당 밀리몰의 완충액 (가령, 히스티딘)을 지칭한다.

[0205] 일정한 구체예에서, 조성물은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, ESBA1008 또는 폐갑타닙 나트륨), 그리고 단독으로 또는 히스티딘과 합동으로 인산염을 포함하는 완충액을 포함한다. 일정한 구체예에서, 조성물은 항-C5 작용제 (가령, ARC1905 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염)을 더욱 포함한다. 인산염 완충액은 가령, 인산나트륨 또는 인산칼륨 완충액일 수 있다. 일정한 구체예에서, 완충액은 약 1 mM 내지 약 200 mM, 약 1 mM 내지 약 50 mM, 약 2 mM 내지 약 200 mM, 약 2 mM 내지 약 50 mM, 약 5 mM 내지 약 200 mM, 약 5 mM 내지 약 100 mM, 약 5 mM 내지 약 50 mM, 약 10 mM 내지 약 150 mM, 약 10 mM 내지 약 100 mM, 약 5 mM, 약 10 mM, 약 25 mM, 또는 약 50 mM의 농도에서 인산염을 포함한다. 특정 구체예에서, 완충된 조성물의 pH는 약 5.0 내지 약 8.0, 약 6.0 내지 약 8.0, 약 5.5 내지 약 7.5, 약 5.5 내지 약 7.0, 약 6.0, 약 7.0, 또는 약 8.0이다. 한 구체예에서, 완충액은 인산염을 포함하고, 그리고 완충된 조성물은 약 6.0 내지 약 8.0의 pH를 갖는다. 일정한 구체예에서, 완충액은 약 5 mM 내지 약 200 mM, 약 5 mM 내지 약 150 mM, 약 5 mM 내지 약 100 mM, 약 5 mM, 약 8 mM, 약 10 mM, 약 25 mM, 또는 약 50 mM의 농도에서 인산염을 포함하고, 그리고 완충된 조성물은 약 5.5 내지 약 7.5, 약 5.5 내지 약 7.0, 또는 약 6.0의 pH를 갖는다. 특정 구체예에서, 완충액은 약 10 mM의 농도에서 인산염을 포함하고, 그리고 완충된 조성물은 약 6.2의 pH를 갖는다.

[0206] 일정한 구체예에서, 조성물은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, ESBA1008 또는 폐갑타닙 나트륨), 그리고 계면활성제를 포함한다. 일정한 구체예에서, 조성물은 항-C5 작용제 (가령, ARC1905 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염)를 더욱 포함한다. 특정 구체예에서, 계면활성제는 약 0.001% (w/v) 내지 약 0.05% (w/v), 약 0.002% (w/v) 내지 약 0.05% (w/v), 약 0.005% (w/v) 내지 약 0.05% (w/v), 약 0.01% (w/v) 내지 약 0.05% (w/v), 또는 약 0.02% (w/v)의 농도에서 폴리소르베이트 20이다.

[0207] 한 구체예에서, 조성물은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, ESBA1008 또는 폐갑타닙 나트륨), 히스티딘, 그리고 NaCl을 포함한다. 일정한 구체예에서, 조성물은 항-C5 작용제 (가령, ARC1905 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염)를 더욱 포함한다. 조성물은 폴리소르베이트를 더욱 포함할 수 있다.

[0208] 일정한 구체예에서, 조성물은 (a) 약 0.3 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염; (b) 약 0.5 mg/mL 내지 약 20 mg/mL의 VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, ESBA1008 또는 폐갑타닙 나트륨); 그리고 (c) 약 pH 5.0 내지 약 pH 8.0에서 조성물의 pH를 달성하거나 또는 유지할 수 있는 완충액; 그리고 (d) 긴장성 조절제 중에서 한 가지 또는 둘 모두의 효과량을 포함한다. 일정한 구체예에서, 조성물은 (e) 약 0.3 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 항-C5 작용제 (가령, ARC1905 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염)를 더욱 포함한다. 일정한 구체예에서, 완충액은 약 1 mM 내지 약 20 mM L-히스티딘 또는 약 1 mM 내지 약 20 mM 인산나트륨이고, 그리고 긴장성 조절제는 약 10 mM 내지 약 200 mM NaCl, 약 1% 내지 약 20% (w/v) 소르비톨, 또는 약 1% 내지 약 20% (w/v) 트레할로스이다. 특정 구체예에서, 조성물은 (f) 약 0.001% (w/v) 내지 약 0.05% (w/v) 계면활성제를 더욱 포함한다.

[0209] 일정한 구체예에서, 조성물은 (a) 약 0.3 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염; 그리고 (b) 약 0.5 mg/mL 내지 약 20 mg/mL의 VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, ESBA1008 또는 폐갑타닙 나트륨)를 포함한다. 일정한 구체예에서, 조성물은 (c) 약 0.3 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 항-C5 작용제 (가령, ARC1905 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염)를 더욱 포함한다. 일정한 구체예에서, 이들 조성물 중에서 한 가지는 (d) 약 1 mM 내지 약 20 mM L-히스티딘; 그리고 (e) 약 10 mM 내지 약 200 mM NaCl 중에서 한 가지 또는 둘 모두를 더욱 포함한다. 추가 구체예에서, 조성물은 (f) 약 0.001% (w/v) 내지 약 0.05% (w/v) 계면활성제를 더욱 포함하고, 이것은 임의선택적으로 폴리소르베이트이다. 특정 구체예에서, 조성물은 (a) 약 0.3 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염; (b) 약 0.5 mg/mL 내지 약 20 mg/mL의 VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, ESBA1008 또는



는 폐갑타닙 나트륨); (c) 약 1 mM 내지 약 20 mM L-히스티딘; 그리고 (d) 약 10 mM 내지 약 200 mM NaCl을 포함하고, 여기서 조성물의 pH는 약 pH 5.0 내지 약 pH 7.0이다. 일정한 구체예에서, 조성물은 (e) 약 0.3 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 항-C5 작용제 (가령, ARC1905 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염)를 더욱 포함한다. 일정한 구체예에서, 조성물은 (f) 약 0.01% (w/v) 폴리소르베이트 20을 더욱 포함한다.

[0210] 일정한 구체예에서, 조성물은 (a) 약 1.0 mg/mL 내지 약 100 mg/mL, 또는 약 5.0 mg/mL 내지 약 50 mg/mL의 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염; 그리고 (b) 약 1.0 mg/mL 내지 약 50 mg/mL의 VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, ESBA1008 또는 폐갑타닙 나트륨)을 포함한다. 일정한 구체예에서, 조성물은 (c) 약 1.0 mg/mL 내지 약 100 mg/mL의 항-C5 작용제 (가령, ARC1905 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염)를 더욱 포함한다. 다른 구체예에서, 이들 조성물 중에서 한 가지는 (d) 약 1 mM 내지 약 20 mM L-히스티딘; 그리고 (e) 약 10 mM 내지 약 200 mM NaCl 중에서 한 가지 또는 둘 모두를 더욱 포함한다. 추가 구체예에서, 이들 조성물 중에서 한 가지는 (f) 약 0.001% (w/v) 내지 약 0.05% (w/v) 계면활성제를 더욱 포함하고, 이것은 임의선택적으로 폴리소르베이트이다.

[0211] 일정한 구체예에서, 조성물은 (a) 약 0.3 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염; (b) 약 0.5 mg/mL 내지 약 20 mg/mL의 VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, ESBA1008 또는 폐갑타닙 나트륨); 그리고 (c) 약 pH 5.0 내지 약 pH 8.0에서 조성물의 pH를 달성하거나 또는 유지할 수 있는 완충액; 그리고 (d) 긴장성 조절제 중에서 한 가지 또는 둘 모두를 포함한다. 일정한 구체예에서, 조성물은 약 0.3 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 항-C5 작용제 (가령, ARC1905 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염)를 더욱 포함한다. 특정 구체예에서, 완충액은 존재하는 경우에, 약 1 mM 내지 약 20 mM L-히스티딘 또는 약 1 mM 내지 약 20 mM 인산나트륨이고; 그리고 긴장성 조절제는 존재하는 경우에, 약 10 mM 내지 약 200 mM NaCl, 약 1% 내지 약 20% (w/v) 소르비톨, 또는 약 1% 내지 약 20% (w/v) 트레할로스이다. 일정한 구체예에서, 완충액은 약 1 mM 내지 약 20 mM L-히스티딘이고; 그리고 긴장성 조절제는 약 10 mM 내지 약 200 mM NaCl이고, 여기서 조성물의 pH는 약 pH 5.0 내지 약 pH 7.0이다.

[0212] 이들 조성물 중에서 한 가지는 또한, 계면활성제, 예를 들면, 약 0.001% (w/v) 내지 약 0.05% (w/v) 계면활성제를 포함할 수 있다.

[0213] 일정한 구체예에서, 조성물은 (a) 약 3 mg/mL 내지 약 90 mg/mL 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염; (b) 약 1.0 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, ESBA1008 또는 폐갑타닙 나트륨); 그리고 (c) 약 pH 5.0 내지 약 pH 8.0에서 조성물의 pH를 달성하거나 또는 유지할 수 있는 완충액; 그리고 (d) 긴장성 조절제 중에서 한 가지 또는 둘 모두를 포함한다. 일정한 구체예에서, 이들 조성물 중에서 한 가지는 (e) 약 3 mg/mL 내지 약 90 mg/mL의 항-C5 작용제 (가령, ARC1905 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염)를 더욱 포함한다. 특정 구체예에서, 완충액은 존재하는 경우에, 약 1 mM 내지 약 100 mM 인산나트륨 또는 약 1.0 mM 내지 약 10 mM 히스티딘.HCl을 포함하고; 그리고 긴장성 조절제는 존재하는 경우에, 약 0.5% (w/v) 내지 약 10% (w/v) 트레할로스이다.

[0214] 일정한 구체예에서, 본 발명의 조성물은 (a) 약 0.3 mg/mL 내지 약 30 mg/mL 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염; (b) 약 0.5 mg/mL 내지 약 20 mg/mL 라니비주맙 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염; 그리고 (c) 약 pH 5.0 내지 약 pH 8.0에서 조성물의 pH를 달성하거나 또는 유지할 수 있는 완충액; 그리고 (d) 긴장성 조절제 중에서 한 가지 또는 둘 모두를 포함한다. 일정한 구체예에서, 완충액은 약 1 mM 내지 약 20 mM L-히스티딘 또는 약 1 mM 내지 약 20 mM 인산나트륨이고, 그리고 긴장성 조절제는 약 10 mM 내지 약 200 mM NaCl, 약 1% 내지 약 20% (w/v) 소르비톨, 또는 약 1% 내지 약 20% (w/v) 트레할로스이다. 특정 구체예에서, 본 발명의 조성물은 (e) 약 0.001% (w/v) 내지 약 0.05% (w/v) 계면활성제를 더욱 포함한다. 특정 구체예에서, 조성물은 (f) 항-C5 작용제, 다른 PDGF 길항제, 또는 다른 VEGF 길항제를 더욱 포함한다. 특정 구체예에서, 항-C5 작용제는 ARC186, ARC187, 또는 ARC1905이고, 그리고 다른 VEGF 길항제는 베바시주맙 또는 아플리베르셉트이다.

[0215] 일정한 구체예에서, 본 발명의 조성물은 (a) 약 0.3 mg/mL 내지 약 30 mg/mL 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염; 그리고 (b) 약 0.5 mg/mL 내지 약 25 mg/mL 베바시주맙 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염; 그리고 (c) 약 pH 5.0 내지 약 pH 8.0에서 조성물의 pH를 달성하거나 또는 유지할 수 있는 완충액; 그리고 (d) 긴장성 조절제 중에서 한 가지 또는 둘 모두를 포함한다. 일정한 구체예에서, 완충액은 약 5 mM 내지 약 200 mM 인산나트륨 또는 약 5 mM 내지 약 200 mM Tris.HCl이고, 그리고 긴장성 조절제는 약 10 mM 내지 약 200 mM NaCl, 약 1% 내지 약 20% (w/v) 소르비톨, 또는 약 1% 내지 약 20% (w/v) 트레할로스이다. 특정 구체예에서, 본 발명의 조성물은 (e) 약 0.001% (w/v) 내지 약 0.05% (w/v) 계면활성제를 더욱 포함한다. 특정



구체예에서, 조성물은 (f) 항-C5 작용제, 다른 PDGF 길항제, 및/또는 다른 VEGF 길항제를 더욱 포함한다. 특정 구체예에서, 항-C5 작용제는 ARC186, ARC187, 또는 ARC1905이고, 그리고 다른 VEGF 길항제는 라니비주맙 또는 아플리베르셉트이다.

[0216] 일정한 구체예에서, 본 발명의 조성물은 (a) 약 0.3 mg/mL 내지 약 30 mg/mL 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염; (b) 약 5 mg/mL 내지 약 40 mg/mL 아플리베르셉트 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염; 그리고 (c) 약 pH 5.0 내지 약 pH 8.0에서 조성물의 pH를 달성하거나 또는 유지할 수 있는 완충액; (d) 긴장성 조절제; 그리고 (e) 0 내지 약 10% (w/v) 수크로오스 중에서 하나 또는 그 이상을 포함한다. 일정한 구체예에서, 완충액은 약 5 mM 내지 약 50 mM 인산염이고, 그리고 긴장성 조절제는 약 10 mM 내지 약 200 mM NaCl이다. 특정 구체예에서, 본 발명의 조성물은 (f) 약 0.001% (w/v) 내지 약 0.05% (w/v) 계면활성제를 더욱 포함한다. 특정 구체예에서, 조성물은 (g) 항-C5 작용제, 다른 PDGF 길항제, 및/또는 다른 VEGF 길항제를 더욱 포함한다. 특정 구체예에서, 항-C5 작용제는 ARC186, ARC187, 또는 ARC1905이고, 그리고 다른 VEGF 길항제는 라니비주맙 또는 베바시주맙이다.

[0217] 일정한 구체예에서, 본 발명의 조성물은 (a) 약 3 mg/mL 내지 약 90 mg/mL 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염; (b) 약 1.0 mg/mL 내지 약 30 mg/mL 라니비주맙 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염; 그리고 (c) 약 pH 5.0 내지 약 pH 8.0에서 조성물의 pH를 달성하거나 또는 유지할 수 있는 완충액; 그리고 (d) 긴장성 조절제 중에서 한 가지 또는 둘 모두를 포함한다. 일정한 구체예에서, 완충액은 약 1 mM 내지 약 100 mM 인산나트륨 또는 약 1.0 mM 내지 약 10 mM 히스티딘.HCl을 포함하고, 그리고 긴장성 조절제는 약 0.5% (w/v) 내지 약 10% (w/v) 트레할로스이다. 특정 구체예에서, 조성물은 (e) 항-C5 작용제, 다른 PDGF 길항제, 및/또는 다른 VEGF 길항제를 더욱 포함한다. 특정 구체예에서, 항-C5 작용제는 ARC186, ARC187, 또는 ARC1905이고, 그리고 다른 VEGF 길항제는 베바시주맙 또는 아플리베르셉트이다.

[0218] 예시적인 조성물은 표 3과 4에서 설명된 바와 같이, F1-F31을 포함한다. 예시적인 조성물은 또한, PCT 출원 공개 번호 WO2013/181495에서 설명된다. 이들 조성물 중에서 한 가지는 항-C5 작용제, 예를 들면, ARC1905 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 더욱 포함할 수 있다.

### 표 3

[0219] 예시적인 길항제 A: 라니비주맙 조성물에 대한 조성 매트릭스

조성	완충액	pH	긴장성 조절제	[Ant. A] (mg/mL)	[ran.] (mg/mL)	폴리소르베이트 20 (% w/v)
F1	10 mM 인산나트륨	7.3	150 mM NaCl	3	0	0%
F2	10 mM 아세트산나트륨	5.0	5% (w/v) 소르비톨	3	5	0.01%
F3	10 mM 아세트산나트륨	5.0	130 mM NaCl	3	5	0.01%
F4	10 mM 히스티딘.HCl	5.5	10% (w/v) 트레할로스	0	5	0.01%
F5	10 mM 히스티딘.HCl	6.0	5% (w/v) 소르비톨	3	5	0.01%
F6	10 mM 히스티딘.HCl	6.0	130 mM NaCl	3	5	0.01%
F7	10 mM 인산나트륨	7.0	5% (w/v) 소르비톨	3	5	0.01%
F8	10 mM 인산나트륨	7.0	130 mM NaCl	3	5	0.01%
F9	10 mM Tris.HCl	8.0	5% (w/v) 소르비톨	3	5	0.01%
F10	10 mM Tris.HCl	8.0	130 mM NaCl	3	5	0.01%
F11	5 mM 인산나트륨 + 5 mM 히스티딘	6.5	75 mM NaCl + 5% (w/v) 트레할로스	3	5	0.005%
F27	10 mM 인산나트륨	7.3	150 mM NaCl	30	0	0%
F28	10 mM 히스티딘.HCl	5.5	10% (w/v) 트레할로스	0	10	0.01%
F29	10 mM 히스티딘.HCl	5.5	10% (w/v) 트레할로스	0	40	0.01%
F30	5 mM 인산나트륨 + 5 mM 히스티딘.HCl		75 mM NaCl + 5% (w/v) 트레할로스	15	5	0.005%
F31	8 mM 인산나트륨 + 2 mM 히스티딘.HCl		120 mM NaCl + 2% (w/v) 트레할로스	24	8	0.002%

[0220] "Ant. A"는 길항제 A이고; "ran."은 라니비주맙이다.

표 4

예시적인 길항제 A: 베바시주맵 조성물에 대한 조성 매트릭스

조성	완충액	pH	긴장성 조절제	길항제 A 농도 (mg/mL, 올리고 wt.)	베바시주맵 농도 (mg/mL)	계면활성제
F12	10 mM 인산염	7.3	150 mM 염화나트륨	30	0.0	0%
F13	50 mM 아세트산 염	4	5% (w/v) 소르비톨	3	12.5	0.02% 폴리소르베 이트 20
F14	50 mM 아세트산 염	4	130 mM 염화나트륨	3	12.5	0.02% 폴리소르베 이트 20
F15	50 mM 아세트산 염	5	5% (w/v) 소르비톨	3	12.5	0.02% 폴리소르베 이트 20
F16	50 mM 아세트산 염	5	130 mM 염화나트륨	3	12.5	0.02% 폴리소르베 이트 20
F17	50 mM 인산염	6	5% (w/v) 소르비톨	3	12.5	0.02% 폴리소르베 이트 20
F18	50 mM 인산염	6.2	6% (w/v) 트레할로 스	0	12.5	0.02% 폴리소르베 이트 20
F19	50 mM 인산염	6	130 mM 염화나트륨	3	12.5	0.02% 폴리소르베 이트 20
F20	50 mM 인산염	7	5% (w/v) 소르비톨	3	12.5	0.02% 폴리소르베 이트 20
F21	50 mM 인산염	7	130 mM 염화나트륨	3	12.5	0.02% 폴리소르베 이트 20
F22	50 mM Tris	8	5% (w/v) 소르비톨	3	12.5	0.02% 폴리소르베 이트 20
F23	50 mM Tris	8	130 mM 염화나트륨	3	12.5	0.02% 폴리소르베 이트 20
F24	30 mM 인산염	6.3	75 mM 염화나트륨 + 3% (w/v) 트레할 로스	15	12.5	0.02% 폴리소르베 이트 20
F25	10 mM 인산염	7.3	150 mM 염화나트륨	3	0.0	0%
F26	30 mM 인산염	6.3	75 mM 염화나트륨 + 3% (w/v) 트레할 로스	3	12.5	0.02% 폴리소르베 이트 20

투여 및 용량

본 발명에 따른 방법 또는 조성물은 단독으로 또는 다른 요법과 함께 투여될 수 있고, 그리고 가정, 진료실, 클리닉, 병원의 외래 병동, 또는 병원에서 제공될 수 있다. 치료는 의사가 요법의 효과를 면밀하게 관찰하고 필요한 임의의 조정을 만들 수 있도록 병원에서 시작될 수 있다. 투여의 지속 기간은 치료되거나 예방되는 안과적 질환 또는 장애의 유형, 개체의 연령과 상태, 개체의 질환 또는 장애의 시기와 유형, 그리고 개체가 치료에 어떻게 반응하는지에 의존할 수 있다. 부가적으로, 안과적 질환 또는 장애가 발생할 더욱 큰 위험을 갖는 개체(가령, 당뇨병성 환자)는 증상의 개시를 저해하거나 또는 지연시키는 치료를 제공받을 수 있다. 한 구체예에서, 본 발명 방법 또는 조성물은 각 길항제의 상대적으로 더욱 낮은 분량의 투여를 허용한다.

각 길항제의 투여 용량과 투여 빈도는 독립적으로 제어될 수 있다. 가령, 한 길항제는 하루 3회 투여될 수 있고, 반면 다른 길항제는 하루 1회 투여될 수 있다. 투여는 개체의 신체가 부작용(만약 있다면)으로부터 회복할 기회를 갖도록, 휴지기를 포함하는 단속적인 주기에서 수행될 수 있다. 이들 길항제는 또한, 동일한 조성물 내에 존재할 수 있다.

다른 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 임의선택적으로, VEGF 길항제 및/또는 항-C5 작용제는 다른 치료에 앞서, 동안, 및/또는 후에 투여된다. 한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제 및/또는 항-C5 작용제는 다른 치료에 앞서, 동안, 및/또는 후에 동시에, 예를 들면, 공동제제에서 투여된다. 다른 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는

염 및 VEGF 길항제는 다른 치료에 앞서, 동안, 및/또는 후에 순차적으로 투여된다. 일부 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염은 VEGF 길항제의 투여에 앞서 투여된다. 다른 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염은 VEGF 길항제의 투여 다음에 투여된다. 일부 구체예에서, 다른 치료는 수술을 수행하는 것이다. 다른 치료의 실례는 기체 망막유착술, 레이저 망막유착술, 공막 돌출술, 그리고 평면부 유리체절제술 (PPV), 레이저 광응고, 또는 냉동요법을 포함한다.

[0227] 다른 치료를 수행하면서 본원에서 개시된 조성물의 투여는 다른 치료 단독을 수행하는 것보다 큰 정도까지 망막 부착 성공을 향상시키거나, 시력을 향상시키거나, 맥락막 혈관신생을 감소시키거나 또는 시력을 안정시킬 수 있다. 가령, 일부 구체예에서, 다른 치료를 수행하면서 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염의 투여는 다른 치료를 수행하는 것과 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 둘 모두의 부가 효과보다 큰 정도까지, 망막 부착 성공을 향상시키거나, 시력을 향상시키거나, 또는 시력을 안정시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 상승 효과는 종양의 크기 또는 성장을 감소시키는 (가령, VHL 질환, 망막 모세 혈관종, 또는 폰 히펠 혈관종을 치료하거나 예방하는) 것이다. 일부 구체예에서, 상승 효과는 흉터형성 또는 섬유증 (가령, 섬유증의 안구 흉터형성, 예를 들면, 망막하 섬유증)을 감소시키거나 저해하는 것이다.

[0228] 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제 둘 모두의 투여는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 또는 VEGF 길항제의 투여보다 큰 정도까지 망막 부착 성공을 향상시키거나, 시력을 향상시키거나, 또는 시력을 안정시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제의 투여는 안과적 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는데 있어서 상승 효과를 가질 수 있다. 가령, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제 둘 모두의 투여는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제 둘 모두를 투여하는 부가 효과보다 큰 정도까지 망막 부착 성공을 향상시키거나, 시력을 향상시키거나, 또는 시력을 안정시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 상승 효과는 종양의 크기 또는 성장을 감소시키는 (가령, VHL 질환, 망막 모세 혈관종, 또는 폰 히펠 혈관종을 치료하거나 예방하는) 것이다. 일부 구체예에서, 상승 효과는 흉터형성 또는 섬유증 (가령, 섬유증의 안구 흉터형성, 예를 들면, 망막하 섬유증)을 감소시키거나 저해하는 것이다.

[0229] 일부 구체예에서, 이들 방법은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 및 항-C5 작용제를 투여하는 것을 포함하는데, 여기서 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 및 항-C5 작용제 중에서 2개 또는 그 이상이 동일한 조성물에서 존재한다. 일정한 구체예에서, PDGF 길항제 및 VEGF 길항제가 동일한 조성물에서 존재하고; 일정한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 항-C5 작용제가 동일한 조성물에서 존재하며; 그리고 일정한 구체예에서, VEGF 길항제 및 항-C5 작용제가 동일한 조성물에서 존재한다. 일부 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 및 항-C5 작용제 3가지 모두 동일한 조성물에서 존재한다.

[0230] 일부 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 및 항-C5 작용제는 순차적으로 투여된다. 한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염이 VEGF 길항제 또는 항-C5 작용제에 앞서 투여된다. 한 구체예에서, VEGF 길항제가 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 또는 항-C5 작용제에 앞서 투여된다. 한 구체예에서, 항-C5 작용제가 VEGF 길항제 또는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염에 앞서 투여된다. 한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염이 VEGF 길항제 및 항-C5 작용제에 앞서 투여된다. 한 구체예에서, VEGF 길항제가 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 항-C5 작용제에 앞서 투여된다. 한 구체예에서, 항-C5 작용제가 VEGF 길항제 및 PDGF 길항제에 앞서 투여된다.

[0231] 일정한 구체예에서, 개체는 엇갈린 투약 섭생에서 2개 또는 그 이상의 활성제 (가령, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제)가 투여되고, 여기서 2개 또는 그 이상 활성제 중에서 하나 또는 그 이상은 2개 또는 그 이상 활성제 중에서 다른 하나 또는 그 이상이 개체에 투여되기 전에 투여된다.

[0232] 일정한 구체예에서, 하나 또는 그 이상의 활성제(들)가 다른 하나 또는 그 이상의 활성제(들)보다 최소한 하루 전에 투여된다. 따라서, 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 하루 또는 그 이상의 일차에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 하나 또는 그 이상의 VEGF 길항제 또는 하나 또는 그 이상의 항-C5 작용제를 투여하는 것을 포함한다.

[0233] 한 구체예에서, 투여의 순서는 다음과 같다: 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 그 이후에 VEGF 길항제, 그 이후에 항-C5 작용제. 다른 구체예에서, 투여의 순서는 다음과 같다: 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 그 이후에 항-C5 작용제, 그 이후에 VEGF 길항제. 다른 구체예에서, 투여의 순서는

다음과 같다: VEGF 길항제, 그 이후에 항-C5 작용제, 그 이후에 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염. 다른 구체예에서, 투여의 순서는 다음과 같다: VEGF 길항제, 그 이후에 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 그 이후에 항-C5 작용제. 또 다른 구체예에서, 투여의 순서는 다음과 같다: 항-C5 작용제, 그 이후에 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 그 이후에 VEGF 길항제. 다른 구체예에서, 투여의 순서는 다음과 같다: 항-C5 작용제, 그 이후에 VEGF 길항제, 그 이후에 PDGF 길항제.

[0234] 일부 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제가 동시에 투여되고, 그리고 항-C5 작용제가 PDGF 길항제 및 VEGF 길항제의 투여에 앞서 또는 투여 다음에 투여된다. 일부 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 항-C5 작용제가 동시에 투여되고, 그리고 VEGF 길항제가 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제의 투여에 앞서 또는 투여 다음에 투여된다. 일부 구체예에서, VEGF 길항제 및 항-C5 작용제가 동시에 투여되고, 그리고 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염이 항-C5 작용제 및 VEGF 길항제의 투여에 앞서 또는 투여 다음에 투여된다.

[0235] 다른 구체예에서, 투여의 순서는 다음과 같다: 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 그 이후에 VEGF 길항제 및 항-C5 작용제, 여기서 VEGF 길항제 및 항-C5 작용제는 동일한 조성물에서 존재한다. 다른 구체예에서, 투여의 순서는 다음과 같다: VEGF 길항제, 그 이후에 항-C5 작용제 및 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 여기서 항-C5 작용제 및 PDGF 길항제는 동일한 조성물에서 존재한다. 또 다른 구체예에서, 투여의 순서는 다음과 같다: 항-C5 작용제, 그 이후에 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제, 여기서 PDGF 길항제 및 VEGF 길항제는 동일한 조성물에서 존재한다.

[0236] 또 다른 구체예에서, 투여의 순서는 다음과 같다: 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제, 여기서 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제는 동일한 조성물에서 존재하고, 그 이후에 항-C5 작용제. 다른 구체예에서, 투여의 순서는 다음과 같다: 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 항-C5 작용제, 여기서 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 항-C5 작용제는 동일한 조성물에서 존재하고, 그 이후에 VEGF 길항제. 다른 구체예에서, 투여의 순서는 다음과 같다: VEGF 길항제 및 항-C5 작용제, 여기서 VEGF 길항제 및 항-C5 작용제는 동일한 조성물에서 존재하고, 그 이후에 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염.

[0237] 가령, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염이 VEGF 길항제 및/또는 항-C5 작용제의 투여에 앞서 또는 투여 다음에 투여될 수 있거나; VEGF 길항제가 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및/또는 항-C5 작용제의 투여에 앞서 또는 투여 다음에 투여될 수 있거나; 또는 항-C5 작용제가 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및/또는 VEGF 길항제의 투여에 앞서 또는 투여 다음에 투여될 수 있다.

[0238] 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 두 번째 작용제를 투여하기에 앞서 첫 번째 작용제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 두 번째 작용제를 투여하기에 앞서 첫 번째 작용제를 투여하고, 그리고 세 번째 작용제를 투여하기에 앞서 두 번째 작용제를 투여하는 것을 포함한다.

[0239] 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 첫 번째 작용제 및 두 번째 작용제를 동시에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 세 번째 작용제를 투여하기에 앞서 첫 번째 작용제 및 두 번째 작용제를 동시에 투여하는 것을 포함한다.

[0240] 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 두 번째 작용제 및 세 번째 작용제를 동시에 투여하기에 앞서 첫 번째 작용제를 투여하는 것을 포함한다.

[0241] 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 첫 번째 작용제, 두 번째 작용제 및 세 번째 작용제를 동시에 투여하는 것을 포함한다.

[0242] 첫 번째 작용제, 두 번째 작용제 및 세 번째 작용제의 예시적인 군은 아래 표 5와 6에서 진술된다.

표 5

[0243]

군	첫 번째 작용제	두 번째 작용제	세 번째 작용제
A	길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염	VEGF 길항제	항-C5 작용제
B	길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염	항-C5 작용제	VEGF 길항제



C	VEGF 길항제	길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염	항-C5 작용제
D	VEGF 길항제	항-C5 작용제	길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염
E	항-C5 작용제	길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염	VEGF 길항제
F	항-C5 작용제	VEGF 길항제	길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염

표 6

군	첫 번째 작용제	두 번째 작용제	세 번째 작용제
A	길항제 A	라니비주맙	ARC1905
B	길항제 A	베바시주맙	ARC1905
C	길항제 A	아플리베르셉트	ARC1905
D	길항제 A	페갑타닙 나트륨	ARC1905
E	길항제 A	ESBA1008	ARC1905
F	길항제 A	ARC1905	라니비주맙
G	길항제 A	ARC1905	베바시주맙
H	길항제 A	ARC1905	아플리베르셉트
I	길항제 A	ARC1905	페갑타닙 나트륨
J	길항제 A	ARC1905	ESBA1008
K	라니비주맙	길항제 A	ARC1905
L	베바시주맙	길항제 A	ARC1905
M	아플리베르셉트	길항제 A	ARC1905
N	페갑타닙 나트륨	길항제 A	ARC1905
O	ESBA1008	길항제 A	ARC1905
P	라니비주맙	ARC1905	길항제 A
Q	베바시주맙	ARC1905	길항제 A
R	아플리베르셉트	ARC1905	길항제 A
S	페갑타닙 나트륨	ARC1905	길항제 A
T	ESBA1008	ARC1905	길항제 A
U	ARC1905	길항제 A	라니비주맙
V	ARC1905	길항제 A	베바시주맙
W	ARC1905	길항제 A	아플리베르셉트
X	ARC1905	길항제 A	페갑타닙 나트륨
Y	ARC1905	길항제 A	ESBA1008
Z	ARC1905	라니비주맙	길항제 A
AA	ARC1905	베바시주맙	길항제 A
AB	ARC1905	아플리베르셉트	길항제 A
AC	ARC1905	페갑타닙 나트륨	길항제 A
AD	ARC1905	ESBA1008	길항제 A

[0246] 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 2개 또는 그 이상의 VEGF 길항제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 2개 또는 그 이상의 항-C5 작용제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 VEGF 길항제 및 2개 또는 그 이상의 항-C5 작용제를 투여하는 것을 포함한다.

[0247] 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 2개 또는 그 이상의 VEGF 길항제를 투여하기에 앞서 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 첫 번째 VEGF 길항제를 투여하기에 앞서 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염을 투여하고, 그리고 두 번째 VEGF 길항제를 투여하기에 앞서 첫 번째 VEGF 길항제를 투여하는 것을 포함한다.

- [0248] 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제를 동시에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 두 번째 VEGF 길항제를 투여하기에 앞서 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 첫 번째 VEGF 길항제를 동시에 투여하는 것을 포함한다.
- [0249] 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 첫 번째 VEGF 길항제 및 두 번째 VEGF 길항제를 동시에 투여하기에 앞서 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다.
- [0250] 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 첫 번째 VEGF 길항제 및 두 번째 VEGF 길항제를 동시에 투여하는 것을 포함한다.
- [0251] 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 2개의 PDGF 길항제 (가령, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 다른 PDGF 길항제)를 투여하기에 앞서 VEGF 길항제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 첫 번째 PDGF 길항제를 투여하기에 앞서 VEGF 길항제를 투여하고, 그리고 두 번째 PDGF 길항제를 투여하기에 앞서 첫 번째 PDGF 길항제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0252] 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 VEGF 길항제 및 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염을 동시에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 두 번째 PDGF 길항제를 투여하기에 앞서 VEGF 길항제 및 첫 번째 PDGF 길항제를 동시에 투여하는 것을 포함한다.
- [0253] 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 첫 번째 PDGF 길항제 및 두 번째 PDGF 길항제를 동시에 투여하기에 앞서 VEGF 길항제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0254] 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 VEGF 길항제, 첫 번째 PDGF 길항제 및 두 번째 PDGF 길항제를 동시에 투여하는 것을 포함한다.
- [0255] 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 2개 또는 그 이상의 항-C5 작용제를 투여하기에 앞서 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 첫 번째 항-C5 작용제를 투여하기에 앞서 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염을 투여하고, 그리고 두 번째 항-C5 작용제를 투여하기에 앞서 첫 번째 항-C5 작용제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0256] 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 항-C5 작용제를 동시에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 두 번째 항-C5 작용제를 투여하기에 앞서 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 첫 번째 항-C5 작용제를 동시에 투여하는 것을 포함한다.
- [0257] 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 첫 번째 항-C5 작용제 및 두 번째 항-C5 작용제를 동시에 투여하기에 앞서 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다.
- [0258] 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 첫 번째 항-C5 작용제 및 두 번째 항-C5 작용제를 동시에 투여하는 것을 포함한다.
- [0259] 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 2개 또는 그 이상의 PDGF 길항제를 투여하기에 앞서 항-C5 작용제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 첫 번째 PDGF 길항제를 투여하기에 앞서 항-C5 작용제를 투여하고, 그리고 두 번째 PDGF 길항제를 투여하기에 앞서 첫 번째 PDGF 길항제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0260] 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 항-C5 작용제 및 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염을 동시에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 두 번째 PDGF 길항제를 투여하기에 앞서 항-C5 작용제 및 첫 번째 PDGF 길항제를 동시에 투여하는 것을 포함한다.
- [0261] 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 첫 번째 PDGF 길항제 및 두 번째 PDGF 길항제를 동시에 투여하기에 앞서 항-C5 작용제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0262] 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 항-C5 작용제, 첫 번째 PDGF 길항제 및 두 번째 PDGF 길항제를 동시에 투여하는 것을 포함한다.
- [0263] 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 2개 또는 그 이상의 항-C5 작용제를 투여하기에 앞서 VEGF 길항제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 첫 번째 항-C5 작용제를 투여하기에 앞서 VEGF 길항제를 투여하고, 그리고 두 번째 항-C5 작용제를 투여하기에 앞서 첫 번째 항-C5 작용제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0264] 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 VEGF 길항제 및 항-C5 작용제를 동시에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 두 번째 항-C5 작용제를 투여하기에 앞서 VEGF 길항제 및 첫 번째 항-C5 작용제를 동시에

투여하는 것을 포함한다.

- [0265] 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 첫 번째 항-C5 작용제 및 두 번째 항-C5 작용제를 동시에 투여하기에 앞서 VEGF 길항제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0266] 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 VEGF 길항제, 첫 번째 항-C5 작용제 및 두 번째 항-C5 작용제를 동시에 투여하는 것을 포함한다.
- [0267] 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 2개 또는 그 이상의 VEGF 길항제를 투여하기에 앞서 항-C5 작용제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 첫 번째 VEGF 길항제를 투여하기에 앞서 항-C5 작용제를 투여하고, 그리고 두 번째 VEGF 길항제를 투여하기에 앞서 첫 번째 VEGF 길항제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0268] 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 항-C5 작용제 및 VEGF 길항제를 동시에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 두 번째 VEGF 길항제를 투여하기에 앞서 항-C5 작용제 및 첫 번째 VEGF 길항제를 동시에 투여하는 것을 포함한다.
- [0269] 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 첫 번째 VEGF 길항제 및 두 번째 VEGF 길항제를 동시에 투여하기에 앞서 항-C5 작용제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0270] 일부 구체예에서, 본 발명 방법은 항-C5 작용제, 첫 번째 VEGF 길항제 및 두 번째 VEGF 길항제를 동시에 투여하는 것을 포함한다.
- [0271] 일부 구체예에서, 첫 번째 작용제 및 두 번째 작용제는 PDGF 길항제이고, 이들은 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구체예에서, 첫 번째 작용제 및 두 번째 작용제는 VEGF 길항제이고, 이들은 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구체예에서, 첫 번째 작용제 및 두 번째 작용제는 항-C5 작용제이고, 이들은 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0272] 일부 구체예에서, 첫 번째 작용제 및 세 번째 작용제는 PDGF 길항제이고, 이들은 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구체예에서, 첫 번째 작용제 및 세 번째 작용제는 VEGF 길항제이고, 이들은 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구체예에서, 첫 번째 작용제 및 세 번째 작용제는 항-C5 작용제이고, 이들은 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0273] 일부 구체예에서, 두 번째 작용제 및 세 번째 작용제는 PDGF 길항제이고, 이들은 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구체예에서, 두 번째 작용제 및 세 번째 작용제는 VEGF 길항제이고, 이들은 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구체예에서, 두 번째 작용제 및 세 번째 작용제는 항-C5 작용제이고, 이들은 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0274] 첫 번째 작용제, 두 번째 작용제 및 세 번째 작용제의 예시적인 군은 아래 표 7, 8, 9와 10에서 진술된다.

표 7

[0275]

군	첫 번째 작용제	두 번째 작용제	세 번째 작용제
A	PDGF 길항제	VEGF 길항제	VEGF 길항제
B	VEGF 길항제	PDGF 길항제	VEGF 길항제
C	VEGF 길항제	VEGF 길항제	PDGF 길항제
D	PDGF 길항제	항-C5 작용제	항-C5 작용제
E	항-C5 작용제	PDGF 길항제	항-C5 작용제
F	항-C5 작용제	항-C5 작용제	PDGF 길항제
G	PDGF 길항제	PDGF 길항제	VEGF 길항제
H	PDGF 길항제	VEGF 길항제	PDGF 길항제
I	VEGF 길항제	PDGF 길항제	PDGF 길항제
J	PDGF 길항제	PDGF 길항제	항-C5 작용제
K	PDGF 길항제	항-C5 작용제	PDGF 길항제
L	항-C5 작용제	PDGF 길항제	PDGF 길항제

표 8

[0277]

군	첫 번째 작용제	두 번째 작용제	세 번째 작용제
A	PDGF 길항제	첫 번째 VEGF 길항제	두 번째 VEGF 길항제
B	첫 번째 VEGF 길항제	PDGF 길항제	두 번째 VEGF 길항제
C	첫 번째 VEGF 길항제	두 번째 VEGF 길항제	PDGF 길항제

D	PDGF 길항제	첫 번째 항-C5 작용제	두 번째 항-C5 작용제
E	첫 번째 항-C5 작용제	PDGF 길항제	두 번째 항-C5 작용제
F	첫 번째 항-C5 작용제	두 번째 항-C5 작용제	PDGF 길항제
G	첫 번째 PDGF 길항제	두 번째 PDGF 길항제	VEGF 길항제
H	첫 번째 PDGF 길항제	VEGF 길항제	두 번째 PDGF 길항제
I	VEGF 길항제	첫 번째 PDGF 길항제	두 번째 PDGF 길항제
J	첫 번째 PDGF 길항제	두 번째 PDGF 길항제	항-C5 작용제
K	첫 번째 PDGF 길항제	항-C5 작용제	두 번째 PDGF 길항제
L	항-C5 작용제	첫 번째 PDGF 길항제	두 번째 PDGF 길항제

표 9

[0278]

군	첫 번째 작용제	두 번째 작용제	세 번째 작용제
A	길항제 A	라니비주맙	길항제 A
B	길항제 A	라니비주맙	라니비주맙
C	길항제 A	베바시주맙	길항제 A
D	길항제 A	베바시주맙	베바시주맙
E	길항제 A	아플리베르셉트	길항제 A
F	길항제 A	아플리베르셉트	아플리베르셉트
G	길항제 A	페갑타닙 나트륨	길항제 A
H	길항제 A	페갑타닙 나트륨	페갑타닙 나트륨
I	길항제 A	ESBA1008	길항제 A
J	길항제 A	ESBA1008	ESBA1008
K	길항제 A	ARC1905	길항제 A
L	길항제 A	ARC1905	ARC1905
M	라니비주맙	길항제 A	라니비주맙
N	라니비주맙	길항제 A	길항제 A
O	베바시주맙	길항제 A	베바시주맙
P	베바시주맙	길항제 A	길항제 A
Q	아플리베르셉트	길항제 A	아플리베르셉트
R	아플리베르셉트	길항제 A	길항제 A
S	페갑타닙 나트륨	길항제 A	페갑타닙 나트륨
T	페갑타닙 나트륨	길항제 A	길항제 A
U	ESBA1008	길항제 A	ESBA1008
V	ESBA1008	길항제 A	길항제 A
W	ARC1905	길항제 A	ARC1905
X	ARC1905	길항제 A	길항제 A
Y	라니비주맙	라니비주맙	길항제 A
Z	베바시주맙	베바시주맙	길항제 A
AA	아플리베르셉트	아플리베르셉트	길항제 A
AB	페갑타닙 나트륨	페갑타닙 나트륨	길항제 A
AC	ESBA1008	ESBA1008	길항제 A
AD	ARC1905	ARC1905	길항제 A
AE	라니비주맙	라니비주맙	베바시주맙
AF	라니비주맙	베바시주맙	라니비주맙
AG	라니비주맙	라니비주맙	아플리베르셉트
AH	라니비주맙	아플리베르셉트	라니비주맙
AI	라니비주맙	라니비주맙	페갑타닙 나트륨
AJ	라니비주맙	페갑타닙 나트륨	라니비주맙
AK	라니비주맙	라니비주맙	ESBA1008
AL	라니비주맙	ESBA1008	라니비주맙
AM	라니비주맙	라니비주맙	ARC1905
AN	라니비주맙	ARC1905	라니비주맙
AO	베바시주맙	베바시주맙	라니비주맙
AP	베바시주맙	라니비주맙	베바시주맙
AQ	베바시주맙	베바시주맙	아플리베르셉트
AR	베바시주맙	아플리베르셉트	베바시주맙



AS	베바시주맙	베바시주맙	페갑타닙 나트륨
AT	베바시주맙	페갑타닙 나트륨	베바시주맙
AU	베바시주맙	베바시주맙	ESBA1008
AV	베바시주맙	ESBA1008	베바시주맙
AW	베바시주맙	베바시주맙	ARC1905
AX	베바시주맙	ARC1905	베바시주맙
AY	아플리베르셉트	아플리베르셉트	라니비주맙
AZ	아플리베르셉트	라니비주맙	아플리베르셉트
BA	아플리베르셉트	아플리베르셉트	베바시주맙
BB	아플리베르셉트	베바시주맙	아플리베르셉트
BC	아플리베르셉트	아플리베르셉트	페갑타닙 나트륨
BD	아플리베르셉트	페갑타닙 나트륨	아플리베르셉트
BE	아플리베르셉트	아플리베르셉트	ESBA1008
BF	아플리베르셉트	ESBA1008	아플리베르셉트
BG	아플리베르셉트	아플리베르셉트	ARC1905
BH	아플리베르셉트	ARC1905	아플리베르셉트
BI	페갑타닙 나트륨	페갑타닙 나트륨	라니비주맙
BJ	페갑타닙 나트륨	라니비주맙	페갑타닙 나트륨
BK	페갑타닙 나트륨	페갑타닙 나트륨	베바시주맙
BL	페갑타닙 나트륨	베바시주맙	페갑타닙 나트륨
BM	페갑타닙 나트륨	페갑타닙 나트륨	아플리베르셉트
BN	페갑타닙 나트륨	아플리베르셉트	페갑타닙 나트륨
BO	페갑타닙 나트륨	페갑타닙 나트륨	ESBA1008
BP	페갑타닙 나트륨	ESBA1008	페갑타닙 나트륨
BQ	페갑타닙 나트륨	페갑타닙 나트륨	ARC1905
BR	페갑타닙 나트륨	ARC1905	페갑타닙 나트륨
BS	ESBA1008	ESBA1008	라니비주맙
BT	ESBA1008	라니비주맙	ESBA1008
BU	ESBA1008	ESBA1008	베바시주맙
BV	ESBA1008	베바시주맙	ESBA1008
BW	ESBA1008	ESBA1008	아플리베르셉트
BX	ESBA1008	아플리베르셉트	ESBA1008
BY	ESBA1008	ESBA1008	페갑타닙 나트륨
BZ	ESBA1008	페갑타닙 나트륨	ESBA1008
CA	ESBA1008	ESBA1008	ARC1905
CB	ESBA1008	ARC1905	ESBA1008
CC	ARC1905	ARC1905	라니비주맙
CD	ARC1905	라니비주맙	ARC1905
CE	ARC1905	ARC1905	베바시주맙
CF	ARC1905	베바시주맙	ARC1905
CO	ARC1905	ARC1905	아플리베르셉트
CH	ARC1905	아플리베르셉트	ARC1905
CI	ARC1905	ARC1905	페갑타닙 나트륨
CJ	ARC1905	페갑타닙 나트륨	ARC1905
CK	ARC1905	ARC1905	ESBA1008
CL	ARC1905	ESBA1008	ESBA1008

표 10

[0279]

군	첫 번째 작용제	두 번째 작용제	세 번째 작용제
A	길항제 A	라니비주맙	베바시주맙
B	길항제 A	라니비주맙	아플리베르셉트
C	길항제 A	라니비주맙	페갑타닙 나트륨
D	길항제 A	베바시주맙	아플리베르셉트
E	길항제 A	베바시주맙	페갑타닙 나트륨
F	길항제 A	아플리베르셉트	페갑타닙 나트륨
G	라니비주맙	베바시주맙	길항제 A

H	라니비주맵	아플리베르셉트	길항제 A
I	라니비주맵	페갑타닙 나트륨	길항제 A
J	베바시주맵	아플리베르셉트	길항제 A
K	베바시주맵	페갑타닙 나트륨	길항제 A
L	아플리베르셉트	페갑타닙 나트륨	길항제 A
M	라니비주맵	길항제 A	베바시주맵
N	라니비주맵	길항제 A	아플리베르셉트
O	라니비주맵	길항제 A	페갑타닙 나트륨
P	베바시주맵	길항제 A	아플리베르셉트
Q	베바시주맵	길항제 A	페갑타닙 나트륨
R	아플리베르셉트	길항제 A	페갑타닙 나트륨
S	베바시주맵	라니비주맵	길항제 A
T	아플리베르셉트	라니비주맵	길항제 A
U	페갑타닙 나트륨	라니비주맵	길항제 A
V	아플리베르셉트	베바시주맵	길항제 A
W	페갑타닙 나트륨	베바시주맵	길항제 A
X	페갑타닙 나트륨	아플리베르셉트	길항제 A
Y	베바시주맵	길항제 A	라니비주맵
Z	아플리베르셉트	길항제 A	라니비주맵
AA	페갑타닙 나트륨	길항제 A	라니비주맵
AB	아플리베르셉트	길항제 A	베바시주맵
AC	페갑타닙 나트륨	길항제 A	베바시주맵
AD	페갑타닙 나트륨	길항제 A	아플리베르셉트
AE	길항제 A	ARC187	ARC1905
AF	길항제 A	ARC1905	ARC187
AG	ARC187	ARC1905	길항제 A
AH	ARC1905	ARC187	길항제 A
AI	ARC187	길항제 A	ARC1905
AJ	ARC1905	길항제 A	ARC187

[0280] 한 구체예에서, 2개 또는 그 이상의 작용제가 동시에 투여된다. 한 구체예에서, 동시에 투여된 2개 또는 그 이상의 작용제는 동일한 조성물에서 존재한다. 다른 구체예에서, 동시에 투여된 2개 또는 그 이상의 작용제는 각각 별개의 조성물에서 존재한다.

[0281] 일정한 구체예에서, 첫 번째 작용제의 투여에서부터 두 번째 작용제의 투여까지 기간은 최소한 1 분, 최소한 5 분, 최소한 10 분, 최소한 15 분, 최소한 30 분, 또는 최소한 1 시간이다. 일정한 구체예에서, 첫 번째 작용제의 투여에서부터 두 번째 작용제의 투여까지 기간은 1 분 내지 2 시간, 5 분 내지 2 시간, 10 분 내지 2 시간, 15 분 내지 2 시간, 30 분 내지 2 시간, 45 분 내지 2 시간, 1 시간 내지 2 시간, 또는 30 분 내지 1 시간이다. 일정한 구체예에서, 첫 번째 작용제의 투여에서부터 두 번째 작용제의 투여까지 기간은 약 1 분, 약 2 분, 약 3 분, 약 5 분, 약 10 분, 약 15 분, 약 20 분, 약 25 분, 약 30 분, 약 35 분, 약 40 분, 약 45 분, 약 50 분, 약 55 분, 약 60 분, 약 90 분, 또는 약 120 분이다. 일정한 구체예에서, 두 번째 작용제는 두 번째 작용제의 투여 후 90 일, 30 일, 10 일, 5 일, 2 일, 1 일, 24 시간, 1 시간, 30 분, 10 분, 5 분 또는 1 분 이내에서 투여된다.

[0282] 일정한 구체예에서, 두 번째 작용제의 투여에서부터 세 번째 작용제의 투여까지 기간은 최소한 1 분, 최소한 5 분, 최소한 10 분, 최소한 15 분, 최소한 30 분, 또는 최소한 1 시간이다. 일정한 구체예에서, 두 번째 작용제의 투여 및 세 번째 작용제의 투여 사이에 기간은 1 분 내지 2 시간, 5 분 내지 2 시간, 10 분 내지 2 시간, 15 분 내지 2 시간, 30 분 내지 2 시간, 45 분 내지 2 시간, 1 시간 내지 2 시간, 또는 30 분 내지 1 시간이다. 일정한 구체예에서, 두 번째 작용제의 투여 및 세 번째 작용제의 투여 사이에 기간은 약 1 분, 약 2 분, 약 3 분, 약 5 분, 약 10 분, 약 15 분, 약 20 분, 약 25 분, 약 30 분, 약 35 분, 약 40 분, 약 45 분, 약 50 분, 약 55 분, 약 60 분, 약 90 분, 또는 약 120 분이다. 일정한 구체예에서, 세 번째 작용제는 두 번째 작용제의 투여 후 90 일, 30 일, 10 일, 5 일, 2 일, 1 일, 24 시간, 1 시간, 30 분, 10 분, 5 분 또는 1 분 이내에서 투여된다.

[0283] 일정한 구체예에서, 첫 번째 작용제 및 두 번째 작용제의 동시 투여 및 세 번째 작용제의 투여 사이에 기간은 최소한 1 분, 최소한 5 분, 최소한 10 분, 최소한 15 분, 최소한 30 분, 또는 최소한 1 시간이다. 일정한 구체

예에서, 첫 번째 작용제 및 두 번째 작용제의 동시 투여 및 세 번째 작용제의 투여 사이에 기간은 1 분 내지 2 시간, 5 분 내지 2 시간, 10 분 내지 2 시간, 15 분 내지 2 시간, 30 분 내지 2 시간, 45 분 내지 2 시간, 1 시간 내지 2 시간, 또는 30 분 내지 1 시간이다. 일정한 구체예에서, 첫 번째 작용제 및 두 번째 작용제의 동시 투여에서부터 세 번째 작용제의 투여까지 기간은 약 1 분, 약 2 분, 약 3 분, 약 5 분, 약 10 분, 약 15 분, 약 20 분, 약 25 분, 약 30 분, 약 35 분, 약 40 분, 약 45 분, 약 50 분, 약 55 분, 약 60 분, 약 90 분, 또는 약 120 분이다. 일정한 구체예에서, 세 번째 작용제의 투여는 첫 번째 작용제 및 두 번째 작용제의 동시 투여의 90 일, 30 일, 10 일, 5 일, 2 일, 1 일, 24 시간, 1 시간, 30 분, 10 분, 5 분 또는 1 분 범위 안에 있다.

[0284] 일정한 구체예에서, 첫 번째 작용제의 투여에서부터 두 번째 작용제 및 세 번째 작용제의 동시 투여까지 기간은 최소한 1 분, 최소한 5 분, 최소한 10 분, 최소한 15 분, 최소한 30 분, 또는 최소한 1 시간이다. 일정한 구체예에서, 첫 번째 작용제의 투여에서부터 두 번째 작용제 및 세 번째 작용제의 동시 투여까지 기간은 1 분 내지 2 시간, 5 분 내지 2 시간, 10 분 내지 2 시간, 15 분 내지 2 시간, 30 분 내지 2 시간, 45 분 내지 2 시간, 1 시간 내지 2 시간, 또는 30 분 내지 1 시간이다. 일정한 구체예에서, 첫 번째 작용제의 투여에서부터 두 번째 작용제 및 세 번째 작용제의 동시 투여까지 기간은 약 1 분, 약 2 분, 약 3 분, 약 5 분, 약 10 분, 약 15 분, 약 20 분, 약 25 분, 약 30 분, 약 35 분, 약 40 분, 약 45 분, 약 50 분, 약 55 분, 약 60 분, 약 90 분, 또는 약 120 분이다. 일정한 구체예에서, 두 번째 작용제 및 세 번째 작용제의 동시 투여는 첫 번째 작용제의 투여의 90 일, 30 일, 10 일, 5 일, 2 일, 1 일, 24 시간, 1 시간, 30 분, 10 분, 5 분 또는 1 분 범위 안에 있다.

[0285] 2개 또는 그 이상, 예를 들면, 3개 또는 그 이상의 활성제 (가령, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 및 항-C5 작용제)의 투여는 질환 또는 장애, 예를 들면, 안과적 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는데 있어서 상승 효과를 가질 수 있다. 가령, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 및 항-C5 작용제 (또는 이들 활성제 중에서 임의의 2가지)의 투여는 이들 활성제의 부가 효과보다 큰 정도까지 망막 부작 성공을 향상시키거나, 시력을 향상시키거나, 맥락막 혈관신생을 감소시키거나 또는 시력을 안정시킬 수 있다.

[0286] 일정한 구체예에서, 본 발명은 안과적 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위한 방법을 제공하고, 이들 방법은 기구를 통해 하나 또는 그 이상, 일부 구체예에서 2개 또는 그 이상 또는 3개 또는 그 이상의 활성제를 치료에 필요한 개체에 투여하는 것을 포함한다. 다른 구체예에서, 이들 방법은 개체에서 수술을 수행하는 것을 더욱 포함한다. 다른 구체예에서, 이들 방법은 본원에서 설명된 것들 중에서 한 가지가 포함되지만 이들에 한정되지 않는 다른 활성제, 예를 들면, 항신생물 약물을 투여하는 것을 더욱 포함한다. 특정 구체예에서, 이들 방법은 다른 활성제를 투여하고 개체에서 수술을 수행하는 것을 더욱 포함한다.

[0287] 일부 구체예에서, 개체에 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 그리고 임의선택적으로, VEGF 길항제 및/또는 항-C5 작용제의 투여는 향상된 시력, 예를 들면, 증가된 시력을 유발한다. 일부 구체예에서, 개체는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염으로 치료에 앞서, 24 주차에 측정된 ETDRS 시력 검사에서 기준선으로부터 15 문자 또는 그 이상을 상실하는 것으로서 규정된 중등도 시력 상실을 경험하였다.

[0288] 일부 구체예에서, 시력 검사는 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (ETDRS), Manual of Operations, Baltimore: ETDRS Coordinating Center, University of Maryland에서 설명된 바와 같다. National Technical Information Service, 5285 Port Royal Road, Springfield, VA 22161; 수탁 번호 PB85 223006/AS; Ferris et al., Am J Ophthalmol 94:91-96, 1982; 또는 본원에서 설명된 바와 같이 실시예 4로부터 가용. 일부 구체예에서, 시력 검사는 <http://www.nei.nih.gov/photo/keyword.asp?conditions=Eye+Charts&match=all>로부터 가용한 하나 또는 그 이상의 차트, 예를 들면, ETDRS 시력 차트 1, 2 및/또는 R을 이용한다.

[0289] 다른 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제의 투여는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염이 투여되지 않았던 개체에 의해 경험되는 것들과 비교하여, 더욱 적은 안구 부작용, RCH의 크기에서 감소 (가령, 기저부 사진술 및 FA에 의해 측정됨), 삼출에서 감소 (기저부 사진술, OCT, 그리고 FA에 의해 측정됨), 또는 상망막 증식 또는 망막 견인에서 감소 (기저부 사진술에 의해 사정됨)를 유발한다. 일부 구체예에서, 개체는 RCH의 절제 치료 또는 안구 수술을 필요로 하지 않고, 그리고 이들 방법은 이를 포함하지 않는다.

[0290] 일부 구체예에서, 개체에 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 그리고 임의선택적으로, VEGF 길항제 및/또는 항-C5 작용제의 투여는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염이 투여되지 않았던 개

체의 시력과 비교하여, 또는 항-VEGF 단일요법이 투여된 개체와 비교하여 기준선 병변 크기 또는 기준선 시력과 관계없이 향상된 시력을 유발한다. 일부 구체예에서, 개체에 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 그리고 임의선택적으로, VEGF 길항제 및/또는 항-C5 작용제의 투여는 20/40 또는 더욱 우수한 시력, 또는 20/25 또는 더욱 우수한 시력을 갖는 개체를 유발한다. 일부 구체예에서, 개체에 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 그리고 임의선택적으로, VEGF 길항제 및/또는 항-C5 작용제의 투여는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염이 투여되지 않았던 환자에서 CNV 크기와 비교하여, 또는 항-VEGF 단일요법이 투여된 개체와 비교하여, 개체에서 CNV 크기에서 증가된 감소를 유발한다. 일부 구체예에서, 개체에 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 그리고 임의선택적으로, VEGF 길항제 및/또는 항-C5 작용제의 투여는 CNV 크기에서 감소 (가령, 원반 구역 (DA) 크기에서 감소)를 유발한다. 일부 구체예에서, 개체에 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 그리고 임의선택적으로, VEGF 길항제 및/또는 항-C5 작용제의 투여는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염이 투여되지 않았던 환자에서 DA와 비교하여, 또는 항-VEGF 단일요법이 투여된 개체와 비교하여, 개체에서 DA에서 증가된 감소를 유발한다. 일부 구체예에서, CNV 크기에서 증가된 감소는 작은 기준선, 예를 들면, 1.62 DA (원반 구역)보다 적거나 또는 이와 동등한 CNV를 갖는 개체에서 존재한다. 일부 구체예에서, CNV 크기 (가령, 원반 구역)에서 증가된 감소는 큰 기준선, 예를 들면, 1.62 DA보다 큰 CNV를 갖는 개체에서 존재한다. 일부 구체예에서, 개체에 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 그리고 임의선택적으로, VEGF 길항제 및/또는 항-C5 작용제의 투여는 혈관신생 퇴행을 유발한다. 일부 구체예에서, 개체에 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 그리고 임의선택적으로, VEGF 길항제 및/또는 항-C5 작용제의 투여는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염이 투여되지 않았던 개체에서 발생하는 것과 비교하여, 또는 항-VEGF 단일요법이 투여된 개체와 비교하여 감소된 혈관신생 성장을 유발한다. 일부 구체예에서, 감소된 혈관신생 성장은 항-섬유증이다. 일부 구체예에서, 개체에 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 그리고 임의선택적으로, VEGF 길항제 및/또는 항-C5 작용제의 투여는 스펙트럼 도메인 광간섭 단층촬영술 (SD-OCT)에 의해 증거된 바와 같이, 과반사적인 물질, 예를 들면, 망막하 과반사적인 물질의 감소 또는 부재, 예를 들면, 망막하 과반사적인 물질 (SHRM)의 크기에서 감소를 유발한다. 일부 구체예에서, 개체에 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 그리고 임의선택적으로, VEGF 길항제 및/또는 항-C5 작용제의 투여는 예로서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염이 투여되지 않았던 개체와 비교하여, 또는 VEGF 길항제, 항-VEGF 단일요법, 및/또는 항-C5 작용제가 투여된 개체와 비교하여 과반사적인 물질, 예를 들면, 망막하 과반사적인 물질의 분해에서 증가를 유발한다.

[0291] 일부 구체예에서, 향상된 시력을 갖는 개체는 시력에서 3-라인, 4-라인 또는 5-라인보다 큰 증가를 갖는다. 한 구체예에서, 개체의 시력은 프로토콜, 예를 들면, 당뇨병 망막병증 연구를 위한 초기 치료 ("ETDRS") 또는 연령-관련된 눈 질환 연구 ("AREDS") 프로토콜을 이용하여 결정된다. 일부 구체예에서, 시력은 변형된 ETDRS 및/또는 AREDS 프로토콜, 예를 들면, Ferris et al., Am J Ophthalmol 94:91-96, 1982에서 설명된 시력의 계측을 이용하여 계측된다. 일부 구체예에서, 시력은 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (ETDRS), Manual of Operations, Baltimore: ETDRS Coordinating Center, University of Maryland에서 설명된 바와 같이 계측된다. National Technical Information Service, 5285 Port Royal Road, Springfield, VA 22161; 수탁 번호 PB85 223006/AS로부터 가용. 다른 구체예에서, 시력 검사는 하기 실시예 4에서 설명된 바와 같이 계측된다. 일부 구체예에서, 시력 검사는 <http://www.nei.nih.gov/photo/keyword.asp?conditions=Eye+Charts&match=all>로부터 가용한 하나 또는 그 이상의 차트, 예를 들면, ETDRS 시력 차트 1, 2 및/또는 R을 이용한다.

[0292] 한 구체예에서, 개체의 시력은 다음의 절차 중에서 하나 또는 그 이상에 의해 결정된다: (1) 필수적 현성 굴절 검사와 함께 최고-교정 시력 (BCVA)의 계측; (2) 조건적 현성 굴절검사와 함께 교정 시력의 계측; 또는 (3) 현성 굴절검사 없이 교정 시력의 계측.

[0293] 한 구체예에서, PDGF와 VEGF 길항제 각각은 안과적 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는데 효과적인 양으로 투여된다. 단일 용량을 생산하기 위해 담체 물질과 혼합되는 길항제의 양은 치료되는 개체 및 특정 투여 방식에 따라 변할 수 있다.

[0294] 각 길항제의 용량은 질환의 심각도, 질환이 치료되거나 예방되는 지의 여부, 그리고 치료되는 개체의 연령, 체중과 건강을 비롯한 여러 인자에 의존할 수 있다. 부가적으로, 특정 환자에 관한 약제유전체학 (치료제의 약동학적, 약력학적 또는 효력 프로파일)에 대한 유전자형의 효과) 정보는 이용된 용량에 영향을 줄 수 있다. 게다가, 정확한 개별 용량은 투여되는 길항제의 특정한 조합, 투여 시간, 투여 루트, 제제의 성격, 배출 속도, 치료되는 특정 안과적 질환 또는 장애, 장애의 심각도, 그리고 혈관신생 장애의 해부학적 위치를 비롯한 다양한 인자에



따라 다소간 조정될 수 있다. 용량에서 일부 변이가 예상될 수 있다.

[0295] 일반적으로, 개체에 경구 투여될 때, 본 발명의 길항제의 용량은 정상적으로 0.001 mg/kg/일 내지 100 mg/kg/일, 0.01 mg/kg/일 내지 50 mg/kg/일, 또는 0.1 mg/kg/일 내지 10 mg/kg/일이다. 일반적으로, 인간에 경구 투여될 때, 본 발명의 길항제의 용량은 정상적으로 하루에 0.001 mg 내지 300 mg, 하루에 1 mg 내지 200 mg, 또는 하루에 5 mg 내지 50 mg이다. 하루에 200 mg까지의 용량이 필요할 수 있다. 비경구 주사에 의한 본 발명의 길항제의 투여를 위해, 용량은 정상적으로 하루에 0.1 mg 내지 250 mg, 하루에 1 mg 내지 20 mg, 또는 하루에 3 mg 내지 5 mg이다. 주사는 하루 4회까지 제공될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 발명에서 이용을 위한 PDGF 또는 VEGF 길항제의 용량은 정상적으로 하루에 0.1 mg 내지 1500 mg, 또는 하루에 0.5 mg 내지 10 mg, 또는 하루에 0.5 mg 내지 5 mg이다. 하루에 3000 mg까지의 용량이 투여될 수 있다.

[0296] 일부 구체예에서, 3가지 활성제 (가령, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 및 항-C5 작용제 또는 본원에서 개시된 다른 조합)의 비경구 주사에 의한 투여를 위해, PDGF 길항제, VEGF 길항제 및 항-C5 작용제 각각의 용량은 전형적으로 하루에 0.1 mg 내지 250 mg, 하루에 1 mg 내지 20 mg, 또는 하루에 3 mg 내지 5 mg이다. 주사는 하루 4회까지 제공될 수 있다. 일반적으로, 비경구 투여될 때, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제, 또는 항-C5 작용제의 용량은 전형적으로 하루에 0.1 mg 내지 1500 mg, 또는 하루에 0.5 mg 내지 10 mg, 또는 하루에 0.5 mg 내지 5 mg이다. 하루에 최소한 3000 mg까지의 용량이 투여될 수 있다.

[0297] 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 및/또는 항-C5 작용제가 인간에 안과적으로, 예를 들면, 유리체내 투여되는 일부 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 및 항-C5 작용제 각각의 용량은 전형적으로 투여마다 눈당 0.003 mg 내지 5.0 mg, 또는 투여마다 눈당 0.03 mg 내지 3.0 mg, 또는 투여마다 눈당 0.1 mg 내지 1.0 mg이다. 한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 및 항-C5 작용제 각각의 용량은 눈당 약 0.03 mg, 약 0.3 mg, 약 0.5 mg, 약 1.0 mg, 약 1.25 mg, 약 1.5 mg, 약 2.0 mg 또는 약 3.0 mg이다. 한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염의 용량은 눈당 약 0.03 mg, 약 0.3 mg, 약 0.5 mg, 약 1.0 mg, 약 1.25 mg, 약 1.5 mg, 약 2.0 mg, 약 3.0 mg, 또는 약 4.0 mg이다. 다른 구체예에서, VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, ESBA1008 또는 폐갑타닙 나트륨)의 용량은 눈당 약 0.03 mg, 약 0.3 mg, 약 0.5 mg, 약 1.0 mg, 약 1.25 mg, 약 1.5 mg, 약 1.65 mg, 약 2.0 mg, 약 3.0 mg, 또는 약 4.0 mg이다. 다른 구체예에서, 항-C5 작용제 (가령, ARC1905 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염)의 용량은 눈당 약 0.03 mg, 약 0.3 mg, 약 0.5 mg, 약 1.0 mg, 약 1.25 mg, 약 1.5 mg, 약 1.65 mg, 약 2.0 mg, 약 3.0 mg, 또는 약 4.0 mg이다.

[0298] 개체에 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제 둘 모두, 그리고 임의선택적으로, 항-C5 작용제가 투여되는 일정한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염의 용량은 약 1.5 mg이고, 그리고 VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙)의 용량은 약 0.5 mg이다. 개체에 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제 둘 모두가 투여되는 일정한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염의 용량은 약 3.0 mg이고, 그리고 VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙)의 용량은 약 0.5 mg이다. 일정한 구체예에서, 개체는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제 둘 모두 투여되고, 여기서 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염의 용량은 약 1.5 mg이고, 그리고 VEGF 길항제 (가령, 베바시주맙)의 용량은 약 1.25 mg이다. 일정한 구체예에서, 개체는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제 둘 모두 투여되고, 여기서 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염의 용량은 약 3.0 mg이고, 그리고 VEGF 길항제 (가령, 베바시주맙)의 용량은 약 1.25 mg이다. 일정한 구체예에서, 개체는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제 둘 모두 투여되고, 여기서 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염의 용량은 약 1.5 mg이고, 그리고 VEGF 길항제 (가령, 아플리베르셉트)의 용량은 약 2.0 mg이다. 일정한 구체예에서, 개체는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제 둘 모두 투여되고, 여기서 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염의 용량은 약 3.0 mg이고, 그리고 VEGF 길항제 (가령, 아플리베르셉트)의 용량은 약 2.0 mg이다. 일정한 구체예에서, 개체는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제 둘 모두 투여되고, 여기서 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염의 용량은 약 1.5 mg이고, 그리고 VEGF 길항제, 예를 들면, 폐갑타닙 나트륨의 용량은 약 1.65 mg이다. 일정한 구체예에서, 개체는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제 둘 모두 투여되고, 여기서 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염의 용량은 약 3.0 mg이고, 그리고 VEGF 길항제, 예를 들면, 폐갑타닙 나트륨의 용량은 약 1.65 mg이다.

[0299] 용량은 눈당 투여된 약 0.01 mL 내지 약 0.2 mL, 또는 눈당 투여된 약 0.03 mL 내지 약 0.15 mL, 또는 눈당 투

여된 약 0.05 mL 내지 약 0.10 mL 범위에서 변할 수 있다.

[0300] 길항제 A 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염은 100  $\mu$ l까지의 주사 부피로 약 30 mg/ml까지 유리체내 전달될 수 있다.

[0301] 예시적인 길항제 A/VEGF 길항제 조합 쌍 및 이들의 용량은 표 11에서 진술된다:

표 11

조합 번호	PDGF 길항제	VEGF 길항제
1	길항제 A (약 1.5 mg)	라니비주맙 (약 0.5 mg)
2	길항제 A (약 3.0 mg)	라니비주맙 (약 0.5 mg)
3	길항제 A (약 1.5 mg)	베바시주맙 (약 1.25 mg)
4	길항제 A (약 3.0 mg)	베바시주맙 (약 1.25 mg)
5	길항제 A (약 1.5 mg)	아플리베르셉트 (약 2.0 mg)
6	길항제 A (약 3.0 mg)	아플리베르셉트 (약 2.0 mg)
7	길항제 A (약 3.0 mg)	페갑타닙 나트륨 (약 1.65 mg)
8	길항제 A (약 3.0 mg)	페갑타닙 나트륨 (약 1.65 mg)

[0303] 개체에 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제와 합동으로 항-C5 작용제가 투여되는 특정 구체예에서, 항-C5 작용제는 눈당 약 0.03 mg, 약 0.3 mg, 약 0.5 mg, 약 1.0 mg, 약 1.25 mg, 약 1.5 mg, 약 2.0 mg 또는 약 3.0 mg의 용량에서 투여될 수 있다.

[0304] 일정한 구체예에서, 항-C5 압타머, 예를 들면, ARC1905 및 ARC187, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물의 안구 용량은 약 0.01 mg 내지 약 5 mg/눈 또는 약 0.1 mg 내지 약 3 mg/눈 범위에서 변할 수 있다. 가령, ARC1905, ARC187, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물의 안구 용량은 약 0.01 mg, 약 0.03 mg, 약 0.05 mg, 약 0.1 mg, 약 0.3 mg, 약 0.5 mg, 약 1 mg, 약 1.5 mg, 약 2 mg, 약 2.5 mg, 약 3 mg, 약 3.5 mg, 약 4 mg, 약 4.5 mg, 또는 약 5 mg일 수 있다. 이런 용량은 예로서, 매주, 격주, 매월, 또는 분기별 유리체내 주사에 의해, 임의선택적으로 지속된 방출 장치 또는 제제에 의해 안구 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 항-C5 압타머 (가령, ARC1905, ARC187, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염)는 변하는 시간 간격에 의해 분리된 수개월의 기간에 걸쳐 복수 주사 (가령, 유리체내 주사)에서 투여될 수 있다. 일정한 이런 구체예에서, 치료 섭생에서 초기에 제공된 초기 주사는 치료 섭생에서 후기에 제공된 주사보다 더욱 짧은 간격에 의해 분리된다. 가령, AMD (가령, 비삼출성 유형 AMD 또는 지도모양 위축)을 치료하거나, 예방하거나, 또는 안정시키기 위한 방법에서 특히 유용한 1회 투약 섭생은 월 1회 기초에서 항-C5 압타머 (가령, ARC1905, ARC187, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염)의 치료의 시작에서 초기 주사 (가령, 첫 2개, 3개, 4개, 또는 5개 주사)를 투여하고, 그리고 더욱 긴 간격 (가령, 3 개월, 4 개월, 5 개월, 또는 6 개월마다)에서 차후 주사를 투여하는 것을 포함한다. 실례로서, 항-C5 압타머의 첫 3개 주사는 매월 개체에 투여되고, 반면 네 번째와 다섯 번째 주사는 이전 주사 후 3 또는 4 개월에 투여된다. 항-C5 압타머의 주사 사이에 간격은 예로서, 지도모양 위축 병변 크기에서 변화 또는 시력의 향상 또는 안정화에 의해 계측될 때, 치료에 대한 개체의 반응에 기초하여 조정될 수 있다.

[0305] 일부 구체예에서, 항-C5 압타머는 VEGF 길항제와 함께 개체에 투여되고, 여기서 항-C5 압타머의 용량은 약 0.03 mg이고, 그리고 VEGF 길항제, 예를 들면, 라니비주맙의 용량은 약 0.5 mg이다. 일정한 구체예에서, 개체는 항-C5 압타머 및 VEGF 길항제 둘 모두 투여되고, 여기서 항-C5 압타머의 용량은 약 1.0 mg이고, 그리고 VEGF 길항제, 예를 들면, 라니비주맙의 용량은 약 0.5 mg이다. 일정한 구체예에서, 개체는 항-C5 압타머 및 VEGF 길항제 둘 모두 투여되고, 여기서 항-C5 압타머의 용량은 약 2.0 mg이고, 그리고 VEGF 길항제, 예를 들면, 라니비주맙의 용량은 약 0.5 mg이다.

[0306] 일부 구체예에서, 항-C5 압타머는 VEGF 길항제와 함께 개체에 투여되고, 여기서 항-C5 압타머의 용량은 약 0.03 mg이고, 그리고 VEGF 길항제, 예를 들면, 베바시주맙의 용량은 약 1.25 mg이다. 일정한 구체예에서, 개체는 항-C5 압타머 및 VEGF 길항제 둘 모두 투여되고, 여기서 항-C5 압타머의 용량은 약 1.0 mg이고, 그리고 VEGF 길항제, 예를 들면, 베바시주맙의 용량은 약 1.25 mg이다. 일정한 구체예에서, 개체는 항-C5 압타머 및 VEGF 길항제 둘 모두 투여되고, 여기서 항-C5 압타머의 용량은 약 2.0 mg이고, 그리고 VEGF 길항제, 예를 들면, 베바시주맙의 용량은 약 1.25 mg이다.

- [0307] 일부 구체예에서, 항-C5 압타머는 VEGF 길항제와 함께 개체에 투여되고, 여기서 항-C5 압타머의 용량은 약 0.03 mg이고, 그리고 VEGF 길항제, 예를 들면, 아플리베르셉트의 용량은 약 2.0 mg이다. 일정한 구체예에서, 개체는 항-C5 압타머 및 VEGF 길항제 둘 모두 투여되고, 여기서 항-C5 압타머의 용량은 약 1.0 mg이고, 그리고 VEGF 길항제, 예를 들면, 아플리베르셉트의 용량은 약 2.0 mg이다. 일정한 구체예에서, 개체는 항-C5 압타머 및 VEGF 길항제 둘 모두 투여되고, 여기서 항-C5 압타머의 용량은 약 2.0 mg이고, 그리고 VEGF 길항제, 예를 들면, 아플리베르셉트의 용량은 약 2.0 mg이다.
- [0308] 각 길항제의 투여는 독립적으로, 매일 1회 내지 4회 또는 매일 1회 내지 4회 또는 연간 1회 내지 6회 또는 2년, 3년, 4년 또는 5년마다 1회일 수 있다. 투여는 1일 또는 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 1년, 2년, 3년의 지속 기간 동안일 수 있고, 그리고 심지어, 환자의 일생 동안일 수도 있다. 한 구체예에서, 투여는 3개월 동안 월 1회 수행된다. 만성, 장기간 투여가 많은 경우에 처방될 것이다. 용량은 단일 분량으로서 투여되거나 또는 복수 분량으로 나뉘질 수 있다. 일반적으로, 원하는 용량은 비록 수개월 또는 수년 또는 그 이상의 더욱 긴 기간의 투여가 필요할 수도 있긴 하지만, 연장된 기간 동안, 통상적으로 최소한 수주 또는 수개월에 걸쳐 설정 간격에서 투여되어야 한다.
- [0309] 기존 안과적 질환과 장애를 치료하는 것에 더하여, 이들 조성물은 이들 질환과 장애의 개시를 예방하거나 또는 늦추기 위해 예방적으로 투여될 수 있다. 용어 "예방한다"는 질환 또는 장애의 개시 또는 진행을 저해하거나 또는 지연하는 것을 포괄한다. 예방적 적용에서, 조성물은 특정 안과적 질환 또는 장애에 감수성이거나 또는 만약 그렇지 않으면, 이러한 질환 또는 장애의 위험에 처해있는 환자에 투여될 수 있다.
- [0310] 한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제는 전형적으로 주사가능 제약학적 조성물의 형태에서 그것과 함께 치료가 필요한 개체에 투여된다. 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제는 별개의 조성물에서 또는 PDGF 길항제 및 VEGF 길항제 둘 모두를 포함하는 제약학적 조성물에서 투여될 수 있다. 투여는 주사에 의해, 예를 들면, 안구내 주사에 의해, 또는 약물 전달 장치를 이용함으로써 달성될 수 있다. 비경구, 전신, 또는 경피 투여 역시 발명의 범위 내에 있다. 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제의 투여는 시간에서 순차적이거나 또는 동시일 수 있다. 순차적으로 투여될 때, 각각의 투여는 동일하거나 상이한 루트에 의할 수 있다. 한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염은 VEGF 길항제의 투여의 90일, 30일, 10일, 5일, 24시간, 1시간, 30분, 10분, 5분 또는 1분 이내에서 투여된다. 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염이 VEGF 길항제에 앞서 투여되는 경우에, VEGF 길항제는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제의 총량이 안과적 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는데 효과적인 정도의 시간 내에서 및 양으로 투여된다. VEGF 길항제가 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염에 앞서 투여되는 경우에, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제의 총량이 안과적 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는데 효과적인 정도의 시간 내에서 및 양으로 투여된다.
- [0311] 한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 또는 VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 페갑타닙 나트륨, ESBA1008 또는 아플리베르셉트)는 30-게이지 또는 27-게이지 바늘로 유리체내 투여된다. 일부 구체예에서, 0.5 인치 바늘이 이용된다. 한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염은 30-게이지 0.5 인치 바늘로 유리체내 투여되고, 그리고 VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 페갑타닙 나트륨, ESBA1008 또는 아플리베르셉트)는 27-게이지 바늘로 유리체내 투여된다. 일부 구체예에서, 50  $\mu$ l (0.05 mL에서 1.5 mg)의 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염은 30-게이지 0.5 인치 바늘로 유리체내 투여되고, 그리고 50  $\mu$ l (0.05 mL에서 0.5 mg)의 VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 페갑타닙 나트륨 또는 아플리베르셉트)는 27-게이지 바늘로 유리체내 투여된다.
- [0312] 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 예를 들면, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염이 VEGF 길항제, 예를 들면, 라니비주맙, 베바시주맙, ESBA1008, 페갑타닙 나트륨 또는 아플리베르셉트와 합동으로 이용되는 일정한 구체예에서, 이들 2가지 작용제 중에서 한 가지는 개체에 먼저 투여되고, 그리고 이후, 다른 작용제가 개체에 투여된다. 특정 구체예에서, 이들 2가지 작용제는 개체의 동일한 눈에 둘 모두 투여된다. 특정 구체예에서, 이들 2가지 작용제는 개체의 양쪽 눈에 둘 모두 투여된다. 이들 2가지 작용제는 어느 한쪽 순서에서 눈에 투여될 수 있다, 다시 말하면, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염이 먼저 투여되고, 그리고 이후, VEGF 길항제가 투여될 수 있거나, 또는 VEGF 길항제가 먼저 투여되고, 그리고 이후, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염이 투여될 수 있다. 두 번째 투여된 작용제는 첫 번째 투여된 작용제의 투여 직후에 투여될 수 있거나, 또는 두 번째 투여된 작용제는 첫 번째 투여된 작용제의 투여 이후에

일정한 기간 후 투여될 수 있다.

- [0313] 일정한 구체예에서, 첫 번째 작용제의 투여에서부터 두 번째 작용제의 투여까지 기간은 최소한 1 분, 최소한 5 분, 최소한 10 분, 최소한 15 분, 최소한 30 분, 또는 최소한 1 시간이다. 일정한 구체예에서, 첫 번째 작용제의 투여에서부터 두 번째 작용제의 투여까지 기간은 1 분 내지 2 시간, 5 분 내지 2 시간, 10 분 내지 2 시간, 15 분 내지 2 시간, 30 분 내지 2 시간, 45 분 내지 2 시간, 1 시간 내지 2 시간, 또는 30 분 내지 1 시간이다. 일정한 구체예에서, 첫 번째 작용제의 투여에서부터 두 번째 작용제의 투여까지 기간은 약 1 분, 약 2 분, 약 3 분, 약 5 분, 약 10 분, 약 15 분, 약 20 분, 약 25 분, 약 30 분, 약 35 분, 약 40 분, 약 45 분, 약 50 분, 약 55 분, 약 60 분, 약 90 분, 또는 약 120 분이다.
- [0314] 일정한 구체예에서, 본 발명은 본원에서 설명된 안과적 질환 중에서 한 가지를 치료하거나 예방하기 위한 방법을 제공하고, 이들 방법은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염을 첫 번째 시점에서 치료가 필요한 개체에 제공하고, 그리고 VEGF 길항제, 예를 들면, 아플리베르셉트, 베바시주맙, 라니비주맙, ESBA1008, 또는 폐갑타닙 나트륨을 두 번째 시점에서 상기 개체에 제공하는 것을 포함하고, 여기서 첫 번째 시점 및 두 번째 시점 사이에 시간의 양은 약 1 분, 약 2 분, 약 5 분, 약 10 분, 약 15 분, 약 20 분, 약 25 분, 약 30 분, 약 40 분, 약 50 분, 약 60 분, 약 90 분, 약 2 시간, 약 4 시간, 약 6 시간, 약 8 시간, 약 12 시간, 약 24 시간, 약 36 시간, 약 48 시간, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일, 또는 약 7 일이다.
- [0315] 일정한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제는 유리체내 투여된다. 일정한 구체예에서, 약 1.5 mg 또는 3.0 mg의 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염이 눈에 투여되고, 그리고 약 0.5 mg, 약 1.25 mg, 약 1.65 mg, 또는 약 2.0 mg의 VEGF 길항제가 눈에 투여된다. 일부 구체예에서, VEGF 길항제는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염이 유리체내 투여된 후 약 30 분에 유리체내 투여된다. 일부 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염은 VEGF 길항제가 유리체내 투여된 후 약 30 분에 유리체내 투여된다.
- [0316] 한 구체예에서, VEGF 길항제가 개체의 최소한 하나의 눈에 투여되고, VEGF 길항제의 투여 이후에 약 1 시간이 경과하도록 허용되고, 그리고 이후, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염이 동일한 눈에 투여된다. 한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염이 개체의 최소한 하나의 눈에 투여되고, PDGF 길항제의 투여 이후에 약 1 시간이 경과하도록 허용되고, 그리고 이후, VEGF 길항제가 동일한 눈에 투여된다.
- [0317] 일정한 구체예에서, PDGF 길항제 및 VEGF 길항제는 약 50  $\mu$ l이거나 또는 이보다 적은, 약 60  $\mu$ l이거나 또는 이보다 적은, 약 70  $\mu$ l이거나 또는 이보다 적은, 약 80  $\mu$ l이거나 또는 이보다 적은, 약 90  $\mu$ l이거나 또는 이보다 적은, 약 100  $\mu$ l이거나 또는 이보다 적은, 약 120  $\mu$ l이거나 또는 이보다 적은, 약 150  $\mu$ l이거나 또는 이보다 적은, 또는 약 200  $\mu$ l이거나 또는 이보다 적은 전체 합동된 부피에서 각 눈에 투여된다.
- [0318] 일정한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 및 항-C5 작용제는 안구내, 예를 들면, 유리체내 투여된다. 특정 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 및 항-C5 작용제는 단일 주사, 예를 들면, 단일 안구내 또는 유리체내 주사를 통해 포유동물에 투여된다. 특정 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 및 항-C5 작용제는 순차적으로 투여된다. 일정한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 및 항-C5 작용제 중에서 2개 또는 그 이상이 동시에, 예를 들면, 동일한 조성물에서 투여된다. 특정 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 및 항-C5 작용제 중에서 한 가지가 투여되고, 그리고 약 30 초 이내에, 다른 것들 중에서 1개 또는 2개가 차후에 투여된다. 특정 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 및 항-C5 작용제 중에서 3개 모두 서로의 약 30 초 또는 1 분 이내에서 투여된다. 다른 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 및 항-C5 작용제 중에서 한 가지가 투여되고, 그리고 다른 것들 중에서 한 가지 또는 둘 모두가 약 1 분, 약 2 분, 약 5 분, 약 10 분, 약 15 분, 약 20 분, 약 25 분, 약 30 분, 약 40 분, 약 50 분, 약 60 분, 약 90 분, 약 2 시간, 약 4 시간, 약 6 시간, 약 8 시간, 약 12 시간, 약 24 시간, 약 36 시간, 약 48 시간, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일, 또는 약 7 일 후에 투여된다. 다른 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 및 항-C5 작용제 중에서 1개 또는 2개가 투여되고, 그리고 다른 것은 약 1 분, 약 2 분, 약 5 분, 약 10 분, 약 15 분, 약 20 분, 약 25 분, 약 30 분, 약 40 분, 약 50 분, 약 60 분, 약 90 분, 약 2 시간, 약 4 시간, 약 6 시간, 약 8 시간, 약 12 시간, 약 24 시간, 약 36 시간, 약 48 시간, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일, 또는 약 7 일 후에 투여된다. 일정한 구체예에서, PDGF 길항제, VEGF 길항제 및 항-C5



작용제 중에서 한 가지가 투여되고; 그리고 다른 것은 약 1 분, 약 2 분, 약 5 분, 약 10 분, 약 15 분, 약 20 분, 약 25 분, 약 30 분, 약 40 분, 약 50 분, 약 60 분, 약 90 분, 약 2 시간, 약 4 시간, 약 6 시간, 약 8 시간, 약 12 시간, 약 24 시간, 약 36 시간, 약 48 시간, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일, 또는 약 7 일 후에 투여되고; 그리고 나머지 것은 약 1 분, 약 2 분, 약 5 분, 약 10 분, 약 15 분, 약 20 분, 약 25 분, 약 30 분, 약 40 분, 약 50 분, 약 60 분, 약 90 분, 약 2 시간, 약 4 시간, 약 6 시간, 약 8 시간, 약 12 시간, 약 24 시간, 약 36 시간, 약 48 시간, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일, 또는 약 7 일 후에 투여된다. 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 및 항-C5 작용제 중에서 2개가 동일한 조성물에서 존재하는 일정한 구체예에서, 이러한 조성물이 투여되고, 그리고 상기 조성물에서 존재하지 않는 PDGF 길항제, VEGF 길항제 또는 항-C5 작용제가 약 1 분, 약 2 분, 약 5 분, 약 10 분, 약 15 분, 약 20 분, 약 25 분, 약 30 분, 약 40 분, 약 50 분, 약 60 분, 약 90 분, 약 2 시간, 약 4 시간, 약 6 시간, 약 8 시간, 약 12 시간, 약 24 시간, 약 36 시간, 약 48 시간, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일, 또는 약 7 일 후에 투여된다. 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 및 항-C5 작용제 중에서 2개가 동일한 조성물에서 존재하는 다른 구체예에서, 상기 조성물에서 존재하지 않는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 또는 항-C5 작용제가 투여되고, 그리고 상기 조성물이 약 1 분, 약 2 분, 약 5 분, 약 10 분, 약 15 분, 약 20 분, 약 25 분, 약 30 분, 약 40 분, 약 50 분, 약 60 분, 약 90 분, 약 2 시간, 약 4 시간, 약 6 시간, 약 8 시간, 약 12 시간, 약 24 시간, 약 36 시간, 약 48 시간, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일, 또는 약 7 일 후에 투여된다.

[0319] 일정한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 예를 들면, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염이 2일 또는 그 이상, 3일 또는 그 이상, 4일 또는 그 이상, 5일 또는 그 이상, 6일 또는 그 이상, 또는 7일 또는 그 이상 동안 약 24 시간마다 투여되고, 그리고 VEGF 길항제, 예를 들면, 아플리베르셉트, 베바시주맙, ESBA1008, 폐갑타닙 나트륨 또는 라니비주맙이 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염의 첫 번째 투여 이후에 약 48 시간에 투여된다. 일정한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염이 4 연속일 각각, 다시 말하면, 1 일자, 2 일자, 3 일자 및 4 일자에서 투여되고, 그리고 VEGF 길항제 (가령, 베바시주맙, 라니비주맙, ESBA1008, 폐갑타닙 나트륨 또는 아플리베르셉트)가 세 번째 일, 다시 말하면, 3 일자에서 투여된다. 특정 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 예를 들면, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물이 개체에 투여되고, 그리고 VEGF 길항제를 포함하는 조성물이 약 48 시간 후에 개체에 투여된다.

[0320] 한 구체예에서, 약 50 mg/kg의 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 (가령, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염)이 예로서, 1 일자, 2 일자, 3 일자 및 4 일자에 복막내 투여되고, 그리고 약 1 mg/kg의 VEGF 길항제 (가령, 베바시주맙, 라니비주맙, ESBA1008, 폐갑타닙 나트륨, 또는 아플리베르셉트)가 3 일자에서 투여된다. 한 구체예에서, 약 50 mg/kg의 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 (가령, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염)이 1 일자, 2 일자, 3 일자 및 4 일자에서 투여되고, 그리고 약 5 mg/kg의 VEGF 길항제 (가령, 베바시주맙, 라니비주맙, ESBA1008, 폐갑타닙 나트륨, 또는 아플리베르셉트)가 3 일자에서 투여된다.

[0321] 한 구체예에서, 약 50 mg/kg의 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염이 1 일자, 2 일자, 3 일자 및 4 일자에서 투여되고, 그리고 약 1 mg/kg의 아플리베르셉트가 3 일자에서 투여된다. 한 구체예에서, 약 50 mg/kg의 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염이 1 일자, 2 일자, 3 일자 및 4 일자에서 투여되고, 그리고 약 5 mg/kg의 아플리베르셉트가 3 일자에서 투여된다.

[0322] 한 구체예에서, 약 0.03 mg, 약 0.3 mg, 약 0.5 mg, 약 1.0 mg, 약 1.5 mg 또는 약 3.0 mg의 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 (가령, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염)이 1 일자, 2 일자, 3 일자 및 4 일자에서 유리체내 투여되고, 그리고 약 0.5 mg, 약 1.0 mg, 약 1.5 mg, 약 1.65 mg, 약 3.0 mg, 또는 약 4.0 mg의 VEGF 길항제 (가령, 베바시주맙, 라니비주맙, ESBA1008, 폐갑타닙 나트륨, 또는 아플리베르셉트)가 3 일자에서 유리체내 투여된다. 한 구체예에서, 약 0.3 mg 또는 약 1.5 mg의 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염이 1 일자, 2 일자, 3 일자 및 4 일자에서 유리체내 투여되고, 그리고 약 0.5 mg의 라니비주맙이 3 일자에서 유리체내 투여된다. 한 구체예에서, 약 0.3 mg 또는 약 1.5 mg의 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염이 1 일자, 2 일자, 3 일자 및 4 일자에서 유리체내 투여되고, 그리고 약 1.25 mg의 베바시주맙이 3 일자에서 유리체내 투여된다. 한 구체예에서, 약 0.3 mg 또는 약 1.5 mg의 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염이 1 일자, 2 일자, 3 일자 및 4 일자에서 유리체내 투여되고, 그리고 약 2.0 mg의 아플리베르셉트가 3 일자에서 유리체내 투여된다. 한 구체예에서, 약 0.3 mg 또는 약 1.5 mg의 길항제

A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염이 1 일자, 2 일자, 3 일자 및 4 일자에서 유리체내 투여되고, 그리고 약 1.65 mg의 폐갑타닙 나트륨이 3 일자에서 유리체내 투여된다.

[0323] 일부 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제가 6회 치료를 위해, 4 주마다 또는 30 일마다 투여된다. 일부 구체예에서, VEGF 길항제는 라니비주맙이다. 일부 구체예에서, 0.3 mg의 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 0.5 mg의 라니비주맙이 6회 치료를 위해, 4 주마다 또는 30 일마다 투여된다. 일부 구체예에서, 1.5 mg의 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 0.5 mg의 라니비주맙이 6회 치료를 위해, 4 주마다 또는 30 일마다 투여된다.

[0324] 일부 구체예에서, 0.3 mg의 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 1.25 mg의 베바시주맙, 2.0 mg의 아플리베르셉트, 또는 1.65 mg의 폐갑타닙 나트륨이 6회 치료를 위해, 4 주마다 또는 30 일마다 투여된다. 일부 구체예에서, 1.5 mg의 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 1.25 mg의 베바시주맙, 2.0 mg의 아플리베르셉트, 또는 1.65 mg의 폐갑타닙 나트륨이 6회 치료를 위해, 4 주마다 또는 30 일마다 투여된다.

[0325] 일부 구체예에서, 이들 방법은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 베바시주맙 및 아플리베르셉트를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 이들 방법은 6회 치료를 위해, 4 주마다 또는 30 일마다 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 베바시주맙 및 아플리베르셉트를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 이들 방법은 1.5 mg의 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 1.25 mg의 베바시주맙, 그리고 2 mg의 아플리베르셉트를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 이들 방법은 6회 치료를 위해, 4 주마다 또는 30 일마다 1.5 mg의 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 1.25 mg의 베바시주맙, 그리고 2 mg의 아플리베르셉트를 투여하는 것을 포함한다.

[0326] 일부 구체예에서, 이들 방법은 (a) 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 (b) VEGF 길항제를 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함하고, 여기서 (a)와 (b)는 안구 질환 (가령, 습성 AMD)을 치료하거나 예방하는데 효과적인 양으로 투여되고, 그리고 여기서 투여하는 것은 12 연속 개월 동안 매월  $\pm$  약 7 일마다 1회 발생한다.

[0327] 일부 구체예에서, 이들 방법은 (a) 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 (b) VEGF 길항제를 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함하고, 여기서: (a)와 (b)는 안구 질환 (가령, 습성 AMD)을 치료하거나 예방하는데 효과적인 양으로 투여되고; 그리고 투여하는 것은 첫 12 연속 개월 동안 매월  $\pm$  약 7 일마다 1회, 그리고 그 직후에, 두 번째 12 연속 개월의 두 번째 달에서 시작하여, 두 번째 12 연속 개월 동안 격월  $\pm$  약 7 일마다 1회 발생한다.

[0328] 일부 구체예에서, (a) 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 (b) VEGF 길항제를 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함하는 방법 역시 본원에서 제공되고, 여기서: (a)와 (b)는 안구 질환 (가령, 습성 AMD)을 치료하거나 예방하는데 효과적인 양으로 투여되고; 그리고 투여하는 것은 24 연속 개월 동안 매월  $\pm$  약 7 일마다 1회 발생한다.

[0329] 일부 구체예에서, 이들 방법은 (a) 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 (b) VEGF 길항제를 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함하고, 여기서: (a)와 (b)는 안구 질환 (가령, 습성 AMD)을 치료하거나 예방하는데 효과적인 양으로 투여되고; 그리고 투여하는 것은 3 연속 개월 동안 매월  $\pm$  약 7 일마다 1회, 그리고 그 직후에, 12 연속 개월의 두 번째 달에서 시작하여 12 연속 개월 동안 격월  $\pm$  약 7 일마다 1회 발생한다.

[0330] 일부 구체예에서, 이들 방법은 예로서, 습성-유형 AMD 또는 황반하 혈관신생 AMD의 치료 또는 예방을 위한 연속적 치료, 연속적 및 불연속적 치료, 및/또는 재치료를 포함한다. 일부 구체예에서, 연속적 치료는 최소한 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12 연속 개월 동안 월 ( $\pm$  7 일) 1회 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 항-VEGF 작용제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염은 VEGF 길항제의 투여의 약 1 분, 약 2 분, 약 5 분, 약 10 분, 약 15 분, 약 20 분, 약 25 분, 약 30 분, 약 40 분, 약 50 분, 약 60 분, 약 90 분, 약 2 시간, 약 4 시간, 약 6 시간, 약 8 시간, 약 12 시간 이내에서 투여된다. 일부 구체예에서, VEGF 길항제는 길항제 A 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염의 투여에 앞서 투여된다. 다른 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염은 VEGF 길항제의 투여에 앞서 투여된다. 일부 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제는 공동체제로서 투여된다. 일부 구체예에서, 투여된 길항제 A 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염의 양은 약 1.5 mg/눈이고, 그리고 투여된 VEGF 길항제의 양은 약 0.5 mg/눈 (가령, 라니비주맙), 약 1.25 mg/눈 (가령, 베바시주맙), 약 1.65 mg/눈 (가령, 폐갑타닙 나트륨), 또는 약 2.0 mg/눈 (가령, 아플리베르셉트)이다.

- [0331] 일부 구체예에서, 이들 방법은 개체의 시력을 계측하는 것을 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 개체의 시력은 매월  $\pm$  약 7 일마다 1회 계측된다. 일부 구체예에서, 시력은 3 연속 개월 동안 안정될 때 안정된다. 일부 구체예에서, 시력은 3 연속 개월의 마지막 두 달 각각에서, 시력이 3 연속 개월의 첫 연속 개월 (즉, 2 연속 익월의 첫 연속 익월 직전의 달)에서 개체의 시력의 5 ETDRS 문자 (더욱 우수한 또는 더욱 나쁜) 범위 안에 있을 때 안정된다.
- [0332] 일부 구체예에서, 개체는 개체의 시력이 안정될 때까지 본 발명 방법에 따라 투여된다. 일부 구체예에서, 개체는 개체의 시력이 3 연속 개월 동안 안정될 때까지 본 발명 방법에 따라 투여된다. 일부 구체예에서, 개체는 3 연속 개월의 마지막 두 달 각각에서 개체의 시력이 3 연속 개월의 첫 번째 달의 개체의 시력으로부터  $\leq$  5-ETDRS-문자 차이일 때까지, 본 발명 방법에 따라 투여된다. 일부 구체예에서, 개체는 개체가 새로운 또는 유의미한 망막내 또는 망막하 출혈 없음, 또는 중심와 망막내 유체에서  $\geq 50 \mu\text{m}$ 의 증가 없음을 경험할 때까지, 본 발명 방법에 따라 투여된다. 일부 구체예에서, 개체는 3 연속 개월의 마지막 두 달 각각에서 계측된 개체의 시력이 3 연속 개월의 첫 번째 달의 개체의 시력으로부터  $\leq$  5-ETDRS-문자 차이이고, 그리고 개체가 새로운 또는 유의미한 망막내 또는 망막하 출혈 없음, 또는 중심와 망막내 유체에서  $\geq 50 \mu\text{m}$ 의 증가 없음을 경험할 때까지, 본 발명 방법에 따라 투여된다.
- [0333] 일부 구체예에서, 불연속적 치료가 연속적 치료 후 투여되는데, 여기서 불연속적 치료는 주치의의 재량에 기초되고, 그리고 개체는 연속적 및 불연속적 치료 후 개체의 시력에서  $\leq$  5-ETDRS-문자 차이에 의해 결정될 때 안정된 시력을 갖는다.
- [0334] 일부 구체예에서, 이전 월 1회 사정으로부터  $> 5$  ETDRS 문자의 시력의 상실, 새롭고 유의미한 망막내 또는 망막하 출혈, 및/또는 중심와 망막내 유체에서  $\geq 50 \mu\text{m}$ 의 증가를 갖는 개체는 재치료된다.
- [0335] 일부 구체예에서, 연속적 방법은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제를 습성 AMD를 치료하거나 예방하는데 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 투여하는 것은 12 연속 개월 동안 매월  $\pm$  약 7 일마다 1회 발생한다. 일부 구체예에서, 이들 방법은 12 연속 개월 직후에, 1 개월  $\pm$  약 7 일에서 개체의 시력을 계측하는 것을 더욱 포함하고, 여기서 12 연속 개월의 12번째 연속 개월에서 및 12 연속 개월 직후에 1 개월에서 계측된 개체의 시력은 12 연속 개월의 11번째 연속 개월에서 계측된 개체의 시력에서  $\leq$  5-ETDRS-문자 차이이다.
- [0336] 일부 구체예에서, 이들 방법은 추가 11 연속 개월 각각에서 매월  $\pm$  약 7 일마다 1회 개체의 시력을 계측하는 것을 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 추가 11 연속 개월의 임의의 2 연속 개월에서 계측된 개체의 시력은 2 연속 개월 직전의 달에서 계측된 개체의 시력에서  $\leq$  5-ETDRS-문자 차이이다.
- [0337] 일부 구체예에서, 12 연속 개월의 12번째 연속 개월에서 및 12 연속 개월 직후에 1 개월에서 계측된 개체의 시력은 12 연속 개월의 11번째 연속 개월에서 계측된 개체의 시력에서  $\leq$  5-ETDRS-문자 차이가 아니고, 그리고 개체는 재치료된다. 일부 구체예에서, 재치료는 12 연속 개월 직후에 1 개월에서 환자에 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제를 습성 AMD를 치료하거나 예방하는데 효과적인 양으로 투여하고, 12 연속 개월 직후에 1 개월 직후에 1 개월  $\pm$  약 7 일에서 환자의 시력을 계측하고, 그리고 임의의 2 연속 익월에서 개체의 시력이 2 연속 익월의 첫 번째 연속 익월의 직전의 달에서 계측된 개체의 시력에서  $\leq$  5-ETDRS-문자 차이일 때까지, 각 즉시 익월에서 개체에 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제를 습성 AMD를 치료하거나 예방하는데 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 개월의 총수는 24를 초과하지 않는다.
- [0338] 12 연속 개월 직후에 1 개월에서 계측된 개체의 시력이 12 연속 개월의 12번째 연속 개월에서 계측된 개체의 시력에서  $\leq$  5-ETDRS-문자 차이가 아니고, 그리고 새로 진단된 중심와 위축 또는 악화되는 안구 매체 혼탁에만 기인하지 않는 일부 구체예에서, 상기 방법은 12 연속 개월 직후에 1 개월에서 개체에 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제를 습성 AMD를 치료하거나 예방하는데 효과적인 양으로 투여하고; 그리고 임의의 2 연속 익월에서 계측된 개체의 시력이 2 연속 익월의 첫 번째 연속 익월 직전의 달에서 계측된 개체의 시력에서  $\leq$  5-ETDRS-문자 차이일 때까지, 각 즉시 익월에서 개체에 (a)와 (b)를 습성 AMD를 치료하거나 예방하는데 효과적인 양으로 투여하는 것을 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 개월의 총수는 24를 초과하지 않는다.
- [0339] 개체가 12 연속 개월 직후에 1 개월  $\pm$  약 7 일에서 망막내 또는 망막하 출혈 또는 중심와 망막내 유체에서  $\geq 50 \mu\text{m}$  증가를 나타내는 일부 구체예에서, 상기 방법은 12 연속 개월 직후에 1 개월에서 개체에 길항제 A 또는

이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제를 습성 AMD를 치료하거나 예방하는데 효과적인 양으로 투여하고; 그리고 임의의 2 연속 익월에서 측정된 개체의 시력이 2 연속 익월의 첫 번째 연속 익월 직전의 달에서 측정된 개체의 시력에서  $\leq 5$ -ETDRS-문자 차이일 때까지, 각 즉시 익월에서 개체에 (a)와 (b)를 습성 AMD를 치료하거나 예방하는데 효과적인 양으로 투여하는 것을 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 개월의 총수는 24를 초과하지 않는다.

[0340] 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제를 첫 번째 12 연속 개월 동안 매월  $\pm$  약 7 일마다 1회, 그리고 그 직후에, 두 번째 12 연속 개월의 두 번째 개월에서 시작하여 두 번째 12 연속 개월 동안 격월  $\pm$  약 7 일마다 1회 유리체내 투여하는 것을 포함하는 방법 역시 본원에서 제공된다. 일부 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염은 VEGF 길항제의 투여의 약 1 분, 약 2 분, 약 5 분, 약 10 분, 약 15 분, 약 20 분, 약 25 분, 약 30 분, 약 40 분, 약 50 분, 약 60 분, 약 90 분, 약 2 시간, 약 4 시간, 약 6 시간, 약 8 시간, 약 12 시간 이내에서 투여된다. 일부 구체예에서, VEGF 길항제는 길항제 A 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염의 투여에 앞서 투여된다. 다른 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염은 VEGF 길항제의 투여에 앞서 투여된다. 일부 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제는 공동제제로서 투여된다. 일부 구체예에서, 투여된 길항제 A 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염의 양은 약 1.5 mg/눈이고, 그리고 투여된 VEGF 길항제의 양은 약 0.5 mg/눈 (가령, 라니비주맵), 약 1.25 mg/눈 (가령, 베바시주맵), 약 1.65 mg/눈 (가령, 페갑타닙 나트륨), 또는 약 2.0 mg/눈 (가령, 아플리베르셉트)이다.

[0341] 일부 구체예에서, 상기 방법은 첫 번째 12 연속 개월 및 두 번째 12 연속 개월 동안, 매월  $\pm$  약 7 일마다 1회 개체의 시력을 측정하는 것을 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 두 번째 연속 12 개월의 첫 번째, 세 번째, 다섯 번째, 일곱 번째, 아홉 번째와 열한 번째 개월 중에서 임의의 하나에서 측정된 개체의 시력은 두 번째 연속 12 개월의 첫 번째, 세 번째, 다섯 번째, 일곱 번째, 아홉 번째와 열한 번째 개월 직전의 달에서 측정된 환자의 시력에 비하여 최소한 5 ETDRS 문자가 줄어들었다.

[0342] 일부 구체예에서, 이들 방법은 측정된 개체의 시력이 직전월에서 측정된 환자의 시력에 비하여 최소한 5 ETDRS 문자 줄어드는 달에서, 습성 AMD를 치료하거나 예방하는데 효과적인 양의 길항제 A 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제를 개체에 투여하는 것을 더욱 포함한다.

[0343] 일부 구체예에서, 이들 방법은 두 번째 연속 12 개월의 첫 번째, 세 번째, 다섯 번째, 일곱 번째, 아홉 번째와 열한 번째 개월 중에서 임의의 하나에서 길항제 A 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제를 투여하는 것을 더욱 포함한다.

[0344] 일부 구체예에서, 시력에서 감소는 새로 진단된 중심와 위축 또는 불투명화된 안구 매체에만 기인한다.

[0345] 일부 구체예에서, 개체는 두 번째 연속 12 개월의 첫 번째, 세 번째, 다섯 번째, 일곱 번째, 아홉 번째와 열한 번째 개월 중에서 임의의 하나에서 망막내 또는 망막하 출혈 또는 중심와 망막내 유체에서  $\geq 50 \mu\text{m}$  증가를 나타낸다.

[0346] 일부 구체예에서, 이들 방법은 개체가 망막내 또는 망막하 출혈 또는 중심와 망막내 유체에서  $\geq 50 \mu\text{m}$  증가를 나타내는 달에 길항제 A 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제를 투여하는 것을 더욱 포함한다.

[0347] 24 연속 개월 동안 매월  $\pm$  약 7 일마다 1회 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제를 유리체내 투여하는 것을 포함하는 방법 역시 본원에서 제공된다. 다른 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제는 3 개월 동안 월 1회, 그리고 이후, 다음 21 개월 동안 격월로 유리체내 투여된다. 일부 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염은 VEGF 길항제의 투여의 약 1 분, 약 2 분, 약 5 분, 약 10 분, 약 15 분, 약 20 분, 약 25 분, 약 30 분, 약 40 분, 약 50 분, 약 60 분, 약 90 분, 약 2 시간, 약 4 시간, 약 6 시간, 약 8 시간, 약 12 시간 이내에서 투여된다. 일부 구체예에서, VEGF 길항제는 길항제 A 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염의 투여에 앞서 투여된다. 다른 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염은 VEGF 길항제의 투여에 앞서 투여된다. 일부 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제는 공동제제로서 투여된다. 일부 구체예에서, 투여된 길항제 A 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염의 양은 약 1.5 mg/눈이고, 그리고 투여된 VEGF 길항제의 양은 약 0.5 mg/눈 (가령, 라니비주맵), 약 1.25 mg/눈 (가령, 베바시주맵), 약 1.65 mg/눈 (가령, 페갑타닙 나트륨), 또는 약 2.0 mg/눈 (가령, 아플리베르셉트)이다.

[0348] 일부 구체예에서, 이들 방법은 (a) 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 (b) VEGF 길항제를



치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함하고, 여기서 (a)와 (b)는 안과적 질환 또는 장애 (가령, 습성 AMD)를 치료하거나 예방하는데 효과적인 양으로 투여되고, 그리고 여기서 투여하는 것은 최소한 3 연속 개월의 첫 번째 투여 기간 동안 매월  $\pm$  약 7 일마다 1회 발생하고, 그 이후에 (a)와 (b)가 투여되는 첫 번째 투여 기간의 마지막 달의 일자 후 2 개월  $\pm$  약 7 일에 시작하여 최소한 격월  $\pm$  약 7 일의 빈도에서 두 번째 투여 기간 동안 (a)와 (b)를 투여하는 것이 이어진다. 일부 구체예에서, 첫 번째 투여 기간은 최소한 6 연속 개월 동안이다. 일부 구체예에서, VEGF 길항제는 라니비주맙 또는 베바시주맙이고, 여기서 (a)와 (b)는 두 번째 투여 기간 동안 매월  $\pm$  약 7 일 1회의 빈도에서 투여되고, 그리고 여기서 두 번째 투여 기간은 최소한 약 9 개월이다.

[0349] 일부 구체예에서, 이들 방법은 (a)와 (b)의 투여에 앞서 및 투여의 약 1 개월 이내의 일자에서 개체의 시력을 계측하는 것을 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 이들 방법은 임의의 2 연속 익월에서 개체의 시력이 2 연속 익월 중에서 첫 번째 연속 익월 직전의 달에서 계측된 개체의 시력에서  $\leq$  5-ETDRS-문자 차이일 때까지, 안과적 질환 또는 장애 (가령, 습성 AMD)를 치료하거나 예방하는데 효과적인 양으로 (a)와 (b)를 개체에 투여하는 것을 더욱 포함한다.

[0350] 일부 구체예에서, 상기 방법은 임의의 2 연속 시력 사정에서 개체의 시력이 2 연속 시력 사정 중에서 첫 번째 시력 사정 직전의 시력 사정에서 계측된 개체의 시력에서  $\leq$  5-ETDRS-문자 차이가 아닐 때까지, 안과적 질환 또는 장애 (가령, 습성 AMD)를 치료하거나 예방하는데 효과적인 양으로 (a)와 (b)를 개체에 격월로 투여하는 것을 더욱 포함한다.

[0351] 다른 구체예에서, 이들 방법은 임의의 2 연속 익월에서 개체의 시력이 2 연속 익월 중에서 첫 번째 연속 익월 직전의 달에서 계측된 개체의 시력에서  $\leq$  5-ETDRS-문자 차이일 때까지, 안과적 질환 또는 장애 (가령, 습성 AMD)를 치료하거나 예방하는데 효과적인 양으로 (a)와 (b)를 개체에 매월 투여하는 것을 더욱 포함한다.

[0352] 일부 구체예에서, 이들 방법은 (a) 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 (b) 아플리베르셉트를 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함하고, 여기서 (a)와 (b)는 안과적 질환 또는 장애 (가령, 습성 AMD)를 치료하거나 예방하는데 효과적인 양으로 투여되고, 그리고 여기서 투여하는 것은 최소한 3 연속 개월의 첫 번째 투여 기간 동안 매월  $\pm$  약 7 일마다 1회 발생하고, 그 이후에 (a)와 (b)가 투여되는 첫 번째 투여 기간의 마지막 달의 일자 후 2 개월  $\pm$  약 7 일에 시작하여 최소한 격월  $\pm$  약 7 일의 빈도에서 두 번째 투여 기간 동안 (a)와 (b)를 투여하는 것이 이어진다.

[0353] 일부 구체예에서, 개체는 두 번째 투여 기간 직후에, 1 개월  $\pm$  약 7 일에서 망막내 또는 망막하 출혈 또는 중심와 망막내 유체에서  $\geq 50 \mu\text{m}$  증가를 갖는다. 일부 구체예에서, 이들 방법은 12 연속 개월 이후에 임의의 2 연속 개월에서 계측된 개체의 시력이 2 연속 개월의 첫 번째 연속 개월 직전의 달에서 계측된 개체의 시력에서  $\leq$  5-ETDRS-문자 차이일 때까지, 두 번째 투여 기간 직후의 달에서 시작하여 매월  $\pm$  약 7 일에서 개체에 (a)와 (b)를 습성 AMD를 치료하거나 예방하는데 효과적인 양으로 투여하는 것을 더욱 포함한다.

[0354] 일부 구체예에서, 치료 개월의 총수는 24를 초과하지 않는다.

[0355] 본 발명에 따른 제약학적 조성물은 제어된 방출 제제를 이용하여, 실제로 투여 즉시 또는 투여 후 임의의 미리 결정된 기간에서 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제, 또는 항-C5 작용제를 방출하도록 조절될 수 있다. 가령, 제약학적 조성물은 지속된 방출 형태에서 제공될 수 있다. 즉각적인 또는 지속된 방출 조성물의 이용은 치료되는 질환의 성격에 의존한다. 만약 질환이 급성 장애로 구성되면, 즉시 방출 형태로 치료가 연장된 방출 조성물에 우선하여 활용될 수 있다. 일정한 방지적 또는 장기간 치료의 경우에, 지속된 방출 조성물이 또한 적절할 수 있다.

[0356] 제어된 방출 제제에서 이들 길항제, 또는 항-C5 작용제 중에서 한 가지 또는 둘 모두의 투여는 길항제가 단독으로 또는 합동으로, (i) 좁은 치료 지수 (가령, 유해한 부작용 또는 독성 반응을 야기하는 혈장 농도 및 치료 효과를 야기하는 혈장 농도 사이에 차이가 작으며; 일반적으로, 치료 지수, TI는 중간 치사량 ( $LD_{50}$ ) 대 중간 유효 분량 ( $ED_{50}$ )의 비율로서 규정된다); (ii) 위-장관에서 좁은 흡수 윈도우; 또는 (iii) 하루 동안 빈번한 투약이 혈장 수준을 치료적 수준에서 지속하기 위해 필요하도록 짧은 생물학적 반감기를 갖는 경우에 유용할 수 있다.

[0357] 방출 속도가 치료적 길항제의 분해 또는 물질대사의 속도를 증가하는 제어된 방출을 획득하기 위해 많은 전략이 추구될 수 있다. 가령, 제어된 방출은 예로서, 적절한 제어된 방출 조성물 및 코팅을 비롯한 조제 파라미터와 성분의 적절한 선별에 의해 획득될 수 있다. 실례는 단일 또는 복수 단위 정제 또는 캡슐 조성물, 오일 용액, 현탁액, 유제, 마이크로캡슐, 마이크로스피어, 나노입자, 패치, 그리고 리포솜을 포함한다. 이런 지속된 또는

제어된 방출 제제를 제조하기 위한 방법은 당분야에서 널리 공지된다.

[0358] 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제, 또는 항-C5 작용제는 또한, 약물-전달 장치, 예를 들면, 이식물을 이용하여 전달될 수 있다. 이런 이식물은 생물분해성 및/또는 생체적합성일 수 있거나, 또는 비생물분해성일 수 있다. 이식물은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제, 또는 항-C5 작용제에 투과성일 수 있다. 안과 약물 전달 장치는 눈의 방, 예를 들면, 전방 또는 후방 내로 삽입될 수 있거나 또는 공막, 맥락막 공간, 또는 유리질 외부에 무혈관화된 영역 내에 또는 상에 이식될 수 있다. 한 구체예에서, 이식물은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제, 또는 항-C5 작용제의 원하는 치료 부위, 예를 들면, 눈의 안구내 공간과 황반으로의 경공막 확산을 허용하기 위해, 무혈관성 영역 위에, 예를 들면, 공막에서 배치될 수 있다. 게다가, 경공막 확산의 부위는 혈관신생의 부위, 예를 들면, 황반에 근위의 부위에 근위일 수 있다. 적합한 약물 전달 장치는 예로서, U.S. 공개 번호 2008/0286334; 2008/0145406; 2007/0184089; 2006/0233860; 2005/0244500; 2005/0244471; 2005/0244462, 그리고 U.S. 특허 번호 6,808,719 와 5,322,691에서 설명되고, 이들의 내용은 각각 전체적으로 본원에 참조로서 편입된다.

[0359] 한 구체예에서, 이식물은 생물분해성 중합체 매트릭스에서 분산된 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및/또는 VEGF 길항제를 포함한다. 매트릭스는 PLGA (폴리유산-폴리글리콜산 공중합체), 에스테르-단부 캡핑된 중합체, 산 단부-캡핑된 중합체, 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 이식물은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및/또는 VEGF 길항제, 계면활성제, 그리고 친유성 화합물을 포함한다. 친유성 화합물은 이식물의 약 80-99중량%의 양으로 존재할 수 있다. 적합한 친유성 화합물에는 글리세릴 팔미토스테아레이트, 디에틸렌 글리콜 모노스테아레이트, 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 모노리놀레이트, 글리세릴 모노올리에이트, 글리세릴 모노팔미테이트, 글리세릴 모노라우레이트, 글리세릴 디라우레이트, 글리세릴 모노미리스테이트, 글리세릴 디미리스테이트, 글리세릴 모노팔미테이트, 글리세릴 디팔미테이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 디스테아레이트, 글리세릴 모노올리에이트, 글리세릴 디올리에이트, 글리세릴 모노리놀레이트, 글리세릴 디리놀리에이트, 글리세릴 모노아라키테이트, 글리세릴 디아라키테이트, 글리세릴 모노베헤네이트, 글리세릴 디베헤네이트, 그리고 이들의 혼합물이 포함되지만 이들에 한정되지 않는다. 다른 구체예에서, 이식물은 속이 빈 슬리브 내에서 수용된 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및/또는 VEGF 길항제를 포함한다. PDGF 길항제 또는 VEGF 길항제, 또는 둘 모두 슬리브를 눈 내로 삽입하고, 슬리브로부터 이식물을 눈 내로 방출하고, 그리고 이후, 슬리브를 눈으로부터 제거함으로써 눈에 전달된다. 이러한 전달 장치의 실례는 U.S. 공개 번호 2005/0244462에서 설명되고, 이것은 본원에 전체적으로 참조로서 편입된다.

[0360] 한 구체예에서, 이식물은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및/또는 VEGF 길항제의 눈 내로의 제어된 지속된 방출을 위해 적합한 유연한 안구 삽입물 장치이다. 한 구체예에서, 이러한 장치는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 또는 둘 모두를 내포하는 막대 또는 튜브의 형태에서 중합성 물질의 가늘고 긴 본체를 포함하고, 그리고 본체로부터 외향으로 방사상으로 연장하는 최소한 2개의 정착 돌출을 갖는다. 상기 장치는 최소한 8 mm의 길이를 가질 수 있고, 그리고 돌출을 포함하는 이의 본체 부분의 직경은 1.9 mm를 초과하지 않는다. 지속된 방출 기전은 예로서, 확산 또는 삼투 또는 생물침식에 의할 수 있다. 삽입물 장치는 원개 해부학에 의해서 눈의 움직임과는 무관하도록 하기 위해, 눈의 위쪽 또는 아래쪽 원개 내로 삽입될 수 있다. 돌출은 다양한 모양, 예를 들면, 예로서, 립, 나사산, 덩플 또는 범프, 절두된 원뿔-모양 분절 또는 구불구불한 브레이드 분절일 수 있다. 추가 구체예에서, 본체에 대한 중합성 물질은 액체 환경에서 팽창하는 것으로서 선별된다. 따라서 더욱 작은 초기 크기의 장치가 이용될 수 있다. 삽입물 장치는 위쪽 또는 아래쪽 원개 내로 삽입 시에, 이러한 장치가 충분히 정위되고 연장된 이용 기간에 걸쳐 수용자에 의해 감지될 수 없도록 하기 위해, 시계를 벗어나 있는 정도의 크기와 형상일 수 있다. 상기 장치는 7 내지 14 일 또는 그 이상 동안 위쪽 또는 아래쪽 원개에서 유지될 수 있다. 이러한 장치의 실례는 U.S. 특허 번호 5,322,691에서 설명되고, 이것은 본원에 전체적으로 참조로서 편입된다.

[0361] **키트**

[0362] 본 발명은 하나 또는 그 이상의 제약학적 조성물 및 사용설명서를 포함하는 키트에 관계한다. 최소한 2개의 길항제가 함께 또는 별개의 조성물에서 및 개별 용량에서 조제될 수 있다. 이들 길항제는 또한, 제약학적으로 허용되는 염으로서 조제될 때 유용하다. 한 구체예에서, 키트는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 제약학적으로 허용되는 담체 또는 운반제를 포함하는 조성물, 그리고 VEGF 길항제 및 제약학적으로 허용되는 담체 또는 운반제를 포함하는 다른 조성물을 포함한다. 다른 구체예에서, 키트는 VEGF 길항제, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 제약학적으로 허용되는 담체 또는 운반제를 포함하는 조성물을 포

함한다. 각 키트의 조성물은 용기에서 내포될 수 있다. 일부 구체예에서, 키트는 항-C5 작용제를 포함한다.

[0363] 키트는 (1) 첫 번째 단위 약형에서 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 제약학적으로 허용되는 담체, 운반제, 또는 희석제의 양; (2) 두 번째 단위 약형에서 VEGF 길항제 및 제약학적으로 허용되는 담체, 운반제, 또는 희석제의 양; 그리고 (3) 용기를 포함할 수 있다. 용기는 성분을 분리하는데 이용될 수 있고 예로서, 분할된 병 또는 분할된 포일 패키지를 포함한다. 별개의 길항제 조성물이 또한, 원하는 경우에, 단일, 분할되지 않은 용기 내에 내포될 수 있다. 일부 구체예에서, 키트는 항-C5 작용제를 포함한다.

[0364] 키트는 또한, 길항제의 투여에 대한 지시서를 포함할 수 있다. 키트는 별개의 성분이 상이한 약형에서 투여되거나, 상이한 용량 수준에서 투여되거나, 또는 개별 길항제의 적정이 요망될 때 특히 유리하다.

# [0365] 실시예

[0366] 실시예 1: 혈관신생 연령-관련된 황반 변성 (NVAMD)에 이차적인 황반하 혈관신생 병변을 치료하기 위한 길항제 A와 라니비주맙 복합 요법

[0367] 본 연구에서, NVAMD에 이차적인 황반하 혈관신생 병변을 앓는 449명 개체는 라니비주맙 (Lucentis<sup>®</sup>로서 투여됨, Genentech, South San Francisco, CA로부터 상업적으로 가용)와 합동으로 제공된 길항제 A의 6개 월 1회 유리체내 주사를 제공받았다. 길항제 A는 표 12에서 도시된 제제로서 주사되었다. 본 연구에서 일차 효력 종결점은 24 주차 방문에서 기준선으로부터 시력에서 평균 변화이었다. 분석 계획에서 미리 특정된 바와 같이, Hochberg 절차 (Hochberg, Y. (1988). A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. *Biometrika*. **75**, 800-802)가 복수 분량 비교를 설명하는데 이용되었다.

[0368] 개체는 표 13에서 도시된 군으로 1:1:1 비율에서 무작위화되었다.

## 표 12

길항제 A 제제

[0369]

			30 mg/ml	
성분의 명칭	표준에 대한 언급	기능	용액 조성	퍼센트 (w/v)
길항제 A	인하우스 표준	약물 물질	30.0 mg	3%
일염기성 인산나트륨 일수화물	USP/Ph. Eur	pH 완충제	0.3 mg	0.03%
이염기성 인산나트륨 칠수화물	USP/Ph. Eur	pH 완충제	2.1 mg	0.2%
염화나트륨	USP/Ph. Eur	긴장성 조정제	9.0 mg	0.9%
염화수소산	NF/Ph. Eur	pH 조절제	필요에 따라	
수산화나트륨	NF/Ph. Eur	pH 조절제	필요에 따라	
주사용수	USP/Ph. Eur	희석제	충분한 양	95.9%
질소	NF/Ph. Eur	불활성 가스 오버레이	...	...
총 부피			1 ml	
최종 약물 산물 표현에서 부피			230 마이크로리터	

## 표 13

[0370] NVAMD 치료군에 이차적인 황반하 혈관신생 병변에 대한 길항제 A와 라니비주맙 복합 요법

군 번호	군 명칭	치료 섭생
1	복합 요법 (0.3 mg)	개체는 0.3 mg/눈의 길항제 A 및 0.5 mg/눈의 Lucentis <sup>®</sup> 가 투여되었다
2	복합 요법 (1.5 mg)	개체는 1.5 mg/눈의 길항제 A 및 0.5 mg/눈의 Lucentis <sup>®</sup> 가 투여되었다
3	라니비주맙 단일요법	개체는 길항제 A 가짜 및 0.5 mg/눈의 Lucentis <sup>®</sup> 가 투여되었다

[0371] 복합 요법은 항-VEGF 단일요법으로 치료된 눈과 비교할 때 평균 시력 증가의 면에서 우수한 것으로 입증되었다. Lucentis® 및 1.5 mg/눈 또는 0.3 mg/눈 길항제 A로 치료된 개체는 Lucentis® 단독으로 치료된 개체와 비교하여 시력에서 증가를 보여주었다 (도면 2). 1.5 mg/눈의 길항제 A 및 0.5 mg의 Lucentis®의 조합은 기준선에서부터 24 주까지 라니비주맙 단일요법과 비교하여 시력 증가의 평균 변화에서 우월성의 미리 특정된, 알파 보호된 일차 종결점에 부합하였다 (6.5 문자와 비교하여 24 주차에서 10.6 ETDRS 문자,  $p=0.019$ , 62% 추가 이익을 나타냄). (도면 3) Lucentis® 및 1.5 mg 또는 0.3 mg 길항제 A로 치료된 개체는 Lucentis® 단독으로 치료와 비교하여 기준선으로부터 62% 상대적 이익을 보여주었다.

[0372] 이에 더하여, 시간의 흐름에서 시력에서 평균 변화는 24 주에 걸쳐 각 계측된 시점에서 복합 요법의 이익을 증명하였다. (도면 4) 이러한 이익은 본 연구 동안 지속되었고, 그리고 연구 종결에서 이들 곡선의 증가하는 분화를 증명하였다.

[0373] 습성 AMD 환자에서 0.5 mg의 Lucentis® 및 1.5 mg 또는 0.3 mg 길항제 A로 치료는 또한, 기준선 병변 크기 또는 시력과는 관계없이, Lucentis® 단독으로 치료된 환자와 비교하여 증가된 효력을 가졌다 (도면 5a와 5b).

[0374] 복합 요법 (1.5 mg) 군에서 더욱 큰 백분율의 개체가 도면 6a, 그리고 표 14에 나타나 있는 바와 같이, 24 주차에서 복수 치료 종결점에 대하여 라니비주맙 단일요법 군에서 것들과 비교하여 증강된 시력 결과를 달성하였다.

표 14

[0375] 시력 향상을 갖는, 복합 요법 (1.5 mg) 군 및 라니비주맙 단일요법 군에서 개체의 백분율

	환자의 백분율	
치료 종결점	복합 요법 (1.5 mg)	라니비주맙 단일요법
>3 -라인의 시력 향상	36.4%	28.6%
>4-라인의 시력 향상	19.9%	11.6%
>5-라인의 시력 향상	11.9%	4.1%
치료 후 $\geq 20/40$ 시력	37.0%	31.9%
치료 후 $\geq 20/25$ 시력	12.3%	5.6%

[0376] 게다가, 복합 요법 (1.5 mg) 군에서 더욱 적은 개체는 도면 6b 및 표 15에 나타나 있는 바와 같이, 24 주차에서 라니비주맙 단일요법 군에서 개체의 숫자와 비교하여 시력의 상실을 증명하였다.

표 15

[0377] 시력 상실을 갖는, 복합 요법 (1.5 mg) 군 및 라니비주맙 단일요법 군에서 개체의 백분율

	환자의 백분율	
치료 종결점	복합 요법 (1.5 mg)	라니비주맙 단일요법
$\geq 1$ -라인의 시력 상실	8.3%	21.5%
$\geq 2$ -라인의 시력 상실	3.4%	12.5%
치료 후 $\leq 20/125$ 시력	19.2 %	27.8%
치료 후 $\leq 20/200$ 시력	10.3%	13.9%

[0379] Lucentis® 및 1.5 mg 길항제 A로 치료된 개체는 Lucentis® 단일요법으로 치료된 환자와 비교하여 향상된 최종 시력을 보여주었다. (도면 7) 복합 요법 (1.5 mg) 군에서 개체는 또한, 라니비주맙 단일요법 군에서 개체와 비교하여 작고 큰 기준선 CNV에서 CNV 크기의 증가된 감소를 보여주었다 (도면 8a와 8b).

[0380] 복합 요법은 충분히 용인되었다. 총 4431개 유리체내 주사 (길항제 A의 1776회 투여 및 Lucentis®의 2655회 투



여) 후 안구내염, 망막 박리, 망막 열공 또는 의인성 외상 백내장의 이벤트가 없었다. 예상한 대로, 부피 효과와 일관하게, 각 유리체내 주사 후 평균 안압 (IOP)이 증가하였다. 하지만, 모든 암(arms)에서 평균 IOP가 연구의 종결점에서는 비롯하여, 다음 방문에서 주사전 수준으로 복귀하였다. 복합 요법의 전신 안전성 프로파일은 라니비주맙 단일요법의 것과 유사하였다.

[0381] 본 시험의 결과는 습성 AMD의 치료를 위해, Lucentis® (라니비주맙) 단일요법에 비하여 길항제 A 및 라니비주맙으로 조합 치료의 통계학적으로 유의한 우수한 효력을 증명한다.

[0382] 실시예 2: 습성 AMD의 치료를 위한 ARC1905

[0383] 황반하 혈관신생 AMD를 앓는 43명 환자는 Lucentis와 합동으로 ARC1905 (0.3 mg/눈, 1 mg/눈 또는 2 mg/눈)의 6개 월 1회 투여를 제공받았다. 24 주차에서 시력에서 평균 변화는 각각, 0.3 mg, 1 mg 및 2 mg의 분량에서 +13.6, +11.7 및 +15.3 문자의 증가이었다. 게다가, 46%, 47% 및 60%의 환자가 각각 0.3 mg, 1 mg 및 2 mg의 분량에서 3 또는 그 이상 라인의 시력 증가를 획득하였다.

[0384] 실시예 3: 건성 AMD의 치료와 예방을 위한 ARC1905

[0385] 건성 AMD를 앓는 47명 환자가 등록되고 36-주 치료 기간에 걸쳐 0.3 mg/눈 또는 1.0 mg/눈의 ARC1905의 5개 유리체내 주사를 제공받았다. **도면 9**는 0, 4와 8 주차에서 0.3 mg 또는 1.0 mg 분량의 ARC1905로 치료된 환자에서 24 주차에서 측정된 건성 AMD 환자에서 지도모양 위축 (GA) 병변 구역에서 평균 변화를 보여준다. **도면 10**은 0, 4, 8, 24와 36 주차에서 0.3 mg 또는 1.0 mg 분량의 ARC1905로 치료된 환자에서 24 주와 48 주차에서 측정된 건성 AMD 환자에서 GA 병변의 평균 변화를 보여준다. 결과는 GA 병변의 성장에서 용량 의존성 감소를 보여주는 데, 이것은 ARC1905가 비삼출성 유형 AMD 환자에서 GA의 진행을 늦출 수 있다는 것을 지시한다.

[0386] 실시예 4: ETDRS 차트를 이용한 시력 검사

[0387] 최고-교정 시력은 표준 차트, 광원, 그리고 절차를 이용하여 측정된다. 최고 교정은 방문 시에 세심한 굴절검사에 의해 결정된다.

[0388] 차트 1 (**도면 11**)은 오른쪽 눈의 시력을 검사하는데 이용된다. 차트 2 (**도면 12**)는 왼쪽 눈을 검사하는데 이용된다. 차트 R (**도면 13**)은 굴절을 검사하는데 이용된다. 개체는 검사 전에 이들 차트 중에서 어느 것도 보지 못한다.

[0389] 개체의 눈 및 시력 차트 사이에 거리는 4 미터이다. 상자 라이트가 꺼진 상태에서, 15 피트 축광보다 많지 않은 라이트 (161.4 럭스)가 차트의 중심에 비쳐진다. 라이트의 양을 측정하기 위해, 공간은 시력 검사용으로 설정되지만, 상자 라이트가 꺼진다. 라이트 미터는 이의 배부가 차트를 향하도록 하여 차트의 정상으로부터 네 번째 라인에서 배치되고, 그리고 판독이 취해진다. 하나 이상의 레인이 시력을 시험하는데 가용하면, 개별 개체의 시력은 각 방문에서 동일한 레인에서 측정되어야 한다. 상이한 레인이 시력을 검사하는데 이용되면, 이들은 각각 동일한 표준에 부합한다.

[0390] 역조명된 ETDRS 차트가 이용된다. 조명기 상자는 벽-적재되거나 또는 스탠드 (Lighthouse Low Vision Services로부터 가용) 위에 적재된다. 라이트 상자는 세 번째 열 문자의 정상이 바닥으로부터 49 ± 2 인치인 정도의 높이에서 적재된다.

[0391] 시력 라이트 상자는 2개의 20-와트 형광 튜브 (General Electric Cool Daylight로부터 가용) 및 튜브를 부분적으로 덮는 밸러스트로 장비된다. 형광 튜브의 조명이 일반적으로, 첫 100 시간 동안 5 퍼센트, 그리고 다음 2000 시간 동안 추가 5 퍼센트 줄어들기 때문에, 새로운 튜브는 4 일 (96 시간) 동안 연속적으로 유지되고, 그리고 연 1회 교체된다.

[0392] 현재의 튜브가 설치되었던 날짜를 표시하는 스티커가 라이트 상자의 배부 위에 배치된다. 밸브에서 그을림의 여분의 세트가 가용하다.

[0393] 각 튜브는 14-인치 유창 슬리브에 의해 부분적으로 덮이는데, 이것은 배부에서 개방된다. 이것은 조명을 감소시키는 배플로서 이바지한다. 각 슬리브는 개구부가 배부를 향하도록 하여 튜브에서 중심된다.

[0394] 모든 눈은 심지어 굴절검사가 1 미터에서 수행되었다 하더라도, 먼저 4 미터에서 시험된다. 개체는 눈이 여전히 4 미터 거리에서 있도록, 차트 바로 앞에서 편안하게 착석된다. 시험은 오른쪽 눈으로 시작된다. 개체의 왼쪽 눈은 가려진다. 검사용 안경테 뒤에 눈 위에서 가볍게 테이핑된 접합된 티슈 또는 눈 패드는 가려진 눈의 부주의한 이용 없이 편심성 교정을 허용하는 효과적인 가리개로서 이바지한다. 오른쪽 눈을 시험한 후에, 차트 2가

왼쪽 눈을 시험하기 위해 준비되기 전에 오른쪽 눈의 가림이 행워된다.

[0395] 각각식 굴절검사로부터 렌즈 교정이 개체가 썩고 있는 검사용 안경테에서 이루어진다.

[0396] 개체는 초당 대략 1 문자씩, 문자를 천천히 판독하도록 요구된다. 개체는 차트 상에서 각 문자를 판독하는데 단지 한 번의 기회만 제공된다고 듣는다. 개체가 문자의 정체에 관해 확신하지 못하면, 개체는 추측하도록 격려된다.

[0397] 개체는 차트의 정상 라인을 판독함으로써 시작하고, 그리고 각각의 더욱 작은 라인에서 모든 문자를 각 라인의 왼쪽에서 오른쪽으로 계속하여 판독한다. 심사관은 판독된 모든 정확한 문자를 동그라미 치고, 그리고 각 라인 및 전체 칼럼 (어떤 문자도 정확하지 않으면 0)을 데이터 수집 형태에서 합계한다. 부정확하게 판독된 문자에는 X가 표시된다. 추측이 시도되지 않았던 문자는 동그라미 쳐지지 않는다. 개체가 추측할 수 없는 수준에 도달할 때, 심사관은 개체가 이전 추측에서 오류를 저질렀다면 시험을 중지할 수 있는데, 이것은 최고 시력이 획득되었다는 명백한 징조이다.

[0398] 개체가 4.0 미터에서 차트 상에서 최소한 20개 문자를 판독할 수 없을 때, 개체는 1.0 미터에서 시험된다. 개체로부터 차트까지의 거리가 딱딱한 1 미터 스틱을 이용하여 다시 한 번 계측되어야 한다. 거리는 외부 안각으로부터 차트의 세 번째 라인의 네 번째 문자 (오른쪽 눈) 또는 두 번째 문자 (왼쪽 눈)의 중심까지 계측된다. 검사용 안경테에서 구형 교정은 더욱 가까운 시험 거리를 교정하기 위해 +0.75를 더함으로써 변화되어야 한다. 개체는 시력을 향상시키기 위해 자신의 머리를 편심적으로 고정시키거나 또는 회전하거나 또는 흔들 수 있다. 이것이 행워되면, 심사관은 타안이 중심적으로 및 주변적으로 가려진 상태로 있고, 그리고 개체가 의자에 앉아서 앞으로 움직이지 않도록 담보한다. 개체가 1 미터에서 시험할 때 앞으로 움직이지 않도록 담보하기 위해 특히 주의가 요망된다. 개체는 눈을 깜박이도록 상기된다.

[0399] 심사관은 개체에게 문자가 정확하게 확인되었는지를 말하지 않는다. 개체는 중립적인 발언, 예를 들면, "좋아요", "그 다음", 그리고 "OK"에 의해 격려될 수 있다.

[0400] 심사관은 시험 동안 차트에 가까이 서있지 않는다. 심사관의 관심은 개체 및 데이터 수집 형태에 집중된다. 개체가 판독할 다음 라인의 위치를 찾는데 어려움을 겪으면, 심사관은 차트로 가까이 가서 판독할 다음 라인을 가리키고, 그리고 이후 차트로부터 이동할 수 있다.

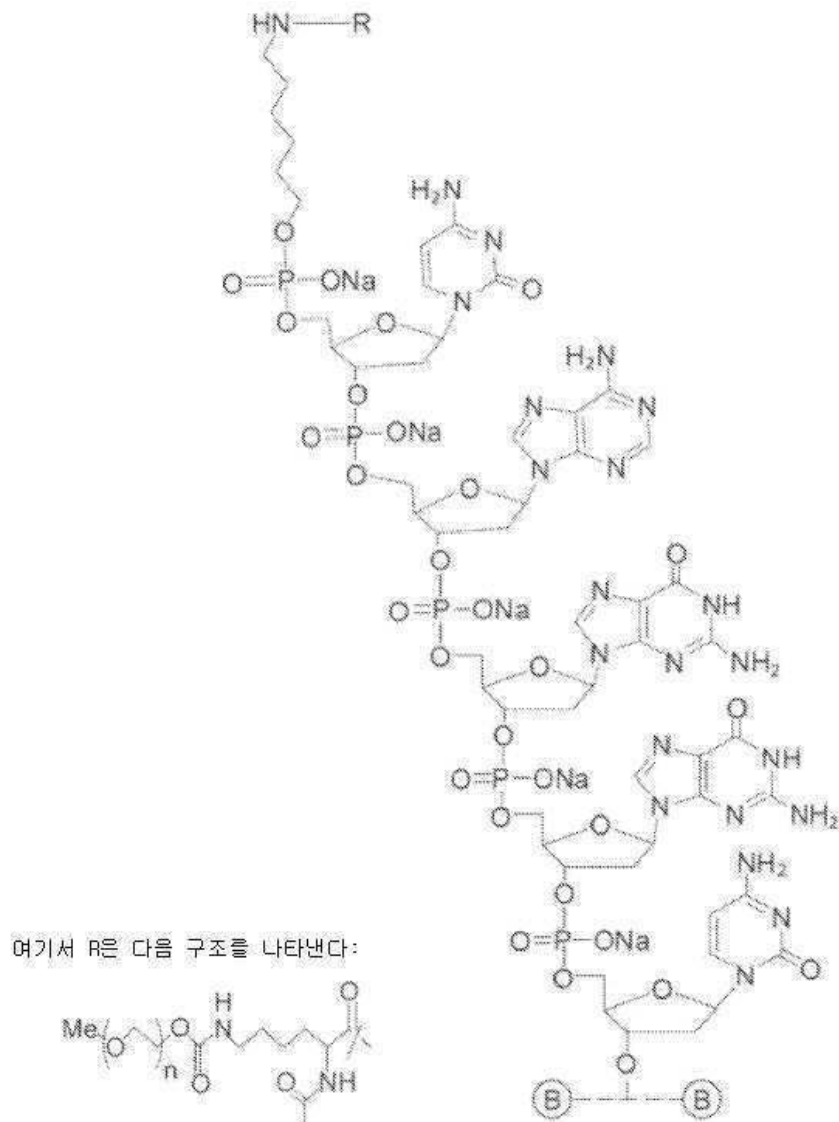
[0401] 4.0 미터에서 눈의 시력을 계측하는 것이 가능할 때 (즉, 4 미터에서 20개 또는 그 이상 문자 판독), 상기 눈에 대한 시력 점수는 정확한 문자 + 30의 숫자로서 기록된다. 이러한 개체는 비록 30 1M 문자를 판독할 필요가 없었지만, 이들에 대한 인정을 받는다. 만약 그렇지 않으면, 시력 점수는 1.0 미터에서 정확하게 판독된 문자의 숫자 + 4M에서 판독된 숫자 (만약 있으면)이다. 4.0 미터 또는 1 미터에서 어떤 문자도 정확하게 판독되지 않으면, 시력 점수는 0으로서 기록된다.

[0402] **참조로서 편입**

[0403] 본 명세서에서 개시된 모든 간행물과 특허 출원은 마치 각 개별 간행물 또는 특허 출원이 참조로서 편입되는 것으로 구체적으로 및 개별적으로 지시되는 것처럼 본원에 참조로서 편입된다.

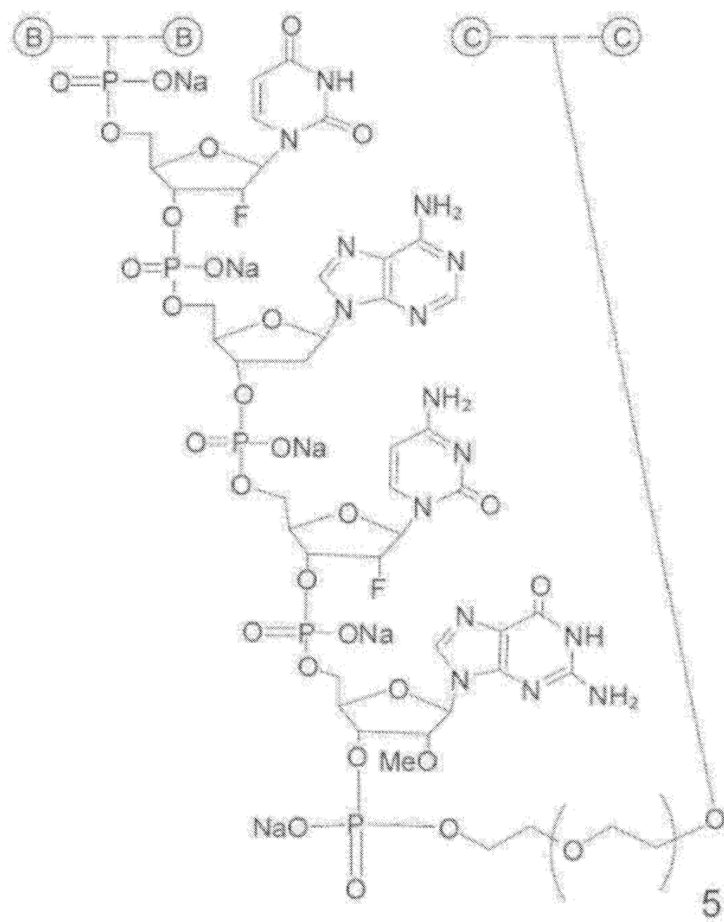
도면

도면1a



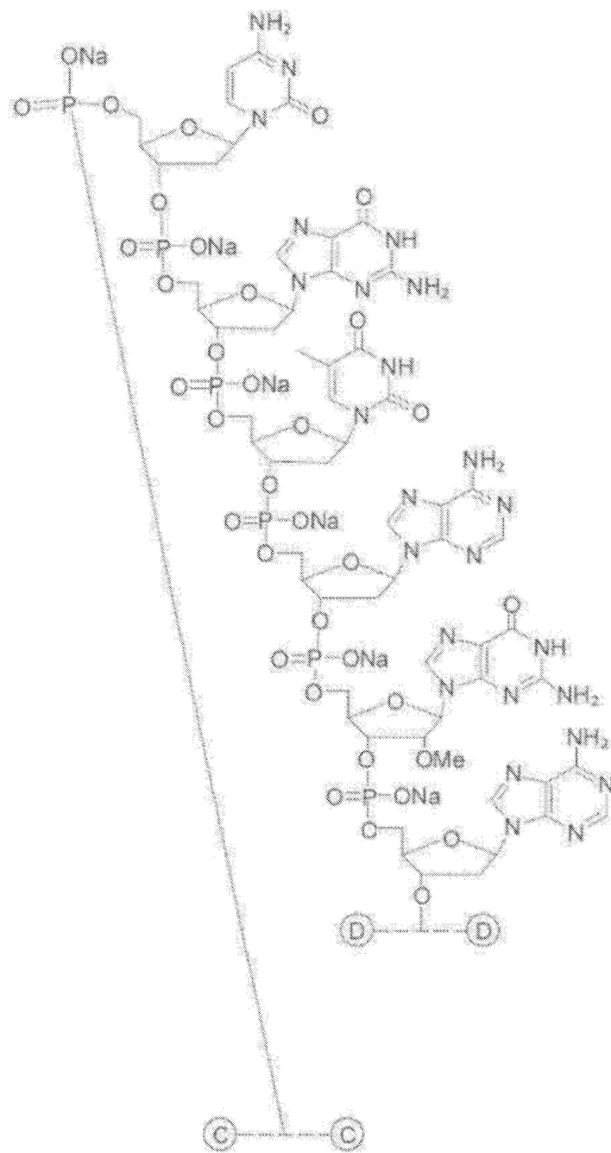
그리고 n은 약 450이다.

도면1b

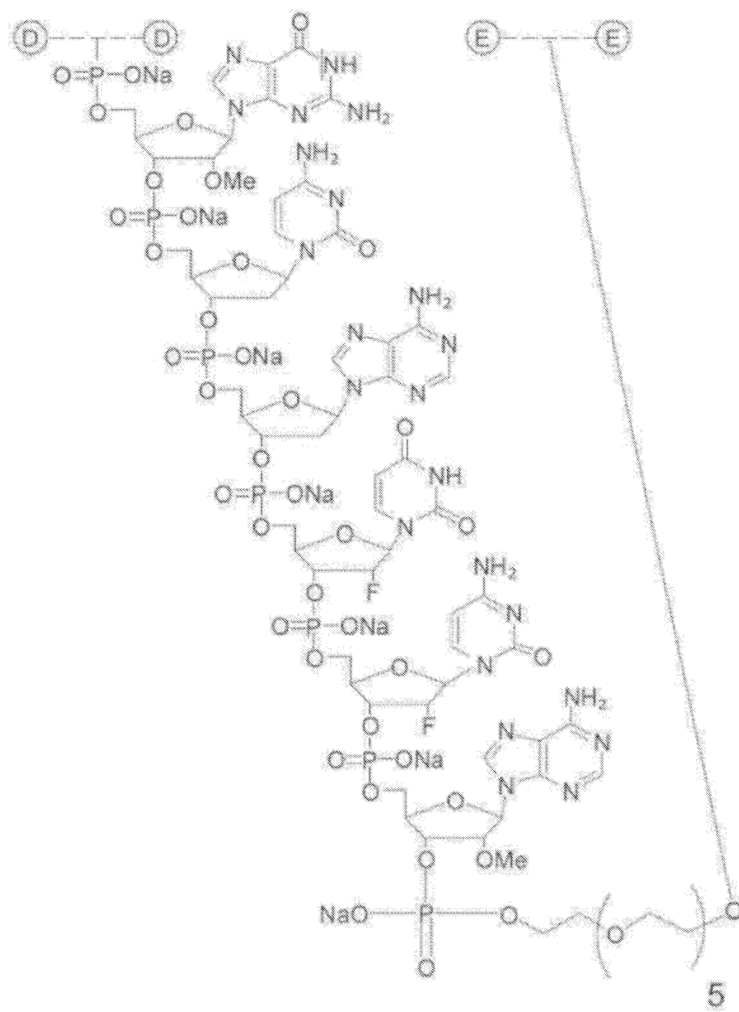




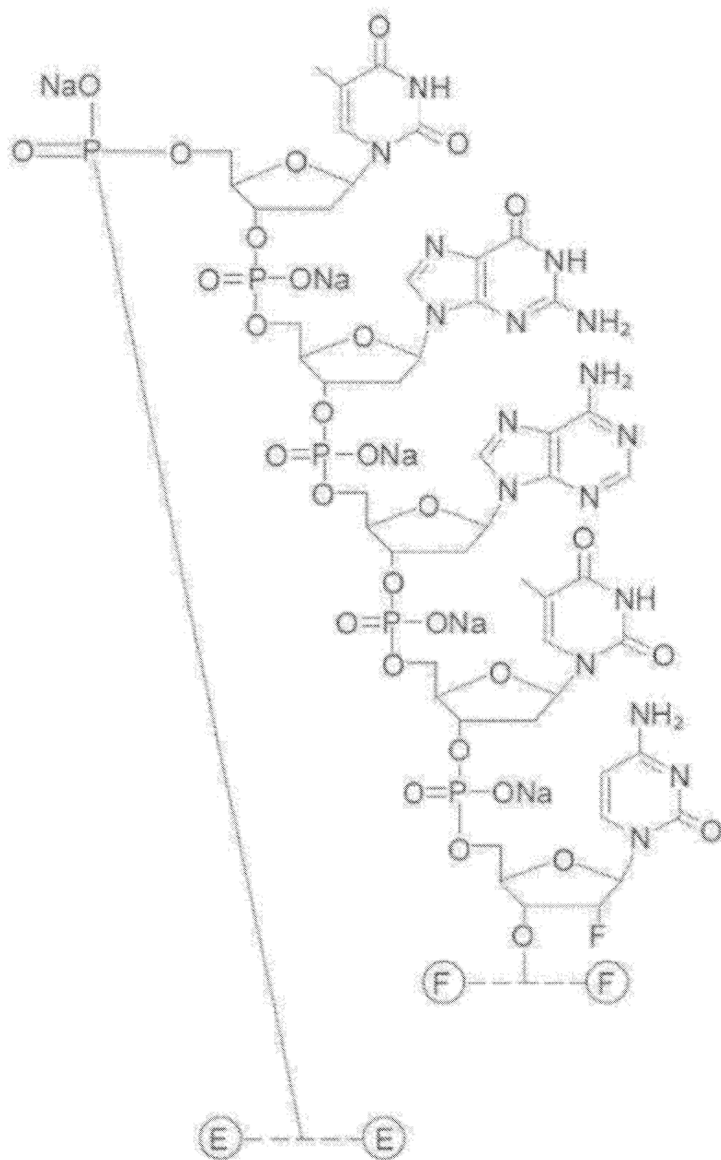
도면1c



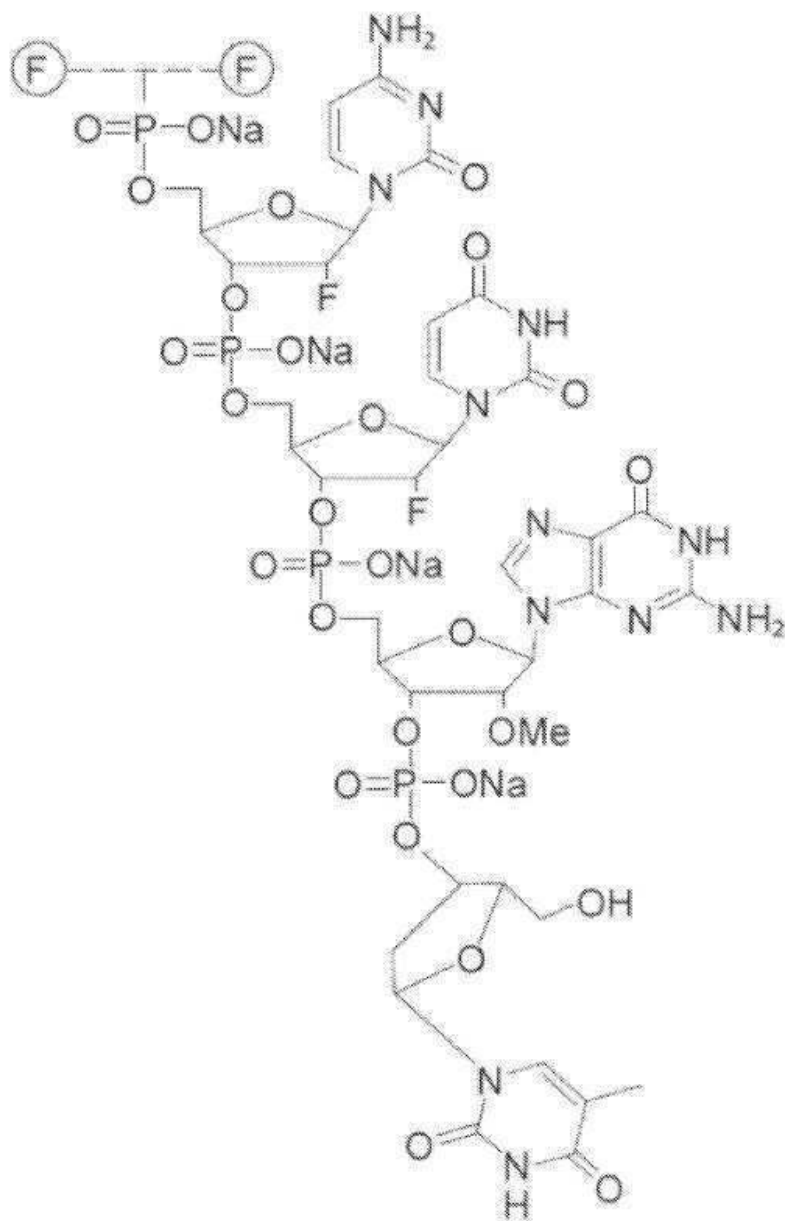
도면1d



도면1e

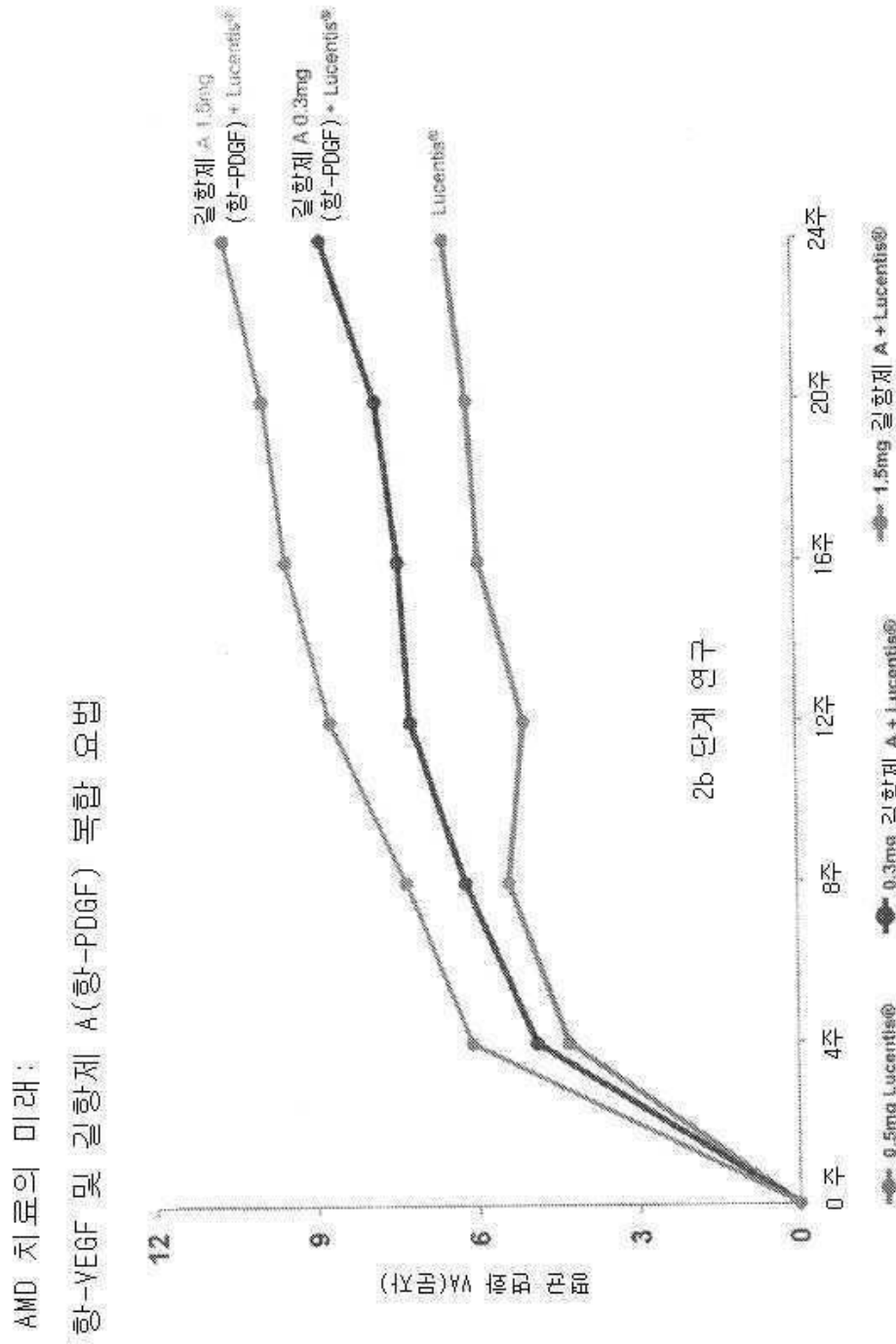


도면1f





도면2

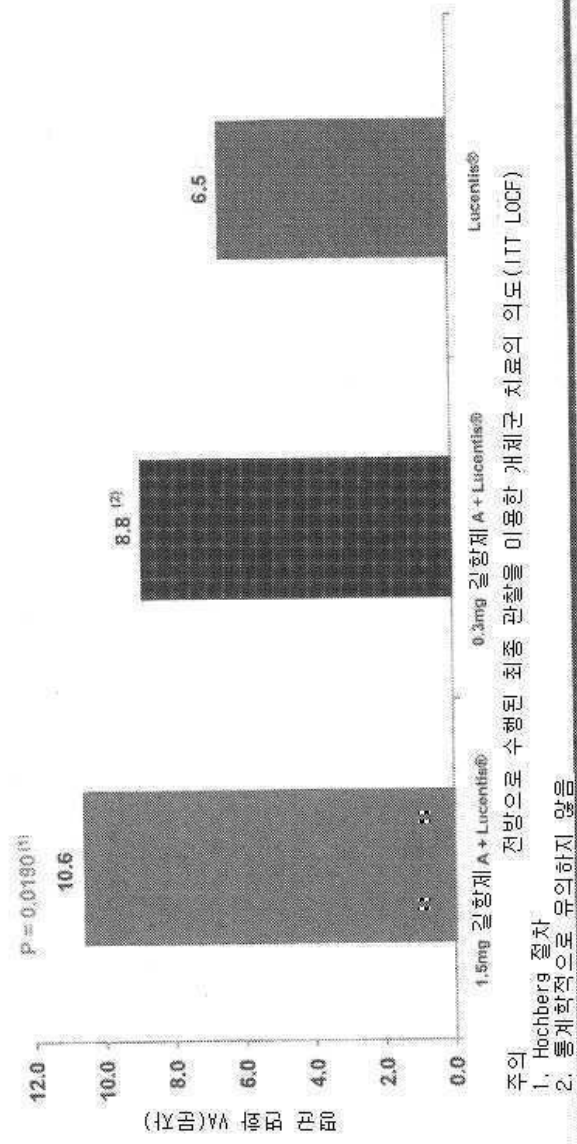


도면3

길항제 A(1.5 mg 항-PDGF) 복합은 미리 명시된 일차 종결점에 부합하였다

단일요법 Lucentis®에 비하여 기준선으로부터 62% 상대적 이익

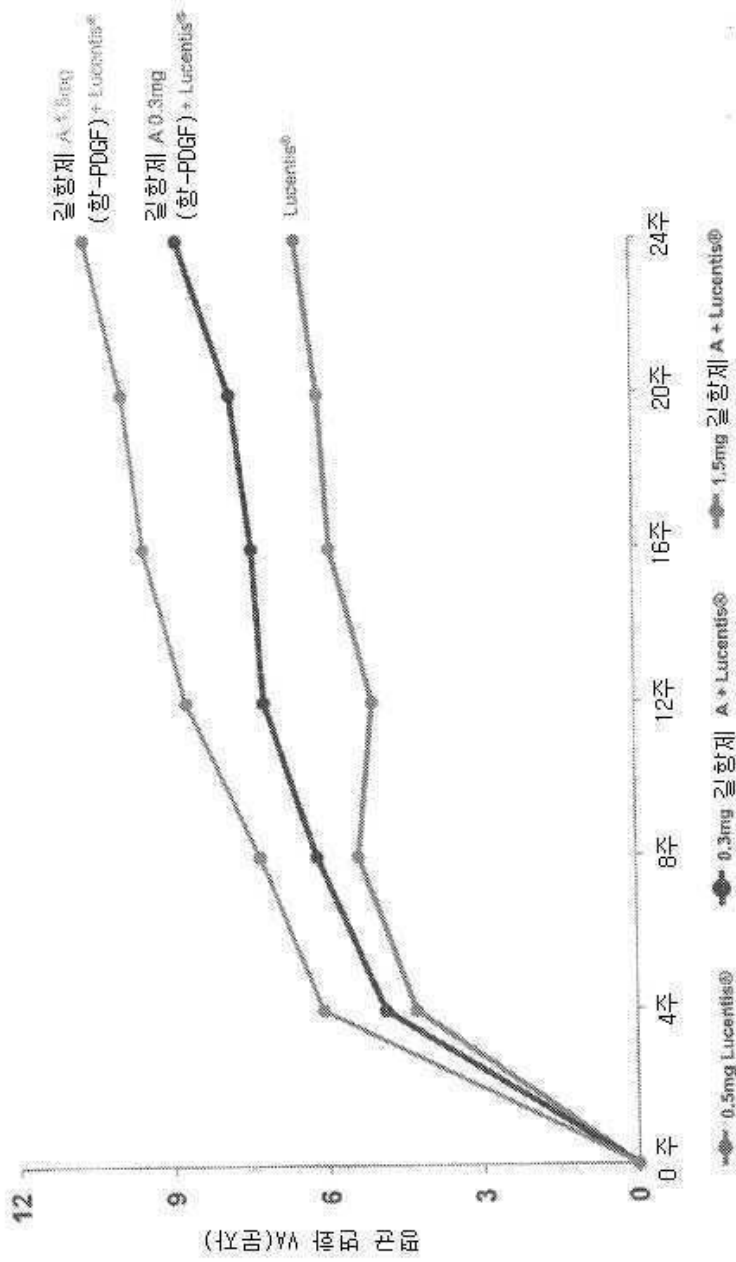
VA에서 평균 변화(기준선에서부터 24 주차까지)



도면4

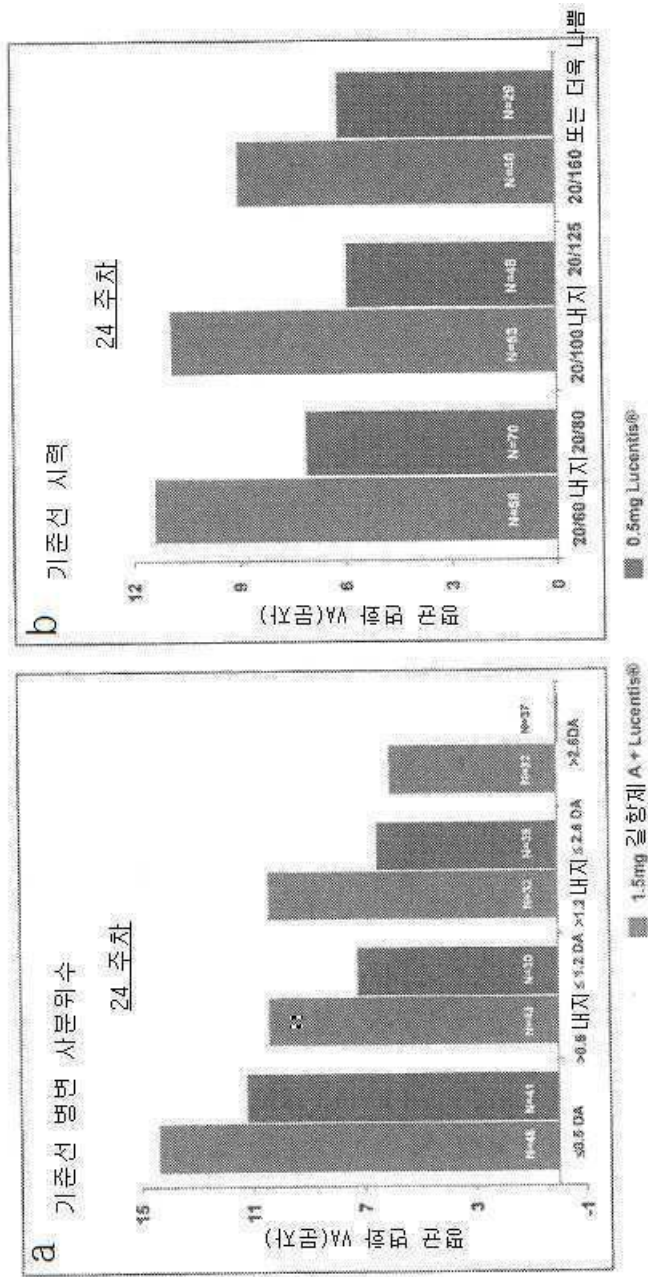
시간의 흐름에서 초기와 지속된 향상

고전적 용량 반응 곡선



도면5

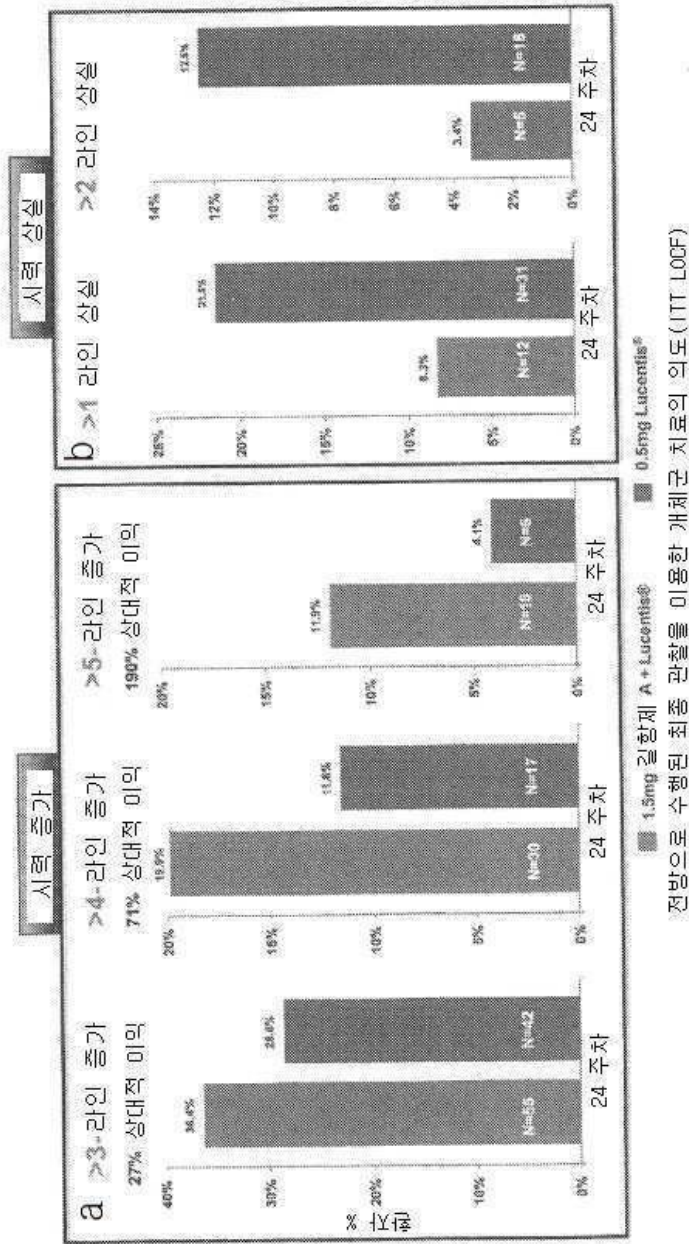
기준선 병변 크기 또는 기준선 시력과는 무관하게 증가된 효능





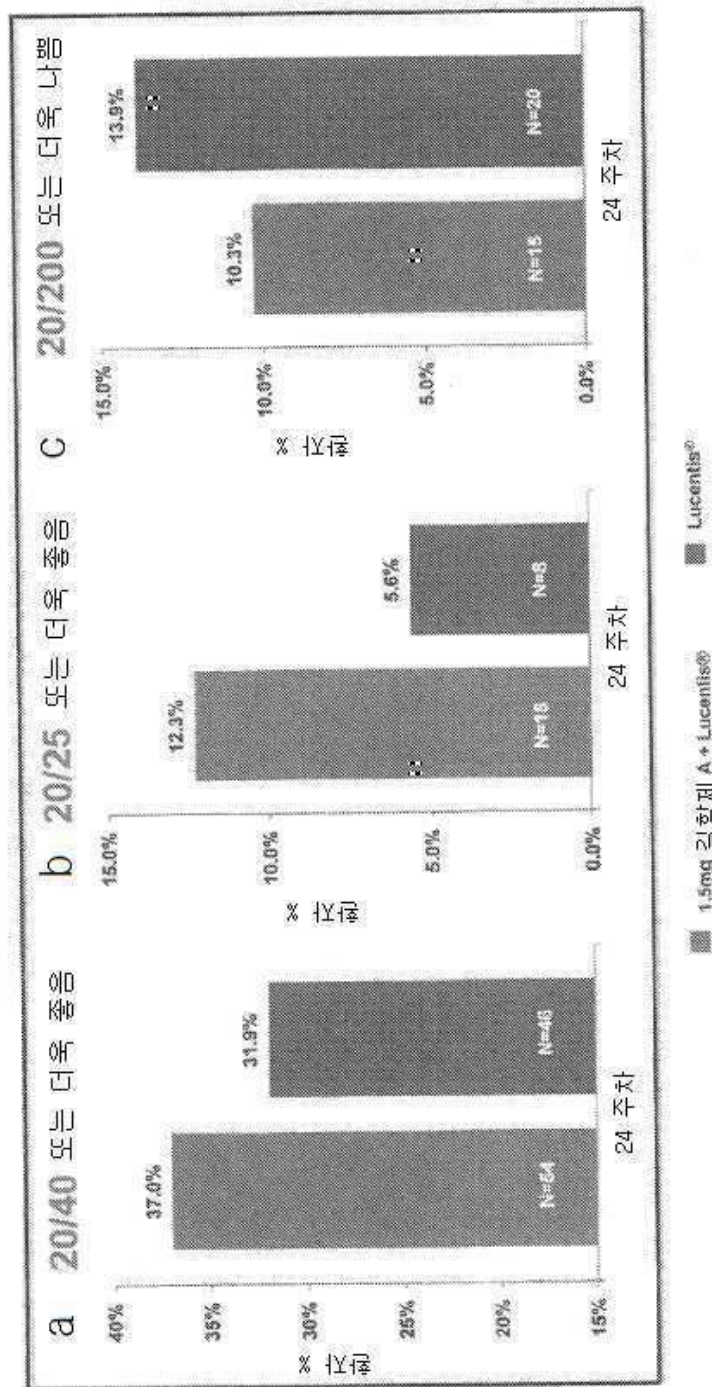
도면6

길항제 A 복합 군은 유의미한 시력 증가를 갖는 더욱 높은 비율의 환자 및 시력 상실을 갖는 더욱 적은 환자를 가졌다



도면7

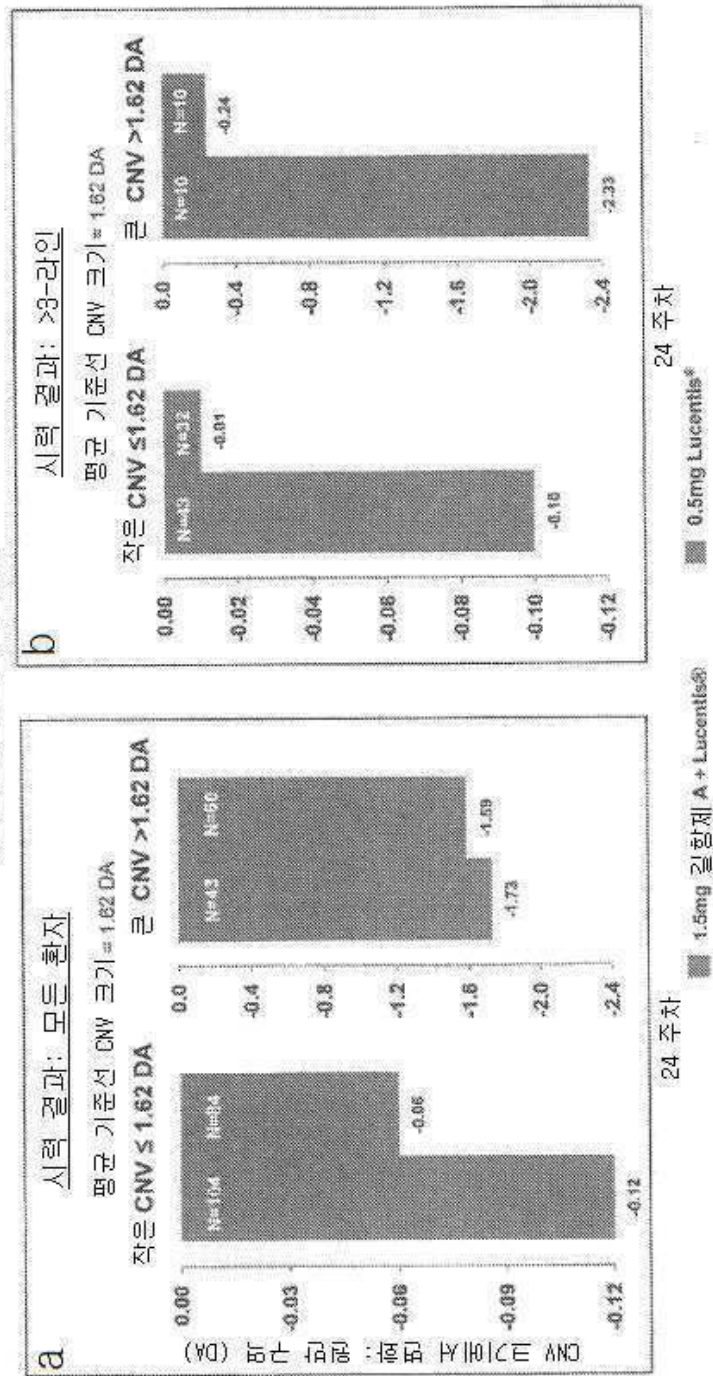
길항제 A 1.5 mg 복합 암에서 향상된 최종 시력 결과



도면8

길항제 A (1.5 mg) 복합 암에서 작고 큰  
기준선 CNV에서 CNV 크기의 증가된 감소

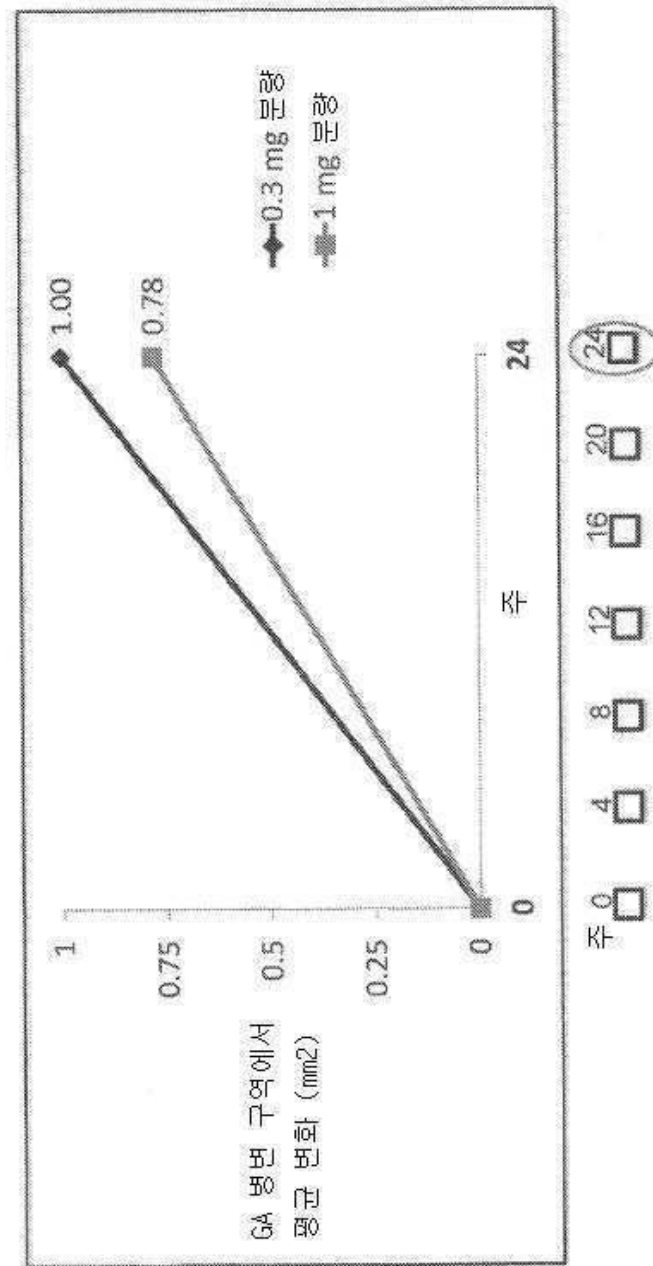
혈관신생 크기에서 감소



도면9

# ARC1905 2a 단계 건성 AMD (GA) 시험

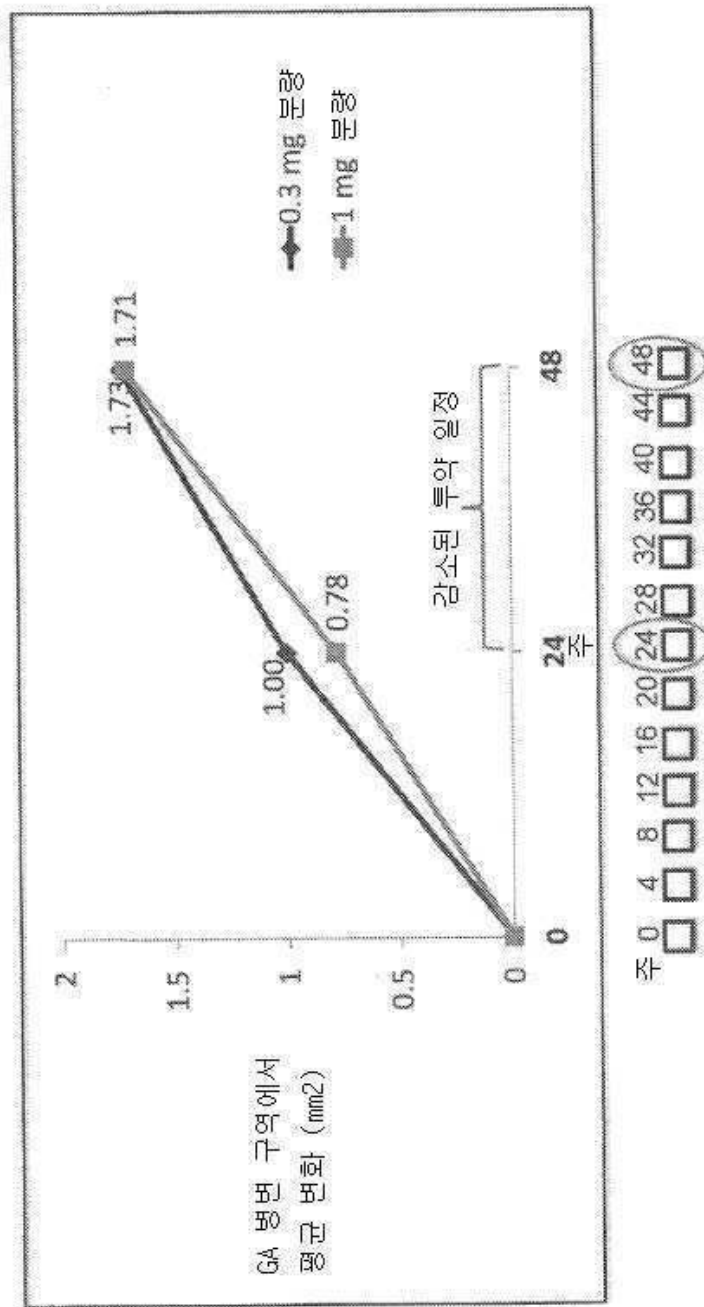
- ARC1905에 관련된 것으로 고려되는 부작용 없음





도면10

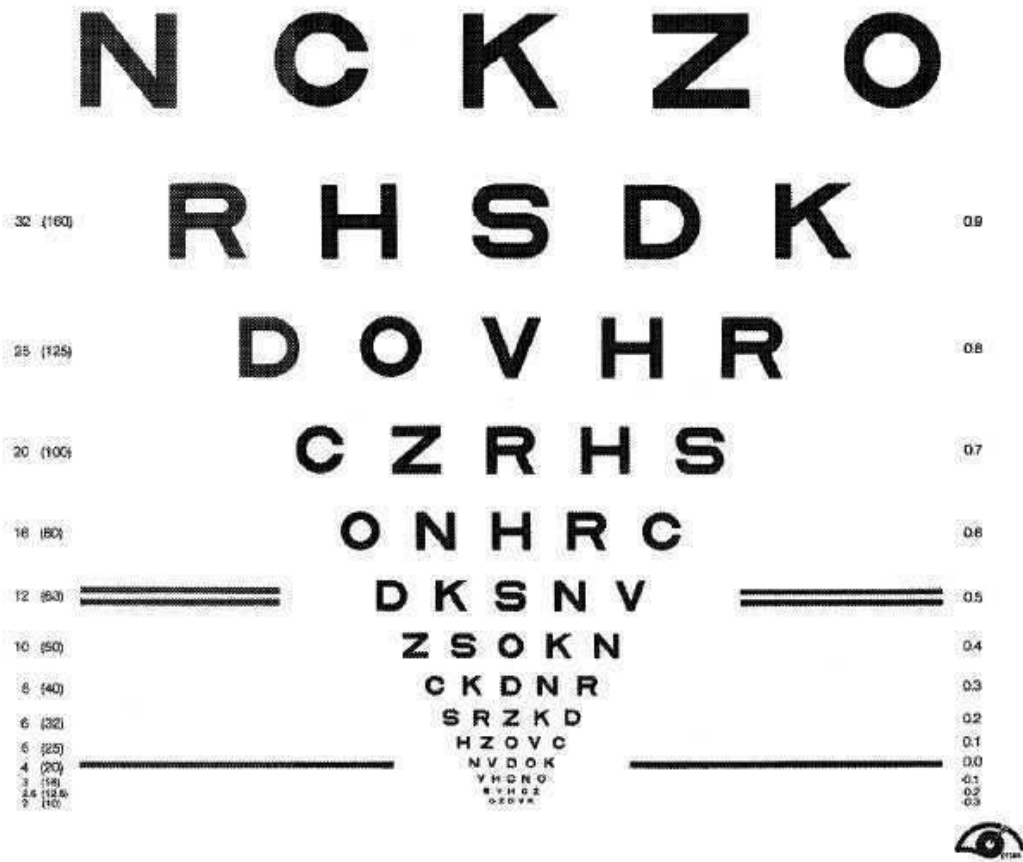
# ARC1905 2a 단계 건성 AMD (GA) 시험



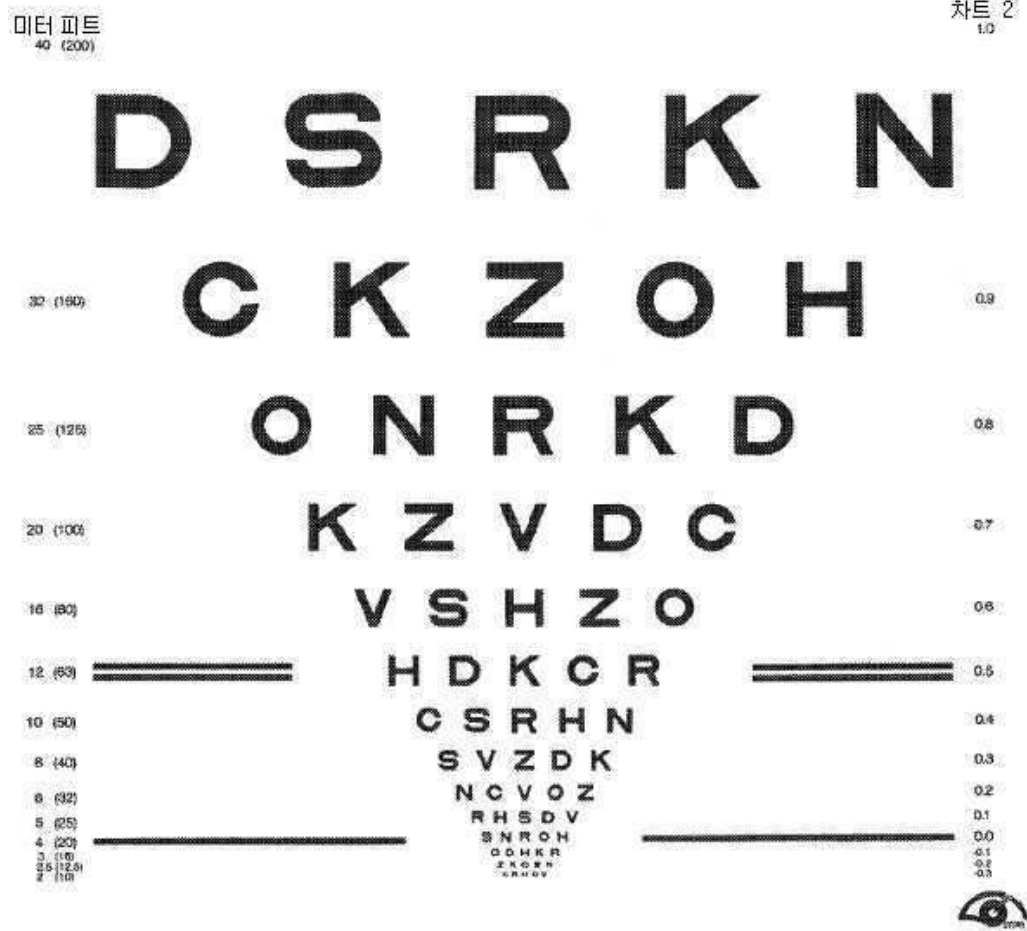
도면11

미터 피트  
40 (200)

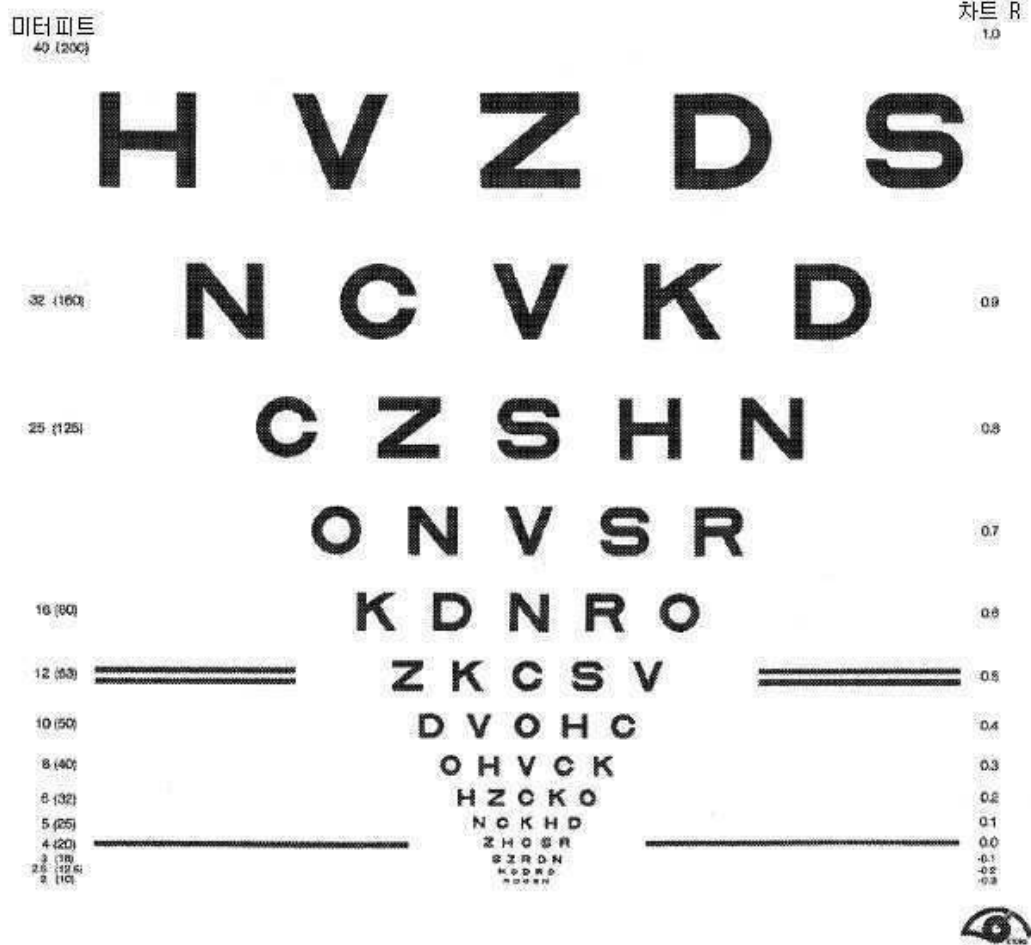
차트 1  
1.0



도면12



도면13



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Ophthotech Corporation

Patel, Samir

Masonson, Harvey

Guyer, David

<120> METHODS FOR TREATING OR PREVENTING OPHTHALMOLOGICAL CONDITIONS

<130> OPHT-012/06WO 315137-2276

<150> US 61/931,135

<151> 2014-01-24

<150> US 61/931,125

<151> 2014-01-24

<150> US 61/931,116

<151> 2014-01-24



<150> US 61/926,848  
 <151> 2014-01-13  
 <150> US 61/926,825  
 <151> 2014-01-13  
 <150> US 61/926,812  
 <151> 2014-01-13  
 <150> US 61/911,894  
  
 <151> 2013-12-04  
 <150> US 61/911,860  
 <151> 2013-12-04  
 <150> US 61/911,854  
 <151> 2013-12-04  
 <150> US 61/866,507  
 <151> 2013-08-15  
 <150> US 61/866,503  
 <151> 2013-08-15  
 <150> US 61/866,502  
 <151> 2013-08-15  
 <150> US 61/845,938  
 <151> 2013-07-12  
 <150> US 61/845,936  
 <151> 2013-07-12  
 <150> US 61/845,935  
 <151> 2013-07-12  
 <160> 98  
 <170> PatentIn version 3.5  
 <210> 1  
 <211> 30  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic anti-PDGF aptamer  
  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (1)..(1)

<223> May be modified with two 20 kD polyethylene glycol polymer chains that are covalently attached to the two amino groups of a lysine residue via carbamate linkages

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be modified with a bifunctional alpha-hydroxy-omega-amino linker covalently attached to the polyethylene glycol polymer chains via an amide bond

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(10)

<223> May be linked via hexaethylene glycol moieties via phosphodiester linkages

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221>

> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (21)..(21)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (21)..(22)  
 <223> May be linked via hexaethylene glycol moieties via phosphodiester linkages  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (26)..(27)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (28)..(28)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (29)..(29)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (30)..(30)  
 <223> May be an inverted orientation T (3'-3'-linked)  
 <400> 1  
 caggcuacgc gtagagcauc atgatccugt 30  
 <210> 2  
 <211> 2137  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 2  
 ccctgcctgc ctccctgcgc acccgcagcc tccccgctg cctccctagg gtcctccctcc 60  
 ggccgccagc gccattttt cattccctag atagagatac tttgcgcgca cacacataca 120  
 tacgcgcgca aaaaggaaaa aaaaaaaaaa aagcccaccc tccagcctcg ctgcaaagag 180  
 aaaaccggag cagccgcagc tcgcagctcg cagcccgag cccgcagagg acgcccagag 240  
 cggcgagcgg gcgggcagac ggaccgacgg actcgcgccg cgtccacctg tcggccgggc 300  
 ccagccgagc gcgcagcggg cagccgcgc gcgcggagca gccgtgcccg ccgcccgggc 360  
 ccgccgccag ggcgcacacg ctcccgcgcc cctaccgggc ccgggcggga gtttgcacct 420

ctccctgccc ggggtgctcga gctgccgttg caaagccaac tttggaaaaa gttttttggg 480  
ggagacttgg gccttgaggt gccagctcc gcgctttccg attttggggg cctttccaga 540

aaatgttgca aaaaagctaa gccggcgggc agaggaaaac gcctgtagcc ggcgagtga 600  
gacgaacat cgactgccgt gttccttttc ctcttgaggg ttggagtccc ctgggcgccc 660  
ccacacggct agacgcctcg gctggttcgc gacgcagccc cccggccctg gatgctgcac 720  
tcgggctcgg gatccgccc ggtagcggcc tcggaccag gtcttgcgc caggtcctcc 780  
cctgcccccc agcgacggag ccggggccgg gggcggcggc gccgggggca tgcgggtgag 840  
ccgcgctgc agaggctga gcgcctgac gccgcggacc cgagccgagc ccacccccct 900  
ccccagcccc ccacctggc cgcgggggcg gcgcgctcga tctacgcgtt cggggccccc 960

cggggccggg cccggagtcg gcatgaatcg ctgctgggcg ctcttctgt ctctctgtg 1020  
ctacctgctg ctggtcagcg ccgaggggga cccattccc gaggagcttt atgagatgct 1080  
gagtgaaccac tcgatccgt cctttgatga tctccaacgc ctgctgcacg gagaccccg 1140  
agaggaagat ggggccgagt tggacctgaa catgaccgcg tccactctg gaggcgagct 1200  
ggagagcttg gctcgtggaa gaaggagcct gggttccctg accattgctg agccggccat 1260  
gatcgccgag tgcaagacgc gcaccgaggt gtctgagatc tcccggcgcc tcatagaccg 1320  
caccaacgcc aacttctggt tgtggccgcc ctgtgtggag gtgcagcgt gctccggctg 1380

ctgcaacaac cgcaacgtgc agtgccgccc caccagggtg cagctgcgac ctgtccaggt 1440  
gagaaagatc gagattgtgc ggaagaagcc aatctttaag aaggccacgg tgacgtgga 1500  
agaccacctg gcatgcaagt gtgagacagt ggcagctgca cggcctgtga ccgaagccc 1560  
gggggggttc caggagcagc gagccaaaac gcccctaaact cgggtgacca ttcggacggt 1620  
gcgagtccgc cgcccccca agggcaagca ccggaattc aagcacacgc atgacaagac 1680  
ggcactgaag gagaccttg gagcctaggg gcatcggcag gagagtgtgt gggcagggtt 1740  
atttaatatg gtatttctg tatttcccc atggggcctt ggagtagata atattgtttc 1800

cctcgtccgt ctgtctcgat gcctgattcg gacggccaat ggtgcctccc ccacccctcc 1860  
acgtgtccgt ccacccctcc atcagcgggt ctctctccag cggcctccgg ctcttgccca 1920  
gcagctcaag aagaaaaaga aggactgaac tccatcgcca tcttcttccc ttaactcaa 1980  
gaacttggga taagagtgtg agagagactg atggggtcgc tctttggggg aaacgggttc 2040  
cttcccctgc acctggcctg ggccacacct gagcgctgtg gactgtcctg aggagccctg 2100  
aggacctctc agcatagcct gcctgatccc tgaaccc 2137

<210> 3

<211> 241

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Asn Arg Cys Trp Ala Leu Phe Leu Ser Leu Cys Cys Tyr Leu Arg

1 5 10 15

Leu Val Ser Ala Glu Gly Asp Pro Ile Pro Glu Glu Leu Tyr Glu Met

20 25 30

Leu Ser Asp His Ser Ile Arg Ser Phe Asp Asp Leu Gln Arg Leu Leu

35 40 45

His Gly Asp Pro Gly Glu Glu Asp Gly Ala Glu Leu Asp Leu Asn Met

50 55 60

Thr Arg Ser His Ser Gly Gly Glu Leu Glu Ser Leu Ala Arg Gly Arg

65 70 75 80

Arg Ser Leu Gly Ser Leu Thr Ile Ala Glu Pro Ala Met Ile Ala Glu

85 90 95

Cys Lys Thr Arg Thr Glu Val Phe Glu Ile Ser Arg Arg Leu Ile Asp

100 105 110

Arg Thr Asn Ala Asn Phe Leu Val Trp Pro Pro Cys Val Glu Val Gln

115 120 125

Arg Cys Ser Gly Cys Cys Asn Asn Arg Asn Val Gln Cys Arg Pro Thr

130 135 140

Gln Val Gln Leu Arg Pro Val Gln Val Arg Lys Ile Glu Ile Val Arg

145 150 155 160

Lys Lys Pro Ile Phe Lys Lys Ala Thr Val Thr Leu Glu Asp His Leu

165 170 175

Ala Cys Lys Cys Glu Thr Val Ala Ala Ala Arg Pro Val Thr Arg Ser

180 185 190

Pro Gly Gly Ser Gln Glu Gln Arg Ala Lys Thr Pro Gln Thr Arg Val

195 200 205

Thr Ile Arg Thr Val Arg Val Arg Arg Pro Pro Lys Gly Lys His Arg

210 215 220



Lys Phe Lys His Thr His Asp Lys Thr Ala Leu Lys Glu Thr Leu Gly

225 230 235 240

Ala

<210> 4

<211> 2305

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

ttcttggggc tgatgtccgc aaatatgcag aattaccggc cgggtcgcctc ctgaagccag 60

cgcggggagc gagcgcggcg gcggccagca ccgggaacgc accgaggaag aagcccagcc 120

cccgcctcc gcccttccg tccccacccc ctaccggcg gcccaggagg ctccccggct 180

gcggcgcgca ctccctgttt ctctctctcc tggttgccgc tgcctgcctc tccgcactca 240

ctgctgcgcg ggcgccgtcc gccagctccg tgcctccgcg gccacctcc tccgggcccgc 300

gtccctaaag ggatggtact gaatttcgcc gccacaggag accggctgga gcgcccgcgc 360

cgcgctcgc ctctctccg agcagccagc gcctcgggac gcgatgagga ccttggttg 420

cctgtgtctc ctcggtcgc gatactcgc ccatgttctg gccgaggaag ccgagatccc 480

ccgcgaggtg atcgagagcg tggccgcag tcagatccac agcatccggg acctccagcg 540

actctggag atagactccg tagggagtga ggattctttg gacaccagcc tgagagctca 600

cggggtccac gccactaagc atgtgcccga gaagcgccc ctgcccattc ggaggaagag 660

aagcatcgag gaagctgtcc ccgtgtctg caagaccagg acggtcattt acgagattcc 720

tcggagttag gtgcaccca cgtccgcaa ctctctgac tggccccgt gcgtggaggt 780

gaaacgtgc accggctgct gcaacacgag cagtgtcaag tgccagccct cccgcgtcca 840

ccaccgcagc gtcaaggtgg ccaaggtgga atacgtcagg aagaagcaa aattaaaaga 900

agtccaggtg aggttagagg agcatttggg gtgcgcctgc gcgaccacaa gcctgaatcc 960

ggattatcgg gaagaggaca cggatgtgag gtgaggatga gccgcagccc tttcctggga 1020

catggatgta catggcgtgt tacattctctg aacctactat gtacgtgtct ttattgccag 1080

tgtgcggtct ttgttctct ccgtgaaaaa ctgtgtccga gaacactcgg gagaacaaag 1140

agacagtga catttgttta atgtgacatc aaagcaagta ttgtagcact cggatgaagca 1200

gtaagaagct tccttgtcaa aaagagagag agagagagag agagagaaaa caaaaccaca 1260

aatgacaaaa aaaaaacgga ctcaaaaaa tatctaaact cgatgagatg gagggtcgcc 1320

ccgtgggatg gaagtgcaga ggtctcagca gactggattt ctgtccgggt ggtcacaggt 1380  
gcttttttgc cgaggatgca gacctgctt tgggaacgac tccagagggg tgctgggtggg 1440  
ctctgcaggg cccgcaggaa gcaggaatgt cttggaaacc gccacgcgaa ctttagaaac 1500  
cacacctcct cgctgtagta ttttaagccca tacagaaacc ttcctgagag ccttaagtgg 1560  
tttttttttt tgtttttgtt ttgttttttt tttttttgtt tttttttttt tttttttttt 1620  
ttacaccata aagtgattat taagcttcct ttactcttt ggctagcttt tttttttttt 1680  
tttttttttt ttttttttaa ttatctcttg gatgacattt acaccgataa cacacaggct 1740

gctgtaactg tcaggacagt ggcacggtat ttttctagc aagatgcaa ctaatgagat 1800  
gtattaaaat aaacatggta tacctacctt tgcattctt cctaaatgtt tctggctttg 1860  
tgtttctccc ttacctgct ttatttgta atttaagcca ttttgaaaga actatgcgtc 1920  
aaccaatcgt acgccgtccc tgcggcacct gccccagagc ccgtttgttg ctgagtgaca 1980  
acttgttccc cgcagtgcac acctagaatg ctgtgttccc acgcggcacg tgagatgcat 2040  
tgccgcttct gtctgtgttg ttggtgtgcc ctggtgccgt ggtggcggtc actccctctg 2100  
ctgccagtgt ttggacagaa cccaaattct ttatttttgg taagatatg tgctttacct 2160

glattaacag aaatgtgtgt gtgtggtttg tttttttgta aaggtgaagt ttgtatgttt 2220  
acctaatatt acctgttttg tatacctgag agcctgctat gttcttcttt tgttgatcca 2280  
aaattaaaaa aaaaatacca ccaac 2305

<210> 5

<211> 196

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Met Arg Thr Leu Ala Cys Leu Leu Leu Leu Gly Cys Gly Tyr Leu Ala

1 5 10 15

His Val Leu Ala Glu Glu Ala Glu Ile Pro Arg Glu Val Ile Glu Arg

20 25 30

Leu Ala Arg Ser Gln Ile His Ser Ile Arg Asp Leu Gln Arg Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Ala His Gly Val His Ala Thr Lys His Val Pro Glu Lys Arg Pro Leu

65 70 75 80

Pro Ile Arg Arg Lys Arg Ser Ile Glu Glu Ala Val Pro Ala Val Cys  
85 90 95

Lys Thr Arg Thr Val Ile Tyr Glu Ile Pro Arg Ser Gln Val Asp Pro  
100 105 110

Thr Ser Ala Asn Phe Leu Ile Trp Pro Pro Cys Val Glu Val Lys Arg  
115 120 125

Cys Thr Gly Cys Cys Asn Thr Ser Ser Val Lys Cys Gln Pro Ser Arg  
130 135 140

Val His His Arg Ser Val Lys Val Ala Lys Val Glu Tyr Val Arg Lys  
145 150 155 160

Lys Pro Lys Leu Lys Glu Val Gln Val Arg Leu Glu Glu His Leu Glu  
165 170 175

Cys Ala Cys Ala Thr Thr Ser Leu Asn Pro Asp Tyr Arg Glu Glu Asp  
180 185 190

Thr Asp Val Arg  
195

<210> 6

<211> 3018

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 6

gcccggagag ccgcatctat tggcagcttt gttattgac agaaactgct cgccgccgac 60

ttggcttcca gtctggctgc gggcaaccct tgagttttcg cctctgtcct gtccccgaa 120

ctgacaggtg ctcccagcaa cttgtggtggg acttctcgcc gtcctcccgc gtccccaccc 180

cctcattcct cctcgcctt caccaccacc cccaccactt cgccacagct caggatttgt 240

ttaaacccttg ggaaactggt tcaggtccag gttttgcttt gatccttttc aaaaactgga 300

gacacagaag agggctctag gaaaaagttt tggatgggat tatgtggaaa ctacctgacg 360

attctctgct gccagagcag gctcggcgt tccaccccag tgcagccttc ccttggcggg 420

ggtgaaagag actcgggagt cgctgcttcc aaagtgccg ccgtgagtga gctctcacc 480

cagtcagcca aatgagcctc ttccggcttc tctgtctgac atctgccctg gccggccaga 540

gacaggggac tcaggcggaa tccaacctga gtagtaaatt ccagttttcc agcaacaagg 600

aacagaacgg agtacaagat cctcagcatg agagaattat tactgtgtct actaatggaa 660  
 gtattcacag cccaaggttt cctcatactt atccaagaaa tacggtcttg gtatggagat 720  
 tagtagcagt agaggaaaat gtatggatac aacttacgtt tgatgaaaga ttgggcttg 780  
 aagaccaga agatgacata tgcaagtatg atttttaga agttgaggaa cccagtcatg 840  
 gaactatatt agggcgctgg tgtggttctg gtactgtacc aggaaaacag atttctaaag 900  
 gaaatcaaat taggataaga ttgtatctg atgaatattt tccttctgaa ccagggttct 960  
  
 gcatccacta caacattgtc atgccacaat tcacagaagc tgtgagtcct tcagtgtctac 1020  
 ccccttcagc ttggccactg gacctgtta ataatgctat aactgccttt agtaccttgg 1080  
 aagaccttat tcgatatctt gaaccagaga gatggcagtt ggacttagaa gatctatata 1140  
 ggccaacttg gcaacttctt ggcaaggctt ttgtttttgg aagaaaatcc agagtggtagg 1200  
 atctgaacct tctaacagag gaggttaagat tatacagctg cacacctcgt aacttctcag 1260  
 tgtccataag ggaagaacta aagagaaccg ataccatttt ctggccaggt tgtctcctgg 1320  
 ttaaagctg tggtaggaac tgtgcctgtt gtctccacaa ttgcaatgaa tgtcaatgtg 1380  
  
 tcccaagcaa agttactaaa aaataccacg aggtccttca gttgagacca aagaccggtg 1440  
 tcaggggatt gcacaaatca ctcaccgacg tggccctgga gcacatgag gagtgtgact 1500  
 gtgtgtgcag agggagcaca ggagatagc cgcacacca ccagcagctc ttgccagag 1560  
 ctgtgcagtg cagtggctga ttctattaga gaacgtatgc gttatctcca tccttaatct 1620  
 cagttgtttg cttaaggac ctttcatctt caggatttac agtgcattct gaaagaggag 1680  
 acatcaaaca gaattaggag ttgtgcaaca gctcttttga gaggagcct aaaggacagg 1740  
 agaaaaggtc ttcaatcgtg gaaagaaaat taaatgttgt attaaataga tcaccagcta 1800  
  
 gtttcagagt taccatgtac gtattccact agctgggttc tgtatttcag ttctttcgat 1860  
 acggcttagg gtaatgtcag tacaggaaaa aaactgtgca agtgagcacc tgattccgtt 1920  
 gccttgctta actctaaagc tccatgtcct gggcctaaaa tcgtataaaa tctggatttt 1980  
 tttttttttt ttgtctcata ttacatatg taaaccagaa cattctatgt actaaaacc 2040  
 tggtttttaa aaaggaacta tgttgctatg aattaaactt gtgtcgtgct gataggacag 2100  
 actggatttt tcatatttct tattaataat tctgccattt agaagaagag aactacattc 2160  
 atggtttgga agagataaac ctgaaaagaa gagtggcctt atcttcaatt tatcgataag 2220  
  
 tcagtttatt tgtttcattg tgtacatttt tatattctcc ttttgacatt ataactgttg 2280  
 gcttttctaa tcttgtaaaa tatactattt ttaccaaaag gtatttaata ttctttttta 2340  
 tgacaactta gatcaactat ttttagcttg gtaaatTTTT ctaaacacaa ttgttatagc 2400  
 cagaggaaca aagatgatat aaaatattgt tgctctgaca aaaatacatg tatttcattc 2460

tcgtatggtg ctagagttag attaatctgc attttaaaaa actgaattgg aatagaattg 2520  
glaagttgca aagacttttt gaaaataatt aaattatcat atcttccatt cctgttattg 2580  
gagatgaaaa taaaaagcaa cttatgaaag tagacattca gatccagcca ttactaacct 2640

attccttttt tggggaaatc tgagcctagc tcagaaaaac ataaagcacc ttgaaaaaga 2700  
cttggcagct tctgataaa gcgtgctgtg ctgtgcagta ggaacacatc ctatttattg 2760  
tgatgttgtg gttttattat cttaaactct gttccataca cttgtataaa tacatggata 2820  
tttttatgta cagaagtatg tctcttaacc agttcactta ttgtactctg gcaatttaaa 2880  
agaaaatcag taaaatatatt tgcttgtaaa atgcttaata tcgtgcctag gttatgtggt 2940  
gactatttga atcaaaaatg tattgaatca tcaaataaaa gaatgtggct attttgggga 3000  
gaaaattaaa aaaaaaaaa 3018

<210> 7

<211> 345

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Met Ser Leu Phe Gly Leu Leu Leu Leu Thr Ser Ala Leu Ala Gly Gln

1 5 10 15

Arg Gln Gly Thr Gln Ala Glu Ser Asn Leu Ser Ser Lys Phe Gln Phe

20 25 30

Ser Ser Asn Lys Glu Gln Asn Gly Val Gln Asp Pro Gln His Glu Arg

35 40 45

Ile Ile Thr Val Ser Thr Asn Gly Ser Ile His Ser Pro Arg Phe Pro

50 55 60

His Thr Tyr Pro Arg Asn Thr Val Leu Val Trp Arg Leu Val Ala Val

65 70 75 80

Glu Glu Asn Val Trp Ile Gln Leu Thr Phe Asp Glu Arg Phe Gly Leu

85 90 95

Glu Asp Pro Glu Asp Asp Ile Cys Lys Tyr Asp Phe Val Glu Val Glu

100 105 110

Glu Pro Ser Asp Gly Thr Ile Leu Gly Arg Trp Cys Gly Ser Gly Thr

115 120 125



Val Pro Gly Lys Gln Ile Ser Lys Gly Asn Gln Ile Arg Ile Arg Phe

130 135 140

Val Ser Asp Glu Tyr Phe Pro Ser Glu Pro Gly Phe Cys Ile His Tyr

145 150 155 160

Asn Ile Val Met Pro Gln Phe Thr Glu Ala Val Ser Pro Ser Val Leu

165 170 175

Pro Pro Ser Ala Leu Pro Leu Asp Leu Leu Asn Asn Ala Ile Thr Ala

180 185 190

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

195 200 205

Gln Leu Asp Leu Glu Asp Leu Tyr Arg Pro Thr Trp Gln Leu Leu Gly

210 215 220

Lys Ala Phe Val Phe Gly Arg Lys Ser Arg Val Val Asp Leu Asn Leu

225 230 235 240

Leu Thr Glu Glu Val Arg Leu Tyr Ser Cys Thr Pro Arg Asn Phe Ser

245 250 255

Val Ser Ile Arg Glu Glu Leu Lys Arg Thr Asp Thr Ile Phe Trp Pro

260 265 270

Gly Cys Leu Leu Val Lys Arg Cys Gly Gly Asn Cys Ala Cys Cys Leu

275 280 285

His Asn Cys Asn Glu Cys Gln Cys Val Pro Ser Lys Val Thr Lys Lys

290 295 300

Tyr His Glu Val Leu Gln Leu Arg Pro Lys Thr Gly Val Arg Gly Leu

305 310 315 320

His Lys Ser Leu Thr Asp Val Ala Leu Glu His His Glu Glu Cys Asp

325 330 335

Cys Val Cys Arg Gly Ser Thr Gly Gly

340 345

<210> 8

<211> 3997

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 8

tctcaggggc cgcgccggg gctggagaac gctgctgctc cgctcgctg ccccgctaga	60
ttcgcgctg cccgccccct gcagcctgtg ctgcagctgc cgccaccgg agggggcgaa	120
caaacaaacg tcaacctgtt gtttgtcccg tcaccattta tcagctcagc accacaagga	180
agtgcggcac ccacacgcgc tcggaaagt cagcatgcag gaagtttggg gagagctcgg	240
cgattagcac agcgaccgg gccagcgcag ggcgagcgca ggcgcgaga gcgcaggcg	300
gcgcggcgctc ggtcccgga gcagaaccg gctttttctt ggagcgacgc tgtctctagt	360
cgctgatccc aaatgcaccg gctcatcttt gtctacactc taatctgcgc aaacttttgc	420
agctgtcggg acactttctg aaccccgag agcgcatcca tcaaagcttt gcgcaacgcc	480
aacctcaggc gagatgagag caatcacctc acagacttgt accgaagaga tgagaccatc	540
caggtgaaag gaaacggcta cgtgcagagt cctagattcc cgaacagcta cccaggaac	600
ctgctcctga catggcggt tcactctcag gagaatacac ggatacagct agtgtttgac	660
aatcagtttg gattagagga agcagaaaat gatattctga ggtatgattt tgtggaagtt	720
gaagatatat ccgaaccag taccattatt agaggacgat ggtgtggaca caaggaagtt	780
cctccaagga taaaatcaag aacgaaccaa attaaaatca cattcaagtc c gatgactac	840
tttgtggcta aacctggatt caagatttat tttctttgc tgggaagattt ccaaccgca	900
gcagcttcag agaccaactg ggaatctgtc acaagctcta tttcaggggt atcctataac	960
tctccatcag taacggatcc cactctgatt gcggatgctc tggacaaaaa aattgcagaa	1020
tttgatacag tggaagatct gctcaagtac ttcaatccag agtcatggca agaagatctt	1080
gagaatatgt atctggacac ccctcggtat cgaggcaggt cataccatga ccggaagtca	1140
aaagttgacc tggataggt caatgatgat gccaaagcgtt acagttgcac tcccaggaat	1200
tactcggtca atataagaga agagctgaag ttggccaatg tggctttctt tccacgttgc	1260
ctcctcgtgc agcgctgtgg aggaaattgt ggctgtggaa ctgtcaactg gaggtcctgc	1320
acatgcaatt cagggaacac cgtgaaaaag tatcatgagg tattacagtt tgagcctggc	1380
cacatcaaga ggaggggtag agctaagacc atggctctag ttgacatcca gttggatcac	1440
catgaacgat gtgattglat ctgcagctca agaccacctc gataagagaa tgtgcacatc	1500
cttacattaa gctgaaaga acctttagt ttaggagggt gagataagag accttttcc	1560
taccagcaac caaacttact actagcctgc aatgcaatga acacaagtgg ttgctgagtc	1620
tcagccttgc tttgttaatg ccatggcaag tagaaaggta tatcatcaac ttctatacct	1680
aagaatatag gattgcattt aataatagt tttgaggtta tatatgcaca aacacacaca	1740
gaaatatatt catgtctatg tgtatataga tcaaatgttt tttttggtat atataaccag	1800

gtacaccaga gcttacatat gtttgagtta gactcttaaa atcctttgcc aaaataaggg 1860

atgggtcaaat atatgaaaca tgtctttaga aaatttagga gataaattha tttttaaatt 1920

ttgaaacaca aaacaatttt gaatcttgct ctcttaaga aagcatcttg tatattaaaa 1980

atcaaaagat gaggctttct tacatatata tcttagttga ttattaaaa aggaaaaata 2040

tggtttcag agaaaaggcc aatacctaag catTTTTTcc atgagaagca ctgcatactt 2100

acctatgtgg actataataa cctgtctcca aaacatgcc ataataatat aagtgttta 2160

gaaattaaat cattgtgttt tttatgcatt ttgctgaggc atgcttattc atttaacacc 2220

tatctcaaaa acttacttag aaggTTTTTT attatagtcc tacaaaagac aatgtataag 2280

ctgtaacaga attttgaatt gtttttcttt gcaaaacccc tccacaaaag caaatccttt 2340

caagaatggc atgggcattc tgtatgaacc ttccagatg gtgttcagtg aaagatgtgg 2400

gtagttgaga acttaaaaaa tgaacattga aacatcgacg taactggaaa ttaggtggga 2460

tatttgatag gatccatata taataatgga ttggaactct ccaactaca ccaattaatt 2520

taatgtatct tgcttttgtg ttcccgctct tttgaaatat agacatggat ttataatggc 2580

atTTTtatatt tggcaggcca tcatagatta ttacaacct aaaagctttt gtgtatcaaa 2640

aaaatcacat tttattaatg taaatttcta atcgtatact tgctcactgt tctgatttcc 2700

tgtttctgaa ccaagtaaaa tcagtcctag aggctatgg tcttaatcta tggagcttgc 2760

tttaagaagc cagttgtcaa ttgtggtaac acaagtttgg ccttgctgtc ctactgttta 2820

atagaaaact gttttacatt ggTtaatgg atttagagta atTTTTtctc tctgcctcct 2880

ttgtgtctgt tttaaaggag actaactcca ggagtaggaa atgattcacc atcctccaaa 2940

gcaagaggct taagagagaa acaccgaaat tcagatagct cagggactgc taacagagaa 3000

ctacatTTTT cttattgcct tgaagttaa aaggaaagca gatttcttca gtgactttgt 3060

ggctcacta actacaacca gtttgggtga cagggtggt aaagtcccag tgttagatga 3120

gtgacctaaa tatactttaga tttctaagta tgggtctctc aggtccaagt tcaactattc 3180

tttaagcagt caattcttcc cagttatttg agatgaaaga tctctgttta ttgaagatgt 3240

accttctaaa actttcctaa aagtgtctga tgtttttact caagagggga gtggtaaaat 3300

taaatactct attgttcaat tctctaaaat ccagaacac aatcagaaat agctcaggca 3360

gacactaata attagaacg ctcttctctc tcataactgc tttgcaagtt tcctgtgaaa 3420

acatcagttt ccgtaccaa agtcaaaatg aacgttacat cactctaacc tgaacagctc 3480

acaatgtagc tgtaaatata aaaaatgaga gtgttctacc cagttttcaa taaaccttcc 3540

aggctgcaat aaccagcaag gttttcagtt aaagccctat ctgcactttt tatttattag 3600  
ctgaaatgta agcaggcata ttcactcact tttctttgcc tttcttgaga gttttattaa 3660  
aacttctccc ttggttacct gttatctttt gcacttctaa catgtagcca ataaatctat 3720  
ttgatagcca tcaaaggaat aaaaagctgg ccgtacaaat tacatttcaa aacaaaccct 3780  
aataaatcca catttccgca tggctcattc acctggaata atgcctttta ttgaatatgt 3840  
tcttataggg caaaacactt tcataagtag agttttttat gttttttgtc atatcggtaa 3900  
catgcagctt tttctctca tagcattttc tatagcgaat gtaatatgcc tcttatcttc 3960

atgaaaaata aatattgctt ttgaacaaaa ctaaaaa 3997

<210> 9

<211> 370

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Met His Arg Leu Ile Phe Val Tyr Thr Leu Ile Cys Ala Asn Phe Cys

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Arg Asn Ala Asn Leu Arg Arg Asp Glu Ser Asn His Leu Thr Asp

35 40 45

Leu Tyr Arg Arg Asp Glu Thr Ile Gln Val Lys Gly Asn Gly Tyr Val

50 55 60

Gln Ser Pro Arg Phe Pro Asn Ser Tyr Pro Arg Asn Leu Leu Leu Thr

65 70 75 80

Trp Arg Leu His Ser Gln Glu Asn Thr Arg Ile Gln Leu Val Phe Asp

85 90 95

Asn Gln Phe Gly Leu Glu Glu Ala Glu Asn Asp Ile Cys Arg Tyr Asp

100 105 110

Phe Val Glu Val Glu Asp Ile Ser Glu Thr Ser Thr Ile Ile Arg Gly

115 120 125

Arg Trp Cys Gly His Lys Glu Val Pro Pro Arg Ile Lys Ser Arg Thr

130 135 140

Asn Gln Ile Lys Ile Thr Phe Lys Ser Asp Asp Tyr Phe Val Ala Lys

145                      150                      155                      160  
 Pro Gly Phe Lys Ile Tyr Tyr Ser Leu Leu Glu Asp Phe Gln Pro Ala  
                                  165                      170                      175

Ala Ala Ser Glu Thr Asn Trp Glu Ser Val Thr Ser Ser Ile Ser Gly  
                                  180                      185                      190  
 Val Ser Tyr Asn Ser Pro Ser Val Thr Asp Pro Thr Leu Ile Ala Asp  
                                  195                      200                      205  
 Ala Leu Asp Lys Lys Ile Ala Glu Phe Asp Thr Val Glu Asp Leu Leu  
                                  210                      215                      220  
 Lys Tyr Phe Asn Pro Glu Ser Trp Gln Glu Asp Leu Glu Asn Met Tyr  
 225                      230                      235                      240

Leu Asp Thr Pro Arg Tyr Arg Gly Arg Ser Tyr His Asp Arg Lys Ser  
                                  245                      250                      255  
 Lys Val Asp Leu Asp Arg Leu Asn Asp Asp Ala Lys Arg Tyr Ser Cys  
                                  260                      265                      270  
 Thr Pro Arg Asn Tyr Ser Val Asn Ile Arg Glu Glu Leu Lys Leu Ala  
                                  275                      280                      285  
 Asn Val Val Phe Phe Pro Arg Cys Leu Leu Val Gln Arg Cys Gly Gly  
                                  290                      295                      300

Asn Cys Gly Cys Gly Thr Val Asn Trp Arg Ser Cys Thr Cys Asn Ser  
 305                      310                      315                      320  
 Gly Lys Thr Val Lys Lys Tyr His Glu Val Leu Gln Phe Glu Pro Gly  
                                  325                      330                      335  
 His Ile Lys Arg Arg Gly Arg Ala Lys Thr Met Ala Leu Val Asp Ile  
                                  340                      345                      350  
 Gln Leu Asp His His Glu Arg Cys Asp Cys Ile Cys Ser Ser Arg Pro  
                                  355                      360                      365

Pro Arg

370

<210> 10

<211> 3979



<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 10

tctcaggggc cgcgccggg gctggagaac gctgctgctc cgctcgctg ccccgctaga	60
ttcggcgctg cccgccccct gcagcctgtg ctgcagctgc cgccaccgg agggggcgaa	120
caaacaaacg tcaacctgtt gtttgtcccg tcaccattta tcagctcagc accacaagga	180
agtgcggcac ccacacgcgc tcggaaagt cagcatgcag gaagtttggg gagagctcgg	240
cgattagcac agcgaccgg gccagcgcag ggcgagcgca ggcgcgaga gcgcaggcg	300
gcgcgcgctc ggtcccgga gcagaaccg gctttttctt ggagcgacgc tgtctctagt	360
cgctgatccc aaatgcaccg gctcatcttt gtctacactc taatctgcgc aaacttttgc	420
agctgtcggg acacttctgc aaccccgag agcgcatcca tcaaagcttt gcgcaacgcc	480
aacctcaggc gagatgactt gtaccgaaga gatgagacca tccaggtgaa aggaaacggc	540
tacgtgcaga gtcttagatt cccgaacagc taccacagga acctgctcct gacatggcgg	600
cttactctc aggagaatac acggatacag ctagtgtttg acaatcagtt tggattagag	660
gaagcagaaa atgatatctg taggtatgat ttgtggaag ttgaagatat atccgaaacc	720
agtaccatta ttagaggacg atggtgtgga cacaaggaag ttctccaag gataaaatca	780
agaacgaacc aaattaaaat cacattcaag tccgatgact actttgtggc taaacctgga	840
ttcaagattt attattcttt gctggaagat ttccaaccg cagcagcttc agagaccaac	900
tgggaatctg tcacaagctc tatttcaggg gtatcctata actctccatc agtaacggat	960
cccactctga ttgcggatgc tctggacaaa aaaattgcag aatttgatac agtgggaagat	1020
ctgctcaagt acttcaatcc agagtcagtg caagaagatc ttgagaatat gtatctggac	1080
accctcggg atcgaggcag gtcataccat gaccggaagt caaaagtga cctggatagg	1140
ctcaatgatg atgccaagcg ttacagttgc actcccagga attactcggg caatataaga	1200
gaagagctga agttggccaa tgtgtcttctc ttccacggt gcctcctcgt gcagcgtgt	1260
ggaggaaatt gtggctgtgg aactgtcaac tggaggtcct gcacatgcaa ttcagggaaa	1320
accgtgaaaa agtatcatga ggtattacag tttagcctg gccacatcaa gaggaggggt	1380
agagctaaga ccatggctct agttgacatc cagttggatc accatgaacg atgtgattgt	1440
atctgcagct caagaccacc tcgataagag aatgtgcaca tccttacatt aagcctgaaa	1500
gaacctttag ttaaggagg gtgagataag agaccctttt cctaccagca accaaactta	1560
ctactagcct gcaatgcaat gaacacaagt ggttgctgag tctcagcctt gctttgttaa	1620
tgccatggca agtagaaagg tataatcatca acttctatac ctaagaatat aggattgcat	1680

ttaataatag tgtttgaggt tataatgca caaacacaca cagaaatata ttcattgtcta	1740
tgtgtatata gatcaaatgt tttttttggt atataataacc aggtacacca gagcttacat	1800
atgtttgagt tagactctta aaatcctttg ccaaaataag ggatgggtcaa atatatgaaa	1860
catgtcttta gaaaatttag gagataaatt tttttttaa ttttgaaaca caaaacaatt	1920
ttgaatcttg ctctcttaaa gaaagcatct tgtatattaa aaatcaaaag atgaggcttt	1980
cttacatata catcttagtt gattattaaa aaaggaaaaa tatggtttcc agagaaaagg	2040
ccaataccta agcatttttt ccatgagaag cactgcatac ttacctatgt ggactataat	2100
aacctgtctc caaaaccatg ccataataat ataagtgtct tagaaattaa atcatttgtgt	2160
tttttatgca ttttgctgag gcatgcttat tcatttaaca cctatctcaa aaacttactt	2220
agaaggtttt ttattatagt cctacaaaag acaatgtata agctgtaaca gaattttgaa	2280
ttgtttttct ttgcaaaacc cctccacaaa agcaaatcct ttcaagaatg gcatgggcat	2340
tctgtatgaa cctttccaga tgggtgtcag tgaaagatgt gggtagttga gaacttaaaa	2400
agtgaacatt gaaacatcga cgtaactgga aattaggtgg gatatttgat aggatccata	2460
tctaataatg gattcgaact ctccaaacta caccaattaa tttaatgtat ctgtcttttg	2520
tgttcccgct tttttgaaat atagacatgg atttataatg gcattttata tttggcaggc	2580
catcatagat tatttacaac ctaaaagctt ttgtgtatca aaaaaatcac attttattaa	2640
tgtaaatitc taatcgtata ctgtctact gttctgattt cctgtttctg aaccaagtaa	2700
aatcagtcct agaggctatg gttcttaatc tatggagctt gctttaagaa gccagtgtgc	2760
aattgtggta acacaagttt ggccctgctg tcctactgtt taatagaaaa ctgttttaca	2820
ttggttaatg gtatttagag taattttttc tctctgcctc ctttgtgtct gttttaaagg	2880
agactaactc caggagtagg aaatgattca tcctctcca aagcaagagg cttagagag	2940
aaacaccgaa attcagatag ctgagggact gtaacagag aactacattt ttcttattgc	3000
cttgaaagtt aaaaggaaag cagatttctt cagtgacttt gtggctctac taactacaac	3060
cagtttgggt gacagggtg gtaaagtcct agtggttagat gattgaccta aatatactta	3120
gatttctaag tatgggtgct tcagggtcaa gttcaactat tcttaagcag tgcaattctt	3180
cccagttatt tgagatgaaa gatctctgct tattgaagat gtaccttcta aaactttcct	3240
aaaagtgtct gatgttttta ctcaagaggg gattgggtaaa attaaatact ctattgttca	3300
attctctaaa atcccagaac acaatcagaa atagctcagg cagacactaa taattaagaa	3360
cgctcttctt cttcataact gctttgcaag tttctgtga aaacatcagt ttctgtacc	3420
aaagtcaaaa tgaacgttac atactctaa cctgaacagc tcacaatgta gctgtaata	3480
taaaaaatga gattgttcta cccagttttc aataaacctt ccagggtgca ataaccagca	3540

aggttttcag ttaaagccct atctgcactt tttatttatt agctgaaatg taagcaggca 3600  
tattcactca cttttctttg cctttcctga gagttttatt aaaacttctc ccttggttac 3660  
ctgttatctt ttgcacttct aacatgtagc caataaatct atttgatagc catcaaagga 3720

ataaaaagct ggccgtacaa attacatttc aaaacaaacc ctaataaatc cacatttcg 3780  
catggctcat tcacctggaa taatgccttt tattgaatat gttcttatag ggcaaaacac 3840  
tttcataagt agagtttttt atgttttttg tcatatcggt aacatgcagc tttttcctct 3900  
catagcattt tctatagcga atgtaatatg cctcttatct tcatgaaaaa taaatattgc 3960  
ttttgaacaa aactaaaaa 3979

<210> 11

<211> 364

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Met His Arg Leu Ile Phe Val Tyr Thr Leu Ile Cys Ala Asn Phe Cys

1 5 10 15  
Ser Cys Arg Asp Thr Ser Ala Thr Pro Gln Ser Ala Ser Ile Lys Ala  
20 25 30  
Leu Arg Asn Ala Asn Leu Arg Arg Asp Asp Leu Tyr Arg Arg Asp Glu  
35 40 45  
Thr Ile Gln Val Lys Gly Asn Gly Tyr Val Gln Ser Pro Arg Phe Pro  
50 55 60  
Asn Ser Tyr Pro Arg Asn Leu Leu Leu Thr Trp Arg Leu His Ser Gln

65 70 75 80  
Glu Asn Thr Arg Ile Gln Leu Val Phe Asp Asn Gln Phe Gly Leu Glu  
85 90 95  
Glu Ala Glu Asn Asp Ile Cys Arg Tyr Asp Phe Val Glu Val Glu Asp  
100 105 110  
Ile Ser Glu Thr Ser Thr Ile Ile Arg Gly Arg Trp Cys Gly His Lys  
115 120 125  
Glu Val Pro Pro Arg Ile Lys Ser Arg Thr Asn Gln Ile Lys Ile Thr

130

135

140

Phe Lys Ser Asp Asp Tyr Phe Val Ala Lys Pro Gly Phe Lys Ile Tyr  
 145 150 155 160  
 Tyr Ser Leu Leu Glu Asp Phe Gln Pro Ala Ala Ala Ser Glu Thr Asn  
 165 170 175  
 Trp Glu Ser Val Thr Ser Ser Ile Ser Gly Val Ser Tyr Asn Ser Pro  
 180 185 190  
 Ser Val Thr Asp Pro Thr Leu Ile Ala Asp Ala Leu Asp Lys Lys Ile  
 195 200 205  
 Ala Glu Phe Asp Thr Val Glu Asp Leu Leu Lys Tyr Phe Asn Pro Glu  
 210 215 220  
 Ser Trp Gln Glu Asp Leu Glu Asn Met Tyr Leu Asp Thr Pro Arg Tyr  
 225 230 235 240  
 Arg Gly Arg Ser Tyr His Asp Arg Lys Ser Lys Val Asp Leu Asp Arg  
 245 250 255  
 Leu Asn Asp Asp Ala Lys Arg Tyr Ser Cys Thr Pro Arg Asn Tyr Ser  
 260 265 270  
 Val Asn Ile Arg Glu Glu Leu Lys Leu Ala Asn Val Val Phe Phe Pro  
 275 280 285  
 Arg Cys Leu Leu Val Gln Arg Cys Gly Gly Asn Cys Gly Cys Gly Thr  
 290 295 300  
 Val Asn Trp Arg Ser Cys Thr Cys Asn Ser Gly Lys Thr Val Lys Lys  
 305 310 315 320  
 Tyr His Glu Val Leu Gln Phe Glu Pro Gly His Ile Lys Arg Arg Gly  
 325 330 335  
 Arg Ala Lys Thr Met Ala Leu Val Asp Ile Gln Leu Asp His His Glu  
 340 345 350  
 Arg Cys Asp Cys Ile Cys Ser Ser Arg Pro Pro Arg  
 355 360  
 <210> 12  
 <211> 6574  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 12

aagagcaaaa agcgaaggcg caatctggac actgggagat tcggagcgca gggagttaga	60
gagaaacttt tatattgaag agaccaaggt tgaggggggg cttatttcct gacagctatt	120
tacttagagc aaatgattag ttttagaagg atggactata acattgaatc aattacaaaa	180
cgcggttttt gagcccatga ctgttggagc tacagggaga gaaacagagg aggagactgc	240
aagagatcat tggaggccgt gggcacgctc ttactccat gtgtgggaca ttcattgcgg	300
aataacatcg gaggagaagt ttcccagagc tatggggact tcccatccgg cgttcctggt	360
cttagctgt cttctcacag ggctgagcct aatcctctgc cagctttcat taccctctat	420
ccttccaaat gaaaatgaaa aggttgtgca gctgaattca tccitttctc tgagatgctt	480
tggggagagt gaagtgagct ggcagtacc catgtctgaa gaagagagct ccgatgtgga	540
aatcagaaat gaagaaaaca acagcggcct ttttgtgacg gtcttggaag tgagcagtgc	600
ctcgcgggcc cacacagggt tgtacacttg ctattacaac cacactcaga cagaagagaa	660
tgagcttgaa ggcaggcaca ttacatcta tgtgccagac ccagatgtag cctttgtacc	720
tctaggaatg acggattatt tagtcatcgt ggaggatgat gattctgcca ttataccttg	780
tcgcacaact gatccccaga ctctgtaac ctacacaac agtgaggggg tggtacctgc	840
ctctacgac agcagacagg gctttaatgg gaccttcact gtagggccct atatctgtga	900
ggccaccgtc aaaggaaaga agttccagac catcccatit aatgtttatg ctttaaaagc	960
aacatcagag ctggatctag aaatggaagc tcttaaaacc gtgtataagt caggggaaac	1020
gatttgtgtc acctgtgctg tttttaacaa tgaggtgggt gaccttcaat ggacttacc	1080
tggagaagtg aaaggcaaag gcatcacaat gctggaagaa atcaaagtcc catccatcaa	1140
attggtgtac actttgacgg tccccgagc cacggtgaaa gacagtggag attacgaatg	1200
tgctgccgc caggctacca gggaggtcaa agaaatgaag aaagtcaacta tttctgtcca	1260
tgagaaaggt ttattgaaa tcaaacccac cttcagccag ttggaagctg tcaacctgca	1320
tgaagtcaaa cattttgttg tagagggtcg ggcctacca cctcccagga tatcctggct	1380
gaaaaacaat ctgactctga ttgaaatct cactgagatc accactgatg tggaaaagat	1440
tcaggaaata aggtatcgaa gcaaatataa gctgatccgt gctaaggaag aagacagtgg	1500
ccattatact attgtagctc aaaatgaaga tgtgtgaag agctatactt ttgaactgtt	1560
aactcaagtt ccttcatcca ttctggactt ggtcgatgat caccatggct caactggggg	1620
acagacggtg aggtgcacag ctgaaggcac gccgttcct gatattgagt ggatgatatg	1680
caaagatatt aagaaatgta ataatgaaac ttctggact attttgcca acaatgtctc	1740

aaacatcatc acggagatcc actcccgaga caggagtacc gtggagggcc gtgtgacttt	1800
cgccaaagtg gaggagacca tcgccgtgcg atgcctggct aagaatctcc ttggagctga	1860
gaaccgagag ctgaagctgg tggctccac cctgcgttct gaactcacgg tggctgctgc	1920
agtcctgggtg ctgttgggtga ttgtgatcat ctacttatt gtcctggttg tcatttggaa	1980
acagaaaccg aggtatgaaa ttgcctggag ggtcattgaa tcaatcagcc cagatggaca	2040
tgaatatatt tatgtggacc cgatgcagct gccttatgac tcaagatggg agtttccaag	2100
agatggacta gtgcttggtc gggctcttggg gtctggagcg tttgggaagg tggttgaagg	2160
aacagcctat ggattaagcc ggtcccaacc tgtcatgaaa gttgcagtga agatgctaaa	2220
accacggcc agatccagtg aaaaacaagc tctcatgtct gaactgaaga taatgactca	2280
cctggggcca catttgaaca ttgtaaactt gctgggagcc tgcaccaagt caggcccat	2340
ttacatcatc acagagtatt gcttctatgg agatttggtc aactatttgc ataagaatag	2400
ggatagcttc ctgagccacc acccagagaa gccaaagaaa gagctggata tctttggatt	2460
gaacctgct gatgaaagca cacggagcta tgtatttta tctttgaaa acaatggtga	2520
ctacatggac atgaagcagg ctgatactac acagtatgtc cccatgctag aaaggaaaga	2580
ggttttctaa tattccgaca tccagagatc actctatgat cgtccagcct catataagaa	2640
gaaatctatg ttagactcag aagtcaaaaa cctccttca gatgataact cagaaggcct	2700
tactttattg gatttgttga gcttcaccia tcaagttgcc cgaggaatgg agtttttggc	2760
ttcaaaaaat tgtgtccacc gtgatctggc tgctcgcaac gtcctcctgg cacaaggaaa	2820
aattgtgaag atctgtgact ttggcctggc cagagacatc atgcatgatt cgaactatgt	2880
gtcgaaaggc agtaccttc tgcccgtaga gtggatggct cctgagagca tctttgacaa	2940
cctctacacc aactgagtgt atgtctggtc ttatggcatt ctgctctggg agatcttttc	3000
ccttgggtggc accccttacc ccggcatgat ggtggattct actttctaca ataagatcaa	3060
gagtgggtac cggatggcca agcctgacca cgctaccagt gaagtctacg agatcatggt	3120
gaaatgctgg aacagtgagc cggagaagag accctccttt taccacctga gtgagattgt	3180
ggagaatctg ctgcctggac aatataaaaa gagttatgaa aaaattcacc tggacttcct	3240
gaagagtgac catcctgctg tggcacgcat gcgtgtggac tcagacaatg cataattgg	3300
tgtcacctac aaaaacgagg aagacaagct gaaggactgg gaggtgtgtc tggatgagca	3360
gagactgagc gctgacagtg gctacatcat tcctctgcct gacattgacc ctgtccctga	3420
ggaggaggac ctgggcaaga ggaacagaca cagctcgcag acctctgaag agagtgccat	3480



tgagacgggt tccagcagtt ccaccttcat caagagagag gacgagacca ttgaagacat	3540
cgacatgatg gatgacatcg gcatagactc ttcagacctg gtggaagaca gcttcctgta	3600
actggcggat tcgaggggtt ccttccactt ctggggccac ctctggatcc cgttcagaaa	3660
accactttat tgcaatcgag aggttigagag gaggacttgg ttgatgttta aagagaagtt	3720
cccagccaag ggcctcgggg agcgttctaa atatgaatga atgggatatt ttgaaatgaa	3780
ctttgtcagt gttgcctctt gcaatgcctc agtagcatct cagtgggtgtg tgaagtttgg	3840
agatagatgg ataagggaaat aataggccac agaaggtgaa ctttgtgctt caaggacatt	3900
ggtgagagtc caacagacac aatttatact gcgacagaac ttcagcattg taattatgta	3960
aataactcta accaaggctg tgtttagatt gtattaaacta tcttctttgg acttctgaag	4020
agaccactca atccatccat gtacttcctt cttgaaacct gatgtcagct gctgttgaac	4080
tttttaaga agtgcataaa aaaccatttt tgaaccttaa aaggtactgg tactatagca	4140
ttttgctatc ttttttagtg ttaaagagat aaagaataat aattaaccaa ccttgtttaa	4200
tagatttggg tcatttagaa gcctgacaac tcattttcat attgtaatct atgtttataa	4260
tactactact gttatcagta atgctaaatg tgaataatg taacatgatt tccctccaga	4320
gaaagcaciaa tttaaaacia tcttactaa gtaggtgatg agtttgacag tttttgacat	4380
ttatattaaa taacatgttt ctctataaag tatggtaata gcttttagtga attaaattta	4440
gttgagcata gagaacaaag taaaagtagt gttgtccagg aagtcagaat ttttaactgt	4500
actgaatagg ttccccaatc catcgtatta aaaaacaatt aactgccctc tgaaataatg	4560
ggattagaaa caaacaaaac tcttaagtcc taaaagtctt caatgtagag gcataaacct	4620
gtgctgaaca taactttcta tgtatattac ccaatggaaa atataatgat cagcaaaaag	4680
actggatttg cagaagtttt tttttttttt ttcttcatgc ctgatgaaag ctttggcgac	4740
cccaatatat gtattttttg aatctatgaa cctgaaaagg gtcagaagga tgcccagaca	4800
tcagcctcct tctttcacc cttaccccaa agagaaagag tttgaaactc gagaccataa	4860
agatattctt tagtggaggc tggatgtgca ttagcctgga tctcagttc tcaaattgtt	4920
gtggcagcca ggatgactag atcctgggtt tccatccttg agattctgaa gtatgaagtc	4980
tgagggaac cagagtctgt atttttctaa actccctggc tgttctgac gccagtttt	5040
cggaaacact gacttaggtt tcaggaagtt gccatgggaa acaaataatt tgaactttgg	5100
aacagggttg gcattcaacc acgcaggaag cctactatit aaatccttgg cttcaggtta	5160
gtgacattta atgccatcta gctagcaatt gcgaccttaa ttttaactttc cagtcttagc	5220
tgaggctgag aaagctaaag ttgtgttttg acaggttttc caaaagtaaa gatgctactt	5280
cccactgtat gggggagatt gaactttccc cgtctccctt cttctgcctc cactccata	5340

ccccgccaag gaaaggcatg tacaaaaatt atgcaattca gtgttccaag tctctgtgta 5400  
accagctcag tgttttggtg gaaaaaacat ttttaagtttt actgataatt tgaggttaga 5460  
tgggaggatg aattgtcaca tctatccaca ctgtcaaaca ggttggtgtg ggttcattgg 5520  
cattctttgc aatactgctt aattgctgat accatatgaa tgaaacatgg gctgtgatta 5580

ctgcaatcac tgtgctatcg gcagatgatg ctttggaaga tgcagaagca ataataaagt 5640  
acttgactac ctactgggtg aatctcaatg caagccccaa ctttcttate caactttttc 5700  
atagtaagtg cgaagactga gccagattgg ccaattaaaa acgaaaacct gactaggttc 5760  
tgtagagcca attagacttg aaatacgttt gtgtttctag aatcacagct caagcattct 5820  
gtttatcgct cactctccct tgtacagcct tttttgttg gtgctttgca ttttgatatt 5880  
gctgtgagcc ttgcatgaca tcatgaggcc ggatgaaact tctcagtcca gcagtttcca 5940  
gtcctaacaa atgctccac ctgaatttgt atatgactgc atttgtgtgt gtgtgtgtgt 6000

tttcagcaaa ttccagattt gtttcctttt ggctctctgc aaagtctcca gaagaaaatt 6060  
tgccaatctt tctactttc ttttttatg atgacaatca aagccggcct gagaaacact 6120  
atttgtgact ttttaaacga ttagtgatgt ccttaaaatg tggcttgcca atctgtacaa 6180  
aatggtccta tttttgtgaa gagggacata agataaaatg atgttataca tcaatatgta 6240  
tatatgtatt tctatataga cttggagaat actgccaaaa catttatgac aagctgtatc 6300  
actgccttcg tttatatatt ttttaactgtg ataatcccca caggcacatt aactgttgca 6360  
cttttgaatg tccaaaattt atattttaga aataataaaa agaaagatac ttacatgttc 6420

ccaaaacaat ggtgtggtga atgtgtgaga aaaactaact tgatagggtc taccaataca 6480  
aaatgtatta cgaatgcccc tgttcatgtt ttgttttaaa aacgtgtaaa tgaagatctt 6540  
tatatttcaa taaatgatat ataatttaaa gtta 6574

<210> 13

<211> 1089

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Met Gly Thr Ser His Pro Ala Phe Leu Val Leu Gly Cys Leu Leu Thr

1 5 10 15

Gly Leu Ser Leu Ile Leu Cys Gln Leu Ser Leu Pro Ser Ile Leu Pro

20 25 30

Asn Glu Asn Glu Lys Val Val Gln Leu Asn Ser Ser Phe Ser Leu Arg

35	40	45
Cys Phe Gly Glu Ser Glu Val Ser Trp Gln Tyr Pro Met Ser Glu Glu		
50	55	60
Glu Ser Ser Asp Val Glu Ile Arg Asn Glu Glu Asn Asn Ser Gly Leu		
65	70	75
Phe Val Thr Val Leu Glu Val Ser Ser Ala Ser Ala Ala His Thr Gly		
85	90	95
Leu Tyr Thr Cys Tyr Tyr Asn His Thr Gln Thr Glu Glu Asn Glu Leu		
100	105	110
Glu Gly Arg His Ile Tyr Ile Tyr Val Pro Asp Pro Asp Val Ala Phe		
115	120	125
Val Pro Leu Gly Met Thr Asp Tyr Leu Val Ile Val Glu Asp Asp Asp		
130	135	140
Ser Ala Ile Ile Pro Cys Arg Thr Thr Asp Pro Glu Thr Pro Val Thr		
145	150	155
Leu His Asn Ser Glu Gly Val Val Pro Ala Ser Tyr Asp Ser Arg Gln		
165	170	175
Gly Phe Asn Gly Thr Phe Thr Val Gly Pro Tyr Ile Cys Glu Ala Thr		
180	185	190
Val Lys Gly Lys Lys Phe Gln Thr Ile Pro Phe Asn Val Tyr Ala Leu		
195	200	205
Lys Ala Thr Ser Glu Leu Asp Leu Glu Met Glu Ala Leu Lys Thr Val		
210	215	220
Tyr Lys Ser Gly Glu Thr Ile Val Val Thr Cys Ala Val Phe Asn Asn		
225	230	235
Glu Val Val Asp Leu Gln Trp Thr Tyr Pro Gly Glu Val Lys Gly Lys		
245	250	255
Gly Ile Thr Met Leu Glu Glu Ile Lys Val Pro Ser Ile Lys Leu Val		
260	265	270
Tyr Thr Leu Thr Val Pro Glu Ala Thr Val Lys Asp Ser Gly Asp Tyr		
275	280	285

Glu Cys Ala Ala Arg Gln Ala Thr Arg Glu Val Lys Glu Met Lys Lys  
 290 295 300  
 Val Thr Ile Ser Val His Glu Lys Gly Phe Ile Glu Ile Lys Pro Thr  
 305 310 315 320  
 Phe Ser Gln Leu Glu Ala Val Asn Leu His Glu Val Lys His Phe Val  
 325 330 335  
 Val Glu Val Arg Ala Tyr Pro Pro Pro Arg Ile Ser Trp Leu Lys Asn  
 340 345 350  
  
 Asn Leu Thr Leu Ile Glu Asn Leu Thr Glu Ile Thr Thr Asp Val Glu  
 355 360 365  
 Lys Ile Gln Glu Ile Arg Tyr Arg Ser Lys Leu Lys Leu Ile Arg Ala  
 370 375 380  
 Lys Glu Glu Asp Ser Gly His Tyr Thr Ile Val Ala Gln Asn Glu Asp  
 385 390 395 400  
 Ala Val Lys Ser Tyr Thr Phe Glu Leu Leu Thr Gln Val Pro Ser Ser  
 405 410 415  
  
 Ile Leu Asp Leu Val Asp Asp His His Gly Ser Thr Gly Gly Gln Thr  
 420 425 430  
 Val Arg Cys Thr Ala Glu Gly Thr Pro Leu Pro Asp Ile Glu Trp Met  
 435 440 445  
 Ile Cys Lys Asp Ile Lys Lys Cys Asn Asn Glu Thr Ser Trp Thr Ile  
 450 455 460  
 Leu Ala Asn Asn Val Ser Asn Ile Ile Thr Glu Ile His Ser Arg Asp  
 465 470 475 480  
  
 Arg Ser Thr Val Glu Gly Arg Val Thr Phe Ala Lys Val Glu Glu Thr  
 485 490 495  
 Ile Ala Val Arg Cys Leu Ala Lys Asn Leu Leu Gly Ala Glu Asn Arg  
 500 505 510  
 Glu Leu Lys Leu Val Ala Pro Thr Leu Arg Ser Glu Leu Thr Val Ala  
 515 520 525  
 Ala Ala Val Leu Val Leu Leu Val Ile Val Ile Ile Ser Leu Ile Val

530                      535                      540  
 Leu Val Val Ile Trp Lys Gln Lys Pro Arg Tyr Glu Ile Arg Trp Arg  
 545                      550                      555                      560  
 Val Ile Glu Ser Ile Ser Pro Asp Gly His Glu Tyr Ile Tyr Val Asp  
                          565                      570                      575  
 Pro Met Gln Leu Pro Tyr Asp Ser Arg Trp Glu Phe Pro Arg Asp Gly  
                          580                      585                      590  
 Leu Val Leu Gly Arg Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Lys Val Val  
                          595                      600                      605  
  
 Glu Gly Thr Ala Tyr Gly Leu Ser Arg Ser Gln Pro Val Met Lys Val  
                          610                      615                      620  
 Ala Val Lys Met Leu Lys Pro Thr Ala Arg Ser Ser Glu Lys Gln Ala  
 625                      630                      635                      640  
 Leu Met Ser Glu Leu Lys Ile Met Thr His Leu Gly Pro His Leu Asn  
                          645                      650                      655  
 Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Lys Ser Gly Pro Ile Tyr Ile  
                          660                      665                      670  
  
 Ile Thr Glu Tyr Cys Phe Tyr Gly Asp Leu Val Asn Tyr Leu His Lys  
                          675                      680                      685  
 Asn Arg Asp Ser Phe Leu Ser His His Pro Glu Lys Pro Lys Lys Glu  
                          690                      695                      700  
 Leu Asp Ile Phe Gly Leu Asn Pro Ala Asp Glu Ser Thr Arg Ser Tyr  
 705                      710                      715                      720  
 Val Ile Leu Ser Phe Glu Asn Asn Gly Asp Tyr Met Asp Met Lys Gln  
                          725                      730                      735  
  
 Ala Asp Thr Thr Gln Tyr Val Pro Met Leu Glu Arg Lys Glu Val Ser  
                          740                      745                      750  
 Lys Tyr Ser Asp Ile Gln Arg Ser Leu Tyr Asp Arg Pro Ala Ser Tyr  
                          755                      760                      765  
 Lys Lys Lys Ser Met Leu Asp Ser Glu Val Lys Asn Leu Leu Ser Asp  
                          770                      775                      780

Asp Asn Ser Glu Gly Leu Thr Leu Leu Asp Leu Leu Ser Phe Thr Tyr  
785 790 795 800

Gln Val Ala Arg Gly Met Glu Phe Leu Ala Ser Lys Asn Cys Val His  
805 810 815

Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Ala Gln Gly Lys Ile Val  
820 825 830

Lys Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Met His Asp Ser Asn  
835 840 845

Tyr Val Ser Lys Gly Ser Thr Phe Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro  
850 855 860

Glu Ser Ile Phe Asp Asn Leu Tyr Thr Thr Leu Ser Asp Val Trp Ser  
865 870 875 880

Tyr Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu Gly Gly Thr Pro Tyr  
885 890 895

Pro Gly Met Met Val Asp Ser Thr Phe Tyr Asn Lys Ile Lys Ser Gly  
900 905 910

Tyr Arg Met Ala Lys Pro Asp His Ala Thr Ser Glu Val Tyr Glu Ile  
915 920 925

Met Val Lys Cys Trp Asn Ser Glu Pro Glu Lys Arg Pro Ser Phe Tyr  
930 935 940

His Leu Ser Glu Ile Val Glu Asn Leu Leu Pro Gly Gln Tyr Lys Lys  
945 950 955 960

Ser Tyr Glu Lys Ile His Leu Asp Phe Leu Lys Ser Asp His Pro Ala  
965 970 975

Val Ala Arg Met Arg Val Asp Ser Asp Asn Ala Tyr Ile Gly Val Thr  
980 985 990

Tyr Lys Asn Glu Glu Asp Lys Leu Lys Asp Trp Glu Gly Gly Leu Asp  
995 1000 1005

Glu Gln Arg Leu Ser Ala Asp Ser Gly Tyr Ile Ile Pro Leu Pro  
1010 1015 1020

Asp Ile Asp Pro Val Pro Glu Glu Glu Asp Leu Gly Lys Arg Asn



1025	1030	1035	
Arg His Ser Ser Gln Thr Ser	Glu Glu Ser Ala Ile	Glu Thr Gly	
1040	1045	1050	
Ser Ser Ser Ser Thr Phe Ile	Lys Arg Glu Asp Glu	Thr Ile Glu	
1055	1060	1065	
Asp Ile Asp Met Met Asp Asp	Ile Gly Ile Asp Ser	Ser Asp Leu	
1070	1075	1080	
Val Glu Asp Ser Phe Leu			
1085			
<210>	14		
<211>	5718		
<212>	DNA		
<213>	Homo sapiens		
<400>	14		
ctcctgaggc tgccagcagc cagcagtgc tgcccgccct atctgggacc caggatcgct		60	
ctgtgagcaa cttggagcca gagaggagat caacaaggag gaggagagag ccggccctc		120	
agccctgctg ccagcagca gcctgtgctc gccctgcca acgcagacag ccagaccag		180	
ggcggccct ctggcgctc tgctctccc gaaggatgct tggggagtga ggcgaagctg		240	
ggcgcctcct ctccctaca gcagccctt tcctccatcc ctctgttctc ctgagccttc		300	
aggagcctgc accagtctg cctgtccttc tactcagctg ttaccactc tgggaccagc		360	
agtctttctg ataactggga gagggcagta aggaggactt cctggagggg gtgactgtcc		420	
agagcctgga actgtgcca caccagaagc catcagcagc aaggacacca tgcggcttcc		480	
gggtgcgatg ccagctctgg ccctcaaagg cgagctgctg ttgctgtctc tcctgttact		540	
tctggaacca cagatctctc agggcctggt cgtcacacc ccggggccag agcttgtcct		600	
caatgtctcc agcaccttcg ttctgacctg ctccgggtca gctccggtgg tgtgggaacg		660	
gatgtcccag gagccccac aggaatggc caaggcccag gatggcacct tctccagcgt		720	
gctcacactg accaacctca ctgggctaga cacgggagaa tacttttgca ccacaaatga		780	
ctcccgctga ctggagaccg atgagcggaa acggctctac atctttgtgc cagatccac		840	
cgtgggcttc ctccctaatg atgccgagga actattcatc tttctcacgg aaataactga		900	
gatcaccatt ccatgccgag taacagaccc acagctggtg gtgacactgc acgagaagaa		960	
aggggacgtt gcactgcctg tcccctatga tcaccaacgt ggcttttctg gtatctttga		1020	

ggacagaagc tacatctgca aaaccacat tggggacagg gaggtggatt ctgatgccta 1080  
 ctatgtctac agactccagg tgtcatccat caacgtctct gtgaacgcag tgcagactgt 1140  
 ggtccgccag ggtgagaaca tcacctcat gtgcattgtg atcggaatg aggtggtcaa 1200  
 ctctcagttg acataccccc gcaaagaaag tgggcggctg gtggagccgg tgactgactt 1260  
 cctcttggat atgccttacc acatccgctc catcctgcac atccccagt cagagttaga 1320  
 agactcgggg acctacacct gcaatgtgac ggagagtgtg aatgaccatc aggatgaaaa 1380  
  
 ggccatcaac atcacctggg ttgagagcgg ctacgtgcgg ctcttgggag aggtgggcac 1440  
 actacaattt gctgagctgc atcgagccg gacactgcag gtagtggtcg aggcctaccc 1500  
 accgcccact gtctgttgt tcaaagacaa ccgaccctg ggcgactcca gcgctggcga 1560  
 aatcgccctg tcacgcgca acgtgtcgga gacccggtat gtgtcagagc tgacactggt 1620  
 tcgcgtgaag gtggcagagg ctggccacta caccatgcgg gccttccatg aggatgctga 1680  
 ggtccagctc tccttccagc tacagatcaa tgtccctgtc cgagtgtctg agctaagtga 1740  
 gagccacct gacagtgggg aacagacagt ccgctgtcgt ggccggggca tgccccagcc 1800  
  
 gaacatcacc tggctctgct gcagagacct caaaagggtg ccacgtgagc tgccgcccac 1860  
 gctgtctgggg aacagttccg aagaggagag ccagctggag actaacgtga cgtactggga 1920  
 ggaggagcag gattttagg tggtagcac actgcgtctg cagcacgtgg atcgccact 1980  
 gtgggtgcgc tgacagctgc gcaacgctgt gggccaggac acgaggagg tcatcgttgt 2040  
 gccacactcc ttgcccitta aggtggttgt gatctcagcc atcctggccc tgggtgtgt 2100  
 caccatcacc tcctttatca tctcatcat gctttggcag aagaagccac gttacgagat 2160  
 ccgatggaag gtgattgagt ctgtgagctc tgacggccat gattacatct acgtggaccc 2220  
  
 catgcagctg ccctatgact ccacgtggga gctgccgcgg gaccagcttg tgctgggacg 2280  
 caccctcggc tctggggcct ttgggcaggt ggtggaggcc acggtcatg gcctgagcca 2340  
 ttctcaggcc acgatgaaag tggccgtcaa gatgcttaaa tccacagccc gcagcagtga 2400  
 gaagcaagcc ctatgtcgg agctgaagat catgagtcac cttgggcccc acctgaacgt 2460  
 ggtcaacctg ttgggggcct gcacaaagg aggaccatc tatacatca ctgagtactg 2520  
 ccgtacgga gacctggagg actacctgca ccgaacaaa cacaccttc tgcagacca 2580  
 ctccgacaag cggcggccgc ccagcgcgga gctctacagc aatgctctgc ccgttgggct 2640  
  
 cccctgccc agcatgtgt ccttgaccgg ggagagcgac ggtggctaca tggacatgag 2700  
 caaggacgag tcggtggact atgtgcccac gctggacatg aaaggagacg tcaaatatgc 2760  
 agacatcgag tctccaact acatggcccc ttacgataac tacgttcct ctgcccctga 2820  
 gaggacctgc cgagcaactt tgatcaacga gtctccagt ctaagctaca tggacctcgt 2880

gggcttcagc taccaggtgg ccaatggcat ggagtttctg gcctccaaga actgcgtcca	2940
cagagacctg ggggctagga acgtgctcat ctgtgaaggc aagctggtca agatctgtga	3000
ctttggcctg gctcgagaca tcatcgggga ctcgaattac atctccaaag gcagcacctt	3060
tttgccttta aagtggatgg ctccggagag catcttcaac agcctctaca ccaccctgag	3120
cgacgtgtgg tcttctggga tctgctctg ggagatcttc accttgggtg gcacccctta	3180
cccagagctg cccatgaacg agcagttcta caatgccatc aaacgggggtt accgcatggc	3240
ccagcctgcc catgcctccg acgagatcta tgagatcatg cagaagtgtt gggaagagaa	3300
gtttgagatt cggccccctt tctccagct ggtgctgtt ctcgagagac tgttgggcga	3360
aggttacaaa aagaagtacc agcaggtgga tgaggagttt ctgaggagt accaccagc	3420
catccttcgg tcccaggccc gcttgctgg gttccatggc ctccgatctc ccttgacac	3480
cagctccgtc ctctatactg ccgtgcagcc caatgagggt gacaacgact atatcatccc	3540
cctgcctgac cccaaaccg aggttgctga cgagggccca ctggagggtt ccccagcct	3600
agccagctcc accctgaatg aagtcaacac ctctcaacc atctcctgtg acagccccct	3660
ggagccccag gacgaaccag agccagagcc ccagcttgag ctccaggtgg agccggagcc	3720
agagctggaa cagttgccgg attcgggtg ccttgcctc cgggcggaag cagaggatag	3780
cttctgtag ggggctggcc cctaccctgc cctgcctgaa gctcccccc tgccagcacc	3840
cagcatctcc tggcctggcc tgaccgggct tctgtcage caggtgccc ttatcagctg	3900
tccccctctg gaagctttct gctcctgacg tgttgtgccc caaacctgg ggctggctta	3960
ggaggcaaga aaactgcagg ggccgtgacc agccctctgc ctccaggag gccaaactgac	4020
tctgagccag ggttccccca gggaactcag ttttccata tgtaagatgg gaaagttagg	4080
cttgatgacc cagaatctag gattctctcc ctggctgaca ggtggggaga ccgaatcct	4140
ccctgggaag attcttgag ttactgaggt ggtaaattaa ctttttctg ttcagccagc	4200
taccctcaa ggaatcatag ctctctctc gcacttttat ccaccagga gctaggaag	4260
agaccctagc ctccctggt gctggtgag ctagggccta gccttgagca gtgttgctc	4320
atccagaaga aagccagtct cctccctatg atccagtcc ctgcgttccc tggcccagac	4380
tggctctggg ccattagga gcctaattaa tgctggaggc tgagccaagt acaggacacc	4440
cccagcctgc agcccttgc cagggcactt ggagcacacg cagccatagc aagtgcctgt	4500
gtccctgtcc ttcaggccca tcagtcctgg ggcttttct ttatcaccct cagtcttaat	4560
ccatccacca gagtctagaa ggccagacgg gccccgcatc tgtgatgaga atgtaaatgt	4620
gccagtgtgg agtggccacg tgtgtgtgcc agtatatggc cctggctctg cattggacct	4680

gctatgaggc ttigaggaa tccctcacc tctctgggcc tcagtttccc cttcaaaaaa 4740

tgaataagtc ggacttatta actctgagtg ccttgccagc actaacattc tagagtattc 4800

caggtgggtg cacatttgtc cagatgaagc aaggccatat accctaaact tccatcctgg 4860

gggtcagctg ggctcctggg agattccaga tcacacatca cactctgggg actcaggaac 4920

catgcccctt cccaggccc ccagcaagtc tcaagaacac agctgcacag gccttgactt 4980

agagtacag ccggtgtcct ggaaagcccc cagcagctgc cccagggaca tgggaagacc 5040

acgggacctc tticactacc cacgatgacc tccgggggta tcctgggcaa aagggacaaa 5100

gagggcaaat gagatcacct cctgcagccc accactccag cacctgtgcc gaggtctgcg 5160

tcgaagacag aatggacagt gaggacagtt atgtcttgta aaagacaaga agcttcagat 5220

gggtacccca agaaggatgt gagaggtggg cgctttggag gtttcccct caccaccag 5280

ctgcccctc cctgaggcag cgctccatgg gggtatggtt ttgtcactgc ccagacctag 5340

cagtacatc tcattgtccc cagcccagtg ggcattggag gtgccagggg agtcagggtt 5400

gtagccaaga ccccccgca cggggagggt tgggaagggg gtgcaggaag ctcaaccct 5460

ctgggacca accctgcatt gcaggttggc accttacttc cctgggatcc ccagagtigg 5520

tccaaggagg gagagtgggt tctcaatacg gtaccaaaga tataatcacc taggtttaca 5580

aatattttta ggactcacgt taactcacat ttatacagca gaaatgctat ttgtatgct 5640

gttaagtttt tctatctgtg tacttttttt taagggaag attttaatat taaacctggt 5700

gcttctcact cacaaaaa 5718

<210> 15

<211> 1106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

Met Arg Leu Pro Gly Ala Met Pro Ala Leu Ala Leu Lys Gly Glu Leu

1 5 10 15

Leu Leu Leu Ser Leu Leu Leu Leu Glu Pro Gln Ile Ser Gln Gly

20 25 30

Leu Val Val Thr Pro Pro Gly Pro Glu Leu Val Leu Asn Val Ser Ser

35 40 45

Thr Phe Val Leu Thr Cys Ser Gly Ser Ala Pro Val Val Trp Glu Arg

50 55 60

Met Ser Gln Glu Pro Pro Gln Glu Met Ala Lys Ala Gln Asp Gly Thr  
65 70 75 80  
Phe Ser Ser Val Leu Thr Leu Thr Asn Leu Thr Gly Leu Asp Thr Gly  
85 90 95  
Glu Tyr Phe Cys Thr His Asn Asp Ser Arg Gly Leu Glu Thr Asp Glu  
100 105 110  
Arg Lys Arg Leu Tyr Ile Phe Val Pro Asp Pro Thr Val Gly Phe Leu  
115 120 125  
Pro Asn Asp Ala Glu Glu Leu Phe Ile Phe Leu Thr Glu Ile Thr Glu  
130 135 140  
Ile Thr Ile Pro Cys Arg Val Thr Asp Pro Gln Leu Val Val Thr Leu  
145 150 155 160  
His Glu Lys Lys Gly Asp Val Ala Leu Pro Val Pro Tyr Asp His Gln  
165 170 175  
Arg Gly Phe Ser Gly Ile Phe Glu Asp Arg Ser Tyr Ile Cys Lys Thr  
180 185 190  
Thr Ile Gly Asp Arg Glu Val Asp Ser Asp Ala Tyr Tyr Val Tyr Arg  
195 200 205  
Leu Gln Val Ser Ser Ile Asn Val Ser Val Asn Ala Val Gln Thr Val  
210 215 220  
Val Arg Gln Gly Glu Asn Ile Thr Leu Met Cys Ile Val Ile Gly Asn  
225 230 235 240  
Glu Val Val Asn Phe Glu Trp Thr Tyr Pro Arg Lys Glu Ser Gly Arg  
245 250 255  
Leu Val Glu Pro Val Thr Asp Phe Leu Leu Asp Met Pro Tyr His Ile  
260 265 270  
Arg Ser Ile Leu His Ile Pro Ser Ala Glu Leu Glu Asp Ser Gly Thr  
275 280 285  
Tyr Thr Cys Asn Val Thr Glu Ser Val Asn Asp His Gln Asp Glu Lys  
290 295 300  
Ala Ile Asn Ile Thr Val Val Glu Ser Gly Tyr Val Arg Leu Leu Gly

305                      310                      315                      320  
 Glu Val Gly Thr Leu Gln Phe Ala Glu Leu His Arg Ser Arg Thr Leu  
                                  325                      330                      335  
 Gln Val Val Phe Glu Ala Tyr Pro Pro Pro Thr Val Leu Trp Phe Lys  
                                  340                      345                      350  
  
 Asp Asn Arg Thr Leu Gly Asp Ser Ser Ala Gly Glu Ile Ala Leu Ser  
                                  355                      360                      365  
 Thr Arg Asn Val Ser Glu Thr Arg Tyr Val Ser Glu Leu Thr Leu Val  
                                  370                      375                      380  
 Arg Val Lys Val Ala Glu Ala Gly His Tyr Thr Met Arg Ala Phe His  
 385                      390                      395                      400  
 Glu Asp Ala Glu Val Gln Leu Ser Phe Gln Leu Gln Ile Asn Val Pro  
                                  405                      410                      415  
  
 Val Arg Val Leu Glu Leu Ser Glu Ser His Pro Asp Ser Gly Glu Gln  
                                  420                      425                      430  
 Thr Val Arg Cys Arg Gly Arg Gly Met Pro Gln Pro Asn Ile Ile Trp  
                                  435                      440                      445  
 Ser Ala Cys Arg Asp Leu Lys Arg Cys Pro Arg Glu Leu Pro Pro Thr  
                                  450                      455                      460  
 Leu Leu Gly Asn Ser Ser Glu Glu Glu Ser Gln Leu Glu Thr Asn Val  
 465                      470                      475                      480  
  
 Thr Tyr Trp Glu Glu Glu Gln Glu Phe Glu Val Val Ser Thr Leu Arg  
                                  485                      490                      495  
 Leu Gln His Val Asp Arg Pro Leu Ser Val Arg Cys Thr Leu Arg Asn  
                                  500                      505                      510  
 Ala Val Gly Gln Asp Thr Gln Glu Val Ile Val Val Pro His Ser Leu  
                                  515                      520                      525  
 Pro Phe Lys Val Val Val Ile Ser Ala Ile Leu Ala Leu Val Val Leu  
                                  530                      535                      540  
  
 Thr Ile Ile Ser Leu Ile Ile Leu Ile Met Leu Trp Gln Lys Lys Pro  
 545                      550                      555                      560



Arg Tyr Glu Ile Arg Trp Lys Val Ile Glu Ser Val Ser Ser Asp Gly  
565 570 575

His Glu Tyr Ile Tyr Val Asp Pro Met Gln Leu Pro Tyr Asp Ser Thr  
580 585 590

Trp Glu Leu Pro Arg Asp Gln Leu Val Leu Gly Arg Thr Leu Gly Ser  
595 600 605

Gly Ala Phe Gly Gln Val Val Glu Ala Thr Ala His Gly Leu Ser His  
610 615 620

Ser Gln Ala Thr Met Lys Val Ala Val Lys Met Leu Lys Ser Thr Ala  
625 630 635 640

Arg Ser Ser Glu Lys Gln Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Ile Met Ser  
645 650 655

His Leu Gly Pro His Leu Asn Val Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr  
660 665 670

Lys Gly Gly Pro Ile Tyr Ile Ile Thr Glu Tyr Cys Arg Tyr Gly Asp  
675 680 685

Leu Val Asp Tyr Leu His Arg Asn Lys His Thr Phe Leu Gln His His  
690 695 700

Ser Asp Lys Arg Arg Pro Pro Ser Ala Glu Leu Tyr Ser Asn Ala Leu  
705 710 715 720

Pro Val Gly Leu Pro Leu Pro Ser His Val Ser Leu Thr Gly Glu Ser  
725 730 735

Asp Gly Gly Tyr Met Asp Met Ser Lys Asp Glu Ser Val Asp Tyr Val  
740 745 750

Pro Met Leu Asp Met Lys Gly Asp Val Lys Tyr Ala Asp Ile Glu Ser  
755 760 765

Ser Asn Tyr Met Ala Pro Tyr Asp Asn Tyr Val Pro Ser Ala Pro Glu  
770 775 780

Arg Thr Cys Arg Ala Thr Leu Ile Asn Glu Ser Pro Val Leu Ser Tyr  
785 790 795 800

Met Asp Leu Val Gly Phe Ser Tyr Gln Val Ala Asn Gly Met Glu Phe

805	810	815
Leu Ala Ser Lys Asn Cys Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val		
820	825	830
Leu Ile Cys Glu Gly Lys Leu Val Lys Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala		
835	840	845
Arg Asp Ile Met Arg Asp Ser Asn Tyr Ile Ser Lys Gly Ser Thr Phe		
850	855	860
Leu Pro Leu Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Ile Phe Asn Ser Leu Tyr		
865	870	875
880		
Thr Thr Leu Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile		
885	890	895
Phe Thr Leu Gly Gly Thr Pro Tyr Pro Glu Leu Pro Met Asn Glu Gln		
900	905	910
Phe Tyr Asn Ala Ile Lys Arg Gly Tyr Arg Met Ala Gln Pro Ala His		
915	920	925
Ala Ser Asp Glu Ile Tyr Glu Ile Met Gln Lys Cys Trp Glu Glu Lys		
930	935	940
Phe Glu Ile Arg Pro Pro Phe Ser Gln Leu Val Leu Leu Leu Glu Arg		
945	950	955
960		
Leu Leu Gly Glu Gly Tyr Lys Lys Lys Tyr Gln Gln Val Asp Glu Glu		
965	970	975
Phe Leu Arg Ser Asp His Pro Ala Ile Leu Arg Ser Gln Ala Arg Leu		
980	985	990
Pro Gly Phe His Gly Leu Arg Ser Pro Leu Asp Thr Ser Ser Val Leu		
995	1000	1005
Tyr Thr Ala Val Gln Pro Asn Glu Gly Asp Asn Asp Tyr Ile Ile		
1010	1015	1020
Pro Leu Pro Asp Pro Lys Pro Glu Val Ala Asp Glu Gly Pro Leu		
1025	1030	1035
Glu Gly Ser Pro Ser Leu Ala Ser Ser Thr Leu Asn Glu Val Asn		
1040	1045	1050

Thr Ser Ser Thr Ile Ser Cys Asp Ser Pro Leu Glu Pro Gln Asp  
 1055 1060 1065  
 Glu Pro Glu Pro Glu Pro Gln Leu Glu Leu Gln Val Glu Pro Glu  
 1070 1075 1080  
 Pro Glu Leu Glu Gln Leu Pro Asp Ser Gly Cys Pro Ala Pro Arg  
 1085 1090 1095  
 Ala Glu Ala Glu Asp Ser Phe Leu  
 1100 1105

<210> 16

<211> 3626

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 16

tcgcggaggc ttggggcagc cgggtagctc ggaggtcgtg gcgctggggg ctagcaccag	60
cgctctgtcg ggaggcgagc cgggttagtg gaccggtcag cggactcacc ggccagggcg	120
ctcggtgctg gaatttgata ttcatgtatc cgggttttat ccctcttctt ttttcttaaa	180
catTTTTTTT taaaactgta ttgtttctcg ttttaattta tttttgcttg ccattcccca	240
cttgaatcgg gccgacggct tggggagatt gctctacttc cccaaatcac tgtggatTTT	300
ggaaaccagc agaaagagga aagaggtagc aagagctcca gagagaagtc gaggaagaga	360
gagacggggT cagagagagc gcgcgggCGT gcgagcagcg aaagcgacag gggcaaagtG	420
agtgacctgc ttttgggggt gaccgccgga gcgcggcgtg agccctcccc ctTgggatcc	480
cgcagctgac cagtcgcgct gacggacaga cagacagaca ccgccccag cccagctac	540
cacctctcc ccggccggcg gcggacagtG gacgcggcgg cgagccgcgg gcaggggccg	600
gagcccgcgC ccggaggcgg ggtggagggg gtccgggctc gcggcgtcgc actgaaactt	660
ttcgtccaac ttctgggctg ttctcgcttc ggaggagccg tggTccgcgc gggggaagcc	720
gagccgagcg gagccgcgag aagtgtatgC tcgggccggg aggagccgca gccggaggag	780
ggggaggagg aagaagagaa ggaagaggag agggggccgc agtggcgact cggcgctcgg	840
aagccgggct catggacggg tgaggcggcg gtgtgcgag acagtgtcc agccgcgcgc	900
gtccccagg ccctggcccc ggcctcgggc cggggaggaa gagtagctcg ccgaggcgcc	960
gaggagagcg ggccgccccA cagcccagcC cgagagaggA gcgcgagccg cgccggcccc	1020
ggtcgggcct ccgaaacat gaactttctg ctgtcttggg tgcatTggag cttgccttg	1080
ctgtctacc tccacatgc caagtggTcc caggctgcac ccatggcaga aggaggaggG	1140

cagaatcatc acgaagtggg gaagttcatg gatgtctatc agcgagccta ctgccatcca	1200
atcgagaccc tgggtggacat cttccaggag tacctgatg agatcgagta catcttcaag	1260
ccatcctgtg tgccccgat gcgatgcggg ggtctgtgca atgacgaggg cctggagtgt	1320
gtgcccactg aggagtccaa catcaccatg cagattatgc ggatcaaacc tcaccaaggc	1380
cagcacatag gagagatgag cttcctacag cacaacaaat gtgaatgcag accaaagaaa	1440
gatagagcaa gacaagaaaa aaaatcagtt cgaggaaagg gaaaggggca aaaacgaaag	1500
cgcaagaaat cccggtataa gtcctggagc gttccctgtg ggccttgctc agagcggaga	1560
aagcatttgt ttgtacaaga tccgcagacg tgtaaatgtt cctgcaaaaa cacagactcg	1620
cgttgcaagg cgaggcagct tgagttaaac gaacgtactt gcagatgtga caagccgagg	1680
cggtgagccg ggcaggagga aggagcctcc ctgagggttt cggaaccag atctctcacc	1740
aggaaagact gatacagaac gatcgataca gaaaccacgc tgccgccacc acaccatcac	1800
catcgacaga acagtcccta atccagaaac ctgaaatgaa ggaagaggag actctgcgca	1860
gagcactttg ggtccggagg gcgagactcc ggcggaagca ttcccgggcg ggtgaccag	1920
cacggtcctt cttggaattg gattcgccat ttattttttc ttgtctgtaa atcaccgagc	1980
ccggaagatt agagagtttt atttctggga ttctgtaga cacaccacc cacatacata	2040
catttatata tatatatatt atatatatat aaaaataaat atctctatit tatatatata	2100
aaatatatat attctttttt taaattaaca gtgctaattg tattggtgtc ttcactggat	2160
gtatttgact gctgtggact tgagttggga ggggaatgtt cccactcaga tcctgacagg	2220
gaagaggagg agatgagaga ctctggcatg atcttttttt tgtcccactt ggtggggcca	2280
gggtcctctc cctgcccag gaatgtgcaa ggccagggca tgggggcaaa tatgaccag	2340
ttttgggaac accgacaaac ccagccctgg cgctgagcct ctctaccca ggtcagacgg	2400
acagaaagac agatcacagg tacagggatg aggacaccgg ctctgaccag gagtttgggg	2460
agcttcagga cattgctgtg ctttggggat tcctccaca tgctgcacgc gcatctcgcc	2520
cccaggggca ctgcctggaa gattcaggag cctgggcggc cttcgcttac tctcacctgc	2580
ttctgagttg cccaggagac cactggcaga gtccccggcg aagagaagag acacattgtt	2640
ggaagaagca gccatgaca gctccccctc ctgggactcg cctcatcct cttctgctc	2700
cccttctgg ggtgcagcct aaaaggacct atgtctcac accattgaaa ccaactagttc	2760
tgteccccc ggagacctgg ttgtgtgtgt gtgagtgggt gaccttctc catccctgg	2820
tccttccctt ccttcccga ggcacagaga gacagggcag gatccacgtg cccattgtgg	2880

aggcagagaa aagagaaagt gttttatata cggctacttat ttaatatccc tttttaatta 2940

gaaattaaaa cagttaattt aattaaagag tagggttttt tttcagtatt ctgggttaat 3000

atttaatttc aactatttat gagatgtatc ttttgctctc tcttgctctc ttatttgtag 3060

cggtttttgt atataaaatt catgtttcca atctctctct cccgatcgg tgacagtcac 3120

tagcttatct tgaacagata ttttaatttg ctaaacactca gctctgccct ccccgatccc 3180

ctggctcccc agcacacatt cctttgaaat aagggttcaa tatacatcta catactatat 3240

atataatttg caacttgtat ttgtgtgtat atatatatat atatgtttat gtatatatgt 3300

gattctgata aaatagacat tgctattctg ttttttatat gtaaaaacaa aacaagaaaa 3360

aatagagaat tctacatact aaatctctct ccttttttaa ttttaatat ttgtatcatt 3420

tatttatagg tgctactgtt tatccgtaat aattgtgggg aaaagatatt aacatcacgt 3480

ctttgtctct agtgcagttt ttcgagatat tccgtagtac atatttattt ttaaacaacg 3540

acaaagaaat acagatatat cttaaaaaaa aaaaagcatt ttgtattaaa gaatttaatt 3600

ctgatctcaa aaaaaaaaaa aaaaaa 3626

<210> 17

<211> 395

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Met Thr Asp Arg Gln Thr Asp Thr Ala Pro Ser Pro Ser Tyr His Leu

1 5 10 15

Leu Pro Gly Arg Arg Arg Thr Val Asp Ala Ala Ala Ser Arg Gly Gln

20 25 30

Gly Pro Glu Pro Ala Pro Gly Gly Gly Val Glu Gly Val Gly Ala Arg

35 40 45

Gly Val Ala Leu Lys Leu Phe Val Gln Leu Leu Gly Cys Ser Arg Phe

50 55 60

Gly Gly Ala Val Val Arg Ala Gly Glu Ala Glu Pro Ser Gly Ala Ala

65 70 75 80

Arg Ser Ala Ser Ser Gly Arg Glu Glu Pro Gln Pro Glu Glu Gly Glu

85 90 95

Glu Glu Glu Glu Lys Glu Glu Glu Arg Gly Pro Gln Trp Arg Leu Gly

100 105 110  
 Ala Arg Lys Pro Gly Ser Trp Thr Gly Glu Ala Ala Val Cys Ala Asp  
 115 120 125  
 Ser Ala Pro Ala Ala Arg Ala Pro Gln Ala Leu Ala Arg Ala Ser Gly  
  
 130 135 140  
 Arg Gly Gly Arg Val Ala Arg Arg Gly Ala Glu Glu Ser Gly Pro Pro  
 145 150 155 160  
 His Ser Pro Ser Arg Arg Gly Ser Ala Ser Arg Ala Gly Pro Gly Arg  
 165 170 175  
 Ala Ser Glu Thr Met Asn Phe Leu Leu Ser Trp Val His Trp Ser Leu  
 180 185 190  
 Ala Leu Leu Leu Tyr Leu His His Ala Lys Trp Ser Gln Ala Ala Pro  
  
 195 200 205  
 Met Ala Glu Gly Gly Gly Gln Asn His His Glu Val Val Lys Phe Met  
 210 215 220  
 Asp Val Tyr Gln Arg Ser Tyr Cys His Pro Ile Glu Thr Leu Val Asp  
 225 230 235 240  
 Ile Phe Gln Glu Tyr Pro Asp Glu Ile Glu Tyr Ile Phe Lys Pro Ser  
 245 250 255  
 Cys Val Pro Leu Met Arg Cys Gly Gly Cys Cys Asn Asp Glu Gly Leu  
  
 260 265 270  
 Glu Cys Val Pro Thr Glu Glu Ser Asn Ile Thr Met Gln Ile Met Arg  
 275 280 285  
 Ile Lys Pro His Gln Gly Gln His Ile Gly Glu Met Ser Phe Leu Gln  
 290 295 300  
 His Asn Lys Cys Glu Cys Arg Pro Lys Lys Asp Arg Ala Arg Gln Glu  
 305 310 315 320  
 Lys Lys Ser Val Arg Gly Lys Gly Lys Gly Gln Lys Arg Lys Arg Lys  
  
 325 330 335  
 Lys Ser Arg Tyr Lys Ser Trp Ser Val Pro Cys Gly Pro Cys Ser Glu  
 340 345 350

Arg Arg Lys His Leu Phe Val Gln Asp Pro Gln Thr Cys Lys Cys Ser  
 355 360 365  
 Cys Lys Asn Thr Asp Ser Arg Cys Lys Ala Arg Gln Leu Glu Leu Asn  
 370 375 380  
 Glu Arg Thr Cys Arg Cys Asp Lys Pro Arg Arg  
 385 390 395

<210> 18

<211> 4017

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 18

atggtcagct acigggacac cggggctcctg ctgtgcgcgc tgctcagctg tctgcttctc	60
acaggatcta gttcagggtc aaaattaaaa gatcctgaac tgagtttaaa aggcacccag	120
cacatcatgc aagcaggcca gacactgcat ctccaatgca ggggggaagc agcccataaa	180
tggtctttgc ctgaaatggt gagtaaggaa agcgaaaggc tgagcataac taaatctgcc	240
tgtggaagaa atggcaaaca attctgcagt actttaacct tgaacacagc tcaagcaaac	300
cacactggct tctacagctg caaatatcta gctgtaccta cttcaaagaa gaaggaaaca	360
gaatctgcaa tctatatatt tattagtgat acaggtagac ctttcgtaga gatgtacagt	420
gaaatccccg aaattatata catgactgaa ggaaggagc tcgtcattcc ctgccgggtt	480
acgtcaccta acatcactgt tactttaaaa aagtttcac ttgacacttt gatccctgat	540
ggaaaacgca taatctggga cagtagaaag ggcttcatca tatcaaatgc aacgtacaaa	600
gaaatagggc ttctgacctg tgaagcaaca gtcaatgggc atttgataa gacaaactat	660
ctcacacatc gacaaaccaa tacaatcata gatgtccaaa taagcacacc acgccagtc	720
aaattactta gaggccatc tctgtctc aattgtactg ctaccactcc cttgaacacg	780
agagttcaaa tgacctggag ttaccctgat gaaaaaata agagagcttc cgtaaggcga	840
cgaattgacc aaagcaattc ccatgccaac atattctaca gtgttcttac tattgacaaa	900
atgcagaaca aagacaaagg actttatact tgtcgtgtaa ggagtggacc atcattcaaa	960
tctgttaaca cctcagtgc tataatatgat aaagcattca tcaactgtgaa acatcgaaaa	1020
cagcaggtgc ttgaaaccgt agctggcaag cggctctacc ggctctctat gaaagtgaag	1080
gcatttcctt cgccggaagt tgtatgggta aaagatgggt tacctgcgac tgagaaatct	1140
gctcgtatt tgactcgtgg ctactcgtta attatcaagg acgtaactga agaggatgca	1200



gggaattata caatcttgct gagcataaaa cagtcaaatg tgtttaaaaa ctcactgcc 1260  
 actctaattg tcaatgtgaa accccagatt tacgaaaagg ccgtgtcatc gtttcagac 1320  
 ccggctctct acccactggg cagcagacaa atcctgactt gtaccgcata tggatatcct 1380  
 caacctacaa tcaagtgggt ctggcacccc tgtaaccata atcattccga agcaagggtg 1440  
 gacttttggt ccaataatga agagtcctct atcctggatg ctgacagcaa catgggaaac 1500  
 agaattgaga gcactactca gcgcattggca ataatagaag gaaagaataa gatggctagc 1560  
 accttgggtg tggctgactc tagaatttct ggaatctaca ttgcatagc ttccaataaa 1620  
  
 gttgggactg tgggaagaaa cataagcttt tatatcacag atgtgcaaaa tgggtttcat 1680  
 gttacttggt aaaaaatgcc gacggaagga gaggacctga aactgtcttg cacagttaac 1740  
 aagtcttat acagagacgt tacttggatt ttactgcgga cagttaataa cagaacaatg 1800  
 cactacagta ttagcaagca aaaaatggcc atcactaagg agcactccat cactcttaat 1860  
 cttaccatca tgaatgtttc cctgcaagat tcaggcacct atgcctgcag agccaggaat 1920  
 gtatacacag gggaagaaat cctccagaag aaagaaatta caatcagaga tcaggaagca 1980  
 ccatacctcc tgcgaaacct cagtgatcac acagtggcca tcagcagttc caccacttta 2040  
  
 gactgtcatg ctaatgggtg ccccgagcct cagatcactt ggtttaaaaa caaccacaaa 2100  
 atacaacaag agcctggaat tattttagga ccaggaagca gcacgtgtt tattgaaaga 2160  
 gtacagaag aggatgaagg tgtctatcac tgcaaagcca ccaaccagaa gggctctgtg 2220  
 gaaagttcag catacctcac tgttcaagga acctcggaca agtctaactt ggagctgac 2280  
 actctaact gcacctgtgt ggctgcgact ctcttctggc tcttattaac cctctttatc 2340  
 cgaaaaatga aaaggtcttc ttctgaaata aagactgact acctatcaat tataatggac 2400  
 ccagatgaag ttcctttgga tgagcaggtg gagcggctcc cttatgatgc cagcaagtgg 2460  
  
 gagtttgccc gggagagact taaactgggc aaatcacttg gaagaggggc ttttgaaaaa 2520  
 gtggttcaag catcagcatt tggcattaag aaatcaccta cgtgccggac tgtggctgtg 2580  
 aaaatgctga aagagggggc cagggccagc gactacaaag ctctgatgac tgagctaaaa 2640  
 atcttgacce acattggcca ccatctgaac gtggttaacc tgctgggagc ctgcaccaag 2700  
 caaggagggc ctctgatggt gattgttgaa tactgcaaat atggaaatct ctccaactac 2760  
 ctcaagacaa aacgtgactt atttttctc aacaaggatg cagcactaca catggagcct 2820  
 aagaaagaaa aaatggagcc aggcttgga caaggcaaga aaccaagact agatagcgtc 2880  
  
 accagcagcg aaagctttgc gagctccggc tttcaggaag ataaaagtct gactgatgtt 2940  
 gaggaagagg aggattctga cggtttctac aaggagccca tcaactatga agatctgatt 3000  
 tcttacagtt ttcaagtggc cagagggcatg gagttcctgt cttccagaaa gtgcattcat 3060

cgggacctgg cagcgagaaa cattctttta tctgagaaca acgtggtgaa gattttgat 3120  
 tttagccttg cccgggatat ttataagaac cccgattatg tgagaaaagg agatactcga 3180  
 ctctctctga aatggatggc tectgaatct atctttgaca aaatctacag caccaagagc 3240  
 gacgtgtggt cttacggagt attgctgtgg gaaatcttct ccttaggtgg gtctccatac 3300

ccaggagtac aaatggatga ggacttttgc agtcgcctga gggaaggcat gaggatgaga 3360  
 gtctctgagt actctactcc tgaaatctat cagatcatgc tggactgctg gcacagagac 3420  
 ccaaaagaaa ggccaagatt tgcagaactt gtggaaaaac taggtgattt gcttcaagca 3480  
 aatgtacaac aggatgttaa agactacatc ccaatcaatg ccatactgac aggaaatagt 3540  
 gggtttacat actcaactcc tgccttctct gaggacttct tcaaggaaag tatttcagct 3600  
 ccgaagtta attcaggaag ctctgatgat gtcagatatg taaatgcttt caagttcatg 3660  
 agcctggaaa gaatcaaac ctttgaagaa cttttaccga atgccacctc catgtttgat 3720

gactaccagg gcgacagcag cactctgttg gcctctccca tgctgaagcg cttcacctgg 3780  
 actgacagca aaccaaggc ctgctcaag attgacttga gagtaaccag taaaagtaag 3840  
 gagtctggggc tgtctgatgt cagcaggecc agtttctgcc attccagctg tgggcacgtc 3900  
 agcgaaggca agcgcaggtt cacctacgac cagctgagc tggaaaggaa aatcgctgac 3960  
 tgctccccgc cccagacta caactcgtg gtctgtact ccacccacc catctag 4017

<210> 19

<211> 1338

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

Met Val Ser Tyr Trp Asp Thr Gly Val Leu Leu Cys Ala Leu Leu Ser

1 5 10 15  
 Cys Leu Leu Leu Thr Gly Ser Ser Ser Gly Ser Lys Leu Lys Asp Pro

20 25 30  
 Glu Leu Ser Leu Lys Gly Thr Gln His Ile Met Gln Ala Gly Gln Thr

35 40 45  
 Leu His Leu Gln Cys Arg Gly Glu Ala Ala His Lys Trp Ser Leu Pro

50 55 60  
 Glu Met Val Ser Lys Glu Ser Glu Arg Leu Ser Ile Thr Lys Ser Ala

65 70 75 80

Cys Gly Arg Asn Gly Lys Gln Phe Cys Ser Thr Leu Thr Leu Asn Thr  
 85 90 95  
 Ala Gln Ala Asn His Thr Gly Phe Tyr Ser Cys Lys Tyr Leu Ala Val  
 100 105 110  
 Pro Thr Ser Lys Lys Lys Glu Thr Glu Ser Ala Ile Tyr Ile Phe Ile  
 115 120 125  
 Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu  
 130 135 140  
 Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val  
 145 150 155 160  
 Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr  
 165 170 175  
 Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe  
 180 185 190  
 Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu  
 195 200 205  
 Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg  
 210 215 220  
 Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Gln Ile Ser Thr Pro Arg Pro Val  
 225 230 235 240  
 Lys Leu Leu Arg Gly His Thr Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Thr Thr  
 245 250 255  
 Pro Leu Asn Thr Arg Val Gln Met Thr Trp Ser Tyr Pro Asp Glu Lys  
 260 265 270  
 Asn Lys Arg Ala Ser Val Arg Arg Arg Ile Asp Gln Ser Asn Ser His  
 275 280 285  
 Ala Asn Ile Phe Tyr Ser Val Leu Thr Ile Asp Lys Met Gln Asn Lys  
 290 295 300  
 Asp Lys Gly Leu Tyr Thr Cys Arg Val Arg Ser Gly Pro Ser Phe Lys  
 305 310 315 320  
 Ser Val Asn Thr Ser Val His Ile Tyr Asp Lys Ala Phe Ile Thr Val

325                      330                      335  
 Lys His Arg Lys Gln Gln Val Leu Glu Thr Val Ala Gly Lys Arg Ser  
 340                      345                      350  
 Tyr Arg Leu Ser Met Lys Val Lys Ala Phe Pro Ser Pro Glu Val Val  
 355                      360                      365  
 Trp Leu Lys Asp Gly Leu Pro Ala Thr Glu Lys Ser Ala Arg Tyr Leu  
 370                      375                      380  
 Thr Arg Gly Tyr Ser Leu Ile Ile Lys Asp Val Thr Glu Glu Asp Ala  
  
 385                      390                      395                      400  
 Gly Asn Tyr Thr Ile Leu Leu Ser Ile Lys Gln Ser Asn Val Phe Lys  
 405                      410                      415  
 Asn Leu Thr Ala Thr Leu Ile Val Asn Val Lys Pro Gln Ile Tyr Glu  
 420                      425                      430  
 Lys Ala Val Ser Ser Phe Pro Asp Pro Ala Leu Tyr Pro Leu Gly Ser  
 435                      440                      445  
 Arg Gln Ile Leu Thr Cys Thr Ala Tyr Gly Ile Pro Gln Pro Thr Ile  
  
 450                      455                      460  
 Lys Trp Phe Trp His Pro Cys Asn His Asn His Ser Glu Ala Arg Cys  
 465                      470                      475                      480  
 Asp Phe Cys Ser Asn Asn Glu Glu Ser Ser Ile Leu Asp Ala Asp Ser  
 485                      490                      495  
 Asn Met Gly Asn Arg Ile Glu Ser Ile Thr Gln Arg Met Ala Ile Ile  
 500                      505                      510  
 Glu Gly Lys Asn Lys Met Ala Ser Thr Leu Val Val Ala Asp Ser Arg  
  
 515                      520                      525  
 Ile Ser Gly Ile Tyr Ile Cys Ile Ala Ser Asn Lys Val Gly Thr Val  
 530                      535                      540  
 Gly Arg Asn Ile Ser Phe Tyr Ile Thr Asp Val Pro Asn Gly Phe His  
 545                      550                      555                      560  
 Val Asn Leu Glu Lys Met Pro Thr Glu Gly Glu Asp Leu Lys Leu Ser  
 565                      570                      575

Cys Thr Val Asn Lys Phe Leu Tyr Arg Asp Val Thr Trp Ile Leu Leu

580 585 590

Arg Thr Val Asn Asn Arg Thr Met His Tyr Ser Ile Ser Lys Gln Lys

595 600 605

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

610 615 620

Asn Val Ser Leu Gln Asp Ser Gly Thr Tyr Ala Cys Arg Ala Arg Asn

625 630 635 640

Val Tyr Thr Gly Glu Glu Ile Leu Gln Lys Lys Glu Ile Thr Ile Arg

645 650 655

Asp Gln Glu Ala Pro Tyr Leu Leu Arg Asn Leu Ser Asp His Thr Val

660 665 670

Ala Ile Ser Ser Ser Thr Thr Leu Asp Cys His Ala Asn Gly Val Pro

675 680 685

Glu Pro Gln Ile Thr Trp Phe Lys Asn Asn His Lys Ile Gln Gln Glu

690 695 700

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

705 710 715 720

Val Thr Glu Glu Asp Glu Gly Val Tyr His Cys Lys Ala Thr Asn Gln

725 730 735

Lys Gly Ser Val Glu Ser Ser Ala Tyr Leu Thr Val Gln Gly Thr Ser

740 745 750

Asp Lys Ser Asn Leu Glu Leu Ile Thr Leu Thr Cys Thr Cys Val Ala

755 760 765

Ala Thr Leu Phe Trp Leu Leu Leu Thr Leu Phe Ile Arg Lys Met Lys

770 775 780

Arg Ser Ser Ser Glu Ile Lys Thr Asp Tyr Leu Ser Ile Ile Met Asp

785 790 795 800

Pro Asp Glu Val Pro Leu Asp Glu Gln Cys Glu Arg Leu Pro Tyr Asp

805 810 815

Ala Ser Lys Trp Glu Phe Ala Arg Glu Arg Leu Lys Leu Gly Lys Ser

820                      825                      830  
 Leu Gly Arg Gly Ala Phe Gly Lys Val Val Gln Ala Ser Ala Phe Gly  
  
 835                      840                      845  
 Ile Lys Lys Ser Pro Thr Cys Arg Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys  
 850                      855                      860  
 Glu Gly Ala Thr Ala Ser Glu Tyr Lys Ala Leu Met Thr Glu Leu Lys  
 865                      870                      875                      880  
 Ile Leu Thr His Ile Gly His His Leu Asn Val Val Asn Leu Leu Gly  
 885                      890                      895  
 Ala Cys Thr Lys Gln Gly Gly Pro Leu Met Val Ile Val Glu Tyr Cys  
  
 900                      905                      910  
 Lys Tyr Gly Asn Leu Ser Asn Tyr Leu Lys Ser Lys Arg Asp Leu Phe  
 915                      920                      925  
 Phe Leu Asn Lys Asp Ala Ala Leu His Met Glu Pro Lys Lys Glu Lys  
 930                      935                      940  
 Met Glu Pro Gly Leu Glu Gln Gly Lys Lys Pro Arg Leu Asp Ser Val  
 945                      950                      955                      960  
 Thr Ser Ser Glu Ser Phe Ala Ser Ser Gly Phe Gln Glu Asp Lys Ser  
  
 965                      970                      975  
 Leu Ser Asp Val Glu Glu Glu Glu Asp Ser Asp Gly Phe Tyr Lys Glu  
 980                      985                      990  
 Pro Ile Thr Met Glu Asp Leu Ile Ser Tyr Ser Phe Gln Val Ala Arg  
 995                      1000                      1005  
 Gly Met Glu Phe Leu Ser Ser Arg Lys Cys Ile His Arg Asp Leu  
 1010                      1015                      1020  
 Ala Ala Arg Asn Ile Leu Leu Ser Glu Asn Asn Val Val Lys Ile  
  
 1025                      1030                      1035  
 Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Tyr Lys Asn Pro Asp Tyr  
 1040                      1045                      1050  
 Val Arg Lys Gly Asp Thr Arg Leu Pro Leu Lys Trp Met Ala Pro  
 1055                      1060                      1065

Glu Ser Ile Phe Asp Lys Ile Tyr Ser Thr Lys Ser Asp Val Trp		
1070	1075	1080
Ser Tyr Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu Gly Gly Ser		
1085	1090	1095
Pro Tyr Pro Gly Val Gln Met Asp Glu Asp Phe Cys Ser Arg Leu		
1100	1105	1110
Arg Glu Gly Met Arg Met Arg Ala Pro Glu Tyr Ser Thr Pro Glu		
1115	1120	1125
Ile Tyr Gln Ile Met Leu Asp Cys Trp His Arg Asp Pro Lys Glu		
1130	1135	1140
Arg Pro Arg Phe Ala Glu Leu Val Glu Lys Leu Gly Asp Leu Leu		
1145	1150	1155
Gln Ala Asn Val Gln Gln Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Pro Ile Asn		
1160	1165	1170
Ala Ile Leu Thr Gly Asn Ser Gly Phe Thr Tyr Ser Thr Pro Ala		
1175	1180	1185
Phe Ser Glu Asp Phe Phe Lys Glu Ser Ile Ser Ala Pro Lys Phe		
1190	1195	1200
Asn Ser Gly Ser Ser Asp Asp Val Arg Tyr Val Asn Ala Phe Lys		
1205	1210	1215
Phe Met Ser Leu Glu Arg Ile Lys Thr Phe Glu Glu Leu Leu Pro		
1220	1225	1230
Asn Ala Thr Ser Met Phe Asp Asp Tyr Gln Gly Asp Ser Ser Thr		
1235	1240	1245
Leu Leu Ala Ser Pro Met Leu Lys Arg Phe Thr Trp Thr Asp Ser		
1250	1255	1260
Lys Pro Lys Ala Ser Leu Lys Ile Asp Leu Arg Val Thr Ser Lys		
1265	1270	1275
Ser Lys Glu Ser Gly Leu Ser Asp Val Ser Arg Pro Ser Phe Cys		
1280	1285	1290
His Ser Ser Cys Gly His Val Ser Glu Gly Lys Arg Arg Phe Thr		



1295	1300	1305	
Tyr Asp His Ala Glu Leu Glu Arg Lys Ile Ala Cys Cys Ser Pro			
1310	1315	1320	
Pro Pro Asp Tyr Asn Ser Val Val Leu Tyr Ser Thr Pro Pro Ile			
1325	1330	1335	
<210> 20			
<211> 5830			
<212> DNA			
<213> Homo sapiens			
<400> 20			
actgagtgcc gggaccccg gagagcggc agtgtgtggt cgctgcgttt cctctgcctg	60		
cgccgggcat cacttgcgcg ccgcagaaaag tccgtctggc agcctggata tcctctccta	120		
ccggcacccg cagacgcccc tgcagccgcc ggtcggcgcc cgggctccct agccctgtgc	180		
gtcaactgt cctgcgtgc ggggtgccgc gagttccacc tccgcgcctc ctctctctaga	240		
caggcgctgg gagaaagaac cggctcccga gttctgggca tttcgcccg ctcgaggtgc	300		
aggatgcaga gcaaggtgct gctggccgtc gccctgtggc tctgcgtgga gacccgggccc	360		
gcctctgtgg gtttgcctag tgtttctctt gatctgcca ggctcagcat acaaaaagac	420		
atacttaca ttaaggctaa tacaactctt caaattactt gcaggggaca gagggacttg	480		
gactggcttt ggccaataa tcagagtggc agtgagcaaa ggggtggaggt gactgagtgc	540		
agcgatggcc tcttctgtaa gacactcaca attccaaaag tgatcggaat tgacactgga	600		
gcctacaagt gcttctaccg ggaaactgac ttggcctcgg tcatttatgt ctatgttcaa	660		
gattacagat ctccatttat tgcttctgtt agtgaccaac atggagtcgt gtacattact	720		
gagaacaaaa aaaaactgt ggtgattcca tgtctcgggt ccatttcaa tctcaactg	780		
tcactttgtg caagataccc agaaaagaga ttgttctctg atggtaacag aatttcttg	840		
gacagcaaga agggctttac tattcccgag tacatgatca gctatgctgg catggtcttc	900		
tgtgaagcaa aaattaatga tgaaagtac cagtctatta tgtacatagt tgtcgttgta	960		
gggtatagga tttatgatgt ggttctgagt ccgtctcatg gaattgaact atctgttgga	1020		
gaaaagcttg tcttaaatg tacagcaaga actgaactaa atgtggggat tgacttcaac	1080		
tggaataacc ctcttctgaa gcacagcat aagaaacttg taaaccgaga cctaaaaacc	1140		
cagtctggga gtgagatgaa gaaatttttg agcaccttaa ctatagatgg tgtaaccgg	1200		
agtgaccaag gattgtacac ctgtgcagca tccagtgggc tgatgaccaa gaagaacagc	1260		

acatttgtca ggggtccatga aaaacctttt gttgcttttg gaagtggcat ggaatctctg	1320
gtggaagcca cgggtgggga gcgtgtcaga atccctgcga agtaccttgg ttaccacccc	1380
ccagaaataa aatggtataa aaatggaata ccccttgagt ccaatcacac aattaaagcg	1440
gggcatgtac tgacgattat ggaagtgagt gaaagagaca caggaaatta cactgtcatc	1500
cttaccaatc ccatttcaaa ggagaagcag agccatgtgg tctctctggt tgtgtatgtc	1560
ccaccccaga ttggtgagaa atctetaatc tctcctgtgg attcctacca gtacggcacc	1620
actcaaagc tgacatgtac ggtctatgcc attcctcccc cgcatcacat ccactggtat	1680
tggcagttgg aggaagagtgc cgccaacgag ccagccaag ctgtctcagt gacaaaccca	1740
tacccttgtg aagaatggag aagtgtggag gacttccagg gaggaataa aattgaagtt	1800
aataaaaatc aatttgctct aattgaagga aaaaacaaaa ctgtaagtac ccttggtatc	1860
caagcggcaa atgtgtcagc tttgtacaaa tgtgaagcgg tcaacaaagt cgggagagga	1920
gagagggtga tctccttcca cgtgaccagg ggtcctgaaa ttactttgca acctgacatg	1980
cagcccactg agcaggagag cgtgtctttg tgggtgactg cagacagatc tacgtttgag	2040
aacctcacat ggtacaagct tggcccacag cctctgcca tccatgtggg agagttgccc	2100
acacctgttt gcaagaactt ggatactctt tggaaattga atgccacat gttctctaat	2160
agcacaatg acattttgat catggagctt aagaatgcat ccttgcagga ccaaggagac	2220
tatgtctgcc ttgctcaaga caggaagacc aagaaaagac attgcgtggt caggcagctc	2280
acagtcttag agcgtgtggc acccagatc acaggaaacc tggagaatca gacgacaagt	2340
attggggaaa gcatcgaagt ctcatgcacg gcatctggga atccccctcc acagatcatg	2400
tggtttaag ataatgagac cctttagaa gactcaggca ttgtattgaa ggatgggaac	2460
cggaaacctc ctatccgag agtgaggaag gaggacgaag gcctctacac ctgccaggca	2520
tgcagtgttc ttggctgtgc aaaagtggag gcatttttca taatagaagg tgcccaggaa	2580
aagacgaact tggaaatcat tattctagta ggcacggcgg tgattgccat gttcttctgg	2640
ctacttcttg tcatcatcct acggaccgtt aagcgggcca atggagggga actgaagaca	2700
ggctacttgt ccatcgtcat ggatccagat gaactcccat tggatgaaca ttgtgaacga	2760
ctgccttatg atgccagcaa atgggaattc ccagagacc ggctgaagct aggtaagcct	2820
cttggccgtg gtgcctttgg ccaagtgatt gaagcagatg cctttggaat tgacaagaca	2880
gcaacttgca ggacagtacg agtcaaaatg ttgaaagaag gagcaacaca cagtgcagcat	2940
cgagctctca tgtctgaact caagatctc attcatattg gtcaccatct caatgtggtc	3000
aaccttctag gtgcctgtac caagccagga gggccactca tggtgattgt ggaattctgc	3060
aaatttggaa acctgtccac ttacctgagg agcaagagaa atgaatttgt ccctacaag	3120

accaaagggg cacgattccg tcaagggaag gactacgttg gagcaatccc tgtggatctg	3180
aaacggcgct tggacagcat caccagtagc cagagctcag ccagctctgg atttgtggag	3240
gagaagtccc tcagtgatgt agaagaagag gaagctcctg aagatctgta taaggacttc	3300
ctgaccttgg agcatctcat ctgttacagc ttccaagtgg ctaaggcat ggagtcttg	3360
gcatcgcaa agtgtatcca caggacacgt gcggcacgaa atatcctctt atcgagaag	3420
aacgtggta aaatctgtga ctttggcttg gcccgggata ttataaaga tccagattat	3480
gtcagaaaag gagatgctcg cctccctttg aaatggatgg cccagaaac aatttttgac	3540
agagtgtaca caatccagag tgacgtctgg tcttttggtg ttttgcgtg ggaaatattt	3600
tccttaggtg ctctccata tcctggggta aagattgatg aagaattttg taggcgattg	3660
aaagaaggaa ctagaatgag ggcccctgat tatactacac cagaaatgta ccagaccatg	3720
ctggactgct ggacgggga gccagtcag agaccacgt tttcagagtt ggtggaacat	3780
ttgggaaatc tcttgaagc taatgctcag caggatggca aagactacat tgttcttccg	3840
atatcagaga ctttgagcat ggaagaggat tctggactct ctctgcctac ctcacctgtt	3900
tcctgtatgg aggaggagga agtatgtgac cccaaattcc attatgaca cacagcagga	3960
atcagtcagt atctgcagaa cagtaagcga aagagccggc ctgtgagtgt aaaaacattt	4020
gaagatatcc cgttagaaga accagaagta aaagtaatcc cagatgaca ccagacggac	4080
agtggatagg ttcttgctc agaagagctg aaaactttgg aagacagaa caaattatct	4140
ccatcttttg gtggaatgt gccagcaaa agcaggaggt ctgtggcatc tgaagctca	4200
aaccagaaa gcggctacca gtccggatat cactccgatg acacagacac caccgtgtac	4260
tccagtgagg aagcagaact tttaaagctg atagagattg gaggcacaac cggtagcaca	4320
gccagattc tccagctga ctcggggacc aactgagct ctctcctgt ttaaaaggaa	4380
gcatccacac cccaactccc ggacatcaca tgagaggtct gctcagattt tgaagtgttg	4440
ttctttccac cagcaggaag tagccgatt tgattttcat ttcgacaaca gaaaaggac	4500
ctcgactgc agggagccag tcttctaggc atatcctgga agaggcttg gaccaagaa	4560
tgtgtctgtg tcttctccca gtgttgacct gatcctcttt tttattcat ttaaaaagca	4620
ttatcatgcc cctgtgcgg gtctcaccat gggtttagaa caaagagctt caagcaatgg	4680
ccccatctc aaagaagtag cagtacctgg ggagctgaca cttctgtaa actagaagat	4740
aaaccaggca acgtaagtgt tcgaggtgtt gaagatggga aggatttgca gggctgagtc	4800
tatccaagag gctttgttta ggacgtgggt cccaagccaa gccttaagtg tggaattcgg	4860

attgatagaa aggaagacta acgtttacatt gctttggaga gtactggagc ctgcaaatgc 4920

attgtgtttg ctctgggtga ggtgggcatg gggtctgttc tgaatgtaa agggttcaga 4980

cggggtttct ggtttttagaa ggttcggtgt tcttcagatt gggtctaaagt agagttcgtt 5040

gtgctgtttc tgactcctaa tgagagttcc ttccagaccg ttagctgtct ccttgccaag 5100

ccccaggaag aaaaatgatgc agctctggct ccttgtctcc caggctgac ctttattcag 5160

aataccacaa agaaaggaca ttacagctcaa ggctccctgc cgtgttgaag agttctgact 5220

gcacaaacca gcttctggtt tcttctggaa tgaataacct catatctgtc ctgatgtgat 5280

atgtctgaga ctgaatgcgg gaggttcaat gtgaagctgt gtgtggtgtc aaagtttcag 5340

gaaggatttt acccttttgt tcttccccct gtccccaacc cactctcacc ccgcaaccca 5400

tcagtatttt agttatttgg cctctactcc agtaaacctg attgggtttg ttcactctct 5460

gaatgattat tagccagact tcaaaattat ttatagccc aaattataac atctattgta 5520

ttatttagac ttttaacata tagagctatt tctactgatt ttgccccttg ttctgtcctt 5580

tttttcaaaa aagaaaatgt gtttttgtt tggtaaccata gtgtgaaatg ctgggaacaa 5640

tgactataag acatgctatg gcacatatat ttatagcttg tttatgtaga aacaaatgta 5700

atatattaaa gccttatata taatgaactt tgtactattc acattttgta tcagtattat 5760

gtagcataac aaaggtcata atgctttcag caattgatgt cattttatta aagaacattg 5820

aaaaacttga 5830

<210> 21

<211> 1356

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

Met Gln Ser Lys Val Leu Leu Ala Val Ala Leu Trp Leu Cys Val Glu

1 5 10 15

Thr Arg Ala Ala Ser Val Gly Leu Pro Ser Val Ser Leu Asp Leu Pro

20 25 30

Arg Leu Ser Ile Gln Lys Asp Ile Leu Thr Ile Lys Ala Asn Thr Thr

35 40 45

Leu Gln Ile Thr Cys Arg Gly Gln Arg Asp Leu Asp Trp Leu Trp Pro

50 55 60

Asn Asn Gln Ser Gly Ser Glu Gln Arg Val Glu Val Thr Glu Cys Ser

65                                70                                75                                80  
 Asp Gly Leu Phe Cys Lys Thr Leu Thr Ile Pro Lys Val Ile Gly Asn  
    85                                90                                95  
 Asp Thr Gly Ala Tyr Lys Cys Phe Tyr Arg Glu Thr Asp Leu Ala Ser  
  
    100                                105                                110  
 Val Ile Tyr Val Tyr Val Gln Asp Tyr Arg Ser Pro Phe Ile Ala Ser  
    115                                120                                125  
 Val Ser Asp Gln His Gly Val Val Tyr Ile Thr Glu Asn Lys Asn Lys  
    130                                135                                140  
 Thr Val Val Ile Pro Cys Leu Gly Ser Ile Ser Asn Leu Asn Val Ser  
 145                                150                                155                                160  
 Leu Cys Ala Arg Tyr Pro Glu Lys Arg Phe Val Pro Asp Gly Asn Arg  
  
    165                                170                                175  
 Ile Ser Trp Asp Ser Lys Lys Gly Phe Thr Ile Pro Ser Tyr Met Ile  
    180                                185                                190  
 Ser Tyr Ala Gly Met Val Phe Cys Glu Ala Lys Ile Asn Asp Glu Ser  
    195                                200                                205  
 Tyr Gln Ser Ile Met Tyr Ile Val Val Val Val Gly Tyr Arg Ile Tyr  
    210                                215                                220  
 Asp Val Val Leu Ser Pro Ser His Gly Ile Glu Leu Ser Val Gly Glu  
  
 225                                230                                235                                240  
 Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr Glu Leu Asn Val Gly Ile  
    245                                250                                255  
 Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys His Gln His Lys Lys Leu  
    260                                265                                270  
 Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly Ser Glu Met Lys Lys Phe  
    275                                280                                285  
 Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr Arg Ser Asp Gln Gly Leu  
  
    290                                295                                300  
 Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met Thr Lys Lys Asn Ser Thr  
 305                                310                                315                                320

Phe Val Arg Val His Glu Lys Pro Phe Val Ala Phe Gly Ser Gly Met  
 325 330 335  
 Glu Ser Leu Val Glu Ala Thr Val Gly Glu Arg Val Arg Ile Pro Ala  
 340 345 350  
 Lys Tyr Leu Gly Tyr Pro Pro Pro Glu Ile Lys Trp Tyr Lys Asn Gly  
 355 360 365  
 Ile Pro Leu Glu Ser Asn His Thr Ile Lys Ala Gly His Val Leu Thr  
 370 375 380  
 Ile Met Glu Val Ser Glu Arg Asp Thr Gly Asn Tyr Thr Val Ile Leu  
 385 390 395 400  
 Thr Asn Pro Ile Ser Lys Glu Lys Gln Ser His Val Val Ser Leu Val  
 405 410 415  
 Val Tyr Val Pro Pro Gln Ile Gly Glu Lys Ser Leu Ile Ser Pro Val  
 420 425 430  
 Asp Ser Tyr Gln Tyr Gly Thr Thr Gln Thr Leu Thr Cys Thr Val Tyr  
 435 440 445  
 Ala Ile Pro Pro Pro His His Ile His Trp Tyr Trp Gln Leu Glu Glu  
 450 455 460  
 Glu Cys Ala Asn Glu Pro Ser Gln Ala Val Ser Val Thr Asn Pro Tyr  
 465 470 475 480  
 Pro Cys Glu Glu Trp Arg Ser Val Glu Asp Phe Gln Gly Gly Asn Lys  
 485 490 495  
 Ile Glu Val Asn Lys Asn Gln Phe Ala Leu Ile Glu Gly Lys Asn Lys  
 500 505 510  
 Thr Val Ser Thr Leu Val Ile Gln Ala Ala Asn Val Ser Ala Leu Tyr  
 515 520 525  
 Lys Cys Glu Ala Val Asn Lys Val Gly Arg Gly Glu Arg Val Ile Ser  
 530 535 540  
 Phe His Val Thr Arg Gly Pro Glu Ile Thr Leu Gln Pro Asp Met Gln  
 545 550 555 560  
 Pro Thr Glu Gln Glu Ser Val Ser Leu Trp Cys Thr Ala Asp Arg Ser

565                      570                      575  
 Thr Phe Glu Asn Leu Thr Trp Tyr Lys Leu Gly Pro Gln Pro Leu Pro  
 580                      585                      590  
 Ile His Val Gly Glu Leu Pro Thr Pro Val Cys Lys Asn Leu Asp Thr  
 595                      600                      605  
 Leu Trp Lys Leu Asn Ala Thr Met Phe Ser Asn Ser Thr Asn Asp Ile  
  
 610                      615                      620  
 Leu Ile Met Glu Leu Lys Asn Ala Ser Leu Gln Asp Gln Gly Asp Tyr  
 625                      630                      635                      640  
 Val Cys Leu Ala Gln Asp Arg Lys Thr Lys Lys Arg His Cys Val Val  
 645                      650                      655  
 Arg Gln Leu Thr Val Leu Glu Arg Val Ala Pro Thr Ile Thr Gly Asn  
 660                      665                      670  
 Leu Glu Asn Gln Thr Thr Ser Ile Gly Glu Ser Ile Glu Val Ser Cys  
  
 675                      680                      685  
 Thr Ala Ser Gly Asn Pro Pro Pro Gln Ile Met Trp Phe Lys Asp Asn  
 690                      695                      700  
 Glu Thr Leu Val Glu Asp Ser Gly Ile Val Leu Lys Asp Gly Asn Arg  
 705                      710                      715                      720  
 Asn Leu Thr Ile Arg Arg Val Arg Lys Glu Asp Glu Gly Leu Tyr Thr  
 725                      730                      735  
 Cys Gln Ala Cys Ser Val Leu Gly Cys Ala Lys Val Glu Ala Phe Phe  
  
 740                      745                      750  
 Ile Ile Glu Gly Ala Gln Glu Lys Thr Asn Leu Glu Ile Ile Ile Leu  
 755                      760                      765  
 Val Gly Thr Ala Val Ile Ala Met Phe Phe Trp Leu Leu Val Ile  
 770                      775                      780  
 Ile Leu Arg Thr Val Lys Arg Ala Asn Gly Gly Glu Leu Lys Thr Gly  
 785                      790                      795                      800  
 Tyr Leu Ser Ile Val Met Asp Pro Asp Glu Leu Pro Leu Asp Glu His  
  
 805                      810                      815



Cys Glu Arg Leu Pro Tyr Asp Ala Ser Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asp  
 820 825 830  
 Arg Leu Lys Leu Gly Lys Pro Leu Gly Arg Gly Ala Phe Gly Gln Val  
 835 840 845  
 Ile Glu Ala Asp Ala Phe Gly Ile Asp Lys Thr Ala Thr Cys Arg Thr  
 850 855 860  
 Val Ala Val Lys Met Leu Lys Glu Gly Ala Thr His Ser Glu His Arg  
  
 865 870 875 880  
 Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Ile Leu Ile His Ile Gly His His Leu  
 885 890 895  
 Asn Val Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Lys Pro Gly Gly Pro Leu  
 900 905 910  
 Met Val Ile Val Glu Phe Cys Lys Phe Gly Asn Leu Ser Thr Tyr Leu  
 915 920 925  
 Arg Ser Lys Arg Asn Glu Phe Val Pro Tyr Lys Thr Lys Gly Ala Arg  
  
 930 935 940  
 Phe Arg Gln Gly Lys Asp Tyr Val Gly Ala Ile Pro Val Asp Leu Lys  
 945 950 955 960  
 Arg Arg Leu Asp Ser Ile Thr Ser Ser Gln Ser Ser Ala Ser Ser Gly  
 965 970 975  
 Phe Val Glu Glu Lys Ser Leu Ser Asp Val Glu Glu Glu Glu Ala Pro  
 980 985 990  
 Glu Asp Leu Tyr Lys Asp Phe Leu Thr Leu Glu His Leu Ile Cys Tyr  
  
 995 1000 1005  
 Ser Phe Gln Val Ala Lys Gly Met Glu Phe Leu Ala Ser Arg Lys  
 1010 1015 1020  
 Cys Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu Leu Ser Glu  
 1025 1030 1035  
 Lys Asn Val Val Lys Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile  
 1040 1045 1050  
 Tyr Lys Asp Pro Asp Tyr Val Arg Lys Gly Asp Ala Arg Leu Pro

1055	1060	1065
Leu Lys Trp Met Ala Pro Glu Thr Ile Phe Asp Arg Val Tyr Thr		
1070	1075	1080
Ile Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile		
1085	1090	1095
Phe Ser Leu Gly Ala Ser Pro Tyr Pro Gly Val Lys Ile Asp Glu		
1100	1105	1110
Glu Phe Cys Arg Arg Leu Lys Glu Gly Thr Arg Met Arg Ala Pro		

1115	1120	1125
Asp Tyr Thr Thr Pro Glu Met Tyr Gln Thr Met Leu Asp Cys Trp		
1130	1135	1140
His Gly Glu Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Ser Glu Leu Val Glu		
1145	1150	1155
His Leu Gly Asn Leu Leu Gln Ala Asn Ala Gln Gln Asp Gly Lys		
1160	1165	1170
Asp Tyr Ile Val Leu Pro Ile Ser Glu Thr Leu Ser Met Glu Glu		

1175	1180	1185
Asp Ser Gly Leu Ser Leu Pro Thr Ser Pro Val Ser Cys Met Glu		
1190	1195	1200
Glu Glu Glu Val Cys Asp Pro Lys Phe His Tyr Asp Asn Thr Ala		
1205	1210	1215
Gly Ile Ser Gln Tyr Leu Gln Asn Ser Lys Arg Lys Ser Arg Pro		
1220	1225	1230
Val Ser Val Lys Thr Phe Glu Asp Ile Pro Leu Glu Glu Pro Glu		

1235	1240	1245
Val Lys Val Ile Pro Asp Asp Asn Gln Thr Asp Ser Gly Met Val		
1250	1255	1260
Leu Ala Ser Glu Glu Leu Lys Thr Leu Glu Asp Arg Thr Lys Leu		
1265	1270	1275
Ser Pro Ser Phe Gly Gly Met Val Pro Ser Lys Ser Arg Glu Ser		
1280	1285	1290

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

1295

1300

1305

Tyr His Ser Asp Asp Thr Asp Thr Thr Val Tyr Ser Ser Glu Glu

1310

1315

1320

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

1325

1330

1335

Thr Ala Gln Ile Leu Gln Pro Asp Ser Gly Thr Thr Leu Ser Ser

1340

1345

1350

Pro Pro Val

1355

<210> 22

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

Cys Asn Asp Glu Gly Leu Glu Cys Val Pro Thr Glu Glu Ser Asn Ile

1

5

10

15

<210> 23

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

Cys Pro Asp Asp Gly Leu Glu Cys Val Pro Thr Gly Gln His Gln Val

1

5

10

15

<210> 24

<211> 1676

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Met Gly Leu Leu Gly Ile Leu Cys Phe Leu Ile Phe Leu Gly Lys Thr

1

5

10

15

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

20 25 30  
 Val Gly Ala Ser Glu Asn Ile Val Ile Gln Val Tyr Gly Tyr Thr Glu  
 35 40 45  
 Ala Phe Asp Ala Thr Ile Ser Ile Lys Ser Tyr Pro Asp Lys Lys Phe  
 50 55 60  
 Ser Tyr Ser Ser Gly His Val His Leu Ser Ser Glu Asn Lys Phe Gln  
  
 65 70 75 80  
 Asn Ser Ala Ile Leu Thr Ile Gln Pro Lys Gln Leu Pro Gly Gly Gln  
 85 90 95  
 Asn Pro Val Ser Tyr Val Tyr Leu Glu Val Val Ser Lys His Phe Ser  
 100 105 110  
 Lys Ser Lys Arg Met Pro Ile Thr Tyr Asp Asn Gly Phe Leu Phe Ile  
 115 120 125  
 His Thr Asp Lys Pro Val Tyr Thr Pro Asp Gln Ser Val Lys Val Arg  
  
 130 135 140  
 Val Tyr Ser Leu Asn Asp Asp Leu Lys Pro Ala Lys Arg Glu Thr Val  
 145 150 155 160  
 Leu Thr Phe Ile Asp Pro Glu Gly Ser Glu Val Asp Met Val Glu Glu  
 165 170 175  
 Ile Asp His Ile Gly Ile Ile Ser Phe Pro Asp Phe Lys Ile Pro Ser  
 180 185 190  
 Asn Pro Arg Tyr Gly Met Trp Thr Ile Lys Ala Lys Tyr Lys Glu Asp  
  
 195 200 205  
 Phe Ser Thr Thr Gly Thr Ala Tyr Phe Glu Val Lys Glu Tyr Val Leu  
 210 215 220  
 Pro His Phe Ser Val Ser Ile Glu Pro Glu Tyr Asn Phe Ile Gly Tyr  
 225 230 235 240  
 Lys Asn Phe Lys Asn Phe Glu Ile Thr Ile Lys Ala Arg Tyr Phe Tyr  
 245 250 255  
 Asn Lys Val Val Thr Glu Ala Asp Val Tyr Ile Thr Phe Gly Ile Arg  
  
 260 265 270

Glu Asp Leu Lys Asp Asp Gln Lys Glu Met Met Gln Thr Ala Met Gln  
 275 280 285  
 Asn Thr Met Leu Ile Asn Gly Ile Ala Gln Val Thr Phe Asp Ser Glu  
 290 295 300  
 Thr Ala Val Lys Glu Leu Ser Tyr Tyr Ser Leu Glu Asp Leu Asn Asn  
 305 310 315 320  
 Lys Tyr Leu Tyr Ile Ala Val Thr Val Ile Glu Ser Thr Gly Gly Phe  
 325 330 335  
 Ser Glu Glu Ala Glu Ile Pro Gly Ile Lys Tyr Val Leu Ser Pro Tyr  
 340 345 350  
 Lys Leu Asn Leu Val Ala Thr Pro Leu Phe Leu Lys Pro Gly Ile Pro  
 355 360 365  
 Tyr Pro Ile Lys Val Gln Val Lys Asp Ser Leu Asp Gln Leu Val Gly  
 370 375 380  
 Gly Val Pro Val Thr Leu Asn Ala Gln Thr Ile Asp Val Asn Gln Glu  
 385 390 395 400  
 Thr Ser Asp Leu Asp Pro Ser Lys Ser Val Thr Arg Val Asp Asp Gly  
 405 410 415  
 Val Ala Ser Phe Val Leu Asn Leu Pro Ser Gly Val Thr Val Leu Glu  
 420 425 430  
 Phe Asn Val Lys Thr Asp Ala Pro Asp Leu Pro Glu Glu Asn Gln Ala  
 435 440 445  
 Arg Glu Gly Tyr Arg Ala Ile Ala Tyr Ser Ser Leu Ser Gln Ser Tyr  
 450 455 460  
 Leu Tyr Ile Asp Trp Thr Asp Asn His Lys Ala Leu Leu Val Gly Glu  
 465 470 475 480  
 His Leu Asn Ile Ile Val Thr Pro Lys Ser Pro Tyr Ile Asp Lys Ile  
 485 490 495  
 Thr His Tyr Asn Tyr Leu Ile Leu Ser Lys Gly Lys Ile Ile His Phe  
 500 505 510  
 Gly Thr Arg Glu Lys Phe Ser Asp Ala Ser Tyr Gln Ser Ile Asn Ile

515                      520                      525  
 Pro Val Thr Gln Asn Met Val Pro Ser Ser Arg Leu Leu Val Tyr Tyr  
 530                      535                      540  
 Ile Val Thr Gly Glu Gln Thr Ala Glu Leu Val Ser Asp Ser Val Trp  
 545                      550                      555                      560  
 Leu Asn Ile Glu Glu Lys Cys Gly Asn Gln Leu Gln Val His Leu Ser  
 565                      570                      575  
 Pro Asp Ala Asp Ala Tyr Ser Pro Gly Gln Thr Val Ser Leu Asn Met  
  
 580                      585                      590  
 Ala Thr Gly Met Asp Ser Trp Val Ala Leu Ala Ala Val Asp Ser Ala  
 595                      600                      605  
 Val Tyr Gly Val Gln Arg Gly Ala Lys Lys Pro Leu Glu Arg Val Phe  
 610                      615                      620  
 Gln Phe Leu Glu Lys Ser Asp Leu Gly Cys Gly Ala Gly Gly Gly Leu  
 625                      630                      635                      640  
 Asn Asn Ala Asn Val Phe His Leu Ala Gly Leu Thr Phe Leu Thr Asn  
  
 645                      650                      655  
 Ala Asn Ala Asp Asp Ser Gln Glu Asn Asp Glu Pro Cys Lys Glu Ile  
 660                      665                      670  
 Leu Arg Pro Arg Arg Thr Leu Gln Lys Lys Ile Glu Glu Ile Ala Ala  
 675                      680                      685  
 Lys Tyr Lys His Ser Val Val Lys Lys Cys Cys Tyr Asp Gly Ala Cys  
 690                      695                      700  
 Val Asn Asn Asp Glu Thr Cys Glu Gln Arg Ala Ala Arg Ile Ser Leu  
  
 705                      710                      715                      720  
 Gly Pro Arg Cys Ile Lys Ala Phe Thr Glu Cys Cys Val Val Ala Ser  
 725                      730                      735  
 Gln Leu Arg Ala Asn Ile Ser His Lys Asp Met Gln Leu Gly Arg Leu  
 740                      745                      750  
 His Met Lys Thr Leu Leu Pro Val Ser Lys Pro Glu Ile Arg Ser Tyr  
 755                      760                      765

Phe Pro Glu Ser Trp Leu Trp Glu Val His Leu Val Pro Arg Arg Lys

770

775

780

Gln Leu Gln Phe Ala Leu Pro Asp Ser Leu Thr Thr Trp Glu Ile Gln

785

790

795

800

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

805

810

815

Ala Lys Val Phe Lys Asp Val Phe Leu Glu Met Asn Ile Pro Tyr Ser

820

825

830

Val Val Arg Gly Glu Gln Ile Gln Leu Lys Gly Thr Val Tyr Asn Tyr

835

840

845

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

850

855

860

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

865

870

875

880

Ser Lys Cys Val Arg Gln Lys Val Glu Gly Ser Ser Ser His Leu Val

885

890

895

Thr Phe Thr Val Leu Pro Leu Glu Ile Gly Leu His Asn Ile Asn Phe

900

905

910

Ser Leu Glu Thr Trp Phe Gly Lys Glu Ile Leu Val Lys Thr Leu Arg

915

920

925

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

930

935

940

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

945

950

955

960

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

965

970

975

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

980

985

990

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

995

1000

1005

Glu Ala Glu Leu Met Ser Val Val Pro Val Phe Tyr Val Phe His

1010	1015	1020
Tyr Leu Glu Thr Gly Asn His	Trp Asn Ile Phe His	Ser Asp Pro
1025	1030	1035
Leu Ile Glu Lys Gln Lys Leu	Lys Lys Lys Leu Lys	Glu Gly Met
1040	1045	1050
Leu Ser Ile Met Ser Tyr Arg	Asn Ala Asp Tyr Ser	Tyr Ser Val
1055	1060	1065
Trp Lys Gly Gly Ser Ala Ser	Thr Trp Leu Thr Ala	Phe Ala Leu
1070	1075	1080
Arg Val Leu Gly Gln Val Asn	Lys Tyr Val Glu Gln	Asn Gln Asn
1085	1090	1095
Ser Ile Cys Asn Ser Leu Leu	Trp Leu Val Glu Asn	Tyr Gln Leu
1100	1105	1110
Asp Asn Gly Ser Phe Lys Glu	Asn Ser Gln Tyr Gln	Pro Ile Lys
1115	1120	1125
Leu Gln Gly Thr Leu Pro Val	Glu Ala Arg Glu Asn	Ser Leu Tyr
1130	1135	1140
Leu Thr Ala Phe Thr Val Ile	Gly Ile Arg Lys Ala	Phe Asp Ile
1145	1150	1155
Cys Pro Leu Val Lys Ile Asp	Thr Ala Leu Ile Lys	Ala Asp Asn
1160	1165	1170
Phe Leu Leu Glu Asn Thr Leu	Pro Ala Gln Ser Thr	Phe Thr Leu
1175	1180	1185
Ala Ile Ser Ala Tyr Ala Leu	Ser Leu Gly Asp Lys	Thr His Pro
1190	1195	1200
Gln Phe Arg Ser Ile Val Ser	Ala Leu Lys Arg Glu	Ala Leu Val
1205	1210	1215
Lys Gly Asn Pro Pro Ile Tyr	Arg Phe Trp Lys Asp	Asn Leu Gln
1220	1225	1230
His Lys Asp Ser Ser Val Pro	Asn Thr Gly Thr Ala	Arg Met Val
1235	1240	1245



Glu Thr	Thr Ala Tyr Ala Leu	Leu Thr Ser Leu Asn	Leu Lys Asp
1250	1255	1260	
Ile Asn	Tyr Val Asn Pro Val	Ile Lys Trp Leu Ser	Glu Glu Gln
1265	1270	1275	
Arg Tyr	Gly Gly Gly Phe Tyr	Ser Thr Gln Asp Thr	Ile Asn Ala
1280	1285	1290	
Ile Glu	Gly Leu Thr Glu Tyr	Ser Leu Leu Val Lys	Gln Leu Arg
1295	1300	1305	
Leu Ser	Met Asp Ile Asp Val	Ser Tyr Lys His Lys	Gly Ala Leu
1310	1315	1320	
His Asn	Tyr Lys Met Thr Asp	Lys Asn Phe Leu Gly	Arg Pro Val
1325	1330	1335	
Glu Val	Leu Leu Asn Asp Asp	Leu Ile Val Ser Thr	Gly Phe Gly
1340	1345	1350	
Ser Gly	Leu Ala Thr Val His	Val Thr Thr Val Val	His Lys Thr
1355	1360	1365	
Ser Thr	Ser Glu Glu Val Cys	Ser Phe Tyr Leu Lys	Ile Asp Thr
1370	1375	1380	
Gln Asp	Ile Glu Ala Ser His	Tyr Arg Gly Tyr Gly	Asn Ser Asp
1385	1390	1395	
Tyr Lys	Arg Ile Val Ala Cys	Ala Ser Tyr Lys Pro	Ser Arg Glu
1400	1405	1410	
Glu Ser	Ser Ser Gly Ser Ser	His Ala Val Met Asp	Ile Ser Leu
1415	1420	1425	
Pro Thr	Gly Ile Ser Ala Asn	Glu Glu Asp Leu Lys	Ala Leu Val
1430	1435	1440	
Glu Gly	Val Asp Gln Leu Phe	Thr Asp Tyr Gln Ile	Lys Asp Gly
1445	1450	1455	
His Val	Ile Leu Gln Leu Asn	Ser Ile Pro Ser Ser	Asp Phe Leu
1460	1465	1470	
Cys Val	Arg Phe Arg Ile Phe	Glu Leu Phe Glu Val	Gly Phe Leu

1475                      1480                      1485  
 Ser Pro Ala Thr Phe Thr Val Tyr Glu Tyr His Arg Pro Asp Lys  
 1490                      1495                      1500  
 Gln Cys Thr Met Phe Tyr Ser Thr Ser Asn Ile Lys Ile Gln Lys

1505                      1510                      1515  
 Val Cys Glu Gly Ala Ala Cys Lys Cys Val Glu Ala Asp Cys Gly  
 1520                      1525                      1530  
 Gln Met Gln Glu Glu Leu Asp Leu Thr Ile Ser Ala Glu Thr Arg  
 1535                      1540                      1545  
 Lys Gln Thr Ala Cys Lys Pro Glu Ile Ala Tyr Ala Tyr Lys Val  
 1550                      1555                      1560  
 Ser Ile Thr Ser Ile Thr Val Glu Asn Val Phe Val Lys Tyr Lys

1565                      1570                      1575  
 Ala Thr Leu Leu Asp Ile Tyr Lys Thr Gly Glu Ala Val Ala Glu  
 1580                      1585                      1590  
 Lys Asp Ser Glu Ile Thr Phe Ile Lys Lys Val Thr Cys Thr Asn  
 1595                      1600                      1605  
 Ala Glu Leu Val Lys Gly Arg Gln Tyr Leu Ile Met Gly Lys Glu  
 1610                      1615                      1620  
 Ala Leu Gln Ile Lys Tyr Asn Phe Ser Phe Arg Tyr Ile Tyr Pro

1625                      1630                      1635  
 Leu Asp Ser Leu Thr Trp Ile Glu Tyr Trp Pro Arg Asp Thr Thr  
 1640                      1645                      1650  
 Cys Ser Ser Cys Gln Ala Phe Leu Ala Asn Leu Asp Glu Phe Ala  
 1655                      1660                      1665  
 Glu Asp Ile Phe Leu Asn Gly Cys  
 1670                      1675

<210> 25

<211> 42

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220

><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (12)..(12)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (13)..(13)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (14)..(14)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (15)..(15)  
 <223> May be 2'OH-adenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (16)..(16)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (17)..(17)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (18)..(18)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (19)..(19)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221>  
 misc\_feature  
 <222> (20)..(20)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (21)..(21)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (22)..(22)  
 <223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (23)..(23)  
 <223> May be 2'OH-adenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (24)..(24)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (25)..(25)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
  
 <222> (26)..(26)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (27)..(27)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (28)..(28)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (29)..(29)  
 <223> May be 2'OH-adenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (30)..(30)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (31)..(31)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (32)..(32)  
 <223>  
 > May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (33)..(33)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (39)..(39)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (40)..(40)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (41)..(41)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (42)..(42)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<400> 25

gacgaugcgg ucucaugcgu cgagugugag uuuaccuucg uc

<210> 26

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

42

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (2)..(2)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (4)..(4)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (5)..(5)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221>  
 > misc\_feature  
 <222> (6)..(6)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (7)..(7)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (9)..(9)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (10)..(10)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (11)..(11)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)



<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be an inverted orientation T (3'-3'-linked)

<400> 26

cgccgcgguc ucaggcgug agucugaguu uaccugcgt

38

<210> 27

<211> 44

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)  
 <223> May be 2'OH-adenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (5)..(5)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (6)..(6)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (7)..(7)  
 <223> May be 2'OH-adenosine  
  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (9)..(9)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (10)..(10)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (11)..(11)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (12)..(12)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (13)..(13)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
  
 <222> (14)..(14)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (16)..(16)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (17)..(17)  
 <223> May be 2'OH-adenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (18)..(18)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (19)..(19)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (21)..(21)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (22)..(22)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (23)..(23)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (24)..(24)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (25)..(25)  
 <223> May be 2'OH-adenosine  
 <220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (38)..(38)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (39)..(39)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (40)..(40)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (41)..(41)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (42)..(42)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (43)..(43)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (44)..(44)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<400> 27  
 aggacgaugc ggucucaugc gucgagugug aguuuaccuu cguc

44

<210> 28  
 <211> 40  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic C5 specific aptamer  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (2)..(2)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (4)..(4)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (5)..(5)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (6)..(6)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (7)..(7)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (9)..(9)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (10)..(10)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (11)..(11)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (12)..(12)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine



<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (35)..(35)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (36)..(36)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (37)..(37)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (38)..(38)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (39)..(39)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (40)..(40)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 28

agcgccgcgg ucucagcgcg ugagucugag uuuaccugcg

40

<210> 29

<211> 46

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221>

misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (15)..(15)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (16)..(16)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (17)..(17)  
  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (18)..(18)  
 <223> May be 2'OH-adenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (19)..(19)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (20)..(20)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (21)..(21)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (22)..(22)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (23)..(23)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (24)..(24)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (25)..(25)  
 <223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (37)..(37)  
 <223> May be 2'OH-adenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (38)..(38)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (39)..(39)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (40)..(40)  
 <223> May be 2'OH-adenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (41)..(41)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (42)..(42)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (43)..(43)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (44)..(44)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (45)..(45)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (46)..(46)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <400> 29  
 ggcgauuacu gggacggacu cgcgauuga gcccagacga cucgcc  
 <210> 30  
 <211> 40

46

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (11)..(11)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (12)..(12)  
 <223> May be 2'OH-adenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (13)..(13)  
  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (14)..(14)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (15)..(15)  
 <223> May be 2'OH-adenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (16)..(16)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (17)..(17)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (18)..(18)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (19)..(19)  
  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (20)..(20)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (21)..(21)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine



<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (33)..(33)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (34)..(34)  
 <223> May be 2'OH-adenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (35)..(35)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (36)..(36)  
 <223> May be 2'OH-adenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (37)..(37)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (38)..(38)  
  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (39)..(39)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (40)..(40)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <400> 30  
 ggcuucugaa gauuauuucg cgaugugaac uccagacccc  
 <210> 31  
 <211> 40  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic C5 specific aptamer  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> May be 2'OH-guanosine

40

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223>

> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223>

May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (24)..(24)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (25)..(25)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (26)..(26)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
  
 <222> (27)..(27)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (28)..(28)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (29)..(29)  
 <223> May be 2'OH-adenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (30)..(30)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (31)..(31)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (32)..(32)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (33)..(33)  
  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (34)..(34)  
 <223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (39)..(39)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (40)..(40)

<223> May be 2'OH-guanosine

<400> 31

ggcgccgcgg ucucaggcgc ugagucugag uuuaccugcg

<210> 32

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

40

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (16)..(16)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (17)..(17)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (18)..(18)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (19)..(19)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (20)..(20)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (22)..(22)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (23)..(23)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (24)..(24)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (25)..(25)  
 <223> May be 2'OH-thymidine



<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<

223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222

> (33)..(33)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (39)..(39)

<223> May be an inverted orientation T (3'-3'-linked)

<400> 32

cgccgcgguc tcaggcgug agtctgaguu uaccugcgt

<210> 33

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

39

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220>

><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (18)..(18)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (19)..(19)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (20)..(20)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (21)..(21)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (22)..(22)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (23)..(23)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (24)..(24)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (25)..(25)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (26)..(26)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (27)..(27)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <  
 220><221> misc\_feature  
 <222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (29)..(29)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (30)..(30)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (31)..(31)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (32)..(32)  
 <223> May be 2'OH-adenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (33)..(33)  
 <223> May be deoxycytidine  
  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (34)..(34)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (35)..(35)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (36)..(36)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (37)..(37)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (38)..(38)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (39)..(39)

<223> May be an inverted orientation T (3'-3'-linked)

<400> 33

cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcgt

39

<210> 34

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223>

> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223>

> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<

223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature



<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'OH-cytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 34

cgccgcggucc tcaggcgugc agtctgaguu uaccugcg

<210> 35

<211

> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be deoxycytidine

38

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<

222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222>

> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221>

```

> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> May be 2'OH-adenosine
<220><221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature

```

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 35

cgccgcgguc tcaggcgug agtctgaguu uaccugcg

38

<210> 36

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221>

misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220>

><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220>

<221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine



<400> 36

cgccgcgguc tcaggcgug agtctgaguu uaccugcg

38

<210> 37

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223>

> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (21)..(21)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (22)..(22)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (23)..(23)  
 <223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (24)..(24)  
 <223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (25)..(25)  
 <223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (26)..(26)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (27)..(27)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<  
 220><221> misc\_feature  
 <222> (28)..(28)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (29)..(29)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (30)..(30)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (31)..(31)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (32)..(32)  
 <223> May be 2'OH-adenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (33)..(33)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (34)..(34)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (35)..(35)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (36)..(36)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (37)..(37)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (38)..(38)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <400> 37  
 cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg

38

<210> 38  
 <211> 38  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic C5 specific aptamer  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (4)..(4)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (5)..(5)  
 <223>  
 > May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (6)..(6)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (7)..(7)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (9)..(9)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (10)..(10)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (11)..(11)  
 <223>  
 May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (12)..(12)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 38

cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg

38

<210> 39

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature



<222> (6)..(6)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (7)..(7)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (9)..(9)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (10)..(10)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (11)..(11)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (12)..(12)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (13)..(13)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221>  
 misc\_feature  
 <222> (14)..(14)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (15)..(15)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (16)..(16)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220>

><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220>

<221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 39

cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg

38

<210> 40

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (22)..(22)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (23)..(23)  
 <223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (24)..(24)  
 <223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (25)..(25)  
 <223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (26)..(26)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (27)..(27)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<  
 220><221> misc\_feature  
 <222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 40

cgccgcgguc tcaggcgug agtctgaguu uacugcg

37

<210> 41

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine



<220><221> misc\_feature  
 <222> (15)..(15)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (16)..(16)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (17)..(17)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (18)..(18)  
 <223>  
 > May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (19)..(19)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (20)..(20)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (21)..(21)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (22)..(22)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (23)..(23)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <  
 222> (24)..(24)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (25)..(25)  
 <223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (37)..(37)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (38)..(38)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <400> 41  
 cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg  
 <210> 42  
 <211> 37  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic C5 specific aptamer  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine  
  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (2)..(2)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (4)..(4)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (5)..(5)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (6)..(6)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (7)..(7)

38

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221>

misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220>

><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220>

<221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 42

cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uacugcg

37

<210> 43

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223>

> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220>

><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature



<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<

220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'OH-cytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220

><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 43

cgccgcgguc tcaggcgug agtctgaguu uaccugcg

38

<210> 44

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 44

cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg

<210> 45

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

38

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221>

> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220

><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220>

<221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature



<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 45

cgccgcgguc tcaggcgug agtctgaguu uaccugcg

<210> 46

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

38

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223>

> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223>

> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<

220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (35)..(35)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (36)..(36)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (37)..(37)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (38)..(38)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <400> 46  
 cgccgcgguc tcaggcgug agtctgaguu uaccugcg  
 <210> 47  
 <211> 38  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><223> Synthetic C5 specific aptamer  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (2)..(2)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (4)..(4)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (5)..(5)  
 <223> May be 2'OH-guanosine

38

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223>

> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223>

May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (28)..(28)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (29)..(29)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (30)..(30)  
  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (31)..(31)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (32)..(32)  
 <223> May be 2'OH-adenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (33)..(33)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (34)..(34)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (35)..(35)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (36)..(36)  
  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (37)..(37)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (38)..(38)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine



<400> 47

cgccgcgguc tcaggcgctg agtctgaguu uaccugcg

38

<210> 48

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (10)..(10)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (11)..(11)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (12)..(12)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (13)..(13)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221>  
 misc\_feature  
 <222> (14)..(14)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (15)..(15)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (16)..(16)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (17)..(17)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (18)..(18)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (19)..(19)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (21)..(21)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (22)..(22)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (23)..(23)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (24)..(24)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (25)..(25)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <  
 222> (26)..(26)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (27)..(27)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (28)..(28)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (29)..(29)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (30)..(30)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 48

cgccgcgguc tcaggcgctg agtctgaguu uaccugcg

38

<210> 49

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (14)..(14)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (15)..(15)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (16)..(16)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (17)..(17)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (18)..(18)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (19)..(19)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (20)..(20)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (21)..(21)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (22)..(22)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (23)..(23)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (25)..(25)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (26)..(26)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (27)..(27)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <  
 220><221> misc\_feature  
 <222> (28)..(28)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (29)..(29)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (30)..(30)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (31)..(31)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (32)..(32)  
 <223> May be 2'OH-adenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (33)..(33)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (34)..(34)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (36)..(36)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (37)..(37)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (38)..(38)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <400> 49  
 cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgagtu uaccugcg

38

<210> 50  
 <211> 38  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic C5 specific aptamer  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (2)..(2)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (4)..(4)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (5)..(5)  
 <223>  
 > May be 2'OH-guanosine



<220><221> misc\_feature  
 <222> (6)..(6)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (7)..(7)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (9)..(9)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (10)..(10)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (11)..(11)  
 <223>  
 May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (12)..(12)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (13)..(13)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (14)..(14)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (15)..(15)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (16)..(16)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 50

cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgagut uaccugcg

38

<210> 51

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (10)..(10)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (11)..(11)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (12)..(12)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (13)..(13)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (14)..(14)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (15)..(15)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (16)..(16)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (17)..(17)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (18)..(18)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (19)..(19)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (20)..(20)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (21)..(21)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (22)..(22)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (23)..(23)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (24)..(24)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (25)..(25)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <  
 220><221> misc\_feature  
 <222> (26)..(26)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (27)..(27)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (28)..(28)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (29)..(29)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (30)..(30)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (31)..(31)  
 <223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (32)..(32)  
 <223> May be 2'OH-adenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (33)..(33)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (34)..(34)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (35)..(35)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (36)..(36)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (37)..(37)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (38)..(38)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <400> 51  
 cgccgcggucc tcaggcgug agtctgaguu taccugcg  
 <210> 52  
 <211> 38  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic C5 specific aptamer  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (2)..(2)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

38

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine



<220><221> misc\_feature  
 <222> (14)..(14)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (15)..(15)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (16)..(16)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (17)..(17)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (18)..(18)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (19)..(19)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (20)..(20)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (21)..(21)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (22)..(22)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (23)..(23)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (24)..(24)  
 <223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (25)..(25)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (26)..(26)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (27)..(27)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <  
 220><221> misc\_feature  
 <222> (28)..(28)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (29)..(29)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (30)..(30)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (31)..(31)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (32)..(32)  
 <223> May be 2'OH-adenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (33)..(33)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
  
 <222> (34)..(34)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (35)..(35)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (36)..(36)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (37)..(37)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (38)..(38)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <400> 52  
 cgccgcgguc tcaggcgug agtctgagtt taccugcg

38

<210> 53  
 <211> 38  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic C5 specific aptamer  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (2)..(2)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (4)..(4)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (5)..(5)  
 <223>  
 > May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (7)..(7)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (9)..(9)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (10)..(10)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (11)..(11)  
 <223>  
 May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (12)..(12)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (13)..(13)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (14)..(14)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (15)..(15)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (16)..(16)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 53

cgccgcggu ctcaggcgcu agtctgaguu uacctgcg

38

<210> 54

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (11)..(11)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (12)..(12)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (13)..(13)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (14)..(14)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (15)..(15)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (16)..(16)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (17)..(17)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (18)..(18)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (19)..(19)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (20)..(20)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature



<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<

220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221>

> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 54

cgccgcgguu tcaggcgguu agtctgaguu uaccugcg

<210> 55

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

38

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220

><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<

220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (37)..(37)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (38)..(38)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <400> 55  
 cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg

38

<210> 56  
 <211> 38  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic C5 specific aptamer  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (2)..(2)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (4)..(4)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (5)..(5)  
 <223>  
 > May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (6)..(6)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223>

> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature



<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 56

cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg

38

<210> 57

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (11)..(11)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (12)..(12)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (13)..(13)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (14)..(14)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (15)..(15)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (16)..(16)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (17)..(17)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (18)..(18)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (19)..(19)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (20)..(20)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (21)..(21)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (22)..(22)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (23)..(23)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (24)..(24)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (25)..(25)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <  
 220><221> misc\_feature  
 <222> (26)..(26)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (27)..(27)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (28)..(28)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (29)..(29)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (30)..(30)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (31)..(31)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (32)..(32)  
 <223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (33)..(33)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (34)..(34)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (35)..(35)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (36)..(36)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (37)..(37)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (38)..(38)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <400> 57  
 cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg  
 <210> 58  
 <211> 37  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic C5 specific aptamer  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (2)..(2)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)

38

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine



<220><221> misc\_feature  
 <222> (37)..(37)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <400> 58  
 cgcgcgguu caggcgcuu gucugaguuu accugcg

37

<210> 59  
 <211> 38  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic C5 specific aptamer  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (2)..(2)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (4)..(4)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (5)..(5)  
 <223>  
 > May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (6)..(6)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (7)..(7)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223>

May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (20)..(20)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (21)..(21)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (22)..(22)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
  
 <222> (23)..(23)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (24)..(24)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (25)..(25)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (26)..(26)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (27)..(27)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (28)..(28)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><  
 221> misc\_feature  
 <222> (29)..(29)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (31)..(31)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (32)..(32)  
 <223> May be 2'OH-adenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (33)..(33)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (34)..(34)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (35)..(35)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (36)..(36)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (37)..(37)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (38)..(38)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <400> 59  
 cgccgcgguc ucaggcgug agucugaguu uaccugcg  
 <210> 60  
 <211> 38  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><223> Synthetic C5 specific aptamer  
 <220><221> misc\_feature

38

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223>

> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><  
 221> misc\_feature

<222> (30)..(30)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)  
 <223> May be 2'OH-adenosine  
 <220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 60

cgccgcgguc ucaggcgug agucugaguu uaccugcg

38

<210> 61

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine



<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (16)..(16)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (17)..(17)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (18)..(18)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (19)..(19)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (20)..(20)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (21)..(21)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (22)..(22)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (23)..(23)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (24)..(24)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (25)..(25)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <
 220><221> misc\_feature  
 <222> (26)..(26)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (38)..(38)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <400> 61  
 cgccgcgguc tcaggcgug agtctgaguu uaccugcg  
 <210> 62  
 <211> 38  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic C5 specific aptamer  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (2)..(2)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (4)..(4)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (5)..(5)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (6)..(6)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (7)..(7)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

38

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (20)..(20)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (21)..(21)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (22)..(22)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (23)..(23)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (24)..(24)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (25)..(25)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (26)..(26)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (27)..(27)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<

220><221> misc\_feature  
 <222> (28)..(28)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (29)..(29)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (30)..(30)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (31)..(31)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (32)..(32)  
 <223> May be 2'OH-adenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (33)..(33)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (34)..(34)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (35)..(35)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (36)..(36)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (37)..(37)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (38)..(38)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <400> 62

cgccgcgguc tcaggcgug agtctgaguu uaccugcg

38

<210> 63  
 <211> 38  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic C5 specific aptamer  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (2)..(2)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (4)..(4)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (5)..(5)  
 <223>  
 > May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (6)..(6)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (7)..(7)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (9)..(9)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (10)..(10)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (11)..(11)  
 <223>  
 May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (12)..(12)



<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 63

cgccgcgguc tcaggcgug agtctgaguu uaccugcg

38

<210> 64

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<

220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 64

cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg

<210> 65

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

38

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature



<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<

220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (32)..(32)  
 <223> May be 2'OH-adenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (33)..(33)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (34)..(34)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (35)..(35)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (36)..(36)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (37)..(37)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (38)..(38)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <400> 65

cgccgcggucc tcaggcgug agtctgaguu uaccugcg

38

<210> 66  
 <211> 38  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic C5 specific aptamer  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223>

> May be deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223>

May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 66

cgccgcgguc tcaggcgug agtctgaguu uaccugcg

38

<210> 67

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (17)..(17)  
 <223> May be deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (18)..(18)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (19)..(19)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (20)..(20)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (21)..(21)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (22)..(22)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (23)..(23)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (24)..(24)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (25)..(25)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <  
 220><221> misc\_feature  
 <222> (26)..(26)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (27)..(27)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine



<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'OH-cytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 67

cgccgcgguc tcaggcgug agtctgaguu uaccugcg

38

<210> 68

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (10)..(10)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (11)..(11)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (12)..(12)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (13)..(13)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (14)..(14)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (15)..(15)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (16)..(16)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (17)..(17)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (18)..(18)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (19)..(19)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (20)..(20)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (21)..(21)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (22)..(22)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (23)..(23)  
 <223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (24)..(24)  
 <223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (25)..(25)  
 <223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (26)..(26)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (27)..(27)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<  
 220><221> misc\_feature  
 <222> (28)..(28)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (29)..(29)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (30)..(30)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (31)..(31)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (32)..(32)  
 <223> May be deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (33)..(33)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (34)..(34)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (35)..(35)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (36)..(36)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (37)..(37)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (38)..(38)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <400> 68  
 cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg

38

<210> 69  
 <211> 40  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic C5 specific aptamer  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (2)..(2)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (14)..(14)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (15)..(15)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (16)..(16)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (17)..(17)  
 <223>  
 > May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (18)..(18)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (19)..(19)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (20)..(20)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (21)..(21)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (22)..(22)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (23)..(23)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (24)..(24)

<223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (25)..(25)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (26)..(26)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (27)..(27)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (28)..(28)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (29)..(29)  
 <  
 223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (30)..(30)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (31)..(31)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (32)..(32)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (33)..(33)  
 <223> May be 2'OH-adenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (34)..(34)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (35)..(35)



<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (36)..(36)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (37)..(37)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (38)..(38)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (39)..(39)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (40)..(40)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine  
 <400> 69  
 ggcgucgcggu ctcaggcgcu gagtctgagu uuaccuacgc

40

<210> 70  
 <211> 38  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic C5 specific aptamer  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (2)..(2)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<

223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (16)..(16)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (17)..(17)  
 <223>  
 > May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (18)..(18)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (19)..(19)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (20)..(20)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (21)..(21)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (22)..(22)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <  
 222> (23)..(23)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (24)..(24)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (25)..(25)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (27)..(27)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (28)..(28)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222>  
 > (29)..(29)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (30)..(30)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (31)..(31)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (32)..(32)  
 <223> May be 2'OH-adenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (33)..(33)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (34)..(34)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (35)..(35)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (36)..(36)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (37)..(37)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<400> 70

gggcgcgguc tcaggcgug agtctgaguu uaccuccc

38

<210> 71

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220>

><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (39)..(39)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<400> 71

gcgccgcggu ctcaggcgcu gagtctgagu uuacugcgc

39

<210> 72

<211> 43

<212> DNA



<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (39)..(39)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (40)..(40)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (41)..(41)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (42)..(42)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (43)..(43)

<223> May be an inverted orientation T (3'-3'-linked)

<400> 72

ggacgccgcg gucucaggcg cugagucugg uuucacugcg cut

43

<210> 73

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<

222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (10)..(10)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (11)..(11)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (12)..(12)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (13)..(13)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (14)..(14)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (15)..(15)  
  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (16)..(16)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (17)..(17)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (18)..(18)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (19)..(19)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (20)..(20)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (39)..(39)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (40)..(40)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (41)..(41)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (42)..(42)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<400> 73



ggcgccgcgg uctcaggcgc ugagtctgag tuuacctgcg cc

42

<210> 74

<211> 40

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222>

> (19)..(19)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (21)..(21)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (22)..(22)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (23)..(23)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (24)..(24)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220>  
 ><221> misc\_feature  
 <222> (25)..(25)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (26)..(26)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (27)..(27)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (28)..(28)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (29)..(29)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (30)..(30)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxythymidine  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (31)..(31)  
 <223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (32)..(32)  
 <223> May be 2'OH-adenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (33)..(33)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (34)..(34)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (35)..(35)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (36)..(36)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (37)..(37)  
  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (38)..(38)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (39)..(39)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (40)..(40)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine  
 <400> 74  
 ggcgccgcggg uctcaggcgc ugagtctgat tacctgcgcc  
 <210> 75  
 <211> 42  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic C5 specific aptamer

40

```

<220><221
> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> May be deoxycytidine
<220><221
> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> May be 2'OH-thymidine

```

<220><221> misc\_feature  
 <222> (12)..(12)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222>  
 (13)..(13)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (14)..(14)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (15)..(15)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (16)..(16)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (17)..(17)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (18)..(18)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (19)..(19)  
  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (20)..(20)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (21)..(21)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (22)..(22)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<

222> (31)..(31)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (34)..(34)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (35)..(35)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (36)..(36)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (37)..(37)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (38)..(38)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (39)..(39)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (40)..(40)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (41)..(41)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (42)..(42)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine  
 <400> 75  
 ggcgccgcgg tctcaggcgc ugagtctgag ttacctgcg cc

42

<210> 76  
 <211> 42  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence



<220><223> Synthetic C5 specific aptamer  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (2)..(2)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (4)..(4)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (5)..(5)  
  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (6)..(6)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (7)..(7)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (9)..(9)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (10)..(10)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (34)..(34)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (35)..(35)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
  
 <222> (36)..(36)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (37)..(37)  
 <223> May be 2'OH-thymidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (38)..(38)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (39)..(39)  
 <223> May be deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (40)..(40)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (41)..(41)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222>  
 > (42)..(42)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine  
 <400> 76  
 ggcgccgcgg tcucaggcgc ugagucugag ttacctgcg cc  
 <210> 77  
 <211> 40  
 <212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May have biotin conjugated to the 5' end

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><

221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (39)..(39)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (40)..(40)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 77

agcgccgcgg ucucaggcgc ugagucugag uuuaccugcg

40

<210> 78

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature



<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223>

> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<

222> (26)..(26)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)  
 <223> May be 2'OH-adenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (35)..(35)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (36)..(36)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (37)..(37)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
  
 <222> (38)..(38)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (39)..(39)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (40)..(40)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (41)..(41)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (42)..(42)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine  
 <400> 78  
 ggcgccgcgg uctcaggcgc ugagtctgag uuuaccugcg cc

42

<210> 79  
 <211> 42  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (12)..(12)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (13)..(13)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (14)..(14)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (15)..(15)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (16)..(16)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221>  
 misc\_feature  
 <222> (17)..(17)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (18)..(18)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (19)..(19)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (20)..(20)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (21)..(21)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (22)..(22)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (39)..(39)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (40)..(40)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (41)..(41)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (42)..(42)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<400> 79

ggcgccgcgg ucucaggcgc ugagucugag uuuaccugcg cc

42

<210> 80

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer



<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221>

> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (34)..(34)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (35)..(35)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (36)..(36)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (37)..(37)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (38)..(38)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (39)..(39)  
 <223> May be an inverted orientation T (3'-3'-linked)  
 <400> 80  
 cgccgcgguc ucaggcgcug agucugaguu uaccugcgt  
 <210> 81  
 <211> 39  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic C5 specific aptamer  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222>  
 > (2)..(2)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)

39

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (4)..(4)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (5)..(5)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (6)..(6)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (7)..(7)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (8)..(8)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (9)..(9)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (10)..(10)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (11)..(11)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (12)..(12)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (13)..(13)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (15)..(15)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (16)..(16)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (17)..(17)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (18)..(18)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (19)..(19)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (20)..(20)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (21)..(21)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (22)..(22)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (23)..(23)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (24)..(24)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (25)..(25)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (39)..(39)

<223> May be an inverted orientation T (3'-3'-linked)

<400> 81

cgccgcgguc ucaggcgug agucugaguu uaccugcgt

39

<210> 82

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222>

> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature



<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (39)..(39)

<223> May be an inverted orientation T (3'-3'-linked)

<400> 82

cgccgcgguc ucaggcgcug agucugagtu uaccugcgt

<210> 83

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222>

> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

39

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (20)..(20)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (21)..(21)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (22)..(22)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (23)..(23)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (24)..(24)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (25)..(25)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (26)..(26)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (27)..(27)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (28)..(28)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (29)..(29)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (30)..(30)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (39)..(39)

<223> May be an inverted orientation T (3'-3'-linked)

<400> 83

cgccgcgguc ucaggcgcug agucugaguu uaccugcgt

39

<210> 84

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222>

> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine



<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (39)..(39)

<223> May be an inverted orientation T (3'-3'-linked)

<400> 84

cgccgcgguc ucaggcgcug agucugagtu uaccugcgt 39

<210> 85

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May have a 20 kDa polyethylene glycol group attached via a hexylamine linker

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (14)..(14)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (15)..(15)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (16)..(16)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (17)..(17)  
 <223> May be 2'OH-guanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (18)..(18)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (19)..(19)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (20)..(20)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (21)..(21)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (22)..(22)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (23)..(23)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (24)..(24)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (36)..(36)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (37)..(37)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (38)..(38)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (39)..(39)  
 <223> May be an inverted orientation T (3'-3'-linked)  
 <400> 85

cgccgcgguc ucaggcgug agucugaguu uaccugcgt

39

<210> 86  
 <211> 39  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic C5 specific aptamer  
 <220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)  
 <223> May have a 30 kDa polyethylene glycol group attached via a hexylamine linker  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (2)..(2)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (3)..(3)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine  
 <220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature



<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (39)..(39)

<223> May be an inverted orientation T (3'-3'-linked)

<400> 86

cgccgcgguc ucaggcgcug agucugaguu uaccugcgt

39

<210> 87

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May have a hexylamine terminal group

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (29)..(29)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (30)..(30)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (31)..(31)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (32)..(32)  
 <223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (33)..(33)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (34)..(34)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (35)..(35)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (36)..(36)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (37)..(37)  
 <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature  
 <222> (38)..(38)  
 <223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (39)..(39)

<223> May be an inverted orientation T (3'-3'-linked)

<400> 87

cgccgcgguc ucaggcgcug agucugaguu uaccugcgt

39

<210> 88

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May have a 10 kDa polyethylene glycol group attached via a hexylamine linker

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220>

<221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine



<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (39)..(39)

<223> May be an inverted orientation T (3'-3'-linked)

<400> 88

cgccgcgguc ucaggcgcug agucugaguu uaccugcgt

<210> 89

<211> 75

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<400> 89

gggagaggag agaacguucu accuugguuu ggcacaggca uacauacgca ggggucgauc 60

gaucgaucau cgaug 75

<210> 90

<211> 32

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<400> 90

ccuugguuug gcacaggcau acauacgcag gg 32

<210> 91

<211> 47

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<400> 91

cguucuaccu ugguuuggca caggcauaca uacgcagggg ucgaucg 47

<210> 92

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May have a 40 kDa polyethylene glycol group attached via a hexylamine linker

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (39)..(39)

<223> May be an inverted orientation T (3'-3'-linked)

<400> 92

cgccgcgguc ucaggcgcug agucugaguu uaccugcgt

39

<210> 93

<211> 38

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May have a 20 kDa polyethylene glycol group attached via a hexylamine linker

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature



<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc\_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc\_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc\_feature

<222> (38)..(38)

<223> May have a 20 kDa polyethylene glycol group attached via a hexylamine linker

<400> 93

cgccgcgguc ucaggcgug agucugaguu uaccugcg 38

<210> 94

<211> 80

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<400> 94

gggagaggag agaacguucu accuugguuu ggcccaggca uauauacgca gggauugauc 60

cguuacgacu agcaucgaug 80

<210> 95

<211> 79

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<400> 95

gggagaggag agaacguucu accuuagguu cgcacuguca uacauacaca cgggcaaucg 60

guuacgacua gcaucgaug 79

<210> 96

<211> 75

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc\_feature

<222> (34)..(34)

<223> n is a, c, g, or u

<220><221> misc\_feature

<222> (43)..(43)

<223> n is a, c, g, or u

<400> 96

gggagaggag agaacguucu accuugguuu ggencaggca uanauacgca cgggucgauc 60

gguuacgacu agcau 75

<210> 97

<211> 126

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> ankyrin binding domain

<400> 97

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln

1 5 10 15  
Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Thr

20 25 30  
Ala Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Val Pro Trp Gly

35 40 45  
His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Tyr Gly Ala Asp Val Asn

50 55 60  
Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Ile

65 70 75 80  
Gly His Gln Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Asn Gly Ala Asp Val

85 90 95  
Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp

100 105 110  
Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala

115 120 125

<210> 98

<211> 552

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> recombinant human soluble VEGF receptor fusion protein

<400> 98

Met Val Ser Tyr Trp Asp Thr Gly Val Leu Leu Cys Ala Leu Leu Ser

1 5 10 15

Cys Leu Leu Leu Thr Gly Ser Ser Ser Gly Gly Arg Pro Phe Val Glu

20 25 30

Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu

35 40 45

Leu Val Ile Pro Cys Arg Val Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu

50 55 60

Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys

100 105 110

Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Val

115 120 125

Leu Ser Pro Ser His Gly Ile Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys Leu Val

130 135 140

Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp Phe Asn

145 150 155 160

Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys His Gln His Lys Lys Leu Val Asn Arg

165 170 175

Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu Ser Thr

180 185 190

Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr Thr Cys

195 200 205

Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met Thr Lys Lys Asn Ser Thr Phe Val Arg

210 215 220

Val His Glu Lys Pro Phe Val Ala Phe Gly Ser Gly Met Glu Ser Leu  
225 230 235 240  
Val Glu Ala Thr Val Gly Glu Arg Val Arg Leu Pro Ala Lys Tyr Leu  
245 250 255  
Gly Tyr Pro Pro Pro Glu Ile Lys Trp Tyr Lys Asn Gly Ile Pro Leu  
260 265 270  
Glu Ser Asn His Thr Ile Lys Ala Gly His Val Leu Thr Ile Met Glu  
275 280 285  
Val Ser Glu Arg Asp Thr Gly Asn Tyr Thr Val Ile Leu Thr Asn Pro  
290 295 300  
Ile Ser Lys Glu Lys Gln Ser His Val Val Ser Leu Val Val Tyr Val  
305 310 315 320  
Pro Pro Gly Pro Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Leu Cys Pro Ala  
325 330 335  
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro  
340 345 350  
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val  
355 360 365  
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val  
370 375 380  
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
385 390 395 400  
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln  
405 410 415  
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala  
420 425 430  
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro  
435 440 445  
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr  
450 455 460  
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

465                      470                      475                      480  
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr  
                          485                      490                      495  
 Lys Ala Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr  
  
                          500                      505                      510  
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe  
                          515                      520                      525  
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys  
                          530                      535                      540  
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 545                      550