



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0152569
(43) 공개일자 2022년11월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 48/00 (2006.01) A61K 31/7088 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01) A61P 7/10 (2006.01)
C12N 15/113 (2010.01)
(52) CPC특허분류
A61K 48/00 (2013.01)
A61K 31/7088 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7035309
(22) 출원일자(국제) 2021년03월12일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년10월11일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/022069
(87) 국제공개번호 WO 2021/183857
국제공개일자 2021년09월16일
(30) 우선권주장
62/989,427 2020년03월13일 미국(US)

(71) 출원인
아이오니스 파마수티컬즈, 인코포레이티드
미합중국 캘리포니아주 92010 칼스바드 2855 가젤
코트
(72) 발명자
슈나이더, 유진
미국 92010 캘리포니아 칼스바드 가젤 코트 2855
비니, 니콜라스, 제이.
미국 92010 캘리포니아 칼스바드 가젤 코트 2855
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 104 항

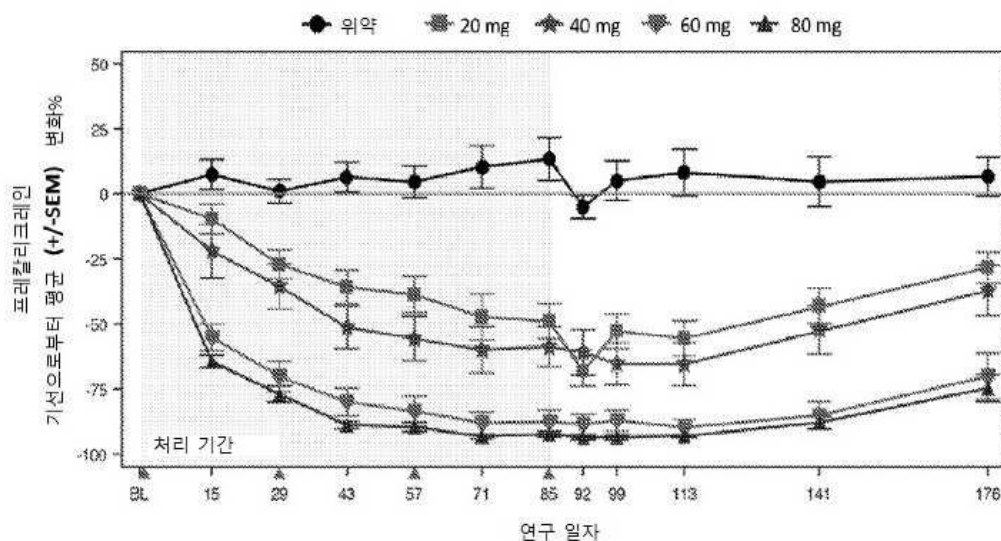
(54) 발명의 명칭 프리칼리크레인-연합된 병태를 치료하고 예방하는 조성물 및 방법

(57) 요약

요약서

부종을 개선시키고, 프리칼리크레인 (PKK) RNA, 단백질 또는 활성의 감소를 필요로 하는 인간 대상체에게 ISIS 721744를 투여하는 방법들이 본원에서 제공된다. 특정 경우들에서, 이들 방법은 유전적 혈관부종의 적어도 하나의 증상을 개선시키는데 유용하다. 유전적 혈관부종의 이러한 증상에는 메스꺼움, 구토, 가려움증, 두통, 피로, 복통, 숨가쁨, 비염, 아나필락시스, 기관지 수축 및 부종이 내포되나, 이에 국한되지 않는다. 특정 경우들에서, 이들 방법은 황반 부종의 적어도 하나의 증상을 개선시키는데 유용하다. 황반 부종의 이러한 증상에는 손상된 시야 및 시력 상실이 내포되나, 이에 국한되지 않는다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61P 27/02 (2018.01)

A61P 7/10 (2018.01)

C12N 15/1137 (2013.01)

C12N 2310/11 (2013.01)

C12N 2310/315 (2013.01)

C12N 2310/322 (2013.01)

C12N 2310/3341 (2013.01)

C12N 2310/341 (2013.01)

C12N 2310/345 (2013.01)

(72) 발명자

알렉산더, 베로니카, 제이.

미국 92010 캘리포니아 칼스바드 가젤 코트 2855

보르도네, 로라

미국 92010 캘리포니아 칼스바드 가젤 코트 2855

뉴먼, 케네스

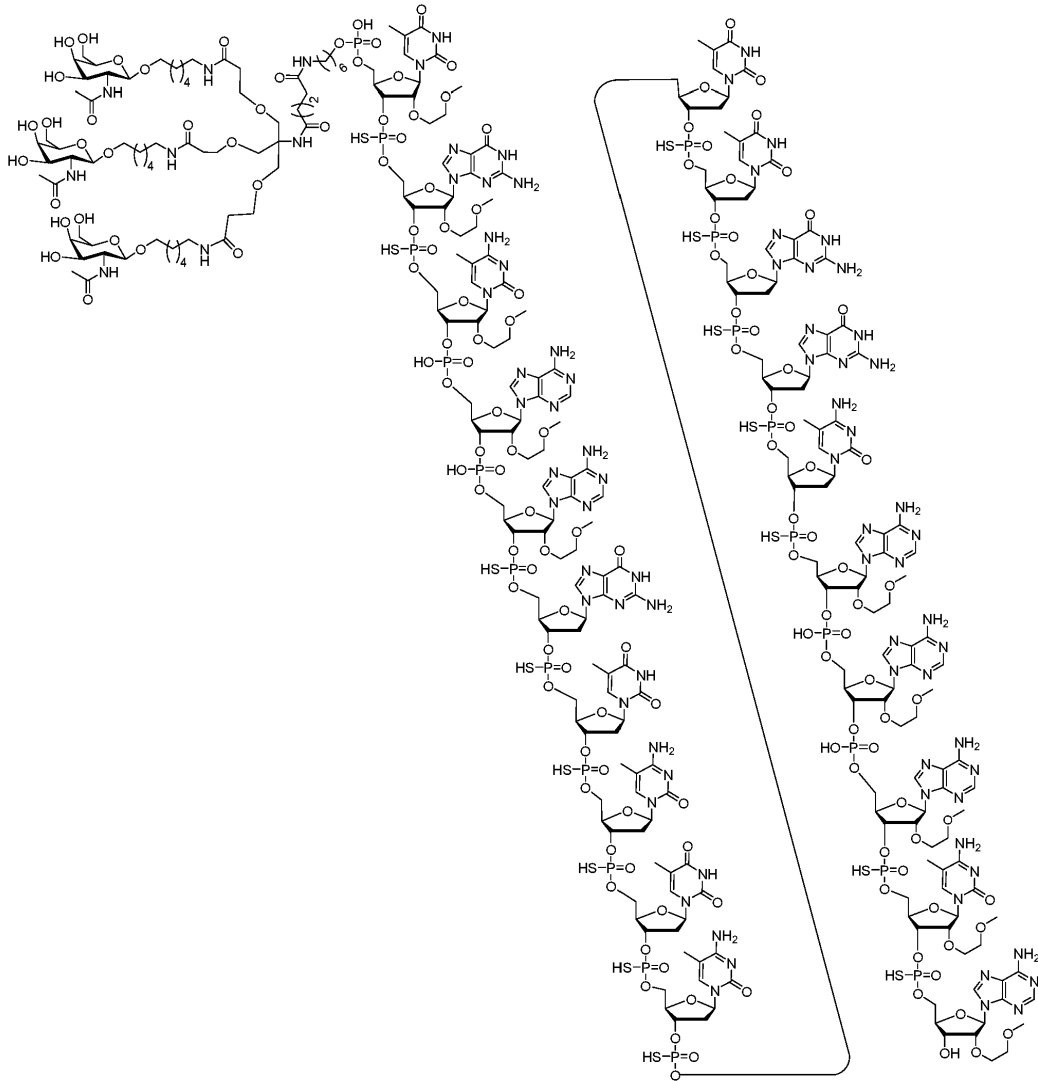
미국 92010 캘리포니아 칼스바드 가젤 코트 2855

명세서

청구범위

청구항 1

부종 개선을 필요로 하는 인간 대상체에서 부종을 개선시키는 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 인간 대상체에 게 다음 화학 구조에 따른 치료요법적 효과량의 올리고머 화합물 또는 이의 염을 투여하는 것을 포함하는, 방법:



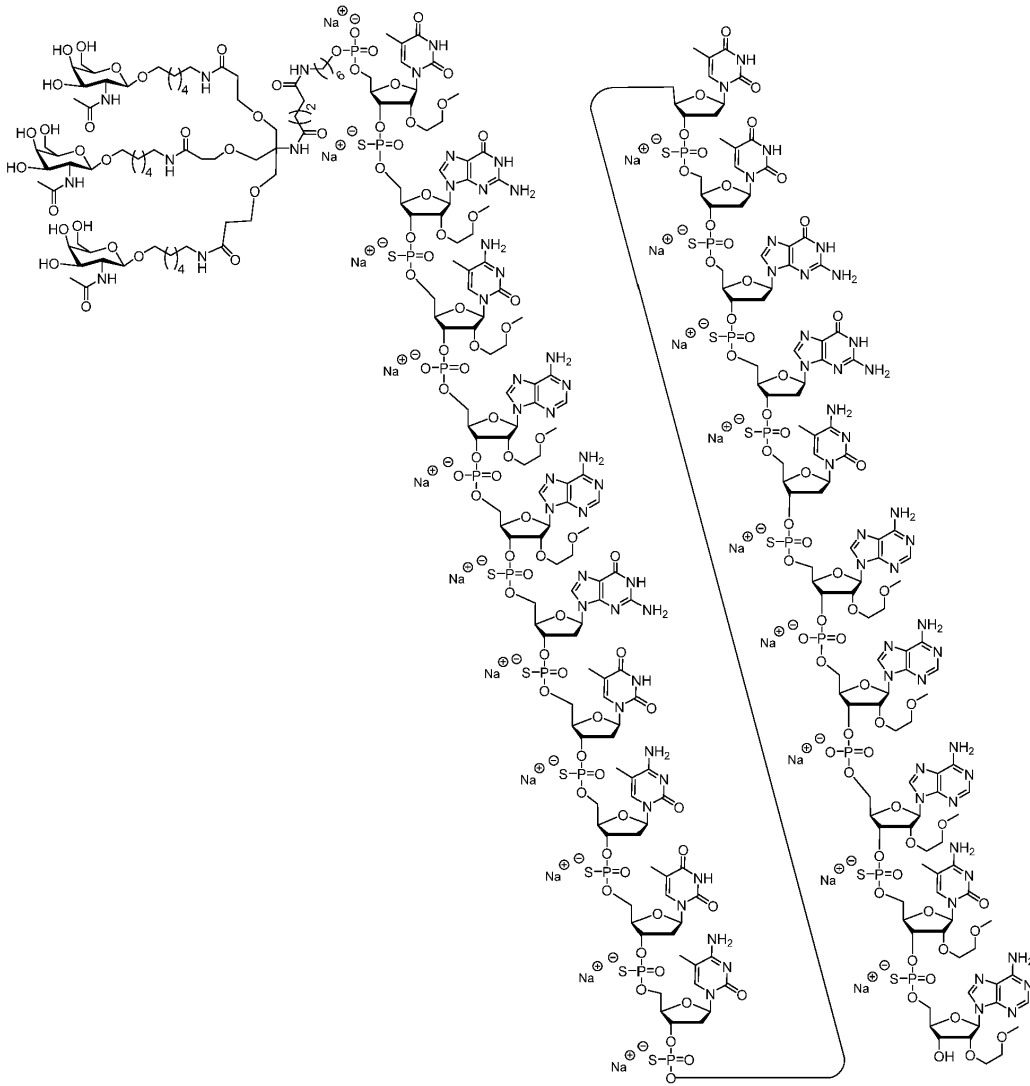
(서열 식별 번호: 4).

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 염은 나트륨 염 또는 칼륨 염인, 방법.

청구항 3

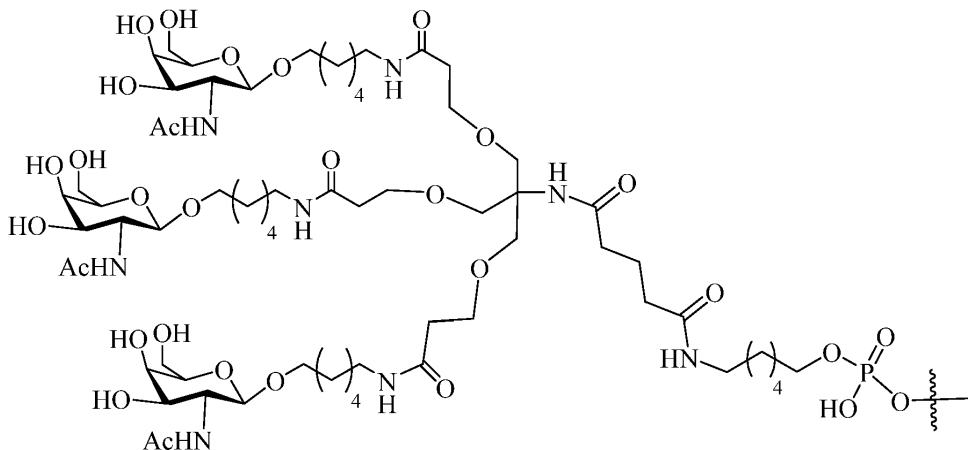
부종 개선을 필요로 하는 인간 대상체에서 부종을 개선시키는 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 인간 대상체에 게 다음 화학 구조에 따른 치료요법적 효과량의 올리고머 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 방법:



(서열 식별 번호: 4).

청구항 4

부중 개선을 필요로 하는 인간 대상체에서 부중을 개선시키는 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 인간 대상체에 게 치료요법적 효과량의 올리고머 화합물을 투여하는 것을 포함하고, 이때 상기 올리고머 화합물은 다음의 화학적 표기 (5'에서 3' 방향으로)를 갖는, 방법: (THA-GalNAc3)o Tes Ges mCeo Aeo Aes Gds Tds mCds Tds mCds Tds Tds Gds Gds mCds Aeo Aeo Aes mCes Ae (서열 식별 번호: 4); 이때 (THA-GalNAc3)o는 다음 구조로 나타내어지고:



그리고 이때,
A = 아데닌 핵염기,
mC = 5-메틸 시토신 핵염기,
G = 구아닌 핵염기,
T = 티민 핵염기,
e = 2'-MOE 당 모이어티,
d = 2'-2'-β-D-데옥시리보실 당 모이어티,
s = 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 링키지, 그리고
o = 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 링키지.

청구항 5

청구항 1-4 중 임의의 한 항에 있어서, 부종은 유전적 혈관부종이고, 유전적 혈관부종의 적어도 하나의 증상이 개선되는, 방법.

청구항 6

청구항 5에 있어서, 적어도 하나의 증상은 메스꺼움, 구토, 가려움증, 두통, 피로, 복통, 숨가쁨, 비염, 아나필락시스, 기관지 수축 및 부기, 그리고 이들의 조합에서 선택되는, 방법.

청구항 7

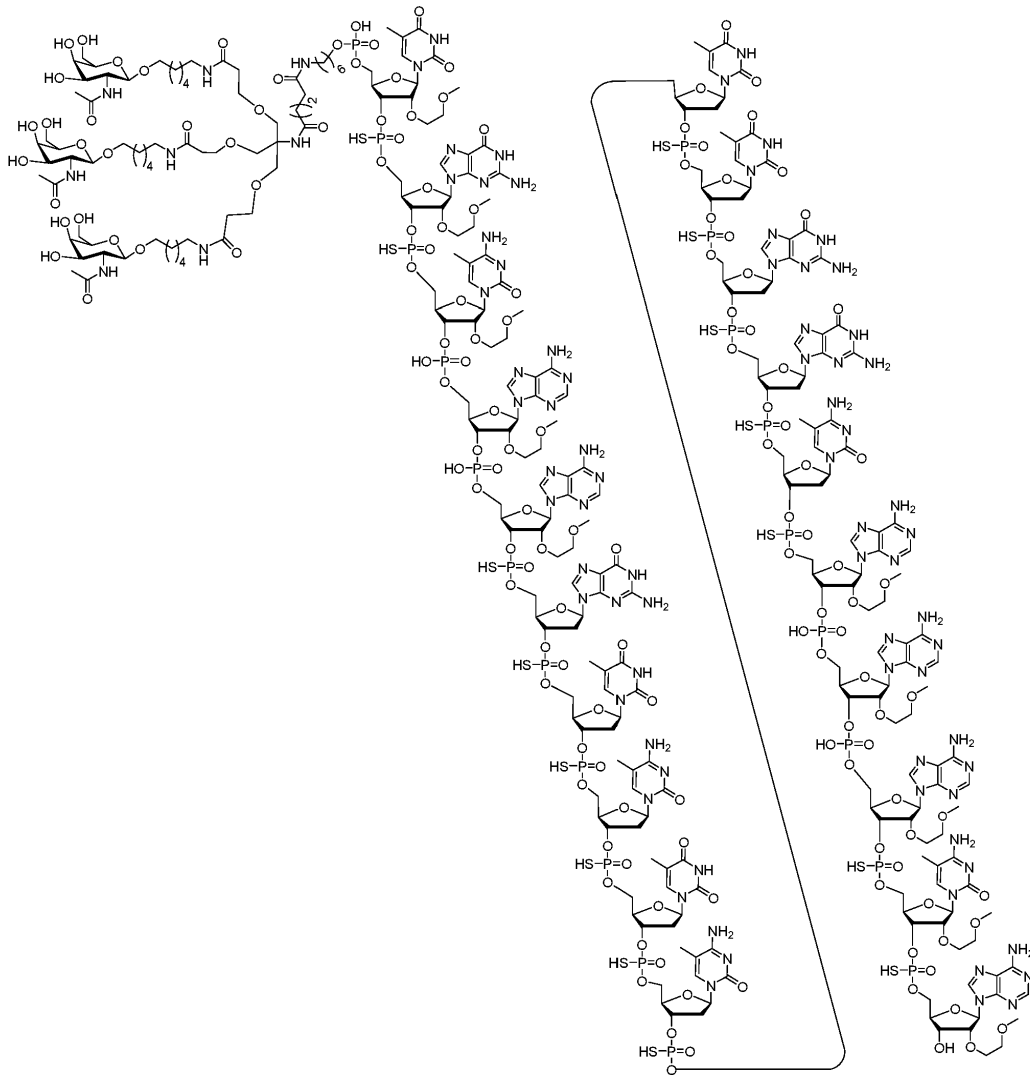
청구항 1-4 중 임의의 한 항에 있어서, 부종은 황반 부종이고, 황반 부종의 적어도 하나의 증상이 개선되는, 방법.

청구항 8

청구항 7에 있어서, 적어도 하나의 증상은 흐릿한 시력, 물결 모양의 시력, 왜곡된 시력, 및 시력 상실 그리고 이들의 조합에서 선택되는, 방법.

청구항 9

프리칼리크레인 (PKK) RNA 감소를 필요로 하는 인간 대상체에서 PKK RNA를 감소시키는 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 인간 대상체에게 다음 화학 구조에 따른 치료요법적 효과량의 올리고머 화합물 또는 이의 염을 투여하는 것을 포함하는, 방법:



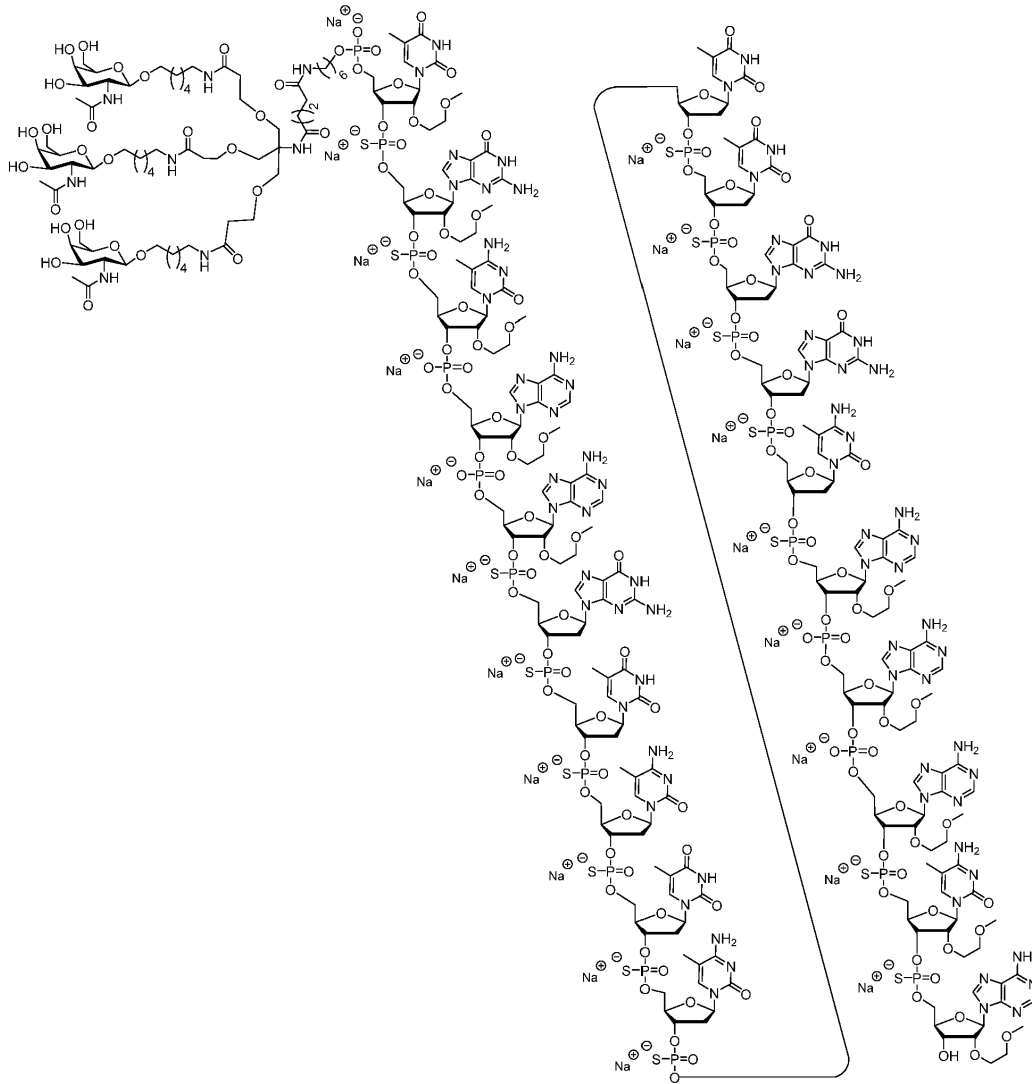
(서열 식별 번호: 4).

청구항 10

청구항 9에 있어서, 상기 염은 나트륨 염 또는 칼륨 염인, 방법.

청구항 11

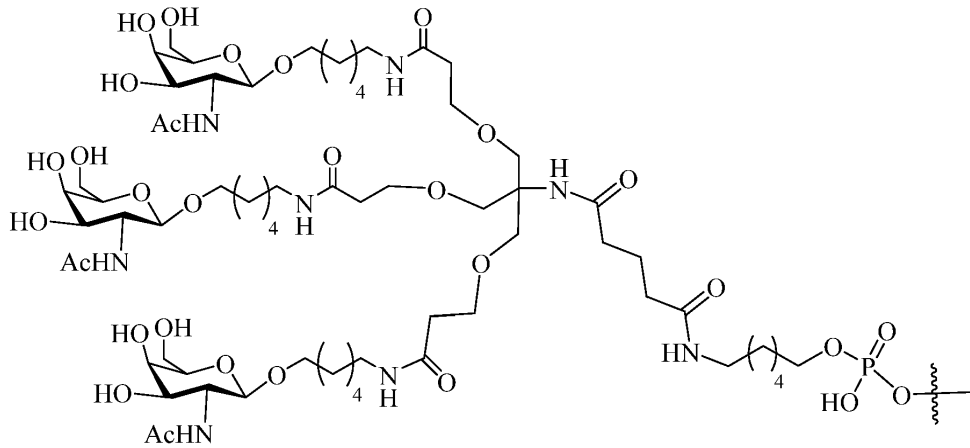
PKK RNA 감소를 필요로 하는 인간 대상체에서 PKK RNA를 감소시키는 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 인간 대상체에게 다음 화학 구조에 따른 치료요법적 효과량의 올리고머 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 방법:



(서열 식별 번호: 4).

청구항 12

PKK RNA 감소를 필요로 하는 인간 대상체에서 PKK RNA를 감소시키는 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 인간 대상체에게 치료요법적 효과량의 올리고머 화합물을 투여하는 것을 포함하고, 이때 상기 올리고머 화합물은 다음의 화학적 표기 (5'에서 3' 방향으로)를 갖는, 방법: (THA-GalNAc3)o Tes Ges mCeo Aeo Aes Gds Tds mCds Tds mCds Tds Tds Gds Gds mCds Aeo Aeo Aes mCes Ae (서열 식별 번호: 4); 이때 (THA-GalNAc3)o는 다음 구조로 나타내어지고:



그리고 이때,

A = 아데닌 핵염기,

mC = 5-메틸 시토신 핵염기,

G = 구아닌 핵염기,

T = 티민 핵염기,

e = 2'- MOE 당 모이어티,

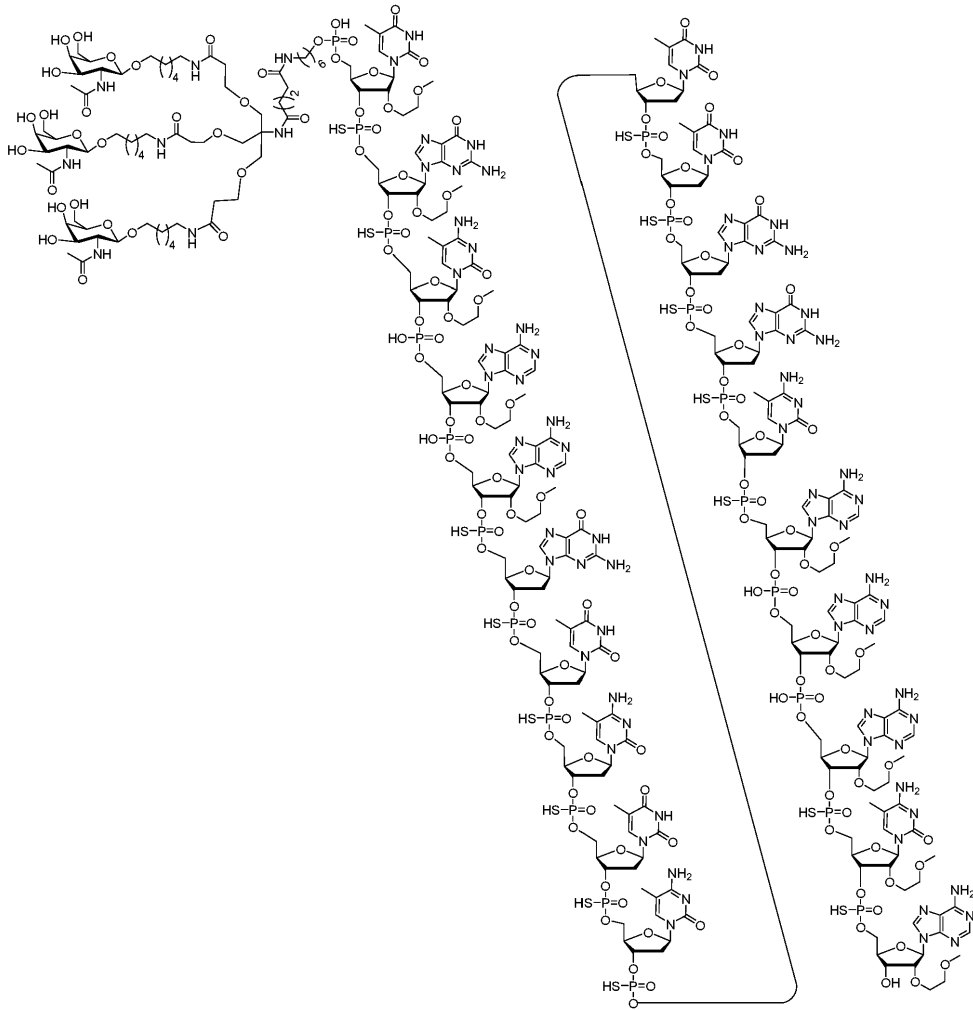
d = 2'- 2'-β-D-데옥시리보실 당 모이어티,

s = 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 링키지, 그리고

o = 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 링키지.

청구항 13

PKK 단백질 감소를 필요로 하는 인간 대상체에서 PKK 단백질을 감소시키는 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 인간 대상체에게 다음 화학 구조에 따른 치료요법적 효과량의 올리고머 화합물 또는 이의 염을 투여하는 것을 포함하는, 방법:

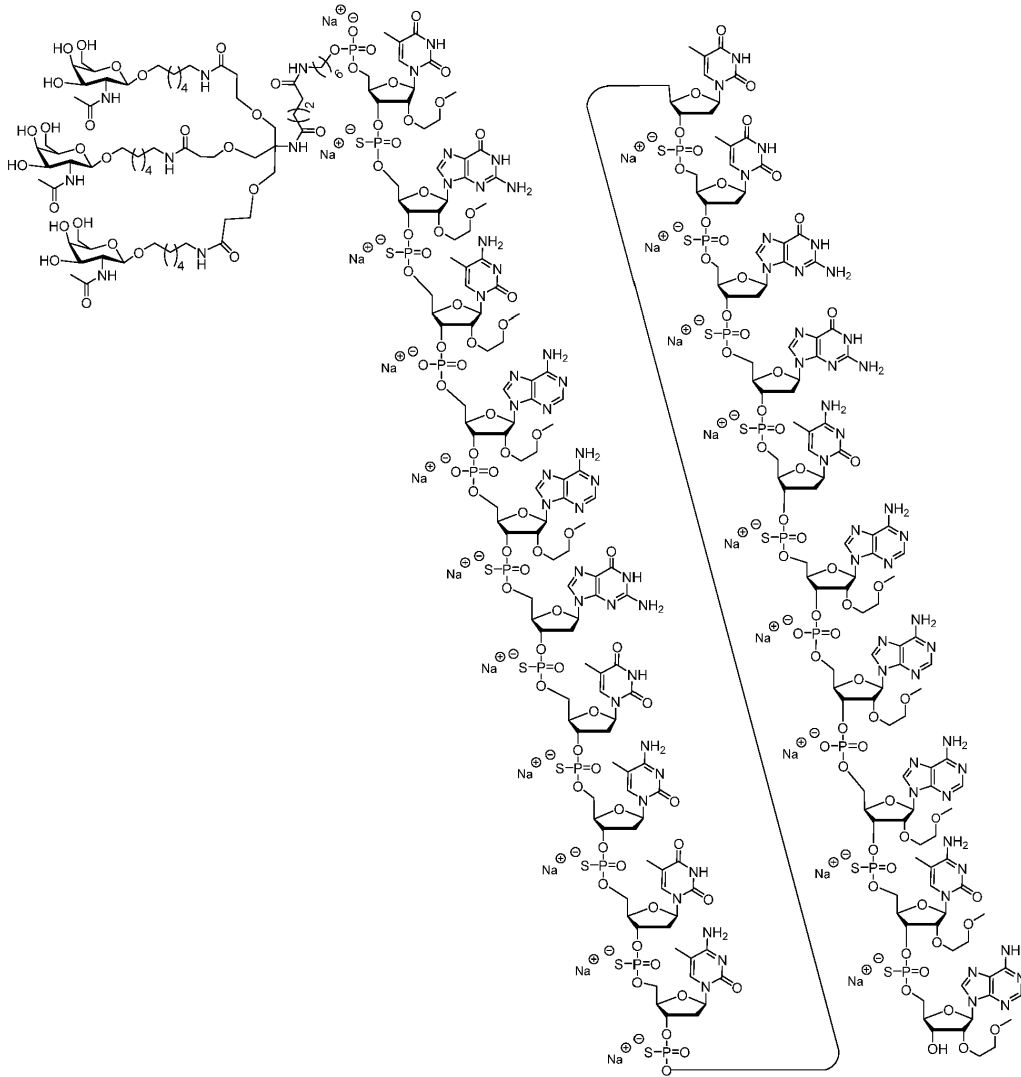


청구항 14

청구항 13에 있어서, 상기 염은 나트륨 염 또는 칼륨 염인, 방법.

청구항 15

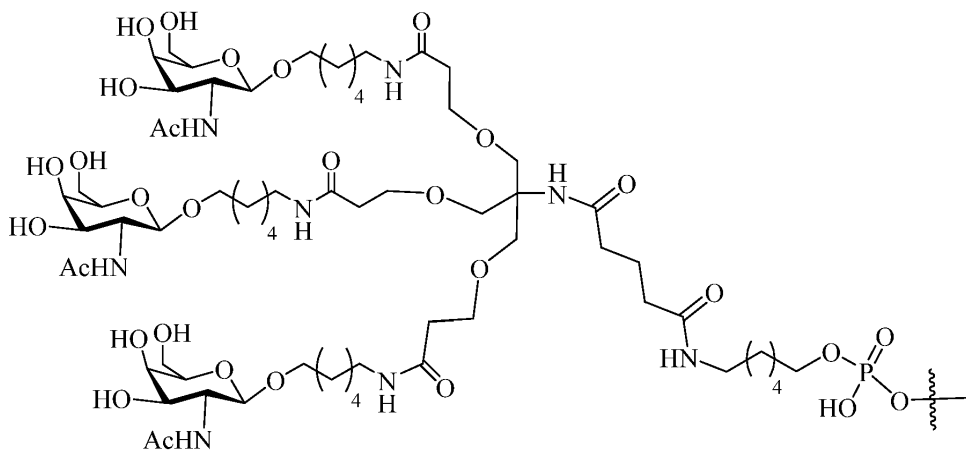
PKK 단백질 감소를 필요로 하는 인간 대상체에서 PKK 단백질을 감소시키는 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 인간 대상체에게 다음 화학 구조에 따른 치료요법적 효과량의 올리고머 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 방법:



(서열 식별 번호: 4).

청구항 16

PKK 단백질 감소를 필요로 하는 인간 대상체에서 PKK 단백질을 감소시키는 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 인간 대상체에게 치료요법적 효과량의 올리고머 화합물을 투여하는 것을 포함하고, 이때 상기 올리고머 화합물은 다음의 화학적 표기 (5'에서 3' 방향으로)를 갖는, 방법: (THA-GalNAc3)o Tes Ges mCeo AeO Aes Gds Tds mCds Tds mCds Tds Tds Gds Gds mCds AeO AeO Aes mCes Ae (서열 식별 번호: 4); 이때 (THA-GalNAc3)o는 다음 구조로 나타내어지고:



그리고 이때,

A = 아데닌 핵염기,

mC = 5-메틸 시토신 핵염기,

G = 구아닌 핵염기,

T = 티민 핵염기,

e = 2'-MOE 당 모이어티,

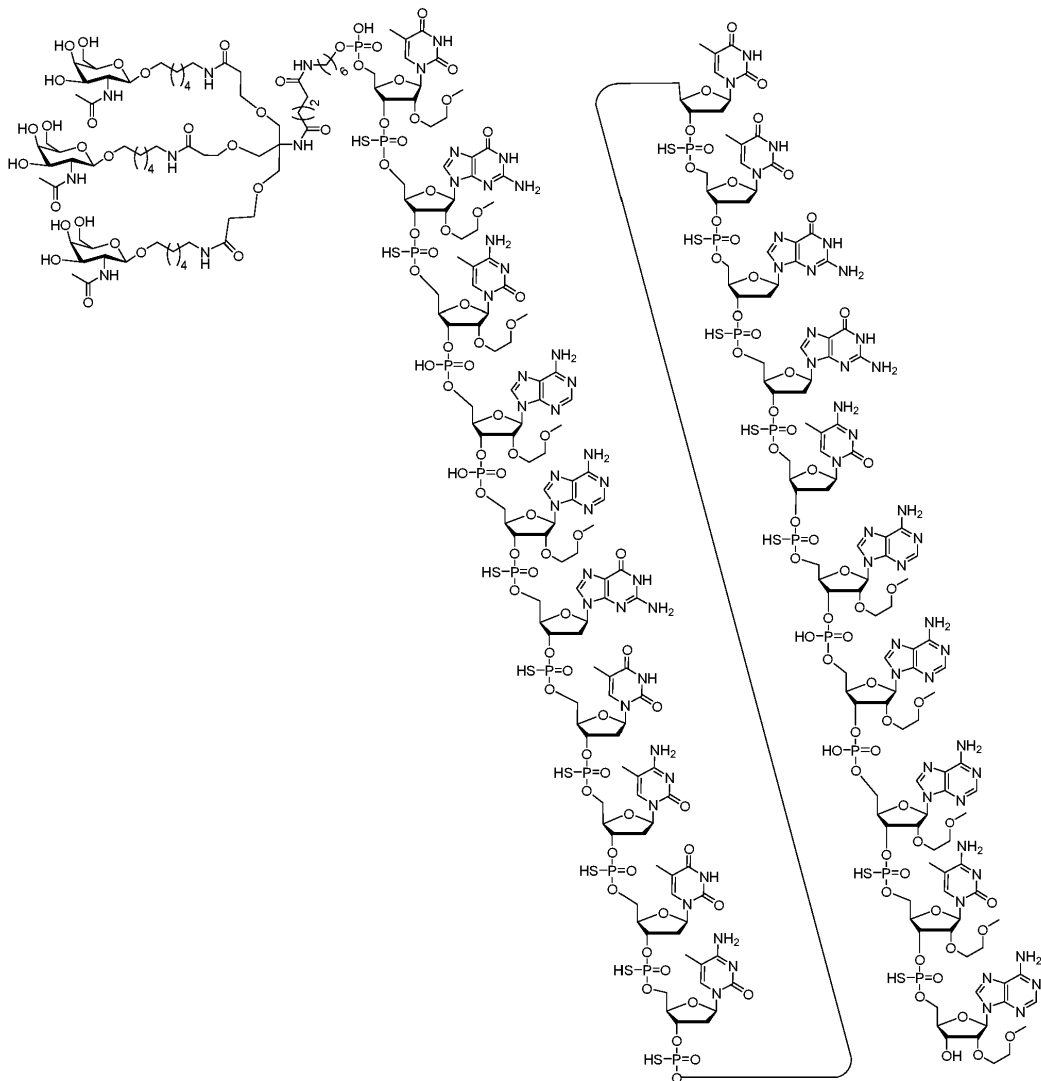
d = 2'-2'-β-D-데옥시리보실 당 모이어티,

s = 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 링키지, 그리고

o = 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 링키지.

청구항 17

PKK 활성 감소를 필요로 하는 인간 대상체에서 PKK 활성을 감소시키는 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 인간 대상체에게 다음 화학 구조에 따른 치료요법적 효과량의 올리고머 화합물 또는 이의 염을 투여하는 것을 포함하는, 방법:



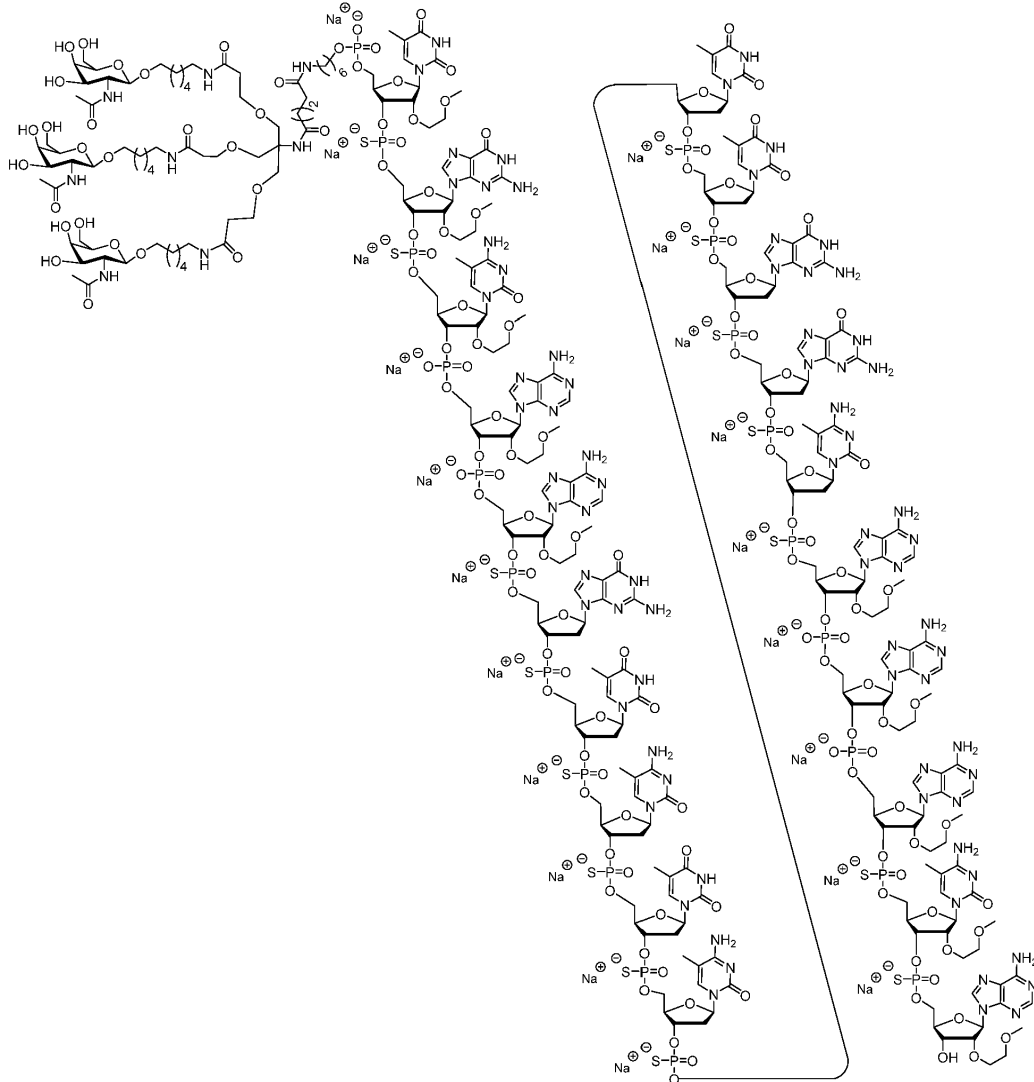
(서열 식별 번호: 4).

청구항 18

청구항 17에 있어서, 상기 염은 나트륨 염 또는 칼륨 염인, 방법.

청구항 19

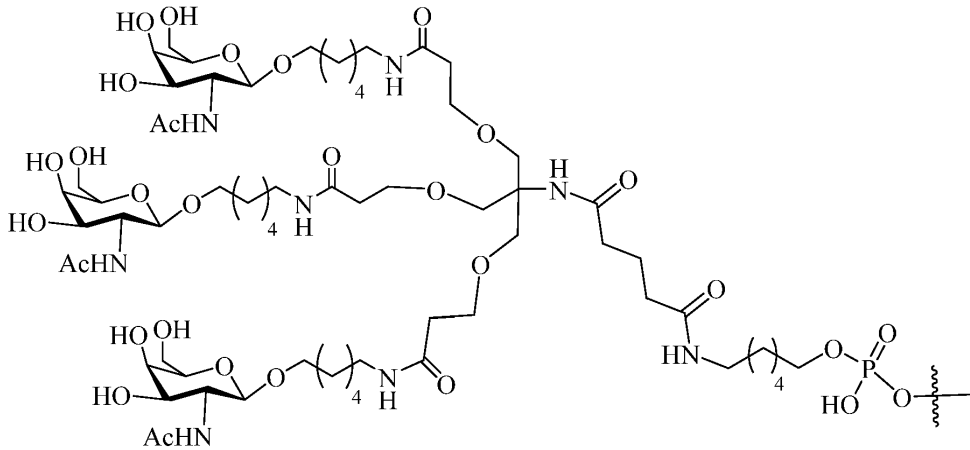
PKK 활성 감소를 필요로 하는 인간 대상체에서 PKK 활성을 감소시키는 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 인간 대상체에게 다음 화학 구조에 따른 치료요법적 효과량의 올리고머 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 방법:



(서열 식별 번호: 4).

청구항 20

PKK 활성 감소를 필요로 하는 인간 대상체에서 PKK 활성을 감소시키는 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 인간 대상체에게 치료요법적 효과량의 올리고머 화합물을 투여하는 것을 포함하고, 이때 상기 올리고머 화합물은 다음의 화학적 표기 (5'에서 3' 방향으로)를 갖는, 방법: (THA-GalNAc3)o Tes Ges mCeo Aeo Aes Gds Tds mCds Tds mCds Tds Tds Gds Gds mCds Aeo Aeo Aes mCes Ae (서열 식별 번호: 4); 이때 (THA-GalNAc3)o는 다음 구조로 나타내어지고:



그리고 이때,

A = 아데닌 핵염기,

mC = 5-메틸 시토신 핵염기,

G = 구아닌 핵염기,

T = 티민 핵염기,

e = 2'- MOE 당 모이어티,

d = 2'- 2'-β-D-데옥시리보실 당 모이어티,

s = 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 링키지, 그리고

o = 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 링키지.

청구항 21

청구항 1-20 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 치료요법적 효과량은 20 mg인, 방법.

청구항 22

청구항 1-20 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 치료요법적 효과량은 40 mg인, 방법.

청구항 23

청구항 1-20 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 치료요법적 효과량은 60 mg인, 방법.

청구항 24

청구항 1-20 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 치료요법적 효과량은 80 mg인, 방법.

청구항 25

청구항 1-20 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 치료요법적 효과량은 100 mg인, 방법.

청구항 26

청구항 1-20 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 치료요법적 효과량은 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, 200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg, 및 300 mg 중 임의의 하나인, 방법.

청구항 27

청구항 1-20 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 치료요법적 효과량은 약 5 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 85 mg, 약 90 mg, 약 95 mg, 약 100 mg, 약 105 mg, 약 110 mg, 약 115 mg, 약 120 mg, 약 125 mg, 약 130 mg, 약 135 mg, 약 140 mg, 약 145 mg, 약 150 mg, 약 155 mg, 약 160 mg, 약 165 mg, 약 170 mg, 약 175 mg, 약 180 mg, 약 185 mg, 약 190 mg, 약 195 mg, 약 200 mg, 약 205 mg, 약 210 mg, 약 215 mg, 약 220 mg, 약 225 mg, 약 230 mg, 약 235 mg, 약 240 mg, 약 245 mg, 약 250 mg, 약 255 mg, 약 260 mg, 약 265 mg, 약 270 mg, 약 275 mg, 약 280 mg, 약 285 mg, 약 290 mg, 약 295 mg, 및 약 300 mg 중 임의의 하나인, 방법.

청구항 28

청구항 1-20 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 치료요법적 효과량은 75.0 mg, 75.1 mg, 75.2 mg, 75.3 mg, 75.4 mg, 75.5 mg, 75.6 mg, 75.7 mg, 75.8 mg, 75.9 mg, 76.0 mg, 76.1 mg, 76.2 mg, 76.3 mg, 76.4 mg, 76.5 mg, 76.6 mg, 76.7 mg, 76.8 mg, 76.9 mg, 77.0 mg, 77.1 mg, 77.2 mg, 77.3 mg, 77.4 mg, 77.5 mg, 77.6 mg, 77.7 mg, 77.8 mg, 77.9 mg, 78.0 mg, 78.1 mg, 78.2 mg, 78.3 mg, 78.4 mg, 78.5 mg, 78.6 mg, 78.7 mg, 78.8 mg, 78.9 mg, 79.0 mg, 79.1 mg, 79.2 mg, 79.3 mg, 79.4 mg, 79.5 mg, 79.6 mg, 79.7 mg, 79.8 mg, 79.9 mg, 80.0 mg, 80.1 mg, 80.2 mg, 80.3 mg, 80.4 mg, 80.5 mg, 80.6 mg, 80.7 mg, 80.8 mg, 80.9 mg, 81.0 mg, 81.1 mg, 81.2 mg, 81.3 mg, 81.4 mg, 81.5 mg, 81.6 mg, 81.7 mg, 81.8 mg, 81.9 mg, 82.0 mg, 82.1 mg, 82.2 mg, 82.3 mg, 82.4 mg, 82.5 mg, 82.6 mg, 82.7 mg, 82.8 mg, 82.9 mg, 83.0 mg, 83.1 mg, 83.2 mg, 83.3 mg, 83.4 mg, 83.5 mg, 83.6 mg, 83.7 mg, 83.8 mg, 83.9 mg, 84.0 mg, 84.1 mg, 84.2 mg, 84.3 mg, 84.4 mg, 84.5 mg, 84.6 mg, 84.7 mg, 84.8 mg, 84.9 mg, 및 85.0 mg 중 임의의 하나인, 방법.

청구항 29

청구항 1-20 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 치료요법적 효과량은 약 75.0 mg, 약 75.1 mg, 약 75.2 mg, 약 75.3 mg, 약 75.4 mg, 약 75.5 mg, 약 75.6 mg, 약 75.7 mg, 약 75.8 mg, 약 75.9 mg, 약 76.0 mg, 약 76.1 mg, 약 76.2 mg, 약 76.3 mg, 약 76.4 mg, 약 76.5 mg, 약 76.6 mg, 약 76.6 약 76.7 mg, 약 76.8 mg, 약 76.9 mg, 약 77.0 mg, 약 77.1 mg, 약 77.2 mg, 약 77.3 mg, 약 77.4 mg, 약 77.5 mg, 약 77.6 mg, 약 77.7 mg, 약 77.8 mg, 약 77.9 mg, 약 78.0 mg, 약 78.1 mg, 약 78.2 mg, 약 78.3 mg, 약 78.4 mg, 약 78.5 mg, 약 78.6 mg, 약 78.7 mg, 약 78.8 mg, 약 78.9 mg, 약 79.0 mg, 약 79.1 mg, 약 79.2 mg, 약 79.3 mg, 약 79.4 mg, 약 79.5 mg, 약 79.6 mg, 약 79.7 mg, 약 79.8 mg, 약 79.9 mg, 약 80.0 mg, 약 80.1 mg, 약 80.2 mg, 약 80.3 mg, 약 80.4 mg, 약 80.5 mg, 약 80.6 mg, 약 80.7 mg, 약 80.8 mg, 약 80.9 mg, 약 81.0 mg, 약 81.1 mg, 약 81.2 mg, 약 81.3 mg, 약 81.4 mg, 약 81.5 mg, 약 81.6 mg, 약 81.7 mg, 약 81.8 mg, 약 81.9 mg, 약 82.0 mg, 약 82.1 mg, 약 82.2 mg, 약 82.3 mg, 약 82.4 mg, 약 82.5 mg, 약 82.6 mg, 약 82.7 mg, 약 82.8 mg, 약 82.9 mg, 약 83.0 mg, 약 83.1 mg, 약 83.2 mg, 약 83.3 mg, 약 83.4 mg, 약 83.5 mg, 약 83.6 mg, 약 83.7 mg, 약 83.8 mg, 약 83.9 mg, 약 84.0 mg, 약 84.1 mg, 약 84.2 mg, 약 84.3 mg, 약 84.4 mg, 약 84.5 mg, 약 84.6 mg, 약 84.7 mg, 약 84.8 mg, 약 84.9 mg, 및 약 85.0 mg 중 임의의 하나인, 방법.

청구항 30

청구항 1-20 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 치료요법적 효과량은 10 mg ~ 140 mg, 10 mg ~ 130 mg, 10 mg ~ 120 mg, 10 mg ~ 110 mg, 10 mg ~ 100 mg, 10 mg ~ 90 mg, 10 mg ~ 80 mg, 10 mg ~ 70 mg, 10 mg ~ 60 mg, 10 mg ~ 50 mg, 10 mg ~ 40 mg, 10 mg ~ 30 mg, 10 mg ~ 20 mg, 20 mg ~ 140 mg, 20 mg ~ 130 mg, 20 mg ~ 120 mg, 20 mg ~ 110 mg, 20 mg ~ 100 mg, 20 mg ~ 90 mg, 20 mg ~ 80 mg, 20 mg ~ 70 mg, 20 mg ~ 60 mg, 20 mg ~ 50 mg, 20 mg ~ 40 mg, 20 mg ~ 30 mg, 30 mg ~ 140 mg, 30 mg ~ 130 mg, 30 mg ~ 120 mg, 30 mg ~ 110 mg, 30 mg ~ 100 mg, 30 mg ~ 90 mg, 30 mg ~ 80mg, 30 mg ~ 70 mg, 30 mg ~ 60 mg, 30 mg ~ 50 mg, 30 mg ~ 40mg, 40 mg ~ 140 mg, 40 mg ~ 130 mg, 40 mg ~ 120 mg, 40 mg ~ 110 mg, 40 mg ~ 100 mg, 40 mg ~ 90 mg, 40 mg ~ 80 mg, 40 mg ~ 70 mg, 40 mg ~ 60 mg, 40 mg ~ 50 mg, 50 mg ~ 140 mg, 50 mg ~ 130 mg, 50 mg ~ 120 mg, 50 mg ~ 110 mg, 50 mg ~ 100 mg, 50 mg ~ 90 mg, 50 mg ~ 80 mg, 50 mg ~ 70 mg, 50 mg ~ 60 mg, 60 mg ~ 140 mg, 60 mg ~ 130 mg, 60 mg ~ 120 mg, 60 mg ~ 110 mg, 60 mg ~ 100 mg, 60 mg ~ 90 mg, 60 mg ~ 80 mg, 60 mg ~ 70 mg, 70 mg ~ 140 mg, 70 mg ~ 130 mg, 70 mg ~ 120 mg, 70 mg ~ 110 mg, 70 mg ~ 100 mg, 70 mg ~ 90 mg, 70 mg ~ 80 mg, 80 mg ~ 140 mg, 80 mg ~ 130 mg, 80 mg ~ 120 mg, 80 mg ~ 110 mg, 80 mg ~ 100

mg, 80 mg ~ 90 mg, 90 mg ~ 140 mg, 90 mg ~ 130 mg, 90 mg ~ 120 mg, 90 mg ~ 110mg, 90 mg ~ 100 mg, 100 mg ~ 140 mg, 100 mg ~ 130 mg, 100 mg ~ 120 mg, 100 mg ~ 110 mg, 110 mg ~ 140 mg, 110 mg ~ 130 mg, 110 mg ~ 120 mg, 120 mg ~ 140 mg, 120 mg ~ 130 mg, 130 mg ~ 140 mg, 65 mg ~ 95 mg, 65 mg ~ 90 mg, 65 mg ~ 85 mg, 65 mg ~ 80 mg, 65 mg ~ 75 mg, 65 mg ~ 70 mg, 70 mg ~ 95 mg, 70 mg ~ 85 mg, 70 mg ~ 75 mg, 75 mg ~ 100 mg, 75 mg ~ 95 mg, 75 mg ~ 90 mg, 75 mg ~ 85 mg, 75 mg ~ 80 mg, 80 mg ~ 95 mg, 80 mg ~ 85 mg, 85 mg ~ 100 mg, 85 mg ~ 90 mg, 90 mg ~ 95 mg, 95 mg ~ 100 mg, 80 mg ~ 89 mg, 80 mg ~ 88 mg, 80 mg ~ 87 mg, 80 mg ~ 86 mg, 80 mg ~ 84 mg, 80 mg ~ 83 mg, 80 mg ~ 82 mg, 80 mg ~ 81 mg, 81 mg ~ 90 mg, 82 mg ~ 89 mg, 82 mg ~ 88 mg, 82 mg ~ 87 mg, 82 mg ~ 86 mg, 82 mg ~ 85 mg, 82 mg ~ 84 mg, 82 mg ~ 83 mg, 83 mg ~ 90 mg, 83 mg ~ 89 mg, 83 mg ~ 88 mg, 83 mg ~ 87 mg, 83 mg ~ 86 mg, 83 mg ~ 85 mg, 83 mg ~ 84 mg, 84 mg ~ 90 mg, 84 mg ~ 89 mg, 84 mg ~ 88 mg, 84 mg ~ 87 mg, 84 mg ~ 86 mg, 84 mg ~ 85 mg, 85 mg ~ 89 mg, 85 mg ~ 88 mg, 85 mg ~ 87 mg, 85 mg ~ 86 mg, 86 mg ~ 90 mg, 86 mg ~ 89 mg, 86 mg ~ 88 mg, 86 mg ~ 87 mg, 87 mg ~ 90 mg, 87 mg ~ 89 mg, 87 mg ~ 88 mg, 88 mg ~ 90 mg, 88 mg ~ 89 mg, 및 89 mg ~ 90 mg 중 임의의 하나인, 방법.

청구항 31

청구항 1-20 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 치료요법적 효과량은 300 mg 미만, 295 mg 미만, 290 mg 미만, 285 mg 미만, 280 mg 미만, 275 mg 미만, 270 mg 미만, 265 mg 미만, 260 mg 미만, 255 mg 미만, 250 mg 미만, 245 mg 미만, 240 mg 미만, 235 mg 미만, 230 mg 미만, 225 mg 미만, 220 mg 미만, 215 mg 미만, 210 mg 미만, 205 mg 미만, 200 mg 미만, 195 mg 미만, 190 mg 미만, 185 mg 미만, 180 mg 미만, 175 mg 미만, 170 mg 미만, 165 mg 미만, 160 mg 미만, 150 mg 미만, 145 mg 미만, 140 mg 미만, 135 mg 미만, 130 mg 미만, 125 mg 미만, 120 mg 미만, 115 mg 미만, 110 mg 미만, 105 mg 미만, 100 mg 미만, 95 mg 미만, 90 mg 미만, 85 mg 미만, 80 mg 미만, 75 mg 미만, 70 mg 미만, 65 mg 미만, 60 mg 미만, 55 mg 미만, 50 mg 미만, 45 mg 미만, 40 mg 미만, 35 mg 미만, 30 mg 미만, 25 mg 미만, 및 20 mg 미만 중 임의의 하나인, 방법.

청구항 32

청구항 1-20 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 치료요법적 효과량은 약 300 mg 미만, 약 295 mg 미만, 약 290 mg 미만, 약 285 mg 미만, 약 280 mg 미만, 약 275 mg 미만, 약 270 mg 미만, 약 265 mg 미만, 약 260 mg 미만, 약 255 mg 미만, 약 250 mg 미만, 약 245 mg 미만, 약 240 mg 미만, 약 235 mg 미만, 약 230 mg 미만, 약 225 mg 미만, 약 220 mg 미만, 약 215 mg 미만, 약 210 mg 미만, 약 205 mg 미만, 약 200 mg 미만, 약 195 mg 미만, 약 190 mg 미만, 약 185 mg 미만, 약 180 mg 미만, 약 175 mg 미만, 약 170 mg 미만, 약 165 mg 미만, 약 160 mg 미만, 약 150 mg 미만, 약 145 mg 미만, 약 140 mg 미만, 약 135 mg 미만, 약 130 mg 미만, 약 125 mg 미만, 약 120 mg 미만, 약 115 mg 미만, 약 110 mg 미만, 약 105 mg 미만, 약 100 mg 미만, 약 95 mg 미만, 약 90 mg 미만, 약 85 mg 미만, 약 80 mg 미만, 약 75 mg 미만, 약 70 mg 미만, 약 65 mg 미만, 약 60 mg 미만, 약 55 mg 미만, 약 50 mg 미만, 약 45 mg 미만, 약 40 mg 미만, 약 35 mg 미만, 약 30 mg 미만, 약 25 mg 미만, 및 약 20 mg 미만 중 임의의 하나인, 방법.

청구항 33

청구항 1-20 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 치료요법적 효과량은 적어도 10 mg, 적어도 15 mg, 적어도 20 mg, 적어도 25 mg, 적어도 30 mg, 적어도 35 mg, 적어도 40 mg, 적어도 45 mg, 적어도 50 mg, 적어도 55 mg, 적어도 60 mg, 적어도 65 mg, 적어도 70 mg, 적어도 75 mg, 적어도 80 mg, 적어도 85 mg, 적어도 90 mg, 적어도 95 mg, 적어도 약 100 mg, 적어도 105 mg, 적어도 115 mg, 적어도 120 mg, 적어도 125 mg, 적어도 130 mg, 적어도 135 mg, 적어도 140 mg, 적어도 145 mg, 및 적어도 150 mg 중 임의의 하나인, 방법.

청구항 34

청구항 1-20 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 치료요법적 효과량은 적어도 약 10 mg, 적어도 약 15 mg, 적어도 약 20 mg, 적어도 약 25 mg, 적어도 약 30 mg, 적어도 약 35 mg, 적어도 약 40 mg, 적어도 약 45 mg, 적어도 약 50 mg, 적어도 약 55 mg, 적어도 약 60 mg, 적어도 약 65 mg, 적어도 약 70 mg, 적어도 약 75 mg, 적어도 약 80 mg, 적어도 약 85 mg, 적어도 약 90 mg, 적어도 약 95 mg, 적어도 약 100 mg, 적어도 약 105 mg, 적어도 약 115 mg, 적어도 약 120 mg, 적어도 약 125 mg, 적어도 약 130 mg, 적어도 약 135 mg, 적어도 약 140 mg, 적어도 약 145 mg, 및 적어도 약 150 mg 중 임의의 하나인, 방법.

청구항 35

청구항 1-34 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 올리고머 화합물을 매 4주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 36

청구항 1-34 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 올리고머 화합물을 매 8주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 37

청구항 1-34 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 올리고머 화합물을 대략 매 4주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 38

청구항 1-34 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 올리고머 화합물을 대략 매 8주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 39

청구항 1-34 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 올리고머 화합물을 매 4주 마다 한 차례, 매 5주 마다 한 차례, 매 6주 마다 한 차례, 매 7주 마다 한 차례, 매 8주 마다 한 차례, 매 9주 마다 한 차례, 매 10주 마다 한 차례, 매 11주 마다 한 차례, 매 12주 마다 한 차례, 매 13주 마다 한 차례, 매 14주 마다 한 차례, 매 15주 마다 한 차례, 매 16주 마다 한 차례, 매 17주 마다 한 차례, 매 18주 마다 한 차례, 매 19주 마다 한 차례, 또는 매 20주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 40

청구항 1-34 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 올리고머 화합물을 대략 매 4주 마다 한 차례, 대략 매 5주 마다 한 차례, 대략 매 6주 마다 한 차례, 대략 매 7주 마다 한 차례, 대략 매 8주 마다 한 차례, 대략 매 9주 마다 한 차례, 대략 매 10주 마다 한 차례, 대략 매 11주 마다 한 차례, 대략 매 12주 마다 한 차례, 대략 매 13주 마다 한 차례, 대략 매 14주 마다 한 차례, 대략 매 15주 마다 한 차례, 대략 매 16주 마다 한 차례, 대략 매 17주 마다 한 차례, 대략 매 18주 마다 한 차례, 대략 매 19주 마다 한 차례, 또는 대략 매 20주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 41

청구항 1-34 중 임의의 한 항에 있어서, 적어도 2회 로딩 투여분량의 상기 올리고머 화합물 및 적어도 2회 유지 투여분량의 상기 올리고머 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 42

청구항 41에 있어서, 상기 로딩 투여분량은 80mg 또는 약 80 mg의 양인, 방법.

청구항 43

청구항 41 또는 42에 있어서, 상기 유지 투여분량은 80 mg 미만의 양인, 방법.

청구항 44

청구항 43에 있어서, 상기 유지 투여분량은 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 또는 75 mg인, 방법.

청구항 45

청구항 43에 있어서, 상기 유지 투여분량은 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 또는 약 75 mg인, 방법.

청구항 46

청구항 41-45 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 로딩 투여분량을 매 4주 마다 한 차례 투여하고, 그리고 적어도 2회 유지 투여분량을 매 5주 마다 한 차례, 매 6주 마다 한 차례, 매 7주 마다 한 차례, 매 8주 마다 한 차례, 매 9주 마다 한 차례, 매 10주 마다 한 차례, 매 11주 마다 한 차례, 매 12주 마다 한 차례, 매 13주 마다 한 차례, 매 14주 마다 한 차례, 매 15주 마다 한 차례, 매 16주 마다 한 차례, 매 17주 마다 한 차례, 매 18주 마다 한 차례, 매 19주 마다 한 차례, 또는 매 20주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 47

청구항 41-45 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 로딩 투여분량을 대략 매 4주 마다 한 차례 투여하고, 그리고 적어도 2회 유지 투여분량을 대략 매 5주 마다 한 차례, 대략 매 6주 마다 한 차례, 대략 매 7주 마다 한 차례, 대략 매 8주 마다 한 차례, 대략 매 9주 마다 한 차례, 대략 매 10주 마다 한 차례, 대략 매 11주 마다 한 차례, 대략 매 12주 마다 한 차례, 대략 매 13주 마다 한 차례, 대략 매 14주 마다 한 차례, 대략 매 15주 마다 한 차례, 대략 매 16주 마다 한 차례, 대략 매 17주 마다 한 차례, 대략 매 18주 마다 한 차례, 대략 매 19주 마다 한 차례, 또는 대략 매 20주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 48

청구항 41-45 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 로딩 투여분량을 매 2주 마다 한 차례 투여하고, 그리고 적어도 2회 유지 투여분량을 매 5주 마다 한 차례, 매 6주 마다 한 차례, 매 7주 마다 한 차례, 매 8주 마다 한 차례, 매 9주 마다 한 차례, 매 10주 마다 한 차례, 매 11주 마다 한 차례, 매 12주 마다 한 차례, 매 13주 마다 한 차례, 매 14주 마다 한 차례, 매 15주 마다 한 차례, 매 16주 마다 한 차례, 매 17주 마다 한 차례, 매 18주 마다 한 차례, 매 19주 마다 한 차례, 또는 매 20주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 49

청구항 41-45 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 로딩 투여분량을 대략 매 2주 마다 한 차례 투여하고, 그리고 적어도 2회 유지 투여분량을 대략 매 5주 마다 한 차례, 대략 매 6주 마다 한 차례, 대략 매 7주 마다 한 차례, 대략 매 8주 마다 한 차례, 대략 매 9주 마다 한 차례, 대략 매 10주 마다 한 차례, 대략 매 11주 마다 한 차례, 대략 매 12주 마다 한 차례, 대략 매 13주 마다 한 차례, 대략 매 14주 마다 한 차례, 대략 매 15주 마다 한 차례, 대략 매 16주 마다 한 차례, 대략 매 17주 마다 한 차례, 대략 매 18주 마다 한 차례, 대략 매 19주 마다 한 차례, 또는 대략 매 20주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 50

청구항 1-49 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 인간 대상체는 유전적 혈관부종을 가지고 있거나, 또는 이의 위험을 가지고 있는, 방법.

청구항 51

청구항 50에 있어서, 상기 유전적 혈관부종은 유형 I HAE인, 방법.

청구항 52

청구항 50에 있어서, 상기 유전적 혈관부종은 유형 II HAE인, 방법.

청구항 53

청구항 51 또는 52에 있어서, 상기 인간 대상체는 *SERPING1* 유전자에 유전적 돌연변이를 갖는, 방법.

청구항 54

청구항 50에 있어서, 상기 유전적 혈관부종은 유형 III HAE인, 방법.

청구항 55

청구항 54에 있어서, 상기 인간 대상체는 *F12*, *PLG*, 및 *ANGPT1*에서 선택된 유전자에 유전적 돌연변이를 갖는, 방법.

청구항 56

청구항 54에 있어서, 상기 대상체는 *F12*, *PLG*, 및 *ANGPT1*에서 선택된 유전자에 유전적 돌연변이를 갖는, 방법.

청구항 57

청구항 50-56 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 인간 대상체는 적어도 하나의 항-부종 작용제에 대해 불응성인, 방법.

청구항 58

청구항 57에 있어서, 상기 적어도 하나의 항-부종 작용제는 히스타민 저해제, C1 에스테라제 저해제, 감쇠된 안드로겐, 항-섬유소용해성 작용제, 안지오텐신-전환 효소 저해제, 안지오텐신 II 유형 1 수용체 차단제, 칼리크레인 저해제, 브래디키닌 B2 수용체 길항제, 또는 이의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 59

청구항 50-58 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 인간 대상체는 히스타민 저해제, 항-섬유소용해성 작용제, 감쇠된 안드로겐, C1 에스테라제 저해제, 및 브래디키닌 B2 수용체 길항제에 대해 불응성인, 방법.

청구항 60

청구항 58 또는 59에 있어서, 상기 항-섬유소용해성 작용제는 트라넥삼산인, 방법.

청구항 61

청구항 58-60 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 감쇠된 안드로겐은 다나졸인, 방법.

청구항 62

청구항 58-61 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 브래디키닌 B2 수용체 길항제는 이카티반트인, 방법.

청구항 63

청구항 57-62 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 항-부종 작용제는, 상기 적어도 하나의 항-부종 작용제의 최초 투여 후 적어도 1 개월, 적어도 2 개월, 적어도 3 개월, 적어도 4 개월 또는 적어도 6 개월에 걸쳐 측정하였을 때, 상기 적어도 하나의 항-부종 작용제의 최초 투여 전 상기 대상체가 경험한 혈관 부종 발작의 발생과 비교하여, 상기 대상체가 경험한 혈관부종 발작의 발생의 약 5% 미만, 약 10% 미만, 약 20% 미만, 약 30% 미만, 약 40% 미만, 또는 약 50% 미만의 감소를 제공하는, 방법.

청구항 64

청구항 57-63 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 항-부종 작용제는, 상기 적어도 하나의 항-부종 작용제의 최초 투여 후, 약 1 시간, 약 2 시간, 약 4 시간, 약 8 시간, 약 12 시간, 약 24 시간, 또는 약 48 시간에 부기의 약 5% 미만, 약 10% 미만, 약 20% 미만, 약 30% 미만, 약 40% 미만, 또는 약 50% 미만의 감소를 제공하는, 방법.

청구항 65

청구항 50-64 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 인간 대상체는 투여 전, 적어도 1 개월, 2 개월, 3 개월, 4 개월, 5 개월, 6 개월, 8 개월, 또는 12 개월에 걸쳐 측정하였을 때, 평균 매월 적어도 1회, 적어도 2회, 적어도 3회, 적어도 4회, 적어도 5회, 또는 적어도 6회 혈관부종 발작을 겪는, 방법.

청구항 66

청구항 1-49 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 인간 대상체는 황반 부종을 가지고 있거나, 또는 이의 위험을 가지고 있는, 방법.

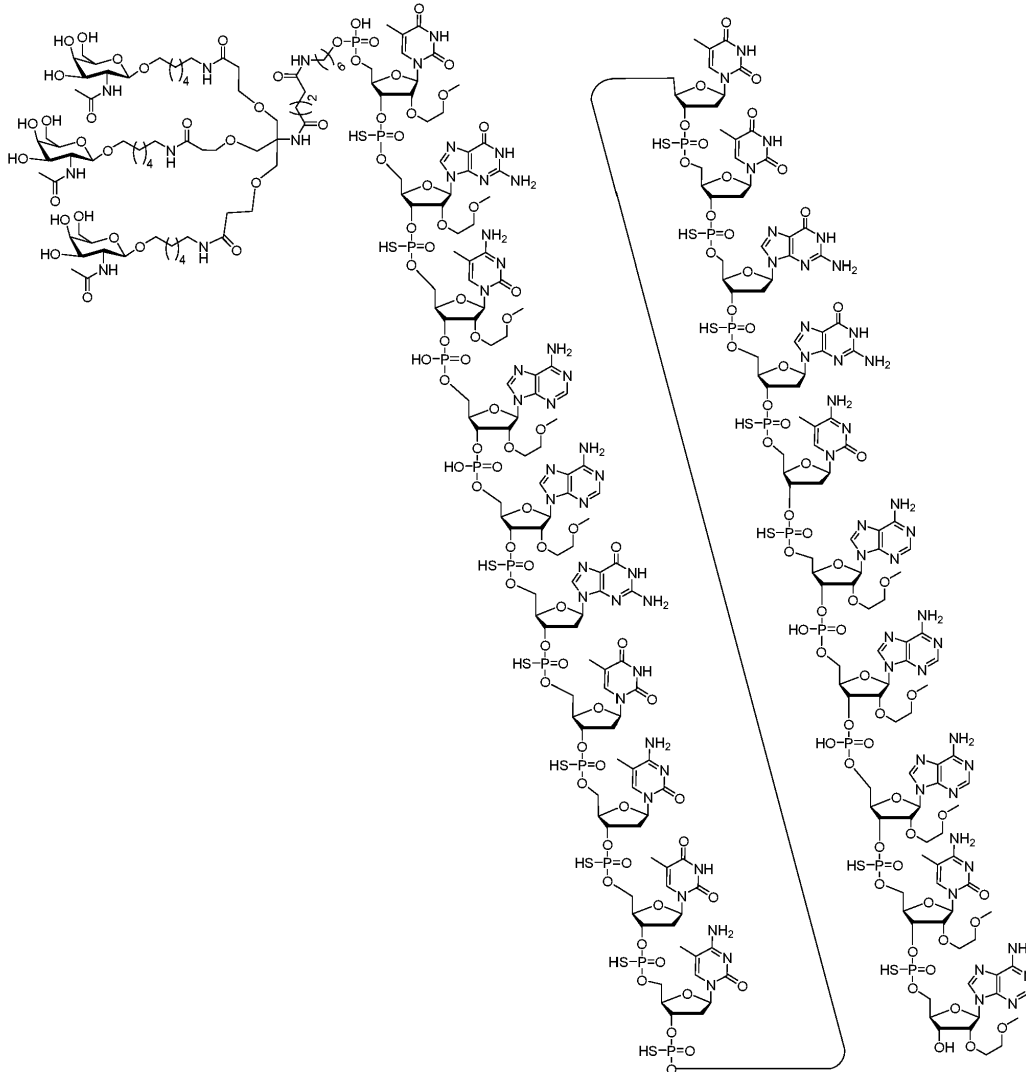
청구항 67

청구항 66에 있어서, 상기 인간 대상체는 당뇨병, 당뇨병성 황반 부종, 당뇨병성 망막병증, 또는 이의 조합을

가지고 있는, 방법.

청구항 68

유전적 혈관부종의 개선을 필요로 하는 인간 대상체에서 유전적 혈관부종을 개선시키는 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 인간 대상체에게 다음 화학 구조에 따른 약 80 mg의 올리고머 화합물 또는 이의 염을 투여하는 것을 포함하는, 방법:



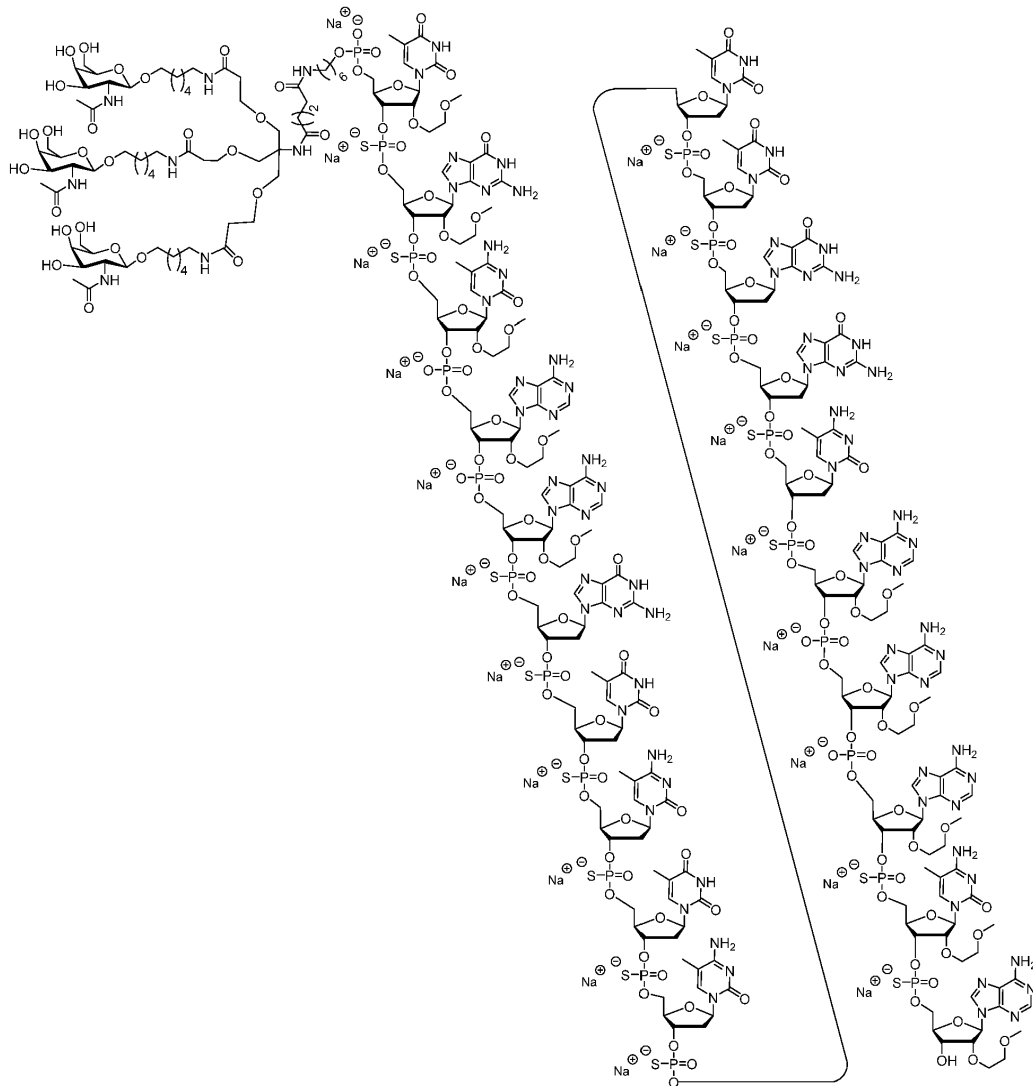
(서열 식별 번호: 4).

청구항 69

청구항 68에 있어서, 상기 염은 나트륨 염 또는 칼륨 염인, 방법.

청구항 70

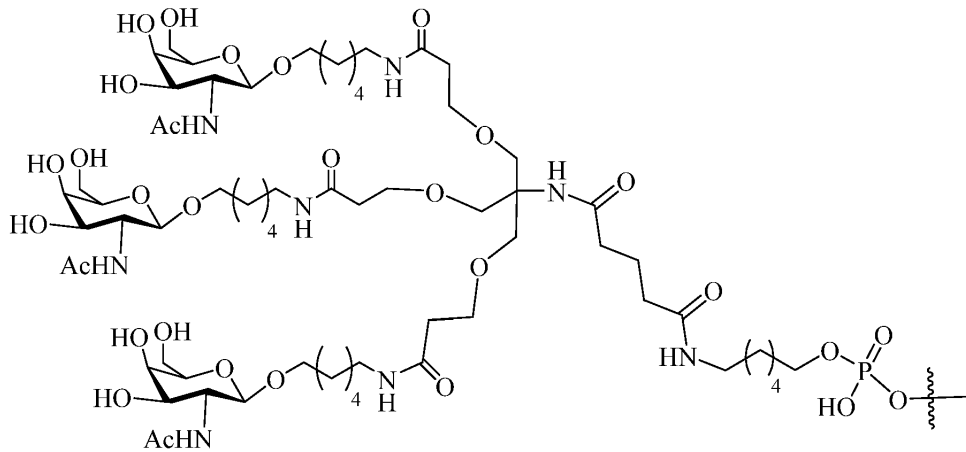
유전적 혈관부종의 개선을 필요로 하는 인간 대상체에서 유전적 혈관부종을 개선시키는 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 인간 대상체에게 다음 화학 구조에 따른 약 80 mg의 올리고머 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 방법:



(서열 식별 번호: 4).

청구항 71

유전적 혈관부종의 개선을 필요로 하는 인간 대상체에서 유전적 혈관부종을 개선시키는 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 인간 대상체에게 약 80 mg의 올리고머 화합물을 투여하는 것을 포함하고, 이때 상기 올리고머 화합물은 다음의 화학적 표기 (5'에서 3' 방향으로)를 갖는, 방법: (THA-GalNAc3)o Tes Ges mCeo Aeo Aes Gds Tds mCds Tds mCds Tds Tds Gds Gds mCds Aeo Aeo Aes mCes Ae (서열 식별 번호: 4); 이때 (THA-GalNAc3)o는 다음 구조로 나타내어지고:



그리고 이때,

A = 아데닌 핵염기,

mC = 5-메틸 시토신 핵염기,

G = 구아닌 핵염기,

T = 티민 핵염기,

e = 2'- MOE 당 모이어티,

d = 2'- 2'-β-D-데옥시리보실 당 모이어티,

s = 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 링키지, 그리고

o = 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 링키지.

청구항 72

청구항 68-71 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 인간 대상체에게 80 mg의 상기 올리고머 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 73

청구항 68-71 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 방법은 상기 인간 대상체에게 적어도 2회 투여분량의 약 80 mg의 상기 올리고머 화합물을 대략 매 4주 마다 한 차례 투여하고, 후속적으로 적어도 2회 투여분량의 약 100 mg의 상기 올리고머 화합물을 대략 매 4주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 74

청구항 68-71 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 방법은 상기 인간 대상체에게 적어도 2회 투여분량의 80 mg의 상기 올리고머 화합물을 매 4주 마다 한 차례 투여하고, 후속적으로 적어도 2회 투여분량의 100 mg의 상기 올리고머 화합물을 매 4주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 75

청구항 73 또는 74에 있어서, 상기 인간 대상체는 80 mg 또는 약 80 mg의 상기 올리고머 화합물을 매 4주 마다 한 차례 또는 대략 매 4주 마다 한 차례 투여하는 동안 적어도 1회의 혈관부종 발작을 겪는, 방법.

청구항 76

청구항 68-71 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 방법은 상기 인간 대상체에게 적어도 2회 로딩 투여분량의 약 80 mg의 상기 올리고머 화합물을 대략 매 4주 마다 투여하고, 적어도 2회 유지 투여분량의 약 80 mg의 상기 올리고머 화합물을 대략 매 8주 마다 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 77

청구항 68-71 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 방법은 상기 인간 대상체에게 적어도 2회 로딩 투여분량의 80 mg의 상기 올리고머 화합물을 매 4주 마다 한 차례 투여하고, 적어도 2회 유지 투여분량의 80 mg의 상기 올리고머 화합물을 매 8주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 78

청구항 75-77 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 대상체는 80 mg 또는 약 80 mg의 상기 올리고머 화합물을 매 4주 마다 한 차례 또는 대략 매 4주 마다 한 차례 투여하는 동안 혈관부종 발작을 겪지 않는, 방법.

청구항 79

청구항 68-78 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 유전적 혈관부종은 유형 I HAE, 유형 II HAE, 또는 유형 III HAE인, 방법.

청구항 80

청구항 79에 있어서, 상기 유전적 혈관부종은 유형 III HAE이며, 상기 인간 대상체는 *F12*, *PLG*, 및 *ANGPT1*에서 선택된 유전자에 유전적 돌연변이를 갖는, 방법.

청구항 81

청구항 79에 있어서, 상기 유전적 혈관부종은 유형 III HAE이며, 상기 인간 대상체는 *F12*, *PLG*, 및 *ANGPT1*에서 선택된 유전자에 유전적 돌연변이를 갖지 않는, 방법.

청구항 82

청구항 68-81 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 인간 대상체는 적어도 하나의 항-부종 작용제에 대해 불응성인, 방법.

청구항 83

청구항 82에 있어서, 상기 적어도 하나의 항-부종 작용제는 히스타민 저해제, C1 에스테라제 저해제, 감쇠된 안드로겐, 항-섬유소용해성 작용제, 안지오텐신-전환 효소 저해제, 안지오텐신 II 유형 1 수용체 차단제, 칼리크레인 저해제, 브래디키닌 B2 수용체 길항제, 또는 이의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 84

청구항 68-83 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 인간 대상체는 히스타민 저해제, 항-섬유소용해성 작용제, 감쇠된 안드로겐, C1 에스테라제 저해제, 및 브래디키닌 B2 수용체 길항제에 대해 불응성인, 방법.

청구항 85

청구항 83 또는 84에 있어서, 상기 항-섬유소용해성 작용제는 트라넥삼산인, 방법.

청구항 86

청구항 83-85 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 감쇠된 안드로겐은 다나졸인, 방법.

청구항 87

청구항 83-86 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 브래디키닌 B2 수용체 길항제는 이카티반트인, 방법.

청구항 88

청구항 82-87 중 임의의 한 항에 있어서, 적어도 하나의 항-부종 작용제는, 상기 적어도 하나의 항-부종 작용제의 최초 투여 후 적어도 1 개월, 적어도 2 개월, 적어도 3 개월, 적어도 4 개월 또는 적어도 6 개월에 걸쳐 측정하였을 때, 상기 적어도 하나의 항-부종 작용제의 최초 투여 전 상기 대상체가 경험한 혈관 부종 발작의 발생과 비교하여, 상기 대상체가 경험한 혈관부종 발작의 발생의 약 5% 미만, 약 10% 미만, 약 20% 미만, 약 30% 미

만, 약 40% 미만, 또는 약 50% 미만의 감소를 제공하는, 방법.

청구항 89

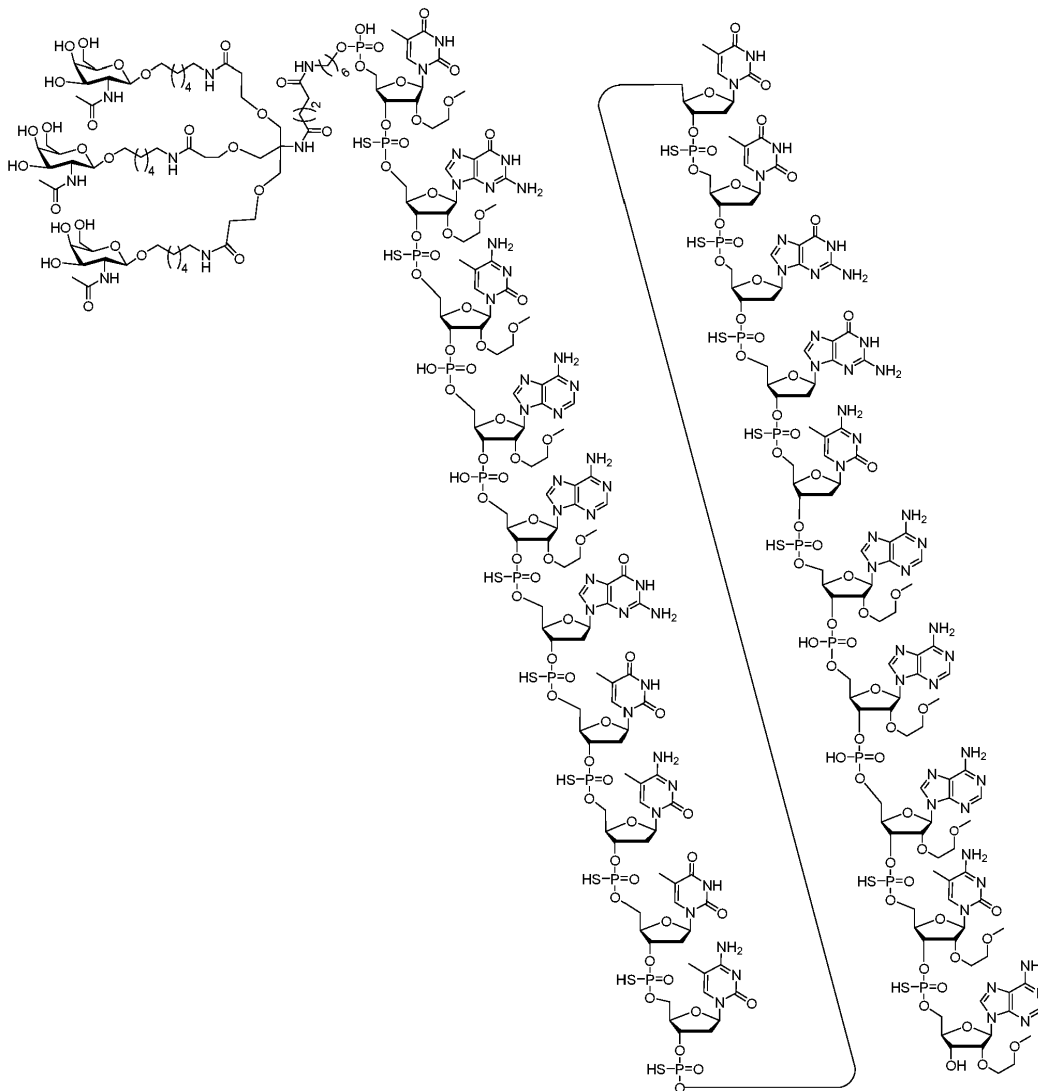
청구항 82-87 중 임의의 한 항에 있어서, 적어도 하나의 항-부종 작용제는, 상기 적어도 하나의 항-부종 작용제의 최초 투여 후, 약 1 시간, 약 2 시간, 약 4 시간, 약 8 시간, 약 12 시간, 약 24시간, 또는 약 48 시간에 부기의 약 5% 미만, 약 10% 미만, 약 20% 미만, 약 30% 미만, 약 40% 미만, 또는 약 50% 미만의 감소를 제공하는, 방법.

청구항 90

청구항 82-87 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 인간 대상체는 투여 전, 적어도 1 개월, 2 개월, 3 개월, 4 개월, 5 개월, 6 개월, 8 개월, 또는 12 개월에 걸쳐 측정하였을 때, 평균 매월 적어도 1회, 적어도 2회, 적어도 3회, 적어도 4회, 적어도 5회, 또는 적어도 6회 혈관부종 발작을 겪는, 방법.

청구항 91

황반 부종의 개선을 필요로 하는 인간 대상체에서 황반 부종을 개선하는 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 인간 대상체에게 다음 화학 구조에 따른 약 80 mg의 올리고머 화합물 또는 이의 염을 투여하는 것을 포함하는, 방법:



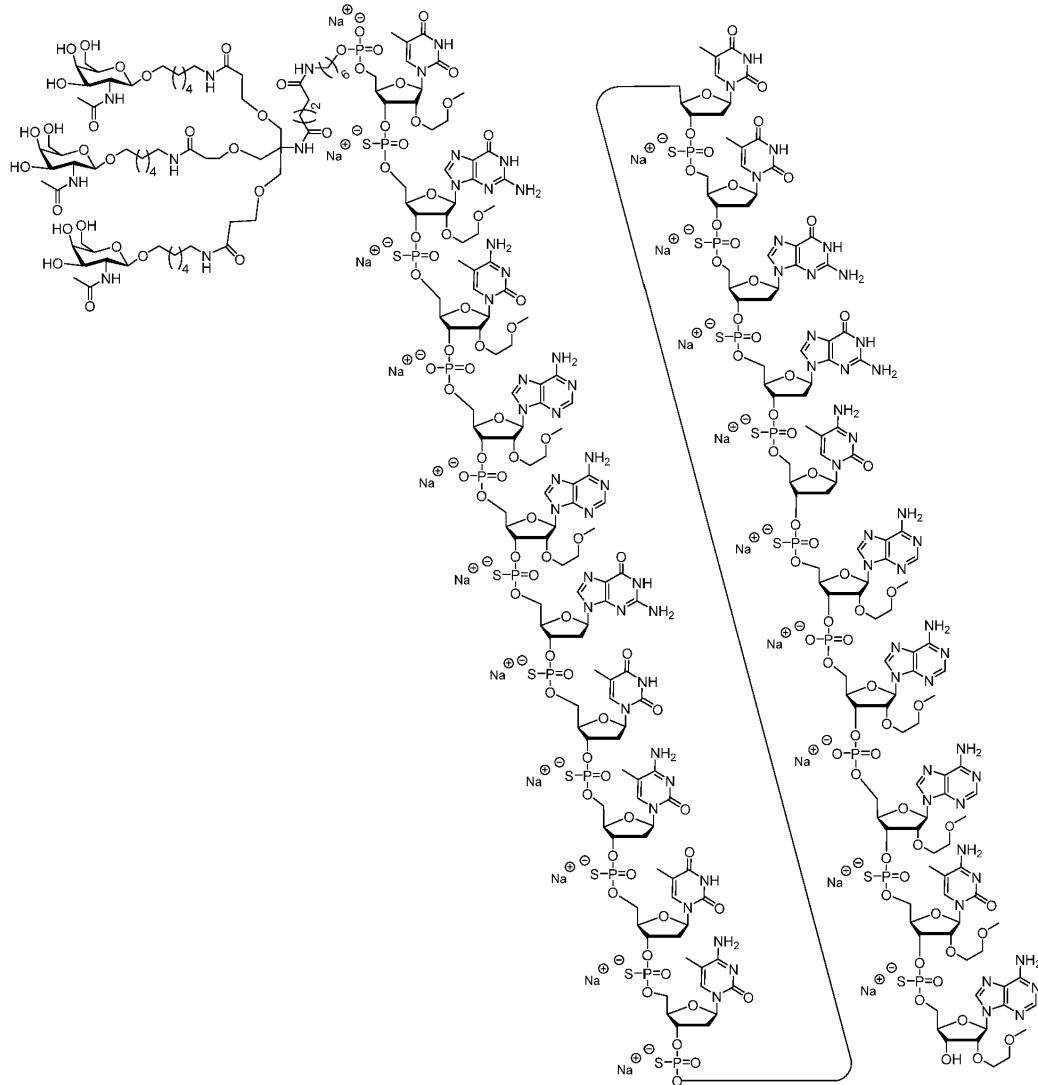
(서열 식별 번호: 4).

청구항 92

청구항 91에 있어서, 상기 염은 나트륨 염 또는 칼륨 염인, 방법.

청구항 93

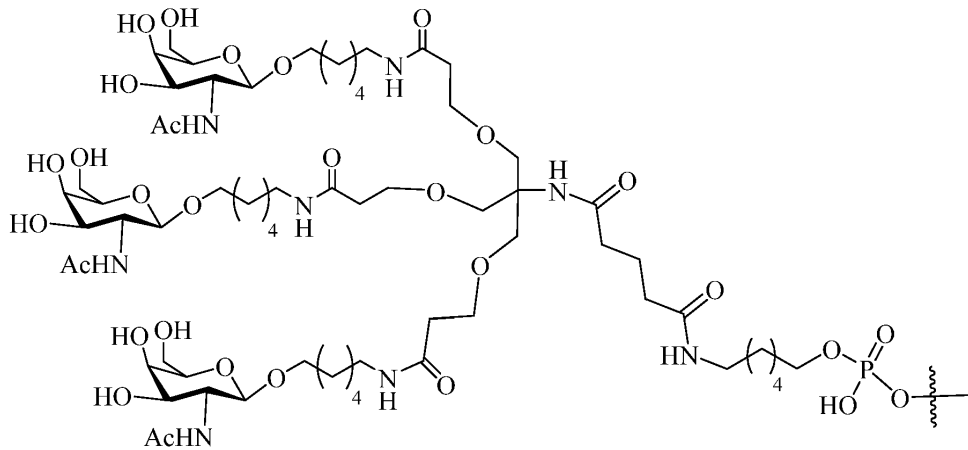
황반 부종의 개선을 필요로 하는 인간 대상체에서 황반 부종을 개선하는 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 인간 대상체에게 다음 화학 구조에 따른 약 80 mg의 올리고머 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 방법:



(서열 식별 번호: 4).

청구항 94

황반 부종 개선을 필요로 하는 인간 대상체에서 황반 부종을 개선시키는 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 인간 대상체에게 약 80 mg의 올리고머 화합물을 투여하는 것을 포함하고, 이때 상기 올리고머 화합물은 다음의 화학적 표기 (5'에서 3' 방향으로)를 갖는, 방법: (THA-GalNAc3)o Tes Ges mCeo Aeo Aes Gds Tds mCds Tds mCds Tds Tds Gds Gds mCds Aeo Aeo Aes mCes Ae (서열 식별 번호: 4); 이때 (THA-GalNAc3)o는 다음 구조로 나타내어지고:



그리고 이때,

A = 아데닌 핵염기,

mC = 5-메틸 시토신 핵염기,

G = 구아닌 핵염기,

T = 티민 핵염기,

e = 2'- MOE 당 모이어티,

d = 2'- 2'-β-D-데옥시리보실 당 모이어티,

s = 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 링키지, 그리고

o = 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 링키지.

청구항 95

청구항 91-94 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 인간 대상체에게 80 mg의 상기 올리고머 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 96

청구항 91-95 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 인간 대상체에게 적어도 2회 로딩 투여분량의 약 80 mg의 상기 올리고머 화합물을 대략 매 2주 마다 한 차례 투여하고, 적어도 2회 유지 투여분량의 약 80 mg의 상기 올리고머 화합물을 대략 매 4주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 97

청구항 91-95 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 인간 대상체에게 적어도 2회 로딩 투여분량의 80 mg의 상기 올리고머 화합물을 매 2주 마다 한 차례 투여하고, 적어도 2회 유지 투여분량의 80 mg의 상기 올리고머 화합물을 매 4주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 98

청구항 91-97 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 인간 대상체는 당뇨병성 황반 부종을 가지고 있는, 방법.

청구항 99

청구항 1-98 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 인간 대상체는 염증성 병태, 혈전색전성 병태, 부종, 또는 이의 위험을 가지고 있는, 방법.

청구항 100

청구항 1-99 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 올리고머 화합물은 피하 주사로 투여되는, 방법.

청구항 101

청구항 1-100 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 올리고머 화합물은 자가-투여되는, 방법.

청구항 102

청구항 1-101 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 대상체에서 PKK RNA가 감소되는, 방법.

청구항 103

청구항 1-102 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 대상체에서 PKK 단백질이 감소되는, 방법.

청구항 104

청구항 1-103 중 임의의 한 항에 있어서, 상기 대상체에서 PKK 활성이 감소되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 서열 목록

[0002] 본 출원은 전자 형식의 서열 목록이 함께 제출되었다. 이 서열 목록은 2021 년 3 월 10 일에 생성된 BIOL0377WOSEQ_ST25.txt라는 파일로 제공되며, 크기는 56 바이트이다. 서열 목록의 전자 형식의 정보는 전체가 참고자료로 본원에 편입된다.

[0003] 분야

[0004] 부종을 개선하고, 프리칼리크레인 (PKK) RNA를 줄이고, PKK 단백질을 감소시키고, 및/또는 PKK 활성을 줄이기 위해 이를 필요로 하는 인간 대상체에게 ISIS 721744를 투여하는 방법들이 본원에서 제공된다. 특정 경우들에서, 이들 방법은 유전적 혈관부종의 적어도 하나의 증상을 개선시키는데 유용하다. 유전적 혈관부종의 이러한 증상에는 부종, 메스꺼움, 구토, 가려움증, 두통, 피로, 복통, 숨가쁨, 비염, 아나필락시스, 및 기관지 수축이 내포되나, 이에 국한되지 않는다. 특정 경우들에서, 이들 방법은 황반 부종의 적어도 하나의 증상을 개선시키는데 유용하다. 황반 부종의 이러한 증상에는 흐릿한 시야, 물결 모양의 시야, 왜곡된 시야 및 시력 상실이 내포되나, 이에 국한되지 않는다.

배경 기술

[0005] 배경

[0006] 프리칼리크레인 (PKK)은 *KLKB1* 유전자에 의해 인코딩된 당단백질이며, Factor XII의 활성화될 때 이의 자이모젠 (zymogen) 형태로부터 혈장 칼리크레인(PK)이라고 하는 효소 형태로 절단된다. PK는 키닌-칼리크레인 경로의 구성원이며, 이는 염증, 혈압 조절, 응고, 및 통증에 역할을 한다. PK는 플라스미노겐으로부터 플라스민을 생성하고, 키니노겐으로부터 키닌(가령, 브래디키닌)을 유리시킨다. 또한, PK는 결국 FXII를 활성화시킬 수 있고, 이로 인하여 브래디키닌 방출이 강화될 수 있다.

[0007] 부종이란 사지, 몸통 및 기도(가령, 부비동, 입, 목구멍, 폐)를 비롯한 하나 또는 그 이상의 신체 부위의 부기 (swelling)에 대한 의학 용어다. 부상, 염증 또는 기타 상태(가령, 낮은 알부민, 알레르기, 울혈성 심부전, 당뇨병, 유전적 돌연변이)로 인해 작은 혈관에서 주변 조직으로 체액이 누출될 때, 부종이 발생한다. 부종에는 유전성 혈관부종(HAE), 폐부종, 뇌부종 및 황반 부종이 내포되지만, 이에 국한되지 않는 많은 유형이 있다.

[0008] HAE는 생명을 위협할 수 있는 피부, 위-계통, 구강인두 조직 및 후두 점막의 부종의 재발성, 예측불가한 발작을 특징으로 하는 드문 상염색체 우성 질환이다. HAE의 전형적인 부종은 접촉 시스템 구성 요소들의 부적절한 제어로 인한 과도한 브래디키닌 형성에 대한 반응으로 국소적으로 증가된 혈관 투과성과 체액 유출로 인해 발생한다. 대부분 경우들에서, HAE는 *SERPING1*에서 유전적 돌연변이에 의해 야기되며, 이때 이 유전자는 키닌-칼리크레인 경로를 제어하는 C1 에스테라제 저해제 (C1-INH)를 인코딩한다. 이들 유전적 돌연변이는 C1-INH 결핍 (유형 I HAE) 또는 기능장애 (유형 II HAE)로 이어진다. *SERPING1* 유전자는 C1-에스테라제 저해제 (C1-INH)를 인코딩한다.

[0009] 희귀한, 세 번째 유형의 HAE인 유형 III HAE(정상 수준(nl)-C1-INH-HAE라고도 함)의 경우에서, 환자들은 정상 수준의 기능적 C1-INH를 가지며, 대개 얼굴, 인두 및 혀의 부기가 더 높은 빈도로 발생하는 것을 비롯한, 뚜렷한 임상 증상을 보인다. 유형 III HAE에는 적어도 네 가지 하위유형이 있다: FXII 유전자 (*F12*)에서 유전적 돌연변이 (가령, Thr328Lys, Thr328Arg, Thr309Lys, 및 Thr309Arg)와 연합된 하위유형(이는 "HAE-FXII"으로도 알려짐); 플라스미노겐 유전자 (*PLG*)에서 유전적 돌연변이 (가령, Lys330Glu)와 연합된 하위유형 (이는 "HAE-PLG"로도 알려짐); 앙지오펜틴-1 유전자 (*ANGPT1*)에서 유전적 돌연변이 (가령, Ala119Ser)와 연합된 하위유형(이는 "HAE-ANGPT1"으로도 알려짐); 그리고 *F12*, *PLG*, 또는 *ANGPT1*에 돌연변이와 연합되지 않는 하위유형(이는 "HAE-UI"으로도 알려짐).

[0010] 황반 부종은 황반을 비롯한 망막에 체액이 고여서 시야가 흐릿하거나, 왜곡되거나 또는 물결 모양이 되는 상태다. 일부 경우들에서, 황반 부종은 부분적 시력 상실 또는 완전한 시력 상실로 이어질 수 있다. 황반 부종은 눈 수술, 황반 변성, 망막 혈관 폐색, 눈의 감염 및 눈의 염증으로 인해 발생하거나 또는 이와 연합될 수 있다. 황반 부종은 종종 당뇨병의 합병증인 당뇨병성 신경병증의 결과로 발생하며, 이는 망막 내부 및/또는 부근에서 손상되고, 누수되는 혈관을 특징으로 한다. 당뇨병성 신경병증과 연합된 황반 부종을 당뇨병성 황반 부종 (DME)이라고 한다. DME는 당뇨병성 망막병증 환자의 시력 상실 또는 시력 손상의 가장 흔한 원인이다.

도면의 간단한 설명

[0011] 도면의 간단한 설명

도 1A는 건강한 지원자들에게 ISIS 721744를 매일 투여분량을 투여하는 동안, 여러 시점에서 기선으로부터 퍼센트 변화로서 혈장 내 PKK 단백질의 평균 농도를 보여준다.

도 1B는 건강한 지원자들에게 ISIS 721744를 매일 투여분량을 투여하는 동안, 여러 시점에서 기선으로부터 퍼센트 변화로서 혈장 전-효소(proenzyme) 활성화 (브래디키닌을 생성하는 혈장의 능력 측정)를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0012] 요약

[0013] 부종을 개선시키고, 그리고 PKK RNA, PKK 단백질, 및/또는 PKK 활성을 줄일 필요가 있는 인간 대상체에서 이를 위한 방법들이 본원에 제공된다. 특정 구체예들에서, 부종은 유전적 혈관부종을 포함한다. 특정 구체예들에서, 부종은 황반 부종을 포함한다. 특정 구체예들에서, 방법들은 치료요법적 효과량의 올리고머 화합물의 투여를 포함한다. 특정 구체예들에서, 상기 올리고머 화합물은 ISIS 721744이다. 특정 구체예들에서, 상기 치료요법적 효과량은 약 40 mg ~ 약 120 mg 범위 안에 있다. 특정 구체예들에서, 상기 치료요법적 효과량은 약 80 mg이다. 특정 구체예들에서, 상기 치료요법적 효과량은 약 100 mg이다. 특정 구체예들에서, 상기 치료요법적 효과량은 대략 매 2주 마다 한 차례 투여된다. 특정 구체예들에서, 상기 치료요법적 효과량은 대략 매 4주 마다 한 차례 투여된다. 특정 구체예들에서, 상기 치료요법적 효과량은 대략 매 8주 마다 한 차례 투여된다. 특정 구체예들에서, 방법들은 로딩 투여분량(loading dose)으로 약 80 mg의 ISIS 721744를 대략 매 4주 마다 한 차례 투여하고, 후속적으로 유지 투여분량(maintenance dose)으로 100 mg의 ISIS 721744를 대략 매 4주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 방법들은 로딩 투여분량으로 약 80 mg의 ISIS 721744를 대략 매 4주 마다 한 차례 투여하고, 후속적으로 유지 투여분량으로 80 mg의 ISIS 721744를 대략 매 8주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 방법들은 로딩 투여분량으로 약 80 mg의 ISIS 721744를 대략 매 2주 마다 한 차례 투여하고, 후속적으로 유지 투여분량으로 80 mg의 ISIS 721744를 대략 매 4주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함한다.

[0014] 상세한 설명

[0015] 선행된 일반 설명 및 이어지는 상세한 설명은 모두 예시와 설명을 위한 것이며, 제한하지 않는다는 것이 이해되어야 한다. 이하에서, 단수의 용도는 다른 명시적 언급이 없는 한, 복수를 포함한다. 본원에서 이용된 바와 같이, "또는"의 사용은 명시적으로 다른 언급이 없는 한, "및/또는"를 의미한다. 더욱이, "~를 내포하는"이라는 용어와 "~을 내포한다" 및 "내포된"과 같은 기타 형태의 사용에 제한이 있는 것은 아니다. 또한, "요소(element)" 또는 "성분(component)"과 같은 용어는, 달리 구체적으로 언급되지 않은 한, 하나를 초과하는 소단위를 포함하는 하나의 단위 및 요소 및 성분을 포함하는 요소 및 성분 둘 모두를 포괄한다.

[0016] 본 명세서에서 사용된 섹션 제목은 오로지 구획을 분리하려는 목적을 위함이며, 서술된 주제를 제한하는 것으로

간주되어서는 안된다. 특허, 특허 출원, 공개된 특허 출원, 문헌, 책, 메뉴얼 및 협정등을 비롯한, 그러나 이에 국한되지 않은 본 명세서에서 언급된 모든 서류, 또는 서류의 일부는 본 명세서에서 논의된 일부로써 이의 전문이 본 명세서의 참고자료에 명시적으로 편입된다.

정의

명시적으로 다른 언급이 없는 한, 본원에 기재된 분석 화학, 합성 유기 화학, 및 의약 및 제약 화학과 관련하여 사용된 명명법 및 절차 및 기술은 당업계에 잘 알려져 있고 통상적으로 사용되는 것들이다. 허용되는 경우, 모든 특허, 출원, 공개된 출원 및 기타 간행물 및 본 명세서 내용 전반에 걸쳐 언급된 기타 데이터는 그 전체가 본원의 참조자료에 편입된다.

달리 명시되지 않는 한, 다음 용어의 의미는 다음과 같다:

본원에서 이용된 바와 같이, "2'-데옥시리보뉴클레오시드"는 2'-H(H) 데옥시리보실 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드를 의미한다. 특정 구체예들에서, 2'-데옥시리보뉴클레오시드는 2'-β-D 데옥시리보뉴클레오시드이며, 이는 2'-β-D-데옥시리보실 당 모이어티를 포함하는데, 이것은 자연 발생적 데옥시리보핵산 (DNA)에서 발견되는 β-D 배위를 갖는다. 특정 구체예들에서, 2'-데옥시리보뉴클레오시드는 변형된 핵염기를 포함할 수 있거나, 또는 RNA 핵염기 (우라실)를 포함할 수 있다.

본원에서 이용된 바와 같이, "2'-MOE"는 리보실 당 모이어티의 2'-OH 기 위치에 2'-OCH₂CH₂OCH₃ 기가 있음을 의미한다. "2'-MOE 당 모이어티"란 리보실 당 모이어티의 2'-OH 기 위치에 2'-OCH₂CH₂OCH₃ 기를 갖는 당 모이어티다. 달리 명시되지 않는 한, 2'-MOE 당 모이어티는 β-D 배위로 존재한다. "MOE"란 0-메톡시에틸을 의미한다.

본원에서 이용된 바와 같이, "2'-MOE 뉴클레오시드"는 2'-MOE 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드를 의미한다.

본원에서 이용된 바와 같이, "5-메틸 시토신"은 5 위치에 부착된 메틸기로 변형된 시토신을 의미한다. 5-메틸 시토신은 변형된 핵염기이다.

본원에서 이용된 바와 같이, "약(about)"이란 제공된 값의 + 또는 - 7%를 의미한다.

본원에서 이용된 바와 같이, "투여하다"란 약제학적 제제를 인간 대상체에게 제공한다는 것을 의미한다.

본원에서 이용된 바와 같이, 치료 관련 "개선하다"란 해당 치료가 없을 때 동일한 증상과 관련하여 적어도 하나의 증상에서 개선을 의미한다. 특정 구체예들에서, 개선이란 증상의 심각성 또는 빈도의 감소, 또는 증상의 심각성 또는 빈도의 발병 지연 또는 진행의 둔화이다.

본원에서 이용된 바와 같이, "혈관부종 발작(attack)"이란 HAE를 갖는 대상체의 신체 일부가 부어오른 것을 의미한다. 특정 구체예들에서, 해당 대상체는 부기가 시작될 때, 부상 또는 감염은 없다. 본원에서 이용된 바와 같이, "돌파 발작(breakthrough attack)"이란 해당 대상체가 HAE에 대해 예방적 치료를 받을 때, 발생하는 혈관부종 발작을 의미한다.

본원에서 이용된 바와 같이, "항-부종 작용제"란 신체 일부의 부종을 감소시키고, 개선시키고, 또는 방지할 필요가 있는 대상체에서 부종을 감소시키고, 개선시키고, 또는 방지를 위한 약제학적 제제를 의미한다.

본원에서 이용된 바와 같이, "항-염증성 작용제"란 염증 상태를 개선하거나 또는 방지할 필요가 있는 대상체에서 염증 상태를 개선 또는 방지하는 약제학적 제제를 의미한다.

본원에서 이용된 바와 같이, "항-혈전성 작용제"란 혈전성 상태를 개선 또는 방지할 필요가 있는 대상체에서 혈전성 상태를 개선 또는 방지하는 약제학적 제제를 의미한다.

본원에서 이용된 바와 같이, "콘주게이트(conjugate) 기"란 올리고뉴클레오타이드에 직접적으로 부착된 원자 기를 의미한다. 콘주게이트 기들에는 콘주게이트 모이어티와 올리고뉴클레오타이드에 해당 콘주게이트 모이어티를 부착시키는 콘주게이트 링커가 내포된다.

본원에서 이용된 바와 같이, "콘주게이트 링커"란 콘주게이트 모이어티를 올리고뉴클레오타이드에 연결시키는 적어도 하나의 결합을 포함하는 원자 기 또는 단일 결합을 의미한다. 특정 구체예들에서, 콘주게이트 링커는 절단가능한 모이어티를 포함한다.

- [0033] 본원에서 이용된 바와 같이, "콘주게이트 모이어티"란 콘주게이트 링커를 통하여 올리고뉴클레오타이드에 부착된 원자 기를 의미한다. 특정 구체예들에서, 콘주게이트 모이어티는 세포-표적화 모이어티를 포함한다.
- [0034] 본원에서 이용된 바와 같이, "투여분량(dose)"이란 투여되는 약제학적 제제의 양을 의미한다.
- [0035] 본원에서 이용된 바와 같이, "부종"이란 하나 또는 그 이상의 신체 부위가 부기(swelling)를 의미한다. 특정 구체예들에서, 신체 부위는 사지, *가령*, 손, 발, 팔, 다리, 얼굴이다. 특정 구체예들에서, 신체 부위는 사지가 아닌, *가령*, 복부, 혀, 눈이다. 특정 구체예들에서, 신체 부위는 호흡을 예를 들어, 폐, 기관, 부비동의 호흡을 용이하게 한다.
- [0036] 본원에서 이용된 바와 같이, "PKK RNA"는 인간 유전자, *KLKB1*의 RNA 발현 산물이다.
- [0037] 본원에서 이용된 바와 같이, "PKK 단백질"은 PKK RNA의 단백질 발현 산물이다.
- [0038] 본원에서 이용된 바와 같이, "PKK 활성"은 대상체의 혈액 응고를 특징화시키는 테스트인 부분 활성화된 트롬보플라스틴 시간 (aPTT) 테스트에서 PKK 단백질의 활성이다. 대상체의 시험 혈장 샘플에서 PKK 활성은 aPTT 테스트에서 PKK가 면역결핍된 대조군 혈장 샘플에 시험 혈장 샘플을 추가하고, 생성된 복합 샘플의 응고(시간)를 하나 또는 그 이상의 참조 혈장 샘플(참조량의 PKK를 갖는)과 비교하여, 상대적인 PKK 활성을 결정함으로써, 분석된다.
- [0039] 본원에서 이용된 바와 같이, "염증성 병태(condition)"란 대상체의 신체 일부가 붉어지고, 부어오르고, 통증이 있거나, 기능 장애를 일으키거나, 또는 이들의 조합 상태를 의미한다. 특정 구체예들에서, 상기 염증성 병태는 붉어짐(발적), 체온 상승(열), 부기(종양), 통증(통각), 또는 신체 부위의 기능 상실 중 임의의 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 해당 대상체는 열이 있다 (체온 37°C 이상). 특정 구체예들에서, 상기 염증성 병태는 당뇨병, 관절염, 천식, 간염, 궤양성 대장염 및 크론(Crohn) 질환, 부상 또는 감염이다.
- [0040] 본원에서 이용된 바와 같이, "뉴클레오사이드간(internucleoside) 링키지(linkage)"란 올리고뉴클레오타이드에서 인접한 뉴클레오시드 간의 공유 링키지를 의미한다. 본원에서 이용된 바와 같이 "변형된 뉴클레오시드간 링키지"란 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 링키지 이외의 임의의 뉴클레오시드간 링키지를 의미한다. "포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 링키지"란 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 링키지의 비-가교 산소 원자중 하나가 황 원자로 대체된, 변형된 뉴클레오시드간 링키지이다.
- [0041] 본원에서 이용된 바와 같이, "*KLKB1* 유전자"란 PKK RNA를 인코딩하는 게놈 서열을 지칭한다. 일반적으로, 인간은 동일한 또는 상이한 핵염기 서열을 보유할 수 있는 두 개의 *KLKB1* 유전자를 갖는다.
- [0042] 본원에서 이용된 바와 같이, "로딩 투여분량/loading dose)"이란 이 약제학적 제제의 항정 상태 농도가 획득되는 동안 초기 투여분량 단계 동안에 투여되는 약제학적 제제의 치료요법적 효과량을 의미한다. "초기 로딩 투여분량"이란 투여되는 첫 로딩 투여분량을 의미한다. "최종 로딩 투여분량"이란 첫 유지 투여분량의 투여 전, 가장 최근에 투여된 로딩 투여분량을 의미한다.
- [0043] 본원에서 이용된 바와 같이, "유지 투여분량(maintenance dose)"이란 이 약제학적 제제의 항정 상태 농도가 획득된 후, 초기 투여분량 단계 동안에 투여되는 약제학적 제제의 치료요법적 효과량을 의미한다.
- [0044] 본원에서 이용된 바와 같이, "변형된 올리고뉴클레오타이드"란 적어도 하나의 뉴클레오시드 또는 뉴클레오시드간 링키지가 변형된, 올리고뉴클레오타이드를 의미한다.
- [0045] 본원에서 이용된 바와 같이, "핵염기"란 변형안된 핵염기 또는 변형된 핵염기를 의미한다. "변형안된 핵염기"는 아데닌 (A), 티민 (T), 시토신 (C), 우라실 (U), 또는 구아닌 (G)이다. "변형된 핵염기"란 적어도 하나의 변형안된 핵염기와 쌍을 이룰 수 있는 변형안된 A, T, C, U, 또는 G 이외의 원자 기다. "5-메틸 시토신"은 변형된 핵염기이다. 본원에서 이용된 바와 같이, "핵염기 서열"이란 임의의 당 또는 뉴클레오사이드간 링키지 변형과 무관하게, 표적 핵산 또는 올리고뉴클레오타이드의 인접 핵염기들의 순서를 말한다.
- [0046] 본원에서 이용된 바와 같이, "뉴클레오시드"란 핵염기와 당 모이어티를 포함하는 화합물을 의미한다. 상기 핵염기와 당 모이어티는 각각, 독립적으로, 변형안 된것이거나 또는 변형된 것이다. 본원에서 이용된 바와 같이, "변형된 뉴클레오시드"란 변형된 핵염기 및/또는 변형된 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드를 의미한다. "연계된 뉴클레오시드"는 연속 서열에서 연결된 뉴클레오시드들이다 (즉, 연계된 것들 사이에 추가적인 뉴클레오시드가 존재하지 않는다). 본원에서 이용된 바와 같이, "올리고뉴클레오타이드"란 뉴클레오시드간 링키지를 통하여 연결된 연계된 뉴클레오시드의 가닥을 의미하고, 이때 각 뉴클레오시드 및 뉴클레오시드간 링키지는 변형

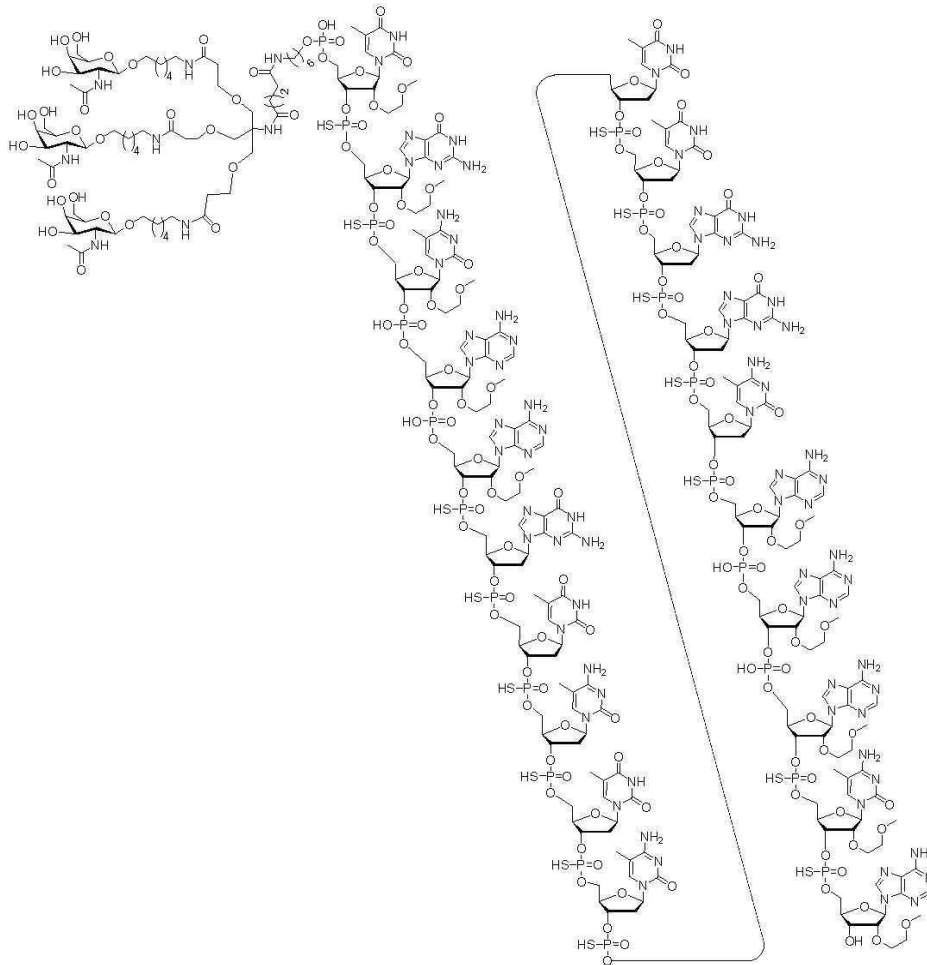
되거나, 또는 변형안 될 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 올리고뉴클레오타이드는 8-50개의 연계된 뉴클레오타이드로 구성된다.

- [0047] 본원에서 이용된 바와 같이, "올리고머 화합물"이란 올리고뉴클레오타이드와 콘주게이트 기를 포함하는 화합물을 의미한다.
- [0048] 본원에서 이용된 바와 같이, "약제학적으로 수용가능한 담체 또는 희석제"란 인간 대상체에 투여할 때 사용하기에 적합한 임의의 물질을 의미한다. 이러한 담체는 인간 대상체가 경구 섭취할 수 있도록, 예를 들면, 정제, 알약, 당의정, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 현탁액, 및 로젠지로 약제학적 조성물을 제형화될 수 있도록 한다. 특정 구체예들에서, 약제학적으로 수용가능한 담체 또는 희석제는 멸균수, 멸균 염수 또는 멸균 완충액이다.
- [0049] 본원에서 이용된 바와 같이, "약제학적으로 수용가능한 염"이란 화합물의 생리학적으로 그리고 약제학적으로 수용가능한 염을 의미한다. 약제학적으로 수용가능한 염은 부모 화합물의 원하는 생물학적 활성을 유지하고, 이에 원하지 않는 독성 효과를 부여하지 않는다.
- [0050] 본원에서 이용된 바와 같이, "칼륨 염"은 올리고머화합물의 염을 의미하며, 이때 염의 양이온은 칼륨이다.
- [0051] 본원에서 이용된 바와 같이, "불응성(refractory)"이란 병태의 치료에 이용되는 요법 또는 약제학적 제제에 저항성을 의미한다. 특정 구체예들에서, 요법 또는 약제학적 제제에 불응성인 대상체는 요법 또는 약제학적 제제를 받은 후, 해당 병태의 하나 또는 그 이상의 증상을 갖는다. 특정 구체예들에서, 해당 병태의 하나 또는 그 이상의 증상의 증증도는 요법 또는 약제학적 약제에 의해 감소되지 않는다. 특정 구체예들에서, 해당 병태의 하나 또는 그 이상의 증상의 발생은 요법 또는 약제학적 약제에 의해 감소되지 않는다.
- [0052] 본원에서 이용된 바와 같이, "RNA"는 RNA 전사체를 의미하며, 달리 명시되지 않는 한, pre-mRNA 및 성숙한 mRNA가 내포된다.
- [0053] 본원에서 이용된 바와 같이, "나트륨 염"은 올리고머화합물의 염을 의미하며, 이때 염의 양이온은 나트륨이다.
- [0054] 본원에서 이용된 바와 같이, "대상체"란 인간 또는 비-인간 동물이다. 특정 구체예들에서, 해당 대상체는 인간 대상체이다. "이를 필요로 하는 대상체"란 본원에 개시된 올리고머 화합물의 투여로부터 이익을 얻을 대상체를 말한다. 특정 구체예들에서, 이를 필요로 하는 대상체는 부종을 가지고 있다.
- [0055] 본원에서 이용된 바와 같이, "당 모이어티"란 변형안된 당 모이어티 또는 변형된 당 모이어티를 의미한다. "변형안된 당 모이어티"란 RNA에서 발견되는 2'-OH(H) β -D 리보실 모이어티 ("변형안된 RNA 당 모이어티"), 또는 DNA에서 발견되는 2'-H(H) β -D 데옥시리보실 모이어티 ("변형안된 DNA 당 모이어티")를 의미한다. 변형안된 당 모이어티는 위치 1', 3', 및 4'에 각각 하나의 수소를, 위치 3'에 산소, 그리고 위치 5'에 두 개 수소를 갖는다. "변형된 당 모이어티" 또는 "변형된 당"이란 변형된 푸라노실 당 모이어티 또는 당 대체물(surrogate)를 의미한다.
- [0056] 본원에서 이용된 바와 같이, "증상"은 질환 또는 장애의 존재 또는 그 정도를 나타내는 임의의 신체적 특징 또는 검사 결과를 의미한다. 특정 구체예들에서, 증상은 대상체 또는 이 대상체를 검사하거나 또는 테스트하는 의료 전문가에게 자명하다.
- [0057] 본원에서 이용된 바와 같이, "치료요법적 효과량"이란 인간 대상체에게 치료요법적 이점을 제공하는 약제학적 제제의 양을 의미한다. 예를 들면, 치료요법적 효과량으로 질환의 증상이 개선된다.
- [0058] 본원에서 이용된 바와 같이, "혈전색전성 병태(thromboembolic condition)"란 혈전으로 인한 색전증이 연루된 임의의 질환 또는 병태를 의미한다. 이러한 질환 및 병태의 예시에는 혈전증, 색전증, 및 혈전색전증의 범주가 내포된다. 혈전색전성 병태는 또한 혈전색전성 사건 또는 혈전성 사건으로도 불릴 수 있다. 혈전색전성 병태의 위험에 처한 대상체에는 고혈압, 고-콜레스테롤혈증, 심방세동, 심장판막 장애, 판막 심장 질환, 기계적 심장 판막, 수술, 암, 임신, 노년, 경구피임약 사용, 부동(immobility), 패혈증, 심방세동, 죽상경화증, 관상 동맥 질환(CAD), 항인지질 증후군, 전-혈전성 응고 장애(가령, Factor V 라이덴 혈전성향증(Leiden thrombophilia)), 또는 이들의 조합을 갖는 대상체들이 내포되나, 이에 국한되지 않는다.
- [0059] 본원에서 이용된 바와 같이, "한 주"란 7일을 의미한다.

특정 구체예들

[0061] 본 명세서에서는 다음의 번호가 부여된 구체예들을 제공하나, 이에 국한되지 않는다:

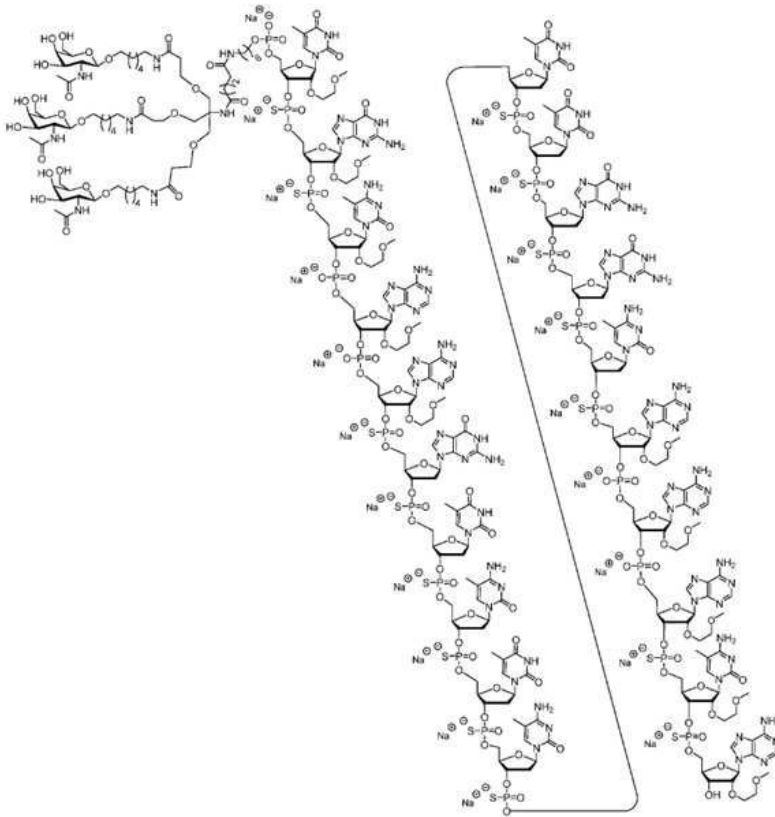
[0062] 구체예 1. 부종 개선을 필요로 하는 인간 대상체에서 부종을 개선시키는 방법, 이 방법은 이 인간 대상체에게 다음 화학 구조(서열 식별 번호: 4)에 따른 올리고머 화합물 또는 이의 염의 치료요법적 효과량을 투여하는 것을 포함한다:



[0063]

[0064] 구체예 2. 구체예 1의 방법, 이때 상기 염은 나트륨 염 또는 칼륨 염이다.

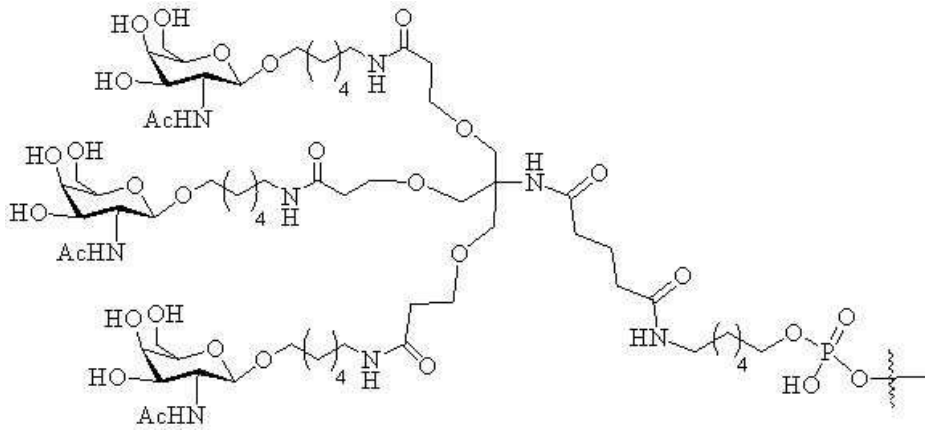
[0065] 구체예 3. 부종 개선을 필요로 하는 인간 대상체에서 부종을 개선시키는 방법, 이 방법은 이 인간 대상체에게 다음 화학 구조(서열 식별 번호: 4)에 따른 올리고머 화합물의 치료요법적 효과량을 투여하는 것을 포함한다:



[0066]

[0067]

구체예 4. 부중 개선을 필요로 하는 인간 대상체에서 부중을 개선시키는 방법, 이 방법은 이 인간 대상체에 다음 화학 구조 (5'에서 3' 방향으로)에 따른 올리고머 화합물의 치료요법적 효과량을 투여하는 것을 포함하고: (THA-GalNAc3)o Tes Ges mCeo AeO Aes Gds Tds mCds Tds mCds Tds Tds Gds Gds mCds AeO AeO Aes mCes Ae (서열 식별 번호: 4); 이때 (THA-GalNAc3)o는 다음 구조로 나타내며:



[0068]

[0069]

[0070]

[0071]

[0072]

[0073]

[0074]

[0075]

[0076]

그리고 이때,

A = 아데닌 핵염기,

mC = 5-메틸 시토신 핵염기,

G = 구아닌 핵염기,

T = 티민 핵염기,

e = 2'- MOE 당 모이어티,

d = 2'- 2'-β-D-데옥시리보실 당 모이어티,

s = 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 링키지, 그리고

[0077] o = 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 링키지.

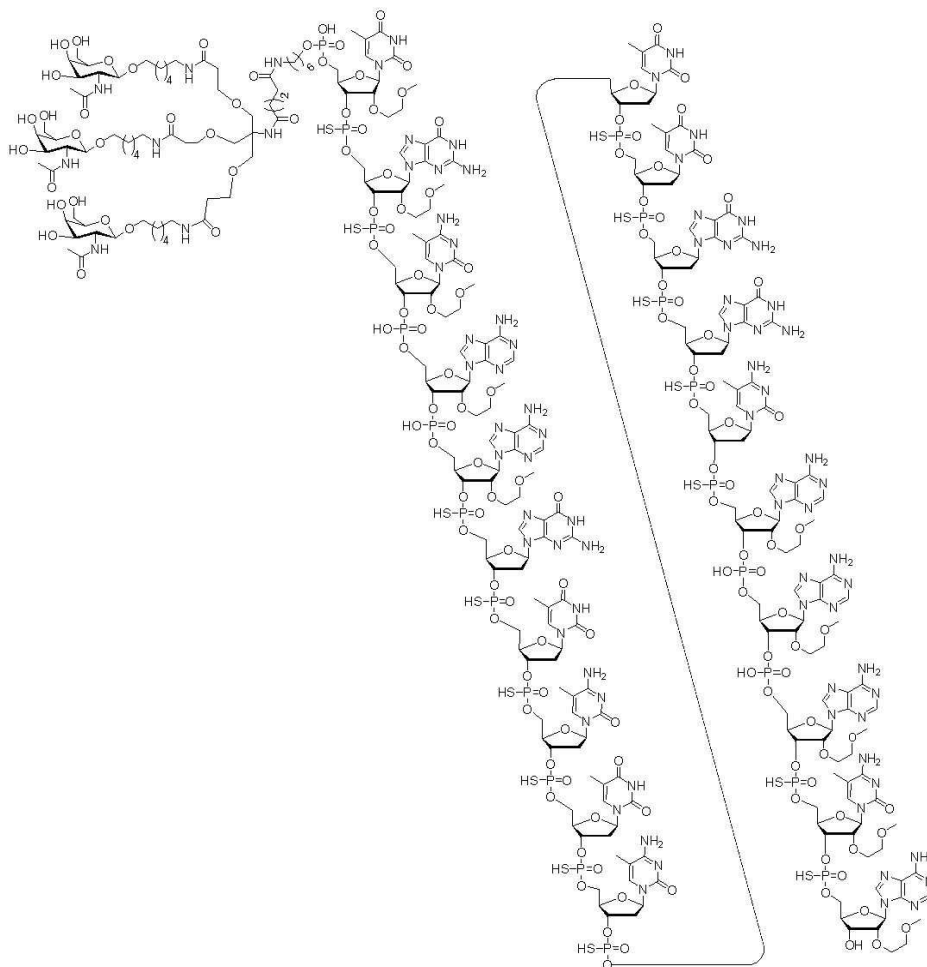
[0078] 구체예 5. 구체예 1-4 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 부종은 유전적 혈관부종이며, 유전적 혈관부종의 적어도 하나의 증상은 개선된다.

[0079] 구체예 6. 구체예 5의 방법, 이때 적어도 하나의 증상은 메스꺼움, 구토, 가려움증, 두통, 피로, 복통, 숨가쁨, 비염, 아나필락시스, 기관지 수축 및 부기, 그리고 이들의 조합에서 선택된다.

[0080] 구체예 7. 구체예 1-4 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 부종은 황반 부종이며, 황반 부종의 적어도 하나의 증상은 개선된다.

[0081] 구체예 8. 구체예 7의 방법, 이때 적어도 하나의 증상은 흐릿한 시력, 물결 모양의 시력, 왜곡된 시력, 및 시력 상실 그리고 이들의 조합에서 선택된다.

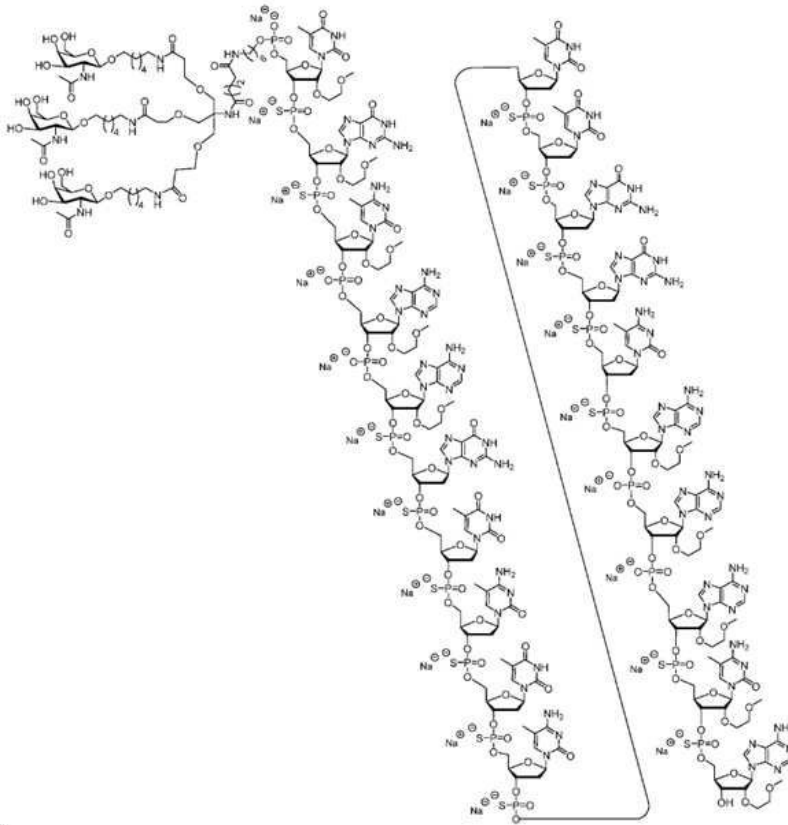
[0082] 구체예 9. 프리칼리크레인 (PKK) RNA 감소를 필요로 하는 인간 대상체에서 이를 감소시키는 방법, 이 방법은 이 인간 대상체에게 다음 화학 구조(서열 식별 번호: 4)에 따른 올리고머 화합물, 또는 이의 염의 치료요법적 효과량을 투여하는 것을 포함한다:



[0083]

[0084] 구체예 10. 구체예 9의 방법, 이때 상기 염은 나트륨 염 또는 칼륨 염이다.

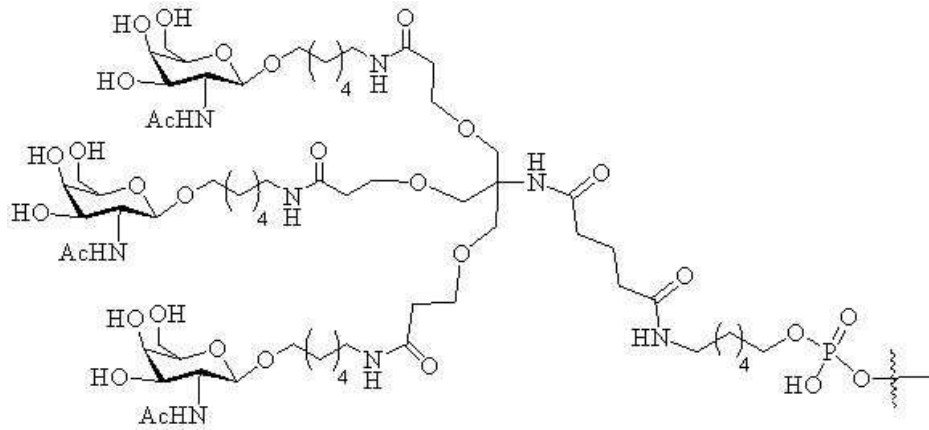
[0085] 구체예 11. PKK RNA 감소를 필요로 하는 인간 대상체에서 이를 감소시키는 방법, 이 방법은 이 인간 대상체에게 다음 화학 구조(서열 식별 번호: 4)에 따른 올리고머 화합물의 치료요법적 효과량을 투여하는 것을 포함한다:



[0086]

[0087]

구체예 12. PKK RNA 감소를 필요로 하는 인간 대상체에서 이를 감소시키는 방법, 이 방법은 이 인간 대상체에 다음 화학 구조 (5'에서 3' 방향으로)에 따른 올리고머 화합물의 치료요법적 효과량을 투여하는 것을 포함한다: (THA-GalNAc3)o Tes Ges mCeo Ae0 Aes Gds Tds mCds Tds mCds Tds Tds Gds Gds mCds Ae0 Ae0 Aes mCes Ae (서열 식별 번호: 4); 이때 (THA-GalNAc3)o는 다음 구조로 나타내며:



[0088]

[0089]

[0090]

[0091]

[0092]

[0093]

[0094]

[0095]

[0096]

그리고 이때,

A = 아데닌 핵염기,

mC = 5-메틸 시토신 핵염기,

G = 구아닌 핵염기,

T = 티민 핵염기,

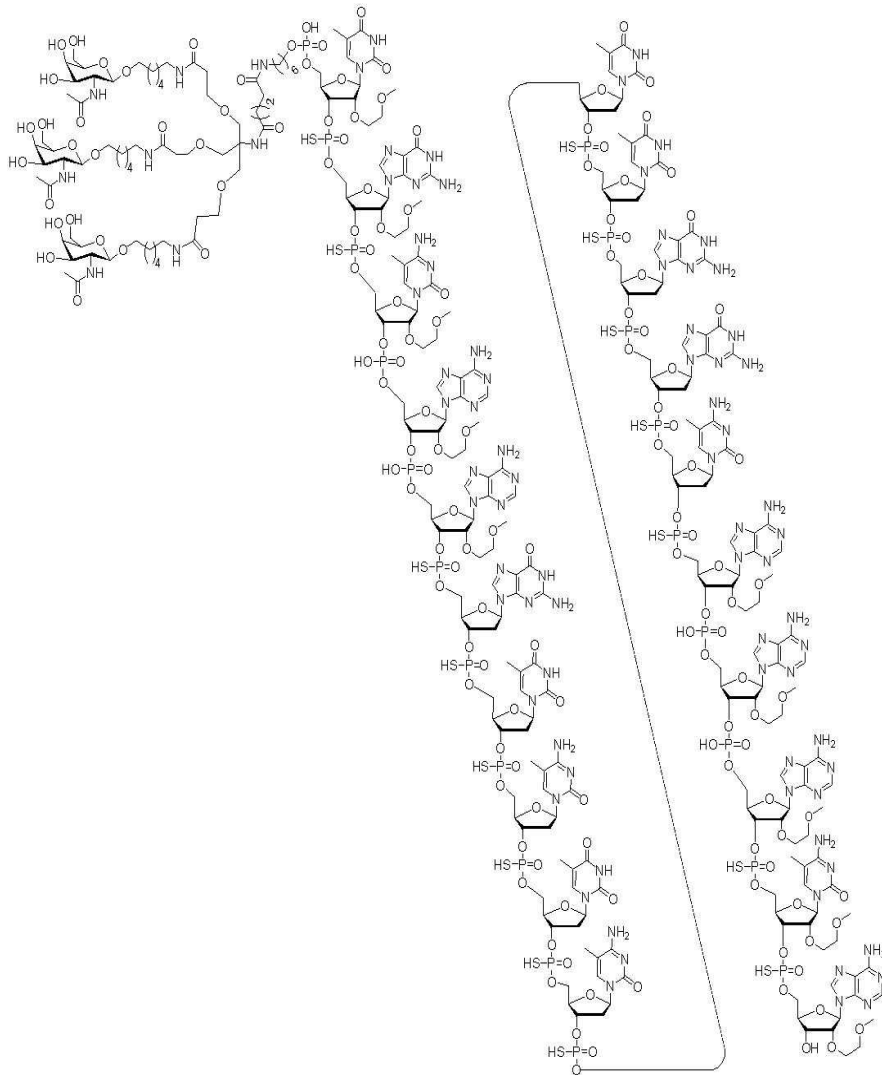
e = 2'- MOE 당 모이어티,

d = 2'- 2'-β-D-데옥시리보실 당 모이어티,

s = 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 링키지, 그리고

[0097] o = 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 링키지.

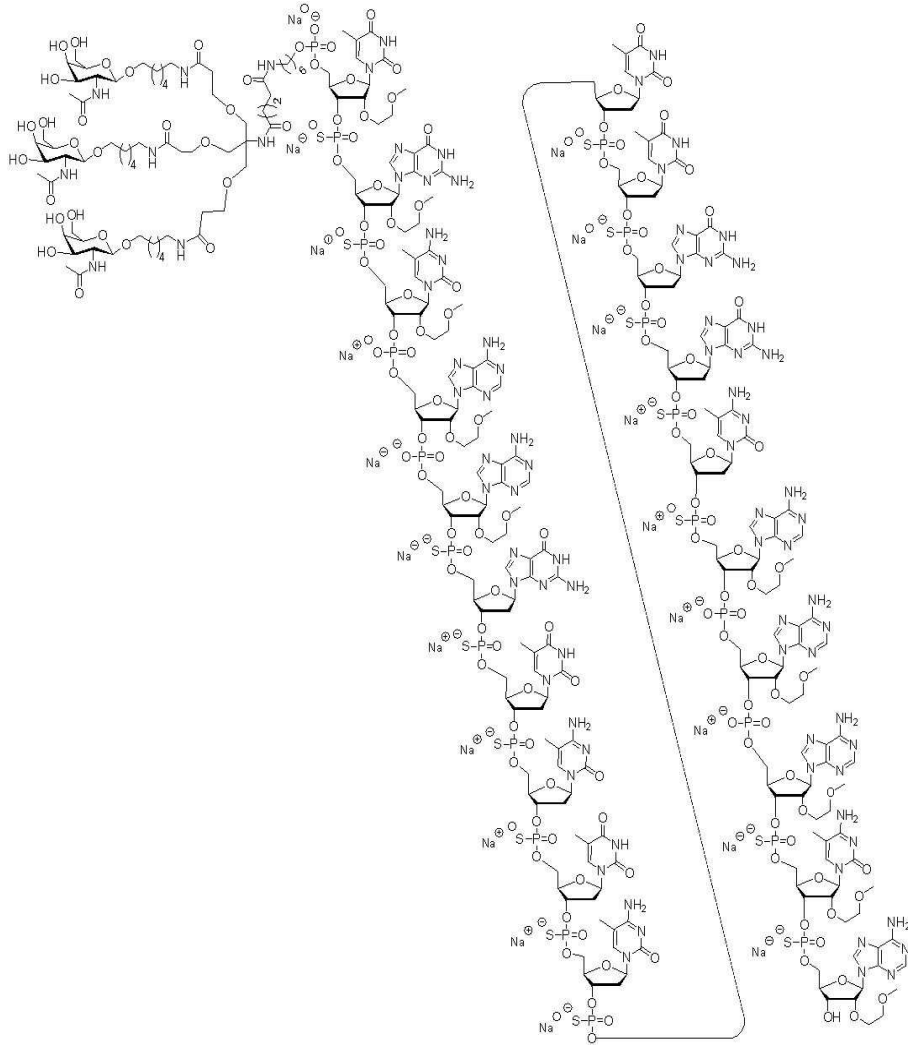
[0098] 구체예 13. PKK 단백질을 감소를 필요로 하는 인간 대상체에서 이를 감소시키는 방법, 이 방법은 이 인간 대상체에게 다음 화학 구조(서열 식별 번호: 4)에 따른 올리고머 화합물, 또는 이의 염의 치료요법적 효과량을 투여하는 것을 포함한다:



[0099]

[0100] 구체예 14. 구체예 13의 방법, 이때 상기 염은 나트륨 염 또는 칼륨 염이다.

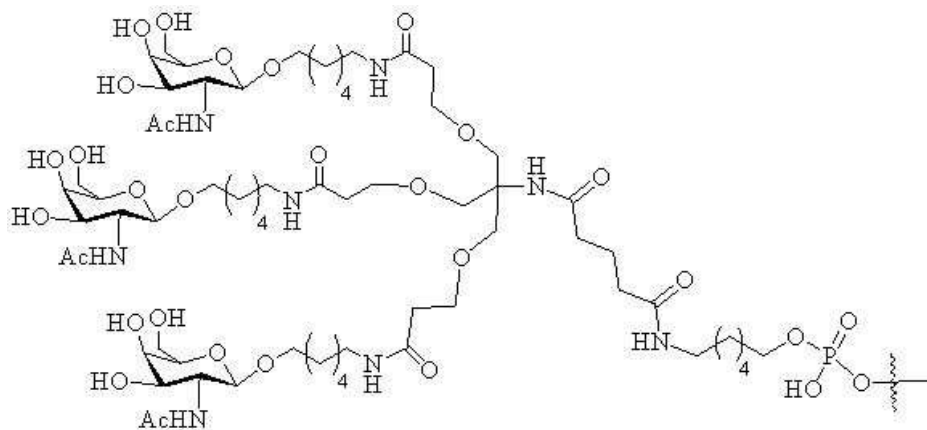
[0101] 구체예 15. PKK 단백질 감소를 필요로 하는 인간 대상체에서 이를 감소시키는 방법, 이 방법은 이 인간 대상체에게 다음 화학 구조 (서열 식별 번호: 4)에 따른 올리고머 화합물의 치료요법적 효과량을 투여하는 것을 포함한다:



[0102]

[0103]

구체예 16. PKK 단백질 감소를 필요로 하는 인간 대상체에서 이를 감소시키는 방법, 이 방법은 이 인간 대상체에게 치료요법적 효과량의 올리고머 화합물을 투여하는 것을 포함하고, 이때 상기 올리고머 화합물은 다음의 화학적 표기 (5'에서 3' 방향으로)를 갖는다: (THA-GalNAc3)o Tes Ges mCeo Aeo Aes Gds Tds mCds Tds mCds Tds Tds Gds Gds mCds Aeo Aeo Aes mCes Ae (서열 식별 번호: 4); 이때 (THA-GalNAc3)o는 다음 구조로 나타내며:



[0104]

[0105]

그리고 이때,

[0106]

A = 아데닌 핵염기,

[0107]

mC = 5-메틸 시토신 핵염기,

[0108]

G = 구아닌 핵염기,

[0109] T = 티민 핵염기,

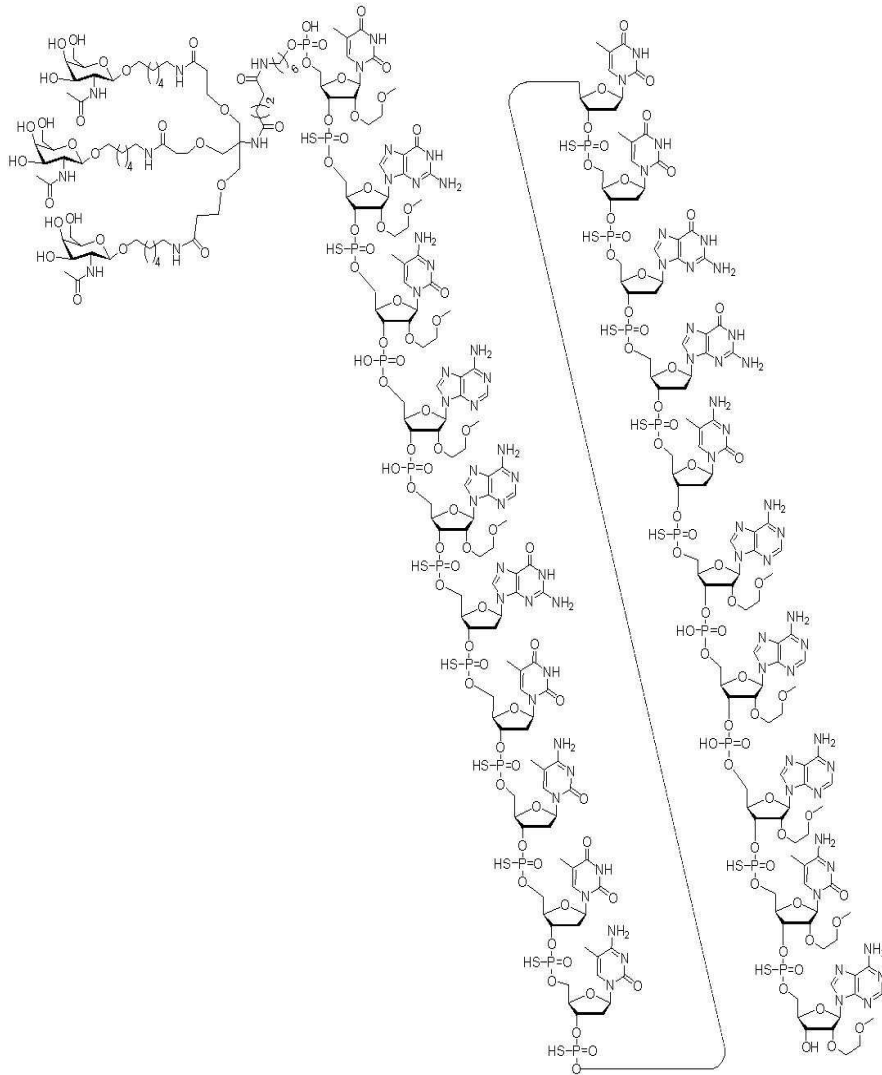
[0110] e = 2'- MOE 당 모이어티,

[0111] d = 2'- 2'-β-D-테옥시리보실 당 모이어티,

[0112] s = 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 링키지, 그리고

[0113] o = 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 링키지.

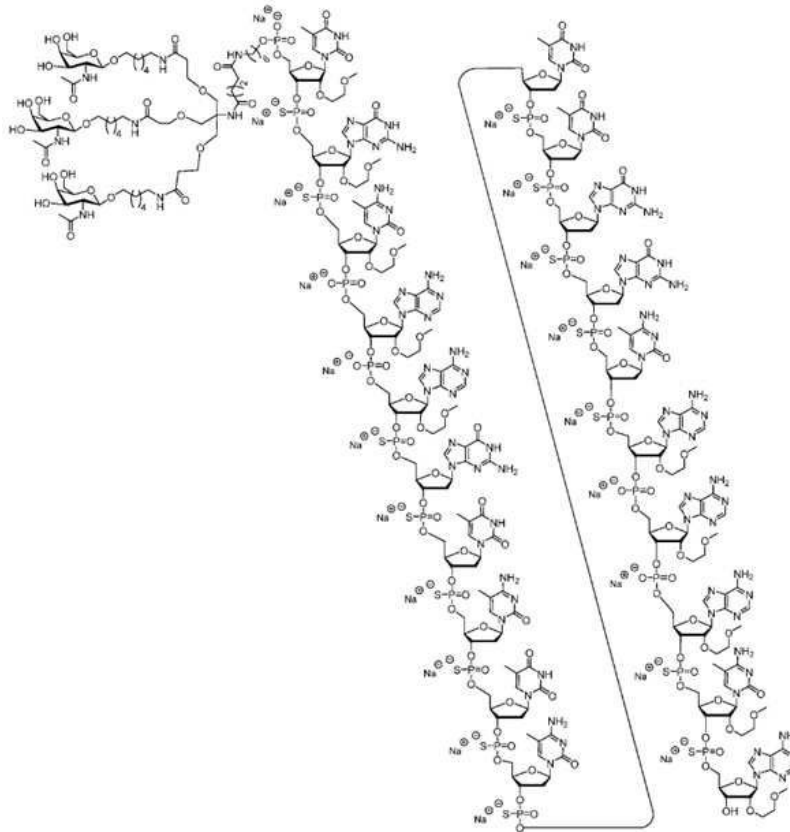
[0114] 구체예 17. PKK 활성을 줄일 필요가 있는 인간 대상체에서 이를 줄이는 방법, 이 방법은 이 인간 대상체에게 다음 화학 구조(서열 식별 번호: 4)에 따른 올리고머 화합물 또는 이의 염의 치료요법적 효과량을 투여하는 것을 포함한다:



[0115]

[0116] 구체예 18. 구체예 17의 방법, 이때 상기 염은 나트륨 염 또는 칼륨 염이다.

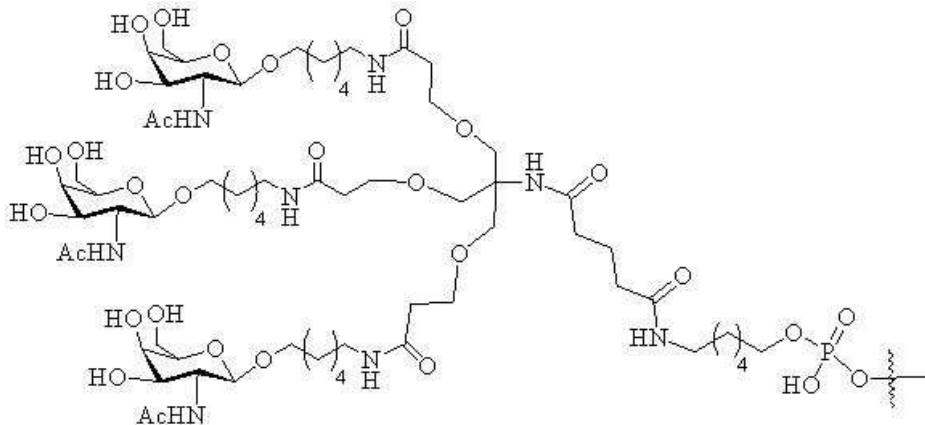
[0117] 구체예 19. PKK 활성을 줄일 필요가 있는 인간 대상체에서 이를 줄이는 방법, 이 방법은 이 인간 대상체에게 다음 화학 구조 (서열 식별 번호: 4)에 따른 올리고머 화합물의 치료요법적 효과량을 투여하는 것을 포함한다:



[0118]

[0119]

구체예 20. PKK 활성을 줄일 필요가 있는 인간 대상체에서 이를 줄이는 방법, 이 방법은 이 인간 대상체에게 치료요법적 효과량의 올리고머 화합물을 투여하는 것을 포함하고, 이때 상기 올리고머 화합물은 다음의 화학적 표기 (5'에서 3' 방향으로)를 갖는다: (THA-GalNAc3)o Tes Ges mCeo Aeo Aes Gds Tds mCds Tds mCds Tds Tds Gds Gds mCds Aeo Aeo Aes mCes Ae (서열 식별 번호: 4); 이때 (THA-GalNAc3)o는 다음 구조로 나타내며:



[0120]

[0121]

[0122]

[0123]

[0124]

[0125]

[0126]

[0127]

그리고 이때,

A = 아데닌 핵염기,

mC = 5-메틸 시토신 핵염기,

G = 구아닌 핵염기,

T = 티민 핵염기,

e = 2'- MOE 당 모이어티,

d = 2'- 2'-β-D-데옥시리보실 당 모이어티,

- [0128] s = 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 링키지, 그리고
- [0129] o = 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 링키지.
- [0130] 구체예 21. 구체예 1-20 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 상기 치료요법적 효과량은 20 mg이다.
- [0131] 구체예 22. 구체예 1-20 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 상기 치료요법적 효과량은 40 mg이다.
- [0132] 구체예 23. 구체예 1-20 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 상기 치료요법적 효과량은 60 mg이다.
- [0133] 구체예 24. 구체예 1-20 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 상기 치료요법적 효과량은 80 mg이다.
- [0134] 구체예 25. 구체예 1-20 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 상기 치료요법적 효과량은 100 mg이다.
- [0135] 구체예 26. 구체예 1-20 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 상기 치료요법적 효과량은 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, 200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg, 및 300 mg중 임의의 것이다.
- [0136] 구체예 27. 구체예 1-20 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 상기 치료요법적 효과량은 약 5 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 85 mg, 약 90 mg, 약 95 mg, 약 100 mg, 약 105 mg, 약 110 mg, 약 115 mg, 약 120 mg, 약 125 mg, 약 130 mg, 약 135 mg, 약 140 mg, 약 145 mg, 약 150 mg, 약 155 mg, 약 160 mg, 약 165 mg, 약 170 mg, 약 175 mg, 약 180 mg, 약 185 mg, 약 190 mg, 약 195 mg, 약 200 mg, 약 205 mg, 약 210 mg, 약 215 mg, 약 220 mg, 약 225 mg, 약 230 mg, 약 235 mg, 약 240 mg, 약 245 mg, 약 250 mg, 약 255 mg, 약 260 mg, 약 265 mg, 약 270 mg, 약 275 mg, 약 280 mg, 약 285 mg, 약 290 mg, 약 295 mg, 및 약 300 mg중 임의의 것이다.
- [0137] 구체예 28. 구체예 1-20 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 상기 치료요법적 효과량은 75.0 mg, 75.1 mg, 75.2 mg, 75.3 mg, 75.4 mg, 75.5 mg, 75.6 mg, 75.7 mg, 75.8 mg, 75.9 mg, 76.0 mg, 76.1 mg, 76.2 mg, 76.3 mg, 76.4 mg, 76.5 mg, 76.6 mg, 76.7 mg, 76.8 mg, 76.9 mg, 77.0 mg, 77.1 mg, 77.2 mg, 77.3 mg, 77.4 mg, 77.5 mg, 77.6 mg, 77.7 mg, 77.8 mg, 77.9 mg, 78.0 mg, 78.1 mg, 78.2 mg, 78.3 mg, 78.4 mg, 78.5 mg, 78.6 mg, 78.7 mg, 78.8 mg, 78.9 mg, 79.0 mg, 79.1 mg, 79.2 mg, 79.3 mg, 79.4 mg, 79.5 mg, 79.6 mg, 79.7 mg, 79.8 mg, 79.9 mg, 80.0 mg, 80.1 mg, 80.2 mg, 80.3 mg, 80.4 mg, 80.5 mg, 80.6 mg, 80.7 mg, 80.8 mg, 80.9 mg, 81.0 mg, 81.1 mg, 81.2 mg, 81.3 mg, 81.4 mg, 81.5 mg, 81.6 mg, 81.7 mg, 81.8 mg, 81.9 mg, 82.0 mg, 82.1 mg, 82.2 mg, 82.3 mg, 82.4 mg, 82.5 mg, 82.6 mg, 82.7 mg, 82.8 mg, 82.9 mg, 83.0 mg, 83.1 mg, 83.2 mg, 83.3 mg, 83.4 mg, 83.5 mg, 83.6 mg, 83.7 mg, 83.8 mg, 83.9 mg, 84.0 mg, 84.1 mg, 84.2 mg, 84.3 mg, 84.4 mg, 84.5 mg, 84.6 mg, 84.7 mg, 84.8 mg, 84.9 mg, 및 85.0 mg중 임의의 것이다.
- [0138] 구체예 29. 구체예 1-20 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 상기 치료요법적 효과량은 약 75.0 mg, 약 75.1 mg, 약 75.2 mg, 약 75.3 mg, 약 75.4 mg, 약 75.5 mg, 약 75.6 mg, 약 75.7 mg, 약 75.8 mg, 약 75.9 mg, 약 76.0 mg, 약 76.1 mg, 약 76.2 mg, 약 76.3 mg, 약 76.4 mg, 약 76.5 mg, 약 76.6 mg, 약 76.6 약 76.7 mg, 약 76.8 mg, 약 76.9 mg, 약 77.0 mg, 약 77.1 mg, 약 77.2 mg, 약 77.3 mg, 약 77.4 mg, 약 77.5 mg, 약 77.6 mg, 약 77.7 mg, 약 77.8 mg, 약 77.9 mg, 약 78.0 mg, 약 78.1 mg, 약 78.2 mg, 약 78.3 mg, 약 78.4 mg, 약 78.5 mg, 약 78.6 mg, 약 78.7 mg, 약 78.8 mg, 약 78.9 mg, 약 79.0 mg, 약 79.1 mg, 약 79.2 mg, 약 79.3 mg, 약 79.4 mg, 약 79.5 mg, 약 79.6 mg, 약 79.7 mg, 약 79.8 mg, 약 79.9 mg, 약 80.0 mg, 약 80.1 mg, 약 80.2 mg, 약 80.3 mg, 약 80.4 mg, 약 80.5 mg, 약 80.6 mg, 약 80.7 mg, 약 80.8 mg, 약 80.9 mg, 약 81.0 mg, 약 81.1 mg, 약 81.2 mg, 약 81.3 mg, 약 81.4 mg, 약 81.5 mg, 약 81.6 mg, 약 81.7 mg, 약 81.8 mg, 약 81.9 mg, 약 82.0 mg, 약 82.1 mg, 약 82.2 mg, 약 82.3 mg, 약 82.4 mg, 약 82.5 mg, 약 82.6 mg, 약 82.7 mg, 약 82.8 mg, 약 82.9 mg, 약 83.0 mg, 약 83.1 mg, 약 83.2 mg, 약 83.3 mg, 약 83.4 mg, 약 83.5 mg, 약 83.6 mg, 약 83.7 mg, 약 83.8 mg, 약 83.9 mg, 약 84.0 mg, 약 84.1 mg, 약 84.2 mg, 약 84.3 mg, 약 84.4 mg, 약 84.5 mg, 약 84.6 mg, 약 84.7 mg, 약 84.8 mg, 약 84.9 mg, 및 약 85.0 mg중 임의의 것이다.
- [0139] 구체예 30. 구체예 1-20 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 상기 치료요법적 효과량은 10 mg ~ 140 mg, 10

mg ~ 130 mg, 10 mg ~ 120 mg, 10 mg ~ 110 mg, 10 mg ~ 100 mg, 10 mg ~ 90 mg, 10 mg ~ 80 mg, 10 mg ~ 70 mg, 10 mg ~ 60 mg, 10 mg ~ 50 mg, 10 mg ~ 40 mg, 10 mg ~ 30 mg, 10 mg ~ 20 mg, 20 mg ~ 140 mg, 20 mg ~ 130 mg, 20 mg ~ 120 mg, 20 mg ~ 110 mg, 20 mg ~ 100 mg, 20 mg ~ 90 mg, 20 mg ~ 80 mg, 20 mg ~ 70 mg, 20 mg ~ 60 mg, 20 mg ~ 50 mg, 20 mg ~ 40 mg, 20 mg ~ 30 mg, 30 mg ~ 140 mg, 30 mg ~ 130 mg, 30 mg ~ 120 mg, 30 mg ~ 110 mg, 30 mg ~ 100 mg, 30 mg ~ 90 mg, 30 mg ~ 80mg, 30 mg ~ 70 mg, 30 mg ~ 60 mg, 30 mg ~ 50 mg, 30 mg ~ 40mg, 40 mg ~ 140 mg, 40 mg ~ 130 mg, 40 mg ~ 120 mg, 40 mg ~ 110 mg, 40 mg ~ 100 mg, 40 mg ~ 90 mg, 40 mg ~ 80 mg, 40 mg ~ 70 mg, 40 mg ~ 60 mg, 40 mg ~ 50 mg, 50 mg ~ 140 mg, 50 mg ~ 130 mg, 50 mg ~ 120 mg, 50 mg ~ 110 mg, 50 mg ~ 100 mg, 50 mg ~ 90 mg, 50 mg ~ 80 mg, 50 mg ~ 70 mg, 50 mg ~ 60 mg, 60 mg ~ 140 mg, 60 mg ~ 130 mg, 60 mg ~ 120 mg, 60 mg ~ 110 mg, 60 mg ~ 100 mg, 60 mg ~ 90 mg, 60 mg ~ 80 mg, 60 mg ~ 70 mg, 70 mg ~ 140 mg, 70 mg ~ 130 mg, 70 mg ~ 120 mg, 70 mg ~ 110 mg, 70 mg ~ 100 mg, 70 mg ~ 90 mg, 70 mg ~ 80 mg, 80 mg ~ 140 mg, 80 mg ~ 130 mg, 80 mg ~ 120 mg, 80 mg ~ 110 mg, 80 mg ~ 100 mg, 80 mg ~ 90 mg, 90 mg ~ 140 mg, 90 mg ~ 130 mg, 90 mg ~ 120 mg, 90 mg ~ 110mg, 90 mg ~ 100 mg, 100 mg ~ 140 mg, 100 mg ~ 130 mg, 100 mg ~ 120 mg, 100 mg ~ 110 mg, 110 mg ~ 140 mg, 110 mg ~ 130 mg, 110 mg ~ 120 mg, 120 mg ~ 140 mg, 120 mg ~ 130 mg, 130 mg ~ 140 mg, 65 mg ~ 95 mg, 65 mg ~ 90 mg, 65 mg ~ 85 mg 65 mg ~ 80 mg, 65 mg ~ 75 mg, 65 mg ~ 70 mg, 70 mg ~ 95 mg, 70 mg ~ 85 mg, 70 mg ~ 75 mg, 75 mg ~ 100 mg, 75 mg ~ 95 mg, 75 mg ~ 90 mg, 75 mg ~ 85 mg, 75 mg ~ 80 mg, 80 mg ~ 95 mg, 80 mg ~ 85 mg, 85 mg ~ 100 mg, 85 mg ~ 90 mg, 90 mg ~ 95 mg, 95 mg ~ 100 mg, 80 mg ~ 89 mg, 80 mg ~ 88 mg, 80 mg ~ 87 mg, 80 mg ~ 86 mg, 80 mg ~ 84 mg, 80 mg ~ 83 mg, 80 mg ~ 82 mg, 80 mg ~ 81 mg, 81 mg ~ 90 mg, 82 mg ~ 89 mg, 82 mg ~ 88 mg, 82 mg ~ 87 mg, 82 mg ~ 86 mg, 82 mg ~ 85 mg, 82 mg ~ 84 mg, 82 mg ~ 83 mg, 83 mg ~ 90 mg, 83 mg ~ 89 mg, 83 mg ~ 88 mg, 83 mg ~ 87 mg, 83 mg ~ 86 mg, 83 mg ~ 85 mg, 83 mg ~ 84 mg, 84 mg ~ 90 mg, 84 mg ~ 89 mg, 84 mg ~ 88 mg, 84 mg ~ 87 mg, 84 mg ~ 86 mg, 84 mg ~ 85 mg, 85 mg ~ 89 mg, 85 mg ~ 88 mg, 85 mg ~ 87 mg, 85 mg ~ 86 mg, 86 mg ~ 90 mg, 86 mg ~ 89 mg, 86 mg ~ 88 mg, 86 mg ~ 87 mg, 87 mg ~ 90 mg, 87 mg ~ 89 mg, 87 mg ~ 88 mg, 88 mg ~ 90 mg, 88 mg ~ 89 mg, 및 89 mg ~ 90 mg중 임의의 것이다.

[0140] 구체예 31. 구체예 1-20 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 상기 치료요법적 효과량은 300 mg 미만, 295 mg 미만, 290 mg 미만, 285 mg 미만, 280 mg 미만, 275 mg 미만, 270 mg 미만, 265 mg 미만, 260 mg 미만, 255 mg 미만, 250 mg 미만, 245 mg 미만, 240 mg 미만, 235 mg 미만, 230 mg 미만, 225 mg 미만, 220 mg 미만, 215 mg 미만, 210 mg 미만, 205 mg 미만, 200 mg 미만, 195 mg 미만, 190 mg 미만, 185 mg 미만, 180 mg 미만, 175 mg 미만, 170 mg 미만, 165 mg 미만, 160 mg 미만, 150 mg 미만, 145 mg 미만, 140 mg 미만, 135 mg 미만, 130 mg 미만, 125 mg 미만, 120 mg 미만, 115 mg 미만, 110 mg 미만, 105 mg 미만, 100 mg 미만, 95 mg 미만, 90 mg 미만, 85 mg 미만, 80 mg 미만, 75 mg 미만, 70 mg 미만, 65 mg 미만, 60 mg 미만, 55 mg 미만, 50 mg 미만, 45 mg 미만, 40 mg 미만, 35 mg 미만, 30 mg 미만, 25 mg 미만, 및 20 mg 미만중 임의의 것이다.

[0141] 구체예 32. 구체예 1-20 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 상기 치료요법적 효과량은 약 300 mg 미만, 약 295 mg 미만, 약 290 mg 미만, 약 285 mg 미만, 약 280 mg 미만, 약 275 mg 미만, 약 270 mg 미만, 약 265 mg 미만, 약 260 mg 미만, 약 255 mg 미만, 약 250 mg 미만, 약 245 mg 미만, 약 240 mg 미만, 약 235 mg 미만, 약 230 mg 미만, 약 225 mg 미만, 약 220 mg 미만, 약 215 mg 미만, 약 210 mg 미만, 약 205 mg 미만, 약 200 mg 미만, 약 195 mg 미만, 약 190 mg 미만, 약 185 mg 미만, 약 180 mg 미만, 약 175 mg 미만, 약 170 mg 미만, 약 165 mg 미만, 약 160 mg 미만, 약 150 mg 미만, 약 145 mg 미만, 약 140 mg 미만, 약 135 mg 미만, 약 130 mg 미만, 약 125 mg 미만, 약 120 mg 미만, 약 115 mg 미만, 약 110 mg 미만, 약 105 mg 미만, 약 100 mg 미만, 약 95 mg 미만, 약 90 mg 미만, 약 85 mg 미만, 약 80 mg 미만, 약 75 mg 미만, 약 70 mg 미만, 약 65 mg 미만, 약 60 mg 미만, 약 55 mg 미만, 약 50 mg 미만, 약 45 mg 미만, 약 40 mg 미만, 약 35 mg 미만, 약 30 mg 미만, 약 25 mg 미만, 및 약 20 mg 미만중 임의의 것이다.

[0142] 구체예 33. 구체예 1-20 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 상기 치료요법적 효과량은 적어도 10 mg, 적어도 15 mg, 적어도 20 mg, 적어도 25 mg, 적어도 30 mg, 적어도 35 mg, 적어도 40 mg, 적어도 45 mg, 적어도 50 mg, 적어도 55 mg, 적어도 60 mg, 적어도 65 mg, 적어도 70 mg, 적어도 75 mg, 적어도 80 mg, 적어도 85 mg, 적어도 90 mg, 적어도 95 mg, 적어도 약 100 mg, 적어도 105 mg, 적어도 115 mg, 적어도 120 mg, 적어도 125 mg, 적어도 130 mg, 적어도 135 mg, 적어도 140 mg, 적어도 145 mg, 및 적어도 150 mg중 임의의 것이다.

[0143] 구체예 34. 구체예 1-20 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 상기 치료요법적 효과량은 적어도 약 10 mg, 적어도 약 15 mg, 적어도 약 20 mg, 적어도 약 25 mg, 적어도 약 30 mg, 적어도 약 35 mg, 적어도 약 40 mg, 적

어도 약 45 mg, 적어도 약 50 mg, 적어도 약 55 mg, 적어도 약 60 mg, 적어도 약 65 mg, 적어도 약 70 mg, 적어도 약 75 mg, 적어도 약 80 mg, 적어도 약 85 mg, 적어도 약 90 mg, 적어도 약 95 mg, 적어도 약 100 mg, 적어도 약 105 mg, 적어도 약 115 mg, 적어도 약 120 mg, 적어도 약 125 mg, 적어도 약 130 mg, 적어도 약 135 mg, 적어도 약 140 mg, 적어도 약 145 mg, 및 적어도 약 150 mg중 임의의 것이다.

- [0144] 구체예 35. 구체예 1-34 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 상기 올리고머 화합물을 매 4주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함한다.
- [0145] 구체예 36. 구체예 1-34 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 상기 올리고머 화합물을 매 8주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함한다.
- [0146] 구체예 37. 구체예 1-34 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 상기 올리고머 화합물을 대략 매 4주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함한다.
- [0147] 구체예 38. 구체예 1-34 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 상기 올리고머 화합물을 대략 매 8주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함한다 .
- [0148] 구체예 39. 구체예 1-34 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 상기 올리고머 화합물을 매 4주 마다 한 차례, 매 5주 마다 한 차례, 매 6주 마다 한 차례, 매 7주 마다 한 차례, 매 8주 마다 한 차례, 매 9주 마다 한 차례, 매 10주 마다 한 차례, 매 11주 마다 한 차례, 매 12주 마다 한 차례, 매 13주 마다 한 차례, 매 14주 마다 한 차례, 매 15주 마다 한 차례, 매 16주 마다 한 차례, 매 17주 마다 한 차례, 매 18주 마다 한 차례, 매 19주 마다 한 차례, 또는 매 20주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함한다.
- [0149] 구체예 40. 구체예 1-34 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 상기 올리고머 화합물을 대략 매 4주 마다 한 차례, 대략 매 5주 마다 한 차례, 대략 매 6주 마다 한 차례, 대략 매 7주 마다 한 차례, 대략 매 8주 마다 한 차례, 대략 매 9주 마다 한 차례, 대략 매 10주 마다 한 차례, 대략 매 11주 마다 한 차례, 대략 매 12주 마다 한 차례, 대략 매 13주 마다 한 차례, 대략 매 14주 마다 한 차례, 대략 매 15주 마다 한 차례, 대략 매 16주 마다 한 차례, 대략 매 17주 마다 한 차례, 대략 매 18주 마다 한 차례, 대략 매 19주 마다 한 차례, 또는 대략 매 20주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함한다.
- [0150] 구체예 41. 구체예 1-34 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 적어도 2회 로딩 투여분량의 상기 올리고머 화합물을 투여하고, 그리고 적어도 2회 유지 투여분량의 상기 올리고머 화합물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0151] 구체예 42. 구체예 41의 방법, 이때 상기 로딩 투여분량은 80 mg 또는 약 80 mg의 양이다.
- [0152] 구체예 43. 구체예 41 또는 42의 방법, 이때 상기 유지 투여분량은 80 mg 미만의 양이다.
- [0153] 구체예 44. 구체예 43의 방법, 이때 상기 유지 투여분량은 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 또는 75 mg이다.
- [0154] 구체예 45. 구체예 43의 방법, 이때 상기 유지 투여분량은 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 또는 약 75 mg이다.
- [0155] 구체예 46. 구체예 41-45 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 상기 로딩 투여분량을 매 4주 마다 한 차례 투여하고, 적어도 2회 유지 투여분량을 매 5주 마다 한 차례, 매 6주 마다 한 차례, 매 7주 마다 한 차례, 매 8주 마다 한 차례, 매 9주 마다 한 차례, 매 10주 마다 한 차례, 매 11주 마다 한 차례, 매 12주 마다 한 차례, 매 13주 마다 한 차례, 매 14주 마다 한 차례, 매 15주 마다 한 차례, 매 16주 마다 한 차례, 매 17주 마다 한 차례, 매 18주 마다 한 차례, 매 19주 마다 한 차례, 또는 매 20주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함한다.
- [0156] 구체예 47. 구체예 41-45 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 상기 로딩 투여분량을 대략 매 4주 마다 한 차례 투여하고, 그리고 적어도 2회 유지 투여분량을 대략 매 5주 마다 한 차례, 대략 매 6주 마다 한 차례, 대략 매 7주 마다 한 차례, 대략 매 8주 마다 한 차례, 대략 매 9주 마다 한 차례, 대략 매 10주 마다 한 차례, 대략 매 11주 마다 한 차례, 대략 매 12주 마다 한 차례, 대략 매 13주 마다 한 차례, 대략 매 14주 마다 한 차례, 대략 매 15주 마다 한 차례, 대략 매 16주 마다 한 차례, 대략 매 17주 마다 한 차례, 대략 매 18주 마다 한 차례, 대략 매 19주 마다 한 차례, 또는 대략 매 20주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함한다.
- [0157] 구체예 48. 구체예 41-45 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 상기 로딩 투여분량을 매 2주 마다 한 차례 투여하고, 적어도 2회 유지 투여분량을 매 5주 마다 한 차례, 매 6주 마다 한 차례, 매 7주 마다 한 차례, 매 8주 마다 한 차례, 매 9주 마다 한 차례, 매 10주 마다 한 차례, 매 11주 마다 한 차례, 매 12주 마다 한 차례, 매 13

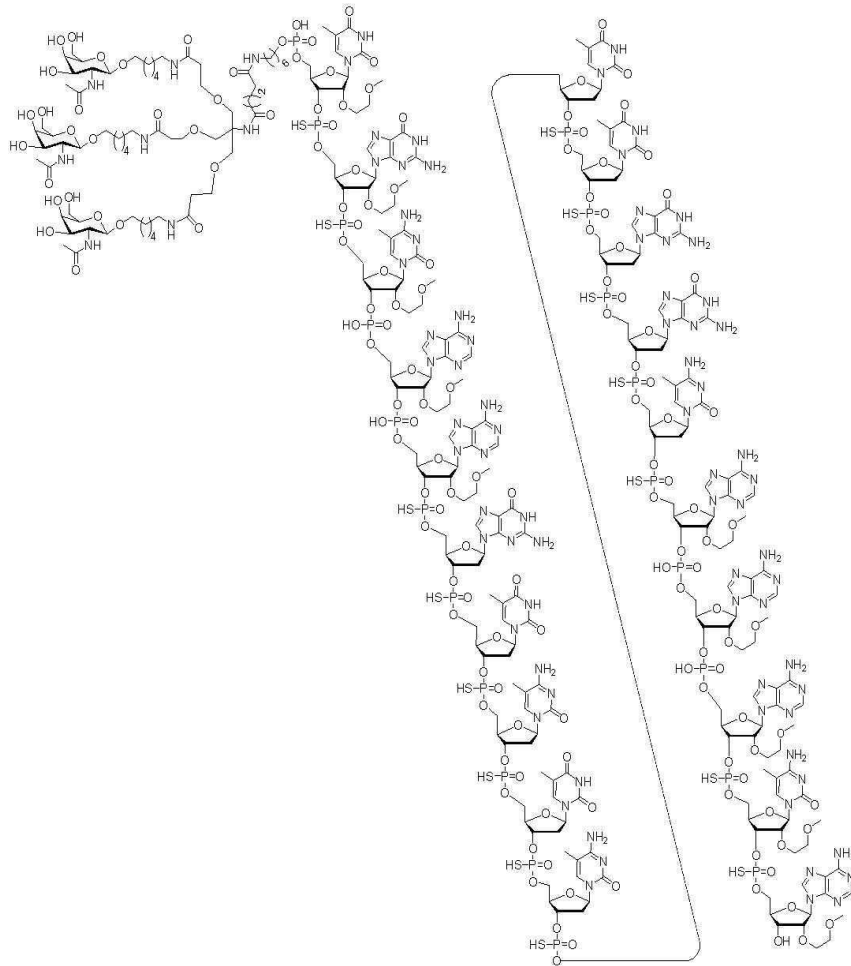
주 마다 한 차례, 매 14주 마다 한 차례, 매 15주 마다 한 차례, 매 16주 마다 한 차례, 매 17주 마다 한 차례, 매 18주 마다 한 차례, 매 19주 마다 한 차례, 또는 매 20주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함한다.

- [0158] 구체예 49. 구체예 41-45 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 상기 로딩 투여분량을 대략 매 2주 마다 한 차례 투여하고, 그리고 적어도 2회 유지 투여분량을 대략 매 5주 마다 한 차례, 대략 매 6주 마다 한 차례, 대략 매 7주 마다 한 차례, 대략 매 8주 마다 한 차례, 대략 매 9주 마다 한 차례, 대략 매 10주 마다 한 차례, 대략 매 11주 마다 한 차례, 대략 매 12주 마다 한 차례, 대략 매 13주 마다 한 차례, 대략 매 14주 마다 한 차례, 대략 매 15주 마다 한 차례, 대략 매 16주 마다 한 차례, 대략 매 17주 마다 한 차례, 대략 매 18주 마다 한 차례, 대략 매 19주 마다 한 차례, 또는 대략 매 20주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함한다.
- [0159] 구체예 50. 구체예 1-49 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 상기 인간 대상체는 유전적 혈관부종을 가지고 있거나, 또는 이의 위험을 가지고 있다.
- [0160] 구체예 51. 구체예 50의 방법, 이때 상기 유전적 혈관부종은 유형 I HAE이다.
- [0161] 구체예 52. 구체예 50의 방법, 이때 상기 유전적 혈관부종은 유형 II HAE이다.
- [0162] 구체예 53. 구체예 51 또는 52의 방법, 이때 상기 인간 대상체는 *SERPING1* 유전자에 유전적 돌연변이를 갖는다.
- [0163] 구체예 54. 구체예 50의 방법, 이때 상기 유전적 혈관부종은 유형 III HAE이다.
- [0164] 구체예 55. 구체예 54의 방법, 이때 상기 인간 대상체는 *F12*, *PLG*, 및 *ANGPT1*에서 선택된 유전자에 유전적 돌연변이를 갖는다.
- [0165] 구체예 56. 구체예 54의 방법, 이때 해당 대상체는 *F12*, *PLG*, 및 *ANGPT1*에서 선택된 유전자에 유전적 돌연변이를 갖는다.
- [0166] 구체예 57. 구체예 50-56 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 상기 인간 대상체는 적어도 하나의 항-부종 작용제에 대해 불응성이다.
- [0167] 구체예 58. 구체예 57의 방법, 이때 상기 적어도 하나의 항-부종 작용제는 히스타민 저해제, C1 에스테라제 저해제, 감쇠된 안드로젠, 항-섬유소용해성 작용제, 안지오텐신-전환 효소 저해제, 안지오텐신 II 유형 1 수용체 차단제, 칼리크레인 저해제, 브래디키닌 B2 수용체 길항제, 또는 이의 조합을 포함한다.
- [0168] 구체예 59. 구체예 50-58 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 상기 인간 대상체는 히스타민 저해제, 항-섬유소용해성 작용제, 감쇠된 안드로젠, C1 에스테라제 저해제, 및 브래디키닌 B2 수용체 길항제에 대해 불응성이다.
- [0169] 구체예 60. 구체예 58 또는 59의 방법, 이때 상기 항-섬유소용해성 작용제는 트라넥삼산이다.
- [0170] 구체예 61. 구체예 58-60 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 상기 감쇠된 안드로젠은 다나졸이다.
- [0171] 구체예 62. 구체예 58-61 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 상기 브래디키닌 B2 수용체 길항제는 이카티반트이다.
- [0172] 구체예 63. 구체예 57-62 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 상기 적어도 하나의 항-부종 작용제는 이들 적어도 하나의 항-부종 작용제의 최초 투여 후 적어도 1 개월, 적어도 2 개월, 적어도 3 개월, 적어도 4 개월 또는 적어도 6 개월에 걸쳐 측정하였을 때, 상기 적어도 하나의 항-부종 작용제의 최초 투여 전 해당 대상체가 경험한 혈관 부종 발작의 발생과 비교하여, 상기 대상체가 경험한 혈관부종 발작의 발생의 약 5% 미만, 약 10% 미만, 약 20% 미만, 약 30% 미만, 약 40% 미만, 또는 약 50% 미만의 감소를 제공한다.
- [0173] 구체예 64. 구체예 57-63 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 상기 적어도 하나의 항-부종 작용제는 상기 적어도 하나의 항-부종 작용제의 최초 투여 후, 약 1 시간, 약 2 시간, 약 4 시간, 약 8 시간, 약 12 시간, 약 24 시간, 또는 약 48 시간 시점에 부기의 약 5% 미만, 약 10% 미만, 약 20% 미만, 약 30% 미만, 약 40% 미만, 또는 약 50% 미만의 감소를 제공한다.
- [0174] 구체예 65. 구체예 50-64 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 상기 인간 대상체는 투여 전, 적어도 1 개월, 2 개월, 3 개월, 4 개월, 5 개월, 6 개월, 8 개월, 또는 12 개월에 걸쳐 측정하였을 때, 평균 매월 적어도 1회, 적어도 2회, 적어도 3회, 적어도 4회, 적어도 5회, 또는 적어도 6회 혈관부종 발작을 겪는다.
- [0175] 구체예 66. 구체예 1-49 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 상기 인간 대상체는 황반 부종을 가지고

있거나, 또는 이의 위험을 가지고 있다.

[0176] 구체예 67. 구체예 66의 방법, 이때 상기 인간 대상체는 당뇨병, 당뇨병성 황반 부종, 당뇨병성 망막병증, 또는 이의 조합을 가지고 있다.

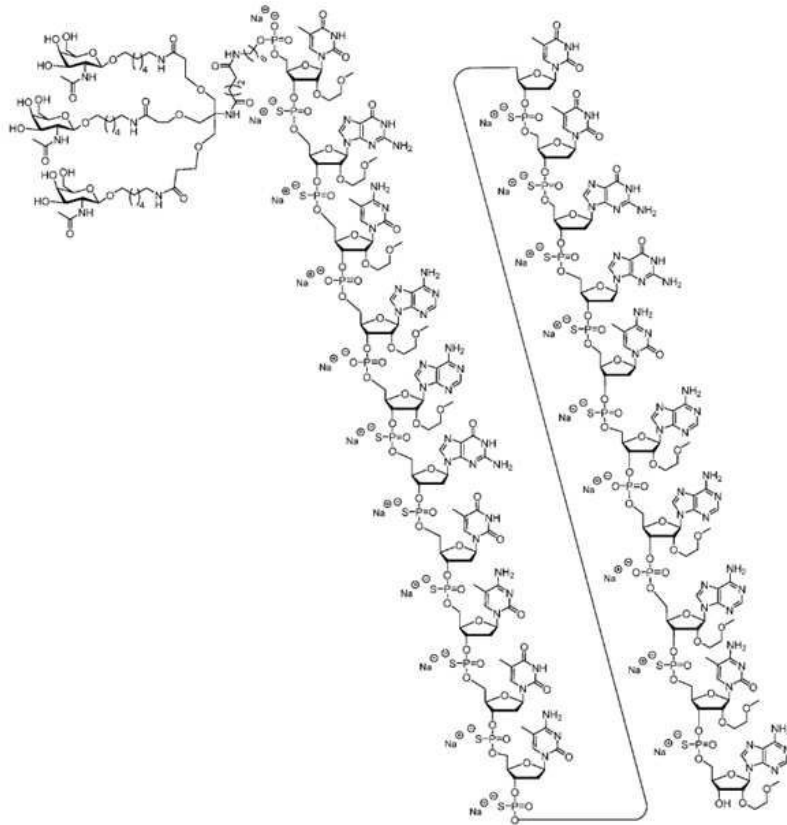
[0177] 구체예 68. 유전적 혈관부종의 개선을 필요로 하는 인간 대상체에서 이를 개선시키는 방법, 이 방법은 상기 인간 대상체에게 다음 화학 구조(서열 식별 번호: 4)에 따른 약 80 mg의 올리고머 화합물 또는 이의 염을 투여하는 것을 포함한다:



[0178]

[0179] 구체예 69. 구체예 68의 방법, 이때 상기 염은 나트륨 염 또는 칼륨 염이다.

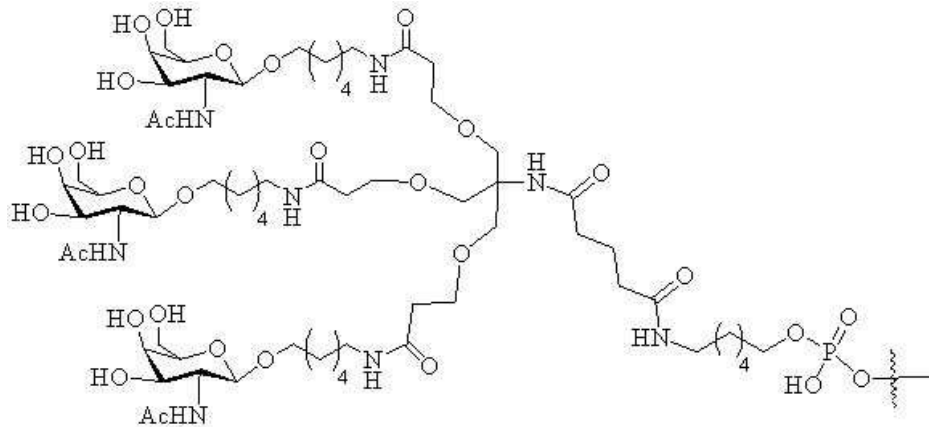
[0180] 구체예 70. 유전적 혈관부종의 개선을 필요로 하는 인간 대상체에서 이를 개선시키는 방법, 이 방법은 상기 인간 대상체에게 다음 화학 구조(서열 식별 번호: 4)에 따른 약 80 mg의 올리고머 화합물을 투여하는 것을 포함한다:



[0181]

[0182]

구체에 71. 유전적 혈관부종 개선을 필요로 하는 인간 대상체에서 이를 개선시키는 방법, 이 방법은 상기 인간 대상체에게 약 80 mg의 올리고머 화합물의 투여를 포함하고, 이때 상기 올리고머 화합물은 다음의 화학적 표기 (5'에서 3' 방향으로)를 갖는다: (THA-GalNAc3)o Tes Ges mCeo AeO Aes Gds Tds mCds Tds mCds Tds Tds Gds Gds mCds AeO AeO Aes mCes Ae (서열 식별 번호: 4); 이때 (THA-GalNAc3)o는 다음 구조로 나타내며:



[0183]

[0184]

그리고 이때,

[0185]

A = 아데닌 핵염기,

[0186]

mC = 5-메틸 시토신 핵염기,

[0187]

G = 구아닌 핵염기,

[0188]

T = 티민 핵염기,

[0189]

e = 2'- MOE 당 모이어티,

[0190]

d = 2'- 2'-β-D-데옥시리보실 당 모이어티,

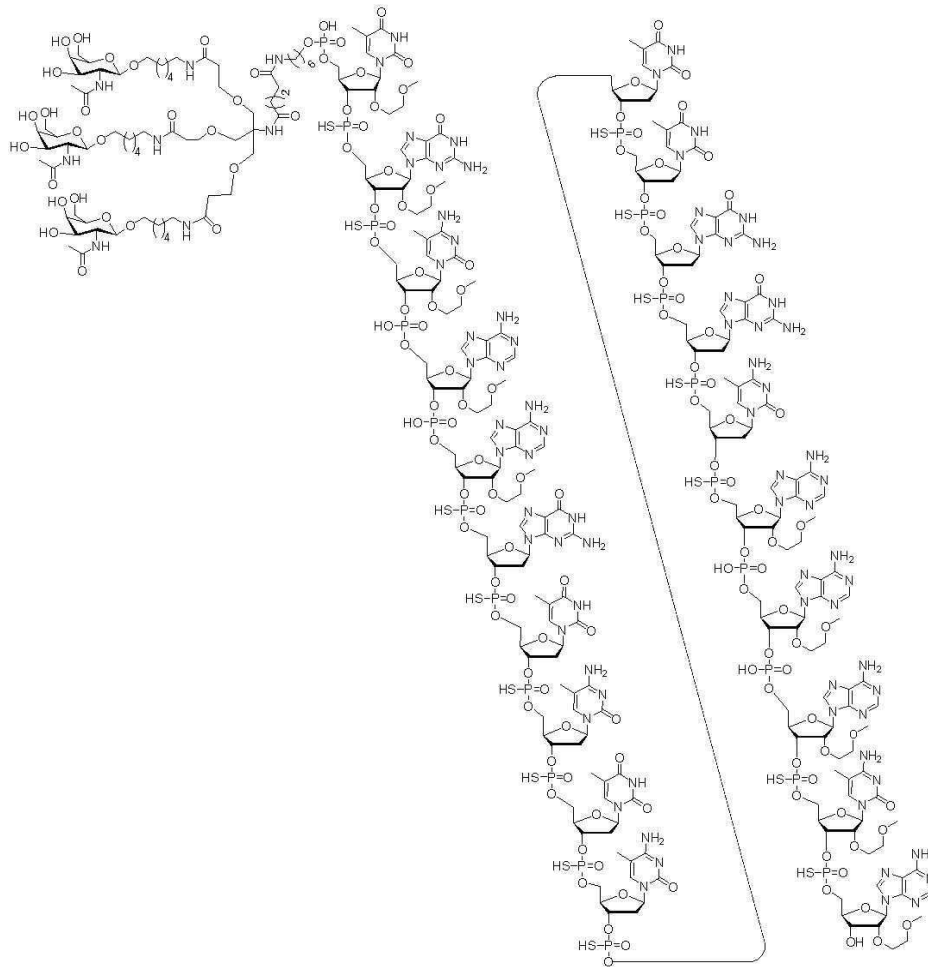
- [0191] s = 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 링키지, 그리고
- [0192] o = 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 링키지.
- [0193] 구체예 72. 구체예 68-71 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 상기 인간 대상체에게 80 mg의 상기 올리고머 화합물의 투여를 포함한다.
- [0194] 구체예 73. 구체예 68-71 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 이 방법은 상기 인간 대상체에게 적어도 2회 투여분량의 약 80 mg의 상기 올리고머 화합물을 대략 매 4주 마다 한 차례 투여하고, 후속적으로 적어도 2회 투여분량의 약 100 mg의 상기 올리고머 화합물을 대략 매 4주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함한다.
- [0195] 구체예 74. 구체예 68-71 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 이 방법은 상기 인간 대상체에게 적어도 2회 투여분량의 80 mg의 상기 올리고머 화합물을 매 4주 마다 한 차례 투여하고, 후속적으로 적어도 2회 투여분량의 100 mg의 상기 올리고머 화합물을 매 4주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함한다.
- [0196] 구체예 75. 구체예 73 또는 74의 방법, 이때 상기 인간 대상체는 80 mg 또는 약 80 mg의 상기 올리고머 화합물을 매 4주 마다 한 차례 또는 대략 매 4주 마다 한 차례 투여하는 동안 적어도 1회의 혈관부종 발작을 겪는다.
- [0197] 구체예 76. 구체예 68-71 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 이 방법은 상기 인간 대상체에게 적어도 2회 로딩 투여분량의 약 80 mg의 상기 올리고머 화합물을 대략 매 4주 마다 투여하고, 그리고 적어도 2회 유지 투여분량의 약 80 mg의 상기 올리고머 화합물을 대략 매 8주 마다 투여하는 것을 포함한다.
- [0198] 구체예 77. 구체예 68-71 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 이 방법은 상기 인간 대상체에게 적어도 2회 로딩 투여분량의 80 mg의 상기 올리고머 화합물을 매 4주 마다 한 차례 투여하고, 그리고 적어도 2회 유지 투여분량의 80 mg의 상기 올리고머 화합물을 매 8주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함한다.
- [0199] 구체예 78. 구체예 75-77 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 해당 대상체는 80 mg 또는 약 80 mg의 상기 올리고머 화합물을 매 4주 마다 한 차례 또는 대략 매 4주 마다 한 차례 투여하는 동안 혈관부종 발작을 겪지 않는다.
- [0200] 구체예 79. 구체예 68-78 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 상기 유전적 혈관부종은 유형 I HAE, 유형 II HAE, 또는 유형 III HAE이다.
- [0201] 구체예 80. 구체예 79의 방법, 이때 상기 유전적 혈관부종은 유형 III HAE이며, 상기 인간 대상체는 *F12*, *PLG*, 및 *ANGPT1*에서 선택된 유전자에 유전적 돌연변이를 갖는다.
- [0202] 구체예 81. 구체예 79의 방법, 이때 상기 유전적 혈관부종은 유형 III HAE이며, 상기 인간 대상체는 *F12*, *PLG*, 및 *ANGPT1*에서 선택된 유전자에 유전적 돌연변이를 갖지 않는다.
- [0203] 구체예 82. 구체예 68-81 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 상기 인간 대상체는 적어도 하나의 항-부종 작용제에 대해 불응성이다.
- [0204] 구체예 83. 구체예 82의 방법, 이때 상기 적어도 하나의 항-부종 작용제는 히스타민 저해제, C1 에스테라제 저해제, 감쇠된 안드로겐, 항-섬유소용해성 작용제, 안지오텐신-전환 효소 저해제, 안지오텐신 II 유형 1 수용체 차단제, 칼리크레인 저해제, 브래디키닌 B2 수용체 길항제, 또는 이의 조합을 포함한다.
- [0205] 구체예 84. 구체예 68-83 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 상기 인간 대상체는 히스타민 저해제, 항-섬유소용해성 작용제, 감쇠된 안드로겐, C1 에스테라제 저해제, 및 브래디키닌 B2 수용체 길항제에 대해 불응성이다.
- [0206] 구체예 85. 구체예 83 또는 84의 방법, 이때 상기 항-섬유소용해성 작용제는 트라넥삼산이다.
- [0207] 구체예 86. 구체예 83-85 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 상기 감쇠된 안드로겐은 다나졸이다.
- [0208] 구체예 87. 구체예 83-86 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 상기 브래디키닌 B2 수용체 길항제는 이카티반트이다.
- [0209] 구체예 88. 구체예 82-87 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 상기 적어도 하나의 항-부종 작용제는 이들 적어도 하나의 항-부종 작용제의 최초 투여 후 적어도 1 개월, 적어도 2 개월, 적어도 3 개월, 적어도 4 개월 또는 적어도 6 개월에 걸쳐 측정하였을 때, 상기 적어도 하나의 항-부종 작용제의 최초 투여 전 해당 대상체가 경험한 혈관 부종 발작의 발생과 비교하여, 상기 대상체가 경험한 혈관부종 발작의 발생의 약 5% 미만, 약 10% 미

만, 약 20% 미만, 약 30% 미만, 약 40% 미만, 또는 약 50% 미만의 감소를 제공한다.

[0210] 구체예 89. 구체예 82-87 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 상기 적어도 하나의 항-부종 작용제는 이들 적어도 하나의 항-부종 작용제의 최초 투여 후, 약 1 시간, 약 2 시간, 약 4 시간, 약 8 시간, 약 12 시간, 약 24 시간, 또는 약 48 시간에 부기의 약 5% 미만, 약 10% 미만, 약 20% 미만, 약 30% 미만, 약 40% 미만, 또는 약 50% 미만의 감소를 제공한다.

[0211] 구체예 90. 구체예 82-87 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 상기 인간 대상체는 투여 전, 적어도 1 개월, 2 개월, 3 개월, 4 개월, 5 개월, 6 개월, 8 개월, 또는 12 개월에 걸쳐 측정하였을 때, 평균 매월 적어도 1회, 적어도 2회, 적어도 3회, 적어도 4회, 적어도 5회, 또는 적어도 6회 혈관부종 발작을 겪는다.

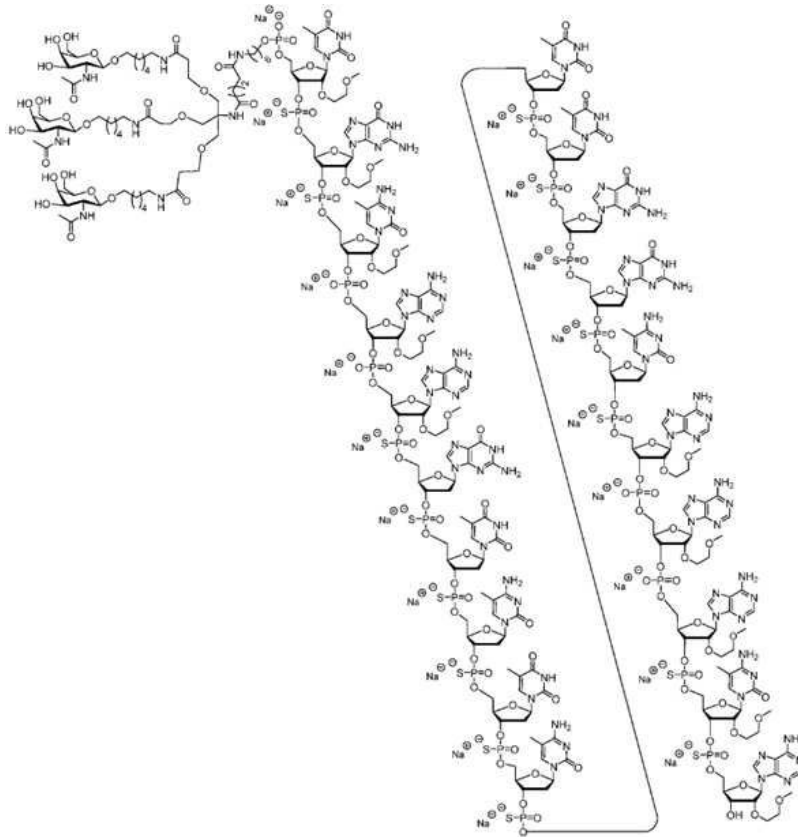
[0212] 구체예 91. 황반 부종의 개선을 필요로 하는 인간 대상체에서 이를 개선하는 방법, 이 방법은 상기 인간 대상체에게 다음 화학 구조(서열 식별 번호: 4)에 따른 약 80 mg의 올리고머 화합물 또는 이의 염을 투여하는 것을 포함한다:



[0213]

[0214] 구체예 92. 구체예 91의 방법, 이때 상기 염은 나트륨 염 또는 칼륨 염이다.

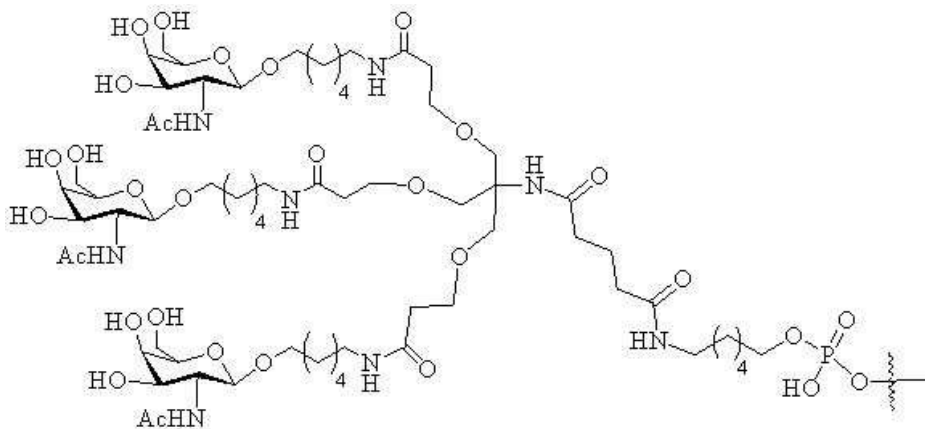
[0215] 구체예 93. 황반 부종의 개선을 필요로 하는 인간 대상체에서 이를 개선하는 방법, 이 방법은 상기 인간 대상체에게 다음 화학 구조(서열 식별 번호: 4)에 따른 약 80 mg의 올리고머 화합물 을 투여하는 것을 포함한다:



[0216]

[0217]

구체예 94. 항반 부종 개선을 필요로 하는 인간 대상체에서 이를 개선시키는 방법, 이 방법은 상기 인간 대상체에게 약 80 mg의 올리고머 화합물의 투여를 포함하고, 이때 상기 올리고머 화합물은 다음의 화학적 표기 (5'에서 3' 방향으로)를 갖는다: (THA-GalNAc3)o Tes Ges mCeo Aeo Aes Gds Tds mCds Tds mCds Tds Tds Gds Gds mCds Aeo Aeo Aes mCes Ae (서열 식별 번호: 4); 이때 (THA-GalNAc3)o는 다음 구조로 나타내며:



[0218]

[0219]

[0220]

[0221]

[0222]

[0223]

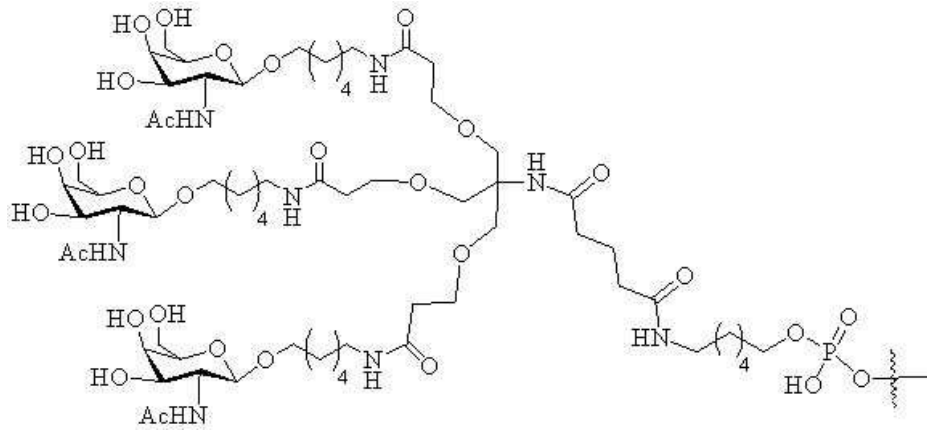
[0224]

[0225]

[0226]

그리고 이때,
A = 아데닌 핵염기,
mC = 5-메틸 시토신 핵염기,
G = 구아닌 핵염기,
T = 티민 핵염기,
e = 2'- MOE 당 모이어티,
d = 2'- 2'-β-D-데옥시리보실 당 모이어티,
s = 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 링키지, 그리고

- [0227] o = 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 링키지.
- [0228] 구체예 95. 구체예 91-94 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 상기 인간 대상체에게 80 mg의 상기 올리고머 화합물의 투여를 포함한다.
- [0229] 구체예 96. 구체예 91-95 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 상기 인간 대상체에게 적어도 2회 로딩 투여분량의 약 80 mg의 상기 올리고머 화합물을 대략 매 2주 마다 한 차례 투여하고, 적어도 2회 유지 투여분량의 약 80 mg의 상기 올리고머 화합물을 대략 매 4주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함한다.
- [0230] 구체예 97. 구체예 91-95 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 상기 인간 대상체에게 적어도 2회 로딩 투여분량의 80 mg의 상기 올리고머 화합물을 매 2주 마다 한 차례 투여하고, 그리고 적어도 2회 유지 투여분량의 80 mg의 상기 올리고머 화합물을 매 4주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함한다.
- [0231] 구체예 98. 구체예 91-97 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 상기 인간 대상체는 당뇨병성 황반 부종을 가지고 있다.
- [0232] 구체예 99. 구체예 1-98 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 상기 인간 대상체는 염증성 병태, 혈전색전성 병태, 부종, 또는 이의 위험을 가지고 있다.
- [0233] 구체예 100. 구체예 1-99중 임의의 구체예의 방법, 이때 상기 올리고머 화합물은 피하 주사로 투여된다.
- [0234] 구체예 101. 구체예 1-100 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 상기 올리고머 화합물은 자가-투여된다.
- [0235] 구체예 102. 구체예 1-101 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 해당 대상체에서 PKK RNA는 감소된다.
- [0236] 구체예 103. 구체예 1-102 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 해당 대상체에서 PKK 단백질은 감소된다.
- [0237] 구체예 104. 구체예 1-103 중 임의의 하나의 구체예의 방법, 이때 해당 대상체에서 PKK 활성은 감소된다.
- [0238] I. **PKK**
- [0239] 특정 구체예들에서, 대상체의 세포 또는 생물학적 유체에서 PKK RNA 및/또는 PKK 단백질을 감소시키는 방법이 본원에 기술된다. PKK RNA는 인간 염색체 4에 위치한 인간 *KLKB1* 유전자에 의해 인코딩된다. PKK 단백질은 PKK RNA의 단백질 발현 산물이다. PKK 단백질은 기타 세포 유형들과 비교하였을 때, 간에서 상당히 발현된다. 인간 *KLKB1* 유전자에 대한 대표적인 핵염기 서열은 서열 식별 번호:1로 본원에 편입된, 뉴클레오티드 111693001 ~ 111730000가 절두된 GENBANK 수탁 번호NT_016354.19로 제공된다. 인간 PKK mRNA에 대한 대표적인 핵염기 서열은 GENBANK 수탁 번호 NM_000892.3로 제공되며, 이는 본원의 서열 식별 번호:2에 편입된다. 인간 PKK 단백질에 대한 대표적인 핵염기 서열은 GENBANK 수탁 번호 NP_000883.2로 제공되며, 본원의 서열 식별 번호:3에 편입된다.
- [0240] II. **ISIS 721744**
- [0241] 특정 구체예들에서, 올리고머 화합물, ISIS 721744를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 방법들이 본원에 제공된다. 특정 구체예들에서, ISIS 721744는 (5'에서 3' 방향으로) TGCAAGTCTCTTGGCAAACA (본원에서 서열 식별 번호: 4로 편입됨)의 서열을 갖는 5'-10-5 MOE 갭머(gapmer)를 특징으로 하며, 이때 각 뉴클레오티드 1-5 및 16-20 (5'에서 3' 방향으로)는 2'-MOE 변형을 포함하며, 각 뉴클레오티드 6-15는 2'-데옥시리보뉴클레오티드이며, 이때 뉴클레오티드 3에서 4, 뉴클레오티드 4에서 5, 뉴클레오티드 16에서 17, 그리고 뉴클레오티드 17에서 18 사이의 뉴클레오티드간 링키지는 포스포디에스테르 뉴클레오티드간 링키지이며, 뉴클레오티드 1에서 2, 뉴클레오티드 2에서 3, 뉴클레오티드 5에서 6, 뉴클레오티드 6에서 7, 뉴클레오티드 7에서 8, 뉴클레오티드8에서 9, 뉴클레오티드 9에서 10, 뉴클레오티드 10에서 11, 뉴클레오티드 11에서 12, 뉴클레오티드 12에서 13, 뉴클레오티드 13에서 14, 뉴클레오티드 14에서 15, 뉴클레오티드 15에서 16, 뉴클레오티드 18에서 19, 그리고 뉴클레오티드 19에서 20으로의 뉴클레오티드간 링키지는 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 링키지이고, 그리고 이때 각 시토신은 5'-메틸 시토신이다.
- [0242] 특정 구체예들에서, ISIS 721744는 다음의 화학 기호 (5'에서 3' 방향으로)로 나타낸다: (THA-GalNAc3)o Tes Ges mCeo AeO Aes Gds Tds mCds Tds mCds Tds Tds Gds Gds mCds AeO AeO Aes mCes Ae (서열 식별 번호: 4); 이때 (THA-GalNAc3)o는 다음 구조로 나타내고:



[0243]

[0244]

그리고 이때,

[0245]

A = 아데닌 핵염기,

[0246]

mC = 5-메틸 시토신 핵염기,

[0247]

G = 구아닌 핵염기,

[0248]

T = 티민 핵염기,

[0249]

e = 2'- MOE 당 모이어티,

[0250]

d = 2'- 2'-β-D-데옥시리보실 당 모이어티,

[0251]

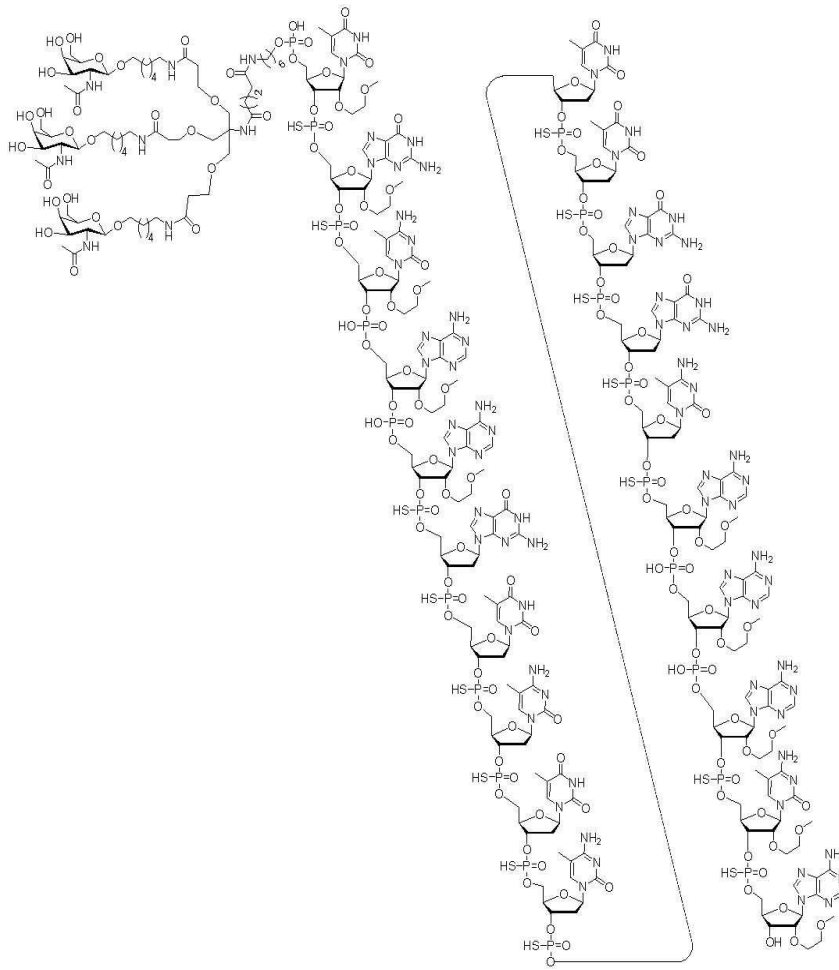
s = 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 링키지, 그리고

[0252]

o = 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 링키지.

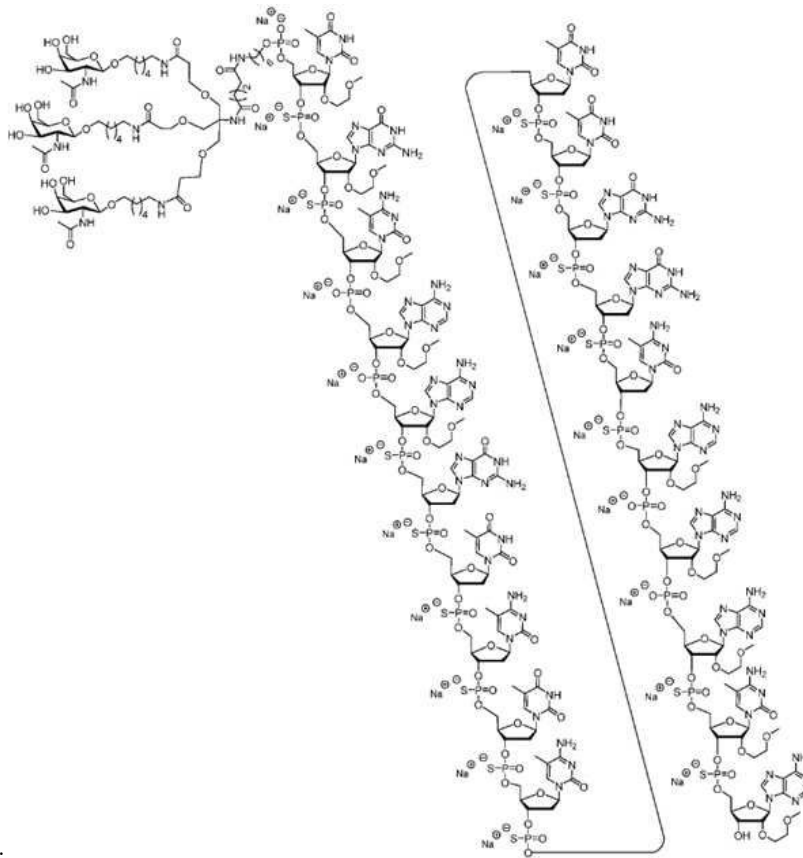
[0253]

특정 구체예들에서, ISIS 721744는 다음의 화학 구조(서열 식별 번호: 4)로 나타낸다:



구조 1. ISIS 721744

특정 구체예들에서, ISIS 721744의 나트륨 염은 다음의 화학 구조로 나타낸



다:

(서열 식별 번호: 4).

구조 2. ISIS 721744의 나트륨 염

III. 특정 약제학적 조성물

특정 구체예들에서, 대상체에게 올리고머 화합물 ISIS 721744를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 방법들이 본원에 제공된다. 특정 구체예들에서, 상기 약제학적 조성물은 약제학적으로 수용가능한 희석제 또는 담체를 포함한다. 특정 구체예들에서, 상기 약제학적 조성물은 멸균 염수 용액 및 ISIS 721744를 포함하거나, 또는 필수적으로 이로 구성된다. 특정 구체예들에서, 상기 멸균 염수는 약제학적 등급 염수이다. 특정 구체예들에서, 상기 약제학적 조성물은 멸균수 및 ISIS 721744를 포함하거나, 또는 필수적으로 이로 구성된다. 특정 구체예들에서, 상기 멸균수는 약제학적 등급의 물이다. 특정 구체예들에서, 상기 약제학적 조성물은 인산염 완충된 염수 및 ISIS 721744를 포함하거나, 또는 필수적으로 이로 구성된다.

특정 구체예들에서, 약제학적 조성물은 하나 또는 그 이상의 부형제 및 ISIS 721744를 포함한다. 특정 구체예들에서, 부형제는 물, 염 용액, 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 락토즈, 아밀라아제, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 규산, 점성 파라핀, 히드록시메틸셀룰로오스 및 폴리비닐피롤리돈으로부터 선택된다.

특정 구체예들에서, 상기 올리고머 화합물 ISIS 721744를 포함하는 약제학적 조성물에는 상기 올리고머 화합물 ISIS 721744의 임의의 약제학적으로 수용가능한 염, ISIS 721744의 에스테르, 또는 이러한 에스테르의 염이 포함된다. 특정 구체예들에서, ISIS 721744를 포함하는 약제학적 조성물은 인간 대상체에게 투여될 때, 생물학적으로 활성인 대사산물 또는 이의 잔기를 (직접 또는 간접적으로) 제공한다. 따라서, 예를 들면, 본 명세서는 올리고머 화합물 ISIS 721744의 약제학적으로 수용가능한 염, ISIS 721744의 프로드럭(prodrugs), 이러한 프로드럭의 약제학적으로 수용가능한 염, 그리고 기타 생물학적 등가물에 관한 것이다. 적합한 약제학적으로 수용가능한 염에는 나트륨 염 및 칼륨 염이 내포되나, 이에 국한되지 않는다.

특정 구체예들에서, 약제학적 조성물은 하나 또는 그 이상의 지질 모이어티와 올리고머 화합물 ISIS 721744를 포함한다. 특정 구체예들에서, 지질 모이어티는 특정 세포 또는 조직으로 ISIS 721744의 분포를 증가시키기 위해 이용된다. 이러한 특정 방법들에서, ISIS 721744는 양이온성 지질 및 중성 지질의 혼합물로 만들어진 사전-형성된 리포솜 또는 리포플렉스로 도입된다. 특정 방법들에서, 모노- 또는 폴리-양이온성 지질과의 DNA 복합체

들은 중성 지질의 존재없이 형성된다.

- [0264] 특정 구체예들에서, 본원에 기술된 약제학적 조성물은 전달 시스템을 포함한다. 전달 시스템들의 예들에는 리포솜 및 에멀전이 포함되나 이에 국한되는 것은 아니다. 특정 전달 시스템들은 소수성 화합물들을 포함하는 시스템들을 비롯하여, 제약학적 조성물들을 제조함에 유용하다. 특정 구체예들에서, 특정 유기 용매들, 가령, 다이에틸설펍사이드가 사용된다.
- [0265] 특정 구체예들에서, 약제학적 조성물은 올리고머 화합물 ISIS 721744를 특이적 조직 또는 세포 유형으로 전달하도록 기획된 하나 또는 그 이상의 조직-특이적 전달 분자를 포함한다. 예를 들면, 특정 구체예에서, 약제학적 조성물에는 조직-특이적 항체로 코팅된 리포솜이 내포된다.
- [0266] 특정 구체예들에서, 약제학적 조성물은 공-용매 시스템을 포함한다. 이러한 특정 공-용매 시스템은 예를 들면, 벤질 알코올, 비-극성 계면활성제, 수-혼화성 유기 중합체 및 수용성 상(phase)을 포함한다. 특정 구체예들에서, 소수성 화합물에 이러한 공-용매 시스템이 이용된다. 이러한 공-용매 시스템은 VPD 공-용매 시스템이며, 이는 3% w/v 벤질 알코올, 8% w/v 비-극성 계면활성제 Polysorbate 80™ 및 65% w/v 폴리에틸렌 글리콜 300을 포함하는 순수 에탄올 용액이다. 이러한 공-용매 시스템의 비율은 용해도 및 독성 특성을 크게 변경하지 않으면서, 상당히 가변적일 수 있다. 더욱이, 공-용매 성분들의 실체는 가변적일 수 있다: 예를 들면, Polysorbate 80™를 대신하여 다른 계면활성제가 이용될 수 있으며; 폴리에틸렌 글리콜의 분획 크기가 가변적일 수 있고; 폴리에틸렌 글리콜을 대신하여 다른 생물적합성 폴리머, 가령, 폴리비닐 피롤리돈이 이용될 수 있으며; 그리고 기타 당 또는 폴리사카라이드가 텍스트로스를 대체할 수 있다.
- [0267] 특정 구체예들에서, 경구 투여용으로 약제학적 조성물이 제조된다. 특정 구체예들에서, 볼 투여용으로 약제학적 조성물이 제조된다. 특정 구체예들에서, 약제학적 조성물은 주사(예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내, 척추강내(IT), 뇌실내(ICV))에 의한 투여용으로 제조된다. 이러한 특정 구체예들에서, 약제학적 조성물은 담체를 포함하고, 수성 용액, 이를 테면, 물, 또는 헵스(Hanks) 용액, 링거(Ringer) 용액 또는 생리 식염수 완충제와 같은 생리학적으로 적합한 완충제에서 제형화된다. 특정 구체예들에서, 기타 성분들이 내포된다 (가령, 용해도를 돕거나 또는 보존제 역할을 하는 성분들). 특정 구체예들에서, 주사가능한 현탁액은 적절한 액체 담체, 현탁화제 및 이와 유사한 것들을 사용하여 제조된다. 특정한 주사용 약제학적 조성물들은 단위 투약형, 예컨대, 앰플 또는 다회-투여 용기로 제공된다. 특정한 주사용 약제학적 조성물들은 유성 비히클 또는 수성 비히클에서의 현탁액, 용액 또는 에멀전이며, 제형화 제제, 가령, 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 주사용 약제학적 조성물에 사용하기에 적합한 특정 용매들에는 친유성 용매 및 지방 오일, 가령, 참기름, 합성 지방산 에스테르, 가령, 에틸 올레이트 또는 트라이글리세라이드, 및 리포솜이 내포되나, 이에 국한되는 것은 아니다.
- [0268] 특정 조건 하에서, 상기 올리고머 화합물 ISIS 721744는 산으로 작용한다. ISIS 721744는 양성자화된(유리 산) 형태로 기술되거나 또는 설명될 수 있거나, 또는 이온화되며, 그리고 양이온(염) 형태와 결합될 수 있지만, ISIS 721744의 수성 용액은 이러한 형태들 간에 평형 상태로 존재한다. 예를 들면, 수성 용액에서 ISIS 721744의 포스페이트 링키지는 유리 산(free acid), 음이온, 및 염 형태 간에 평형 상태로 존재한다. 달리 명시되지 않는 한, 용어 "ISIS 721744"는 이러한 모든 형태를 내포하는 것으로 의도된다. 더욱이, ISIS 721744는 이러한 몇 가지 링키지를 보유하는데, 이들 각각은 평형상태이다. 따라서, ISIS 721744는 여러 위치에서 모두 평형 상태로 있는 형태의 앙상블을 솔루션에 존재한다. 용어 "ISIS 721744"는 이러한 모든 형태를 내포하는 것으로 의도된다. 도시된 구조들은 필연적으로 단일 형태를 나타낸다. 그럼에도 불구하고, 달리 명시되지 않는 한, 그러한 도면들도 마찬가지로 대응하는 형태들이 내포되는 것으로 의도된다. 본원에서, ISIS 721744의 유리 산을 나타내는 구조에 이어서 "또는 이의 염"이라는 용어에는 양이온과 연합하여 완전히 또는 부분적으로 양성자화된/탈-양성자화될 수 있는 그러한 모든 형태들이 명시적으로 내포된다. 특정 경우들에서, 하나 또는 그 이상의 특이적 양이온이 식별된다.
- [0269] 특정 구체예들에서, ISIS 721744는 수성 용액 안에 나트륨과 함께 존재한다. 특정 구체예들에서, ISIS 721744는 수성 용액 안에 칼륨과 함께 존재한다. 특정 구체예들에서, ISIS 721744는 PBS에 존재한다. 특정 구체예들에서, ISIS 721744는 물에 존재한다. 이러한 특정 구체예들에서, 해당 용액의 pH는 원하는 pH를 획득하기 위해 NaOH 및/또는 HCl로 조정된다.
- [0270] 본원에서, 특정 특이적 투여분량(doses)이 기술된다. 명확하게 하기 위해, 밀리그램 단위의 ISIS 721744 투여분량은 ISIS 721744의 유리 산 형태의 덩이(mass)를 나타낸다. 상기에서 기술된 바와 같이, 수성 용액 안에 상기 유리 산은 음이온 형태와 염 형태로 평형상태이다. 그러나, 투여분량 산출을 목적으로, ISIS 721744는 용매-없

이, 나트륨-아세테이트 없이, 무수의(anhydrous), 유리 산으로 존재한다고 추정한다. 예를 들면, ISIS 721744가 나트륨을 포함하는 용액 (가령, 염수) 안에 존재할 때, ISIS 721744는 부분적으로 또는 완전하게 탈-양성자화되고, Na⁺ 이온과 연합될 수 있다. 그러나, 그럼에도 불구하고, 양성자의 덩이(mass)는 투여량의 중량으로 계산되고, Na⁺ 이온의 덩이는 투여량의 중량으로 계산되지 않는다. 따라서, 예를 들면, ISIS 721744의 80mg 투여분량은 80mg의 완전히 양성자화된 분자의 수와 같다. 이것은 용매-없이, 나트륨-아세테이트 없이, 무수의 나트륨화된(sodiated) 84 mg의 ISIS 721744에 해당될 것이다. 유사하게, ISIS 721744의 100 mg 투여분량은 용매-없이, 나트륨-아세테이트 없이, 무수의 나트륨화된 105 mg의 ISIS 721744에 해당될 것이다.

[0271] IV. 특정 투여량(Dosage Amounts)

[0272] 특정 구체예들에서, 대상체에게 상기 올리고머 화합물 ISIS 721744의 치료요법적 효과량을 투여하는 방법이 본원에서 제공된다. 특정 구체예들에서, 상기 치료요법적 효과량은 약 20 mg이다. 특정 구체예들에서, 상기 치료요법적 효과량은 약 40 mg이다. 특정 구체예들에서, 상기 치료요법적 효과량은 약 60 mg이다. 특정 구체예들에서, 상기 치료요법적 효과량은 약 80 mg이다. 특정 구체예들에서, 상기 치료요법적 효과량은 약 100 mg이다. 특정 구체예들에서, 상기 치료요법적 효과량은 20 mg이다. 특정 구체예들에서, 상기 치료요법적 효과량은 40 mg이다. 특정 구체예들에서, 상기 치료요법적 효과량은 60 mg이다. 특정 구체예들에서, 상기 치료요법적 효과량은 80 mg이다. 특정 구체예들에서, 상기 치료요법적 효과량은 100 mg이다.

[0273] 특정 구체예들에서, 상기 치료요법적 효과량은 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, 200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg, 및 300 mg 중 임의의 것이다.

[0274] 특정 구체예들에서, 상기 치료요법적 효과량은 약 5 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 85 mg, 약 90 mg, 약 95 mg, 약 100 mg, 약 105 mg, 약 110 mg, 약 115 mg, 약 120 mg, 약 125 mg, 약 130 mg, 약 135 mg, 약 140 mg, 약 145 mg, 약 150 mg, 약 155 mg, 약 160 mg, 약 165 mg, 약 170 mg, 약 175 mg, 약 180 mg, 약 185 mg, 약 190 mg, 약 195 mg, 약 200 mg, 약 205 mg, 약 210 mg, 약 215 mg, 약 220 mg, 약 225 mg, 약 230 mg, 약 235 mg, 약 240 mg, 약 245 mg, 약 250 mg, 약 255 mg, 약 260 mg, 약 265 mg, 약 270 mg, 약 275 mg, 약 280 mg, 약 285 mg, 약 290 mg, 약 295 mg, 및 약 300 mg 중 임의의 것이다.

[0275] 특정 구체예들에서, 상기 치료요법적 효과량은 75.0 mg, 75.1 mg, 75.2 mg, 75.3 mg, 75.4 mg, 75.5 mg, 75.6 mg, 75.7 mg, 75.8 mg, 75.9 mg, 76.0 mg, 76.1 mg, 76.2 mg, 76.3 mg, 76.4 mg, 76.5 mg, 76.6 mg, 76.7 mg, 76.8 mg, 76.9 mg, 77.0 mg, 77.1 mg, 77.2 mg, 77.3 mg, 77.4 mg, 77.5 mg, 77.6 mg, 77.7 mg, 77.8 mg, 77.9 mg, 78.0 mg, 78.1 mg, 78.2 mg, 78.3 mg, 78.4 mg, 78.5 mg, 78.6 mg, 78.7 mg, 78.8 mg, 78.9 mg, 79.0 mg, 79.1 mg, 79.2 mg, 79.3 mg, 79.4 mg, 79.5 mg, 79.6 mg, 79.7 mg, 79.8 mg, 79.9 mg, 80.0 mg, 80.1 mg, 80.2 mg, 80.3 mg, 80.4 mg, 80.5 mg, 80.6 mg, 80.7 mg, 80.8 mg, 80.9 mg, 81.0 mg, 81.1 mg, 81.2 mg, 81.3 mg, 81.4 mg, 81.5 mg, 81.6 mg, 81.7 mg, 81.8 mg, 81.9 mg, 82.0 mg, 82.1 mg, 82.2 mg, 82.3 mg, 82.4 mg, 82.5 mg, 82.6 mg, 82.7 mg, 82.8 mg, 82.9 mg, 83.0 mg, 83.1 mg, 83.2 mg, 83.3 mg, 83.4 mg, 83.5 mg, 83.6 mg, 83.7 mg, 83.8 mg, 83.9 mg, 84.0 mg, 84.1 mg, 84.2 mg, 84.3 mg, 84.4 mg, 84.5 mg, 84.6 mg, 84.7 mg, 84.8 mg, 84.9 mg, 및 85.0 mg 중 임의의 것이다.

[0276] 특정 구체예들에서, 상기 치료요법적 효과량은 약 75.0 mg, 약 75.1 mg, 약 75.2 mg, 약 75.3 mg, 약 75.4 mg, 약 75.5 mg, 약 75.6 mg, 약 75.7 mg, 약 75.8 mg, 약 75.9 mg, 약 76.0 mg, 약 76.1 mg, 약 76.2 mg, 약 76.3 mg, 약 76.4 mg, 약 76.5 mg, 약 76.6 mg, 약 76.6 약 76.7 mg, 약 76.8 mg, 약 76.9 mg, 약 77.0 mg, 약 77.1 mg, 약 77.2 mg, 약 77.3 mg, 약 77.4 mg, 약 77.5 mg, 약 77.6 mg, 약 77.7 mg, 약 77.8 mg, 약 77.9 mg, 약 78.0 mg, 약 78.1 mg, 약 78.2 mg, 약 78.3 mg, 약 78.4 mg, 약 78.5 mg, 약 78.6 mg, 약 78.7 mg, 약 78.8 mg, 약 78.9 mg, 약 79.0 mg, 약 79.1 mg, 약 79.2 mg, 약 79.3 mg, 약 79.4 mg, 약 79.5 mg, 약 79.6 mg, 약 79.7 mg, 약 79.8 mg, 약 79.9 mg, 약 80.0 mg, 약 80.1 mg, 약 80.2 mg, 약 80.3 mg, 약 80.4 mg, 약 80.5 mg, 약 80.6 mg, 약 80.7 mg, 약 80.8 mg, 약 80.9 mg, 약 81.0 mg, 약 81.1 mg, 약 81.2 mg, 약 81.3 mg, 약 81.4 mg, 약 81.5 mg, 약 81.6 mg, 약 81.7 mg, 약 81.8 mg, 약 81.9 mg, 약 82.0 mg, 약 82.1 mg, 약 82.2 mg, 약 82.3 mg, 약 82.4 mg, 약 82.5 mg, 약 82.6 mg, 약 82.7 mg, 약 82.8 mg, 약 82.9 mg, 약

83.0 mg, 약 83.1 mg, 약 83.2 mg, 약 83.3 mg, 약 83.4 mg, 약 83.5 mg, 약 83.6 mg, 약 83.7 mg, 약 83.8 mg, 약 83.9 mg, 약 84.0 mg, 약 84.1 mg, 약 84.2 mg, 약 84.3 mg, 약 84.4 mg, 약 84.5 mg, 약 84.6 mg, 약 84.7 mg, 약 84.8 mg, 약 84.9 mg, 및 약 85.0 mg중 임의의 것이다.

[0277] 특정 구체예들에서, 상기 치료요법적 효과량은 10 mg ~ 140 mg, 10 mg ~ 130 mg, 10 mg ~ 120 mg, 10 mg ~ 110 mg, 10 mg ~ 100 mg, 10 mg ~ 90 mg, 10 mg ~ 80 mg, 10 mg ~ 70 mg, 10 mg ~ 60 mg, 10 mg ~ 50 mg, 10 mg ~ 40 mg, 10 mg ~ 30 mg, 10 mg ~ 20 mg, 20 mg ~ 140 mg, 20 mg ~ 130 mg, 20 mg ~ 120 mg, 20 mg ~ 110 mg, 20 mg ~ 100 mg, 20 mg ~ 90 mg, 20 mg ~ 80 mg, 20 mg ~ 70 mg, 20 mg ~ 60 mg, 20 mg ~ 50 mg, 20 mg ~ 40 mg, 20 mg ~ 30 mg, 30 mg ~ 140 mg, 30 mg ~ 130 mg, 30 mg ~ 120 mg, 30 mg ~ 110 mg, 30 mg ~ 100 mg, 30 mg ~ 90 mg, 30 mg ~ 80mg, 30 mg ~ 70 mg, 30 mg ~ 60 mg, 30 mg ~ 50 mg, 30 mg ~ 40mg, 40 mg ~ 140 mg, 40 mg ~ 130 mg, 40 mg ~ 120 mg, 40 mg ~ 110 mg, 40 mg ~ 100 mg, 40 mg ~ 90 mg, 40 mg ~ 80 mg, 40 mg ~ 70 mg, 40 mg ~ 60 mg, 40 mg ~ 50 mg, 50 mg ~ 140 mg, 50 mg ~ 130 mg, 50 mg ~ 120 mg, 50 mg ~ 110 mg, 50 mg ~ 100 mg, 50 mg ~ 90 mg, 50 mg ~ 80 mg, 50 mg ~ 70 mg, 50 mg ~ 60 mg, 60 mg ~ 140 mg, 60 mg ~ 130 mg, 60 mg ~ 120 mg, 60 mg ~ 110 mg, 60 mg ~ 100 mg, 60 mg ~ 90 mg, 60 mg ~ 80 mg, 60 mg ~ 70 mg, 70 mg ~ 140 mg, 70 mg ~ 130 mg, 70 mg ~ 120 mg, 70 mg ~ 110 mg, 70 mg ~ 100 mg, 70 mg ~ 90 mg, 70 mg ~ 80 mg, 80 mg ~ 140 mg, 80 mg ~ 130 mg, 80 mg ~ 120 mg, 80 mg ~ 110 mg, 80 mg ~ 100 mg, 80 mg ~ 90 mg, 90 mg ~ 140 mg, 90 mg ~ 130 mg, 90 mg ~ 120 mg, 90 mg ~ 110mg, 90 mg ~ 100 mg, 100 mg ~ 140 mg, 100 mg ~ 130 mg, 100 mg ~ 120 mg, 100 mg ~ 110 mg, 110 mg ~ 140 mg, 110 mg ~ 130 mg, 110 mg ~ 120 mg, 120 mg ~ 140 mg, 120 mg ~ 130 mg, 130 mg ~ 140 mg, 65 mg ~ 95 mg, 65 mg ~ 90 mg, 65 mg ~ 85 mg 65 mg ~ 80 mg, 65 mg ~ 75 mg, 65 mg ~ 70 mg, 70 mg ~ 95 mg, 70 mg ~ 85 mg, 70 mg ~ 75 mg, 75 mg ~ 100 mg, 75 mg ~ 95 mg, 75 mg ~ 90 mg, 75 mg ~ 85 mg, 75 mg ~ 80 mg, 80 mg ~ 95 mg, 80 mg ~ 85 mg, 85 mg ~ 100 mg, 85 mg ~ 90 mg, 90 mg ~ 95 mg, 95 mg ~ 100 mg, 80 mg ~ 89 mg, 80 mg ~ 88 mg, 80 mg ~ 87 mg, 80 mg ~ 86 mg, 80 mg ~ 84 mg, 80 mg ~ 83 mg, 80 mg ~ 82 mg, 80 mg ~ 81 mg, 81 mg ~ 90 mg, 82 mg ~ 89 mg, 82 mg ~ 88 mg, 82 mg ~ 87 mg, 82 mg ~ 86 mg, 82 mg ~ 85 mg, 82 mg ~ 84 mg, 82 mg ~ 83 mg, 83 mg ~ 90 mg, 83 mg ~ 89 mg, 83 mg ~ 88 mg, 83 mg ~ 87 mg, 83 mg ~ 86 mg, 83 mg ~ 85 mg, 83 mg ~ 84 mg, 84 mg ~ 90 mg, 84 mg ~ 89 mg, 84 mg ~ 88 mg, 84 mg ~ 87 mg, 84 mg ~ 86 mg, 84 mg ~ 85 mg, 85 mg ~ 89 mg, 85 mg ~ 88 mg, 85 mg ~ 87 mg, 85 mg ~ 86 mg, 86 mg ~ 90 mg, 86 mg ~ 89 mg, 86 mg ~ 88 mg, 86 mg ~ 87 mg, 87 mg ~ 90 mg, 87 mg ~ 89 mg, 87 mg ~ 88 mg, 88 mg ~ 90 mg, 88 mg ~ 89 mg, 및 89 mg ~ 90 mg중 임의의 것이다.

[0278] 특정 구체예들에서, 상기 치료요법적 효과량은 300 mg 미만, 295 mg 미만, 290 mg 미만, 285 mg 미만, 280 mg 미만, 275 mg 미만, 270 mg 미만, 265 mg 미만, 260 mg 미만, 255 mg 미만, 250 mg 미만, 245 mg 미만, 240 mg 미만, 235 mg 미만, 230 mg 미만, 225 mg 미만, 220 mg 미만, 215 mg 미만, 210 mg 미만, 205 mg 미만, 200 mg 미만, 195 mg 미만, 190 mg 미만, 185 mg 미만, 180 mg 미만, 175 mg 미만, 170 mg 미만, 165 mg 미만, 160 mg 미만, 150 mg 미만, 145 mg 미만, 140 mg 미만, 135 mg 미만, 130 mg 미만, 125 mg 미만, 120 mg 미만, 115 mg 미만, 110 mg 미만, 105 mg 미만, 100 mg 미만, 95 mg 미만, 90 mg 미만, 85 mg 미만, 80 mg 미만, 75 mg 미만, 70 mg 미만, 65 mg 미만, 60 mg 미만, 55 mg 미만, 50 mg 미만, 45 mg 미만, 40 mg 미만, 35 mg 미만, 30 mg 미만, 25 mg 미만, 및 20 mg 미만중 임의의 것이다.

[0279] 특정 구체예들에서, 상기 치료요법적 효과량은 약 300 mg 미만, 약 295 mg 미만, 약 290 mg 미만, 약 285 mg 미만, 약 280 mg 미만, 약 275 mg 미만, 약 270 mg 미만, 약 265 mg 미만, 약 260 mg 미만, 약 255 mg 미만, 약 250 mg 미만, 약 245 mg 미만, 약 240 mg 미만, 약 235 mg 미만, 약 230 mg 미만, 약 225 mg 미만, 약 220 mg 미만, 약 215 mg 미만, 약 210 mg 미만, 약 205 mg 미만, 약 200 mg 미만, 약 195 mg 미만, 약 190 mg 미만, 약 185 mg 미만, 약 180 mg 미만, 약 175 mg 미만, 약 170 mg 미만, 약 165 mg 미만, 약 160 mg 미만, 약 150 mg 미만, 약 145 mg 미만, 약 140 mg 미만, 약 135 mg 미만, 약 130 mg 미만, 약 125 mg 미만, 약 120 mg 미만, 약 115 mg 미만, 약 110 mg 미만, 약 105 mg 미만, 약 100 mg 미만, 약 95 mg 미만, 약 90 mg 미만, 약 85 mg 미만, 약 80 mg 미만, 약 75 mg 미만, 약 70 mg 미만, 약 65 mg 미만, 약 60 mg 미만, 약 55 mg 미만, 약 50 mg 미만, 약 45 mg 미만, 약 40 mg 미만, 약 35 mg 미만, 약 30 mg 미만, 약 25 mg 미만, 및 약 20 mg 미만중 임의의 것이다.

[0280] 특정 구체예들에서, 상기 치료요법적 효과량은 적어도 10 mg, 적어도 15 mg, 적어도 20 mg, 적어도 25 mg, 적어도 30 mg, 적어도 35 mg, 적어도 40 mg, 적어도 45 mg, 적어도 50 mg, 적어도 55 mg, 적어도 60 mg, 적어도 65 mg, 적어도 70 mg, 적어도 75 mg, 적어도 80 mg, 적어도 85 mg, 적어도 90 mg, 적어도 95 mg, 적어도 약 100 mg, 적어도 105 mg, 적어도 115 mg, 적어도 120 mg, 적어도 125 mg, 적어도 130 mg, 적어도 135 mg, 적어도

140 mg, 적어도 145 mg, 및 적어도 150 mg중 임의의 것이다. 특정 구체예들에서, 상기 치료요법적 효과량은 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 또는 약 400 mg을 초과하지 않는다.

[0281] 특정 구체예들에서, 상기 치료요법적 효과량은 적어도 약 10 mg, 적어도 약 15 mg, 적어도 약 20 mg, 적어도 약 25 mg, 적어도 약 30 mg, 적어도 약 35 mg, 적어도 약 40 mg, 적어도 약 45 mg, 적어도 약 50 mg, 적어도 약 55 mg, 적어도 약 60 mg, 적어도 약 65 mg, 적어도 약 70 mg, 적어도 약 75 mg, 적어도 약 80 mg, 적어도 약 85 mg, 적어도 약 90 mg, 적어도 약 95 mg, 적어도 약 100 mg, 적어도 약 105 mg, 적어도 약 115 mg, 적어도 약 120 mg, 적어도 약 125 mg, 적어도 약 130 mg, 적어도 약 135 mg, 적어도 약 140 mg, 적어도 약 145 mg, 및 적어도 약 150 mg중 임의의 것이다. 특정 구체예들에서, 상기 치료요법적 효과량은 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 또는 약 400 mg을 초과하지 않는다.

[0282] V. 특정 투약 섭생(Dosing Regimen)

[0283] 특정 구체예들에서, 대상체에게 상기 올리고머 화합물 ISIS 721744의 치료요법적 효과량을 한 차례 또는 그 이상의 횟수로 투여하는 방법들이 본원에서 제공된다. 특정 구체예들에서, 방법들은 상기 치료요법적 효과량을 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10회 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 방법들은 상기 치료요법적 효과량을 대략 매 2주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 방법들은 상기 치료요법적 효과량을 대략 매 3주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 방법들은 상기 치료요법적 효과량을 대략 매 4주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 방법들은 상기 치료요법적 효과량을 대략 매 8주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 방법들은 상기 치료요법적 효과량을 매 2주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 방법들은 상기 치료요법적 효과량을 매 3주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 방법들은 상기 치료요법적 효과량을 매 4주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 방법들은 상기 치료요법적 효과량을 매 8주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함한다.

[0284] 특정 구체예들에서, 방법들은 상기 치료요법적 효과량을 대략 매 1일, 대략 매 2 일 마다, 대략 매 3 일 마다, 대략 매 4 일 마다, 대략 매 5 일 마다, 대략 매 6 일 마다, 대략 매 7 일 마다, 대략 매 8 일 마다, 대략 매 9 일 마다, 대략 매 10 일 마다 투여하는 것을 포함한다.

[0285] 특정 구체예들에서, 방법은 상기 치료요법적 효과량을 대략 매 1 주 마다, 약 매 2주 마다, 대략 매 3 주 마다, 대략 매 4주 마다, 대략 매 5 주 마다, 대략 매 6 주 마다, 대략 매 7 주 마다, 대략 매 8주 마다, 대략 매 9 주 마다, 대략 매 10 주 마다, 대략 매 11 주 마다, 대략 매 12 주 마다, 대략 매 13 주 마다, 대략 매 14 주 마다, 대략 매 15 주 마다, 대략 매 16 주 마다, 대략 매 17 주 마다, 대략 매 18 주 마다, 대략 매 19 주 마다, 또는 대략 매 20 주 마다 투여하는 것을 포함한다.

[0286] 특정 구체예들에서, 방법은 상기 치료요법적 효과량을 적어도 약 1 개월, 적어도 약 2 개월, 적어도 약 3 개월, 적어도 약 4 개월, 적어도 약 5 개월, 적어도 약 6 개월, 적어도 약 7 개월, 적어도 약 8 개월, 적어도 약 9 개월, 적어도 약 10 개월, 적어도 약 11 개월, 또는 적어도 약 12 개월 동안 투여하는 것을 포함한다.

[0287] 로딩 투여분량 및 유지 투여분량

[0288] 특정 구체예에서 상기 치료요법적 효과량은 로딩 투여분량 및/또는 유지 투여분량으로 투여된다. 특정 구체예들에서, 로딩 투여분량 또는 분량들을 투여하고, 후속적으로 유지 투여분량 또는 분량들을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 방법들은 로딩 투여분량을 대략 매 3 주 마다 한 차례 투여하고, 후속적으로 유지 투여분량을 대략 매 4주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 방법들은 로딩 투여분량 대략 매 4주 마다 한 차례 투여하고, 후속적으로 유지 투여분량을 대략 매 8주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함한다.

[0289] 특정 구체예들에서, 방법들은 적어도 2 로딩 투여분량, 적어도 3 로딩 투여분량, 적어도 4 로딩 투여분량, 적어도 5 로딩 투여분량, 또는 적어도 6 로딩 투여분량을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 방법들은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16 로딩 투여분량을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 방법들은 로딩 투여분량 또는 투여분량들을 대략 매 1 주, 대략 매 2주 마다 한 차례, 대략 매 3 주 한 차례, 대략 매 4주 마다 한 차례, 대략 매 5 주 한 차례, 대략 매 6 주 한 차례, 대략 매 7 주 한 차례, 대략 매 8주 마다 한 차례, 대략 매 9 주 한 차례, 대략 매 10 주 한 차례, 대략 매 11 주 한 차례, 또는 대략 매 12 주 한 차례 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 방법들은 최초 로딩 투여분량을 투여하고, 이 최초 로딩 투여분량 투여 후, 약 1 주, 약 2 주, 약 3 주, 약 4 주, 약 5 주, 약 6 주, 약 7 주, 약 8 주, 약 9 주,

약 10 주, 약 11 주, 또는 약 12 주 시점에 제 2 로딩 투여분량을 투여하는 것을 포함한다.

[0290] 특정 구체예들에서, 방법들은 적어도 2 유지 투여분량, 적어도 3 유지 투여분량, 적어도 4 유지 투여분량, 적어도 5 유지 투여분량, 또는 적어도 6 유지 투여분량을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 방법들은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16 유지 투여분량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 경우들에서, 방법들은 유지 투여분량 또는 분량들을 대략 매 4주 마다 한 차례, 대략 매 5주 마다 한 차례, 대략 매 6주 마다 한 차례, 대략 매 7주 마다 한 차례, 대략 매 8주 마다 한 차례, 대략 매 9주 마다 한 차례, 대략 매 10주 마다 한 차례, 대략 매 11주 마다 한 차례, 대략 매 12주 마다 한 차례, 대략 매 13주 마다 한 차례, 대략 매 14주 마다 한 차례, 대략 매 15주 마다 한 차례, 대략 매 16주 마다 한 차례, 대략 매 17주 마다 한 차례, 대략 매 18주 마다 한 차례, 대략 매 19주 마다 한 차례, 또는 대략 매 20주 마다 한 차례 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 방법들은 제 1 유지 투여분량을 투여하고, 이 제 1 유지 투여분량을 투여한 후, 약 4 주, 약 5 주, 약 6 주, 약 7 주, 약 8 주, 약 9 주, 약 10 주, 약 11 주, 약 12 주, 약 13 주, 약 14 주, 약 15 주, 약 16 주, 약 17 주, 약 18 주, 약 19 주, 또는 약 20 주 후 제 2 유지 투여분량을 투여하는 것을 포함한다.

[0291] 특정 구체예들에서, 방법들은 최종 로딩 투여분량의 투여 후, 약 1 주, 약 2 주, 약 3 주, 약 4 주, 약 5 주, 약 6 주, 약 7 주, 약 8 주, 약 9 주, 약 10 주, 약 11 주, 약 12 주, 약 13 주, 약 14 주, 약 15 주, 약 16 주, 약 17 주, 약 18 주, 약 19 주, 또는 약 20 주 후에 제 1 유지 투여분량 또는 투여분량들을 투여한다.

[0292] VI. 역가(Potency) 및 효능(Efficacy)

[0293] 특정 구체예들에서, 인간 대상체의 세포 또는 생물학적 유체 내 PKK RNA, PKK 단백질, 및/또는 PKK 활성을 감소시키는 방법들이 본원에 기술되며, 이때 이 방법들은 치료요법적 효과량의 ISIS 721744를 해당 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 방법들은 상기 인간 대상체의 혈액내 PKK RNA, PKK 단백질, 및/또는 PKK 활성을 감소시킨다. 특정 구체예들에서, 방법들은 상기 인간 대상체의 간에서 PKK RNA, PKK 단백질, 및/또는 PKK 활성을 감소시킨다. 방법들이 PKK RNA, PKK 단백질, 및/또는 PKK 활성을 감소시키는 지 여부를 결정할 수 있는데, 가령, 투여 전, 제 1 생물학적 샘플에서 PKK RNA, PKK 단백질, 및/또는 PKK 활성의 제 1 양을 검출/정량화시키고, 투여 후 획득된 제 2 생물학적 샘플에서 PKK RNA, PKK 단백질, 및/또는 PKK 활성의 제 2 양을 검출/정량화시키고, 그리고 상기 제 1 양과 제 2 양을 비교함으로써, PKK RNA, PKK 단백질, 및/또는 PKK 활성 감소를 검출하거나 또는 정량화시킴으로써, 결정할 수 있다.

[0294] 특정 구체예들에서, 방법들에 의해 PKK RNA, PKK 단백질, PKK 활성, 또는 이의 조합은 1-100%, 또는 이들 값중 임의의 두 개 값에 의해 특정된 범위로 감소되는 것이 포함된다. 특정 구체예들에서, 방법들에 의해 PKK RNA 및/또는 PKK 단백질은 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 감소되는 것이 포함된다.

[0295] 특정 구체예들에서, 방법들에 의해 세포 또는 대상체에서 PKK RNA, PKK 단백질, PKK 활성, 또는 이의 조합들은 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25 %, 적어도 약 30%, 적어도 약 35 %, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95% 감소되는 것이 포함된다.

[0296] 특정 구체예들에서, 방법들에 의해 세포 또는 대상체에서 PKK RNA, PKK 단백질, PKK 활성, 또는 이의 조합들은 약 5% ~ 약 10%, 약 10% ~ 약 15%, 약 15% ~ 약 20%, 약 20% ~ 약 25%, 약 25% ~ 약 30%, 약 30% ~ 약 35%, 약 35% ~ 약 40%, 약 40% ~ 약 45%, 약 45% ~ 약 50%, 약 50% ~ 약 55%, 약 55% ~ 약 60%, 약 60% ~ 약 65%, 약 65% ~ 약 70%, 약 70% ~ 약 75%, 약 75% ~ 약 80%, 약 80% ~ 약 85%, 약 85% ~ 약 90%, 약 90% ~ 약 95%, 또는 약 95% ~ 100% 감소되는 것이 포함된다.

[0297] 특정 구체예들에서, 방법들은 ISIS 721744를 대상체에게 투여하고, 해당 대상체의 세포 또는 생물학적 유체에서 PKK RNA, PKK 단백질, PKK 활성, 또는 이의 조합을 검출 또는 정량화시키는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 방법들은 투여 전 획득된 제 1 생물학적 샘플에서 PKK RNA, PKK 단백질, PKK 활성, 또는 이의 조합을 검출/정량

화시키고; 투여 후 획득된 제 2 생물학적 샘플에서 PKK RNA, PKK 단백질, PKK 활성, 또는 이의 조합을 검출/정량화시키고; 그리고 상기 제 1 양과 제 2 양을 비교함으로써, PKK RNA, PKK 단백질, PKK 활성, 또는 이의 조합의 감소를 검출하거나 또는 정량화시키는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 상기 제 2 생물학적 샘플은 투여 후 약 24 시간 이내에 획득된다. 특정 구체예들에서, 상기 제 2 생물학적 샘플은 투여 후 약 1 주 이내에 획득된다. 특정 구체예들에서, 상기 제 2 생물학적 샘플은 투여 후, 약 1 주, 약 2 주, 약 3 주, 약 4 주, 약 5 주, 약 6 주, 약 7 주, 약 8 주, 약 9 주, 약 10 주, 약 11 주, 약 12 주, 약 13 주, 약 14 주, 약 15 주, 약 16 주, 약 17 주, 또는 약 18 주 시점에 획득된다. 특정 구체예들에서, 방법들은 상기 제 1 양과 제 2 양을 비교한 후, 해당 투여분량을 증가시키거나 또는 감소시키는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 방법들은 상기 제 1 양과 제 2 양을 비교한 후, 투여 빈도를 높이거나 또는 더 줄여서 투여하는 것을 포함한다.

[0298] ISIS 721744의 효능 평가

[0299] A. 유전적 혈관부종

[0300] 특정 구체예들에서, 본원에서 기술하는 방법들은 인간 대상체에서 유전적 혈관부종의 적어도 하나의 증상을 개선시키거나 또는 방지하는데 충분히 효과적이다. 특정 구체예들에서, 유전적 혈관부종의 상기 최소한 하나의 증상은 부기, 메스꺼움, 구토, 가려움증, 두통, 피로, 복통, 숨가쁨, 비염, 아나필락시스 및 기관지 수축 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0301] 특정 구체예들에서, 본원에서 기술하는 방법들은 HAE를 갖는 대상체에서 혈관부종 발작의 발생을 줄이는데 충분히 효과적이다. 특정 구체예들에서, 본원에서 기술하는 방법들은 적어도 약 1 개월, 적어도 약 2 개월, 적어도 약 3 개월, 적어도 약 4 개월, 약 5 개월, 적어도 약 6 개월, 적어도 약 7 개월, 적어도 약 8 개월, 적어도 약 9 개월, 적어도 약 10 개월, 적어도 약 11 개월, 적어도 약 12 개월에 걸쳐 측정하였을 때, 혈관부종 발작의 발생을 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80% 또는 적어도 약 90% 감소시킨다. 특정 구체예들에서, 상기 혈관부종 발작은 돌과 발작을 포함한다.

[0302] 특정 구체예들에서, 본원에서 기술하는 방법들은 HAE를 갖는 대상체에서 혈관부종 발작의 중증도를 줄이는데 충분히 효과적이다. 특정 구체예들에서, 본원에서 기술하는 방법들은 혈관부종 발작이 있는 대상체의 신체 일부의 부기를 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99%, 또는 이들 값중 임의의 두 값에 의해 특정된 범위로 감소시키는데 충분히 효과적이다. 부기의 감소는 올리 고머 화합물 ISIS 721744를 투여하기 전과 후, 신체 부위(가령, 복부, 팔, 손목, 발목, 목) 주위에 측정 테이프를 사용하여 측정할 수 있다. 특정 구체예들에서, 상기 혈관부종 발작은 돌과 발작이다.

[0303] 특정 구체예들에서, 본원에서 기술하는 방법들은 항-부종 작용제에 불응성인 HAE를 갖는 대상체에서 혈관부종 발작의 중증도를 줄이는데 충분히 효과적이다. 특정 구체예들에서, 항-부종 작용제에 불응성인 대상체는 상기 적어도 하나의 항-부종 작용제로 치료를 받기 전과 비교하여, 적어도 하나의 항-부종 작용제로 치료받은 후, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월 또는 적어도 6 개월에 걸쳐 측정하였을 때, 혈관부종 발작의 빈도가 약 5% 미만, 약 10% 미만, 약 20% 미만, 약 30% 미만, 약 40% 미만, 또는 약 50% 미만으로 감소됨을 경험한다. 특정 구체예들에서, 항-부종 작용제에 불응성인 대상체는 상기 적어도 하나의 항-부종 작용제로 치료를 받기 전과 비교하여, 적어도 하나의 항-부종 작용제로 치료받은 후, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월 또는 적어도 6 개월에 걸쳐 측정하였을 때, 혈관부종 발작의 빈도가 감소되는 것을 경험하지 못한다. 특정 구체예들에서, 항-부종 작용제에 불응성인 대상체는 상기 적어도 하나의 항-부종 작용제로 치료 후 상기 적어도 하나의 항-부종 작용제로 치료를 받기 전과 비교하여, 상기 적어도 하나의 항-부종 작용제로 치료 후, 약 1 시간, 약 2 시간, 약 4 시간, 약 8 시간, 약 12 시간, 약 24 시간, 또는 약 48 시간에 걸쳐 측정하였을 때, 부기가 약 5% 미만, 약 10% 미만, 약 20% 미만, 약 30% 미만, 약 40% 미만, 또는 약 50% 미만으로 감소됨을 경험한다. 특정 구체예들에서, 항-부종 작용제에 불응성인 대상체는 상기 적어도 하나의 항-부종 작용제로 치료 후, 약 1 시간, 약 2 시간, 약 4 시간, 약 8 시간, 약 12 시간, 약 24 시간, 또는 약 48 시간 관찰하였을 때, 혈관부종 발작의 적어도 하나의 증상을 계속 가지고 있다. 특정 구체예들에서, 불응성 대상체는 하나 또는 그 이상의 항-부종 작용제로 예방적 처치를 받을 때, 유전적 혈관부종의 적어도 하나의 증상을 계속 유지한다. 특정 구체예들에서, 불응성 대상체는 하나 또는 그 이상의 항-부종 작용제로 예방적 처리를 받을 때, 혈관부종 발작을 계속 유지한다. 특정 구체예들에서, 상기 혈관부종 발작은 돌과 발작을 포함한다.

[0304] B. 항반 부종

- [0305] 특정 구체예들에서, 본원에서 기술하는 방법들은 인간 대상체에서 황반 부종의 적어도 하나의 증상을 개선시키는데 충분히 효과적이다. 특정 구체예들에서, 황반 부종의 상기 적어도 하나의 증상은 흐릿한 시력, 물결 모양의 시력, 왜곡된 시력, 시력 상실 그리고 이들의 조합에서 선택된다.
- [0306] 특정 구체예들에서, 본원에서 기술하는 방법들은 (중앙) 중심와(foveal)의 두께로도 알려진 중심영역 망막 두께(CST)에 의해 평가된 바와 같이, 황반 부종이 있는 대상체 시력 개선에 충분히 효과적이다. CST는 직경이 1mm인 황반의 최중심부(central-most area)에 있는 황반의 평균 두께로써, Zeiss Cirrus 기기나 Heidelberg Spectralis 기기로 측정할 수 있다. 특정 구체예들에서, 황반 부종을 갖는 대상체의 CST는 투여 전, 적어도 약 300 μm , 적어도 약 310 μm , 적어도 약 320 μm , 적어도 약 330 μm , 적어도 약 340 μm , 또는 적어도 약 350 μm 이다. 특정 구체예들에서, 방법들에 의해 해당 대상체의 CST는 적어도 약 10 μm , 적어도 약 20 μm , 적어도 약 30 μm , 적어도 약 40 μm , 적어도 약 50 μm , 또는 적어도 약 60 μm 로 줄어든다.
- [0307] 특정 구체예들에서, 본원에서 기술하는 방법들은 Snellen Chart, Sloan Chart 또는 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) 차트에 의해 평가하였을 때, 황반 부종을 갖는 대상체의 시력 또는 최상의-교정 시력(BCVA) 개선에 충분히 효과적이다. 이들 차트는 일련의 문자 행을 제공하며, 각 문자들은 후속 행마다 점차 작아진다. 이 차트는 대상체로부터 멀리 떨어져 있고, 대상체에게 글자를 읽어 보라고 요청한다. 해당 대상체는 글자 행을 읽는 능력에 따라, 점수를 부여받는다. 특정 구체예들에서, 황반 부종을 갖는 대상체는 Sloan Chart 또는 ETDRS 차트 상에 등가의 점수에 의해 평가하였을 때, 20/25 미만, 20/32 미만, 20/40 미만, 20/50 미만, 또는 20/63 미만의 시력 점수를 받는다. 특정 구체예들에서, 이 방법에 의해 이들 차트 중 임의의 하나에서 적어도 1개 문자의, 적어도 2개 문자의, 적어도 3개 문자의, 적어도 4개 문자의, 적어도 5개 문자의, 적어도 6개 문자의, 적어도 7개 문자의, 적어도 8개 문자의, 적어도 9개 문자의, 또는 적어도 10개 문자의 시력이 증가된다.
- [0308] 특정 구체예들에서, 본원에서 기술하는 방법들은 색안저 사진(color fundus photography)으로 평가한 당뇨병성 망막증 중증도 척도(DRSS)에서 황반 부종이 있는 피험자의 시력 개선에 충분히 효과적이며, 해당 대상체의 등급이 향상된다. DRSS는 Staurenghi *et al.*, *Br J Ophthalmol.* 2018;102: 954-958에서 더욱 상세하게 설명되어 있다. 특정 구체예들에서, 방법들에 의해 해당 대상체의 DRSS 등급이 적어도 2-단계 개선된다.
- [0309] **VII. 특정 조합 요법(Combination Therapies)**
- [0310] 특정 구체예들에서, 방법들은 적어도 하나의 다른 약제학적 제제와 함께, ISIS 721744를 공동-투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 상기 적어도 하나의 다른 약제학적 제제는 부종을 개선시킨다. 특정 구체예들에서, 부종은 유전적 혈관부종이다. 특정 구체예들에서, 부종은 황반 부종이다. 특정 구체예들에서, ISIS 721744는 조합 효과를 만드는 적어도 하나의 다른 약제학적 제제와 함께 공동-투여된다. 특정 구체예들에서, ISIS 721744는 시너지 효과를 만드는 적어도 하나의 다른 약제학적 제제와 함께 공동-투여된다.
- [0311] 특정 구체예들에서, ISIS 721744와 상기 적어도 하나의 다른 약제학적 제제는 동일한 시점에 투여된다. 특정 구체예들에서, ISIS 721744와 상기 적어도 하나의 다른 약제학적 제제는 상이한 시점에 투여된다. 특정 구체예들에서, ISIS 721744와 상기 적어도 하나의 다른 약제학적 제제는 단일 제형으로 함께 제조된다. 특정 구체예들에서, ISIS 721744와 상기 적어도 하나의 다른 약제학적 제제는 별개로 제조되어, 투여된다.
- [0312] 특정 구체예들에서, ISIS 721744는 항-부종 작용제와 함께 HAE이 있는 대상체에게 공동-투여된다. 항-부종 작용제의 비-제한적인 예로는 C1-INH 단백질, 안지오텐신-전환 효소 저해제, 안지오텐신 II 유형-1 수용체 차단제 (ARB), 항히스타민, 코르티코스테로이드, 항-섬유소용해성 (가령, 트라넥삼산), 브래디키닌 저해제, 브래디키닌 유형-2 수용체 차단제 (가령, 이카티반트), 칼리크레인 저해제 (가령, 라나텔루맙, 에칼란타이드, BCX7353), 및 감쇠된 안드로겐 (가령, 다나졸, 스타노졸롤, 옥산드로론)이 내포된다. 특정 구체예들에서, 상기 항-부종 작용제는 혈장-유래된 C1-INH 농축물 또는 재조합 C1-INH 농축물이다. 특정 구체예들에서, 해당 대상체는 여성이고, 상기 항-부종 작용제는 대상체에서 에스트로겐을 고갈시키거나 또는 에스트로겐 활성을 저해시킬 수 있는 성선 자극호르몬 방출 호르몬 또는 이의 유사체를 포함한다.
- [0313] 특정 구체예들에서, ISIS 721744는 코르티코스테로이드, 비-스테로이드성 항-염증성 약물 (NSAID), 및 맥관 내피 성장 인자 (VEGF) 저해제, (가령, 항-VEGF 항체)중 적어도 하나와 함께, 황반 부종이 있는 대상체에게 공동-투여된다.
- [0314] 특정 구체예들에서, ISIS 721744는 항-혈전성 작용제와 함께, 이를 필요로 하는 대상체에게 공동-투여된다. 항-혈전성 작용제의 비-제한적 예로는 비-스테로이드성 항-NSAIDs, 사이클로게나제 저해제 (가령, 아스피린), 아데

노신 디포스페이트 (ADP) 수용체 저해제 (가령, 클로피도그렐과 티클로피딘), 포스포디에스테라제 저해제 (가령, 실로스타졸), 당단백질 IIB/IIIA 저해제 (가령, 아브식시맙, 엡티피바타이드, 티로피반, 및 데피브로티드), 아데노신 재-취입 저해제, (가령, 디피리다몰), 코우마린 (가령, 와파린), 헤파린 및 그 유도체 (가령, 에녹사파린), 직접적인 트롬빈 저해제 (가령, 레피루딘, 비발리루딘), 아피싸반, 및 특정 응고 인자의 효소적 작용을 직접적으로 간섭하는 소 분자 화합물 (가령, Factor Xa를 간섭하는 리바로싸반)이 내포된다.

[0315] 특정 구체예들에서, ISIS 721744는 항-염증성 작용제와 함께, 이를 필요로 하는 대상체에게 공동-투여된다. 항-염증성 작용제의 비-제한적인 예로는 메토타렉세이트, 아바타셉트, 인플릭시맙, 사이클로포스파미드, 아자티오프린, 코르티코스테로이드, 사이클로스포린 A, 아미노살리실레이트, 설파살라진, 하이드록시클로로퀸, 레플루노마이드, 에타너셉트, 에팔리주맙, 6-머캅토피린 (6-MP), 그리고 중양 피사 인자-알파(TNF알파), 및 기타 사이토킨 차단제 또는 길항제들이 내포된다. 특정 구체예들에서, 상기 항-염증성 작용제는 비-스테로이드성 항-염증성 약물 (NSAID)을 포함한다. NSAIDS에는 아세틸 살리실산, 콜린 살리실산 마그네슘, 디플루니살, 살리실산 마그네슘, 살살산 나트륨, 살리실산 나트륨, 디클로페낙, 에토돌락, 페노프로펜, 플루르비프로펜, 인도메타신, 케토프로펜, 케토로락, 메클로페나메이트, 페닐옥센, 메클로페나메이트, 나프록센, 부타캠, 토프로펜 Cox-2 억제제, 멜록시캄 및 트라마돌이 내포되나, 이에 국한되지 않는다.

[0316] 특정 구체예들에서, 방법들은 ISIS 721744를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 투여 전과 후, 및/또는 투여하는 동안 혈장분리교환술을 해당 대상체에서 시행하는 것을 포함한다.

[0317] 실시예

[0318] 하기 실시예들은 본 개시내용의 특정 구체예들을 예시하고, 이에 국한하지 않는다. 더욱이, 특이적 구체예들이 제공되는 경우, 본 발명자는 이러한 특정 구체예들의 일반적인 적용을 고려했다. 예를 들면, 특정 모티프를 갖는 올리고뉴클레오타이드의 공개는 동일하거나 또는 유사한 모티프를 갖는 추가 올리고뉴클레오타이드에 대한 합리적인 뒷받침을 제공한다. 그리고, 예를 들면, 특정 고-친화성 변형이 특정 위치에 나타나면, 달리 명시되지 않는 한, 동일한 위치에서 다른 고-친화성 변형은 적합한 것으로 간주한다.

[0319] 실시예 1: ISIS 721744를 이용한 인간 임상 시험 1 단계

[0320] ISIS 721744는 멸균 염수 용액에서 100 mg/mL의 농도로 제공되었다. ISIS 721744의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 평가하기 위해, ISIS 721744의 다양한 투여분량으로 건강한 지원자들에서 무작위 이중 맹검 위약 대조 연구에서 테스트되었다. 대상체들에게 4개월 동안 위약 또는 ISIS 721744를 피하 주사하는데, 각 주사 마다 20 mg, 40 mg, 60 mg 또는 80 mg의 투여분량으로 주사되었다.

[0321] ISIS 721744는 혈장 PKK 단백질(도 1A) 농도 및 전-효소 활성화(도 1B)에서 용량-의존적 평균 감소를 유발하였다. 전-효소 활성화는 Ferrone *et al.*, "IONIS-PKK_{RX} a Novel Antisense Inhibitor of Prekallikrein and Bradykinin Production," 2019, *Nucleic Acid Ther.*, (29):82-91에서 기술된 바와 같이, 측정되었다. 투여분량 군들에 걸친 혈장 PKK 수준의 평균 감소 범위는 기선 낮은 52.9%에서 93.6% 사이였다. 80 mg 군에서, 최종 투여분량 이후 2주 시점에서 혈장 PKK 단백질 수준은 기선으로부터 93.6% (± 2.3)의 평균 (±SD) 감소를 보여주었다. 약리학은 PKK 수준이 기선에서 평균 74.7%(±12.7) 감소하여, 이 투여분량 군에서 마지막 투여 후 3개월 동안 지속되었다. 유사하게, 혈장 전-효소 활성화는 80mg 투여분량 군에서 마지막 투여분량 후 2주 시점에 기선으로부터 98.6%(±2.0), 3개월 시점에 76.6%(±13.4)의 평균(±SD) 감소를 나타냈다.

[0322] 심각한 유해 사례는 발생하지 않았으며, 치료-응급 유해 사례(TEAE)로 인해 투여를 중단한 대상자는 없었다. 응고, aPTT 및 프로트롬빈에 대한 실험실 검사에서 투여분량-의존적 변화 또는 시간-의존적 변화는 없었다.

[0323] 실시예 2: 유형 I HAE 환자에서 효능-증명-개념 연구

[0324] ISIS 721744의 임상 효능 및 내약성을 평가하기 위해, 유형 I HAE를 갖는 환자가 선택되었다. 이 환자는 한 달에 평균 두 번 생명-위협적 혈관부종 발작의 병력이 있었다. 이 환자는 트라넥삼산, 감쇠된 안드로젠, 및 C1-저해제 농출물을 비롯한, HAE 치료용으로 승인된 약제학적 에 대해 보고된 과민증 또한 있었다.

[0325] 예방적 치료가 중단된 후 8주 시점에서, 이 환자는 80mg의 투여분량으로 ISIS 721744를 피하 투여받았다. 이 투여분량으로 8개월 동안 매일 투여하였다. 혈장 PKK 활성은 적어도 매일 측정되었다. 간단히 말해서, 환자의 혈장 샘플을 PKK-결핍 혈장에 첨가하고, 생성된 샘플을 혈액 응고를 특성화하는 혈액 검사인 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 테스트에서 알려진 PKK 농도의 샘플과 비교했다. 표 1은 ISIS 721744로 치료하는 과정에 걸쳐, 혈장 PKK 활성(사전 예방적 치료의 경우 기선 대비)이 감소했음을 보여준다. 혈장 PKK 활성은 ISIS

721744로 치료 후 6개월 시점에서 ~4-배 감소하였다. ISIS 721744로 치료한 8개월 동안, 혈관부종 발작은 보고되지 않았다. 그러한 기간 동안 모든 돌과 발작을 제거하는 다른 예방적 HAE 요법은 보고되지 않았다. 치료는 내약성이 좋았고, 주사 부위에서 부작용은 보고되지 않았다.

표 1. ISIS 721744를 투여한 유형 I HAE 환자에서 혈장 PKK 활성

연구 일자	1	29	57	90	118	148	182	208
PKK 활성 %	24	7	5	20	10	19	6	5

실시예 3: 유형 III HAE 환자에서 효능-증명-개념 연구

ISIS 721744의 임상 효능 및 내약성을 평가하기 위해, 유형 III HAE를 갖는 환자가 선택되었다. 이 환자는 C1-INH의 수준과 기능이 정상이었으며, n1-C1-INH-HAE에 대한 전형적인 돌연변이는 없었다. 이 환자는 알부민/NaCl 용액으로 매주 혈장 교환을 비롯한, 모든 가능한 치료 옵션에도 불구하고, 생명-위협적 혈관부종 발작(한 달에 6-10회 발작)의 병력이 있었다. 이 환자는 히스타민 저해제, 항-섬유소용해성 (트라넥삼산), 감쇠된 안드로겐 (다나졸), C1-저해제 농출물, 및 브래디키닌 B2 수용체 길항제 (이카티반트)에 대해 불응성이거나, 또는 내약성이 없었다.

예방적 치료가 중단된 후 7주 시점에서, 이 환자는 80mg의 투여분량으로 ISIS 721744를 피하 투여받았다. 이 투여분량으로 4주 후 다시 투여하였다. 이후 몇 주 동안, 호흡 부전을 동반한 H. 인플루엔자(*H. influenza*) 폐렴, 카테터 관련 혈류 감염 및 수술로 인해 여러 차례 입원한 후, 일련의 심각한 혈관부종 발작이 보고되었다. 투여 간격은 ISIS 721744의 첫 번째 투여분량으로부터 7주 후, 발생한 첫 입원 동안 매 3주마다 한 차례 증가되었다. 앞서 언급한 입원 외에도, ISIS 721744가 시행된 9개월 동안 측정된 바와 같이, 발작 빈도는 한 달에 한 번으로 감소했다. 주간 혈장 교환은 마지막 입원 후 8주 시점에 성공적으로 중단되었다. 표 2는 ISIS 721744로 치료하는 과정에 걸쳐, 혈장 PKK 활성(예방적 치료의 경우 기선 대비)이 감소했음을 보여준다. 혈장 PKK 활성은 실시예 2에서 기술된 바와 같이 측정되었다. ISIS 721744의 투여는 내약성이 좋았고, 주사 부위 반응은 보이지 않았다.

표 2. ISIS 721744를 투여한 유형 III HAE 환자에서 혈장 PKK 활성

연구 일자	1	30	51	90	111	132	154	175	196	217	237
PKK 활성 %	60	20	14	15	19	8	16	15	32	33	31

실시예 4: HAE에 대한 ISIS 721744의 인간 임상 시험 2 단계

ISIS 721744는 유형 I HAE, 유형 II HAE 또는 유형 III HAE가 있는 환자들에 대한 2-단계 다기관, 무작위, 위약 대조 연구에서 평가되었다. 유형 III HAE의 환자는 *F12*, *PLG*, 및 *ANGPTL1*에서 선택된 유전자에 돌연변이를 갖거나, 또는 갖고 있지 않을 수 있다 8-주간의 스크리닝 기간 동안, 환자들은 최소 2회의 혈관부종 발작을 경험해야 한다. 환자들은 최소 12주 동안 4주마다 80mg의 ISIS 721744 또는 위약으로 피하 치료를 받도록 무작위 배정된다. 이 12주 동안, 발작이 없는 환자는 100mg의 투여분량으로 전환된다. 이 12주 동안 발작이 없는 환자는 매 8주로 투여 빈도를 줄였다.

약력학 및 효능은 절단된 고분자량 키니노젠(cHK) 수준 및/또는 혈장에서 PKK 활성의 백분율 변화 측정을 포함하여 여러 시점에서 평가된다. PKK 활성은 실시예 2에서 기술된 바와 같이 측정되었다. 일차 평가변수는 월간 혈관부종 발작의 시간-규정화 횟수다. 이 연구 동안 환자 안전성을 면밀히 모니터링한다. 안전성 및 내약성 평가에는 다음이 내포된다: 신체 검사, 바이탈 사인, 부작용, 병용 약물 및 혈장 실험실 검사.

실시예 5: 황반 부종에 대한 ISIS 721744의 인간 임상 시험 2 단계

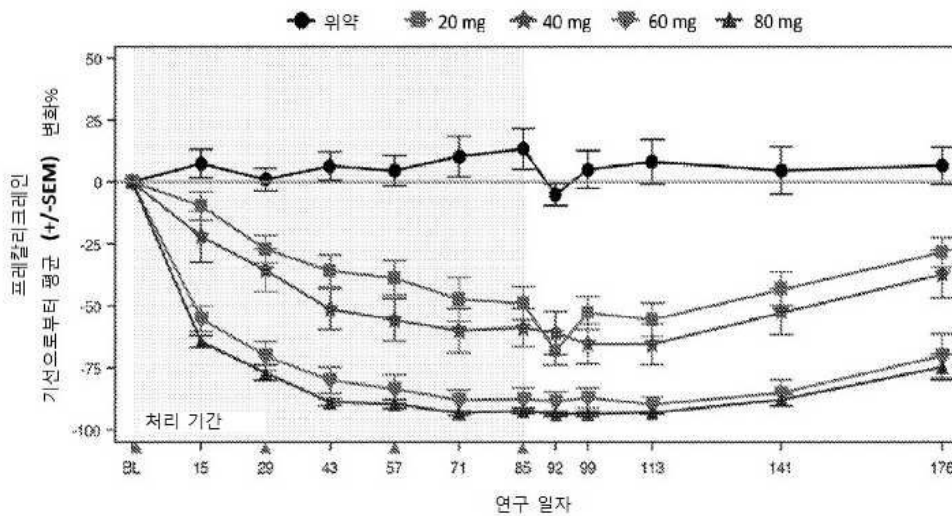
당뇨병성 황반 부종이 있는 환자에서 ISIS 721744의 안전성과 효능은 무작위로 배정된, 이중-차폐된, 위약-대조 2 단계 연구에서 평가되었다. 일부 환자들은 이전에 가령, 항-VEGF 항체 또는 기타 VEGF 저해제 치료와 같은 황반 부종에 대한 다른 치료를 받았을 수 있다. 환자들은 1주, 3주, 5주, 9주, 및 13주 시점에 80mg ISIS 721744 또는 위약을 피하 치료를 받도록 무작위 배정된다.

[0338]

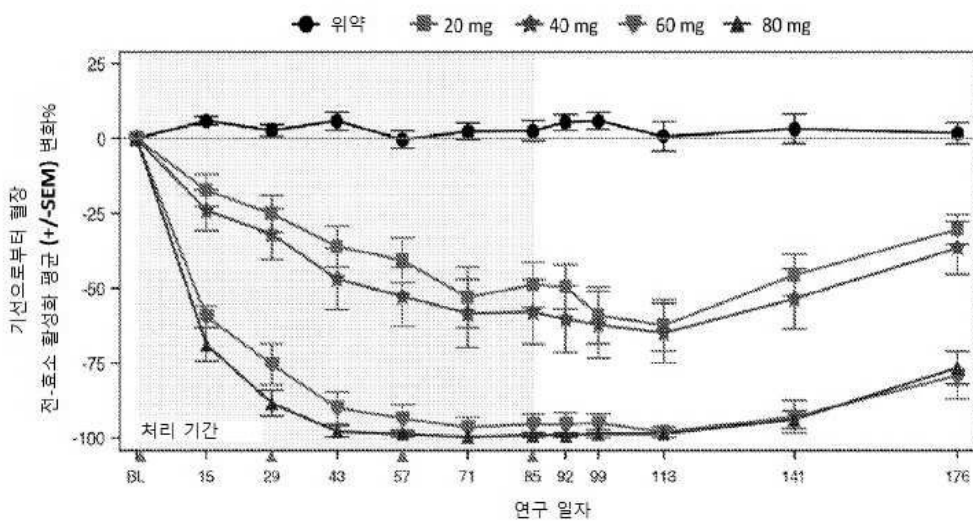
약력학 및 효능은 여러 시점에서 평가된다. 일차 평가변수는 첫 투여-후 17주와 25주 시점에 중심 망막하 두께(CST)가 60 μm 이상 감소한 환자의 비율이다. 이차 평가변수는 첫 번째 투여분량-후 17주와 25주 시점에 평균 증가가 ≥ 5 인 환자의 최상의 교정 시력(BCVA)의 비율이다. 추가 탐색 종료점에는 CST 및 BCVA 점수의 평균 변화가 내포된다; 당뇨병성 망막증 중증도 척도(DRSS)의 ≥ 2 -단계 개선; CST로 정의된 황반 부종의 해상도는 Cirrus에서 $<300 \mu\text{m}$ 또는 Heidelberg Spectralis 기기에서 $<320 \mu\text{m}$ 임; 10글자 (2줄 증가) 또는 15 글자(3줄 증가)의 시력 문자 점수 향상; 그리고 시간 경과에 따른 혈장 PKK RNA 농도 및/또는 혈장 PKK 단백질 농도의 절대적 및 상대적 감소. 이 연구 동안 환자 안전성을 면밀히 모니터링한다. 안전성 및 내약성 평가에는 다음이 내포된다: 신체 검사, 바이탈 사인, 부작용, 병용 약물 및 혈장 실험실 검사.

도면

도면1a



도면1b



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Ionis Pharmaceuticals, Inc.

<120> COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING AND PREVENTING
PREKALLIKREIN-ASSOCIATED CONDITIONS

<130> BIOL0377W0

<150> 62/989,427

<151> 2020-03-13

<160> 4

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 37000

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 1

agagcctctg cctagatttc acaggatgtg tggaaacacc tggctgtcca ggcagaagcc	60
tgctgcaggg acccagccct catggagaac ctctattagg gcagtcgaga ggtgaactgt	120
ggggttggag cccacacaca gagacccac tggagcactg cccagtggag ctgtgaaaag	180
agttccccc tcttccagat gccagaatgg tagatccact gactggaaag ttgcaggcac	240
tcagtgccgg cccatgaagg cagccgtagg ggctgtaccc tgcaaagcca caggacaga	300
gctgcccag gccttaacag cccacacctt gcatcagcat gccctgggtg tgagacaggg	360
gctccaagga gattattttg gagctttaaa atttaatgac ttccttgcta ggttttgc	420
atgcttggga cctgtggccc ctttattttg gccaatctt cccatttga atgggaacat	480
ttaccaaat cctgtaccca catttgtttt tggaagtaac taacttgttt ttatatttaa	540
aggctcattg aggaagggga ctgccttgt ctcaaatgag actttggact cggacttttg	600
ggttactgtg gaatgagtta agactttggg ggactgttgg aaagacatca ttggttttga	660
aatctgaaaa ggacatgaga tttgggaaag gccaggggaa gaatgatatg gtttggtctt	720
gtgtcctcat ccaaatctcg tcttgaattg taatccccc atgggattac atgggagggg	780
cctggtgaga ggtgattgga tcatggaggt ggtttccct gtgctgtgat ctcatgatag	840
tgagggattht aaaagtgaca gtttccctg cacatacaca ctctctctct cgtatcacct	900
tgtgaagaag gtgtctgctt cccctctgcc ttccatcgtg attataagtt tcttgaggcc	960
tccccagcca tgggtaactg tgagtcagtt aaacctcttt tgtttataaa ttaccagtc	1020
tcaggtagta tctttacagc agtgtgaaac tggactaata catctgggaa attctttttg	1080
tctcttctct tcttgaagga cagctttgcc tgatattata ttcttggttg ccaggttttg	1140

tactttcaat acittgaata tatcatccca ctctctcttg gcctacatga tttctgctga	1200
gaaatccacc aataatctta tgaagcttcc ctgtatgtg aagaattgct tttctcttgc	1260
ttctttgaaa attctctctt tgtcatggtg aggatttctt tttttttttt ttttttttag	1320
atggagtcta gcctgttgtt ccaggctgga gtgcagtgtg cagtggcgca atctcggctc	1380
actgcaagct ccgtctcctg gggtcacacc attttctgt ctcagcctct ggagtagctg	1440
agactacagg tgcccaccac cagcctggc taaatTTTTT ttgtatTTTT agtagagatg	1500
gggtttcact gtgttagcca ggatggcttc gatctcctga cctcatgac caccatctt	1560
ggcctcccaa agtgcgtgga ttacaggcat gagccactgc acctggccga ggatctcttt	1620
atatttaatc tatttggagt tcttttgggc ttcataaatc tggatgttta tttcatttat	1680
gtctccaaat ttigagagtt ttctattctt atttttttaa ataagtttct gcaactttct	1740
ctttctctac ttcttctgga actcttctaa tgcataataa ttttcttaac agtgcctat	1800
aagtcttgtc agctttctgc aatttttatt attcctttta ttactctgac tgggtaattt	1860
caaatgacct gtatctgagc atgctgattc tttctcctgc ttgatctagt ctgctgctga	1920
agctgtttgt gaatTTTTTc aattcagtca ttttgttctt tagctccaga atttctgttt	1980
cattcttttt taiggttctt atctatcttt ttgttgaact tctaattttg ctcattgatt	2040
gttttctga ttttgtttac tgtctatcta tattgttttg tagcttattg agctttctta	2100
aggcaattat ttttagctct tgtcatgcag taaagatctc catttcttta gggtcacctc	2160
ctgctgcttt atttcttcc tttgggtggt tcttgtttcc ccgattattt gtgatcagtg	2220
tggccttgca ctgaagtagg cacctatttc agtctttaca tactagcttc agcagagaaa	2280
gccattcact agtcagattg accagagatt gtgggtgggc tgtctgttgg ggtctatgca	2340
caggatttct gctggagttc taaggtggga agggctggat tctgggttca ttcactgtgg	2400
ttgtctgtat tctgtgcaca aggactggct tgaagcatgg atccttgggg gctgacttgg	2460
cactgaaatg agccttaagc ctgcgtctgc aggggccagc ctaacatggg gatcacctgg	2520
cacctgagtt catggggata ggctgttcc tgagtttatt caggctgtcc tgggaacaag	2580
gtccactggg gtgagccag catctgggtc cacatggccc agcatggagc caagatctct	2640
ggaggctgac ctggtgctgg atctgcaggg gatggcctgg attctaggcc catgggtgcc	2700
aacttggagc ctggggttgc tggggctaac gtggaggcta gatagagtct tgggggccag	2760
gctagagctg gagcaggcct gaagcttagg ttttgtgtgg ccatcttgga gcctgaagcc	2820
ccaggggctg acctggtctg ggggtgagcat ggggctgagg ccacagaggc tggcttgccc	2880
tgtggcaggc ctgaatctg gtgctggggt ttactggagt gggttgggtg ctggggatct	2940
gtggtgaagt taggttctat cttaactgtc cctcctccat gcaagagggc atctctctcc	3000

atactgtgct gccagcgctt gaaggtgaga tgacaccggt aatgtgaaat tgccttcct	3060
atacacttct atgtgtcttt tcttatttct gtgctgcaac caggtggcat aacctctcac	3120
ctgattcctt agctctagtg aagttatttt cgtgcatgga tacttggtcg aattgatgtt	3180
tctgcaaggg atgagcgcta gaaactccig tctgacaaa ctcctattcc tattcttgct	3240
gacatcactc cctgaaatag ttaatatact taacagctga acacggatag gatgttcattg	3300
gaatatgttg acaggacaaa aagttgaaac tgttggcaga aacccaaagt caatattgaa	3360
gccaaacaaa atattgcctg cagtgccaca ttagaacagc ttgaagaccg ttcattttta	3420
agtgacaaga gactcacctc caagaagcaa ttgtgttttc aggtagcaaa tttttattat	3480
tctgattgtt tccaaataaa ctataatttt taagtataat tttttacttt atgagaaaat	3540
taatcattta tattctaatt tcttgagtat gtagagagta tagataatgt tcctttatgt	3600
agaaatattt aaatgtaaga tgattttaaa tcagaaagaa tatttgattg atttaaaatt	3660
tttaaatggg cttaaatatt ttcagagggt ttttttactt agggattttt ggactgacat	3720
tattgccatt atttattaat ttgttttttg cccaaatcaa gaggtttcat aattgtttac	3780
tctctctcta ccaattccct ttccaacatt actagccaca gagttggcca atgaacaata	3840
aacacaacag tagtctggag gtctcaattt gtatcttggg aagcattata aattttccaa	3900
ctccctagac acaaatgtac caaaaaaaaa ccttgtttt ctataccagt aattgtgtgc	3960
tttgtcttgc aattcagaca ttacaagaa aatctaaatc acctaaatt aagatttatg	4020
ttaaatgtgg tctaaaacca gcagagttaa gtattgtttt cttttttaga atgattttat	4080
tcaagcaagc aacttatttc atttccttgt ttgctacagt ttctgtggt aagtgaatta	4140
tctataaaac atggaattca ggctaagaca ggagtagcca agcaagtggc accaccctg	4200
gagaaagcta ttgaacatac agcttcgggg gtggagattg tccctgatga ttcaggacac	4260
gtgtctattt aatgttccac aacaaggacc acttgtcagg tatattgctg tagacatatg	4320
ttgcagacca gaggaaggag ctcaagaagta ggaatgtctt gggacttgtg ttaacaaaaa	4380
cttctgttcg cagatgacac tctgcaaagc aaaacttgaa acaaaaaaaaa attagtcctc	4440
tatttttatt atcaacagta aaaaattaaa ctttatctga aaattcaaaa gagtgctagg	4500
cattttatag tgtctgggtc caatccaagt atctgttagg aacaccatac atagttttac	4560
tctggaccgc tagggaacca tttcaaaaat gaaagtaact ggtttaaatt taacttagca	4620
aaccatgcat ttggatagtt ctaggtgaat agctttcaac accagattta gatctcattt	4680
ctctattaat ttcattaatt tttggagaat aaaaatgatt ctggacattt cattaatcat	4740

tacagaggga gttttctctg tgtccccaca aggcattgatt ctgggtctat ggtgacttaa	4800
gagggccaca caacaatgag tatttaattt tcctcagatg tatggctaca ataaacatct	4860
ataggttaagg tttaacattca taaagagacc ttttttttcc caggaaaaaa gacttttatt	4920
ccccctaaat cacaactccc ctgtgtctgt cctcaaccc tgattttctt tctaaaccgt	4980
aatttataaa cccatgtgca aaccactga aaggtagagaa ggagcataag ccagagacac	5040
tgggaaccac agccaactac aggggggttt tcatTTTTTT gttttgtttt gttttttggc	5100
aaaaataatc atgattatgg ctaggaaaat cagggatgta agtaagcaaa aatttagaaa	5160
ctacatattg catgtagtcc ccaaattcag aaacagtcac cgtaaacaat cttttattta	5220
gtctttcaga ttttttcta catataccia ttgacacatt tcacaaaaaa gagttattaa	5280
ctgtggacac tcttgactt gcattttcca cttatagcta tcttttggtg caaataagta	5340
atatattttg gagcttgeta ttcttctctt ttatggtat ttttgtgtgc acattcttat	5400
gctcttattc agttatttct gtagaataca atttttgaaa taaaaatact agattcaaag	5460
gtgtgaatat ttttgaagg tttgtggtgt ggtatcatga aattaggttt cagaaagttt	5520
actccatagt tgactttttc taccagctaa taagagtgtc catttacctt acttaggcca	5580
actctaacag gcttctgttg ctttgcaccc tgacatattt atctttctgg aaacagtgtc	5640
ctaatttatt tctgcagagc tactgcctct cagttttggt ccatgtggtt ctggtgaccc	5700
tgattcttct gcigaaccag aaagtgaca catcctcctg gctgtggtga cccaatcaga	5760
gccaacgtct tgcaatgaag cttttcttta gacatctaga aataagactc ttatgttttt	5820
tttttccaat ttgacttgaa acttaagaca atacacaggc ctgagttgtt ggtactattt	5880
tgctactacg tggagcttga gagtaatggt aacaccaaga ctggagcaag tgggaaggaga	5940
catattgtcc actgatgcta tcagttgagc acaatgtgca gttacttttt aagccagatt	6000
caccatgggc tttttggtc ctgaaccaat agatttcatt tgttttcaag ccactttgta	6060
ctaggttttc catcatttgc aatcaaaacc agtatacaaa cactggttat ttaatttttc	6120
atTTTTGCTa atctcaggga taaaatggct tctagtgtt ttaacttggc tatatttgtg	6180
attcttccca ttttcatata cttactaatc acttctattt cttttgtaaa ttatcttttc	6240
atatttgtta tctaattctt taaaatttga gtactttaat tctcattatt gtttgtggaa	6300
ttgttaaaca agactgaata atctgcccc agtccatgga catgggggcc catgtaaaag	6360
ctttgaaagc caccatcatt atgagataaa ttatataata gtactttaca taggctccaa	6420
aatacagcac agacacagct atcattgtca tggatcatcat tatcatcatg atcaccaact	6480

tatgaggata agcaagaaca cctactagaa gtttctttcc attcagcaac aaaattgggtg	6540
tctttctagt cactcccttc cctgactgtc acatagcagt tcacagaggc tcagttgcag	6600
aatgagaagc tctgggccag gacctgccat tgtatgcac cttgcatggg aactgggggc	6660
tggaagagga gtgactgctt gataattatg agtcagtcac aaccaccaac tgtctgaaaa	6720
aaataggcct ttttctaact agtattgtca ctaaaccaac tcttccatgt tttgtgcata	6780
catgaaatct aggcaatata cttgtattcc caaaagcttc cacttgaaga gatctgtgct	6840
ctttccaaat ataaacctta cccgagaggt ggcatcttg gccacacctc agagaggag	6900
agaggcagtc ttgttgggtt ggggtggcat aatggggctc agggccaaat cccaggggg	6960
taggatagtg cagagaagat ggcatctcc agtgcctaat aaaatgcacg tggctcaagc	7020
tgccactcc ctcaaaggca ataaaaata ggtactatct aaattgaaga gtaactactg	7080
ccccaggaa tggacaggtt gtcattggaa tagccatggt taatgggtccc agttgacaac	7140
tgaaatgaat gtgctacctg aacaggaaaag cttattaacc agatttcaa gacagctttt	7200
cccgttaa at ccaaatttac aaattaaagc cagtaaagac accgaattct ctaataatat	7260
gtgggtgca gtatatttta gagctgggaa taattccaaa cagcaaatag ttcaaaattt	7320
atattcaatt tagcatatgc atgcatttgc ttaactgtc ttaaaatga gtaaaaaata	7380
ctgtcagttt gtttcaatca tactgagatg aggaacaatg tttagcattg catgctagaa	7440
aaggacacag gattgggagt cagggtggg tgaccgtcac aggactttca ctaactgtgt	7500
ggatcttggg caagtctgtg tgccctgaga ctgatttatt taactttctt ttaaaaaaca	7560
tagtccagat gcagataaca aagcctgcct ctaatttccc ttacagaatt gtgagaagct	7620
ggtggagatg tttgttaca aagtgttttg aaaatagagc aaatattatt ctttttaagg	7680
catgatgttt tcatagcatg tcaggcaaca ggaaaaaact aagttaggat tttattttat	7740
tggtgggaat ttatgtgcaa attattgtgc aatttaatga aaataagcca atgttttata	7800
cagaagtacc cagaaaatta aataacacta tacattgttc aaatagtgc cttaatatat	7860
tttattttct cagcataatt agagtgtat tatacaggtc tttgagtagt cagtcagtgg	7920
gagaagttaa gacaacagat atctttttat taaaattatt atatgaatta tcgcaaatta	7980
atttttatgg ttctgtcaca ggatgtctga ctcaactcta tgaaaacgcc ttcttcagag	8040
gtgggtagt agcttccatg tacaccccaa atgccaata ctgccagatg aggtgcacat	8100
tccaccaag gtgtttgcta ttcagttttc ttccagcaag ttcaatcaat gacatggaga	8160
aaaggtaaaa gttggtatct cattattgga gaagctgttt ttcaaaactg aatcagtttt	8220
gtgcagaaag gtgtagtata actgagagtt ctctctcaca cggggttcaa ggaccagctt	8280
cagcaaaatc ccgtcaagtg gttcttaca atgcagattc ctaggccaca acccagatct	8340

gctgaaccaa agtttcttgt gaccaggaat ctgcatttta aacaatcact gtgtttcttt	8400
aaagtagtag aagctagta ttttctattc aaagcctcaa aatgcttgaa tatcattggg	8460
ctaagggatt gtctcaagaa agagtctaac aggtgcacat ttcacttgaa taaagaaaca	8520
gatttaactg tgtgacccat gatcacatta gcggatagca cagtccaaag aaaataacat	8580
aagacaagca ttttctgag aatgtaattg agaaagatct agaacttggtg attttgggac	8640
agggcagttc taaatggggc ctatagttag ccagtttggg cacctgtggc atgatgctat	8700
glatggtgtg tgtgtgtatg tgtgcttggt cttgtgtgaa tatgtattat taactggaaa	8760
tttgtaaaag tattggaaaa atagtactta cgattttgtg tgtgtgtgtg atggagtctc	8820
gctttgtagc ccaggctgga gtgcagtggc gtgatctcgg ctactgcaa cttccacctc	8880
ccaggttcaa gcgattctcc tgcctcagcc tccaagtag ctgggattac aggcacgcac	8940
caccagtcac agctaatttt ttagttttta gtagagacgg ggtttcacca cattggccag	9000
gctggccttg aactcctgac ctctgatcc acctgcctct acctcctaata gtgctgggat	9060
tacaggcatg agccaccgca cccagcggta attacaattt ttattaggtc agagagatgc	9120
ttattaatca cgagccacag tttcatctta atgatttttc cttttgatta atatccagag	9180
taagcttttc ttgtttgttc ccatttccat gtccataact ctttactcat cttcactcta	9240
tgtgagttta ccaactagaa attggatagt cattctctga tcccacatgt taaacttgta	9300
gagaaaaact agattgtatg tgaggatcat catattaaaa gtggaggaag gttctagaat	9360
tcttataaat aatgaaatta acatgaaggt ggacatctaa gacagaggga agtcttccat	9420
taagtgcaga ctacaaggag ttaataagca agatgaacac gatatacaaa tccagctctt	9480
atcactaagt taacttttta agtaaatgaa agtatttgca aaaataatta ccaattgaga	9540
acatagtgtc ctgaaagttt aagaacacag gaaaaatcat taactcttta atatggttga	9600
tttctgtac ttaaaaaatg tgagtgtaaa gaaaacgcag tgatggagtt agatattatg	9660
gggtgttata aaattagctc taagagtgtt ctttcagca agtattgggg aagctatatt	9720
attttcctta ttcttggtt tatttgtag tgtgtagaaa atgctagaca ttctctcaat	9780
gtatgtttat tattctactt cctaagtaaa gctactttta aaataggttt ggttgcttct	9840
tgaaagatag tgttacagga accctgcaa aagtacatcg aacaggtgca gtttctggac	9900
attccttgaa gcaatgtgt catcaataa gtggttaagtt gtgaatttct tagctacatt	9960
tgagttaata ttgatctcg cttagaacag cttttgtca aagtttgtac tgctacagct	10020
ttttggaagg catcactcat aaagatagga gatggggcag tattctggac acaaaagagg	10080
gacccatatt catctggaca cttctattgt ctttataaat caacacatac ttaatgagcc	10140
tctattattt atgaggttag cgctcaagtg taagatttgc agaaaatgaa tccaaataat	10200

tgtgtctcgt ttccagataa gaatttttaa gaaaacacaa gggaacatct ctctcaagtt	10260
cacttgaggg taatttttac atcagtgatt ctcaaccagc agtgattttg tctcttccac	10320
tggggacatt tgacaatgtc tggagacatt tttggtggct acaactaggg aggatgctat	10380
tagcatttac taagtagagg ccagaatgtt tgaatgctga ccaacattct acaaggcaca	10440
gggcagtcgt ccacagcaaa taattttctg gcccaaaacg tcaacagtgc tgacatcaag	10500
aaactctgtg atataccact aggcccaaat tgaagaactg agttctgcaa atcttgctaa	10560
gaataatact tcctaaagga aacttgagga ctaggatgct agagaacttt gattctgaca	10620
tctgaagcta ctgatgtctt gggaacacgt ttccaatgct atcctaataa atttaagaca	10680
aatgaactat ttctcaaaca tgactgggac tgataagaaa gtgaaaagtg ctgaaaagat	10740
tcaactgatg gggtgtcaga atcttaaaat aactgctgtt attctatgta tgactatata	10800
tcattactat tttattttca ttatgcacaa ttaattttgt aggttcaaat ttcagatgtt	10860
tttaaatgtg tcaccccttc ctccctcatt gatatcacct cttcaatacg tacacacttt	10920
gagcctgctg ttgcatcttc aaccagtta ccaaggatgg caatgccttc attataaatg	10980
tgggcctgac ttagccagta taataggtgt agtctacgtg aggtggagta catcttctat	11040
tttaaaagat caatttttat gttaatccaa ttggtataa attattcgag taagtgtat	11100
ttctgattgt tgtatcttgt agcaaaattt aaagaaaaag taatttgtgc ctttctcaat	11160
attcctgtta ttgttcatgt attctaaaac tcaactgtac tcaactagct tgcttttaat	11220
gttttttaaa gtgaaaaatt gttcccaagt acataaaatc tctacactca agaacaattc	11280
tagtcaaaag catttagagc ttccgtatga acacttaaag agtttttatt tgtaagagtc	11340
gcatcccaac tcttagcctg ttcttttctc acatgcagaa aaataggaaa gagacttcgt	11400
ttccacagtc tgcaaatcc tgtgtttaag aaccacagtg aataatccac ctccctgccc	11460
aactcatcgt actgtcatat agttttctctg acagttttgtg tattttctgt ctttccacc	11520
cttaaattha gttttatgac ttcaaccata cttcttagga gtggaaaggt atctgtagta	11580
gattatggtt tattccacat aatcttgggg aataaaaactt taaaaaagta tacagttaat	11640
acttctggtt acattacttc cttaaccaa agtctaacca agaaatttga atctttaaaa	11700
aaaaaagagg ccgggcgcgg tggctcacgc ctgtaatccc agcactttgg gaggccgaga	11760
cgggcggatc acgaggtcag gagatcgaga ccactctggc tgacacggtg aaaccccgtc	11820
tctactaaaa atacaaaaat tagccgggcg tggcggcgcg cgcctgtagt cccagctact	11880
cgggaggctg aggcaggaga atggcgtgaa cccgggaggc ggagcttgca gtgagtcgag	11940

atcgcgccac tgcgctccag cctgggcgac agagcgagac tccgtctcaa aaaaaaaaaa	12000
aaaaaaaaaga gcctaatttt gcttactgt ctgtgaaaag aattatctgt atcttttgca	12060
tgtaagacaa atctcaatga aaagggtgct taaatagaag ttaacactat tttaaagcaa	12120
gaatggaagt ggtttcatca tgcgtaaaca acaactctcc acattttgta atgattgatc	12180
tggatgcaat ttgtcatcag acaggagaag tcgaaagcaa agaaataaca ctgggagata	12240
gagaagctct ttcatccaat gcgaaaggtc aaaggcacaat cagtttcttt aataatgcaa	12300
acctcagcac acattatcag tgctctcatt attattgcct tgtttatttc ccactgctca	12360
ttgataatth caacgtgaaa ttacactgta ttgctgcatg catcttgagc tttaagaagt	12420
gaagtaaccc aatttcaaag ctagtgcttt agggaaaata ttggattgta ttacttcaa	12480
gcagagtctg ataatttatg tacataataa aaattttaaa tcccttagtt aatatagcag	12540
ttgcaaaac tgggctatta tcattctaaa ctaccaaccc aaatggtagt gggtatctaa	12600
tctacctcta gaaagaaaat ggactgtatt tgctctatgt atttttcttg tacagcttgc	12660
catcgagaca ttataaaagg agttgatatg agaggagtca attttaatgt gtctaagggt	12720
agcagtgttg aagaatgcca aaaaagggtgc accagtaaca ttcgtgcca gtttttttca	12780
tatgccacgc aaacatttca caaggcagag taccggtgag tacaattcaa ggtgtgtgtt	12840
ctttgtattg gtgcctccag gatttactg tattcttctt aacctctttt gtcccaaac	12900
taaaaaccaa acagggtctt tattctaacc actttctca tttacttact ctattttatt	12960
tttttatctt ttattttatt attttttat tgagatggag tcgctctctg tcgccaggc	13020
tagagtgcag tggcgtaatc tcgactcact acaacctccg cttcccgggt tcaagcgatt	13080
ctctgcctc agcctccga gtagctggga ttacaggcgt ccgccacat gcctggctaa	13140
tttttgtatt tttagtagag tcggggtttt actatgttgg tcaggctgggt ctgaactcc	13200
tgatcttgtg atccaccac ctcagcctcc caaagcgtg ggattacagg catgagccac	13260
tgcgcctcgc cttcattht ttaattaaat aattcattta atttcatttg tttctctact	13320
cttttccctt ggcatgtaat tgtaccgat cttcaaagcc tgacatctc ttccttact	13380
tctccaaage tgattcttgc aggtcttttc tcaaataccg tccctccaa aagccattt	13440
ctgagcattc tcttttaagt cacactcagc tctgtttatt tcattcatag agctaatac	13500
aatttgatat taacttgta ttttttctt tttttttaa tcttattttt atttgcatag	13560
atgtatgggg tacaagtga atttgttac tttgatgtat ttacagtgg taaagtctgg	13620
gcttttggtat tatccatcac tggagtcatg tacattgtac ccactaagct atttttcaac	13680
gcccccccc ttcaccctc tctgtcact tccagtctc tactgtctat cgctccatgc	13740
tctactcaat ttgggtgca ttttttctg aagcaaaatt ttggtgtcat tttttctgaa	13800

gtcattttct gaagtcctgtg tcatttttcg ctttcctgaa gcgaattttg gtgtcatttt	13860
tcctgaagtt ccgtttgcc caccatagg ccttgcttat agaagtaggg tttagtgtca	13920
cggagtcctc tgcctcattc tcacctaac ttttccttta cccctttgcg aggggaagga	13980
tgtccattag gttaataatg cagaccccta acccactcat tatcagggtc attgtttttc	14040
cactgtgcat ttttaacta actgttacct gcactgtctc ctgccctca aagtgcagaa	14100
agcaaagtaa cctcttttct tcccattcag gaacaattgc ctattaaagt acagtcccgg	14160
aggaacacct accgctataa aggtgctgag taacgtggaa tctggattct cactgaagcc	14220
ctgtgccctt tcagaaatg gtaattgtag gactacttca ctttgtgatt gtggtaggtg	14280
gaataggagc cccagagac gtccctgtgc tgagccctgg gacctgtgcg tgtgttccca	14340
tagctggcaa aagcgtttct gtcaatggca tgcagttacg ggcttcgaga tggggagttt	14400
actctggatt ttctgaatgg gcccaatgta ctcacagggt tgagtgtca caaggctcat	14460
aagaaaaaga gagaggcgga aggctcagag ccagagagag aggtttgaag gtattacact	14520
gctggctttg aagatgaagg tccgtgagcc aaggaatgca ggcgccctct agaagttgaa	14580
aagggcgagg aaagagtttc cctgtggagc gtccctggagg aagaagccct gctgatgtct	14640
tgattttagc ccagtaagac ccaatctcta gaacagtaag ataattaatt tgtgtgtttt	14700
ttaaccacta agtttgtgtt tatgccccta gagcagcagt tataggaaac tagtacagtg	14760
atactgttag agttatagga cagtgatata ggacagtgat actgttatag ttataggaaa	14820
ctagtacagt gatactgtta gagttatagg acagtgatat aggacagtga tattgttata	14880
gttataggaa actagtacag tgatactgtt agagttatag gtacagtgat attgttatag	14940
ttataggaaa ctagtacagt gatactgtta caggtacagt gatataggac agtgatactg	15000
ttataggaaa ctagtacagt gatactgtta gatttatagg tacagtgaca taggacagtg	15060
atactgttat agttatagga aactagtaca gtgatactgt tagagttata ggtagagtga	15120
tataggacag tgatactgtt atagttatag aaaactagta cagtgatact gttatagtta	15180
taggacagtg atataggaca gtgatattgt tatagttata ggaaactagt acagtgatac	15240
tgttagagtt ataggtacag tgatatagga cagtgatatt gttatagtta taggaaacta	15300
gtacagtgat actgttagag ttataggtac agtgatattg ttatagttat aggaaactag	15360
tacagtgata ctgttatagg tacagtgata taggacagtg atactgttat aggaaactag	15420
tacagtgata ctgttagagt tataggtaca gtgacatagg acagtgatac tgttatagtt	15480
ataggaaact agtacagtga tactgttaga gttataggta cagtgatata ggacagtgat	15540
actgttatag ttataggaaa ctagtacagt gatactgtta tagttatagg acagtgatat	15600
tgttatagtt ataggaaact agtacagtga tactgttaga gttataggta cagtgatata	15660

ggacagtgat attgttatag ttataggaaa ctagtacagt gatactgtta tagttatagg 15720

acagtgatat aggacagtga tattgttata gttataggaa actagtacgg tgatactgtt 15780

atagttatag gtacagtgat attgttatag ttataggaaa ctagtacagt gatactgtta 15840

gagttatagg tacagtgata taggacagtg atattgttat agttatagga aactagtaca 15900

gtgatactgt tatagtgtga ggacagtgat attgttatag ttataggaaa ctagtacagt 15960

gatactgtta gagttatagg tacagtgata taggacagtg atactgttat agttatagga 16020

cagtgatatt cttatagtta ccgtggtata gttatagtta aaggtacagt gatattgtta 16080

tagttatagg acagtgatat tgttatagtt ataggacagt gatgtagtta cagtgatata 16140

ggtacagtga tattgttata gttataggac agtgatatag ttataggaca gtgatattgt 16200

tacagttata ggtacagtga cgttgttaata gttataggac agtgatatgt ttatagttaa 16260

aggtacagtg atgttgttagc aaaactgtaa ggtcattcct tggttgtgtc cctatctagt 16320

gaaatgactc taccaggggt agggaaataa aactctgtcg tttcacacat aaaggtaatt 16380

tcaatggaat tatccagaaa attgccatga cattccacct catttagcat gtcaggatgt 16440

taatgacaag atgttactaa aagcaaatcc cttacggcca gttttccgca gtactgggtg 16500

ctggctctgt gcctggccct gtattgggtg ctgggctagg atttcctgt ggaagattgg 16560

gaaggttgggt tacaagggtg ctattttcct gtctctcttt tgcgacagca caccttctcc 16620

atggtgtgtg ccaggttcac gtgtactggt gatttaattt taacgttcat attatttttt 16680

tctgggagag tttttgaagg ctgccaggag gcaggactcg atgcaaacat gctccattct 16740

gtaccagcc ctgttgcagg aaggatttgc tgcacttacc cagggaacag gcaagctcgt 16800

gctgtggctc tgggctgtca cagctgctgt ccacacctgg gagagcacc tggatggctc 16860

atctgtgtac ttgttttctt gttaaattgc agtgagtca catgtgattt aatcggatca 16920

aatggccttt acagactgat aaaaatatgg ctgtttcagg tgggtttttg agctgctaag 16980

ggcgtggctt ttactgagt acgtgggtccc cgttcctcag ggaacacca gtagccacat 17040

gcctcctaaa ctagagtag ggctgtctcc tggcctaact gcccaaatga gattcataag 17100

ttagggatga tctgtagtta tcactacaga tttgtccttg gtttcaccaa ggattttcct 17160

aattttacaa acaaaacccc taaggctcct ggaaggaggg tagaagtga ggtgctccgg 17220

gggcaacaca gctgatgagc tgaaccagaa ctgcacctt gggtcacaca catttcacag 17280

tgctcactcc accttttgtt ttttaaatgg atttaatgg gttttaaagc ctctgcctc 17340

tcaacacata tgaattcatt atatttacag atttccttct cttgtgttcc atcttcctgc 17400

atagatcttg agagatgtca ggctaaccac gtttcctcag ttaatttaac aaaaccattt	17460
gcaactctga catggaaaaa tcctacatg tgacttatta atttatcaat tgagatggta	17520
cacatatttt caagccaaaa ggaggaaaaac ataaattgga aaaaaaagg ttttttattt	17580
ttatcacctc tggggaagaa agtcigataa acgaagctgg ttgataaaat tgcaattagg	17640
ggaagcaaca tcatggtttc tgttcggagg ctaaccagat ggcatacttg aaatagagaa	17700
tgtcctagaa atcaactggg tgcttggcca aaatatctat aaatagtgcc caacatatta	17760
gataggaaaa gcaaagtaaa aacaatttta acaggttagg acattgggct gaagtattgc	17820
atataattta tgtcatgtgc gtccgtgtga agagaccact aaacaggctt tgtgtgagca	17880
agaaagcttt ttaatcacct ggggtcaggc aggcctgagtc cgaaaagaga gtcagtgaag	17940
ggagatgggg tggggacgtt ttataggatt tgggtaggta gtggaaaatt acagtcaaag	18000
ggggttgttc tctggcgggc agcgttgggg ggtcacaagg tgctcagtgg gggagcttct	18060
gagccaggag aaggaatttc acaaggtaac gtcatcagtt aaggcaggaa ccggccattt	18120
tcacttcttt tgtctttctt cagttacttc aggtcatcta gatgtatacg tgcaggcctg	18180
ggcccagagg cctgacattc ctgtcttctt atattaataa gaaaaagaaa acgaaatagt	18240
ggtaaagtgt tggggtggcg aaagtitttg ggggtggtat ggagagataa tgggcgatgt	18300
ttctcagggc tgcttcgagc gggattaggg gcggcgtggg aacctacagt gggagagatg	18360
aagctgaagg aatattttat ggtaaggggt gatattgtgg ggttgttaga agcagcattt	18420
gtcatataga atgattgggt atggcctgga tatggttttg tgtgaaatga gaaactaaat	18480
ggaagacaca aggtctgaat aagagaagga gaaaaacagg tgttaaagga ctaagaattg	18540
ggaggaccca ggacatctaa ttagagagtg cctaaggggg ttcagtgtaa ttacttgctt	18600
ggttggtgag tttttgggct ctatccttga cagagtcctc ctttttaagt tggaggctga	18660
gcttggtgag gtgtgttttt aaaagaccat tagtctgttc tacctttcct gaagattgag	18720
gatggtgagg ggtatgaagg ttttactgaa taccaagagc ctgagaaact gcttgggtga	18780
tttgactaat aaaggccgtt ctgttatcgg attgtataga gatggaaagg ccaaactgag	18840
gaattatgtc tgacagaagg gaagaaatga ccacggtggc cttctcagac cctgtgggaa	18900
aggcctctac ccatccagtg aaagtgtcta ccagaccaa gaggtatttt agtttcctga	18960
ctccgggtat gtgagtaaag tcaatctgcc agtcctgggc gggggcaaat ccccgagctt	19020
gatgtgtagg gaagggaggg ggcctgagca atccctgagg aggagtggag tagcagatgg	19080
aacactgagc agttattttt tgaggataga tttttacgac ggaaaggaaa agtgaggttt	19140
taagaggtgg gttagtggct tgtaacttac atggaagagt ttatgaaatg atgacagaat	19200
agaatgggcc tgtgaggctg gaggagatat tttccttggg ccaagaatta ttgccttgt	19260

gtgggaagag attgataggt ggaagtttca atgggggagt agatgggagt gacagatgag	19320
gaagaaaaaa actggctgtg agggatagaa gttggaatgc tcgctgcttt tttagctacc	19380
ttatcagcat aggcattgtc ctgagcagtg ggatctgatg ccttttggtg gcccttgag	19440
tgaatggctt cagcttcctt tggaagtaaa gtggccttga gaggagtttt tattaagag	19500
gcattaagat ggagaacctt tgtgtagtga ggaaacctcc ttcagcccat ataaccgcat	19560
ggtggtgcag aatatggaag gcataattag agtcagtata aatatgaca cgtagtcctt	19620
ttgcaagagt gagggcctga gttaaggcaa tgagttcagc ttgctgagag gtagtggagc	19680
ggggcagagc agtagcctca gtgatagatg tggaagatac tacagcatag cctgcctttg	19740
ctggtgagtg gtgattagc ctggtggaac tgccatcaat aaaccaagtg tgatcagggt	19800
aaggaacagg aaagaaggaa atatggggaa atggagtga tgtcaggtgg atcagagaga	19860
tacagtcatg ggggtggggg ccagcctaaa acagtaaggt caagtgttt gaacagaaag	19920
gctacagggc gtggtcctgg ctcttgtga agaattttga ctgcgcagcc ctgcacttcg	19980
gctgtgtga atgaaaaggg ttgggatgag ttagggagag ctagtgtggg agcagtttct	20040
agggtctgtt ttaaggaatg gcaagaggag tggctaaagg atttaggatc tttggggtca	20100
gctagctttg cttttgtgag tttatataat ggtttagtca ggatggtaaa acttagtacc	20160
caaaggcggg agtacttaac catacctagg aaaaaagga gttgttttgt agaaggggtt	20220
ggggtttggg agatgagcca gacacaatca gcaggagag cacatgtgtt ttcataaga	20280
attatgccga gataggtaat ggataggaa gaaatttggg cttgactgaa gtaatggggg	20340
ctgtcctcga agccttgtgg cagtacagcc caagtaagtt gctgaggctg acgggtgtca	20400
gggtcagtc aagtgaagc gaagagaggc tgggatgaag ggtgcaaagg aatagtaaag	20460
aaagcatgtt tgagatccag aacagaataa tgggttgtgg agggaggtat tgaggatagg	20520
agagtatatg gctttgttac catggggtga ataggcaaga caatttggtt aatgaggcac	20580
agatcctgaa ctaacctgta aggcctgtcc ggtttttgga caggtaaaaat gggggaattg	20640
taaggagagt ttataggctt caaaaggcca cgctgtaaca ggtgagtgat aacaggcttt	20700
aatcctttta aagcatgctg tgggatggga tattggcatt gagcggggtg agtgtgatta	20760
ggttttaatg ggatggtgag ggggtcacga taggttgcca aggaggagc agaggtgtcc	20820
tatacttgtg gattaagggtg gggacacaca aggggaggat gtgaaggagg ctttgaactg	20880
gggaaagggt ggcataggg tgtggctgtg gcctaagaac agtcaggga gcggataatt	20940
gagttaaaat gcctcgacct agtaaggag ctgggcaggt ggtgataact aaaaaggagt	21000
gcataaaaga atgttgtcca agttggcacc agagttgggg agttttaaga ggtttagaag	21060
cctggcggtc aatacctaca acagtatagg aggcaaggga aacaggccct tgaagaagac	21120

gtaatgtgga gtgggtagcc tctgtattaa ttaagaaggg gatggattta ccctccactg	21180
taagagttac ctaaagcatc tgtgatggc caggaggctt ctaaggatgat cgggcagcgt	21240
cagtcttcag ccgctaagcc aagaagatct gggaagcagt cagtcagaga gccttgggcc	21300
agagtccag gggctctggg agtggcagcc aggccagtta gacagtccga tttctagtgg	21360
ggtcccacac agatgagaca cagcttagga ggaatcccag gctgcgggca ttccttggcc	21420
cattggccag atttctggca cttgaacaa gatcctgatg gaggaggctc ttaggaatg	21480
cttgaccact gcagtttagg cattttgaag tttttgtgtg tgctggagat gtggctgggt	21540
tttgtctcac agcagaggca aggaatcgca actcagaaat acattgctac ttggctgcct	21600
ctattattgt acatcttgaa ggcgagggtta attaatcct cttgtgggggt ttgagggtg	21660
gaatctaatt ttggagttt tttttgttt gtttttgggt ttttttttt taatgtcagg	21720
agctgactgg gtgataaaat gcatattgag aataagaggc cttctgacct ttctgggtct	21780
agggctgtaa agcgtctcag ggttctgcc aaacgggcca tgaactgggc tgggtttttc	21840
atatttgatg aaaaagagcc taaacgctaa ctgatttggg agaggctcga taaataaaaa	21900
ggaacattaa tcttgactat gccttttagct ccaaccacct ctttaagagg aaattgttgg	21960
gcagggtgggg gagggctagt cgtggaatga aactgtaagc tggaccgggt gtgaggaggg	22020
gaggtgatag aaggattata ggggtggagga gcagaggctg aggaagaatt gggatctggc	22080
ttggcctggc aaggagcagc ctggggagga ggggagagggt cagatgggtc catagaaaag	22140
gaggattgga aagactcagc aacacttggg gttgggattg agaggacaga tgggttggga	22200
ttgaggggac agatgggagg gaaagaagga agatttggga caagtgcac tgggaacaga	22260
gactagggag ggaccaatgt gtaaaagaat gcctggacgt caggcacctc agaccgtttg	22320
cccattttat gacaagaatt atctagatct ttaggatgg aaaaatcgaa agtgccgttt	22380
tctggtatt tggaaccatt gtcgagtttg tattgggggt aagcagcatt gcagaagaaa	22440
ataaggcatt taggttttag gtcagggtgtg agttgaagag gttttaagtt cttgagaaca	22500
taggctaagg gagaagaagg aggaatggag ggtggaaagt tgcctatagt gaaggaggca	22560
agcccagaga aaagagagg tagagacatg gagagaaggg gtgggggggt gcttgcccc	22620
aggaaagtgg ttcttgccac taagggtgaa ggatcaaggc aggcattcgc gcggtgatca	22680
gatacctctg aaacgtgggt gaataatcaa gcagggtgcc ctgcagtgat taaacagcaa	22740
ggaaagacta tcttccaag tccatgacca gtgccagagt tttgggttca tggataaaac	22800
gcgtctctc tgctcttacc agaaaatgaa aggaattgaa attaaagaaa gggagagatt	22860

gaaggatggc gccaaagattg aaaggaaaaa gaggttgagg gatagggaga gaggttggat	22920
aagagagtaa aaaggagctg cttacccaat ttaaaatcgg tgagatgttc cttgggcttg	22980
ttggtctgag gaccagaggt catgggtgga tctttctcat ggagcaaaga gcagggggac	23040
aggggattga tticccaagg gaggtcccct gatctgagtc acagcaccaa atatcacgtg	23100
tgtccatgcg aagagaccac caaacaggct ttgtgtgagc aagaaagctt tttaatcacc	23160
tgggtgcagg cgggctgagt ccaaaaagag agtcagtga gggagatagg ggtggggacg	23220
ttttatagga ttigggtagg tagtggaaaa ttacagtcaa aggggggttgt tctctggcgg	23280
gcaggggtgg ggggtcacia ggtgtctcagt gggggagctt ctgagccagg agaaggaatt	23340
tcacaaggta acgtcatcag ttaaggcagg aaccggccat tttcatttct ttgtcattc	23400
ttcagttact tcaggccatc tggatgtatg catgtaggct tgggcccaaga ggcctgacat	23460
ttacatgga taaatgtaaa gttcttagaa tcatacatc actttgaaa agatggggct	23520
taatcgcact ttataagact tgaaggatgt ttgagaatca ctatgaaact gctgaaaata	23580
ccaagaaaat ttaattctta tgtatataaa taatgtgtct gttttacatg aatcccttct	23640
acaagcttgg tatttaatat ggcatatat ttttttctcat agtagattta aaatttttga	23700
tatctaattt agataacata aaattaaccc ttgaaagtg tacaactccg tggtttttag	23760
tatatccacc tgattgcaca acgatcacca ctgtctagtt ccagaacatt tttatcacca	23820
caaaagaaag gctgtatcca ggccggggcac ggtgggtcac gcctgtaac ccagcacttt	23880
gggaggccga ggcgggcgga tcacggggtc aggagattga aaccatcctg ggtaacacgg	23940
tgaagcccta tctgtactaa agatacaaaa aaattagctg ggcatgatgg cagatgcctg	24000
tagtcccagc tactcaggag gctgaggcag gagaatggcc tgaaccagg aagcggagct	24060
tgcagtgagc caagattgcg ccactgcact ccagcctggg cgacagagca agactccatc	24120
tcacaaaaaa ataataaaaa taaaataaaa aaaaaaaga aagctgtct tttctctttc	24180
ccattggcgg tctttctcca ttccctactc ctccaatccc ctggcaacca ctaaacttac	24240
tttccatgtc tgtggacttg actcttcggg acattttaca taaatggaat catgcaatgc	24300
agcacatfff gcactgtggt tttttcacct ggcgtgtttt caaggctcat tcgtattcta	24360
gcataatatca atactttgtt cctatttagg actaaataag attctattgt atgaataaaa	24420
catatfttgt ttatatactt agtttgatga acatttgagt tgtttctgga tttttttttt	24480
tttttttttg cctcttatga ataatgctgc tatggacaac agtttttggg taggcatgca	24540
ttttaaatc tcttatgtat atacttagga ttaaaattgc tggatcacag agtaactcca	24600
tgtttaactt ttgatgaat tgccaaactg tttttgagag cagctacaca atgttacatt	24660
cttaccagca acaattgagg gcttcagtct cttacaacc ttaacaacac ttgttattgt	24720

ctttgtaatt attgcctttc taggcagtgt gaagtgggtgt ctactgtgg ttttgatatg	24780
catttccta atgactaaca atgttgtga tcttttcgtg tgctcatttt caatttgaat	24840
acattccttg ggaatatc tgttttaaat ttttggccat taaaaataat tgggttattt	24900
tcattgttga gtgtatgaa ctctttatat actctggata ctacactctt atgacatata	24960
ttattttcaa aaattttctg tgcactgca ggctactctt tcactttact gatgggttc	25020
tttgaagcac caaagttttt aaacttgatg aaatccagtc tggctttatt ctgacacgtg	25080
ctttaccta aacgcaaaa cctaattcat ggttttgaag attttgcct atgatttgtt	25140
cttagaggtt tatagttaa gctcttacat ttaggcattt gatgcatttt aaattaaatt	25200
ttgtatatgg tgtaaagtag caatccaact taattcttgc atgtgggtat tcagttattc	25260
cattgtcttg aaacctttt caaatcaat tgcctataaa tgtaagagtt tatttttga	25320
ccatcagttc tatcctgttg acctatatat gcctatccta atgccagtt cacacagtct	25380
tgattacat aactttgcag taagtttga actcagacag tctgagtgt tttatttgt	25440
cctttttcaa gattaatttg gttattccgg atcttttgca tttccatatg aatttttagga	25500
tggttgtcaa tttctgcaat agaaaagcag caggattttg atagagagt cattgaatct	25560
glagaccaat gatlataat ggaattatgt gttatcaaat ttagtaaaact acataacga	25620
tatgtacaca actaaaaca aactaagata taagatcata ttaatgtaat gataataaaa	25680
gtggattgtc tctgttcta attttaatat gcacaaggca ttttgttaa tcacttcta	25740
ttaaagaatt ttttataata ttcaggaaaa tacaacaaaa aaaccttac attcctaagg	25800
cctcagagtc agagtaatat aaaggaaatg taaacacatg ctgagtaatg caagcatttg	25860
gcaatgggtg tgactggagc tgggagcaca gcttttattt ctctgaaata ggaatttgcc	25920
ccttagagtt agaccaattt tgccttctc taaatggcaa acagtttga gatactttaa	25980
aggacatttt ttcacttagg atgttttagt ctatgaataa taaatagtca caatttcctt	26040
aactatgggt acaaaataga agcaaatgta gcctcatgtc atttcctaag gaacatcttc	26100
tctctgtgag ttcacaggtt gccacatgaa catcttccag catcttgcgt tctcagatgt	26160
ggatgttgcc agggttctca ctccagatgc ttttgttgt cggaccatct gcacctatca	26220
ccccactgc ctcttcttta cattctatac aaatgtatgg aaaatcgagt cacaaaggcg	26280
agtatgcatg gaaaatcgca tcacaaaggc gagtatgcat ggggagcact tgctgctgta	26340
ctttcatcac ttttatagtc tgagtcttca aaagtcttct tcatttcctt caaaacactt	26400
gaacctgcag tttcagtagg tactgttctg ccaggtgcag attagttaag agattagcag	26460
acttctctgc ctatcttctc ttactttaaa acaaatgtta ccattgaatc aaggaagcaa	26520
tagccatgag aaaaaagaag gatctgacgc ctttgaatga agattcaaaa catgatcttc	26580

atgttttgta ttagcttgga gtaaaatcca cttgctggca atatagccct taagcttggt	26640
gcctcttctc tttgtttcag aaactagagc cctgtttatt ctgatcaagg ctctggccca	26700
ctgtctttat ctgagataac ccacctctt ctgcacacag catggagcta agagaagggt	26760
gtctagttaa gtaatatcat cggcagcata aattcccaga atttgttctt tgattttttt	26820
gtttgttttt ccagttagaa ggtggaactt catcattgtc ctcttttcag gttgtctgtg	26880
cctattagtt ttctccagag ggagagggtg cttgatttac attaatctc tgcaatttat	26940
tagagtcctg tagttggatt tactttgaag agagtttccc agaagaataa aatttgctgc	27000
gttgcttttt ggggtgtgagc tgcttttgta ttgcctaata gcctttaatg caaatttctt	27060
tctttctctc ttgctttttt ttaaaaaaaaa tagaaatgtt tgtcttctta aaacatctga	27120
aagtggcaca ccaagttcct ctactctca agaaaacacc atatctggat atagcctttt	27180
aacctgcaaa agaactttac ctggtaatgt gatttgataa taatattaca taaaatgtaa	27240
cctatttcat gacttttaac agcaacagtg atgaaacaat cctcaaggta acagaaactt	27300
gtgtaaatgt cgttcattgc ttttcccatc tgatatcttt ttgtgtttat aattgacaca	27360
gaacctgcc attctaaaaa ttaccggga gttgactttg gaggagaaga attgaatgtg	27420
acttttgta aaggagtga tgtttgcaa gagacttga caaagatgat tcgctgtcag	27480
tttttcaatt attctttact ccagaagac tgtaaggaag agaagtaaag gaaattttat	27540
ttttcaaaga cagttgacat gaccatttca tattctcttt cccctgtga aggttactc	27600
tttctactgt tcatttcac taggtgtaag tgtttcttaa gattatctat ggatggttct	27660
ccaactagga ttgcgtatgg gacacaaggg agctctgggt actctttgag attgtgtaac	27720
actggggaca actctggta gtaacctcac ttttctgtgg acctgtcagg gatgtctgtc	27780
atgttgatag ttgcttagt cttaaggaat tatgtgtctt gttctcttg gttagaaggg	27840
actttgattc acttctaatt ccaaccatta gcgtcaacgc tctcttttca gtctgcacaa	27900
caaaaacaag cacacgcatt gttggaggaa caaactcttc ttggggagag tggccctggc	27960
aggtgagcct gcaggtgaag ctgacagctc agaggcacct gtgtggaggg tcaactcatag	28020
gacaccagtg ggtcctcact gctgcccact gctttgatgg gtaagtgttg gatgcatctc	28080
atccagagtc ttatcttggc ttttcatttt gaaggatcta tgatcagctg cttaccgcc	28140
atgtgacttt atgaatagag acgtgttaaa gcggggatgg tattcacaac atttaactta	28200
taggggtcaa gcactgacca acctgacat tagaacagag tgtggtctct gtacaggga	28260
gatggcgctg agtgggtatt ctccacagaa agagaaacga agacagtacc ccactcctcc	28320

aaccaccac ccaccaccaa tcccaccacc aattccacca ccaatcctgc caccaccac	28380
caatctcacc accaatccca ccaccaatcc taccaccac catcaatctc agcaccaatc	28440
ccaccaccaa tcccaccacc aatcccacca cctacccac caccaatccc gccaccacg	28500
accaatccca ccaccgatcc cgccaccaat cccaccacca atcccaccac ctacccacc	28560
accaatcccg ccaccacga ccaatccac caccgatccc gccaccaacc accaatccca	28620
ccaccaatcc caccaccaat ccctgatgtg ttcttcaaag acttatttgt caggcccata	28680
gaaatgttac ttcttgctct ttgattcata aatatactaa gtcataataa tttttaaag	28740
tgagagtttc gtactctgta tatttcaatg tatataattt gatctatttc aatttattgg	28800
tcaaatagta gacatgttag gtaagtctta aaatactgag gctttggagt tagacagaac	28860
atggcttaag tgacagcttt gctgcttatt agagggtgtg ccctagaaga ttgtaaatc	28920
cctctgagct ttatttgatc taaaatatga atagtaatag tcccgaattt gtaacgttgt	28980
tggaagatt aagtgcaca tttaaatgc ttagtactgt gtgtagaaca taaacacttc	29040
aaaaaatgta aactgtgatt tctatattca ataagaaatg tagaaatgga caaagcatat	29100
aaaaagcaaa agaaatacta gaagacactt gatttttctc aaaaataaac acaccaagta	29160
ttttgtttt agtgaaatc atgcttacat gctgtatact aggattgaac atactgccac	29220
caaaatatag cagtcggtgg tacatgtggg tggagcaaga cccctccacc ttgtcatcgt	29280
gtgaaggggc tctgccatc atgaccttgc atgtgacttt aagggtgttg gcctggaaga	29340
aaagtccaa gatgggaaat agtaggtgtc ttttttacta aatgcactcc aatttgggac	29400
caaaaatttt cattcttgaa ggctcagtat tgtgagtta taagagataa tagacataaa	29460
agtgtaatga tticattgca aataaaaaaa ggccccttg cacctgatat ctccatcatt	29520
tttctagaat ttgtgcaca catgccttgc actacttggg gatgataaag atttcagat	29580
ctttgcacag aataaggett tgcttttagat cagaattttg gatgtactta gtatacattc	29640
atcttttaaa taatctattt acattttcat actttccaaa atacagatat attttatttt	29700
atttatatat ttatttaatt tattttttga gatggagtct ctctctgttg cccagagtag	29760
agtgacgtgg cacaatcttg gttcactgca gcctctgcct cccgggttca agcgattctc	29820
ctgcctcagc ctctgagta gctgggatta caggcgcgcg ccacacctgg ctaatttttg	29880
tatttttagt agagacgagg ttcatcatg ttggtcaggc tggctcga ctcctggcct	29940
caagggatcc acccacctcg gcctcccgaa gtgctgggat tacagggtgtg ggccactgtg	30000
cccagctgta tagagatatt ttaaacaaca ctaaagtcct cctactttga ctaattagaa	30060
gagcattaga agatcagcct gacttcttga cagtctgaa tttagtggag caatgaggtt	30120
cagctttggt gaatgagctt aatttttcca tgataaactg ctagtctctt cccactacag	30180

tgctctctcaa aaatgggaca gcaacattct tttgttttc acttgcatga agcatgatgc	30240
aattacataa atgtacactt ttcaatttgi taaatagaat cttcagagat tcactactgc	30300
cgctatttggg gatgaaaaat taccagaagg aggaattagg taggagaaaa tgtgtcctat	30360
gtatttcctt cccagttctt tgaaagagag tgataggaaa aaggaacact attgaaggaa	30420
ggactgcccc gtttcaaaca ggtattttatt tttctctcct aggccttcccc tgcaggatgt	30480
ttggcgcatc tatagtggca ttttaaatct gtcagacatt acaaaagata cacctttctc	30540
acaaataaaa gagattatta ttcacaaaa ctataaagtc tcagaaggga atcatgatat	30600
cgccttgata aaactccagg ctcttttgaa ttacactggg atgtagcata tgtaagaagg	30660
tggagagcag aattgcgctg gttgatattt tcatatcagt ttgaacaaga gggcagacct	30720
agagagactg tcgtcgtttt ctgactgggt gagttgaggg aaacgtgagg gttgctggga	30780
agtgaagacc ccgcgacttg ccgtgaaatc tcttctactt aaagagcaag acatgtgaat	30840
taattctttc agggagggat acaactgcat gcaggatgat gaaataatgg gcgtgggaaa	30900
tgctctgtcc gtctgagagg cactgggctt gctttgacaa gagtagcaga actgtcattg	30960
ctttgggctt agggatatcc gaattgtgtga gggcaagtgg gatcagatat ctacttcag	31020
glataatttg ggtaggaaa agactcatgc agaaagaagc cctggaaggc cagagcatcg	31080
tggtcagagg tgttgccctt ggagggtcat tgctgccagg agccgaatac ccactgtatc	31140
caataacatt catggtcagg aatgggtggc cacacctgta atccaacac tttgggatgc	31200
ccagggtggga ggattgcttg aggccaggag tttgagacca gcctgggcaa cacagtgaga	31260
ccccgtctct acataaaatt agaaaaaac aattaactgg gtgtgggtgt gtgcacctgt	31320
agtcccagct agtcaaggagg ctgagacaag aggatctctt gagcccagga gctcaaggct	31380
gtagttagcc aagatcgtgc cactgcacac aaacaattat gtgacctcgg gcaagttgct	31440
ttacctcttt acacctctta atttctttat ctgtaaaatg aggatgataa tttcttctg	31500
ggtctgttgt aataattaat acatcaaagc acttcatgtc tggaacagtg aagataccct	31560
gctatgacta ttaaggatag tatacatgga ataagacaca ggaacttcta aatgcttttg	31620
accatagatt taggttctga gttttaagaa ttttaactcag gaaattgtaa caccaaaaat	31680
glatgtgaa aaatgggtgt gacaaatttt ctfgaatcat tagccttaga ggttgggcag	31740
aaagcaaaaa attattcttg atgctactct atagaaagag aagacagaaa aagagaaaga	31800
tgtattttta aagtctatat ccataacttt atttgaccaa actctaattt aaaaattatg	31860
tttcagaatt ccaaaaacca atatgcctac cttccaaagg tgacacaagc acaatttata	31920
ccaactgttg ggtaaccgga tggggcttct cgaaggagaa aggtaagcat gacgctttaa	31980
atattgcttc tagagtaagt ctcacatgtt gaaatacatg gagtgggtcg ttttaacg	32040

ttctgtctg aaattatatac taaactcttt atctttccta tctatttatt cccaaatatt	32100
tattcagtta ttcttaaaaa atgtatTTTT gctttggctt gaaaaaaaat tttagggaga	32160
cttttaagca tcttacttca ttataaagat cagttgcttg actttgcatg aagcagattg	32220
ggcccttcta gggctgacaa gcccgtgcaa gaccacccgc tcctcagtgt tagtagcgtt	32280
cccgtctccc aaaacctagt tctcccttga tgctaattggc cgggagcaca ggcaggtgtg	32340
tcgtctcact atggagaata atatttgtgt cattctttac agaagaaggt agcttgccaa	32400
actgtctcca tctttccga ttcagtcctt tgttcaagta attcacattt ttagattttt	32460
tattggtaat ctgagacaag aagaaattta aagtaatctt cactaagcca tgaaagctcc	32520
caacattgtt ctccatgaga gatgctggcc tgcatttatt caaaaacaaa agaccctct	32580
gttgccaaag ctcgaggggc ttttcagaaa cgatatagtt gtaaattata attttgaata	32640
tataaagcaa aaaaatgaaa agtgagaact tccaggtctt ggattgttgt aggtgataaa	32700
tataaaatgg gatttctggg gggctgctac tgagatgagg ggatggcaga aaacatggaa	32760
gcaaggtctc tggtcagccc aggggtgctgg gcttgtccca acaccacgta ggcaataaga	32820
ggacagtaca gggtgccgctc tctctccctc ttcctctctc tgtctctctc tctctgtgtg	32880
tgtgtgtgtg tgtgtgtgta acactacctt cccaattttt actgtctatt tgtattcaaa	32940
gataaggtec ttatgaaaaa tacactgctc tgattcactt taaaacttat ttccatattt	33000
attatttatt gtgggaataa taatattccc aatattatta tttattttt aagttattat	33060
tattaacttc cctctgaggt tataatattg ttactcacag gtgaaatcca aaatattcta	33120
caaaaggtaa atattccttt ggtaacaaat gaagaatgcc agaaaagata tcaagattat	33180
aaaaaacc aacggatggt ctgtgctggc tataaagaag ggggaaaaga tgcttgaag	33240
gtaactcatg agattatgaa aaacacaata ggctgcttga gaaaattcat ttcaaaatat	33300
attttccaat agcataattc aatcatagtt tttaaaaaaa ttcagagaca aatgatctga	33360
taaattgata agcaactttt aacaaattga atatacataa tataatatta tattatttat	33420
gatatatgtc acaatctatg catgtgctat ttaagagggg caaatatata tgcaataatt	33480
gtgctagaat ataaaaacat tagacttcat cattgggatg atgatatcaa gatttctttg	33540
ttagatttat ttcagataga aaaggggata cgaaaaatgc aggcacatga gatacttgga	33600
gaactttaag aaagagttag tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtctggc	33660
aagcaaggtc ttgcacacac acagcacttt gggaggccaa tgcaggtgga tcacttgagc	33720
ctaggaattt gagaccagtc tgggcaatgt gatgaaacct atctctacaa aaaaatatga	33780

aagtaatctgt gtgtgtgtgt tgctgtgttag tggactacag aacttttagag gcagtcactt	33840
atttgaatcc cattgtcgtat actttctact attttatatt tccactgtga ctcagggaga	33900
ttcaggtggt cccttagttt gcaaacacaa tggaaatgtgg cgtttggtgg gcatcaccag	33960
ctggggtgaa ggctgtgccc gcagggagca acctgggtgtc tacaccaaag tcgctgagta	34020
catggactgg attttagaga aaacacagag cagtgtatgga aaagctcaga tgcagtcacc	34080
agcatgagaa gcagtcaga gtctaggcaa tttttacaac ctgagttcaa gtcaaattct	34140
gagcctgggg ggicctcatc tgcaaagcat ggagagtggc atcttctttg catcctaagg	34200
acgaaaaaca cagtgcactc agagctgctg aggacaatgt ctggctgaag cccgctttca	34260
gcacgccgtat accaggggct gacaatgcga ggctgcaact gagatctcca tgactgtgtg	34320
ttgtgaaata aaatggtgaa agatcacgat tagcaagtgt tttcttctgg ttgtgaaaca	34380
gaactgaaag taagtgtgtg aggttccagc acagttcctg ggatccctct aattgcactg	34440
cttccctctgg aactcagtat atctcaaaga tgtaatttcc tctccgtgct gcacctggct	34500
ggccactgaa acccactatt gcctgcttca cgtgtggcaa agagctagcg ggcttgggtt	34560
ttgttctgcc gagaggaagg gagaacaccc acttttataa gaaagagatg ggttacctga	34620
acccatgggc acctttgcct ctggcctcc taactttgct accagggcat ggctaggagg	34680
gtccaggctg cgcgtgctga ggagctcgag gggtgcagc attgcacagc cttcatggca	34740
ggcaaggaat ctgctttgca aggggcatta gccctggagg ctgagtgat atgggctatt	34800
gcaatagtaa ttcaaggagc atttttaggc ctggcgtggt ggctcacgcc tgtaattcca	34860
acagtttagg agatcaaggc aggtggatca cttgagcata ggagttcgag actagcctgg	34920
ccaatgtgac gaaaccccat ctccacaaaa attagctggg catggtggtg cgcacctgta	34980
atcccagctc cccagaagc tgaggcagga ggaccgcttg agcccgggga tgcgtggct	35040
gcagtgagct gagatggcac cactgcatca ctgcattcca gcctgggcaa cagagtgaga	35100
ctgtctcaaa aaaaggaagc attgttaggt ataaattatt attattatta ttattagtag	35160
tagtagtagt agtagtagta ctgagacgga gtcttgcctc gttgccagg ctggagtga	35220
gtggtgcaat cttggctcac tgcaatctct gcctccggg ttcacgcat tctcctgcct	35280
cagcctccgg agtagctggg actacaggca cccgccactg tgcttggcta atttttgta	35340
tttttagtag agacgggttt caccatgtta gccagaatgg tctcgatctg ctgacctgt	35400
gateccaccg cctcggcctc ccaaagtgtc gggattacag gcttgagcca ccacaccag	35460
ccctgttagg tataaattat ttcataaaat tcagacttgt aaatttatgg tagcctttgg	35520
aatgggtgat agatgtccta tgccacacaa attcctcaca tgccgaggt caccgtaact	35580
gataccagct cgcttgattc agttcagtta aactgaacaa catttacaca gaattggcga	35640

tttacaaaat cttatgtaag ttaagtagaa aaacagaaaa aagttttctg aaagagtttg	35700
ggtttttcct tcaatgctca agacagaggt cccaacctt tttggcacca gggaccagtt	35760
ttgtggaaga cagtttttcc atggaccagc atggtggtgg gggatgattc tggaatgatt	35820
caagtgcattg acattttatta tgcattttat ttctattatt actacattgt aatatataat	35880
gaaataatta tgcaactcac cataatgtag aatcagtggg agctctgagc ttgttttcct	35940
gcaactagac agtcccatct gaggtgatg ggagacagtg acagatcatc aggcattaga	36000
ttctcataag gagcctagat ccctcacatg tgcagttcat aacagggttt gagctcctat	36060
gagagtctca tgcctgctcg gatctggcag gaggcagagc tcaggcggtt atgcttgctg	36120
gcctgccact cactctctgc tgtgcggcct ggctgctaac aggccatgga ccaggtaactg	36180
ttctggggcc cgggggttgg gaaccctgc tcagagacac accgggtggt aggaggagct	36240
aaaggtggag aggtgaagg aaaatatgag gtctgggcta tccacaaacc agatagcagg	36300
aaactgaaga gttaaactt tacttcagaa ttgaatggct tttgtaaaat ctggctagat	36360
tccatgaaac gattttaaaa atgcactatt taaattttgc ctttgcatgc gatgaagaca	36420
ttagtctttg ttcatgtgga tgttttttta tgtttaaaag ggaaaaaatg gtttgcaatg	36480
aaacttttat ctgagctttt gagtatgat catggggtgt tggaacagga ctttggaatg	36540
cttgagggtt aaacctttgg cctctgttag tcagggaatg acctagtttg gcaaacaga	36600
ggagagtttt gaaatatgga actttcccga ggcatatatt gtcattttaa agtggtaaat	36660
caaagcccag taggactggg ctggtgtctt ggtgactcac tgtgtgctca tatacagggg	36720
taactgagga gcccttcaca caggctctagc ctctgaggac taaaaagtgt gacatgggct	36780
aggaaaaatgc gaggtctgga tgccttcact cccatgagga agcgtgacgg gaggagcgct	36840
gggccactgg cagttctact tcacaaaggc tgcaggcagt gtcaatcctg caagctggcc	36900
ttgccctcct gtggcggcag tgtacacgtg gcatgcaagc acatgcacaa gccacctggc	36960
tccaaggtca gccaaaggct ccaacatctg tctcagtcct	37000
<210> 2	
<211> 2252	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 2	
agaacagctt gaagaccgtt catttttaag tgacaagaga ctacactcca agaagcaatt	60
gtgttttcag aatgatttta ttcaagcaag caacttatit catttccttg ttgtctacag	120
tttcctgtgg atgtctgact caactctatg aaaacgcctt cttcagaggt ggggatgtag	180

cttccatgta caccceaaat gcccaatact gccagatgag gtgcacattc caccceaggt	240
gtttgtctatt cagtttttctt ccagcaagtt caatcaatga catggagaaa aggttttggtt	300
gcttcttgaa agatagtgtt acaggaaccc tgccaaaagt acatcgaaca ggtgcagttt	360
ctggacattc ctigaagcaa tgtggtcatc aaataagtgc ttgccatcga gacatttata	420
aaggagtga tatgagagga gtcaatttta atgtgtctaa ggtagcagt gttgaagaat	480
gccaaaaag gtgcaccagt aacattcgct gccagttttt ttcatatgcc acgcaaacat	540
ttcacaaggc agagtaccgg aacaattgcc tattaaagta cagtcccga ggaacaccta	600
ccgtataaa ggtgctgagt aacgtggaat ctggattctc actgaagccc tgtgcccttt	660
cagaaattgg ttgccacatg aacatcttcc agcatcttgc gttctcagat gtggatgttg	720
ccagggttct cactccagat gcttttgtgt gtcggacat ctgcacctat caccceact	780
gcctcttctt tacattctat acaaatgtat ggaaaatcga gtcacaaaga aatgtttgtc	840
ttcttaaac atctgaaagt ggcacaccaa gtctctctac tctcaagaa aacaccatat	900
ctggatatag cttttaacc tgcaaaagaa ctttacctga accctgccat tctaaaattt	960
acccgggagt tgactttgga ggagaagaat tgaatgtgac tttgtttaa ggagtgaatg	1020
tttgccaaga gacttgaca aagatgattc gctgtcagtt tttcattat tctttactcc	1080
cagaagactg taaggaagag aagtgtaat gtttcttaag attatctat gatggttctc	1140
caactaggat tgcgtatggg acacaaggga gctctggtta ctctttgaga ttgtgtaaca	1200
ctggggacaa ctctgtctgc acaacaaaaa caagcacacg cattgttgga ggaacaaact	1260
cttcttgggg agagtggccc tggcaggtga gcctgcaggt gaagctgaca gctcagaggc	1320
acctgtgtgg agggtcactc ataggacacc agtgggtcct cactgctgcc cactgctttg	1380
atgggcttcc cctgcaggat gtttggcgca tctatagtgg cattttaaat ctgtcagaca	1440
ttacaaaaga tacaccttc tcacaaataa aagagattat tattaccaa aactataaag	1500
tctcagaagg gaatcatgat atcgcttga taaaactcca ggctccttg aattacactg	1560
aattccaaaa accaatatgc ctaccttcca aaggtgacac aagcacaatt tataccaact	1620
gttgggtaac cggatggggc ttctcgaagg agaaaggtga aatccaaaat attctacaaa	1680
aggtaaatat tcttttggt acaaatgaag aatgccagaa aagatatcaa gattataaaa	1740
taaccaacg gatggtctgt gctggctata aagaaggggg aaaagatgct tgtaaggag	1800
attcaggtgg tcccttagtt tgcaaacaca atggaatgtg gcgtttggtg ggcatcacca	1860
gctggggtga aggtgtgcc cgcaggggagc aacctggtgt ctacaccaa gtcgctgagt	1920
acatggactg gattttagag aaaacacaga gcagtgatgg aaaagctcag atgcagtcac	1980
cagcatgaga agcagtcag agtctaggca atttttacaa cctgagttca agtcaaattc	2040

tgagcctggg gggtcctcat ctgcaaagca tggagagtgg catcttcttt gcatcctaag 2100

gacgaaaaac acagtgcact cagagctgct gaggacaatg tctggctgaa gcccgccttc 2160

agcacgccgt aaccaggggc tgacaatgcg aggtcgcaac tgagatctcc atgactgtgt 2220

gttgtgaaat aaaatgggtga aagatcaaaa aa 2252

<210> 3

<211> 638

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Ile Leu Phe Lys Gln Ala Thr Tyr Phe Ile Ser Leu Phe Ala Thr

1 5 10 15

Val Ser Cys Gly Cys Leu Thr Gln Leu Tyr Glu Asn Ala Phe Phe Arg

20 25 30

Gly Gly Asp Val Ala Ser Met Tyr Thr Pro Asn Ala Gln Tyr Cys Gln

35 40 45

Met Arg Cys Thr Phe His Pro Arg Cys Leu Leu Phe Ser Phe Leu Pro

50 55 60

Ala Ser Ser Ile Asn Asp Met Glu Lys Arg Phe Gly Cys Phe Leu Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Gly His Ser Leu Lys Gln Cys Gly His Gln Ile Ser Ala Cys His

100 105 110

Arg Asp Ile Tyr Lys Gly Val Asp Met Arg Gly Val Asn Phe Asn Val

115 120 125

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

130 135 140

Ile Arg Cys Gln Phe Phe Ser Tyr Ala Thr Gln Thr Phe His Lys Ala

145 150 155 160

Glu Tyr Arg Asn Asn Cys Leu Leu Lys Tyr Ser Pro Gly Gly Thr Pro

165 170 175

Thr Ala Ile Lys Val Leu Ser Asn Val Glu Ser Gly Phe Ser Leu Lys
180 185 190

Pro Cys Ala Leu Ser Glu Ile Gly Cys His Met Asn Ile Phe Gln His
195 200 205

Leu Ala Phe Ser Asp Val Asp Val Ala Arg Val Leu Thr Pro Asp Ala
210 215 220

Phe Val Cys Arg Thr Ile Cys Thr Tyr His Pro Asn Cys Leu Phe Phe

225 230 235 240

Thr Phe Tyr Thr Asn Val Trp Lys Ile Glu Ser Gln Arg Asn Val Cys
245 250 255

Leu Leu Lys Thr Ser Glu Ser Gly Thr Pro Ser Ser Ser Thr Pro Gln
260 265 270

Glu Asn Thr Ile Ser Gly Tyr Ser Leu Leu Thr Cys Lys Arg Thr Leu
275 280 285

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

290 295 300

Glu Glu Leu Asn Val Thr Phe Val Lys Gly Val Asn Val Cys Gln Glu
305 310 315 320

Thr Cys Thr Lys Met Ile Arg Cys Gln Phe Phe Thr Tyr Ser Leu Leu
325 330 335

Pro Glu Asp Cys Lys Glu Glu Lys Cys Lys Cys Phe Leu Arg Leu Ser
340 345 350

Met Asp Gly Ser Pro Thr Arg Ile Ala Tyr Gly Thr Gln Gly Ser Ser

355 360 365

Gly Tyr Ser Leu Arg Leu Cys Asn Thr Gly Asp Asn Ser Val Cys Thr
370 375 380

Thr Lys Thr Ser Thr Arg Ile Val Gly Gly Thr Asn Ser Ser Trp Gly
385 390 395 400

Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu Gln Val Lys Leu Thr Ala Gln Arg
405 410 415

His Leu Cys Gly Gly Ser Leu Ile Gly His Gln Trp Val Leu Thr Ala

420 425 430
 Ala His Cys Phe Asp Gly Leu Pro Leu Gln Asp Val Trp Arg Ile Tyr
 435 440 445
 Ser Gly Ile Leu Asn Leu Ser Asp Ile Thr Lys Asp Thr Pro Phe Ser
 450 455 460
 Gln Ile Lys Glu Ile Ile Ile His Gln Asn Tyr Lys Val Ser Glu Gly
 465 470 475 480
 Asn His Asp Ile Ala Leu Ile Lys Leu Gln Ala Pro Leu Asn Tyr Thr

 485 490 495
 Glu Phe Gln Lys Pro Ile Cys Leu Pro Ser Lys Gly Asp Thr Ser Thr
 500 505 510
 Ile Tyr Thr Asn Cys Trp Val Thr Gly Trp Gly Phe Ser Lys Glu Lys
 515 520 525
 Gly Glu Ile Gln Asn Ile Leu Gln Lys Val Asn Ile Pro Leu Val Thr
 530 535 540
 Asn Glu Glu Cys Gln Lys Arg Tyr Gln Asp Tyr Lys Ile Thr Gln Arg

 545 550 555 560
 Met Val Cys Ala Gly Tyr Lys Glu Gly Gly Lys Asp Ala Cys Lys Gly
 565 570 575
 Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Lys His Asn Gly Met Trp Arg Leu
 580 585 590
 Val Gly Ile Thr Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Arg Glu Gln Pro
 595 600 605
 Gly Val Tyr Thr Lys Val Ala Glu Tyr Met Asp Trp Ile Leu Glu Lys

 610 615 620
 Thr Gln Ser Ser Asp Gly Lys Ala Gln Met Gln Ser Pro Ala
 625 630 635
 <210> 4
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Antisense Oligonucleotide

<400> 4

tgcaagtctc ttggcaaaca

20