



등록특허 10-2118429



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년06월03일

(11) 등록번호 10-2118429

(24) 등록일자 2020년05월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/113 (2010.01) *A61K 31/712* (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01) *C07H 21/00* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7032508
- (22) 출원일자(국제) 2013년04월24일
심사청구일자 2018년04월16일
- (85) 번역문제출일자 2014년11월20일
- (65) 공개번호 10-2015-0003846
- (43) 공개일자 2015년01월09일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/037913
- (87) 국제공개번호 WO 2013/163258
국제공개일자 2013년10월31일

- (30) 우선권주장
61/717,927 2012년10월24일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
JP2009532044 A*
WO2007027894 A2*
WO2010144485 A1
WO2009106367 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
사노피
프랑스 75008 파리 뤼 라 보에티에 54
- (72) 발명자
바트, 발크리센
미국 92121 캘리포니아주 샌디에고 존 흉킨스 코트 3545 스위트 210
마르쿠슨, 에릭
미국 92121 캘리포니아주 샌디에고 존 흉킨스 코트 3545 스위트 210
- (74) 대리인
양영준

전체 청구항 수 : 총 32 항

심사관 : 문동현

(54) 발명의 명칭 마이크로RNA 화합물 및 MIR-21 활성 조절 방법

(57) 요약

본 발명은 miR-21 활성의 저해를 위한 조성물 및 방법이다. 조성물은 miR-21 활성의 강한 저해제를 넣는 특정 뉴클레오시드 수정 패턴을 가지고 있다. 조성물은 miR-21을 저해하는 데 이용될 수 있으며, 섬유증 및 암과 같은, 비정상적인 miR-21의 발현과 관련이 있는 질병을 치료하는 데 이용될 수 있다.

(30) 우선권주장

61/741,783 2012년04월25일 미국(US)

61/779,913 2013년03월13일 미국(US)

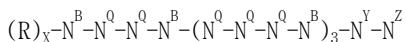
명세서

청구범위

청구항 1

21 또는 22개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 수정된(modified) 올리고뉴클레오티드를 포함하는 화합물이며, 상기 수정된 올리고뉴클레오티드의 핵염기 서열은 miR-21 (SEQ ID NO: 1)에 90% 이상 상보적이고, 상기 수정된 올리고뉴클레오티드는 5'에서 3' 방향의 하기 뉴클레오시드 패턴 III의 적어도 21개의 인접 뉴클레오시드를 포함하는 것인 화합물:

<패턴 III>



(상기 패턴에서,

각각의 R은 비-두고리 뉴클레오시드이고,

X는 3 내지 4이고,

각각의 N^B는 두고리 뉴클레오시드이고,

각각의 N⁰는 비-두고리 뉴클레오시드이고,

N^Y는 두고리 뉴클레오시드이고,

각각의 N^Z는 수정된 뉴클레오시드임).

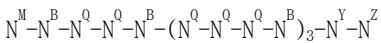
청구항 2

18 또는 19개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 수정된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 화합물이며,

상기 수정된 올리고뉴클레오티드의 핵염기 서열은 miR-21 (SEQ ID NO: 1)에 90% 이상 상보적이고,

상기 수정된 올리고뉴클레오티드는 5'에서 3' 방향의 하기 뉴클레오시드 패턴 IV의 적어도 18개의 인접 뉴클레오시드를 포함하는 것인 화합물:

<패턴 IV>



(상기 패턴에서,

N^M은 두고리 뉴클레오시드가 아닌 수정된 뉴클레오시드이고,

각각의 N^B는 두고리 뉴클레오시드이고,

각각의 N⁰는 비-두고리 뉴클레오시드이고,

N^Y는 두고리 뉴클레오시드이고,

N^Z는 수정된 뉴클레오시드임).

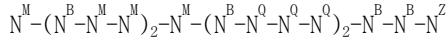
청구항 3

18 또는 19개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 수정된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 화합물이며,

상기 수정된 올리고뉴클레오티드의 핵염기 서열은 miR-21 (SEQ ID NO: 1)에 90% 이상 상보적이고,

상기 수정된 올리고뉴클레오티드는 5'에서 3' 방향의 하기 뉴클레오시드 패턴 VII의 적어도 18개의 인접 뉴클레오시드를 포함하는 것인 화합물:

<패턴 VII>



(상기 패턴에서,

각각의 N^{M} 은 두고리 뉴클레오시드가 아닌 수정된 뉴클레오시드이고,

각각의 N^{B} 는 두고리 뉴클레오시드이고,

각각의 N^{Q} 는 비-두고리 뉴클레오시드이고,

N^{Z} 는 수정된 뉴클레오시드임).

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 두고리 뉴클레오시드가 LNA 뉴클레오시드, cEt 뉴클레오시드, 및 ENA 뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택된 것인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 두고리 뉴클레오시드가 S-cEt 뉴클레오시드인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 두고리 뉴클레오시드가 LNA 뉴클레오시드인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 비-두고리 뉴클레오시드가 β -D-데옥시리보뉴클레오시드, 2'-0-메틸 뉴클레오시드, 및 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택된 것인 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 비-두고리 뉴클레오시드가 β -D-데옥시리보뉴클레오시드 및 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택된 것인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 비-두고리 뉴클레오시드가 β -D-데옥시리보뉴클레오시드인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 비-두고리 뉴클레오시드가 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드인 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서,

각각의 R은 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이고,

각각의 N^{B} 는 S-cEt 뉴클레오시드이고,

각각의 N^{Q} 는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이고,

N^{Y} 는 S-cEt 뉴클레오시드이고,

N^z 는 S-cEt 뉴클레오시드

인 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서,

각각의 R은 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이고,

각각의 N^B 는 S-cEt 뉴클레오시드이고,

각각의 N^Q 는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드 및 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택되고,

N^Y 는 S-cEt 뉴클레오시드이고,

N^Z 는 S-cEt 뉴클레오시드인 화합물.

청구항 13

제2항에 있어서,

N^M 은 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이고,

각각의 N^B 는 S-cEt 뉴클레오시드이고,

각각의 N^Q 는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이고,

N^Y 는 S-cEt 뉴클레오시드이고,

N^Z 는 S-cEt 뉴클레오시드

인 화합물.

청구항 14

제2항에 있어서,

N^M 은 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이고,

각각의 N^B 는 S-cEt 뉴클레오시드이고,

각각의 N^Q 는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드 및 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택되고,

N^Y 는 S-cEt 뉴클레오시드이고,

N^Z 는 S-cEt 뉴클레오시드인 화합물.

청구항 15

제2항에 있어서, 구조:

A_EC_SA_ET_EC_SA_EG_ET_EC_STGAU_SAAGC_SU_SA_S (SEQ ID NO: 3)

를 가지며, 이때,

아래 첨자가 붙지 않은 뉴클레오시드는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이고,

아래 첨자 "E"가 붙은 뉴클레오시드는 2'-MOE 뉴클레오시드이고,

아래 첨자 "S"가 붙은 뉴클레오시드는 S-cEt 뉴클레오시드

인 화합물.

청구항 16

제3항에 있어서,

a. 각각의 N^M 은 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이고,

각각의 N^B 는 S-cEt 뉴클레오시드이고,

각각의 N^Q 는 2'-0-메틸 뉴클레오시드 및 β -D-데옥시리보뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택되고,

N^Z 는 S-cEt 뉴클레오시드 및 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드로부터 선택되거나,

b. 각각의 N^M 은 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이고,

각각의 N^B 는 S-cEt 뉴클레오시드이고,

각각의 N^Q 는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이고,

N^Z 는 S-cEt 뉴클레오시드이거나,

c. 각각의 N^M 은 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이고,

각각의 N^B 는 S-cEt 뉴클레오시드이고,

각각의 N^Q 는 2'-0-메틸 뉴클레오시드 및 β -D-데옥시리보뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택되고,

N^Z 는 S-cEt 뉴클레오시드이거나, 또는

d. 각각의 N^M 은 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이고,

각각의 N^B 는 S-cEt 뉴클레오시드이고,

각각의 N^Q 는 2'-0-메틸 뉴클레오시드 및 β -D-데옥시리보뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택되고,

N^Z 는 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드

인 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제3항 및 제11항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 수정된 올리고뉴클레오티드의 핵염기 서열이 miR-21 (SEQ ID NO: 1)의 핵염기 서열에 100% 상보적인 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제3항 및 제11항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 뉴클레오시드간 결합이 수정된 뉴클레오시드간 결합이거나, 각각의 뉴클레오시드간 결합이 수정된 뉴클레오시드간 결합이며, 수정된 뉴클레오시드간 결합은 선택적으로 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합인 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제3항 및 제11항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 시토신이 5-메틸시토신이거나, 각각의 시토신이 5-메틸시토신인 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제3항 및 제11항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 수정된 올리고뉴클레오티드의 핵염기 서열이

SEQ ID NO: 3, 4, 8 내지 10으로부터 선택되고, 이때, 각각의 T가 T 및 U로부터 독립적으로 선택된 것인 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제3항 및 제11항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 수정된 올리고뉴클레오티드가 miR-21의 핵염기 서열에 대하여 1개의 틀린 짹(mismatch)을 갖는 것인 화합물.

청구항 22

15 내지 22개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 수정된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 화합물이며,

상기 수정된 올리고뉴클레오티드는 다음 구조들로부터 선택된 구조의 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 또는 적어도 19개의 인접 뉴클레오시드를 포함하는 것인 화합물.

화합물 #	서열 및 화학 (5' to 3')	SEQ ID NO
25221	A _E C _S ATC _S AGTC _S TGAU _S AAGC _S U _S A _S	3
36731	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGAU _S AAGC _S U _S A _S	3
36843	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGMAU _S AA _M GC _S U _S A _S	3
36844	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGMAU _S AA _M GC _S U _S T _E	8
36845	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGAMU _S AMAGC _S U _S A _S	3
36846	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGAMU _S AMAGC _S U _S T _E	8
36000	A _E C _S ATC _S A _E G _E T _E C _S TGAU _S A _E AGC _S U _S A _S	3
36001	A _E C _S ATC _S AG _E T _E C _S TGAU _S A _E AGC _S U _S A _S	3
36002	A _E C _S ATC _S AGT _E C _S TGAU _S A _E AGC _S U _S A _S	3
36003	A _E C _S ATC _S AGTC _S TGAU _S A _E AGC _S U _S A _S	3
36004	A _E C _S AT _E C _S A _E G _E T _E C _S TGAU _S A _E AGC _S U _S T _E	8
36005	A _E C _S ATC _S A _E G _E T _E C _S TGAU _S A _E AGC _S U _S T _E	8
36006	A _E C _S ATC _S AG _E T _E C _S TGAU _S A _E AGC _S U _S T _E	8
36007	A _E C _S ATC _S AGT _E C _S TGAU _S A _E AGC _S U _S T _E	8
36008	A _E C _S ATC _S AGTC _S TGAU _S A _E AGC _S U _S T _E	8
36009	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGAU _S AAGC _S U _S	10
36010	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGAU _S AMAGC _S U _S	10
36011	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGAMU _S AAGC _S U _S	10
36012	C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGAU _S AAGC _S U _S A _S	9
36016	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGAMU _S AAGC _S U _S A _S	3
36017	A _E C _S A _E TC _S A _E G _E TC _S TGAMU _S AAGC _S U _S A _S	3

36018	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _C _S TGAU _S A _M AGC _S U _S As	3
36019	A _E C _S A _E T _C _S A _E G _E T _C _S TGAU _S A _M AGC _S U _S As	3
36035	A _E C _S ATC _S A _M GTC _S U _M GAU _S A _M AGC _S U _S As	3
36041	A _E C _S ATC _S A _E GTC _S T _E GAU _S A _E AGC _S U _S As	3
36045	A _E C _S AT _E C _S A _E G _E T _E C _S TGA _M U _S A _M AGC _S U _S T _E	8
36046	A _E C _S ATC _S A _E G _E T _E C _S TGA _M U _S A _M AGC _S U _S T _E	8
36047	A _E C _S ATC _S A _E G _E T _E C _S TGA _M U _S A _M AGC _S U _S T _E	8
36048	A _E C _S ATC _S AGT _E C _S TGA _M U _S A _M AGC _S U _S T _E	8
36051	A _E C _S ATC _S A _M GTC _S U _M GAU _S A _M AGC _S U _S T _E	8
36968	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _C _S TGAU _S AAGC _S U _S As	3
36969	A _E C _S A _E T _C _S A _E G _E T _C _S TGAU _S AAGC _S U _S As	3
36970	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGAU _S AAGC _S U _S T _E	8
36971	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _C _S TGAU _S AAGC _S U _S T _E	8
36972	A _E C _S A _E T _C _S A _E G _E T _C _S TGAU _S AAGC _S U _S T _E	8
36973	A _E C _S AT _E C _S A _E G _E T _E C _S TGAU _S AAGC _S U _S As	3
36974	A _E C _S A _E T _C _S A _E G _E T _E C _S TGAU _S AAGC _S U _S As	3
36975	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGAU _S AAGC _S U _S As	3
36976	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _C _S TGAU _S AAGC _S U _S As	3
36977	A _E C _S ATC _S A _E G _E T _E C _S TGAU _S AAGC _S U _S As	3
36978	A _E C _S A _E T _E C _S AGT _E C _S TGAU _S AAGC _S U _S As	3

(여기서,

아래 첨자가 붙지 않은 뉴클레오시드는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이고,

아래 첨자 "E"가 붙은 뉴클레오시드는 2'-MOE 뉴클레오시드이고,

아래 첨자 "S"가 붙은 뉴클레오시드는 S-cEt 뉴클레오시드이고,

아래 첨자 "M"이 붙은 뉴클레오시드는 2'-0-메틸 뉴클레오시드임)

청구항 23

다음 구조들로부터 선택된 구조를 갖는 수정된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 화합물.

화합물 #	서열 및 화학 (5' to 3')	SEQ ID NO
25221	A _E C _S ATC _S AGTC _S TGAU _S AAGC _S U _S A _S	3
36731	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGAU _S AAGC _S U _S A _S	3
36843	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TG _M AU _S A _M GC _S U _S A _S	3
36844	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TG _M AU _S A _M GC _S U _S T _E	8
36845	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TG _M U _S A _M AGC _S U _S A _S	3
36846	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TG _M U _S A _M AGC _S U _S T _E	8
36000	A _E C _S ATC _S A _E G _E T _E C _S TGA _E U _S A _E AGC _S U _S A _S	3
36001	A _E C _S ATC _S SAG _E T _E C _S TGA _E U _S A _E AGC _S U _S A _S	3
36002	A _E C _S ATC _S SAGT _E C _S TGA _E U _S A _E AGC _S U _S A _S	3
36003	A _E C _S ATC _S AGTC _S TGA _E U _S A _E AGC _S U _S A _S	3
36004	A _E C _S AT _E C _S A _E G _E T _E C _S TGA _E U _S A _E AGC _S U _S T _E	8
36005	A _E C _S ATC _S A _E G _E T _E C _S TGA _E U _S A _E AGC _S U _S T _E	8
36006	A _E C _S ATC _S SAG _E T _E C _S TGA _E U _S A _E AGC _S U _S T _E	8
36007	A _E C _S ATC _S SAGT _E C _S TGA _E U _S A _E AGC _S U _S T _E	8
36008	A _E C _S ATC _S AGTC _S TGA _E U _S A _E AGC _S U _S T _E	8
36009	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGAU _S AAGC _S U _S	10
36010	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGAU _S A _M AGC _S U _S	10
36011	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TG _M U _S AAGC _S U _S	10
36012	C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGAU _S AAGC _S U _S A _S	9
36016	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TG _M U _S AAGC _S U _S A _S	3
36017	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TG _M U _S AAGC _S U _S A _S	3

36018	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGAU _S A _M AGC _S U _S A _S	3
36019	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGAU _S A _M AGC _S U _S A _S	3
36035	A _E C _S ATC _S A _M GTC _S U _M GAU _S A _M AGC _S U _S A _S	3
36041	A _E C _S ATC _S A _E GTC _S T _E GAU _S A _E AGC _S U _S A _S	3
36045	A _E C _S AT _E C _S A _E G _E T _E C _S TG _M U _S A _M AGC _S U _S T _E	8
36046	A _E C _S ATC _S A _E G _E T _E C _S TG _M U _S A _M AGC _S U _S T _E	8
36047	A _E C _S ATC _S SAG _E T _E C _S TG _M U _S A _M AGC _S U _S T _E	8
36048	A _E C _S ATC _S SAGT _E C _S TG _M U _S A _M AGC _S U _S T _E	8
36051	A _E C _S ATC _S A _M GTC _S U _M GAU _S A _M AGC _S U _S T _E	8
36968	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGAU _S AAGC _S U _S A _S	3
36969	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGAU _S AAGC _S U _S A _S	3
36970	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGAU _S AAGC _S U _S T _E	8
36971	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGAU _S AAGC _S U _S T _E	8
36972	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGAU _S AAGC _S U _S T _E	8
36973	A _E C _S AT _E C _S A _E G _E T _E C _S TGAU _S AAGC _S U _S A _S	3
36974	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGAU _S AAGC _S U _S A _S	3
36975	A _E C _S A _E T _E C _S SAG _E T _E C _S TGAU _S AAGC _S U _S A _S	3
36976	A _E C _S A _E T _E C _S A _E GTC _S TGAU _S AAGC _S U _S A _S	3
36977	A _E C _S ATC _S A _E G _E T _E C _S TGAU _S AAGC _S U _S A _S	3
36978	A _E C _S A _E T _E C _S SAGT _E C _S TGAU _S AAGC _S U _S A _S	3

(여기서,

아래 첨자가 붙지 않은 뉴클레오시드는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이고,

아래 첨자 "E"가 붙은 뉴클레오시드는 2'-MOE 뉴클레오시드이고,

아래 첨자 "S"가 붙은 뉴클레오시드는 S-cEt 뉴클레오시드이고,
아래 첨자 "M"이 붙은 뉴클레오시드는 2'-0-메틸 뉴클레오시드임)

청구항 24

제1항 내지 제3항 및 제11항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 대상자에서 섬유증을 치료하거나, 예방하거나 또는 섬유증의 개시를 지연시키기 위한 약학적 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 섬유증이 신장 섬유증, 폐 섬유증, 간 섬유증, 심장 섬유증, 피부 섬유증, 노화 관련 섬유증, 비장 섬유증, 피부경화증 및 이식 후 섬유증으로부터 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서,

- a. 신장 섬유증이 사구체경화증, 세뇨관 간질성 섬유증, IgA 신장병, 간질성 섬유증/관형 위축, 만성 신장 손상, 사구체 질병, 사구체 신염, 알포트 증후군, 당뇨병, 특발성 국소 분절성 사구체 경화증, 막성 신증, 허탈성 사구체병증, 만성 재발성 신장 감염 및 말기 신장 질환으로부터 선택된 질병을 앓는 대상자에 존재하거나,
- b. 신장 섬유증이 신장에 대한 급성 또는 반복성 외상에 기인하거나,
- c. 간 섬유증이 만성 간 손상, 간염 감염, 비알코올성 지방간염 및 경화증으로부터 선택된 질병을 앓는 대상자에 존재하거나,
- d. 폐 섬유증이 특발성 폐 섬유증이거나,
- e. 대상자가 만성 폐쇄성 폐 질환을 앓고 있는

것인 약학적 조성물.

청구항 27

제24항에 있어서, 항염증제, 면역억제제, 항당뇨병약, 디呱신, 혈관확장제, 안지오텐신 II 전환효소(ACE) 억제제, 안지오텐신 II 수용체 차단제ARB, 칼슘 채널 차단제, 이소소르비드 디니트레이트, 하이드랄라진, 질산염, 베타 차단제, 나트륨이뇨펩티드, 혜파리노이드 및 결합조직 성장인자 저해제로부터 선택된 적어도 하나의 치료제와 함께 투여되기에 적합한 약학적 조성물.

청구항 28

제1항 내지 제3항 및 제11항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 대상자에서 암을 치료하거나, 예방하거나 또는 암의 개시를 지연시키기 위한 약학적 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, 암이 간암, 유방암, 방광암, 전립선암, 대장암, 폐암, 뇌암, 혈액암, 췌장암, 두경부암, 설암, 위암, 피부암 또는 갑상선암인 약학적 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서, 적어도 하나의 추가 항암요법과 함께 대상자에게 투여되기에 적합한 약학적 조성물.

청구항 31

제24항에 있어서, 대상자가 인간인 약학적 조성물.

청구항 32

제28항에 있어서, 대상자가 인간인 약학적 조성물.

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 miR-21 활성 조절을 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] "성숙한 마이크로 RNA"라고도 알려진 마이크로RNA(microRNA)는 식물과 동물의 계보에 암호화된 작은(대략 18~24개 뉴클레오티드 길이임) 비 암호화 RNA 분자이다. 어떤 경우에는 고도로 보존된, 내생적으로 발현된 마이크로RNA가 특정 mRNA의 3'-비해독부위(3'-UTR)에 결합하여 유전자의 발현을 조절한다. 식물과 동물에서는 1000개 이상의 상이한 마이크로RNA가 확인되었다. 어떤 성숙한 마이크로RNA는 종종 수백 개의 뉴클레오티드 길이인 진내인성 1차 마이크로RNA 전사체(프라이-마이크로RNA(pri-microRNA), 프라이-mir, 프라이-miR 또는 프라이-프리-마이크로RNA(pri-pre-microRNA)라고도 알려져 있음)로부터 유래하는 것으로 보인다(Lee, et al., EMBO J., 2002, 21(17), 4663-4670).

[0003] 마이크로RNA의 기능을 분석한 결과, 이를 작은 비 암호화 RNA는 발달 시기 선택, 기관 형성, 분화, 패턴화, 배발생, 성장 조절 및 예정세포사를 포함하는, 동물의 상이한 생리적 과정의 원인이 되는 것으로 밝혀졌다. 마이크로RNA가 참여하는 특정 과정의 예로는 줄기세포 분화, 신경 발생, 혈관 형성, 조혈 및 액소시토시스를 포함한다(Alvarez-Garcia and Miska, Development, 2005, 132, 4653-4662에서 재검토됨).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 본 발명은 수정된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 화합물로서, 이때, 수정된 올리고뉴클레오티드의 핵염기 서열이 miR-21에 상보적이고, 수정된 올리고뉴클레오티드가 본원에 기술된 뉴클레오시드 패턴을 가지고 있다.

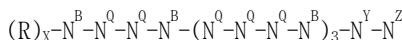
[0005] 본 발명은 세포를 본원에 기술된 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 miR-21의 활성을 저해하는 방법이다. 특정 구현예에서, 세포는 생체 내 세포이다. 특정 구현예에서, 세포는 시험관 내 세포이다.

[0006] 본 발명은 miR-21과 관련이 있는 질병을 앓는 대상자에게 본원에 기술된 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 miR-21과 관련된 질병의 치료방법이다. 특정 구현예에서, 대상자는 개이다.

[0007] 본원에 기술된 화합물은 치료용으로 제공된다.

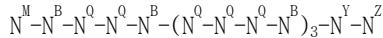
과제의 해결 수단

[0008] 본 발명은 8 내지 22개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어지는 수정된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 화합물로, 이때, 수정된 올리고뉴클레오티드의 핵염기 서열은 miR-21(SEQ ID NO: 1)에 상보적이고, 수정된 올리고뉴클레오티드는 5'에서 3' 방향의 다음과 같은 뉴클레오시드 패턴 III의 적어도 8개의 인접한 뉴클레오시드를 포함한다:



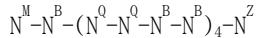
[0010] 이때, 각각의 R은 비 두고리 뉴클레오시드이고; X는 1 내지 4이고; 각각의 N^B는 두고리 뉴클레오시드이고; 각각의 N^Q는 비 두고리 뉴클레오시드이고; N^Y는 수정된 뉴클레오시드 또는 수정되지 않은 뉴클레오시드이고; 각각의 N^Z는 수정된 뉴클레오시드이다.

[0011] 본 발명은 8 내지 19개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어지는 수정된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 화합물로, 이때, 수정된 올리고뉴클레오티드의 핵염기 서열은 miR-21(SEQ ID NO: 1)에 상보적이고, 수정된 올리고뉴클레오티드는 5'에서 3' 방향의 다음과 같은 뉴클레오시드 패턴 IV의 적어도 8개의 인접한 뉴클레오시드를 포함한다:



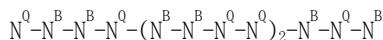
[0013] 이때, N^{M} 은 두고리 뉴클레오시드가 아닌 수정된 뉴클레오시드이고; 각각의 N^{B} 는 두고리 뉴클레오시드이고; 각각의 N^{Q} 는 비 두고리 뉴클레오시드이고; N^{Y} 는 수정된 뉴클레오시드 또는 수정되지 않은 뉴클레오시드이고; N^{Z} 는 수정된 뉴클레오시드이다.

[0014] 본 발명은 8 내지 19개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어지는 수정된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 화합물로, 이때, 수정된 올리고뉴클레오티드의 핵염기 서열은 miR-21(SEQ ID NO: 1)에 상보적이고, 수정된 올리고뉴클레오티드는 5'에서 3' 방향의 다음과 같은 뉴클레오시드 패턴 V의 적어도 8개의 인접한 뉴클레오시드를 포함한다:



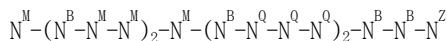
[0016] 이때, N^{M} 은 두고리 뉴클레오시드가 아닌 수정된 뉴클레오시드이고; 각각의 N^{B} 는 두고리 뉴클레오시드이고; 각각의 N^{Q} 는 비 두고리 뉴클레오시드이고; N^{Z} 는 수정된 뉴클레오시드이다.

[0017] 본 발명은 8 내지 15개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어지는 수정된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 화합물로, 이때, 수정된 올리고뉴클레오티드의 핵염기 서열은 miR-21(SEQ ID NO: 1)에 상보적이고, 수정된 올리고뉴클레오티드는 5'에서 3' 방향의 다음과 같은 뉴클레오시드 패턴 VI의 적어도 8개의 인접한 뉴클레오시드를 포함한다:



[0019] 이때, 각각의 N^{Q} 는 비 두고리 뉴클레오시드이고; 각각의 N^{B} 는 두고리 뉴클레오시드이다.

[0020] 본 발명은 8 내지 19개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어지는 수정된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 화합물로, 이때, 수정된 올리고뉴클레오티드의 핵염기 서열은 miR-21(SEQ ID NO: 1)에 상보적이고, 수정된 올리고뉴클레오티드는 5'에서 3' 방향의 다음과 같은 뉴클레오시드 패턴 VII의 적어도 8개의 인접한 뉴클레오시드를 포함한다:



[0022] 이때, 각각의 N^{M} 은 두고리 뉴클레오시드가 아닌 수정된 뉴클레오시드이고; 각각의 N^{B} 는 두고리 뉴클레오시드이고; 각각의 N^{Q} 는 비 두고리 뉴클레오시드이고; N^{Z} 는 수정된 뉴클레오시드이다.

[0023] 본원에 제공된 임의의 화합물의 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 뉴클레오시드 패턴 III 중 적어도 9개, 적어도 10개, 적어도 11개, 적어도 12개, 적어도 13개, 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개 또는 22개의 인접한 뉴클레오시드를 포함한다. 본원에 제공된 임의의 화합물의 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 뉴클레오시드 패턴 IV, V, 또는 VII의 적어도 9개, 적어도 10개, 적어도 11개, 적어도 12개, 적어도 13개, 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개 또는 적어도 19개의 인접한 뉴클레오시드를 포함한다. 본원에 제공된 임의의 화합물의 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 뉴클레오시드 패턴 VI의 적어도 9개, 적어도 10개, 적어도 11개, 적어도 12개, 적어도 13개, 적어도 14개, 또는 적어도 15개의 인접한 뉴클레오시드를 포함한다. 본원에 제공된 임의의 화합물의 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 뉴클레오시드 패턴 III의 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 또는 22개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다. 본원에 제공된 임의의 화합물의 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 뉴클레오시드 패턴 IV, V, 또는 VII의 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 또는 19개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다. 본원에 제공된 임의의 화합물의 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 뉴클레오시드 패턴 VI의 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 또는 15개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다.

[0024] 본원에 제공된 임의의 화합물의 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드의 핵염기 서열은 miR-21(SEQ ID NO: 1)의 핵염기 서열에 적어도 90% 상보적, 적어도 95% 상보적, 또는 100% 상보적이다.

- [0025] 본원에 제공된 임의의 화합물의 특정 구현예에서, miR-21의 1번 위치의 핵염기는 수정된 올리고뉴클레오티드의 3' 말단의 첫 번째 핵염기와 짹을 이룬다.
- [0026] 본원에 제공된 임의의 화합물의 특정 구현예에서, 각각의 두고리 뉴클레오시드는 LNA 뉴클레오시드, cEt 뉴클레오시드 및 ENA 뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택된다.
- [0027] 본원에 제공된 임의의 화합물의 특정 구현예에서, 각각의 두고리 뉴클레오시드는 cEt 뉴클레오시드이다. 특정 구현예에서, cEt 뉴클레오시드는 S-cEt 뉴클레오시드이다. 특정 구현예에서, cEt 뉴클레오시드는 R-cEt 뉴클레오시드이다. 본원에 제공된 임의의 화합물의 특정 구현예에서, 각각의 두고리 뉴클레오시드는 LNA 뉴클레오시드이다.
- [0028] 본원에 제공된 임의의 화합물의 특정 구현예에서, 각각의 두고리 뉴클레오시드는 비-메틸화 핵염기를 포함한다.
- [0029] 본원에 제공된 임의의 화합물의 특정 구현예에서, 각각의 비 두고리 뉴클레오시드는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드, β -D-리보뉴클레오시드, 2'-0-메틸 뉴클레오시드, 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드, 및 2'-플루오로뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택된다. 본원에 제공된 임의의 화합물의 특정 구현예에서, 각각의 비 두고리 뉴클레오시드는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드 및 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택된다. 본원에 제공된 임의의 화합물의 특정 구현예에서, 각각의 비 두고리 뉴클레오시드는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이다. 본원에 제공된 임의의 화합물의 특정 구현예에서, 각각의 비 두고리 뉴클레오시드는 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이다.
- [0030] 본원에 제공된 임의의 화합물의 특정 구현예에서, 적어도 두 개의 비 두고리 뉴클레오시드는 서로 상이한 당 잔기를 포함한다. 본원에 제공된 임의의 화합물의 특정 구현예에서, 각각의 비 두고리 뉴클레오시드는 동일한 유형의 당 잔기를 가지고 있다.
- [0031] 본원에 제공된 임의의 화합물의 특정 구현예에서, 2개 이하의 비 두고리 뉴클레오시드는 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드다. 그러한 특정 구현예에서, 각각의 나머지 다른 비 두고리 뉴클레오시드는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이다.
- [0032] 본원에 제공된 임의의 화합물의 특정 구현예에서, 5'최말단 및 3'최말단의 비 두고리 뉴클레오시드는 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이고, 각각의 나머지 다른 비 두고리 뉴클레오시드는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이다. 본원에 제공된 임의의 화합물의 특정 구현예에서, 두 개의 비 두고리 뉴클레오시드는 2'-MOE 뉴클레오시드이고, 각각의 나머지 다른 비 두고리 뉴클레오시드는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이다.
- [0033] 뉴클레오시드 패턴 I 또는 III의 특정 구현예에서, R의 각각의 뉴클레오시드는 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이다. 뉴클레오시드 패턴 I 또는 III의 특정 구현예에서, R의 세 개의 뉴클레오시드는 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이고, R 중 하나의 뉴클레오시드는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이다.
- [0034] 뉴클레오시드 패턴 III의 특정 구현예에서, 각각의 R은 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이고; X는 1이고; 각각의 N^B 는 S-cEt 뉴클레오시드이고; 각각의 N^0 는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이고; N^Y 는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이고; N^Z 는 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이다. 뉴클레오시드 패턴 III의 특정 구현예에서, 각각의 R은 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이고; X는 1이고; 각각의 N^B 는 S-cEt 뉴클레오시드이고; 각각의 N^0 는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이고; N^Y 는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이고; N^Z 는 S-cEt 뉴클레오시드이다. 뉴클레오시드 패턴 III의 특정 구현예에서, 각각의 R은 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이고; X는 1이고; 각각의 N^B 는 S-cEt 뉴클레오시드이고; 각각의 N^0 는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이고; N^Y 는 S-cEt 뉴클레오시드이고; N^Z 는 S-cEt 뉴클레오시드이다.
- [0035] 뉴클레오시드 패턴 IV의 특정 구현예에서, N^M 은 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이고; 각각의 N^B 는 S-cEt 뉴클레오시드이고; 각각의 N^0 는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이고; N^Y 는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이고; N^Z 는 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이다. 뉴클레오시드 패턴 IV의 특정 구현예에서, N^M 은 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이고; 각각의 N^B 는 S-cEt 뉴클레오시드이고; 각각의 N^0 는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이고; N^Y 는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이고; N^Z 는 S-cEt 뉴클레오시드이다. 뉴클레오시드 패턴 IV의 특정 구현예에서, N^M 은 2'-0-메톡시에틸

뉴클레오시드이고; 각각의 N^B 는 S-cEt 뉴클레오시드이고; 각각의 N^0 는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이고; N^Y 는 S-cEt 뉴클레오시드이고; N^Z 는 S-cEt 뉴클레오시드이다.

[0036] 뉴클레오시드 패턴 IV의 특정 구현예에서, N^M 은 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이고; 각각의 N^B 는 S-cEt 뉴클레오시드이고; 각각의 N^0 는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드 및 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택되고; N^Y 는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이고; N^Z 는 S-cEt 뉴클레오시드이다. 뉴클레오시드 패턴 IV의 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는

A_EC_SA_ET_EC_SA_EG_ET_EC_STGAU_SAAGC_STA_S (SEQ ID NO: 3); 또는

A_EC_SA_ET_EC_SA_EG_ET_EC_STGAU_SAAGC_SU_SA_S (SEQ ID NO: 3)

[0039] 의 구조를 가지고 있다. 이때, 아래 첨자가 붙지 않은 뉴클레오시드는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이고; 아래 첨자 "E"가 붙은 뉴클레오시드는 2'-MOE 뉴클레오시드이고; 아래 첨자 "S"가 붙은 뉴클레오시드는 S-cEt 뉴클레오시드이다.

[0040] 뉴클레오시드 패턴 V의 특정 구현예에서, N^M 은 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이고; 각각의 N^B 는 S-cEt 뉴클레오시드이고; 각각의 N^0 는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이고; N^Z 는 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이다. 뉴클레오시드 패턴 V의 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는

A_EC_SATC_SA_SGTC_SU_SGAU_SA_SAGC_SU_SA_E (SEQ ID NO: 3)

[0042] 의 구조를 가지고 있다. 이때, 아래 첨자가 붙지 않은 뉴클레오시드는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이고; 아래 첨자 "E"가 붙은 뉴클레오시드는 2'-MOE 뉴클레오시드이고; 아래 첨자 "S"가 붙은 뉴클레오시드는 S-cEt 뉴클레오시드이다.

[0043] 뉴클레오시드 패턴 VI의 특정 구현예에서, 각각의 N^0 는 두고리 뉴클레오시드가 아닌 수정된 뉴클레오시드이다. 뉴클레오시드 패턴 VI의 특정 구현예에서, 각각의 N^0 는 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드 및 β -D-데옥시리보뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택된다. 뉴클레오시드 패턴 VI의 특정 구현예에서, 각각의 N^0 는 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이다. 뉴클레오시드 패턴 VI의 특정 구현예에서, 각각의 N^0 는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이다. 뉴클레오시드 패턴 VI의 특정 구현예에서, 각각의 N^0 는 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이고; 각각의 N^B 는 S-cEt 뉴클레오시드이다. 뉴클레오시드 패턴 VI의 특정 구현예에서, 각각의 N^0 는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드 뉴클레오시드이고; 각각의 N^B 는 뉴클레오시드이다. 뉴클레오시드 패턴 VI의 임의의 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 miR-21의 핵염기 서열에 대하여 0개, 1개, 또는 2개의 틀린 짹(mismatch)을 보유할 수 있다. 그러한 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 miR-21의 핵염기 서열에 대하여 0개의 틀린 짹을 보유한다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 miR-21의 핵염기 서열에 대하여 1개의 틀린 짹을 보유한다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 miR-21의 핵염기 서열에 대하여 2개의 틀린 짹을 보유한다. 뉴클레오시드 패턴 VI의 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는

^{Me}C_EA_ST_EC_SU_SA_EA_SA_SG_EC_ST_EA_S (SEQ ID NO: 7)

[0045] 의 구조를 가지고 있다. 이때, 아래 첨자 "E"가 붙은 뉴클레오시드는 2' MOE 뉴클레오시드이고; 아래 첨자 "S"가 붙은 뉴클레오시드는 S-cEt 뉴클레오시드이고; ^{Me}C는 5-메틸 시토신이다.

[0046] 뉴클레오시드 패턴 VII의 특정 구현예에서, 각각의 N^M 은 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이고; 각각의 N^B 는 S-cEt 뉴클레오시드이고; 각각의 N^0 는 2'-0-메틸 뉴클레오시드 및 β -D-데옥시리보뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택되고; N^Y 는 S-cEt 뉴클레오시드 및 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택된다. 뉴클레오시드 패턴 VII의 특정 구현예에서, 각각의 N^M 은 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이고; 각각의 N^B 는 S-cEt 뉴클레오시드이

고; 각각의 N^0 는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이고; N^Z 는 S-cEt 뉴클레오시드이다. 뉴클레오시드 패턴 VII의 특정 구현예에서, 각각의 N^M 은 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이고; 각각의 N^B 는 S-cEt 뉴클레오시드이고; 각각의 N^Q 는 2'-0-메틸 뉴클레오시드 및 β -D-데옥시리보뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택되고; N^Z 는 S-cEt 뉴클레오시드이다. 뉴클레오시드 패턴 VII의 특정 구현예에서, 각각의 N^M 은 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이고; 각각의 N^B 는 S-cEt 뉴클레오시드이고; 각각의 N^Q 는 2'-0-메틸 뉴클레오시드 및 β -D-데옥시리보뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택되고; N^Z 는 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이다. 뉴클레오시드 패턴 VII의 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는

[0047] A_EC_SA_ET_EC_SA_EG_ET_EC_STGAU_SAAGC_SU_SA_S (SEQ ID NO: 3)

[0048] 의 구조를 가지고 있다.

[0049] 특정 구현예에서, 화합물은 8개 내지 22개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어지는 수정된 올리고뉴클레오티드를 포함하는데, 이때, 수정된 올리고뉴클레오티드는 표 1의 구조들로부터 선택된 구조 중 적어도 8개, 적어도 9개, 적어도 10개, 적어도 11개, 적어도 12개, 적어도 13개, 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 또는 적어도 19개의 인접한 뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 표 1의 구조들로부터 선택된 구조를 가지고 있는 수정된 올리고뉴클레오티드를 포함한다.

[0050] 본원에 제공된 임의의 화합물의 특정 구현예에서, 적어도 하나의 뉴클레오시드간 결합은 수정된 뉴클레오시드간 결합이다. 본원에 제공된 임의의 화합물의 특정 구현예에서, 각각의 뉴클레오시드간 결합은 수정된 뉴클레오시드간 결합이다. 특정 구현예에서, 수정된 뉴클레오시드간 결합은 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합이다.

[0051] 본원에 제공된 임의의 화합물의 특정 구현예에서, 적어도 하나의 뉴클레오시드는 수정된 핵염기를 포함한다. 본원에 제공된 임의의 화합물의 특정 구현예에서, 적어도 하나의 시토신은 5-메틸 시토신이다. 본원에 제공된 임의의 화합물의 특정 구현예에서, 각각의 시토신은 5-메틸시토신이다. 본원에 제공된 임의의 화합물의 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드의 2번 위치의 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0052] 본원에 제공된 임의의 화합물의 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 3 내지 10으로부터 선택된 서열의 핵염기 서열을 가지고 있으며, 이때, 서열 내 각각의 T는 T 및 U로부터 독립적으로 선택된다.

[0053] 본원에 제공된 임의의 화합물의 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 miR-21의 핵염기 서열에 대하여 0개, 1개, 2개, 또는 3개의 틀린 짹을 보유한다. 본원에 제공된 임의의 화합물의 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 miR-21의 핵염기 서열에 대하여 0개, 1개, 또는 2개의 틀린 짹을 보유한다. 그러한 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 miR-21의 핵염기 서열에 대하여 0개의 틀린 짹을 보유한다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 miR-21의 핵염기 서열에 대하여 1개의 틀린 짹을 보유한다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 miR-21의 핵염기 서열에 대하여 2개의 틀린 짹을 보유한다.

[0054] 본 발명은 세포를 본원에 제공된 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 miR-21의 활성을 저해하는 방법이다. 특정 구현예에서, 세포는 생체 내 세포이다. 특정 구현예에서, 세포는 시험관 내 세포이다. 특정 구현예에서, 세포는 섬유모세포, 상피세포, 성상세포, 각질형성세포, 또는 섬유세포이다. 특정 구현예에서, 세포는 과증식성 세포 또는 저산소 세포이다. 특정 구현예에서, 섬유모세포는 과증식성 섬유모세포이다.

[0055] 본 발명은 세포를 본원에 기술된 임의의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 miR-21의 활성 저해 방법이다. 특정 구현예에서, 세포는 생체 내 세포이다. 특정 구현예에서, 세포는 시험관 내 세포이다. 특정 구현예에서, 세포는 섬유모세포, 과증식성 세포, 각질형성세포, 또는 저산소 세포이다.

[0056] 본 발명은 세포를 본원에 제공된 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포 내 콜라겐 밸현을 감소시키는 방법이다.

[0057] 본 발명은 miR-21과 관련된 질병을 앓는 대상자에게 본원에 제공된 임의의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, miR-21과 관련된 질병을 치료하거나, 예방하거나, 질병의 개시를 지연시키는 방법이다.

[0058] 특정 구현예에서, 질병은 섬유증이다. 특정 구현예에서 섬유증은 신장 섬유증, 폐 섬유증, 간 섬유증, 심장 섬유증, 피부 섬유증, 노화 관련 섬유증, 비장 섬유증, 피부경화증, 및/또는 이식 후 섬유증이다.

[0059] 특정 구현예에서, 섬유증은 신장 섬유증이고, 사구체경화증, 세뇨관 간질성 섬유증, IgA 신장병, 간질성 섬유증

/관형 위축; 만성 신장 손상, 만성 신장 질병, 사구체 질병, 사구체 신염, 당뇨병, 특발성 국소 분절성 사구체 경화증, 막성 신증, 허탈성 사구체병증, 만성 재발성 신장 감염, 급성 신부전(AKI) 후의 만성 신장 질병, 환경 독소 및/또는 천연물에 노출된 후의 신장 손상, 및 말기 신장 질환으로부터 선택된 질병 또는 병태을 앓는 대상자에 존재한다. 특정 구현예에서, 신장 섬유증은 신장에 대한 급성 또는 반복성 외상에 기인한다.

[0060] 특정 구현예에서, 섬유증은 간 섬유증이고, 만성 간 손상, (B형 간염 감염 및/또는 C형 간염 감염과 같은) 간염 감염, 비알코올성 지방간염, 알코올성 간 질병, 환경 독소 및/또는 천연물에 노출된 후의 간 손상, 및 경화증으로부터 선택된 질병을 앓는 대상자에 존재한다.

[0061] 특정 구현예에서, 폐 섬유증은 특발성 폐 섬유증이거나, 대상자가 만성 폐쇄 폐 질환을 앓고 있다.

[0062] 특정 구현예에서, 질병은 염증성 질병이다.

[0063] 본 발명은 급성 또는 만성 상처를 가지고 있는 대상자에게 본원에 제공된 임의의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상자의 상처 치유를 촉진하는 방법이다. 특정 구현예에서, 만성 상처는 급성 또는 만성 외과적 창상, 관통창, 적출 외상, 압박 손상, 전단 손상, 화상, 열상, 교상, 동맥성 궤양, 정맥성 궤양, 압박성 궤양 또는 당뇨성 궤양이다. 특정 구현예에서, 화합물은 상처에 국소적으로 투여된다.

[0064] 본 발명은 대상자에 본원에 제공된 임의의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상자의 섬유증식성 장애를 치료하는 방법이다.

[0065] 본원에 제공된 임의의 방법은 하나 이상의 조직에서 상승된 miR-21 발현을 나타내는 대상을 선택하는 단계를 포함할 수 있다.

[0066] 특정 구현예에서, 대상자에 본원에 제공된 임의의 화합물을 투여하는 단계는 콜라겐 발현을 감소시킨다.

[0067] 특정 구현예에서, 대상자는 기관 기능을 향상시킬 필요가 있는 자이며, 이때, 기관 기능은 심장 기능, 폐 기능, 간 기능 및 신장 기능으로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 임의의 화합물을 투여하는 단계는 대상자의 기관 기능을 향상시키며, 이때, 기관 기능은 심장 기능, 폐 기능, 간 기능 및 신장 기능으로부터 선택된다.

[0068] 본원에 제공된 임의의 방법은 대상자의 신장 기능을 평가하는 단계를 포함하며, 이는 대상자의 혈액에서 혈액 요소 질소를 측정하는 단계; 대상자의 혈액에서 크레아티닌을 측정하는 단계; 대상자의 크레아티닌 청소율을 측정하는 단계; 대상자의 단백뇨를 측정하는 단계; 대상자의 알부민:크레아티닌 비율을 측정하는 단계; 대상자의 소변 배출량을 측정하는 단계; 대상자의 소변에서 이눌린 청소율을 측정하는 단계; 대상자의 소변 삼투압 농도를 측정하는 단계; 대상자의 소변 삼투압 농도를 측정하는 단계; 대상자의 혈뇨를 측정하는 방법; 대상자의 혈액 및/또는 소변의 시스타틴 C를 측정하는 단계; 및/또는 대상자의 혈액 또는 소변에서 호중성의 젤라티나아제 관련 리포칼린(NGAL)을 측정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0069] 본원에 제공된 임의의 방법은 대상자의 간 기능을 평가하는 단계를 포함할 수 있으며, 이는 대상자의 혈액에서 알라닌 아미노기 전달효소 수준을 측정하는 단계; 대상자의 혈액에서 아스파르트산 아미노기 전달효소 수준을 측정하는 단계; 대상자의 혈액에서 빌리루빈 수준을 측정하는 단계; 대상자의 혈액에서 알부민 수준을 측정하는 단계; 대상자의 프로트롬빈 시간을 측정하는 단계; 대상자의 복수를 측정하는 단계; 대상자의 뇌병증을 측정하는 단계; 및/또는 예를 들어, 순간 탄성측정법을 이용하여 간 경직도를 측정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0070] 본원에 제공된 임의의 방법은 대상자의 폐 기능을 평가하는 단계를 포함할 수 있으며, 이는 대상자의 폐활량을 측정하는 단계; 대상자의 노력성 폐활량을 측정하는 단계; 대상자의 1초 노력성 호기 폐활량을 측정하는 단계; 대상자의 최고 호기 유속을 측정하는 단계; 대상자의 노력성 호기 유량을 측정하는 단계; 대상자의 최대 수의 환기량을 측정하는 단계; 대상자의 1초 노력성 호기 폐활량 대 노력성 폐활량의 비율을 결정하는 단계; 대상자의 환기/관류비를 측정하는 단계; 대상자의 질소 세척을 측정하는 단계; 및/또는 대상자의 하나 이상의 폐에서 공기의 절대 부피를 측정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0071] 본원에 제공된 임의의 방법은 대상자의 심장 기능을 평가하는 단계를 포함할 수 있으며, 이는 대상자의 심장 박출량을 측정하는 단계; 대상자의 1회 박출량을 측정하는 단계; 대상자의 평균 수축기 박출률을 측정하는 단계; 대상자의 수축기 혈압을 측정하는 단계; 대상자의 좌심실 박출 계수를 측정하는 단계; 대상자의 박출량 지수를 결정하는 단계; 대상자의 심장박출지수를 결정하는 단계; 대상자의 좌심실 분획 단축률을 측정하는 단계; 대상자의 원주형 섬유 단축의 평균 속도를 측정하는 단계; 대상자의 좌심실 유입 속도 패턴을 측정하는 단계; 대상자의 폐정맥 유속 패턴을 측정하는 단계; 및/또는 대상자의 승모 관류의 최대 초기 심장 확장기 속도를 측정하

는 단계를 포함할 수 있다.

[0072] 본원에 제공된 임의의 방법은 항염증제, 면역억제제, 항당뇨병약, 디콕신, 혈관확장제, 안지오텐신 II 전환효소(ACE) 억제제, 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB), 칼슘 채널 차단제, 이소소르비드 디니트레이트, 하이드랄라진, 질산염, 하이드랄라진, 베타 차단제, 나트륨이뇨펩티드, 헤파리노이드 및 결합조직 성장인자 저해제로부터 선택된 적어도 하나의 치료제를 대상자에 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 항염증제는 비스테로이드 항염증제로, 이때, 비스테로이드 항염증제는 이부프로펜, COX-1 저해제 및 COX-2 저해제로부터 선택적으로 선택된다. 특정 구현예에서, 면역억제제는 코르티코스테로이드, 시클로포스파미드 및 미코페놀레이트 모페틸로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 항염증제는 코르티코스테로이드로, 이때, 코르티코스테로이드는 선택적으로 프레드니손이다. 특정 구현예에서, 안지오텐신 II 전환효소(ACE) 저해제는 캡토프릴, 에날라프릴, 리시노프릴, 베나제프릴, 퀴나프릴, 포시노프릴 및 라미프릴로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB)는 칸데사르탄, 일베사르탄, 올메사르탄, 로사르탄, 발사르탄, 텔미사르탄 및 에프로사르탄으로부터 선택된다.

[0073] 특정 구현예에서, 질병은 암이다. 특정 구현예에서, 암은 간암, 유방암, 방광암, 전립선암, 대장암, 폐암, 뇌암, 혈액암, 췌장암, 두경부암, 설암, 위암, 피부암, 갑상선암, 신경모세포종, 식도암, 중피종, 신경모세포종, 골암, 신장암, 고환암, 직장암, 자궁경부암, 또는 난소암이다. 특정 구현예에서, 간암은 간세포암종이다. 특정 구현예에서, 뇌암은 다형성아교모세포종, 펩지성상세포종, 또는 펩돌기신경교종이다. 특정 구현예에서, 다형성아교모세포종은 전신경 다형성아교모세포종, 신경 다형성아교모세포종, 고전적 다형성아교모세포종, 또는 간엽 다형성아교모세포종이다. 특정 구현예에서, 혈액암은 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구 백혈병, 급성 단구성 백혈병, 다발골수종, 만성 림프구 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 호지킨 림프종 또는 비호지킨 림프종이다. 특정 구현예에서, 피부암은 흑색종이다. 특정 구현예에서, 신장암은 신장세포 암종이다. 특정 구현예에서, 유방암은 관상피 내암종, 침습성 관세포 암종, 삼중 음성 유방암, 수질 암종, 관형성 암종 및 점액 암종이다.

[0074] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 적어도 하나의 추가 항암요법을 대상자에 행하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 항암요법은 DNA 손상제, 증식억제제, 엽산길항제, 성장인자 수용체 저해제, 혈관형성 억제제, 수용체 타이로신 키나아제 저해제, 키나아제 저해제, 성장인자 저해제, 세포독성제, 방사선요법, 또는 종양의 외과적 절제이다. 특정 구현예에서, DNA 손상제는 1,3-비스(2-클로로에틸)-1-니트로소우레아, 부설판, 카르보플라틴, 카르무스틴, 클로람부실, 시스플라틴, 시클로포스파미드, 다카르바진, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 에토포시드, 이다루비신, 이포스파미드, 이리노테칸, 로무스틴, 메클로레타민, 멜팔란, 마이토마이신 C, 미톡산트론, 옥살리플라틴, 테모졸로미드, 또는 토포테칸이다. 특정 구현예에서, 엽산길항제는 메토트렉세이트, 아미노프테린, 티미딜산 합성효소, 세린 하이드록시메틸기 전달효소, 폴리폴리글루타밀(folylpolyglutamyl) 합성효소, g-글루타밀 가수분해효소, 글리신아미드 리보뉴클레오티드 트랜스포밀라아제, 류코보린, 아미노-이미다졸-카복스아마이드-리보뉴클레오티드 트랜스포밀라아제, 5-플루오로우라실, 또는 엽산 수송자이다. 특정 구현예에서, 성장인자 수용체 저해제는 에를로티닙, 또는 게피티닙이다. 특정 구현예에서, 혈관형성 억제제는 베바시주맙, 탈리도마이드, 카복시아미도트리아졸, TNP-470, CM101, IFN- α 혈소판인자-4, 수라민, SU5416, 트롬보스폰딘, VEGFR 길항제, 연골 유래 혈관형성 억제인자, 기질 금속단백질가수분해효소 억제제, 안지오스탄틴, 엔도스타틴, 2-메톡시에스트라디올, 테코갈란, 테트라티오몰리브레이트, 프로락틴, 또는 리노미드이다. 특정 구현예에서, 키나아제 저해제는 베바시주맙, BIBW 2992, 세툭시맙, 이마티닙, 트라스트주맙, 게피티닙, 라니비주맙, 페갑타닙, 소라페닙, 다사티닙, 수니티닙, 에를로티닙, 널로티닙, 라파티닙, 파니투무맙, 반데타닙, E7080, 파조파닙, 무브리티닙, 또는 포스타마티닙이다.

[0075] 특정 구현예에서, 암 환자에게 투여하는 단계는 종양 크기 및/또는 종양 수의 감소를 가져온다. 특정 구현예에서, 암 환자에게 투여하는 단계는 종양 크기 및/또는 종양 수의 증가를 예방하거나 지연시킨다. 특정 구현예에서, 암 환자에게 투여하는 단계는 전이 과정을 예방하거나 속도를 늦춘다. 특정 구현예에서, 암 환자에게 투여하는 단계는 대상자의 전체 생존기간 및/또는 무진행 생존을 연장한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 상승된 혈청 알파 태아단백질 및/또는 상승된 혈청 테스-감마-카복시프로트롬빈을 나타내는 대상을 선택하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 혈청 알파 태아단백질 및/또는 혈청 테스-감마-카복시프로트롬빈을 감소시키는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 비정상적인 간 기능을 나타내는 동물을 선택하는 단계를 포함한다.

[0076] 특정 구현예에서, 대상자는 인간이다. 특정 구현예에서, 대상자는 개이다.

- [0077] 본원에 제공된 임의의 방법에서, 화합물은 약학적 조성물로 존재한다.
- [0078] 본원에 제공된 임의의 화합물은 치료용일 수 있다. 본원에 제공된 임의의 화합물은 섬유증 치료용일 수 있다. 본원에 제공된 임의의 화합물은 상처 치유를 촉진하는 용도일 수 있다. 본원에 제공된 임의의 화합물은 암 치료용일 수 있다. 본원에 제공된 임의의 화합물은 전이 예방 및/또는 전이 개시 지연용일 수 있다.
- [0079] 본원에 제공된 임의의 화합물은 심장병 치료용일 수 있다.
- [0080] 본원에 제공된 임의의 화합물은 의약 제조용일 수 있다. 본원에 제공된 임의의 화합물은 섬유증 치료를 위한 의약 제조용일 수 있다. 본원에 제공된 임의의 화합물은 상처 치유 촉진을 위한 의약 제조용일 수 있다. 본원에 제공된 임의의 화합물은 암 치료를 위한 의약 제조용일 수 있다. 본원에 제공된 임의의 화합물은 전이 예방 및/또는 전이 개시 지연을 위한 의약 제조용일 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0081] 도 1은 실시예 1에 기술된 바와 같이, 특정 항-miR-21 화합물을 투여한 UUO 모델 마우스의 신장에서 (a) 콜라겐 1A1 및 (b) 콜라겐 3A1 발현 변화를 나타낸다.
- 도 2는 실시예 1에 기술된 바와 같이, 특정 항-miR-21 화합물을 투여한 UUO 모델 마우스의 신장에서 (a) 콜라겐 1A1 및 (b) 콜라겐 3A1 발현 변화를 나타낸다.
- 도 3은 실시예 2에 기술된 바와 같이, 특정 항-miR-21 화합물을 투여한 UUO 모델 마우스의 신장에서 (a) 콜라겐 1A1 및 (b) 콜라겐 3A1 발현 변화를 나타낸다.
- 도 4는 실시예 3에 기술된 바와 같이, 특정 항-miR-21 화합물을 투여한 일방적인 IRI 모델 마우스의 신장에서 (a) 콜라겐 1A1 발현의 변화, (b) 콜라겐 3A1 발현의 변화, 및 (c) 콜라겐 면적률을 나타낸다.
- 도 5는 실시예 4에 기술된 바와 같이, (a) 화합물 36328 또는 대조군 화합물을 투여한 IR/Nx 모델 마우스의 신장에서 소변 알부민 대 크레아티닌 비율, (b) 화합물 36284를 투여한 IR/Nx 모델 마우스의 신장에서 소변 알부민 대 크레아티닌 비율, 및 (c) 화합물 25220을 투여한 IR/Nx 모델 마우스의 신장에서 소변 알부민 대 크레아티닌 비율을 나타낸다.
- 도 6은 실시예 6에 기술된 바와 같이, (a) 항-miR-21 화합물의 루시퍼라제 활성 및 (b) 항-miR-21 화합물의 배양된 세포에서의 항증식 효과를 나타낸다.
- 도 7은 실시예 6에 기술된 바와 같이, 특정 항-miR-21 화합물을 투여한 UUO 모델 마우스의 신장에서 (a) 콜라겐 1A1 및 (b) 콜라겐 3A1 발현 변화를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0082] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 흔히 이해하는 바와 동일한 의미를 나타낸다. 구체적인 정의가 제공되지 않는 한, 본원에 기술된 분석화학, 합성 유기화학, 그리고 의약화학 및 약화학과 관련되어 이용되는 명명법, 절차 및 기법은 당해 기술 분야에서 널리 알려지고 흔히 사용되는 것들이다. 본원의 용어에 대한 정의가 여러 개 있는 경우, 본 절의 정의가 우선한다. 화학 합성, 화학 분석, 약제 조제, 제형화 및 전달, 그리고 대상자 치료에 일반적인 기법이 이용될 수 있다. 그러한 특정 기법 및 절차는 예를 들어, 문헌 "Carbohydrate Modifications in Antisense Research" Edited by Sangvi and Cook, American Chemical Society, Washington D.C., 1994 및 "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, Pa., 18th edition, 1990에서 찾아볼 수 있으며, 이 문헌들은 임의의 목적을 위해 참조로 본원에 통합된다. 허용되는 경우, 본원의 전체 개시 내용에 걸쳐 언급된 모든 특허, 특히 출원, 공개된 출원 및 출판물, GENBANK 서열, 웹사이트 및 기타 간행물은 달리 언급되지 않는 한 전체가 참조로 통합된다. URL 또는 기타 그러한 식별자 또는 주소에 대하여 언급한 경우, 그러한 식별자가 변경될 수 있고, 인터넷에 관한 자세한 정보가 변경될 수 있으나, 인터넷 검색에 의해 동등한 정보가 발견될 수 있음을 이해하여야 한다. 그에 대한 참조 표시는 그러한 정보의 이용 가능성 및 공중으로의 보급의 증거가 된다.

- [0083] 본 발명의 조성물 및 방법을 개시하고 기술하기 전에, 본원에 사용된 전문용어는 특정 구현예를 설명하기 위한 목적이 뿐, 제한하고자 하는 의도로 사용된 것이 아님을 이해하여야 한다. 본 명세서 및 첨부된 특허청구범위에 사용된 바와 같이, 단수형 "a", "an" 및 "the"는 맥락상 명백히 달리 지시하지 않는 한 복수의 지시 대상을 포

함한다.

[0084] 정의

"섬유증"은 기관 또는 조직의 과도한 섬유 결합 조직의 형성 또는 발달을 의미한다. 특정 구현예에서, 섬유증은 회복 또는 반응성 과정으로 발생한다. 특정 구현예에서, 섬유증은 손상 또는 부상에 대한 반응으로 발생한다. "섬유증"은이라는 용어는 기관 또는 조직의 정상적인 구성성분으로서의 섬유 조직의 형성과는 반대로, 회복 또는 반응성 과정으로서 기관 또는 조직의 과도한 섬유 결합 조직의 형성 또는 발달로 이해된다.

"알포트 증후군"은 비정상적인 수준의 사구체 기저막(GBM)이 생겨, 간질성 섬유증, 사구체 경화증 및 최종적으로 신장 기능의 상실로 이어지는 유전적 형태의 신장 질병을 의미한다. 이 질병은 또한 흔히 청각 장애 및 안구 이상을 특징으로 한다.

"의심 대상자"는 질병의 하나 이상의 임상적인 지표를 나타내는 대상자를 의미한다.

"섬유증 의심 대상자"는 섬유증의 하나 이상의 임상적인 지표를 나타내는 대상자를 의미한다.

"섬유증식성 장애"는 섬유모세포의 과도한 증식 및/또는 활성화가 특징인 장애를 의미한다.

"간암"은 간의 악성 종양을 의미하며, 원발성 암 또는 전이된 암이다. 특정 구현예에서, 간암은 예를 들어, 간 종양 및 간세포암종과 같은 간세포에서 발생하는 암; 섬유충관 암종; 및 담관암종(또는 담도암)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

"전이"는 암이 원발성 종양으로 최초로 발생한 장소로부터 신체의 다른 위치로 번지는 과정을 의미한다. 원발성 종양의 전이성 진행은 이웃하는 1차 종양 세포로부터의 분리, 혈액 순환 내에서의 생존 및 2차 위치에서의 성장을 포함하는 여러 단계를 반영한다.

"전체 생존 기간"은 질병의 진단 또는 치료 후 대상자가 생존하는 기간을 의미한다. 특정 구현예에서, 질병은 암이다. 일부 구현예에서, 전체 생존 기간은 진단 후의 생존 기간이다. 일부 구현예에서, 전체 생존 기간은 치료 개시 후의 생존 기간이다.

"무진행 생존"은 질병이 악화되지 않고, 질병을 앓는 대상자가 생존하는 기간을 의미한다. 특정 구현예에서, 무진행 생존은 질병의 진행 정도를 결정하거나 질병에 수치를 매김으로써 평가된다. 특정 구현예에서, 간암을 앓는 대상자의 무진행 생존은 종양 크기, 종양 수 및/또는 전이를 심사함으로써 평가된다.

"추가적인 진행을 중단한다"는 의학적 병태가 악화된 상태로 진전되는 것을 중단함을 의미한다.

[0095] 추가적인 진행을 "늦춘다"는 의학적 병태가 악화된 상태로 진전되는 속도를 감소시킴을 의미한다.

"손상된 신장 기능"은 정상적인 신장 기능에 비해 쇠약한 신장 기능을 의미한다.

"투석 시간을 지연시킨다"는 신장 기능을 유지시켜 투석 치료의 필요성이 지연됨을 의미한다.

"신장 이식 시간을 지연시킨다"는 신장 기능을 유지시켜 신장 이식의 필요성이 지연됨을 의미한다.

"신장 기능을 향상시킨다"는 정상적인 한계를 향해 신장 기능을 변화시킴을 의미한다. 특정 구현예에서, 향상된 신장 기능은 혈액 요소 질소의 감소, 단백뇨의 감소, 알부민뇨의 감소 등으로 측정된다.

"기대 수명을 향상시킨다"는 대상자의 질병의 하나 이상의 증상을 치료함으로써 대상자의 수명을 연장함을 의미한다.

[0101] "혈뇨"는 소변에 적혈구가 존재함을 의미한다.

[0102] "알부민뇨"는 소변에 과잉의 알부민이 존재함을 의미하며, 제한 없이, 정상 알부민뇨, 높은 정상 알부민뇨, 미세알부민뇨 및 거대알부민뇨를 포함한다. 정상적으로, 밸세포, 사구체 기저막 및 상피세포로 구성된 사구체 여과 투과성 장벽은 혈청 단백질이 소변으로 새는 것을 방지한다. 알부민뇨는 사구체 투과성 장벽의 손상을 반영 할 수 있다. 알부민뇨는 24시간 소변 시료, 하룻밤 소변(overnight urine) 시료 또는 일회성 소변(spot-urine) 시료로부터 계산될 수 있다.

[0103] "높은 정상 알부민뇨"는 (i) 24시간당 15 내지 <30mg의 알부민의 소변으로의 배출 및/또는 (ii) 남성에서 1.25 내지 <2.5mg/mmol(또는 10 내지 <20mg/g) 또는 여성에서 1.75 내지 <3.5mg/mmol(또는 15 내지 <30mg/g)의 알부

민/크레아티닌 비율을 특징으로 하는 높은 알부민뇨를 의미한다.

- [0121] "5' 표적 부위"는 특정 오리고뉴클레오티드의 3'-최말단 핵염기에 상보적인 표적 핵산의 핵염기를 의미한다.
- [0122] "3' 표적 부위"는 특정 오리고뉴클레오티드의 5'-최말단 핵염기에 상보적인 표적 핵산의 핵염기를 의미한다.
- [0123] "영역"은 핵산 내의 연결된 뉴클레오시드 부분을 의미한다. 특정 구현예에서, 오리고뉴클레오티드는 표적 핵산의 영역에 상보적인 핵염기 서열을 보유한다. 예를 들어, 그러한 특정 구현예에서 오리고뉴클레오티드는 마이크로RNA 스템-루프 서열의 영역에 상보적이다. 그러한 특정 구현예에서, 오리고뉴클레오티드는 마이크로RNA 스템-루프 서열의 영역에 완전히 상보적이다.
- [0124] "구역"은 영역의 더 작은 또는 하위 부분을 의미한다.
- [0125] "핵염기 서열"은 임의의 당, 결합 및/또는 핵염기 수정과는 관계 없이, 일반적으로 5'에서 3' 방향으로 나열된, 오리고머 화합물 또는 핵산 내의 인접한 핵염기들의 순서를 의미한다.
- [0126] "인접한 핵염기"는 핵산 내에서 서로 바로 옆에 인접한 핵염기를 의미한다.
- [0127] "핵염기 상보성"은 두 개의 핵염기가 수소결합을 통해 비공유적으로 짹을 이루는 능력을 의미한다.
- [0128] "상보적"이란 하나의 핵산이 다른 핵산 또는 오리고뉴클레오티드에 혼성화할 수 있음을 의미한다. 특정 구현예에서, 상보적임은 표적 핵산에 혼성화할 수 있는 오리고뉴클레오티드를 나타낸다.
- [0129] "완전히 상보적"이란 오리고뉴클레오티드의 각각의 핵염기가 표적 핵산 내의 각 상응하는 위치의 핵염기와 짹을 이룰 수 있음을 의미한다. 특정 구현예에서, 오리고뉴클레오티드는 마이크로RNA에 완전히 상보적이다. 즉, 오리고뉴클레오티드의 각각의 핵염기가 마이크로RNA에서 상응하는 위치의 핵염기에 상보적이다. 특정 구현예에서, 각각의 핵염기가 마이크로RNA 스템-루프 서열 영역 내의 핵염기에 대해 상보성을 나타내는 오리고뉴클레오티드는 마이크로RNA 스템-루프 서열에 완전히 상보적이다.
- [0130] "상보성 백분율"이란 표적 핵산 중 등등한 길이 부분에 대해 상보적인 오리고뉴클레오티드의 핵염기 백분율을 의미한다. 상보성 백분율은 표적 핵산 내의 상응하는 위치의 핵염기에 상보적인 오리고뉴클레오티드의 핵염기 수를 오리고뉴클레오티드 내의 총 핵염기 수로 나누어 계산한다.
- [0131] "동일성 백분율"이란 제1 핵산 내의 총 핵염기 수로 나눈, 제2의 핵산 내의 상응하는 위치의 핵염기와 동일한 제1 핵산의 핵염기 수를 의미한다. 특정 구현예에서, 제1 핵산은 마이크로RNA이고, 제2 핵산은 마이크로RNA이다. 특정 구현예에서, 제1 핵산은 오리고뉴클레오티드이고, 제2 핵산은 오리고뉴클레오티드이다.
- [0132] "혼성화"란 핵염기 상보성을 통해 발생하는 상보적인 핵산의 어닐링(annealing)을 의미한다.
- [0133] "틀린 짹(mismatch)이란 제2 핵산의 상응하는 위치의 핵염기와 짹을 이룰 수 없는 제1 핵산의 핵염기를 의미한다.
- [0134] 핵염기 서열의 맥락에서 "동일한"은 당, 결합, 및/또는 핵염기 수정과 관계 없이, 그리고, 존재하는 임의의 피리미딘의 메틸 상태와는 관계 없이, 동일한 핵염기 서열을 가지고 있음을 의미한다.
- [0135] "마이크로 RNA"는 18 내지 25개의 핵염기 길이의 내생성 비 암호화 RNA를 의미하며, 이는 프리-마이크로RNA의 효소 다이서(Dicer)의 절단 생성물이다. 성숙한 마이크로RNA의 예는 miRBase로 알려진 마이크로RNA 데이터베이스(<http://microrna.sanger.ac.uk/>)에서 찾아볼 수 있다. 특정 구현예에서, 마이크로RNA는 "마이크로 RNA" 또는 "miR"로 축약된다.
- [0136] "프리 마이크로 RNA" 또는 "프리-miR"은 머리핀 구조를 가지고 있는 비 암호화 RNA를 의미하며, 이는 Drosha로 알려진 이중 가닥 RNA에 특이적인 리보핵산 가수분해효소의 절단 생성물이다.
- [0137] "스템-루프 서열"은 머리핀 구조를 가지고 있고, 성숙한 마이크로RNA 서열을 함유하는 RNA를 의미한다. 프리-마이크로RNA 서열과 스템-루프 서열은 중첩될 수 있다. 스템-루프 서열의 예는 miRBase로 알려진 마이크로RNA 데이터베이스(<http://microrna.sanger.ac.uk/>)에서 찾아볼 수 있다.
- [0138] "프라이 마이크로 RNA" 또는 "프라이 miR"은 이중 가닥 RNA에 특이적인 리보핵산 가수분해효소 Drosha의 기질인, 머리핀 구조를 가지고 있는 비 암호화 RNA를 의미한다.
- [0139] "마이크로 RNA 전구체"는 계놈 DNA로부터 비롯되며, 하나 이상의 마이크로RNA 서열을 포함하는 비 암호화, 구조화된 RNA를 포함하는 전사체를 의미한다. 예를 들어, 특정 구현예에서 마이크로RNA 전구체는 프리-마이크로RNA이다. 특정 구현예에서, 마이크로RNA 전구체는 프라이-마이크로RNA이다.

- [0140] "마이크로 RNA 조절 전사체"는 마이크로RNA에 의해 조절되는 전사체를 의미한다. "단일시스트론 전사체"는 단일 마이크로RNA 서열을 함유하는 마이크로RNA 전구체를 의미한다.
- [0141] "다시스트론 전사체"는 둘 이상의 마이크로RNA 서열을 함유하는 마이크로RNA 전구체를 의미한다.
- [0142] "시드 서열(seed sequence)"은 성숙한 마이크로RNA 서열 중 5' 말단의 1번 내지 9번의 핵염기에서 6 내지 8개의 인접한 핵염기를 포함하는 핵염기 서열을 의미한다.
- [0143] "시드매치 서열(seed match sequence)"은 시드 서열에 상보적이고, 시드 서열과 동일한 길이의 핵염기 서열을 의미한다.
- [0144] "올리고머 화합물"은 다수의 연결된 단량체 서브유닛을 포함하는 화합물을 의미한다. 올리고머 화합물은 올리고뉴클레오티드를 포함한다.
- [0145] "올리고뉴클레오티드"는 다수의 연결된 뉴클레오시드를 포함하는 화합물로, 뉴클레오시드 각각은 서로 무관하게, 수정 또는 비수정될 수 있는 화합물을 의미한다.
- [0146] "자연적으로 발생하는 뉴클레오시드간 결합"은 뉴클레오시드 사이의 3'에서 5'으로의 인산디에스테르 결합을 의미한다.
- [0147] "천연 당"은 DNA(2'-H) 또는 RNA(2'-OH)에서 발견되는 당을 의미한다.
- [0148] "뉴클레오시드간 결합"은 인접한 뉴클레오시드 사이의 공유적 결합을 의미한다.
- [0149] "연결된 뉴클레오시드"는 공유적 결합에 의해 이어진 뉴클레오시드를 의미한다.
- [0150] "핵염기"는 또 다른 핵염기와 비공유적으로 짹을 수 있는 헤테로고리 잔기를 의미한다.
- [0151] "뉴클레오시드"는 당 잔기에 연결된 핵염기를 의미한다.
- [0152] "뉴클레오시드"는 뉴클레오시드의 당 부분에 공유적으로 연결된 인산염 기를 가지고 있는 뉴클레오시드를 의미한다.
- [0153] 다수의 연결된 "뉴클레오시드"로 이루어진 수정된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 화합물"은 지정된 수의 연결된 뉴클레오시드를 가지고 있는 수정된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 화합물을 의미한다. 따라서, 화합물은 추가적인 치환기 또는 접합체를 포함할 수 있다. 달리 지시되지 않는 한, 화합물은 수정된 올리고뉴클레오티드의 뉴클레오시드 이상의 임의의 추가적인 뉴클레오시드를 포함하지 않는다.
- [0154] "수정된 올리고뉴클레오티드"는 자연적으로 발생하는 말단, 당, 핵염기 및/또는 뉴클레오시드간 결합에 대해, 하나 이상의 수정이 이루어진 올리고뉴클레오티드를 의미한다. 수정된 올리고뉴클레오티드는 수정되지 않은 뉴클레오시드를 포함할 수 있다.
- [0155] "단일 가닥 수정된 올리고뉴클레오티드"는 상보적인 가닥에 혼성화되지 않는 수정된 올리고뉴클레오티드를 의미한다.
- [0156] "수정된 뉴클레오시드"는 자연적으로 발생하는 뉴클레오시드로부터 임의의 변경이 이루어진 뉴클레오시드를 의미한다. 수정된 뉴클레오시드는 수정된 당과 수정되지 않은 핵염기를 가지고 있을 수 있다. 수정된 뉴클레오시드는 수정된 뉴클레오시드는 천연 당과 수정된 핵염기를 가지고 있을 수 있다. 특정 구현예에서, 수정된 뉴클레오시드는 두고리 뉴클레오시드이다. 특정 구현예에서, 수정된 뉴클레오시드는 두고리가 아닌 뉴클레오시드이다.
- [0157] "수정된 뉴클레오시드간 결합"은 자연적으로 발생하는 뉴클레오시드간 결합으로부터의 임의의 변경을 의미한다.
- [0158] "포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합"은 뉴클레오시드 사이의 결합을 의미하며, 여기서 비가교 원자들 중 하나는 횡 원자이다.
- [0159] "수정된 당 잔기"는 천연 당의 치환 및/또는 임의의 변경을 의미한다.
- [0160] "수정되지 않은 핵염기"는 RNA 또는 DNA의 자연적으로 발생하는 헤테로고리 염기로, 퓨린 염기인 아데닌(A)과 구아닌(G), 그리고 피리미딘 염기인 티민(T), 시토신(C)(5-메틸시토신 포함) 및 우라실(U)을 의미한다.
- [0161] "5-메틸시토신"은 5번 위치에 부착된 메틸 기를 포함하는 시토신을 의미한다.

- [0162] "비 메틸화 시토신"은 5번 위치에 부착된 메틸 기를 가지고 있지 않은 시토신을 의미한다.
- [0163] "수정된 핵염기"는 수정되지 않은 핵염기가 아닌 임의의 핵염기를 의미한다.
- [0164] "퓨라노실"은 은 네 개의 탄소 원자 및 한 개의 산소 원자로 이루어진 5원 고리를 포함하는 구조를 의미한다.
- [0165] "자연적으로 발생하는 퓨라노실"은 자연적으로 발생하는 RNA에서 발견되는 것과 같은 리보퓨라노실 또는 자연적으로 발생하는 DNA에서 발견되는 것과 같은 디옥시리보퓨라노실을 의미한다.
- [0166] "당 잔기"란 자연적으로 발생하는 퓨라노실 또는 수정된 당 잔기를 의미한다.
- [0167] "수정된 당 잔기"는 치환된 당 잔기 또는 당 대용체(sugar surrogate)을 의미한다.
- [0168] "치환된 당 잔기"는 자연적으로 발생하는 퓨라노실이 아닌 퓨라노실을 의미한다. 치환된 당 잔기는 자연적으로 발생하는 퓨라노실의 2' 위치, 5' 위치 및/또는 4' 위치에 수정을 포함하는 당 잔기를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 특정 치환된 당 잔기는 두고리 당 잔기이다.
- [0169] "당 대용체"는 퓨라노실을 포함하지 않지만, 뉴클레오시드의 자연적으로 발생하는 퓨라노실을 대체할 수 있어, 그에 따른 뉴클레오시드가 (1) 올리고뉴클레오티드 내로 혼입 및 (2) 상보적인 뉴클레오시드에 혼성화할 수 있게 하는 구조를 의미한다. 그러한 구조는 상이한 수의 원자를 포함하는 고리(예컨대, 4, 6, 또는 7원 고리)와 같이, 퓨라노실에 대한 상대적으로 단순한 변경; 퓨라노실 산소의 비산소 원자(예컨대, 탄소, 황, 또는 질소)로의 교체; 또는 원자 수 변경 및 산소 교체를 포함한다. 그러한 구조는 또한 치환된 당 잔기에 대해 기술한 사항들과 상응하는 치환을 포함할 수 있다(예컨대, 선택적으로 추가적인 치환기를 포함하는 6원 탄소 고리의 두고리 당 대용체). 당 대용체는 또한 더욱 복잡한 교체를 포함한다(예컨대, 웹티드 핵산의 비고리 시스템). 당 대용체는 모르폴리노, 시클로헥세닐 및 시클로헥시톨을 제한 없이 포함한다.
- [0170] "2'-0-메틸 당" 또는 "2'-OMe 당"은 2' 위치가 0-메틸로 수정된 당을 의미한다.
- [0171] "2'-0-메톡시에틸 당" 또는 "2'-MOE 당"은 2' 위치가 0-메톡시에틸로 수정된 당을 의미한다.
- [0172] "2'-0-플루오로" 또는 "2'-F"는 2' 위치가 플루오로로 수정된 당을 의미한다.
- [0173] "두고리 당 잔기"는 제2 고리를 형성하기 위하여 4 내지 7원 고리의 두 원자를 연결하는 다리를 포함하여 두고리 구조가 되게 하는, 4 내지 7원 고리(퓨라노실을 포함하나 이에 한정되지 않음)를 포함하는 수정된 당 잔기를 의미한다. 특정 구현예에서, 4 내지 7원 고리는 당 고리이다. 특정 구현예에서 4 내지 7원 고리는 퓨라노실이다. 그러한 특정 구현예에서, 다리는 퓨라노실의 2' 탄소와 4' 탄소를 연결한다.
- [0174] 비 제한적인 예시적인 두고리 당 잔기로는 LNA, ENA, cEt, S-cEt 및 R-cEt를 포함한다.
- [0175] "잠금 핵산(LNA) 당 잔기"는 4' 및 2' 퓨라노스 고리 원자 사이에 $(\text{CH}_2)_0$ 다리를 포함하는 치환된 당 잔기를 의미한다.
- [0176] "ENA 당 잔기"는 4' 및 2' 퓨라노스 고리 원자 사이에 $(\text{CH}_2)_2$ -O 다리를 포함하는 치환된 당 잔기를 의미한다.
- [0177] "제한 에틸(cEt) 당 잔기"는 4' 및 2' 퓨라노스 고리 원자 사이에 $\text{CH}(\text{CH}_3)-$ O 다리를 포함하는 치환된 당 잔기를 의미한다. 특정 구현예에서, $\text{CH}(\text{CH}_3)-$ O 다리는 S 방향으로 제한된다. 특정 구현예에서, $(\text{CH}_2)_2$ -O는 R 방향으로 제한된다.
- [0178] "S-cEt 당 잔기"는 4' 및 2' 퓨라노스 고리 원자 사이에 S-제한된 $\text{CH}(\text{CH}_3)-$ O 다리를 포함하는 치환된 당 잔기를 의미한다.
- [0179] "S-cEt 당 잔기"는 4' 및 2' 퓨라노스 고리 원자 사이에 R-제한된 $\text{CH}(\text{CH}_3)-$ O 다리를 포함하는 치환된 당 잔기를 의미한다.
- [0180] "2'-0-메틸" 뉴클레오시드는 2'-0-메틸 당 수정이 이루어진 2'-수정된 뉴클레오시드를 의미한다.
- [0181] "2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드"는 2'-0-메톡시에틸 당 수정이 이루어진 2'-수정된 뉴클레오시드를 의미한다. 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드는 수정된 또는 수정되지 않은 핵염기를 포함할 수 있다.
- [0182] "2'-플루오로 뉴클레오시드"는 2'-플루오로 당 수정이 이루어진 2'-수정된 뉴클레오시드를 의미한다. 2'-플루오

로 뉴클레오시드는 수정된 또는 수정되지 않은 핵염기를 포함할 수 있다.

[0183] "두고리 뉴클레오시드"는 두고리 당 잔기를 보유하는 2'-수정된 뉴클레오시드를 의미한다. 두고리 뉴클레오시드는 수정된 또는 수정되지 않은 핵염기를 가지고 있을 수 있다.

[0184] "cEt 뉴클레오시드"는 cEt 당 잔기를 포함하는 뉴클레오시드를 의미한다. cEt 뉴클레오시드는 수정된 또는 수정되지 않은 핵염기를 포함할 수 있다.

[0185] "S-cEt 뉴클레오시드"는 S-cEt 당 잔기를 포함하는 뉴클레오시드를 의미한다.

[0186] "R-cEt 뉴클레오시드"는 R-cEt 당 잔기를 포함하는 뉴클레오시드를 의미한다.

[0187] "비 두고리 뉴클레오시드"는 두고리 당 이외의 당을 보유하는 뉴클레오시드를 의미한다. 특정 구현예에서, 비 두고리 뉴클레오시드는 자연적으로 발생하는 당을 포함한다. 특정 구현예에서, 비 두고리 뉴클레오시드는 수정된 당을 포함한다. 특정 구현예에서, 비 두고리 뉴클레오시드는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이다. 특정 구현예에서, 비 두고리 뉴클레오시드는 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이다.

[0188] " β -D-데옥시리보뉴클레오시드"는 자연 발생적인 DNA 뉴클레오시드를 의미한다. " β -D-리보뉴클레오시드"는 자연 발생적인 RNA 뉴클레오시드를 의미한다.

[0189] "LNA 뉴클레오시드"는 LNA 당 잔기를 포함하는 뉴클레오시드를 의미한다.

[0190] "pRNA 뉴클레오시드"는 ENA 당 잔기를 포함하는 뉴클레오시드를 의미한다.

[0191] "모티프"는 올리고뉴클레오티드의 수정된 및/또는 수정되지 않은 핵염기, 당 및/또는 뉴클레오시드간 결합의 패턴을 의미한다. 특정 구현예에서, 모티프는 뉴클레오시드 패턴이다.

[0192] "뉴클레오시드 패턴"은 수정된 올리고뉴클레오티드 또는 이의 영역의 뉴클레오시드 수정 패턴을 의미한다. 뉴클레오시드 패턴은 올리고뉴클레오티드의 뉴클레오시드 배열 수정을 기술하는 모티프이다.

[0193] "완전히 수정된 올리고뉴클레오티드"는 각 핵염기, 각 당, 및/또는 각 뉴클레오시드간 결합이 수정되었음을 의미한다.

[0194] "균등 수정된 올리고뉴클레오티드"는 각 핵염기, 각 당, 및/또는 각 뉴클레오시드간 결합이 수정된 올리고뉴클레오티드 전반에 걸쳐 동일하게 수정이 이루어졌음을 의미한다.

[0195] "안정 수정"은 핵산 가수분해효소 존재 하에, 인산디에스테르 뉴클레오시드간 결합으로 연결된 2'-데옥시뉴클레오시드에 의해 제공된 것에 비하여 향상된 안정성을 수정된 올리고뉴클레오티드에 제공하는 뉴클레오시드에 대한 수정을 의미한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 안정 수정은 안정 뉴클레오시드 수정이다. 특정 구현예에서, 안정 수정은 뉴클레오시드간 결합 수정이다.

[0196] "안정 뉴클레오시드"란 2'-데옥시뉴클레오시드에 의해 제공된 것에 비하여 향상된 핵산 가수분해효소 안정성을 올리고뉴클레오티드에 제공하기 위하여 수정된 뉴클레오시드를 의미한다. 일 구현예에서, 안정 뉴클레오시드는 2'-수정된 뉴클레오시드이다.

[0197] "안정 뉴클레오시드간 결합"은 인산디에스테르 뉴클레오시드간 결합에 의해 제공된 것에 비하여 향상된 핵산 가수분해효소 안정성을 올리고뉴클레오티드에 제공하는 뉴클레오시드간 결합을 의미한다. 일 구현예에서, 안정 뉴클레오시드간 결합은 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합이다.

[0198] "대상자"는 치료 또는 요법을 위해 선택된 인간 또는 비 인간 동물을 의미한다. 특정 구현예에서, 비 인간 동물 대상자는 개이다.

[0199] "필요로 하는 대상자"는 대상자가 요법 또는 치료를 필요로 하는 것으로 확인된 상태를 의미한다.

[0200] "의심 대상자"는 질병의 하나 이상의 임상적인 지표를 나타내는 대상자를 의미한다.

[0201] "투여"는 대상자에게 약학적 작용제 또는 조성물을 제공하는 것을 의미하고, 전문 의료진에 의한 투여 및 자가 투여를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0202] "비경구 투여"는 주사 또는 주입을 통한 투여를 의미한다. 비경구 투여는 피하 투여, 정맥 내 투여, 또는 근육 내 투여를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0203] "피하 투여"는 피부 바로 밑에 투여함을 의미한다.

- [0204] "정맥 내 투여"는 정맥으로 투여함을 의미한다.
- [0205] "심장 내 투여"는 심장 내로 투여함을 의미한다. 특정 구현예에서, 심장 내 투여는 카테터를 통해 일어난다. 특정 구현예에서, 심장 내 투여는 심장 절개 수술을 통해 일어난다.
- [0206] "폐 투여"는 폐로의 투여를 의미한다.
- [0207] "병용 투여"는 두 작용제의 약리 효과가 동시에 환자에서 나타나는 임의의 방식으로 이루어지는 두 가지 작용제의 공동 투여를 나타낸다. 병용 투여 시 두 가지 작용제가 단일의 약학적 조성물로, 동일한 투여 형태로, 또는 동일한 투여 경로로 투여될 필요는 없다. 두 가지 작용제의 효과가 동시에 나타나지 않아도 된다. 효과가 일정 기간 중첩되기만 하면 되고, 동일한 시간에 걸칠 필요는 없다.
- [0208] "지속기간"은 활성 또는 사건이 계속되는 기간을 의미한다. 특정 구현예에서, 치료 지속기간은 약학적 작용제 또는 약학적 조성물 투여량이 투여되는 기간이다.
- [0209] "요법"은 질병 치료 방법을 의미한다. 특정 구현예에서, 요법은 화학요법, 방사선 요법, 또는 약학적 작용제의 투여를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0210] "치료"는 질병의 치유 또는 경감을 위해 사용된 하나 이상의 특정 절차의 적용을 의미한다. 특정 구현예에서, 특정 절차는 하나 이상의 약학적 작용제의 투여이다.
- [0211] "경감"은 병태 또는 질병의 적어도 하나의 지표의 중증도의 완화를 의미한다. 특정 구현예에서, 경감은 병태 또는 질병의 하나 이상의 지표 진행의 지연 또는 속도둔화를 포함한다. 지표의 중증도는 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 공지된 주관적 또는 객관적 방법에 의해 결정될 수 있다.
- [0212] "발달 위험"은 대상자가 병태 또는 질병을 발달시킬 성향이 있는 상태임을 의미한다. 특정 구현예에서, 병태 또는 질병을 발달시킬 위험이 있는 대상자는 병태 또는 질병의 하나 이상의 증상을 나타내지만, 병태 또는 질병으로 진단될 만큼 충분한 수의 증상은 나타내지 않는다. 특정 구현예에서, 병태 또는 질병을 발달시킬 위험이 있는 대상자는 병태 또는 질병의 하나 이상의 증상을 나타내지만, 병태 또는 질병으로 진단되는 데 필요한 정도보다 적게 나타낸다.
- [0213] "개시 예방"은 질병 또는 병태를 발달시킬 위험이 있는 대상자에서 병태 또는 질병의 발달을 예방함을 의미한다. 특정 구현예에서, 질병 또는 병태를 발달시킬 위험이 있는 대상자는 이미 질병 또는 병태를 앓는 대상자가 받는 치료와 비슷한 치료를 받는다.
- [0214] "개시 지연" 질병 또는 병태를 발달시킬 위험이 있는 대상자에서 병태 또는 질병의 발달을 지연시킴을 의미한다. 특정 구현예에서, 질병 또는 병태를 발달시킬 위험이 있는 대상자는 이미 질병 또는 병태를 앓는 대상자가 받는 치료와 비슷한 치료를 받는다.
- [0215] "치료제"는 질병의 치유, 경감 또는 예방에 사용되는 약학적 작용제를 의미한다.
- [0216] "용량"은 단일 투여에 제공되는 약학적 작용제의 지정된 양을 의미한다. 특정 구현예에서, 용량은 둘 이상의 볼러스, 정제, 또는 주사로 투여될 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 피하 투여가 바람직한 경우, 원하는 용량은 단일 주사로 쉽게 수용되지 않는 부피를 필요로 한다. 그러한 구현예에서, 원하는 용량을 달성하기 위하여 2회 이상의 주사가 이용될 수 있다. 특정 구현예에서, 개체 내에서 주사 부위 반응을 최소화하기 위하여 용량은 2회 이상의 주사로 투여될 수 있다. 특정 구현예에서는, 용량이 느린 주입으로 투여된다.
- [0217] "투여량 단위"는 약학적 작용제가 제공되는 형태를 의미한다. 특정 구현예에서, 투여량 단위는 냉동 견조된 올리고뉴클레오티드를 함유하는 바이알이다. 특정 구현예에서, 투여량 단위는 재구성된 올리고뉴클레오티드를 함유하는 바이알이다.
- [0218] "치료적으로 유효한 양"은 동물에게 치료적 유익을 제공하는 약학적 작용제의 양을 나타낸다.
- [0219] "약학적 조성물"은 약학적 작용제를 포함하는, 개체에 투여하기에 적합한 물질들의 혼합물을 의미한다. 예를 들어, 약학적 조성물은 멸균 수성 용액을 포함할 수 있다.
- [0220] "약학적 작용제"는 대상자에게 투여 시 치료 효과를 제공하는 물질을 의미한다.
- [0221] "활성 제약 성분"은 원하는 효과를 제공하는 약학적 조성물 내의 물질을 의미한다.
- [0222] "개선된 기관 기능"은 정상 한계를 향한 기관 기능의 변화를 의미한다. 특정 구현예에서, 기관 기능은 대상자

의 혈액에서 발견된 분자를 측정함으로써 평가한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 개선된 간 기능은 혈액 간 아미노기 전달효소 수준의 감소에 의해 측정된다.

[0223] 특정 구현예에서, 향상된 신장 기능은 혈액 요소 질소의 감소, 단백뇨의 감소, 알부민뇨의 감소 등으로 측정된다.

[0224] "허용 가능한 안전 프로파일"은 임상적으로 허용 가능한 한계 내의 부작용 패턴을 의미한다.

[0225] "부작용"은 치료에 기인한 원하는 효과 이외의 생리적 반응을 의미한다. 특정 구현예에서, 부작용은 제한 없이 주사 부위 반응, 간 기능 시험 이상, 신장 기능 이상, 간 독성, 신장 독성, 중추신경계 이상 및 근 질환을 포함한다. 그러한 부작용은 직접적으로 또는 간접적으로 검출될 수 있다. 예를 들어, 혈청 내의 증가된 아미노기 전달효소 수준은 간 독성 또는 간 기능 이상을 지시할 수 있다. 예를 들어, 증가된 빌리루빈은 간 독성 또는 간 기능 이상을 지시할 수 있다.

[0226] "주사 부위 반응"은 개체의 주사 부위 피부의 염증 또는 이상 발적을 의미한다.

[0227] "대상자 준수성"은 대상자가 권고된 또는 처방된 요법을 고수하는 것을 의미한다.

[0228] "준수하다"는 대상자가 권고된 요법을 지키는 것을 의미한다.

[0229] "권고된 요법"은 질병을 치료, 경감, 치료 또는 예방하고자 전문 의료진이 권고한 치료를 의미한다.

0230] 개요

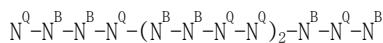
miR-21은 세포 분화, 증식, 세포사멸 및 기질 전환(matrix turnover)을 포함하는 다양한 세포 과정에 연결된, 편재하여 발현된 마이크로RNA이다. 추가적으로, miR-21은 여러 질병과 관련이 있다. miR-21은 자주 암에서 상향 조절되며, miR-21의 억제는 암의 여러 동물 모델에서 종양 성장의 감소를 보여주었다. 심장 비대 동물 모델에서 miR-21의 억제는 심장병에서 miR-21의 역할을 보여주었다. 섬유증에서의 역할은 심장 섬유증, 신장 섬유증 및 폐 섬유증 동물 모델에서 증명되었다. 조직 외식편 모델에서의 miR-21 억제 연구는 miR-21의 억제가 상처 치유를 촉진함을 보여주었다. 이와 같이, miR-21의 억제제는 다양한 연구 및 임상적 설정에서 유용하다.

[0232] miR-21의 강한 억제제를 식별하기 위하여, 다수의 항-miR-21 화합물이 설계되었다. 이들 화합물은 길이, 그리고 두고리 뉴클레오시드와 비 두고리 뉴클레오시드의 개수, 위치, 그리고 정체성이 서로 달랐다. 초기 화합물 계열은 시험관 내 루시페라아제 분석법으로 시험하였는데, 일부 화합물이 체외에서 활성이 있는 화합물로 확인되었다. 그런 다음, 이들 시험관 내 활성 화합물을 생체 내에서 miR-21의 강한 억제제인 화합물을 식별하기 위한 생체 내 분석법으로 시험하였다. 초기의 시험관 내 및 생체 내 스크리닝으로부터, 특정 화합물이 추가적인 화합물의 설계를 위한 기초로 선택되었다. 실험적으로 관찰된 구조와 활성(시험관 내 및 생체 내) 사이의 상관 관계는 추가적인 길이 변화와 두고리 및 비 두고리 뉴클레오시드의 선택 및 배열과 함께, 이들 추가적인 화합물의 설계된 형태를 알아내는 데 이용되었다. 그런 다음, 이들 추가적인 화합물에 대해 시험관 내 및 생체 내 스크리닝 분석법을 반복하였다. 또한, 특정 화합물에 대해 기타 성질, 예를 들어, 핵산말단 가수분해효소 활성에 대한 감수성을 시험하였다. 시험관 내에서 가장 활성을 나타내는 최대 활성 시험관 내 화합물이 반드시 생체 내에서 가장 활성을 나타내는 최대 활성 생체 내 화합물이지는 않으며, 나아가, 시험관 내에서 중간 정도로 활성을 나타내는 일부 중간 정도 활성 시험관 내 화합물이 매우 활성이 있는 생체 내 화합물인 것으로 관찰되었다. 이러한 과정에서 시험관 내에서 걸려진 178개 화합물 가운데, 60개가 루시페라아제 분석법에서 활성이 있는 것으로 확인되었다. 이러한 60개의 활성을 나타내는 시험관 내 화합물 가운데, 일부분이 생체 내에서 활성이 있는 것으로 확인되었다. 이러한 반복적인 화합물 설계 및 스크리닝 과정을 통해, 두고리 및 비 두고리 수정에 대한 특정 패턴이 있는 화합물이 생체 내에서 강력한 miR-21의 저해제임이 관찰되었다. 따라서, 이들 화합물은 miR-21의 활성에 의해 촉진되는 세포 과정의 조절에 유용하다. 나아가, 그러한 화합물은 miR-21과 관련 있는 질병의 치료, 예방 및/또는 이들 질병의 개시 치료에 유용하다. 그러한 질병은 비 질병 시료에 비해 비정상적으로 높은 miR-21 발현이 특징이 될 수 있다. 그러한 질병은 섬유증, 급성 신장 손상, 심장 비대, 심근 경색 및 암을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 추가적으로, 본원에 제공된 조성물 및 방법은 상처 치유를 촉진하는 데 이용될 수 있다.

[0233] miR-21로 표적화된 특정 수정 올리고뉴클레오티드

- [0234] 본 발명은 두고리 및 비 두고리 뉴클레오시드의 특정 패턴을 나타내는 수정된 올리고뉴클레오티드이다. 본원에 확인된 패턴을 나타내는 수정된 올리고뉴클레오티드는 효과적인 miR-21 활성 저해제이다.
- [0235] 본원에 설명된 각각의 뉴클레오시드 패턴은 5'에서 3' 방향으로 나타내었다.
- [0236] 특정 구현예에서, 본 발명은 8 내지 22개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어지는 수정된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 화합물로, 이때, 수정된 올리고뉴클레오티드의 핵염기 서열은 miR-21(SEQ ID NO: 1)에 상보적이고, 수정된 올리고뉴클레오티드는 5'에서 3' 방향의 다음과 같은 뉴클레오시드 패턴 III의 적어도 8개의 인접한 뉴클레오시드를 포함한다:
- [0237] $(R)_x-N^B-N^Q-N^Q-N^B-(N^Q-N^Q-N^Q-N^B)_3-N^Y-N^Z$
- [0238] 이때, 각각의 R은 비 두고리 뉴클레오시드이고; X는 1 내지 4이고;
- [0239] 각각의 N^B 는 두고리 뉴클레오시드이고;
- [0240] 각각의 N^Q 는 비 두고리 뉴클레오시드이고;
- [0241] N^Y 는 수정된 뉴클레오시드 또는 수정되지 않은 뉴클레오시드이고;
- [0242] 각각의 N^Z 는 수정된 뉴클레오시드이다.
- [0243] 뉴클레오시드 패턴 III의 특정 구현예에서, X는 1이다. 뉴클레오시드 패턴 I의 특정 구현예에서, X는 2이다. 뉴클레오시드 패턴 III의 특정 구현예에서, X는 3이다. 뉴클레오시드 패턴 III의 특정 구현예에서, X는 4이다.
- [0244] 특정 구현예에서, 본 발명은 8 내지 19개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 수정된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 화합물로, 이때, 수정된 올리고뉴클레오티드의 핵염기 서열은 miR-21(SEQ ID NO: 1)에 상보적이고, 수정된 올리고뉴클레오티드는 5'에서 3'방향의 다음과 같은 뉴클레오시드 패턴 IV의 적어도 8개의 인접한 뉴클레오시드를 포함한다:
- [0245] $N^M-N^B-N^Q-N^Q-N^B-(N^Q-N^Q-N^Q-N^B)_3-N^Y-N^Z$
- [0246] 이때, N^M 은 두고리 뉴클레오시드가 아닌 수정된 뉴클레오시드이고;
- [0247] 각각의 N^B 는 두고리 뉴클레오시드이고;
- [0248] 각각의 N^Q 는 비 두고리 뉴클레오시드이고;
- [0249] N^Y 는 수정된 뉴클레오시드 또는 수정되지 않은 뉴클레오시드이고;
- [0250] N^Z 는 수정된 뉴클레오시드이다.
- [0251] 특정 구현예에서, 본 발명은 8 내지 19개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 수정된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 화합물로, 이때, 수정된 올리고뉴클레오티드의 핵염기 서열은 miR-21(SEQ ID NO: 1)에 상보적이고, 수정된 올리고뉴클레오티드는 5'에서 3'방향의 다음과 같은 뉴클레오시드 패턴 V의 적어도 8개의 인접한 뉴클레오시드를 포함한다:
- [0252] $N^M-N^B-(N^Q-N^Q-N^B-N^B)_4-N^Z$
- [0253] 이때, N^M 은 두고리 뉴클레오시드가 아닌 수정된 뉴클레오시드이고;
- [0254] 각각의 N^B 는 두고리 뉴클레오시드이고;
- [0255] 각각의 N^Q 는 비 두고리 뉴클레오시드이고;
- [0256] N^Z 는 수정된 뉴클레오시드이다.

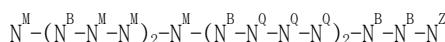
[0257] 특정 구현예에서, 본 발명은 8 내지 15개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어지는 수정된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 화합물로, 이때, 수정된 올리고뉴클레오티드의 핵염기 서열은 miR-21(SEQ ID NO: 1)에 상보적이고, 수정된 올리고뉴클레오티드는 5'에서 3' 방향의 다음과 같은 뉴클레오시드 패턴 VI의 적어도 8개의 인접한 뉴클레오시드를 포함한다:



[0259] 이때, 각각의 N^Q는 비 두고리 뉴클레오시드이고;

[0260] 각각의 N^B는 두고리 뉴클레오시드이다.

[0261] 특정 구현예에서, 본 발명은 8 내지 19개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어지는 수정된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 화합물로, 이때, 수정된 올리고뉴클레오티드의 핵염기 서열은 miR-21(SEQ ID NO: 1)에 상보적이고, 수정된 올리고뉴클레오티드는 5'에서 3' 방향의 다음과 같은 뉴클레오시드 패턴 VII의 적어도 8개의 인접한 뉴클레오시드를 포함한다:



[0263] 이때, 각각의 N^M은 두고리 뉴클레오시드가 아닌 수정된 뉴클레오시드이고;

[0264] 각각의 N^B는 두고리 뉴클레오시드이고;

[0265] 각각의 N^Q는 비 두고리 뉴클레오시드이고;

[0266] N^Z는 수정된 뉴클레오시드이다.

[0267] 다음의 구현예는 뉴클레오시드 패턴 III 내지 VII을 포함하는 본원에 기술된 임의의 뉴클레오시드 패턴에 적용된다.

[0268] 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 본원에 기술된 뉴클레오시드 패턴 중 적어도 9개, 적어도 10개, 적어도 11개, 적어도 12개, 적어도 13개, 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 또는 22개의 인접한 뉴클레오시드를 포함한다.

[0269] 본원에 기술된 임의의 뉴클레오시드 패턴의 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드의 핵염기 서열은 miR-21(SEQ ID NO:1)에 적어도 90% 상보적이다. 본원에 기술된 임의의 뉴클레오시드 패턴의 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드의 핵염기 서열은 miR-21(SEQ ID NO:1)에 적어도 95% 상보적이다. 본원에 기술된 임의의 뉴클레오시드 패턴의 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드의 핵염기 서열은 miR-21(SEQ ID NO:1)에 100% 상보적이다.

[0270] 본원에 기술된 임의의 뉴클레오시드 패턴의 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드의 핵염기 서열은 마이크로RNA의 1번 위치가 올리고뉴클레오티드의 3' 말단 핵염기와 짹을 이루도록 miR-21에 대해 상보적이다. 예를 들어:

[0271] 5'-UAGCUUAUCAGACUGAUGUUGA-3' (miR-21; SEQ ID NO: 1)

[0272] ||||||| ||||| ||||| |||||

[0273] 3 '-ATCGAATAGTCTGACTACA-5' (an anti-miR-21; SEQ ID NO: 3);

[0274] 5'-UAGCUUAUCAGACUGAUGUUGA-3' (miR-21; SEQ ID NO: 1)

[0275] ||||||| ||||| ||||| |||||

[0276] 3 '-ATCGAATAGTCTGACTACA-5' (an anti-miR-21; SEQ ID NO: 4);

[0277] 5'-UAGCUUAUCAGACUGAUGUUGA-3' (miR-21; SEQ ID NO: 1)

[0278] |||||||

[0279] 3'-ATCGAATAGTCTGAC-5' (an anti-miR-21; SEQ ID NO: 5);

[0280] 5'-UAGCUUAUCAGACUGAUGUUGA-3' (miR-21; SEQ ID NO: 1)

[0281] |||||||

[0282] 3'-ATCGAATAGTCTGACT-5' (an anti-miR-21; SEQ ID NO: 6);

[0283] 5'-UAGCUUAUCAGACUGAUGUUGA-3' (miR-21; SEQ ID NO: 1)

[0284] |||||||

[0285] 3'-ATCGAATAGTCTGACTAC-5' (an anti-miR-21; SEQ ID NO: 9)이다.

[0286] 본원에 기술된 임의의 뉴클레오시드 패턴의 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드의 핵염기 서열은 마이크로RNA의 2번 위치가 올리고뉴클레오티드의 3' 말단 핵염기와 짹을 이루도록 miR-21에 대해 상보적이다. 예를 들어:

[0287] 5'-UAGCUUAUCAGACUGAUGUUGA-3' (miR-21; SEQ ID NO: 1)

[0288] |||||||

[0289] 3'-TCGAATAGTCTGACTACA-5' (an anti-miR-21; SEQ ID NO: 10)이다.

[0290] 본원에 기술된 임의의 뉴클레오시드 패턴의 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드의 핵염기 서열은 miR-21에 상보적이며, miR-21의 핵염기 서열에 대해 1 내지 3개의 틀린 짹을 보유한다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 miR-21에 상보적이며, miR-21의 핵염기 서열에 대해 1개의 틀린 짹을 보유한다. 수정된 올리고뉴클레오티드는 miR-21에 상보적이며, miR-21의 핵염기 서열에 대해 2개의 틀린 짹을 보유한다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 3 내지 6, 9, 및 10 중 임의의 하나의 서열을 보유하는데, 1개 또는 2개의 핵염기 변화가 있다. 예를 들어:

[0291] 5'-UAGCUUAUCAGACUGAUGUUGA-3' (miR-21; SEQ ID NO: 1)

[0292] ||||| | | | | |

[0293] 3'-ATCGAATAATCTAAC-5' (항-miR-21; SEQ ID NO: 7);

[0294] 5'-UAGCUUAUCAGACUGAUGUUGA-3' (miR-21; SEQ ID NO: 1)

[0295] |||||||

[0296] 3'-TTCGAATAGTCTGACTACA-5' (항-miR-21; SEQ ID NO: 8)이다.

[0297] SEQ ID NO: 3 내지 10에서, 서열 내의 각각의 "T"는 독립적으로 "T" 핵염기 또는 "U" 핵염기일 수 있고, 임의의 또는 SEQ ID NO: 3 내지 10의 서열을 가지고 있는 화합물은 모두 T, 모두 U, 또는 U와 T의 임의의 조합을 포함할 수 있음을 이해하여야 한다. 따라서, 본 개시 내용 전반에 걸쳐, 그리고 첨부된 서열목록에서, SEQ ID NO: 3 내지 10의 여러 위치에서 "T"가 존재할 때, 특정 핵염기가 "T"인지 또는 "U"인지에 대하여는 제한적이지 않다.

[0298] 본원에 기술된 임의의 뉴클레오시드 패턴의 특정 구현예에서, 각각의 두고리 뉴클레오시드는 LNA 뉴클레오시드, cEt 뉴클레오시드 및 ENA 뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택된다. 특정 구현예에서, 적어도 두 개의 두고리 뉴클레오시드의 당 잔기는 서로 상이하다. 특정 구현예에서, 모든 두고리 뉴클레오시드는 서로 동일한 당 잔기를 가지고 있다. 특정 구현예에서, 각각의 두고리 뉴클레오시드는 cEt 뉴클레오시드이다. 특정 구현예에서, 각각의 두고리 뉴클레오시드는 LNA 뉴클레오시드이다.

[0299] 본원에 기술된 임의의 뉴클레오시드 패턴의 특정 구현예에서, cEt 뉴클레오시드는 S-cEt 뉴클레오시드이다. 본

원에 기술된 임의의 뉴클레오시드 패턴의 특정 구현예에서, cEt 뉴클레오시드는 R-cEt 뉴클레오시드이다.

- [0300] 본원에 기술된 임의의 뉴클레오시드 패턴의 특정 구현예에서, 각각의 비 두고리 뉴클레오시드는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드, β -D-리보뉴클레오시드, 2'-0-메틸 뉴클레오시드, 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드 및 2'-플루오로뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택된다.
- [0301] 본원에 기술된 임의의 뉴클레오시드 패턴의 특정 구현예에서, 각각의 비 두고리 뉴클레오시드는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드 및 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택된다.
- [0302] 본원에 기술된 임의의 뉴클레오시드 패턴의 특정 구현예에서, 각각의 비 두고리 뉴클레오시드는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드, 2'-0-메틸 뉴클레오시드, 및 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택된다.
- [0303] 본원에 기술된 임의의 뉴클레오시드 패턴의 특정 구현예에서, 적어도 두 개의 비 두고리 뉴클레오시드는 서로 상이한 당 잔기를 포함하고, β -D-데옥시리보뉴클레오시드, β -D-리보뉴클레오시드, 2'-0-메틸 뉴클레오시드, 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드 및 2'-플루오로뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택된다.
- [0304] 본원에 기술된 임의의 뉴클레오시드 패턴의 특정 구현예에서, 적어도 두 개의 비 두고리 뉴클레오시드는 서로 상이한 당 잔기를 포함하고, β -D-데옥시리보뉴클레오시드 및 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택된다.
- [0305] 본원에 기술된 임의의 뉴클레오시드 패턴의 특정 구현예에서, 각각의 비 두고리 뉴클레오시드는 동일한 유형의 당 잔기를 가지고 있고, β -D-데옥시리보뉴클레오시드, β -D-리보뉴클레오시드, 2'-0-메틸 뉴클레오시드, 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드 및 2'-플루오로뉴클레오시드로부터 선택된다.
- [0306] 본원에 기술된 임의의 뉴클레오시드 패턴의 특정 구현예에서, 각각의 비 두고리 뉴클레오시드는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이다. 특정 구현예에서, 각각의 비 두고리 뉴클레오시드는 2'-0-메틸 뉴클레오시드이다.
- [0307] 본원에 기술된 임의의 뉴클레오시드 패턴의 특정 구현예에서, 비 두고리 뉴클레오시드 중 3개 이하는 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이다. 특정 구현예에서, 비 두고리 뉴클레오시드 중 2개 이하는 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이다. 특정 구현예에서, 비 두고리 뉴클레오시드 중 1개만이 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이다.
- [0308] 본원에 기술된 임의의 뉴클레오시드 패턴의 특정 구현예에서, 하나의 비 두고리 뉴클레오시드는 2'-MOE 뉴클레오시드이고, 각각의 나머지 다른 비 두고리 뉴클레오시드는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이다. 특정 구현예에서, 두 개의 비 두고리 뉴클레오시드는 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이고, 각각의 나머지 다른 비 두고리 뉴클레오시드는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이다. 특정 구현예에서, 세 개의 비 두고리 뉴클레오시드는 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이고, 각각의 나머지 다른 비 두고리 뉴클레오시드는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이다.
- [0309] 본원에 기술된 임의의 뉴클레오시드 패턴의 특정 구현예에서, 5' 최말단 비 두고리 뉴클레오시드와 3' 최말단 비 두고리 뉴클레오시드는 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이고, 각각의 나머지 다른 비 두고리 뉴클레오시드는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이다.
- [0310] 뉴클레오시드 패턴 III의 특정 구현예에서, R은 두고리 뉴클레오시드가 아닌 수정된 뉴클레오시드이고; x는 1이다. 뉴클레오시드 패턴 III의 특정 구현예에서, R은 두고리 뉴클레오시드가 아닌 수정된 뉴클레오시드이고; x는 1이고; 각각의 N⁰는 수정되지 않은 뉴클레오시드이다. 뉴클레오시드 패턴 III의 특정 구현예에서, R은 두고리 뉴클레오시드가 아닌 수정된 뉴클레오시드이고; x는 1이고; 각각의 N⁰는 수정되지 않은 뉴클레오시드이고; 각각의 N^B는 S-cEt 뉴클레오시드 및 LNA 뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택되고; N^Y는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드, 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드, S-cEt 뉴클레오시드 및 LNA 뉴클레오시드로부터 선택된다.
- [0311] 뉴클레오시드 패턴 III의 특정 구현예에서, R은 두고리 뉴클레오시드가 아닌 수정된 뉴클레오시드이고; x는 1이고; 각각의 N⁰는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이다. 뉴클레오시드 패턴 III의 특정 구현예에서, R은 두고리 뉴클레오시드가 아닌 수정된 뉴클레오시드이고; x는 1이고; 각각의 N⁰는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이고; 각각의 N^B는 S-cEt 뉴클레오시드 및 LNA 뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택되고; N^Y는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드, 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드, S-cEt 뉴클레오시드 및 LNA 뉴클레오시드로부터 선택된다. 뉴클레오시드 패턴 III의 특정 구현예에서, R은 두고리 뉴클레오시드가 아닌 수정된 뉴클레오시드이고; x는 1이고; 각각의 N⁰는 수

정되지 않은 뉴클레오시드이고; 각각의 N^M 는 S-cEt 뉴클레오시드이고; N^Y 는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드, 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드 및 S-cEt 뉴클레오시드로부터 선택된다. 뉴클레오시드 패턴 III의 특정 구현예에서, R은 두고리 뉴클레오시드가 아닌 수정된 뉴클레오시드이고; x는 1이고; 각각의 N^Q 는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이고; 각각의 N^B 는 S-cEt 뉴클레오시드이고; N^Y 는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드, 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드 및 S-cEt 뉴클레오시드로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 패턴 III의 수정된 올리고뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 3의 핵염기 서열을 가지고 있고, 이때, 서열에서 각각의 T는 T 및 U로부터 독립적으로 선택된다.

[0312] 뉴클레오시드 패턴 IV의 특정 구현예에서, N^M 은 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이고; 각각의 N^B 는 S-cEt 뉴클레오시드 및 LNA 뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 N^Q 는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드 및 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택되고; N^Y 는 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드, S-cEt 뉴클레오시드, LNA 뉴클레오시드, 및 β -D-데옥시리보뉴클레오시드로부터 선택되고; N^Z 는 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드, LNA 뉴클레오시드, 및 S-cEt 뉴클레오시드로부터 선택된다. 뉴클레오시드 패턴 IV의 특정 구현예에서, N^M 은 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이고; 각각의 N^B 는 S-cEt 뉴클레오시드이고; 각각의 N^Q 는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드 및 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택되고; N^Y 는 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드, S-cEt 뉴클레오시드, LNA 뉴클레오시드, 및 β -D-데옥시리보뉴클레오시드로부터 선택되고; N^Z 는 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드 및 S-cEt 뉴클레오시드로부터 선택된다. 뉴클레오시드 패턴 IV의 특정 구현예에서, N^M 은 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이고; 각각의 N^B 는 S-cEt 뉴클레오시드이고; 각각의 N^Q 는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이고; N^Y 는 S-cEt 뉴클레오시드이고; N^Z 는 S-cEt 뉴클레오시드이다. 특정 구현예에서, 패턴 IV의 수정된 올리고뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 3 내지 10으로부터 선택된 핵염기 서열을 가지고 있으며, 이때, 서열 내의 각각의 T는 T 및 U로부터 독립적으로 선택된다.

[0313] 뉴클레오시드 패턴 V의 특정 구현예에서, N^M 은 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이고; 각각의 N^B 는 S-cEt 뉴클레오시드 및 LNA 뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 N^Q 는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드 및 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택되고; N^Z 는 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드, LNA 뉴클레오시드, 및 S-cEt 뉴클레오시드로부터 선택된다. 뉴클레오시드 패턴 V의 특정 구현예에서, N^M 은 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이고; 각각의 N^B 는 S-cEt 뉴클레오시드이고; 각각의 N^Q 는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이고; N^Y 는 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드 및 S-cEt 뉴클레오시드로부터 선택된다. 뉴클레오시드 패턴 V의 특정 구현예에서, N^M 은 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이고; 각각의 N^B 는 S-cEt 뉴클레오시드이고; 각각의 N^Q 는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이고; N^Y 는 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이다. 특정 구현예에서, 패턴 V의 수정된 올리고뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 3 내지 10으로부터 선택된 핵염기 서열을 가지고 있으며, 이때, 서열 내의 각각의 T는 T 및 U로부터 독립적으로 선택된다.

[0314] 뉴클레오시드 패턴 VI의 특정 구현예에서, 각각의 N^B 는 S-cEt 뉴클레오시드이고; 각각의 N^Q 는 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이다. 뉴클레오시드 패턴 VI의 특정 구현예에서, 각각의 N^B 는 S-cEt 뉴클레오시드이고; 각각의 N^Q 는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이다. 특정 구현예에서, 패턴 VI의 수정된 올리고뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 5 및 7로부터 선택된 핵염기 서열을 가지고 있으며, 이때, 서열 내의 각각의 T는 T 및 U로부터 독립적으로 선택된다.

[0315] 뉴클레오시드 패턴 VII의 특정 구현예에서, 각각의 N^M 은 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이고; 각각의 N^B 는 S-cEt 뉴클레오시드이고; 각각의 N^Q 는 2'-0-메틸 뉴클레오시드 및 β -D-데옥시리보뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택되고; N^Y 는 S-cEt 뉴클레오시드 및 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드로부터 선택된다. 뉴클레오시드 패턴 VII의 특정 구현예에서, 각각의 N^M 은 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이고; 각각의 N^B 는 S-cEt 뉴클레오시드이고; 각각의 N^Q 는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드이고; N^Y 는 S-cEt 뉴클레오시드이다. 뉴클레오시드 패턴 VII의 특정 구현예에

서, 각각의 N^M은 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이고; 각각의 N^B는 S-cEt 뉴클레오시드이고; 각각의 N^Q는 2' - 0-메틸 뉴클레오시드 및 β-D-데옥시리보뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택되고; N^Z는 S-cEt 뉴클레오시드이다. 뉴클레오시드 패턴 VII의 특정 구현예에서, 각각의 N^M은 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이고; 각각의 N^B는 S-cEt 뉴클레오시드이고; 각각의 N^Q는 2' - 0-메틸 뉴클레오시드 및 β-D-데옥시리보뉴클레오시드로부터 독립적으로 선택되고; N^Z는 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드이다. 특정 구현예에서, 패턴 VII의 수정된 올리고뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 3 내지 10으로부터 선택된 핵염기 서열을 가지고 있으며, 이때, 서열 내의 각각의 T는 T 및 U로부터 독립적으로 선택된다.

[0316] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 표 1에 나타낸 바와 같은 핵염기 서열 중 적어도 8개, 적어도 9개, 적어도 10개, 적어도 11개, 적어도 12개, 적어도 13개, 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 또는 적어도 19개의 인접한 뉴클레오시드 및 수정 사항(즉, "구조")을 가지고 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 표 1의 구조들로부터 선택된 구조를 가지고 있다. 뉴클레오시드 수정은 다음과 같이 표시하였다: 아래 첨자가 붙지 않은 뉴클레오시드는 β-D-데옥시리보뉴클레오시드를 나타내고; 아래 첨자 "E"가 붙은 뉴클레오시드는 2'-MOE 뉴클레오시드를 나타내고; 아래 첨자 "M"이 붙은 뉴클레오시드는 2'-0-메틸 뉴클레오시드를 나타내고; 아래 첨자 "S"가 붙은 뉴클레오시드는 S-cEt 뉴클레오시드를 나타낸다. 각각의 뉴클레오시드간 결합은 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합이다. 아래 첨자 "Me"는 뉴클레오시드의 염기 상의 5-메틸 기를 나타낸다.

[0317] <표 1>

[0318]

향-miR-21 화합물

화합물 #	서열 및 화학(5'에서 3')	SEQ ID NO	패턴
25221	A _E C _S ATC _S AGTC _S TGAU _S AAGC _S U _S A _S	3	III, IV
25220	A _E C _S ATC _S A _E GTC _S U _S GAU _S A _S AGC _S U _S A _S	3	V
36328	^{Me} C _E A _S G _S T _E C _S U _S G _E A _E U _S A _S A _E G _E C _S T _E A _S	5	VI
36284	^{Me} C _E A _S A _S T _E C _S U _S A _E A _E U _S A _S A _E G _E C _S T _E A _S	7	VI
36232	C _A S _G T _C S _U S _G GAU _S A _S AGC _S T _A _S	5	VI
36039	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGAU _S AAGC _S T _A _S	3	III, IV
36730	U _S CAG _S TCU _S GAU _S A _S A _S GC _S U _S A _S	6	
36731	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGAU _S AAGC _S U _S A _S	3	III, IV, VII
36842	A _E C _A E _T E _C S _A E _G E _T E _C S _T G _S U _S A _S A _S GC _S U _S A _S	3	
36843	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TG _W U _S A _S A _S GC _S U _S A _S	3	III, IV, VII
36844	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TG _W U _S A _S A _S GC _S U _S T _E	8	III, IV, VII
36845	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGA _W U _S A _S AGC _S U _S A _S	3	III, IV, VII
36846	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGA _W U _S A _S AGC _S U _S T _E	8	III, IV, VII
36847	A _E C _S ATC _S A _S GTC _S U _S GAU _S A _S AGC _S U _S T _E	8	V
36000	A _E C _S ATC _S A _E G _E T _E C _S TGA _E U _S A _E AGC _S U _S A _S	3	III, IV
36001	A _E C _S ATC _S A _E G _E T _E C _S TGA _E U _S A _E AGC _S U _S A _S	3	III, IV
36002	A _E C _S ATC _S AGT _E T _E C _S TGA _E U _S A _E AGC _S U _S A _S	3	III, IV
36003	A _E C _S ATC _S AGTC _S TGA _E U _S A _E AGC _S U _S A _S	3	III, IV
36004	A _E C _S AT _E C _S A _E G _E T _E C _S TGA _E U _S A _E AGC _S U _S T _E	8	III, IV
36005	A _E C _S ATC _S A _E G _E T _E C _S TGA _E U _S A _E AGC _S U _S T _E	8	III, IV
36006	A _E C _S ATC _S A _E G _E T _E C _S TGA _E U _S A _E AGC _S U _S T _E	8	III, IV
36007	A _E C _S ATC _S AGT _E C _S TGA _E U _S A _E AGC _S U _S T _E	8	III, IV
36008	A _E C _S ATC _S AGTC _S TGA _E U _S A _E AGC _S U _S T _E	8	III, IV
36009	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGAU _S AAGC _S U _S	10	III, IV, VII
36010	A _E C _A E _T E _C S _A E _G E _T E _C S _T GAU _S A _W AGC _S U _S	10	III, IV, VII
36011	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGA _W U _S AAGC _S U _S	10	III, IV, VII
36012	C _A S _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGAU _S AAGC _S U _S A _S	9	III, IV, VII
36016	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGA _W U _S AAGC _S U _S A _S	3	III, IV
36017	A _E C _S A _E T _C S _A E _G E _T C _S TGA _W U _S AAGC _S U _S A _S	3	III, IV
36018	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGAU _S A _W AGC _S U _S A _S	3	III, IV
36019	A _E C _S A _E T _C S _A E _G E _T C _S TGAU _S A _W AGC _S U _S A _S	3	III, IV
36020	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGA _W U _S A _W AGC _S U _M A _S	3	III, IV
36021	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGA _W U _S AAGC _S U _M A _S	3	III, IV
36022	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGA _W U _S AAGC _S U _M A _S	3	III, IV
36023	A _E C _S A _E T _C S _A E _G E _T C _S TGA _W U _S AAGC _S U _M A _S	3	III, IV
36024	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGAU _S A _W AGC _S U _M A _S	3	III, IV
36025	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGAU _S A _W AGC _S U _M A _S	3	III, IV
36026	A _E C _S A _E T _C S _A E _G E _T C _S TGAU _S A _W AGC _S U _M A _S	3	III, IV
36027	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGAU _S AAGC _S U _M A _S	3	III, IV
36028	A _E C _S A _E T _C S _A E _G E _T C _S TGAU _S AAGC _S U _M A _S	3	III, IV
36029	A _E C _S A _E T _C S _A E _G E _T C _S TGAU _S AAGC _S U _M A _S	3	III, IV
36030	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGAU _S AAGC _S U _M T _E	8	III, IV
36031	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _E C _S TGAU _S AAGC _S U _M T _E	8	III, IV

[0319]

36032	A _E C _S A _E T _C S _A E _E T _C S _T G _A U _S A _A G _C S _J _S T _E	8	III, IV
36033	A _E C _S A _T C _S A _S G _T C _S S _J _S G _A U _S A _A G _C S _J _S A _S	3	
36034	A _E C _S A _T C _S A _S G _T C _S S _J _S G _A U _S A _A G _C S _J _S A _S	3	
36035	A _E C _S A _T C _S A _S G _T C _S S _J _S G _A U _S A _A G _C S _J _S A _S	3	III, IV
36040	A _E C _S A _T C _S A _S G _T C _S T _E G _A U _S A _A G _C S _J _S A _S	3	
36041	A _E C _S A _T C _S A _S G _T C _S T _E G _A U _S A _A G _C S _J _S A _S	3	III, IV
36045	A _E C _S A _T C _S A _S G _E T _E C _S T _G A _W U _S A _A G _C S _J _S T _E	8	III, IV
36046	A _E C _S A _T C _S A _S G _E T _E C _S T _G A _W U _S A _A G _C S _J _S T _E	8	III, IV
36047	A _E C _S A _T C _S A _S G _E T _E C _S T _G A _W U _S A _A G _C S _J _S T _E	8	III, IV
36048	A _E C _S A _T C _S A _S G _E T _E C _S T _G A _W U _S A _A G _C S _J _S T _E	8	III, IV
36049	A _E C _S A _T C _S A _S G _T C _S S _J _S G _A U _S A _A G _C S _J _S T _E	8	
36050	A _E C _S A _T C _S A _S G _T C _S S _J _S G _A U _S A _A G _C S _J _S T _E	8	
36051	A _E C _S A _T C _S A _S G _T C _S S _J _S G _A U _S A _A G _C S _J _S T _E	8	III, IV
36055	A _E C _S A _T C _S A _S G _T C _S S _J _S G _A U _S A _S G _C S _J _S	10	V
36239	A _E C _S A _T C _S A _S G _T C _S S _J _S G _A U _S A _S G _C S _J _S A _S	3	
36968	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _C S _T G _A U _S A _A G _C S _J _S A _S	3	III, IV
36969	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _C S _T G _A U _S A _A G _C S _J _S A _S	3	III, IV
36970	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _C S _T G _A U _S A _A G _C S _J _S T _E	8	III, IV, VII
36971	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _C S _T G _A U _S A _A G _C S _J _S T _E	8	III, IV
36972	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _C S _T G _A U _S A _A G _C S _J _S T _E	8	III, IV
36973	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _C S _T G _A U _S A _A G _C S _J _S A _S	3	III, IV
36974	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _C S _T G _A U _S A _A G _C S _J _S A _S	3	III, IV
36975	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _C S _T G _A U _S A _A G _C S _J _S A _S	3	III, IV
36976	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _C S _T G _A U _S A _A G _C S _J _S A _S	3	III, IV
36977	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _C S _T G _A U _S A _A G _C S _J _S A _S	3	III, IV
36978	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _C S _T G _A U _S A _A G _C S _J _S A _S	3	III, IV
36979	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _C S _T G _A U _S A _A G _C S _J _S A _S	3	III, IV
36980	A _E C _S A _E T _E C _S A _E G _E T _C S _T G _A U _S A _A G _C S _J _S A _S	3	III, IV
36981	A _E C _S A _T C _S A _S G _T E _E C _S T _G A _W U _S A _A G _C S _J _S A _S	3	III, IV
36982	A _E C _S A _E T _E C _S A _S G _E T _E C _S T _G A _W U _S A _A G _C S _J _S T _E	3	III, IV, VII
36984	A _E C _S A _E T _E C _S A _S G _E T _E C _S T _G A _W U _S A _A G _E C _S U _S A _S	3	III, IV, VII
36985	A _E C _S A _E T _E C _S A _S G _E T _E C _S T _G A _W U _S A _A G _C S _J _S A _S	3	III, IV, VII
36986	A _E C _S A _E T _E C _S A _S G _E T _E C _S T _G A _W U _S A _E G _C S _J _S A _S	3	III, IV, VII
36988	A _E C _S A _E T _E C _S A _S G _E T _E C _S T _G A _W U _S A _A G _C S _J _S A _S	3	III, IV, VII
36989	A _E C _S A _E T _E C _S A _S G _E T _E C _S T _G A _W U _S A _A G _C S _J _S A _S	3	III, IV, VII
36990	A _E C _S A _E T _E C _S A _S G _E T _E C _S T _G A _W U _S A _A G _C S _J _S A _S	3	III, IV, VII
36992	A _E C _S A _E T _E C _S A _S G _E T _E C _S T _G A _W U _S A _A G _C S _J _S A _S	3	III, IV, VII
36993	A _E C _S A _E T _E C _S A _S G _E T _E C _S T _G A _W U _S A _A G _C S _J _S A _S	3	III, IV, VII
36994	A _E C _S A _T C _S A _S G _E T _E C _S T _G A _W U _S A _A G _C S _J _S A _S	3	III, IV
36995	A _E C _S A _T C _S A _S G _E T _E C _S T _G A _W U _S A _A G _C S _J _S A _S	3	III, IV
36996	A _E C _S A _T C _S A _S G _E T _E C _S T _G A _W U _S A _A G _C S _J _S A _S	3	III, IV
36997	A _E C _S A _T C _S A _S G _E T _E C _S T _G A _W U _S A _A G _C S _J _S A _S	3	III, IV
36998	A _E C _S A _T C _S A _S G _E T _E C _S T _G A _W U _S A _A G _C S _J _S A _S	3	III, IV
36999	A _E C _S A _E T _E C _S A _S G _E T _E C _S T _G A _W U _S A _A G _C S _J _S A _S	3	III, IV

[0320]

[0321]

본원에 기술된 임의의 뉴클레오시드 패턴의 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 또는 22개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 뉴클레오시드 패턴 III에 기재된 뉴클레오시드 패턴의 적어도 8개의 연결된 뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 뉴클레오시드 패턴 IV에 기재된 뉴클레오시드 패턴의 적어도 8개의 연결된 뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 뉴클레오시드 패턴 V에 기재된 뉴클레오시드 패턴의 적어도 8개의 연결된 뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 뉴클레오시드 패턴 VI에 기재된 뉴클레오시드 패턴의 적어도 8개의 연결된 뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 뉴클레오시드 패턴 VII에 기재된 뉴클레오시드 패턴의 적어도 8개의 연결된 뉴클레오시드를 포함한다.

[0322]

특정 구현예에서, 본원에 기술된 임의의 뉴클레오시드 패턴을 가지고 있는 수정된 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 수정된 뉴클레오시드간 결합을 포함한다. 특정 구현예에서, 각각의 뉴클레오시드간 결합은 수정된 뉴클레오시드간 결합이다. 특정 구현예에서, 수정된 뉴클레오시드간 결합은 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합이다.

[0323]

특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 핵염기가 시토신인 핵염기 서열을 가지고 있다.

특정 구현예에서, 적어도 하나의 시토신은 5-메틸 시토신이다. 특정 구현예에서, 각각의 시토신은 5-메틸 시토신이다. 특정 구현예에서, 적어도 하나의 뉴클레오시드는 수정된 핵염기를 포함한다.

[0324]

수정된 올리고뉴클레오티드는 수정된 올리고뉴클레오티드 전반에 걸쳐 다양한 위치에서 핵산말단 가수분해효소 및/또는 핵산내부 가수분해효소에 의한 절단을 겪을 수 있다. 그러한 효소적 절단의 생성물은 miR-21 저해 활성을 보유할 수 있으며, 따라서, 활성 대사산물로 생각된다. 따라서, 수정된 올리고뉴클레오티드의 대사 생성물은 본원에 기술된 방법에 이용될 수 있다.

[0325]

특정 구현예에서, miR-21에 대해 표적화된 수정된 올리고뉴클레오티드는 표 2A로부터 선택된 뉴클레오시드 패턴을 나타내며, 여기서 N^M 은 두고리 뉴클레오시드가 아닌 수정된 뉴클레오시드이고; 각각의 N^B 는 두고리 뉴클레오시드이고; 각각의 N^Q 는 비 두고리 뉴클레오시드이고; N^Y 는 수정된 뉴클레오시드 또는 수정되지 않은 뉴클레오시드이고; N^Z 는 수정된 뉴클레오시드이다.

[0326]

<표 2A>

[0327]

뉴클레오시드 패턴 IV의 대사 생성물

5'																3'			
N^M	N^B	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^B	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z													
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Y	N^Z	
N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	N^Q	N^B	N^Q	N^Q	$N^$				

[0330]

<표 2B>

[0331]

뉴클레오시드 패턴 V의 대사 생성물

[0332]

[0333]

특정 구현예에서, miR-21에 표적화된 수정된 올리고뉴클레오티드는 표 2C로부터 선택된 뉴클레오시드 패턴을 가지고 있으며, 여기서 각각의 N^B는 두고리 뉴클레오시드이고; 각각의 N^Q는 비 두고리 뉴클레오시드이다.

[0334]

<豆 2C>

[0335]

뉴클레오시드 패턴 VI의 대사 생성물

5'													3'	
N ^Q	N ^B	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^B	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^B
	N ^B	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^B	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^B
	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^B	N ^Q	N ^Q	N ^B	N ^B	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^B
		N ^Q	N ^B	N ^B	N ^Q	N ^Q	N ^B	N ^B	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^B
			N ^B	N ^B	N ^Q	N ^Q	N ^B	N ^B	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^B
				N ^B	N ^Q	N ^Q	N ^B	N ^B	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^B
					N ^Q	N ^B	N ^B	N ^B	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^B
						N ^Q	N ^B	N ^B	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^B
							N ^Q	N ^B	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^B
N ^Q	N ^B	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^B	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^Q
N ^Q	N ^B	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^B	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^Q	N ^B	
	N ^B	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^B	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^Q
	N ^B	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^B	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^Q	N ^B	
		N ^B	N ^Q	N ^B	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^B	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^Q	N ^B	
			N ^B	N ^B	N ^Q	N ^Q	N ^B	N ^B	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^Q	N ^B	
				N ^B	N ^Q	N ^B	N ^B	N ^B	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^Q	N ^B	
					N ^Q	N ^B	N ^B	N ^B	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^Q	N ^B	
						N ^Q	N ^B	N ^B	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^Q	N ^B	
							N ^Q	N ^B	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^Q	N ^B	
								N ^Q	N ^B	N ^B	N ^Q	N ^B	N ^Q	

[0336]

[0337]

특정 구현 예에서, miR-21에 표적화된 수정된 올리고뉴클레오티드는 표 2D로부터 선택된 뉴클레오시드 패턴을 가지고 있으며, 여기서 N^M 은 두고리 뉴클레오시드가 아닌 수정된 뉴클레오시드이고; 각각의 N^B 는 두고리 뉴클레오시드이고; 각각의 N^Q 는 비 두고리 뉴클레오시드이고; N^Z 는 수정된 뉴클레오시드이다.

[0338]

[0339]

뉴클레오시드 패턴 VII의 대사 생성물

[0340]

[0341]

특정 구현예에서, miR-21에 대해 표적화된 수정된 올리고뉴클레오티드는 표 3A, 표 3B, 표 3C, 표 3D, 또는 표 3E로부터 선택된 뉴클레오시드 패턴 및 핵염기 서열을 가지고 있다. 아래 첨자가 붙지 않은 뉴클레오시드는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드를 나타낸다. 아래 첨자 "E"가 붙은 뉴클레오시드는 2'-MOE 뉴클레오시드를 나타낸다. 아래 첨자 "S"가 붙은 뉴클레오시드는 S-cEt 뉴클레오시드를 나타낸다. 각각의 뉴클레오시드간 결합은 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합이다. 핵염기는 5' 위치에 메틸 기를 포함할 수 있거나 포함하지 않을 수 있다.

[0342]

[0343]

화합물 # 25221의 대사 생성물

5'																		3'SEQ ID NO
N ₁	N ₂	N ₃	N ₄	N ₅	N ₆	N ₇	N ₈	N ₉	N ₁₀	N ₁₁	N ₁₂	N ₁₃	N ₁₄	N ₁₅	N ₁₆	N ₁₇	N ₁₈	N ₁₉
A _E	C _S	A	T	C _S	A	G	T	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S	A _S
	C _S	A	T	C _S	A	G	T	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S	A _S
	A	T	C _S	A	G	T	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S	A _S	
	T	C _S	A	G	T	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S	A _S		
	C _S	A	G	T	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S	A _S			
	A	G	T	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S	A _S				
	G	T	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S	A _S					
	T	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S	A _S						
	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S	A _S							
	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S	A _S								
	C _S	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S	A _S									
A _E	C _S	A	T	C _S	A	G	T	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S	25
A _E	C _S	A	T	C _S	A	G	T	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S		26
	C _S	A	T	C _S	A	G	T	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S	27
	C _S	A	T	C _S	A	G	T	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S		28
	A	T	C _S	A	G	T	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S		29	
	A	T	C _S	A	G	T	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S		30	
	T	C _S	A	G	T	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S		31	
	T	C _S	A	G	T	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S			32	
	C _S	A	G	T	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S			33	
	C _S	A	G	T	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S				34	
	A	G	T	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S				35	
	A	G	T	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S					36	
	G	T	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S					37	
	G	T	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S						38	
	T	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S						39	
	T	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S							40	
	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S								41	
	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S									

[0344]

[0345] <표 3B>

[0346]

화합물 # 25220의 대사 생성물

3'SEQ ID NO																							
N ₁	N ₂	N ₃	N ₄	N ₅	N ₆	N ₇	N ₈	N ₉	N ₁₀	N ₁₁	N ₁₂	N ₁₃	N ₁₄	N ₁₅	N ₁₆	N ₁₇	N ₁₈	N ₁₉					
A _E	C _S	A	T	C _S	A _S	G	T	C _S	U _S	G	A	U _S	A _S	A	G	C _S	U _S	A _E	3				
	C _S	A	T	C _S	A _S	G	T	C _S	U _S	G	A	U _S	A _S	A	G	C _S	U _S	A _E	9				
	A	T	C _S	A _S	G	T	C _S	U _S	G	A	U _S	A _S	A	G	C _S	U _S	A _E	17					
		T	C _S	A _S	G	T	C _S	U _S	G	A	U _S	A _S	A	G	C _S	U _S	A _E	18					
			C _S	A _S	G	T	C _S	U _S	G	A	U _S	A _S	A	G	C _S	U _S	A _E	19					
				A _S	G	T	C _S	U _S	G	A	U _S	A _S	A	G	C _S	U _S	A _E	20					
					G	T	C _S	U _S	G	A	U _S	A _S	A	G	C _S	U _S	A _E	21					
						T	C _S	U _S	G	A	U _S	A _S	A	G	C _S	U _S	A _E	22					
							C _S	U _S	G	A	U _S	A _S	A	G	C _S	U _S	A _E	23					
								U _S	G	A	U _S	A _S	A	G	C _S	U _S	A _E	24					
									G	A	U _S	A _S	A	G	C _S	U _S	A _E						
										A	U _S	A _S	A	G	C _S	U _S	A _E						
A _E	C _S	A	T	C _S	A _S	G	T	C _S	U _S	G	A	U _S	A _S	A	G	C _S	U _S		25				
A _E	C _S	A	T	C _S	A _S	G	T	C _S	U _S	G	A	U _S	A _S	A	G	C _S			26				
	C _S	A	T	C _S	A _S	G	T	C _S	U _S	G	A	U _S	A _S	A	G	C _S	U _S		27				
	C _S	A	T	C _S	A _S	G	T	C _S	U _S	G	A	U _S	A _S	A	G	C _S			28				
		A	T	C _S	A _S	G	T	C _S	U _S	G	A	U _S	A _S	A	G	C _S			29				
		A	T	C _S	A _S	G	T	C _S	U _S	G	A	U _S	A _S	A	G	C _S	U _S		30				
			T	C _S	A _S	G	T	C _S	U _S	G	A	U _S	A _S	A	G	C _S	U _S		31				
				T	C _S	A _S	G	T	C _S	U _S	G	A	U _S	A _S	A	G	C _S			32			
					C _S	A _S	G	T	C _S	U _S	G	A	U _S	A _S	A	G	C _S	U _S		33			
					C _S	A _S	G	T	C _S	U _S	G	A	U _S	A _S	A	G	C _S			34			
						A _S	G	T	C _S	U _S	G	A	U _S	A _S	A	G	C _S	U _S		35			
							A _S	G	T	C _S	U _S	G	A	U _S	A _S	A	G	C _S			36		
								G	T	C _S	U _S	G	A	U _S	A _S	A	G	C _S			37		
									G	T	C _S	U _S	G	A	U _S	A _S	A	G	C _S			38	
										T	C _S	U _S	G	A	U _S	A _S	A	G	C _S			39	
											C _S	U _S	G	A	U _S	A _S	A	G	C _S			40	
											C _S	U _S	G	A	U _S	A _S	A	G	C _S			41	
											C _S	U _S	G	A	U _S	A _S	A	G	C _S				
												U _S	G	A	U _S	A _S	A	G	C _S				
													G	A	U _S	A _S	A	G	C _S				
														G	A	U _S	A _S	A	G	C _S			

[0347]

[0348] <표 3C>

[0349]

화합물 # 36284의 대사 생성물

5'															3' SEQ ID NO		
N ₁	N ₂	N ₃	N ₄	N ₅	N ₆	N ₇	N ₈	N ₉	N ₁₀	N ₁₁	N ₁₂	N ₁₃	N ₁₄	N ₁₅			
^{Me} C _E	A _S	A _S	T _E	C _S	U _S	A _E	A _E	U _S	A _S	A _E	G _E	C _S	T _E	A _S	7		
	A _S	A _S	T _E	C _S	U _S	A _E	A _E	U _S	A _S	A _E	G _E	C _S	T _E	A _S	42		
		A _S	T _E	C _S	U _S	A _E	A _E	U _S	A _S	A _E	G _E	C _S	T _E	A _S	43		
			T _E	C _S	U _S	A _E	A _E	U _S	A _S	A _E	G _E	C _S	T _E	A _S	44		
				C _S	U _S	A _E	A _E	U _S	A _S	A _E	G _E	C _S	T _E	A _S	45		
					U _S	A _E	A _E	U _S	A _S	A _E	G _E	C _S	T _E	A _S	46		
						A _E	A _E	U _S	A _S	A _E	G _E	C _S	T _E	A _S			
							A _E	U _S	A _S	A _E	G _E	C _S	T _E	A _S			
^{Me} C _E	A _S	A _S	T _E	C _S	U _S	A _E	A _E	U _S	A _S	A _E	G _E	C _S	T _E		47		
^{Me} C _E	A _S	A _S	T _E	C _S	U _S	A _E	A _E	U _S	A _S	A _E	G _E	C _S			48		
	A _S	A _S	T _E	C _S	U _S	A _E	A _E	U _S	A _S	A _E	G _E	C _S	T _E		49		
	A _S	A _S	T _E	C _S	U _S	A _E	A _E	U _S	A _S	A _E	G _E	C _S			50		
		A _S	T _E	C _S	U _S	A _E	A _E	U _S	A _S	A _E	G _E	C _S	T _E		51		
		A _S	T _E	C _S	U _S	A _E	A _E	U _S	A _S	A _E	G _E	C _S			52		
			T _E	C _S	U _S	A _E	A _E	U _S	A _S	A _E	G _E	C _S	T _E		53		
				T _E	C _S	U _S	A _E	A _E	U _S	A _S	A _E	G _E	C _S		54		
					C _S	U _S	A _E	A _E	U _S	A _S	A _E	G _E	C _S	T _E		55	
					C _S	U _S	A _E	A _E	U _S	A _S	A _E	G _E	C _S				
						U _S	A _E	A _E	U _S	A _S	A _E	G _E	C _S	T _E			
							U _S	A _E	A _E	U _S	A _S	A _E	G _E	C _S	T _E		

[0350]

<표 3D>

[0352]

화합물 # 36039의 대사 생성물

3'SEQ ID NO																			
N ₁	N ₂	N ₃	N ₄	N ₅	N ₆	N ₇	N ₈	N ₉	N ₁₀	N ₁₁	N ₁₂	N ₁₃	N ₁₄	N ₁₅	N ₁₆	N ₁₇	N ₁₈	N ₁₉	
A _E	C _S	A _E	T _E	C _S	A _E	G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	T	A _S	3
	C _S	A _E	T _E	C _S	A _E	G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	T	A _S	9
	A _E	T _E	C _S	A _E	G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	T	A _S	17	
		T _E	C _S	A _E	G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	T	A _S	18	
			C _S	A _E	G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	T	A _S	19	
			A _E	G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	T	A _S	20		
				G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	T	A _S	21		
					T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	T	A _S	22		
						C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	T	A _S	23		
							T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	T	A _S	24		
								G	A	U _S	A	A	G	C _S	T	A _S			
									A	U _S	A	A	G	C _S	T	A _S			
A _E	C _S	A _E	T _E	C _S	A _E	G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	T		25
A _E	C _S	A _E	T _E	C _S	A _E	G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S			26
	C _S	A _E	T _E	C _S	A _E	G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	T		27
C _S	A _E	T _E	C _S	A _E	G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S			28	
	A _E	T _E	C _S	A _E	G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	T		29	
	A _E	T _E	C _S	A _E	G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S			30	
		T _E	C _S	A _E	G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	T		31	
		T _E	C _S	A _E	G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S			32	
			C _S	A _E	G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	T		33	
			C _S	A _E	G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S			34	
				A _E	G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	T		35	
				A _E	G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S			36	
					G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	T		37	
						T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	T		38	
						T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S			39	
						T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S			40	
							C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	T		41	
							C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S				
								G	A	U _S	A	A	G	C _S	T				

[0353]

[0354] <표 3E>

[0355]

화합물 # 36731의 대사 생성물

5'																			3' SEQ ID NO
N ₁	N ₂	N ₃	N ₄	N ₅	N ₆	N ₇	N ₈	N ₉	N ₁₀	N ₁₁	N ₁₂	N ₁₃	N ₁₄	N ₁₅	N ₁₆	N ₁₇	N ₁₈	N ₁₉	
A _E	C _S	A _E	T _E	C _S	A _E	G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S	A _S	3
C _S	A _E	T _E	C _S	A _E	G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S	A _S	9	
	A _E	T _E	C _S	A _E	G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S	A _S	17	
	T _E	C _S	A _E	G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S	A _S	18		
		C _S	A _E	G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S	A _S	19		
		A _E	G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S	A _S	20			
			G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S	A _S	21			
				T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S	A _S	22			
					C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S	A _S	23			
						T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S	A _S	24			
							G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S	A _S				
								A	U _S	A	A	G	C _S	U _S	A _S				
A _E	C _S	A _E	T _E	C _S	A _E	G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S		25
A _E	C _S	A _E	T _E	C _S	A _E	G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S			26
C _S	A _E	T _E	C _S	A _E	G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S		27	
C _S	A _E	T _E	C _S	A _E	G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S			28	
A _E	T _E	C _S	A _E	G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S				29	
A _E	T _E	C _S	A _E	G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S			30	
	T _E	C _S	A _E	G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S			31	
	T _E	C _S	A _E	G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S				32	
		C _S	A _E	G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S			33	
		C _S	A _E	G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S				34	
			A _E	G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S				35	
			A _E	G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S				36	
				G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S			37	
				G _E	T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S				38	
					T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S			39	
						T _E	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S				40
							C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S			41
								T	G	A	U _S	A	A	G	C _S				
									G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S			

[0356]

[0357]

특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 19개를 초과하는 연결된 뉴클레오시드로 이루어지며, 본원에 기술된 뉴클레오시드 패턴을 포함한다. 뉴클레오시드 패턴에 의해 기술된 뉴클레오시드 이외에 존재하는 뉴클레오시드는 수정되거나 수정되지 않는다. 예를 들어, 21개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어지며, miR-21에 상보적인 핵염기 서열을 가지고 있는 수정된 올리고뉴클레오티드는 연결된 뉴클레오시드 길이가 19개인 뉴클레오시드 패턴 IV, V, 또는 VII를 가지고 있을 수 있거나, 뉴클레오시드 길이가 15개인 뉴클레오시드 패턴 VI를 가지고 있을 수 있거나, 뉴클레오시드 길이가 19 내지 22개인 뉴클레오시드 패턴 III를 가지고 있을 수 있다.

[0358]

추가적인 두 개의 뉴클레오시드는 수정된 또는 수정되지 않은 당 잔기로 구성될 수 있다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 19개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어져 있으며, 본원에 기술된 임의의 뉴클레오시드 패턴을 포함한다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 20개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어져 있으며, 본원에 기술된 임의의 뉴클레오시드 패턴을 포함한다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 21개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어져 있으며, 본원에 기술된 임의의 뉴클레오시드 패턴을 포함한다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 22개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어져 있으며, 본원에 기술된 임의의 뉴클레오시드 패턴을 포함한다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 23개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어져 있으며, 본원에 기술된 임의의 뉴클레오시드 패턴을 포함한다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 24개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어져 있으며, 본원에 기술된 임의의 뉴클레오시드 패턴을 포함한다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 25개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어져 있으며, 본원에 기술된 임의의 뉴클레오시드 패턴을 포함한다.

[0359] 본 발명의 특정 용도

[0360] miR-21 활성의 조절

[0361] 본원에 제공된 화합물은 miR-21 활성의 강력한 그리고 특이적인 저해제로, 따라서 miR-21 활성을 조절하는 데 유용하다.

[0362] 마이크로RNA는 메신저 RNA와 결합하여, 그 발현을 억제한다. 어떤 사례에서는, 마이크로RNA 활성 저해가 메신저 RNA 억압으로 이어진다. 즉, 메신저 RNA 발현이 RNA 및/또는 단백질 수준에서 증가된다. 본 발명은 miR-21 조절 전사체의 발현을 조절하는 방법으로, 세포를 본 발명의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하며, 이때, 화합물은 miR-21에 상보적인 서열을 가지고 있는 수정된 올리고뉴클레오티드를 포함한다.

[0363] 특정 구현예에서, miR-21 조절 전사체는 YOD1이고, miR-21의 억제는 YOD1 mRNA 수준의 증가를 초래한다. 특정 구현예에서, miR-21 조절 전사체는 PPAR-알파이고, miR-21의 억제는 PPAR-알파 mRNA 수준의 증가를 초래한다. 특정 구현예에서, miR-21 조절 전사체는 RNF167이다.

[0364] 특정 구현예에서, miR-21 조절 전사체는 SPG20이다. 특정 구현예에서, 간에서 miR-21의 억제는 SPG20 mRNA 수준의 증가를 초래한다.

[0365] 특정 구현예에서, 세포를 본 발명의 화합물과 접촉시킨 후, miR-21 조절 전사체의 mRNA 수준이 적어도 1.5배 증가하는 것이 관찰된다. 특정 구현예에서, 세포를 본 발명의 화합물과 접촉시킨 후, miR-21 조절 전사체의 mRNA 수준이 적어도 2.0배 증가하는 것이 관찰된다. 특정 구현예에서, 마이크로RNA 조절 전사체의 mRNA 수준은 적어도 2.5배 증가한다. 특정 구현예에서, 마이크로RNA 조절 전사체의 mRNA 수준은 적어도 3.0배 증가한다. 특정 구현예에서, 마이크로RNA 조절 전사체의 mRNA 수준은 적어도 3.5배 증가한다. 특정 구현예에서, 마이크로RNA 조절 전사체의 mRNA 수준은 적어도 4.0배 증가한다. 특정 구현예에서, 마이크로RNA 조절 전사체의 mRNA 수준은 적어도 4.5배 증가한다. 특정 구현예에서, 마이크로RNA 조절 전사체의 mRNA 수준은 적어도 5.0배 증가한다.

[0366] 특정 마이크로RNA는 여러 메신저 RNA를, 일부 사례에서는 수백 개의 메신저 RNA를 표적화하는 것으로 알려져 있다. 단일 마이크로RNA의 활성을 저해할 경우, 많은 마이크로RNA 표적들의 발현에 검출 가능한 변화를 초래할 수 있다. 본 발명은 miR-21의 활성을 저해하는 단계를 포함하는 여러 miR-21 조절 전사체를 조절하는 방법으로, 이때, 광범위한 유전자 발현의 변화가 발생한다.

[0367] 특정 구현예에서, miR-21을 본 발명의 화합물로 저해한 후, 표현형 변화가 관찰될 수 있다. 그러한 표현형 변화는 miR-21 조절 전사체 발현에 있어서 검출 가능한 변화와 함께 또는 그러한 변화 없이 발생할 수 있다.

[0368] 섬유증식성 장애

[0369] 기관 또는 조직에서의 손상 또는 상처에 대한 정상적인 생리적 반응은 손상된 조직의 회복을 수반하며, 이는 생존에 필수적인 기초 생물학적 과정이다. 회복 과정에서는, 이물질, 박테리아 및 손상된 조직이 제거된 후에, 섬유모세포가 새로운 세포의 기질을 쌓고자 상처 부위로 이동하고, 그런 다음, 조직 재형성 단계의 일부분으로 구조적으로 구조화된다.

[0370] 섬유모세포는 결합 조직에서 발견되는 가장 흔한 세포로, 레티콜린 및, 세포 외 기질을 지지하고, 정상적인 상처 치유에 있어서 중요한 역할을 하는 기타 탄력 섬유의 합성을 담당한다(Sempowski, G.D. et al., 2002. Wound Repair Regeneration. 3: 120-131). 섬유모세포는 콜라겐의 축적을 담당하는데, 콜라겐은 손상된 조직을 회복하고, 그 구조와 기능을 복원하는 데 필수적이다. 상처 치유 과정에서, 활성화된 섬유모세포는 콜라겐을 분비하는 알파-SMA+ 섬유모세포인 근육섬유모세포로 변형된다. 상처 치유 과정의 초기 단계에서는, 근육섬유모세포가 기질 금속단백질가수분해효소를 생성하며, 이는 기저막을 교란시키고, 염증세포가 상처 부위로 충분히 모집되게 한다. 상처 회복의 후기 단계에서는 상처의 모서리가 상처의 중심을 향해 이동하는 과정인 상처 수축(wound contraction)을 섬유모세포가 촉진한다. 따라서, 섬유모세포 활성은 정상적인 치유 과정에 필수적이다.

[0371] 정상적인 상처 회복 과정에 참여하는 섬유모세포는 그 부분의 중간엽세포로부터 유래, 골수로부터 모집, 또는 상피-중간엽 이행에 의해 유래될 수 있다. 상피-중간엽 이행(EMT)은 고정적인 상피세포가 세포-세포 접촉을 상실하고, 중간엽의 특성을 획득하고, 이동성 표현형을 드러내는 동안의 일련의 세포 표현형의 빠른 변화를 설명한다(Kalluri, R. and Neilson, E.G. 2003. J. Clin. Invest. 112: 1776-1784). 상주하는 섬유모세포, 침투하는 섬유세포 또는 혈관 주위 세포 유사 세포 또한 상처 회복 과정에 참여할 수 있다.

- [0372] 어떤 상태 하에서는 조직 회복 과정이 과도하게 발생하여, 세포 외 기질(ECM) 성분들의 과도한 축적 및 ECM의 실질적인 재형성을 초래하며, 이는 영구적인 섬유증 반흔 형성의 원인이 된다. 섬유증이라고 알려진 과정인 이러한 과도한 섬유성 결합 조직의 형성은 조직 구조의 비정상적인 변화의 원인이 되고, 정상적인 기관 기능을 방해한다.
- [0373] 섬유증은 신체의 임의의 부분에서 발생할 수 있고, 다양한 물리적, 대사적, 허혈성, 감염성, 염증성 또는 면역성 손상에서 기인할 수 있다. 섬유증의 해부학적 위치, 기원 및 임상적 징후는 다양할 수 있지만, 모든 유형의 섬유증에 공통적으로 중요한 병리학적 특징이 있다. 섬유증이 발생하는 위치와 관계 없이, 섬유화 과정은 전섬유 사이토카인의 분비 및 활성화, 중간엽 세포 집단의 확장 및 활성화, 및 세포 외 기질 합성 및 조직화를 수반하고, 궁극적으로는 정상적인 조직의 파괴로 이어진다. 치료하지 않은 상태로 두면, 섬유증은 다른 조직 가운데 심장, 폐, 신장, 간, 눈 및 피부의 다양한 형태로 이어질 수 있다.
- [0374] 본원에 증명된 바와 같이, 섬유증 모델에서 miR-21의 억제는 감소된 콜라겐 침착으로 이어졌다. 따라서, 본 발명은 수정된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 화합물을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는, 섬유증의 치료, 예방 및/또는 섬유증 개시의 지연을 위한 방법으로, 이때, 수정된 올리고뉴클레오티드는 miR-21에 상보적이다. 또한, 본 발명은 수정된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 화합물을 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는, 섬유증의 치료, 예방 및/또는 섬유증 개시의 지연을 위한 조성물로, 이때, 수정된 올리고뉴클레오티드는 miR-21에 상보적이다. 대상자는 섬유증 진단을 받았을 수 있거나, 섬유증을 발달시킬 위험이 있을 수 있거나, 섬유증을 앓고 있다고 의심받을 수 있다.
- [0375] 특정 구현예에서, 섬유증을 앓는 대상자는 신장 섬유증, 폐 섬유증, 간 섬유증, 심장 섬유증, 피부 섬유증, 노화 관련 섬유증, 비장 섬유증, 피부경화증, 또는 이식 후 섬유증을 가지고 있다.
- [0376] 신장의 여러 질병 또는 이상은 섬유증의 존재를 특징으로 한다. 따라서, 본원에 제공된 화합물은 섬유증의 존재를 특징으로 하는 임의의 신장 질병의 치료, 경감, 예방 및/또는 신장병 개시의 지연에 유용하다. 특정 구현예에서, 섬유증을 앓는 대상자는 신장 질병 또는 병태를 가지고 있다. 특정 구현예에서, 섬유증을 발달시킬 위험이 있는 대상자는 신장 질병 또는 병태를 가지고 있다. 따라서, 본 발명은 섬유증을 앓는 대상자, 섬유증을 발달시킬 위험이 있는 대상자, 또는 섬유증 의심 대상자를 치료하는 방법으로, 이때, 대상자는 신장 질병 또는 병태를 가지고 있다. 신장 질병 또는 병태는 사구체 질병, 세뇨관 간질성 섬유증, IgA 신장병, 간질성 섬유증/관형 위축, 사구체 경화증, 사구체 신염, 당뇨병, 특발성 국소 분절성 사구체 경화증, 막성 신증, 허탈성 사구체병증, 만성 재발성 신장 감염, 당뇨병, 당뇨병성 신장증, 만성 재발성 신장 감염, 고혈압, 전신성 고혈압, 사구체내 고혈압, 또는 말기 신장 질환 중 제한 없이 하나 이상일 수 있다.
- [0377] 본 발명은 대상자의 신장 기능을 향상시키는 방법이다. 특정 구현예에서, 본 발명은 말기 신장 질환의 개시 지연 및/또는 방지를 위한 방법이다. 특정 구현예에서, 본 발명은 대상자의 투석 필요성을 지연시키는 방법이다. 특정 구현예에서, 본 발명은 대상자의 신장 이식 필요성을 지연시키는 방법이다. 특정 구현예에서, 본 발명은 대상자의 손상된 신장 기능을 지연시키는 방법이다.
- [0378] 만성 신장 질환은 섬유증의 존재를 특징으로 할 수 있다. 따라서, 특정 구현예에서, 신장 질병 또는 병태는 만성 신장 질환이다. 특정 구현예에서, 대상자는 만성 신장 질환을 발달시킬 위험이 있다. 특정 구현예에서, 급성 신장 손상을 앓는 대상자는 섬유증 및/또는 만성 신장 질환을 발달시킬 위험이 있다. 따라서, 본원에 제공된 조성물 및 방법은 섬유증 및/또는 만성 신장 질환을 예방하기 위하여 또는 섬유증 및/또는 만성 신장 질환의 개시를 지연시키기 위하여 급성 신장 손상을 앓는 대상자에게 투여될 수 있다.
- [0379] 특정 구현예에서, 섬유증을 앓는 대상자는 신장에 대한 급성 또는 반복성 외상에 기인하는 신장 섬유증을 가지고 있다. 외상은 수술, 화학요법, 방사선 치료, 동종이식 거부, 만성 이식 거부 및 급성 이식 거부로부터 비롯될 수 있다.
- [0380] 특정 구현예에서, 신장 섬유증은 급성 또는 만성 노출 후에 신독성이 있을 수 있는 임의의 작용제에 노출되어 비롯될 수 있다. 그러한 작용제로는 진통제, 비스테로이드 항염증제, 항생제, 리튬, 시클로스포린, 메살라진, 조영제, 화학요법 작용제를 포함하나 이에 한정되지 않는 약학적 작용제; 중금속을 포함하나 이에 한정되지 않는 직업 중의 독소; 및 중금속(예컨대, 카드뮴, 염화수은) 또는 식물성 신세포독소(예컨대, 아리스토로크산)을 포함하나 이에 한정되지 않는 환경 독소를 포함한다.
- [0381] 본 발명은 miR-21에 상보적인 수정된 올리고뉴클레오티드를 알포트 증후군을 앓고 있는 대상자 또는 알포트 증

후군 의심 대상자에게 투여하는 단계를 포함하는 알포트 증후군의 치료 방법이다. 특정 구현예에서, 대상자는 수정된 올리고뉴클레오티드 투여 전에 알포트 증후군으로 진단된 바 있다. 알포트 증후군의 진단은 제한 없이, 대상자의 가족 이력, (제한 없이 단백뇨, 알부민뇨, 혈뇨, 손상된 GFR, 난청 및/또는 시각 변화를 포함하는) 임상적 특질 및 조직 생체검사 결과를 포함하는 요소들의 평가를 통해 달성될 수 있다. 신장 생체검사는 IV형 콜라겐 알파-3, 알파-4, 및 알파-5 사슬의 존재 또는 부재에 대해 시험할 수 있다. 추가적으로, 신장 생체검사 물질의 전자 현미경에 의해 사구체의 구조적인 변화가 검출될 수 있다. 피부 생체검사는 피부에 정상적으로 존재 하나 알포트 증후군의 X 연관성을 나타내는 남성 대상자에서는 대개 부존재하는 IV형 콜라겐 알파-5 사슬의 존재에 대해 시험할 수 있다. 알포트 증후군의 진단은 *Col4a3*, *Col4a4*, 또는 *Col4a5* 유전자 중 하나 이상의 돌연변이에 대한 스크리닝도 포함할 수 있다.

[0382] 특정 구현예에서, miR-21의 수준은 알포트 증후군을 앓는 대상자의 신장에서 증가된다. 특정 구현예에서, 투여 전에, 대상자는 신장에서 증가된 수준의 miR-21을 나타냄을 확인 받는다. miR-21 수준은 신장 생체검사 물질로부터 측정될 수 있다.

[0383] 간의 여러 질병 또는 이상은 섬유증의 존재를 특징으로 한다. 따라서, 특정 구현예에서, 섬유증을 앓는 대상자는 간 질병 또는 병태를 가지고 있다. 특정 구현예에서, 섬유증을 발달시킬 위험이 있는 대상자는 간 질병 또는 병태를 가지고 있다. 특정 구현예에서, 섬유증 의심 대상자는 간 질병 또는 병태를 가지고 있다. 따라서, 본 발명은 섬유증을 앓는 대상자, 섬유증을 발달시킬 위험이 있는 대상자, 또는 섬유증 의심 대상자를 치료하는 방법으로, 이때, 대상자는 간 질병 또는 병태를 가지고 있다. 특정 구현예에서, 간 질병 또는 병태는 만성 간 손상, 간염 바이러스 감염(C형 간염 바이러스 감염 및 B형 바이러스 감염 포함), 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 알코올성 간 질환(ALD), 알코올성 지방간염, 가교 섬유증, 또는 간경변 중 제한 없이 하나 이상일 수 있다. 특정 구현예에서 간 질병 또는 병태는 독성 화학물질에 대한 노출과 관련이 있다. 특정 구현예에서, 간 질병 또는 병태는 약학적 작용제, 예컨대, 아세트아미노펜에 노출되어 비롯된다. 특정 구현예에서, 화학요법을 받는 대상자는 간 섬유증 및/또는 만성 간 손상의 위험이 있다.

[0384] 섬유증의 존재 또는 정도는 침간 생체검사에 의해, 또는 피브로스캔(FibroScan®)법과 같은, 간 경직도를 평가하는 비침습적인 순간 탄성측정법을 통해 검출될 수 있다.

[0385] 섬유증은 폐의 여러 질병 또는 이상에 존재할 수 있다. 따라서, 특정 구현예에서, 섬유증을 앓는 대상자는 폐 질병 또는 병태를 가지고 있다. 특정 구현예에서, 섬유증을 발달시킬 위험이 있는 대상자는 폐 질병 또는 병태를 가지고 있다. 특정 구현예에서, 섬유증 의심 대상자는 폐 질병 또는 병태를 가지고 있다. 따라서, 본 발명은 섬유증을 앓는 대상자, 섬유증을 발달시킬 위험이 있는 대상자, 또는 섬유증 의심 대상자를 치료하는 방법으로, 이때, 대상자는 폐 질병 또는 병태를 가지고 있다. 특정 구현예에서, 폐 질병 또는 병태는 폐 섬유증, 특발성 폐 섬유증, 또는 만성 폐쇄성 폐 질환 중 제한 없이 하나 이상일 수 있다. 특정 구현예에서, 폐 섬유증은 실리카겔, 석면, 공기 오염물질 또는 담배 연기에서 발견되는 것들과 같은 입자성 물질의 흡입으로부터 비롯될 수 있다.

[0386] 특정 구현예에서 섬유증은 심장 섬유증이다.

[0387] 특정 구현예에서 섬유증은 피부 섬유증이다. 특정 구현예에서 섬유증은 노화 관련 섬유증이다. 특정 구현예에서 섬유증은 비장 섬유증이다.

[0388] 피부 경화증은 다른 증상을 가운데 섬유증을 특징으로 하는 만성 자가 면역 질환이다. 특정 구현예에서, 섬유증을 앓는 대상자는 피부 경화증을 가지고 있다. 특정 구현예에서, 피부 경화증을 앓는 대상자는 피부의 섬유증 이외에도 내부 기관에 섬유증을 가지고 있다.

[0389] 섬유증은 흔히 이식된 기관에서 발생하여, 기관 기능의 상실을 초래하며, 궁극적으로는 이식된 기관의 만성 거부로 이어진다. 이식된 조직의 섬유증 예방 또는 치료는 이식된 조직의 만성 거부를 예방 또는 지연시킬 수 있고, 또는 다시 말하자면, 이식된 조직의 기능을 연장할 수 있다. 따라서, 특정 구현예에서, 대상자는 이식 후 섬유증을 가지고 있다. 특정 구현예에서, 이식 후 섬유증은 신장 이식 후 섬유증이다. 특정 구현예에서, 이식 관련 섬유증은 간 이식 후 섬유증이다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 이식 전에 투여된다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 이식과 동시에 투여된다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 이식 후에 투여된다.

[0390] 본 발명은 섬유증식성 장애를 앓는 대상자를 치료하는 방법이다. 특정 구현예에서 그러한 방법은 miRNA에 상보적인 핵염기 서열 또는 이의 전구체를 가지고 있는 수정된 올리고뉴클레오티드를 섬유증식성 장애를 앓는 대상

자 또는 섬유증식성 장애 의심 대상자에 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, miRNA는 miR-21이다.

[0391] 암과 전이

[0392] miR-21의 비정상적으로 높은 발현은 여러 가지 유형의 암에서 증명된 바 있다. 나아가, 시험관 내 및 생체 내 모델에서의 miR-21의 억제는 miR-21 저해제가 암 세포 성장을 지지하는 세포 과정의 억제뿐만 아니라, 암 치료에도 유용함을 보여주었다.

[0393] 따라서, 특정 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 암의 치료, 예방, 경감, 및/또는 암의 개시 지연에 이용된다. 특정 구현예에서, 암은 간암, 유방암, 방광암, 전립선암, 골암, 대장암, 폐암, 뇌암, 혈액암, 췌장암, 두경부암, 설암, 위암, 피부암, 갑상선암, 신경모세포종, 식도암, 중피종, 신경모세포종, 신장암, 고환암, 직장암, 자궁경부암, 또는 난소암이다. 특정 구현예에서, 간암은 간세포 암종이다. 특정 구현예에서, 간암은 신체의 또 다른 부분에서 유래된 암, 예를 들어, 골암, 대장암 또는 유방암의 전이에 기인하는 암의 전이에 기인한다. 특정 구현예에서, 뇌암은 다형성아교모세포종, 펩지성상세포종, 또는 펩돌기신경교종이다. 특정 구현예에서, 다형성아교모세포종은 전신경 다형성아교모세포종, 신경 다형성아교모세포종, 고전적 다형성아교모세포종, 또는 간엽 다형성아교모세포종이다. 특정 구현예에서, 특정 구현예에서, 혈액암은 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구 백혈병, 급성 단구성 백혈병, 다발골수종, 만성 림프구 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 호지킨 림프종 또는 비호지킨 림프종이다. 특정 구현예에서, 피부암은 흑색종이다. 특정 구현예에서, 신장암은 신장세포 암종이다. 특정 구현예에서, 유방암은 관상피 내암종, 침습성 관세포 암종, 삼중 음성 유방암, 수질 암종, 관형성 암종, 및 점액 암종이다. 특정 구현예에서, 암은 화학요법에 저항성을 나타낸다.

[0394] 특정 구현예에서는, 간암에서, miR-21이 상승되고, 하나 이상의 miR-21 조절 전사체의 수준이 감소된다. 특정 구현예에서, 감소된 miR-21 조절 전사체는 SPG20이다.

[0395] 특정 구현예에서, 간암은 간세포암종(HCC)이다. 간세포암종의 진단은 일반적으로 복부 초음파, 나선형 컴퓨터 단층 촬영(CT) 스캔 또는 삼상 CT 스캔과 같은 간 영상 시험으로 이루어진다. 그러한 영상 시험은 알파 태아단백질의 혈액 수준 및/또는 데스-감마-카복시프로트롬빈의 혈액 수준 측정과 함께 수행될 수 있다. 특정 대상자에서, CT 스캔 대신에 MRI가 이용될 수 있다. 간 영상 시험은 종양 크기, 수, 위치, 간 외부로의 전이, 종양에 의한 간 동맥과 정맥의 개통성 및/또는 침습 평가를 가능하게 한다. 이러한 평가는 적당한 치료적 또는 완화적 중재의 방식에 대한 결정을 돋는다. 최종 진단은 전형적으로 바늘 생검 및 병리조직학적 시험으로 확인된다.

[0396] 따라서, 특정 구현예에서, 간암은 종양을 검출하는 컴퓨터 단층(CT) 스캔 후에 검출된다. 특정 구현예에서, 간암은 자기 공명 영상 촬영(MRI) 후에 검출된다. 특정 구현예에서, HCC는 단일한 원발성 종양으로 특징지어진다. 특정 구현예에서, HCC는 복합적인 원발성 종양들로 특징지어진다. 특정 구현예에서, HCC는 침윤성 성장 패턴과 함께 빈약하게 정의된 원발성 종양으로 특징지어진다. 특정 구현예에서, HCC는 혈관 침입이 있는 단일한 원발성 종양이다. 특정 구현예에서, HCC는 혈관 침입이 있는 복합적인 원발성 종양들로 특징지어진다. 특정 구현예에서, HCC는 하나 이상의 림프절로 전이되었다. 그러한 특정 구현예에서, 림프절은 국소 림프절이다. 특정 구현예에서, HCC는 하나 이상의 면 조직으로 전이되었다. 특정 구현예에서, HCC는 간의 다른 부위, 간문맥, 림프절, 부신, 뼈 또는 폐로 전이되었다. 특정 구현예에서, 섬유증이 존재한다.

[0397] HCC에 대한 예후를 예측하기 위하여, TNM 시스템, 오페라 시스템, 바르셀로나 임상 간암(BCLC) 및 CLIP 점수를 포함하는 다수의 시스템이 이용되었다. 이들 시스템 각각은 생존의 중요한 결정요인으로 인정된 네 가지 특징인 근본적인 간 질병의 중증도, 종양의 크기, 인접 구조로의 종양의 확장 및 전이의 존재를 통합한다. TNM 시스템은 HCC를 단계 I, II, III, IV 또는 V로 분류한다. BCLC는 HCC를 단계 A1, A2, A3, A4, B, C 및 D로 분류하고, 차일드 푸 점수의 고려사항을 포함한다.

[0398] 특정 구현예에서, 간암은 단계 1, 단계 2, 단계 3A, 단계 3B, 단계 3C, 또는 단계 4로 분류된다. 단계 1은 크기가 2cm 이내이고, 확산이 시작되지 않은 암을 특징으로 한다. 단계 2에서는, 암이 간의 혈관에 영향을 미치고 있거나, 간에 한 개를 초과하는 종양이 있다. 단계 3A에서는, 암의 크기가 5cm를 초과하거나, 암이 간 주변의 혈관으로 확산하였다. 단계 3B에서는, 암이 장 또는 위와 같은 가까운 기관으로 확산되었으나, 림프절까지 확산되지 않았다. 단계 3C에서는 암은 임의의 크기일 수 있고, 가까운 림프절까지 확산되었다. 단계 4에서는 암이 폐와 같이, 간에서 더 멀리 떨어진 신체 부위까지 확산되었다.

[0399] 간암의 진단 강화, 간암의 단계 판정, 또는 생존에 대한 예후 발달에 대상자의 혈액 내의 바이오마커가 이용될 수 있다. 그러한 바이오마커로는 알파 태아단백질과 데스-감마 카복시프로트롬빈과 같은 혈액 종양 바이오마커

를 포함한다. 그러한 특정 구현예에서, 대상자는 상승된 혈액 알파 태아단백질을 나타낸다. 그러한 특정 구현예에서, 대상자는 상승된 혈액 데스-감마 카복시프로트롬빈을 나타낸다.

[0400] 간암을 앓는 대상자는 또한 비정상적인 간 기능으로 고통을 받을 수 있다. 간 기능은 간 기능 시험으로 평가될 수 있으며, 이는 다른 것들 가운데서 간 아미노기 전달효소의 혈액 수준을 측정한다. 특정 구현예에서, 비정상적인 간 기능을 나타내는 대상자는 상승된 혈액 간 아미노기 전달효소를 나타낸다. 혈액 간 아미노기 전달효소로는 알라닌 아미노기전달효소(ALT)와 아스파르트산 아미노기 전달효소(AST)를 포함한다. 특정 구현예에서, 비정상적인 간 기능을 나타내는 대상자는 상승된 혈액 빌리루빈을 나타낸다. 특정 구현예에서, 대상자는 비정상적인 혈액 알부민 수준을 나타낸다.

[0401] 특정 구현예에서, 대상자의 간 기능은 차일드 푸 분류 시스템으로 평가되며, 이는 간 기능의 세 가지 등급을 정의한다. 이러한 분류 시스템에서, 다섯 개의 카테고리 가운데 하나에 대한 측정치에 점수가 할당된다: 빌리루빈 수준, 알부민 수준, 프로트롬빈 시간, 복수 및 뇌병증. 각각의 존재하는 다음과 같은 특징당 1점이 할당된다: 2.0mg/dl 미만의 혈액 빌리루빈; 3.5mg/dl을 초과하는 혈액 알부민; 1.7 국제 정상화 비율(INR) 미만의 프로트롬빈 시간; 복수 부존재; 또는 뇌병증 부존재. 각각의 존재하는 다음과 같은 특징당 2점이 할당된다: 2~3mg/dl의 혈액 빌리루빈; 3.5 내지 2.8mg/dl의 혈액 빌리루빈; 1.7~2.3INR의 프로트롬빈 시간; 복수가 경도와 중증도 사이임; 또는 뇌병증이 경도임. 각각의 존재하는 다음과 같은 특징당 3점이 할당된다: 3.0mg/dl을 초과하는 빌리루빈; 2.8mg/dl 미만의 혈액 알부민; 2.3INR을 초과하는 프로트롬빈 시간; 복수가 심각에서 불량임; 또는 뇌병증이 심각함. 점수는 합산하여, 5~6점의 점수에 A등급을 부여하고, 7~9점의 점수에 B등급을 부여하고, 10~15 점의 점수에 C등급을 부여한다.

[0402] 간암을 앓는 대상자는 이전에 만성 C형 간염 감염, 만성 B형 간염 감염, 비알코올성 지방간 질환, 또는 간경변으로 고통을 받았을 수 있거나, 현재 고통을 받을 수 있다. C형 간염 감염, B형 간염 감염, 비알코올성 지방간 질환, 또는 간경변을 수반하고/수반하거나 이로부터 발생하는 간암을 앓는 대상자는 본원에 기술된 방법으로 치료될 수 있다.

[0403] 치료에 대한 대상자의 반응은 CT 스캔, MRI 및 바늘 생검을 제한 없이 포함하는, 간암 진단에 사용되는 것들과 비슷한 시험에 의해 평가할 수 있다. 또한, 치료에 대한 반응은 바이오마커의 치료 전 수준과 비교하기 위하여 혈액 내의 바이오마커를 측정하여 평가할 수 있다.

[0404] miR-21은 또한 전이 과정과 연관되어 있다. EMT는 정상적인 생리 과정에서 발생하지만, EMT는 전이 과정과 관련이 있었다. 종양 진행에서의 EMT의 관련성은 여러 연구에서 조사된 바 있다(Greenburg, G. and Hay, E. 1986. Dev. Biol. 115: 363-379; Boyer, B. et al., 1989. J. Cell. Biol. 109: 1495-1509; Uehara, Y. et al., 1992. J. Cell. Biol. 117: 889-894). 상피세포는 기저막이라고 불리는 기저의 세포 외 기질(ECM)에 인테그린을 통해 서로 결합되어 있다. 이와는 반대로, 중간엽 세포는 ECM의 3차원 구조를 통해 침입하고 이동할 수 있는 능력을 가지고 있다. 따라서, EMT는 적어도 표면적으로는 정상적인 부착세포에서 전이 표현형으로의 변형을 막았다.

[0405] 본 발명은 전이의 치료, 예방, 경감 및/또는 전이 개시의 지연을 위한 방법이다. 전이는 암의 임의의 원발 부위로부터 암의 임의의 2차 부위로의 암 세포의 이동이 원인이 될 수 있다.

[0406] 급성 신장 손상

[0407] 급성 신장 손상은 신장 기능의 신속한 상실로, 이는 낮은 혈액 부피, 독소 노출 및 비뇨기 폐쇄를 포함하는 여러 가지 원인에 의해 초래될 수 있다. 급성 신장 손상은 섬유증 및/또는 만성 신장 질환으로 진행될 수 있다. 상승된 miR-21은 급성 신장 손상 모델에서 관찰된 바 있다. 따라서, 특정 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 급성 신장 손상의 결과로서 발생하는 섬유증의 치료, 예방, 경감 및/또는 지연에 이용된다. 특정 구현예에서, 급성 신장 손상은 환경 독소 또는 암 치료제와 같은 독성 물질에 대한 노출의 결과일 수 있다. 급성 신장 손상은 예를 들어, 사구체 신염, 급성 요세관 괴사 및 급성 간질성 신염과 같은 병태에서의 신장 그 자체에 대한 훼손으로부터 발생할 수 있다. 특정 구현예에서, 급성 신장 손상은 양성 전립선 비대, 신장 결석, 폐쇄된 비뇨기 카테터, 방광 결석, 방광, 요관 또는 신장 악성 종양과 관련된 것과 같이, 요로 폐쇄에 의해 발생된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 급성 신장 손상으로부터 회복을 증진시키기 위하여 대상자에게 투여된다.

[0408] 신장 질환

[0409]

상승된 miR-21 발현은 인간 심장 질환에서 발견되었으며, 관련 동물 모델에서 miR-21의 억제는 심장 섬유증 및 심장 기능의 개선을 보여주었다. 따라서, 특정 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 하나 이상의 심장 질환의 치료, 예방, 경감 및/또는 그의 개시 지연에 이용된다. 특정 구현예에서, 심장 질환은 심장 섬유증, 심장 확장, 심장 비대, 심장 팽창, 비대형 심장근육병증, 심장 부전, 심근 경색 후 재형성, 심근 경색, 심장근육병증(예를 들어, 비대형 심장근육병증, 제한성 심장근육병증, 확장성 심장근육병증(DCM), 특발성 확장성 심장근육병증, 또는 부정맥을 수반한 확장성 심장근육병증), 확장기 심장 부전, 만성 심방 세동, 원발성 폐 고혈압, 급성 호흡곤란 증후군, 브루가다 증후군, 진행성 심장 전도 질병, 요독성 심막염, 안트라사이클린 심장근육병증, 동맥 섬유증, 방사선 후 림프 섬유증, 유육종증, 피부 경화증, 심장내막 탄력섬유증, 세로토닌 작동성 과잉, 심장 판마 질환, 심방성 섬유증, 심방 세동, 승모판막증, 고혈압, 만성 심실 기능부전, 압력 및 부피 과부하, 또는 심근섬유증이다.

[0410]

세포 과정

[0411]

본 발명은 섬유모세포 증식 또는 활성화를 감소시키거나 예방하는 조성물 및 방법이다. 또한, 본 발명은 콜라겐, 피브로넥틴, 콜라겐분해효소, 또는 금속단백질분해효소의 조직 저해제의 합성을 포함하나 이에 한정되지 않는, 세포 외 기질의 합성을 저해하는 조성물 및 방법이다.

[0412]

본 발명은 상피-중간엽 이행(EMT)과 관련된 세포 과정을 조절하는 방법이다. 그러한 방법은 상피세포를 수정된 올리고뉴클레오티드로 이루어진 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하며, 이때, 수정된 올리고뉴클레오티드는 miR-21에 상보적이다. 특정 구현예에서, 접촉시키는 단계는 상피세포의 섬유모세포로의 이행을 지연시킨다. 특정 구현예에서, 접촉시키는 단계는 상피세포의 섬유모세포로의 이행을 예방한다.

[0413]

특정 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 암세포의 증식을 정지, 속도 둔화, 또는 감소시킬 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 암세포의 세포사멸을 유도할 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 암세포 생존을 감소시킬 수 있다.

[0414]

특정 구현예에서, 상피세포는 암세포이다. 특정 구현예에서, 접촉시키는 단계는 암세포의 전이를 지연시킨다. 특정 구현예에서, 접촉시키는 단계는 암세포의 전이를 예방한다.

[0415]

특정 임상 결과

[0416]

특정 구현예에서, 본원에 제공된 화합물의 투여 또는 방법은 대상자에서 하나 이상의 임상적으로 바람직한 결과를 초래한다. 그러한 개선은 대상자가 치료에 반응하는 정도를 결정하는 데 이용될 수 있다.

[0417]

특정 구현예에서 임상적으로 바람직한 결과는 섬유증의 경감이다. 특정 구현예에서 임상적으로 바람직한 결과는 섬유증의 추가적인 진행의 속도 둔화이다. 특정 구현예에서 임상적으로 바람직한 결과는 섬유증의 추가적인 진행의 중단이다. 특정 구현예에서 임상적으로 바람직한 결과는 섬유증의 감소이다. 특정 구현예에서 임상적으로 바람직한 결과는 기관의 콜라겐 함량의 감소이다.

[0418]

특정 구현예에서 임상적으로 바람직한 결과는 임의의 기관 또는 조직의 섬유증의 경감이다. 특정 구현예에서 임상적으로 바람직한 결과는 섬유증의 추가적인 진행의 속도 둔화이다. 특정 구현예에서 임상적으로 바람직한 결과는 섬유증의 추가적인 진행의 중단이다. 특정 구현예에서 임상적으로 바람직한 결과는 섬유증의 감소이다. 특정 구현예에서 임상적으로 바람직한 결과는 영향 받은 기관의 콜라겐 함량의 감소이다.

[0419]

특정 구현예에서, 임상적으로 바람직한 결과는 향상된 신장 기능이다. 신장 기능은 대상자의 혈액에서 혈액 요소 질소를 측정하는 단계; 대상자의 혈액에서 크레아티닌을 측정하는 단계; 대상자의 크레아티닌 청소율을 측정하는 단계; 대상자의 단백뇨를 측정하는 단계; 대상자의 알부민:크레아티닌 비율을 측정하는 단계; 대상자의 사구체 여과율을 측정하는 단계; 대상자의 소변에서 이눌린 청소율을 측정하는 단계; 대상자의 소변 삼투압 농도를 측정하는 단계; 대상자의 소변 삼투압 농도를 측정하는 단계; 대상자의 혈뇨를 측정하는 방법; 대상자의 혈액 및/또는 소변의 시스타틴 C를 측정하는 단계; 대상자의 혈액 또는 소변의 호중성의 젤라티나아제 관련 리포칼린(NGAL)을 측정하는 단계; 소변의 신장 손상 분자-1(KIM-1) mRNA 수준을 측정하는 단계; 및/또는 소변의 클러스테린 수준을 측정하는 단계를 제한 없이 포함하는, 임상적 설정에서 흔히 수행되는 하나 이상의 공지된 방법에 의해 평가할 수 있다.

- [0420] 특정 구현예에서, 투여는 대상자의 심장 기능을 향상시킨다. 특정 구현예에서, 투여는 투석 시간을 지연시킨다. 특정 구현예에서, 투여는 신장 이식 시간을 지연시킨다. 특정 구현예에서, 투여는 대상자의 기대 수명을 향상시킨다. 특정 구현예에서, 투여는 혈뇨를 감소시킨다. 특정 구현예에서, 투여는 혈뇨의 개시를 지연시킨다. 특정 구현예에서, 투여는 단백뇨를 감소시킨다. 특정 구현예에서, 투여는 단백뇨의 개시를 지연시킨다.
- [0421] 본원에 제시된 임의의 구현예에서, miR-21에 대해 표적화된 수정된 올리고뉴클레오티드의 투여는 대상자에서 심장 기능의 하나 이상의 마커를 향상시킨다. 심장 기능의 마커 향상은 대상자의 감소된 혈액 요소 질소; 대상자의 혈액에서 감소된 크레아티닌; 대상자의 감소된 단백뇨; 대상자의 감소된 알부민:크레아티닌 비율; 대상자의 향상된 사구체 여과율; 대상자의 향상된 이눌린 청소율; 대상자의 혈액에서 감소된 호중성의 젤라티나아제 관련 리포칼린(NGAL); 대상자의 혈액에서 감소된 시스타틴 C; 및 대상자의 증가된 소변 배출량을 제한 없이 포함한다. 특정 구현예에서, 단백뇨는 미세 알부민뇨이다. 특정 구현예에서, 단백뇨는 거대 알부민뇨이다.
- [0422] 특정 구현예에서, 임상적으로 바람직한 결과는 개선된 간 기능이다. 간 기능은 대상자의 혈액에서 알라닌 아미노기 전달효소 수준을 측정하는 단계; 대상자의 혈액에서 아스파르트산 아미노기 전달효소 수준을 측정하는 단계; 대상자의 혈액에서 빌리루빈 수준을 측정하는 단계; 대상자의 혈액에서 알부민 수준을 측정하는 단계; 대상자의 프로트롬빈 시간을 측정하는 단계; 대상자의 복수를 측정하는 단계; 및/또는 대상자의 뇌병증을 측정하는 단계를 제한 없이 포함하는, 임상적 설정에서 흔히 수행되는 하나 이상의 공지된 방법에 의해 평가할 수 있다.
- [0423] 특정 구현예에서 임상적으로 바람직한 결과는 폐 섬유증을 앓는 대상자의 개선된 폐 기능이다. 특정 구현예에서 대상자는 특발성 폐 섬유증을 가지고 있다. 폐 기능은 대상자의 폐활량을 측정하는 단계; 대상자의 노력성 폐활량을 측정하는 단계; 대상자의 1초 노력성 호기 폐활량을 측정하는 단계; 대상자의 최고 호기 유속을 측정하는 단계; 대상자의 노력성 호기 유량을 측정하는 단계; 대상자의 최대 수의 환기량을 측정하는 단계; 대상자의 1초 노력성 호기 폐활량 대 노력성 폐활량의 비율을 결정하는 단계; 대상자의 환기/관류비를 측정하는 단계; 대상자의 질소 세척을 측정하는 단계; 대상자의 하나 이상의 폐에서 공기의 절대 부피를 측정하는 단계; 및 6분 걷기 검사를 행하는 단계를 제한 없이 포함하는, 임상적 설정에서 흔히 수행되는 하나 이상의 공지된 방법에 의해 평가할 수 있다.
- [0424] 특정 구현예에서 임상적으로 바람직한 결과는 심장 섬유증을 앓는 대상자의 개선된 심장 기능이다. 심장 기능은 대상자의 심장 박출량을 측정하는 단계; 대상자의 1회 박출량을 측정하는 단계; 대상자의 평균 수축기 박출률을 측정하는 단계; 대상자의 수축기 혈압을 측정하는 단계; 대상자의 좌심실 박출 계수를 측정하는 단계; 대상자의 박출량 지수를 결정하는 단계; 대상자의 심장박출지수를 결정하는 단계; 대상자의 좌심실 분획 단축률을 측정하는 단계; 대상자의 원주형 섬유 단축의 평균 속도를 측정하는 단계; 대상자의 좌심실 유입 속도 패턴을 측정하는 단계; 대상자의 폐정맥 유속 패턴을 측정하는 단계; 대상자의 승모 판문의 최대 초기 심장 확장기 속도를 측정하는 단계를 제한 없이 포함하는, 임상적 설정에서 흔히 수행되는 하나 이상의 공지된 방법에 의해 평가할 수 있다.
- [0425] 특정 구현예에서 임상적으로 바람직한 결과는 암을 앓는 대상자의 종양 수의 감소 및/또는 종양 크기의 감소이다. 특정 구현예에서 임상적으로 바람직한 결과는 암을 앓는 대상자의 암세포 수 감소이다. 추가적인 임상적으로 바람직한 결과는 대상자의 전체 생존기간의 연장 및/또는 무진행 생존기간의 연장을 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 화합물의 투여는 종양 크기 및/또는 종양 수의 증가를 예방한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 화합물의 투여는 전이성 진행을 예방한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 화합물의 투여는 전이성 진행의 속도를 둔화시키거나 정지시킨다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 화합물의 투여는 종양의 재발을 예방한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 화합물의 투여는 종양 전이의 재발을 예방한다.
- [0426] 특정 바람직한 임상 결과는 혈액 바이오마커의 측정에 의해 평가할 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 화합물의 투여는 혈액 알파 태아단백질 및/또는 혈액 테스-감마 카복시프로트롬빈의 감소를 초래할 수 있다. 본원에 제공된 화합물의 투여는 혈액 ALT 및/또는 AST 수준의 감소로 증명되는 바와 같이, 추가로 간 기능의 개선을 가져올 수 있다.
- [0427] 특정 추가 요법
- [0428] 섬유증 또는 본원에 열거된 임의의 병태의 치료는 두 가지 이상의 요법을 포함할 수 있다. 따라서, 특정 구현예에서 본 별명은 miR-21에 상보적인 핵염기 서열을 가지고 있는 수정된 올리고뉴클레오티드를 투여하는 단계 이외에, 적어도 하나의 요법을 행하는 단계를 포함하는, 섬유증을 앓는 대상자 또는 섬유증 의심 대상자를 치료하

는 방법이다.

[0429] 특정 구현예에서, 적어도 하나의 추가적인 요법은 약학적 작용제를 포함한다.

[0430] 특정 구현예에서, 약학적 작용제는 항염증제를 포함한다. 특정 구현예에서, 항염증제는 스테로이드성 항염증제이다. 특정 구현예에서, 스테로이드성 항염증제는 코르티코스테로이드이다. 특정 구현예에서, 코르티코스테로이드는 프레드니손이다. 특정 구현예에서, 항염증제는 비스테로이드 항염증제이다. 특정 구현예에서, 비스테로이드 항염증제는 이부프로펜, COX-I 저해제, 또는 COX-2 저해제이다.

[0431] 특정 구현예에서, 약학적 작용제는 면역억제제를 포함한다. 특정 구현예에서, 면역억제제는 코르티코스테로이드, 시클로포스파미드, 또는 미코페놀레이트 모페틸이다.

[0432] 특정 구현예에서, 약학적 작용제는 항당뇨병약을 포함한다. 항당뇨병약은 비구아니드, 글루코시다아제 저해제, 인슐린, 설포닐우레아, 티아졸리딘디온, GLP-1 유사체, 및 DPP-IV 저해제를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0433] 특정 구현예에서, 약학적 작용제는 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB)를 포함한다. 특정 구현예에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제는 칸데사르탄, 일베사르탄, 올메사르탄, 로사르탄, 발사르탄, 텔미사르탄 또는 에프로사르탄이다.

[0434] 특정 구현예에서, 약학적 작용제는 안지오텐신 II 전환효소(ACE) 저해제를 포함한다. 특정 구현예에서, ACE 저해제는 캡토프릴, 에날라프릴, 리시노프릴, 베나제프릴, 퀴나프릴, 포시노프릴, 또는 라미프릴이다.

[0435] 특정 구현예에서, 추가적인 요법은 투석이다. 특정 구현예에서, 추가적인 요법은 신장 이식이다.

[0436] 특정 구현예에서, 약학적 작용제는 이뇨제(예컨대, 스피로놀락톤, 에플러레논, 푸로세미드), 근육수축제(예컨대, 도부타민, 밀리논), 디곡신, 혈관확장제, 칼슘 채널 차단제, 이소소르비드 디니트레이트, 하이드랄라진, 질산염(예컨대, 이소소르비드 모노니트레이트, 이소소르비드 디니트레이트), 하이드랄라진, 베타 차단제(예컨대, 카르베디롤, 메토프롤롤) 및 나트륨이뇨펩티드(예컨대, 네시리티드)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0437] 특정 구현예에서, 약학적 작용제는 헤파리노이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 헤파리노이드는 펜토산 폴리설 페이트이다.

[0438] 특정 구현예에서, 약학적 작용제는 섬유 형성 신호에 대한 하나 이상의 반응을 차단하는 약학적 작용제이다.

[0439] 특정 구현예에서, 약학적 작용제는 항결합조직 성장인자 요법이다. 특정 구현예에서, 항CTGF 요법은 CTGF에 대한 단일 클론 항체이다. 특정 구현예에서, 약학적 작용제는 항전환 성장인자 β 요법이다. 특정 구현예에서, 항TGF- β 요법은 TGF- β 에 대한 단일 클론 항체이다.

[0440] 특정 구현예에서, 추가적인 요법은 저용량 시클로포스파미드, 타이모스티뮬린, 비타민 및 영양보충제(예컨대, 비타민 A, C, E, 베타 카로틴, 아연, 셀레늄, 글루타티온, 코엔자임 Q-10 및 에키네시아를 포함하는 항산화제) 및 백신, 예컨대, 항원을 다중 결합하여 제시한 것과 보조제를 결합한 백신 제형을 포함하는 면역자극 복합체(ISCOM)를 포함하는, 신체의 면역 체계를 증진시키는 약학적 작용제일 수 있다.

[0441] 특정 구현예에서, 본 발명의 하나 이상의 약학적 조성물의 부작용을 치료 또는 경감시키기 위하여 추가적인 요법이 선택된다. 그러한 부작용은 주사 부위 반응, 간 기능 시험 이상, 신장 기능 이상, 간 독성, 신장 독성, 중추신경계 이상 및 근 질환을 제한 없이 포함한다. 예를 들어, 혈청 내의 증가된 아미노기 전달효소 수준은 간 독성 또는 간 기능 이상을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 증가된 빌리루빈은 간 독성 또는 간 기능 이상을 나타낼 수 있다.

[0442] 추가적인 약학적 작용제의 추가적인 예로는 정맥 내 면역글로불린(IVIg)을 포함하나 이에 한정되지 않는 면역글로불린; 진통제(예컨대, 아세트아미노펜); 살리실산; 항생제; 항바이러스제; 항진균제; 아드레날린 작용성 조절제; 호르몬(예컨대, 단백동화 스테로이드, 안드로겐, 에스트로겐, 칼시토닌, 프로게스틴, 소마토스타틴 및 갑상선 호르몬); 면역조절제; 근육 이완제; 항히스타민제; 골다공증 작용제(예컨대, 바이포스포네이트, 칼시토닌 및 에스트로겐); 프로스타글란딘, 항신생물제; 정신치료제; 진정제; 옻나무 생성물; 항체; 및 백신을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0443] 암 치료는 자주 두 가지 이상의 요법을 포함한다. 따라서, 특정 구현예에서 본 발명은 수정된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 화합물을 대상자에 투여하는 단계 및 항암요법인 적어도 하나의 추가적인 요법을 행하는 단계를

포함하는, 전이를 감소시키거나 예방하는 방법을 제공하며, 이때, 수정된 올리고뉴클레오티드는 miR-21에 상보적이다.

[0444] 특정 구현예에서, 항암요법은 화학요법이다. 적합한 화학요법 제제는 도세탁셀, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 메토트렉세이트, 빈블라스틴, 시스플라틴, 5-플루오로우라실, 켐시타빈, 독소루비신, 미토마이신 c, 소라페닙, 에토포시드, 카르보플라틴, 에피루비신, 이리노테칸 및 옥살리플라틴을 포함한다. 추가적인 적합한 화학요법 제제는 본원에 제공된 miR-21 표적화된 조성물 이외에 암 치료에 이용되는 올리고머 화합물을 포함한다.

[0445] 특정 구현예에서, 항암요법은 방사선 요법이다. 특정 구현예에서, 항암요법은 종양의 외과적 절제이다. 특정 구현예에서, 항암제는 DNA 손상제, 증식억제제, 엽산길항제, 성장인자 수용체 저해제, 혈관형성 억제제, 수용체 타이로신 키나아제 저해제, 키나아제 저해제, 성장인자 저해제 또는 세포독성제이다.

[0446] 특정 구현예에서, DNA 손상제는 1,3-비스(2-클로로에틸)-1-니트로소우레아, 부설판, 카르보플라틴, 카르무스틴, 클로람부실, 시스플라틴, 시클로포스파미드, 다카르바진, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 에토포시드, 이다루비신, 이포스파미드, 이리노테칸, 로무스틴, 메클로레타민, 멜팔란, 마이토마이신 C, 미톡산트론, 옥살리플라틴, 테모졸로미드, 또는 토포테칸이다.

[0447] 특정 구현예에서, 엽산길항제는 메토트렉세이트, 아미노프테린, 티미딜산 합성효소, 세린 하이드록시메틸기 전달효소, 폴릴폴리글루타밀 합성효소, g-글루타밀 가수분해효소, 글리신아미드 리보뉴클레오티드 트랜스포밀라아제, 류코보린, 아미노-이미다졸-카복스아마이드-리보뉴클레오티드 트랜스포밀라아제, 5-플루오로우라실, 또는 엽산 수송자이다.

[0448] 특정 구현예에서, 성장인자 수용체 저해제는 에를로티닙, 또는 게피티닙이다.

[0449] 특정 구현예에서, 혈관형성 억제제는 베바시주맙, 탈리도마이드, 카복시아미도트리아졸, TNP-470, CM101, IFN- α 혈소판인자-4, 수라민, SU5416, 트롬보스폰딘, VEGFR 길항제, 연골 유래 혈관형성 억제인자, 기질 금속단백질가수분해효소 억제제, 안지오스타틴, 엔도스타틴, 2-메톡시에스트라디올, 테코갈란, 테트라티오몰리브데이트, 프로락틴, 또는 리노미드이다.

[0450] 특정 구현예에서, 키나아제 저해제는 베바시주맙, BIBW 2992, 세툭시맙, 이마티닙, 트라스트주맙, 게피티닙, 라니비주맙, 폐갑타닙, 소라페닙, 다사티닙, 수니티닙, 에를로티닙, 닐로티닙, 라파티닙, 파니투무맙, 반데타닙, E7080, 파조파닙, 무브리티닙, 또는 포스타마티닙이다.

[0451] 특정 마이크로RNA 핵염기 서열

[0452] 본원에 기술된 뉴클레오시드 패턴을 가지고 있는 수정된 올리고뉴클레오티드는 miR-21(SEQ ID NO: 1)에 상보적인 핵염기 서열, 또는 이의 전구체(SEQ ID NO: 2)를 가지고 있다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드의 각각의 핵염기는 miR-21의 핵염기 서열 또는 이의 전구체 내의 각각의 상응하는 위치의 핵염기와 염기 짹짓기를 거칠 수 있다. 특정 구현예에서 수정된 올리고뉴클레오티드의 핵염기 서열은 miR-21의 핵염기 서열 또는 전구체 서열에 대해, 하나 이상의 잘못 짹지어진 염기 쌍을 가지고 있을 수 있어, 그 표적 서열에 혼성화할 수 있는 채로 있다.

[0453] miR-21 서열은 miR-21 전구체 서열 내에 함유되어 있으므로, miR-21에 상보적인 핵염기 서열을 가지고 있는 수정된 올리고뉴클레오티드는 miR-21 전구체의 영역에 대해 또한 상보적이다.

[0454] 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 miR-21의 길이와 동일한 다수의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다.

[0455] 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드의 연결된 뉴클레오시드의 수는 miR-21의 길이보다 적다. miR-21의 길이보다 적은 수의 연결된 뉴클레오시드를 가지고 있는 수정된 올리고뉴클레오티드로서, 이때, 수정된 올리고뉴클레오티드의 각각의 핵염기가 miR-21의 상응하는 위치의 각각의 핵염기에 상보적인, 수정된 올리고뉴클레오티드는 miR-21 서열의 영역에 완전히 상보적인 핵염기 서열을 가지고 있는 수정된 올리고뉴클레오티드라고 간주된다. 예를 들어, 19개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 수정된 올리고뉴클레오티드로서, 여기서 각각의 핵염기가 22개의 핵염기 길이인 miR-21의 상응하는 위치에 상보적인, 수정된 올리고뉴클레오티드는 miR-21의 19개 핵염기 영역에 대해 완전히 상보적이다. 그러한 수정된 올리고뉴클레오티드는 miR-21의 전체 길이에 대해 대략 86%의 전체 상보성을 나타내며, miR-21의 19개 핵염기 부분에 대해 100% 상보성을 나타낸다.

[0456] 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 시드 서열에 상보적인 핵염기 서열을 포함한다. 즉, 수정된 올리고뉴클레오티드는 시드 매치 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 시드 서열은 6량체 시드 서열이다. 그러한 특정 구현예에서, 시드 서열은 miR-21의 핵염기 1~6이다. 그러한 특정 구현예에서, 시드 서열은 miR-21의 핵염기 2~7이다. 그러한 특정 구현예에서, 시드 서열은 miR-21의 핵염기 3~8이다. 특정 구현예에서, 시드 서열은 7량체 시드 서열이다. 그러한 특정 구현예에서, 7량체 시드 서열은 miR-21의 핵염기 1~7이다. 그러한 특정 구현예에서, 7량체 시드 서열은 miR-21의 핵염기 2~8이다. 특정 구현예에서, 시드 서열은 8량체 시드 서열이다. 그러한 특정 구현예에서, 8량체 시드 서열은 miR-21의 핵염기 1~8이다. 그러한 특정 구현예에서, 8량체 시드 서열은 miR-21의 핵염기 2~9이다.

[0457] 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 miR-21의 핵염기 서열, 또는 이의 전구체에 대해, 하나의 틀린 짹을 가지고 있는 핵염기 서열을 가지고 있다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 miR-21의 핵염기 서열, 또는 이의 전구체에 대해, 두 개의 틀린 짹을 가지고 있는 핵염기 서열을 가지고 있다. 그러한 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 miR-21의 핵염기 서열, 또는 이의 전구체에 대해, 둘 이하의 틀린 짹을 가지고 있는 핵염기 서열을 가지고 있다. 그러한 특정 구현예에서, 잘못 짹지어진 핵염기는 인접해 있다. 그러한 특정 구현예에서, 잘못 짹지어진 핵염기는 인접하지 않는다.

[0458] 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드의 연결된 뉴클레오시드의 수는 miR-21의 길이보다 많다. 그러한 특정 구현예에서, 추가적인 뉴클레오시드의 핵염기는 miR-21 스템-루프 서열의 핵염기에 대해 상보적이다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드의 연결된 뉴클레오시드의 수는 miR-21의 길이보다 하나 더 많다. 그러한 특정 구현예에서, 추가적인 뉴클레오시드는 올리고뉴클레오티드의 5' 말단에 있다. 그러한 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드의 연결된 뉴클레오시드의 수는 miR-21의 길이보다 두 개 더 많다. 그러한 특정 구현예에서, 두 개의 추가적인 뉴클레오시드는 올리고뉴클레오티드의 5' 말단에 있다. 그러한 특정 구현예에서, 두 개의 추가적인 뉴클레오시드는 올리고뉴클레오티드의 3' 말단에 있다. 그러한 특정 구현예에서, 하나의 추가적인 뉴클레오시드는 올리고뉴클레오티드의 5' 말단에 위치하고, 하나의 추가적인 뉴크레오시드는 3' 말단에 위치한다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드의 영역은 miR-21의 핵염기 서열에 완전히 상보적일 수 있으나, 전체 수정된 올리고뉴클레오티드가 miR-21에 완전히 상보적이지는 않는다. 예를 들어, 24개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진 수정된 올리고뉴클레오티드로서, 여기서, 뉴클레오시드 1에서 23까지의 핵염기가 22개의 핵염기 길이인 miR-21의 상응하는 위치에 각각 상보적인, 수정된 올리고뉴클레오티드는 miR-21의 핵염기 서열에 대해 완전히 상보적인 22개의 뉴클레오시드 부분을 가지고 있고, miR-21의 핵염기 서열에 대해 대략 96%의 전체 상보성을 나타낸다.

특정의 수정된 올리고뉴클레오티드

[0459] 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 8 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 12 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 15 내지 30개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 12 내지 25개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 12 내지 19개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 15 내지 19개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 12 내지 16개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 15 내지 24개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 21 내지 24개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다.

[0460] 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 8개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 9개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 10개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 11개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 12개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 13개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 14개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 15개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 16개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 17개의 연결된

뉴클레오시드로 이루어진다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 18개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 19개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 20개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 21개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 22개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 23개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 24개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 25개의 연결된 뉴클레오시드로 이루어진다.

[0462] 실시예 및 서열 목록에서 발견된 것들을 포함하나, 이에 한정되지 않는 본원에 기재된 핵염기 서열은 핵산에 대한 임의의 수정과는 관계가 없다. 따라서, SEQ ID NO로 정의된 핵산은 하나 이상의 당 잔기, 하나 이상의 뉴클레오시드간 결합 및/또는 하나 이상의 핵염기에 대한 하나 이상의 수정을 독립적으로 포함할 수 있다.

[0463] 본 출원에 첨부된 서열 목록은 실제 필요에 따라 "RNA" 또는 "DNA"로 각각의 핵염기 서열을 나타내었지만, 그러한 서열은 임의의 화학적 수정의 조합으로 수정할 수 있다. 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면, 수정된 올리고뉴클레오티드를 기술하기 위한 "RNA" 또는 "DNA"와 같은 지정이 다소 임의적임을 용이하게 인정할 것이다. 예를 들어, 2'-OH 당 잔기와 티민 염기를 포함하는 뉴클레오시드를 포함하는 수정된 올리고뉴클레오티드는 수정된 당(DNA의 천연 2'-H에 대한 2'-OH)을 가지고 있는 DNA, 또는 수정된 염기(RNA의 천연 우라실에 대한 티민(메틸화 우라실))를 가지고 있는 RNA로 기술할 수 있다.

[0464] 따라서, 서열 목록에 있는 것들을 포함하나, 이에 한정되지 않는, 본원에 제공된 핵산 서열은 수정된 핵염기를 가지고 있는 그러한 핵산을 포함하나 이에 한정되지 않는, 천연 또는 수정된 RNA 및/또는 DNA의 임의의 조합을 함유하는 핵산을 포괄하고자 한 것이다. 추가적인 예로써, 그리고 제한 없이, 핵염기 서열 "ATCGATCG"를 가지고 있는 올리고뉴클레오티드는 서열 "AUCGAUCG"를 가지고 있는 것들과 같은 RNA 염기를 포함하는 그러한 화합물, "AUCGATCG"를 같은 일부 DNA 염기와 일부 RNA 염기를 가지고 있는 것들을 포함하나 이에 한정되지 않는, 수정된 것이든 또는 수정되지 않은 것이든, 그러한 핵염기 서열을 가지고 있는 임의의 올리고뉴클레오티드 및 "AT^{methyl}CGAUCG" (이때, ^{methyl}C는 5-메틸시토신을 나타냄)과 같이 기타 수정된 염기를 가지고 있는 올리고뉴클레오티드를 포괄한다. 마찬가지로, 핵염기 서열 "AUCGAUCG"를 가지고 있는 올리고뉴클레오티드는 서열 "ATCGATC G"를 가지고 있는 것들과 같은 DNA 염기를 포함하는 그러한 화합물과 "AUCGATCG"와 같은 일부 DNA 염기와 일부 RNA 염기를 가지고 있는 것들을 포함하나 이에 한정되지 않는, 수정된 것이든 또는 수정되지 않은 것이든, 그러한 핵염기 서열을 가지고 있는 임의의 올리고뉴클레오티드 및 "AT^{methyl}CGAUCG" (이때, ^{methyl}C는 5-메틸시토신을 나타냄)과 같이 기타 수정된 염기를 가지고 있는 올리고뉴클레오티드를 포괄한다.

특정 수정

[0465] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 올리고뉴클레오티드는 핵염기, 당 및/또는 뉴클레오시드간 결합에 대해 하나 이상의 수정을 포함할 수 있으며, 따라서, 수정된 올리고뉴클레오티드이다. 예를 들어, 증진된 세포 섭취, 기타 올리고뉴클레오티드 또는 핵산 표적에 대한 향상된 친화도 및 핵산 가수분해효소 존재 시 증가된 안정성과 같은 바람직한 특성 때문에, 수정된 핵염기, 당 및/또는 뉴클레오시드간 결합이 수정되지 않은 형태에 대해 선택될 수 있다.

[0466] 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 수정된 뉴클레오시드를 포함한다. 그러한 특정 구현예에서, 수정된 뉴클레오시드는 안정 뉴클레오시드이다. 안정 뉴클레오시드의 예는 당이 수정된 뉴클레오시드이다.

[0467] 특정 구현예에서, 수정된 뉴클레오시드는 당이 수정된 뉴클레오시드이다. 그러한 특정 구현예에서, 당이 수정된 뉴클레오시드는 천연 또는 수정된 헤테로고리 염기 및/또는 천연 또는 수정된 뉴클레오시드간 결합을 더 포함할 수 있으며, 당 수정과는 무관한 추가적인 수정을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 당이 수정된 뉴클레오시드는 2' 수정된 뉴클레오시드로서, 이때, 당 고리는 천연 리보오스 또는 2' 데옥시-리보오스로부터 2' 탄소에서 수정된다.

[0468] 특정 구현예에서, 2' 수정된 뉴클레오시드는 두고리 당 잔기를 가지고 있다. 그러한 특정 구현예에서, 두고리 당 잔기는 알파 배열의 D 당이다. 그러한 특정 구현예에서, 두고리 당 잔기는 베타 배열의 D 당이다. 그러한 특정 구현예에서, 두고리 당 잔기는 알파 배열의 L 당이다. 그러한 특정 구현예에서, 두고리 당 잔기는 베타 배열

의 L 당이다.

[0470] 특정 구현예에서, 두고리 당 잔기는 2' 및 4' 탄소 원자 사이에 가교 기를 포함한다. 그러한 특정 구현예에서, 가교 기는 1 내지 8개의 연결된 2가 라디칼 기를 포함한다. 특정 구현예에서, 두고리 당 잔기는 1 내지 4개의 연결된 2가 라디칼 기를 포함한다. 특정 구현예에서, 두고리 당 잔기는 2 또는 3개의 연결된 2가 라디칼 기를 포함한다. 특정 구현예에서, 두고리 당 잔기는 2개의 연결된 2가 라디칼 기를 포함한다. 그러한 4'에서 2'으로의 당 치환기의 예로는 $-[C(R_a)(R_b)]_{n-}$, $-[C(R_a)(R_b)]_{n-}O-$, $-C(R_aR_b)-N(R)-O-$ 또는 $-C(R_aR_b)-O-N(R)-$; 4'- CH_2-2' , 4'- $(CH_2)_2-2'$, 4'- $(CH_2)_3-2'$; 4'- $(CH_2)-O-2'$ (LNA); 4'- $(CH_2)-S-2'$; 4'- $(CH_2)_2-O-2'$ (ENA); 4'- $CH(CH_3)-O-2'$ (cEt) 및 4'- $C-H(CH_2OCH_3)-O-2'$, 및 이의 유사체(예컨대, 2008년 7월 15일 발행된 미국 특허 7,399,845호 참조); 4'- $C(CH_3)(CH_3)-O-2'$ 및 이의 유사체(예컨대, 2009년 1월 8일 공개된 WO2009/006478호 참조); 4'- $CH_2-N(OCH_3)-2'$ 및 이의 유사체(예컨대, 2008년 12월 11일 공개된 WO2008/150729호 참조); 4'- $CH_2-O-N(CH_3)-2'$ (예컨대, 2004년 9월 2일 공개된 US2004/0171570호 참조); 4'- $CH_2-O-N(R)-2'$ 및 4'- $CH_2-N(R)-O-2'$, 이때, 각각의 R은 독립적으로 H, 보호기, 또는 C_1-C_{12} 알킬임; 4'- $CH_2-N(R)-O-2'$, 이때, R은 H, C_1-C_{12} 알킬, 또는 보호기임 (2008년 9월 23일 발행된 미국 특허 7,427,672호 참조); 4'- $CH_2-C-(H)(CH_3)-2'$ (예컨대, Chattopadhyaya, et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134 참조); 및 4'- $CH_2-C-(=CH_2)-2'$ 와 이의 유사체(2008년 12월 8일 공개된 PCT 국제출원 WO 2008/154401호 참조)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0471] 특정 구현예에서, 그러한 4'에서 2'으로의 가교는 독립적으로 $-[C(R_a)(R_b)]_{n-}$, $-C(R_a)=C(R_b)-$, $-C(R_a)=N-$, $-C(=NR_a)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-Si(R_a)_2-$, $-S(=O)_x-$, 및 $-N(R_a)-$ 로부터 1 또는 2 내지 4개의 연결된 기를 포함하며;

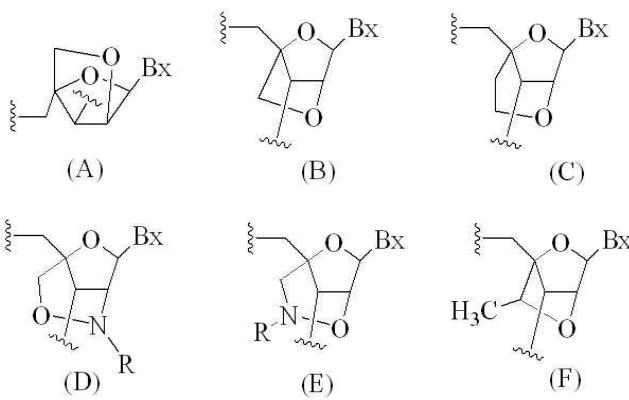
[0472] 이때, x는 0, 1, 또는 2이고;

[0473] n은 1, 2, 3, 또는 4이고;

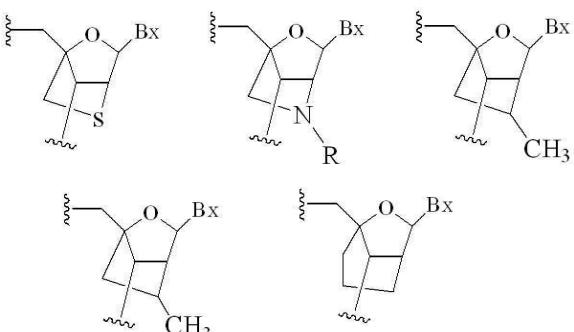
[0474] 각각의 R_a 및 R_b 는 독립적으로 H, 보호기, 하이드록실, C_1-C_{12} 알킬, 치환된 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, 치환된 C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 알키닐, 치환된 C_2-C_{12} 알키닐, C_5-C_{20} 아릴, 치환된 C_5-C_{20} 아릴, 혼테로사이클 라디칼, 치환된 혼테로사이클 라디칼, 혼테로아릴, 치환된 혼테로아릴, C_5-C_7 지방족 고리 라디칼, 치환된 C_5-C_7 지방족 고리 라디칼, 할로젠, OJ₁, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, COOJ₁, 아실 ($C(=O)-H$), 치환된 아실, CN, 설포닐 ($S(=O)_2-J_1$), 또는 설포실 ($S(=O)-J_1$)이고;

[0475] 각각의 J₁ 및 J₂는 독립적으로 H, C_1-C_{12} 알킬, 치환된 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, 치환된 C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 알키닐, C_5-C_{20} 아릴, 치환된 C_5-C_{20} 아릴, 아실 ($C(=O)-H$), 치환된 아실, 혼테로사이클 라디칼, 치환된 혼테로사이클 라디칼, C_1-C_{12} 아미노알킬, 치환된 C_1-C_{12} 아미노알킬, 또는 보호기이다.

[0476] 그러한 두고리 당 잔기를 포함하는 뉴클레오시드를 두고리 뉴클레오시드 또는 BNA라 한다. 특정 구현예에서, 두고리 뉴클레오시드는 아래 도시된 바와 같은 (A) α -L-메틸렌옥시(4'- CH_2-O-2') BNA; (B) β -D-메틸렌옥시(4'- CH_2-O-2') BNA; (C) 에틸렌옥시(4'- $(CH_2)_2-O-2'$) BNA; (D) 아미노옥시(4'- $CH_2-O-N(R)-2'$) BNA; (E) 옥시아미노(4'- $CH_2-N(R)-O-2'$) BNA; (F) 메틸(메틸렌옥시)(4'- $CH(CH_3)-O-2'$) BNA (제한 에틸 또는 cEt라고도 함); (G) 메틸렌-티오(4'- CH_2-S-2') BNA; (H) 메틸렌-아미노(4'- $CH_2-N(R)-2'$) BNA; (I) 메틸 탄소고리(4'- $CH_2-CH(CH_3)-2'$) BNA; (J) c-MOE(4'- $CH_2-OMe-2'$) BNA 및 (K) 프로필렌 탄소고리(4'- $(CH_2)_3-2'$) BNA를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.



[0477]



[0478]

[0479] 이때, Bx는 핵염기 잔기이고, R은 독립적으로 H, 보호기, 또는 C₁-C₁₂ 알킬이다.

[0480]

특정 구현예에서, 2'-수정된 뉴클레오시드는 할로, 알릴, 아미노, 아지도, SH, CN, OCN, CF₃, OCF₃, O-, S-, 또는 N(R_m)-알킬; O-, S-, 또는 N(R_m)-알케닐; O-, S- 또는 N(R_m)-알카닐; O-알킬레닐-O-알킬, 알카닐, 알카릴, 아르알킬, O-알카릴, O-아르알킬, O(CH₂)₂SCH₃, O-(CH₂)₂O-N(R_m)(R_n) 또는 O-CH₂-C(=O)-N(R_m)(R_n)(여기서, 각각의 R_m 및 R_n은 독립적으로, H, 아미노 보호기 또는 치환된 또한 치환되지 않은 C₁-C₁₀ 알킬임)로부터 선택된 2' 치환기를 포함한다. 이들 2' 치환기는 하이드록실, 아미노, 알콕시, 카르복시, 벤질, 페닐, 니트로(NO₂), 티올, 티오알콕시(S-알킬), 할로겐, 알킬, 아릴, 알케닐 및 알카닐로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 더 치환될 수 있다.

[0481]

특정 구현예에서, 2'-수정된 뉴클레오시드는 F, NH₂, N₃, OCF₃, O-CH₃, O(CH₂)₃NH₂, CH₂-CH=CH₂, O-CH₂-CH=CH₂, OCH₂CH₂OCH₃, O(CH₂)₂SCH₃, O-(CH₂)₂O-N(R_m)(R_n), -O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂, 및 N 치환된 아세트아미드 (O-CH₂-C(=O)-N(R_m)(R_n)(여기서, 각각의 R_m 및 R_n은 독립적으로 H, 아미노 보호기 또는 치환된 또는 치환되지 않은 C₁-C₁₀ 알킬임)로부터 선택된 2' 치환기를 포함한다.

[0482]

특정 구현예에서, 2'-수정된 뉴클레오시드는 F, OCF₃, O-CH₃, OCH₂CH₂OCH₃, 2'-O(CH₂)₂SCH₃, O-(CH₂)₂O-N(CH₃)₂, -O(CH₂)₂O(CH₂)₂N-(CH₃)₂, 및 O-CH₂-C(=O)-N(H)CH₃로부터 선택된 2' 치환기를 포함한다.

[0483]

특정 구현예에서, 2'-수정된 뉴클레오시드는 F, O-CH₃, 및 OCH₂CH₂OCH₃로부터 선택된 2' 치환기를 포함한다.

[0484]

특정 구현예에서, 당이 수정된 뉴클레오시드는 4'-티오 수정된 뉴클레오시드이다. 특정 구현예에서, 당이 수정된 뉴클레오시드는 4'-티오-2'-수정된 뉴클레오시드이다. 4'-티오 수정된 뉴클레오시드는 4'-O가 4'-S로 교체된 β-D-리보뉴클레오시드를 가지고 있다. 4'-티오-2'-수정된 뉴클레오시드는 2' 치환기로 교체된 2'-OH를 가지고 있는, 4'-티오 수정된 뉴클레오시드이다. 적합한 2' 치환기는 2'-OCH₃, 2'-O-(CH₂)₂-OCH₃ 및 2'-F를 포함한다.

[0485]

특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 뉴클레오시드간 수정을 포함한다. 그러한 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드의 각각의 뉴클레오시드간 결합은 수정된 뉴클레오시드간 결합이다. 특정 구현예에서, 수정된 뉴클레오시드간 결합은 인 원자를 포함한다.

- [0486] 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합을 포함한다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드의 각각의 뉴클레오시드간 결합은 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합이다.
- [0487] 특정 구현예에서, 수정된 뉴클레오시드간 결합은 인 원자를 포함하지 않는다. 그러한 특정 구현예에서, 뉴클레오시드간 결합은 짧은 사슬 알킬 뉴클레오시드간 결합에 의해 형성된다. 그러한 특정 구현예에서, 뉴클레오시드간 결합은 시클로알킬 뉴클레오시드간 결합에 의해 형성된다. 그러한 특정 구현예에서, 뉴클레오시드간 결합은 혼합 헤테로원자 및 알킬 뉴클레오시드간 결합에 의해 형성된다. 그러한 특정 구현예에서, 뉴클레오시드간 결합은 혼합 헤테로원자 및 시클로알킬 뉴클레오시드간 결합에 의해 형성된다. 그러한 특정 구현예에서, 뉴클레오시드간 결합은 하나 이상의 짧은 사슬 헤테로원자 뉴클레오시드간 결합에 의해 형성된다. 그러한 특정 구현예에서, 뉴클레오시드간 결합은 하나 이상의 헤테로고리 뉴클레오시드간 결합에 의해 형성된다. 그러한 특정 구현예에서, 뉴클레오시드간 결합은 아마이드 백본을 가지고 있다. 그러한 특정 구현예에서, 뉴클레오시드간 결합은 혼합된 N, O, S 및 CH₂ 구성성분 부분을 가지고 있다.
- [0488] 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 수정된 핵염기를 포함한다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 5-메틸시토신을 포함한다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드의 각각의 시토신은 5-메틸시토신을 포함한다.
- [0489] 특정 구현예에서, 수정된 핵염기는 5-하이드록시메틸 시토신, 7-데아자구아닌 및 7-데아자아데닌으로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 수정된 핵염기는 7-데아자-아데닌, 7-데아자구아노신, 2-아미노피리딘 및 2-피리돈으로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 수정된 핵염기는 2 아미노프로필아데닌, 5-프로피닐우라실 및 5-프로피닐시토신을 포함하는, 5-치환된 피리미딘, 6-아자피리미딘 및 N-2, N-6 및 O-6 치환된 퓨린으로부터 선택된다.
- [0490] 특정 구현예에서, 수정된 핵염기는 다고리 헤테로사이클을 포함한다. 특정 구현예에서, 수정된 핵염기는 세 고리 헤테로사이클을 포함한다. 특정 구현예에서, 수정된 핵염기는 폐녹사진 유도체를 포함한다. 특정 구현예에서, 폐녹사진은 당해 기술 분야에서 G 클램프로 알려져 있는 핵염기를 형성하기 위하여 더 수정될 수 있다.
- [0491] 특정 약학적 조성물
- [0492] 본 발명은 올리고뉴클레오티드를 포함하는 약학적 조성물이다. 특정 구현예에서, 그러한 약학적 조성물은 섬유증, 신장 질환, 및 암의 치료에 이용된다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 본원에 기술된 화합물을 포함한다.
- [0493] 적합한 투여 경로로는 경구, 직장, 경점막, 장, 경장, 국소, 좌제, 흡입을 통해, 경막 내, 심장 내, 심실 내, 복강 내, 비강 내, 안구 내, 종양 내 및 비경구(예컨대, 정맥 내, 근육 내, 골수 내 및 피하)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 특정 구현예에서, 약학적 경막 내 투여는 전신 노출보다는 국소 노출을 달성하고자 투여된다. 예를 들어, 약학적 조성물은 원하는 효과를 나타내야 하는 부분에 직접적으로 주입될 수 있다(예컨대, 간 내부로).
- [0494] 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 투여량 단위 형태(예컨대, 정제, 캡슐, 볼리스 등)로 투여된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 25mg 내지 800mg, 25mg 내지 700mg, 25mg 내지 600mg, 25mg 내지 500mg, 25mg 내지 400mg, 25mg 내지 300mg, 25mg 내지 200mg, 25mg 내지 100mg, 100mg 내지 800mg, 200mg 내지 800mg, 300mg 내지 800mg, 400mg 내지 800mg, 500mg 내지 800mg, 600mg 내지 800mg, 100mg 내지 700mg, 150mg 내지 650mg, 200mg 내지 600mg, 250mg 내지 550mg, 300mg 내지 500mg, 300mg 내지 400mg 및 400mg 내지 600mg로부터 선택된 범위 내의 용량으로 수정된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 그러한 약학적 조성물은 25mg, 30mg, 35mg, 40mg, 45mg, 50mg, 55mg, 60mg, 65mg, 70mg, 75mg, 80mg, 85mg, 90mg, 95mg, 100mg, 105mg, 110mg, 115mg, 120mg, 125mg, 130mg, 135mg, 140mg, 145mg, 150mg, 155mg, 160mg, 165mg, 170mg, 175mg, 180mg, 185mg, 190mg, 195mg, 200mg, 205mg, 210mg, 215mg, 220mg, 225mg, 230mg, 235mg, 240mg, 245mg, 250mg, 255mg, 260mg, 265mg, 270mg, 280mg, 285mg, 290mg, 295mg, 300mg, 305mg, 310mg, 315mg, 320mg, 325mg, 330mg, 335mg, 340mg, 345mg, 350mg, 355mg, 360mg, 365mg, 370mg, 375mg, 380mg, 385mg, 390mg, 395mg, 400mg, 405mg, 410mg, 415mg, 420mg, 425mg, 430mg, 435mg, 440mg, 445mg, 450mg, 455mg, 460mg, 465mg, 470mg, 475mg, 480mg, 485mg, 490mg, 495mg, 500mg, 505mg, 510mg, 515mg, 520mg, 525mg, 530mg, 535mg, 540mg, 545mg, 550mg, 555mg, 560mg, 565mg, 570mg, 575mg, 580mg, 585mg, 590mg, 595mg, 600mg, 605mg, 610mg, 615mg, 620mg, 625mg, 630mg, 635mg, 640mg, 645mg, 650mg, 655mg, 660mg, 665mg,

670mg, 675mg, 680mg, 685mg, 690mg, 695mg, 700mg, 705mg, 710mg, 715mg, 720mg, 725mg, 730mg, 735mg, 740mg, 745mg, 750mg, 755mg, 760mg, 765mg, 770mg, 775mg, 780mg, 785mg, 790mg, 795mg 및 800mg으로부터 선택된 용량으로 수정된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 그러한 특정 구현예에서, 그 약학적 조성물은 25mg, 50mg, 75mg, 100mg, 150mg, 200mg, 250mg, 300mg, 350mg, 400mg, 500mg, 600mg, 700mg 및 800mg으로부터 선택된 수정된 올리고뉴클레오티드 용량을 포함한다.

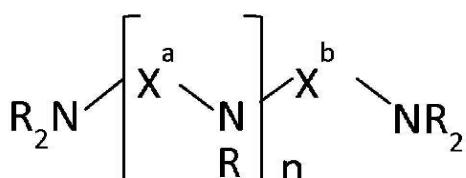
특정 구현예에서, 약학적 작용제는 적합한 희석제, 예컨대, 주사용 멸균수 또는 주사용 멸균 식염수로 재구성되는, 멸균 냉동 건조시킨 수정된 올리고뉴클레오티드이다. 재구성된 생성물은 식염수로 희석한 후, 피하 주사로 또는 정맥 내 주입으로 투여된다. 냉동 건조시킨 약품은 주사용수 또는 주사용 식염수에 준비하고, 준비 과정에서 산 또는 염기로 pH 7.0~9.0으로 조정한 다음, 냉동 건조시킨, 수정된 올리고뉴클레오티드로 이루어진다. 냉동 건조시킨 수정된 올리고뉴클레오티드는 올리고뉴클레오티드가 25~800mg일 수 있다. 이는 수정된 냉동 건조 올리고뉴클레오티드 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775 및 800mg을 포괄하는 것임을 이해하여야 한다. 나아가, 일부 구현예에서, 냉동 건조시킨 수정된 올리고뉴클레오티드는 25mg 내지 800mg, 25mg 내지 700mg, 25mg 내지 600mg, 25mg 내지 500mg, 25mg 내지 400mg, 25mg 내지 300mg, 25mg 내지 200mg, 25mg 내지 100mg, 100mg 내지 800mg, 200mg 내지 800mg, 300mg 내지 800mg, 400mg 내지 800mg, 500mg 내지 800mg, 600mg 내지 800mg, 100mg 내지 700mg, 150mg 내지 650mg, 200mg 내지 600mg, 250mg 내지 550mg, 300mg 내지 500mg, 300mg 내지 400mg 및 400mg 내지 600mg으로부터 선택된 양적 범위 내의 올리고뉴클레오티드이다. 냉동 건조시킨 약품은 브로모부틸 고무 마개로 막고, 알루미늄 FLIP-OFF® 오버실(overseal)로 밀봉한 2mL의 I형 투명 유리(황산 암모늄 처리된) 바이알에 포장될 수 있다.

특정 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 약학적 조성물에서 통상적으로 발견되는 기타 부속 구성성분들을 기술 분야에서 확립된 이용 수준으로 추가적으로 함유할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 조성물은 예를 들어, 가려움약, 수렴제, 국소 마취제 또는 항염증제와 같은 추가적인, 적합성 있는, 약학적으로 활성을 나타내는 물질을 함유할 수 있거나, 염료, 착향료, 보존제, 항산화제, 불투명체, 증점안정제 및 안정제와 같은, 본 발명의 조성물의 다양한 투여 형태를 물리적으로 제형화하는 데 유용한 추가 물질을 함유할 수 있다. 그러나, 그러한 물질들은 추가 시 본 발명의 조성물의 구성성분의 생물학적 활성을 지나치게 방해해서는 안 된다. 제형은 멀균시킬 수 있으며, 원한다면, 제형의 올리고뉴클레오티드(들)과 유해하게 상호 작용하지 않는 보조 작용제, 예컨대, 윤활제, 보존제, 안정제, 습윤제, 유화제, 삼투압에 영향을 미치기 위한 염, 완충액, 착색제, 착향료 및/또는 방향 물질 등과 혼합할 수 있다.

지질 잔기는 다양한 방법의 핵산 요법에 이용되었다. 한 방법에서, 핵산은 미리 형성된 리포좀 또는, 양이온성 지질 및 중성 지질의 혼합물로 이루어진 리포플렉스 안으로 도입된다. 또 다른 방법에서는, 단일 또는 다중 양이온성 지질과의 DNA 복합체가 중성 지질 없이 형성된다. 특정 구현예에서, 지질 잔기는 특정 세포 또는 조직으로 약학적 작용제의 분포를 증가시키기 위해 선택된다. 특정 구현예에서, 지질 잔기는 지방 조직으로 약학적 작용제의 분포를 증가시키기 위하여 선택된다. 특정 구현예에서, 지질 잔기는 근육 조직으로 약학적 작용제의 분포를 증가시키기 위해 선택된다.

특정 구현예에서, 인트라리피드는 올리고뉴클레오티드를 포함하는 약학적 조성물을 제조하는 데 이용된다. 인트라리피드는 정맥 내 투여를 위해 제조된 지방 유화액이다. 그것은 10% 콩기름, 1.2% 난황 인지질, 2.25% 글리세린 및 주사용수로 이루어진다. 게다가, pH를 조정하여 최종 생성물의 pH 범위가 6 내지 8.9가 되도록 수산화나트륨이 첨가되었다.

특정 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 폴리아민 화합물 또는 핵산과 복합체를 이룬 지질 잔기를 포함한다. 특정 구현예에서, 그러한 제제는 각각이 개별적으로 식 (Z)에 의해 정의된 구조 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 가지고 있는 하나 이상의 화합물을 포함하는데.



- [0501] 이때, 각각의 경우에 각각의 X^a 및 X^b 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌이고; n 은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고; 각각의 R은 독립적으로 H로, 이때, 제제 내의 식 (Z)의 화합물의 분자들 중 적어도 약 80%에서의 R 잔기의 적어도 $n + 2$ 는 H가 아니며; m은 1, 2, 3 또는 4이고; Y는 0, NR², 또는 S이고; R¹은 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이고; 이의 각각은 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R²는 H, 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이고; 이의 각각은 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되며; 다만, n = 0인 경우, R 잔기의 적어도 $n + 3$ 은 H가 아니다. 그러한 제제는 PCT 공개 WO/2008/042973호에 기술되어 있으며, 이는 지질 제제에 대한 개시를 위해 전체가 참조로 본원에 통합된다. 특정의 추가적인 제제는 Akinc et al., *Nature Biotechnology* 26, 561 - 569 (01 May 2008)에 기술되어 있으며, 이는 지질 제제에 대한 개시를 위해 전체가 참조로 본원에 통합된다.
- [0502] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 하나 이상의 수정된 올리고뉴클레오티드 및 하나 이상의 부형제를 포함한다. 그러한 특정 구현예에서, 부형제는 물, 염 용액, 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 락토오스, 아밀라아제, 스테아르산 마그네슘, 탈크, 규산, 점성이 있는 파라핀, 하이드록시메틸셀룰로오스 및 폴리비닐피롤리돈으로부터 선택된다.
- [0503] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 혼합, 용해, 입화, 당제 제조, 분쇄, 유화, 캡슐화, 포괄 (entrapping) 또는 정제화 과정을 포함하나, 이에 한정되지 않는 공지된 기법을 이용하여 제조된다.
- [0504] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 액체(예컨대, 혼탁액, 엘리서 및/또는 용액)이다. 그러한 특정 구현예에서, 액체 약학적 조성물은 물, 글리콜, 오일, 알코올, 착향료, 보존제 및 착색제를 포함하나, 이에 한정되지 않는, 당해 기술 분야에 공지된 성분들을 이용하여 제조된다.
- [0505] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 고체(예컨대, 산제, 정제 및/또는 캡슐)이다. 그러한 특정 구현예에서, 하나 이상의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 고체 약학적 조성물은 전분, 당, 희석제, 입화제, 윤활제, 바인더 및 봉해제를 포함하나, 이에 한정되지 않는, 당해 기술 분야에 공지된 성분들을 이용하여 제조된다.
- [0506] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 저장 제제로 제형화된다. 그러한 특정 저장 제제는 전형적으로 비 저장 제제보다 더 오래 작용한다. 특정 구현예에서, 그러한 제제는 이식에 의해 (예를 들어, 피하로 또는 근육 내로) 또는 근육 내 주사에 의해 투여된다. 특정 구현예에서, 저장 제제는 적합한 종합체 또는 소수성 물질(예를 들어, 적합한 오일 내의 유화액) 또는 이온 교환 수지를 이용하여, 또는 소량 용해되는 유도체, 예를 들어, 소량 용해되는 염으로 제조된다.
- [0507] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 전달 시스템을 포함한다. 전달 시스템의 예로는 리포좀 및 유화액을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 특정 전달 시스템은 소수성 화합물을 포함하는 것들을 포함하는 특정 약학적 조성물을 제조하는 데 유용하다. 특정 구현예에서, 디메틸셀룰록사이드와 같은 특정 유기 용매가 이용된다.
- [0508] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 본 발명의 하나 이상의 약학적 작용제를 특이적인 조직 또는 세포 유형에 전달하고자 설계된 하나 이상의 조직 특이적 전달 분자를 포함한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 조직 특이적 항체로 코팅된 리포좀을 포함한다.
- [0509] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 공용매 시스템을 포함한다. 그러한 특정 공용매 시스템은 예를 들어, 벤질 알코올, 비극성 계면활성제, 수흔화성 유기 고분자 및 수상을 포함한다. 특정 구현예에서, 그러한 공용매 시스템은 소수성 화합물에 이용된다. 그러한 공용매 시스템의 비제한적 예는 VPD 공용매 시스템으로, 이는 3% w/v 벤질 알코올, 8% w/v 비극성 계면활성제 폴리소르베이트 80™ 및 65% w/v 폴리에틸렌 글리콜 300을 포함하는 무수 알코올 용액이다. 그러한 공용매 시스템의 비율은 그것들의 용해도 및 독성 특성을 크게 바꾸지 않고도 상당히 달라질 수 있다. 나아가, 공용매 구성성분들의 정체성은 달라질 수 있다: 예를 들어, 폴리소르베이트 80™ 대신 다른 계면활성제가 이용될 수 있고; 폴리에틸렌 글리콜의 분획 크기가 달라질 수 있으며; 기타 생체적합성 고분자, 예컨대, 폴리비닐 피롤리돈이 폴리에틸렌 글리콜을 대체할 수 있고; 기타 당 또는 다당류가 덱스트로스를 대신할 수 있다.
- [0510] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 지효성 시스템을 포함한다. 그러한 지효성 시스템의 비제한적인 예는 고체 소수성 고분자의 반투과성 매트릭스이다. 특정 구현예에서, 지효성 시스템은 그것들의 화학적 속성에 따라, 수시간, 수일, 수주 또는 수개월의 기간에 걸쳐 약학적 작용제를 방출할 수 있다.
- [0511] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 경구 투여를 위해 제조된다. 그러한 특정 구현예에서, 약학적

조성물은 수정된 올리고뉴클레오티드를 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 포함하는 하나 이상의 화합물을 조합하여 제형화된다. 그러한 특정 담체는 약학적 조성물이 대상자가 경구로 섭취할 수 있도록 정제, 환제, 당제, 캡슐제, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 혼탁액 등으로 제형화되게 할 수 있다. 특정 구현예에서, 경구용 약학적 조성물은 올리고뉴클레오티드를 하나 이상의 고체 부형제와 혼합하여 얻어진다. 적합한 부형제는 락토오스, 수크로오스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함하는 당; 예를 들어, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트 고무, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨과 같은 셀룰로오스 제제 및/또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)과 같은 충전제를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 특정 구현예에서, 그러한 혼합물을 선택적으로 분쇄되고, 보조제가 선택적으로 첨가된다. 특정 구현예에서, 정제 또는 당제 코어를 수득하기 위하여 약학적 조성물이 형성된다. 특정 구현예에서, 붕해제(예컨대, 가교 폴리비닐 피롤리돈, 한천 또는, 알긴산 또는 알긴산 나트륨과 같은 그의 염)가 첨가된다.

[0512] 특정 구현예에서, 당제 핵은 코팅과 함께 제공된다. 그러한 특정 구현예에서, 농축 당 용액이 이용될 수 있으며, 이는 아라비아 고무, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카보폴 젤, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 티타늄 디옥사이드, 래커 용액, 및 적절한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 선택적으로 함유할 수 있다. 정제 또는 당제 코팅에 염료 또는 색소가 첨가될 수 있다.

[0513] 특정 구현예에서, 경구 투여용 약학적 조성물은 젤라틴으로 만들어진 끼워 맞춤형 캡슐이다. 그러한 특정 끼워 맞춤형 캡슐은 락토오스와 같은 하나 이상의 충전제, 전분과 같은 바인더 및/또는 탈크 또는 스테아르산 마그네슘과 같은 윤활제와 선택적으로 안정제로 이루어지는 혼합물 내에 본 발명의 하나 이상의 약학적 작용제를 포함한다. 특정 구현예에서, 경구 투여용 약학적 조성물은 젤라틴 및 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 가소제로 만들어진 연질의 밀봉 캡슐이다. 특정 연질 캡슐에서, 본 발명의 하나 이상의 약학적 작용제는 지방유, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 액체 내에 용해 또는 혼탁된다. 또한, 안정제가 첨가될 수 있다.

[0514] 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 벼컬(buccal) 투여용으로 제조된다. 그러한 특정 약학적 조성물은 종래 방식으로 제형화된 정제 또는 로젠지이다.

[0515] 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 주사(예컨대, 정맥 내, 피하, 근육 내 등) 투여용으로 제조된다. 그러한 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 담체를 포함하고, 물 또는 행크 용액, 링거 용액, 또는 생리적 식염수 완충액과 같은 수성 용액 내에 제형화된다. 특정 구현예에서, 기타 성분들이 포함된다(예컨대, 가용성을 보조하거나 보존제로 작용하는 성분들). 특정 구현예에서, 주사 가능한 혼탁액이 적당한 액체 담체, 혼탁화제 등을 이용하여 제조된다. 특정 주사용 약학적 조성물은 예컨대, 앰플 또는 복수 용량의 용기 내에 단위 투여량 형태로 존재한다. 특정 주사용 약학적 조성물은 유성 또는 수성 용제 내의 혼탁액, 용액 또는 유화액이고, 혼탁화제, 안정제 및/또는 분산제와 같은 제형을 위한 작용제를 함유할 수 있다. 주사용 약학적 조성물에 사용하기에 적합한 특정 용매로는 친유성 용매와 참기름과 같은 지방유, 에틸 올레산 또는 트리글리세라이드와 같은 합성 지방산 에스테르 및 리포좀을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 수성 주사 혼탁액은 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨, 소르비톨, 또는 텍스트란과 같이, 혼탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있다. 선택적으로, 또한, 그러한 혼탁액은 적합한 안정제, 또는 매우 농축된 용액을 제조할 수 있도록 약학적 작용제의 용해도를 증가시키는 작용제를 함유할 수 있다.

[0516] 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 경점막 투여용으로 제조된다. 그러한 특정 구현예에서, 배리어로 침투되기에 적당한 침투제가 제형에 이용된다. 그러한 침투제는 당해 기술 분야에 일반적으로 공지되어 있다.

[0517] 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 흡입 투여용으로 제조된다. 그러한 특정 흡입용 약학적 조성물은 가압 팩 또는 네뷸라이저 내의 에어로졸 스프레이 형태로 제조된다. 그러한 특정 약학적 조성물은 추진제, 예컨대, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적합한 기체를 포함한다. 가압 에어로졸을 이용하는 특정 구현예에서, 계량된 양을 전달하는 벨브를 이용하여 투여량 단위가 결정될 수 있다. 특정 구현예에서, 흡입기 또는 취입기에 이용하기 위한 캡슐 및 카트리지가 제형화될 수 있다. 그러한 특정 제형은 본 발명의 약학적 작용제 및 락토오스 또는 전분과 같은 적합한 분말 베이스와의 분말 혼합물을 포함한다.

[0518] 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 좌제 또는 보류 관장과 같은, 직장 투여용으로 제조된다. 그러한 특정 약학적 조성물은 코코아 버터 및/또는 기타 글리세라이드와 같은 공지된 성분들을 포함한다.

[0519] 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 국소 투여용으로 제조된다. 그러한 특정 약학적 조성물은 연고 또는 크림과 같은 무자극 보습 베이스를 포함한다. 적합한 연고 베이스의 예로는 바세린, 바세린 플러스 휘발성 실리콘, 및

라놀린 및 유중수적형 유화액을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 크림 베이스의 예로는 콜드 크림 및 친수성 연고를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0520] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 수정된 올리고뉴클레오티드를 치료적으로 유효한 양으로 포함한다. 특정 구현예에서, 치료적으로 유효한 양은 질병의 증상을 예방, 완화, 또는 경감시키거나, 치료 받는 대상자의 생존을 연장시키기에 충분하다. 치료적으로 유효한 양의 결정은 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자의 능력 범위 내에 있다.

[0521] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 하나 이상의 수정된 올리고뉴클레오티드는 전구약물로 제형화된다. 특정 구현예에서, 생체 내 투여 시, 전구약물은 생물학적으로, 약학적으로 또는 치료적으로 더욱 활성을 나타내는 올리고뉴클레오티드 형태로 화학적으로 전환된다. 특정 구현예에서, 전구약물은 상응하는 활성형보다 투여에 용이하기 때문에 유용하다. 예를 들어, 특정 경우에, 전구약물은 상응하는 활성형보다 (예컨대, 경구 투여를 통해) 더욱 생체 이용가능성이 있을 수 있다. 특정 경우에, 전구약물은 상응하는 활성형과 비교하여 향상된 용해도를 나타낼 수 있다. 특정 구현예에서, 전구약물은 상응하는 활성형보다 더 낮은 수용성을 나타낸다. 특정 경우에, 그러한 전구약물은 수용성이 이동성에 불리한 경우에, 세포막을 가로지르는 우수한 전달력을 보유한다. 특정 구현예에서, 전구약물은 에스테르이다. 그러한 특정 구현예에서, 에스테르는 투여 시 카르복시산으로 대사적으로 가수분해된다. 특정 경우에, 화합물을 함유하는 카르복시산은 상응하는 활성형이다. 특정 구현예에서, 전구약물은 산 기에 결합된 짧은 펩티드(폴리아미노산)을 포함한다. 그러한 특정 구현예에서, 투여 시 펩티드가 절단되어 상응하는 활성형을 형성한다.

[0522] 특정 구현예에서, 활성 화합물이 생체 내 투여 시 재생되도록 약학적으로 활성이 있는 화합물을 수정함으로써 전구약물이 생성된다. 대사 안정성 또는 약물의 수송 특성을 바꾸기 위해, 부작용 또는 독성을 가리기 위해, 약물의 향미를 개선하기 위해, 또는 약물의 기타 특성 또는 성질을 바꾸기 위해, 전구약물을 설계할 수 있다. 약력학적 과정 및 생체 내 약물 대사에 관한 지식에 의해 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 일단 약학적으로 활성이 있는 화합물이 공지되면 화합물의 전구약물을 설계할 수 있다(예컨대, Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, pages 388-392 참조).

[0523] 특정 투여 경로

[0524] 특정 구현예에서, 대상자에 투여하는 단계는 비경구 투여를 포함한다. 특정 구현예에서, 대상자에게 투여하는 단계는 정맥 내 투여를 포함한다. 특정 구현예에서, 대상자에게 투여하는 단계는 피하 투여를 포함한다.

[0525] 특정 구현예에서, 대상자에게 투여하는 단계는 동맥 내 투여를 포함한다. 특정 구현예에서, 대상자에게 투여하는 단계는 심장 내 투여를 포함한다. 심장 내 투여에 적합한 수단으로는 카테터 이용, 또는 심장 절개 수술 도중 투여를 포함한다. 특정 구현예에서, 투여는 스텐트 이용을 포함한다.

[0526] 특정 구현예에서, 투여는 폐 투여를 포함한다. 특정 구현예에서, 폐 투여는 대상자의 폐에 흡입에 의해 에어로졸화된 올리고뉴클레오티드를 전달하는 것을 포함한다. 에어로졸화된 올리고뉴클레오티드를 대상자가 흡입한 후에, 올리고뉴클레오티드는 폐포 대식세포, 호산구, 상피, 혈관 내피 및 세기관지 내피를 포함하는 정상 폐 조직 및 염증이 생긴 폐 조직의 세포로 분포된다. 수정된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 약학적 조성물의 전달에 적합한 장치로는 일반적인 네뷸라이저 장치를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 호흡기관 및 폐의 특이적인 부분을 표적화하기 위하여 네뷸라이저 장치를 이용하여 액적의 크기를 조절하는 제형 및 방법은 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 잘 알려져 있다. 추가적인 적합한 장치로는 건조 분말 흡입기 또는 계량된 용량 흡입기를 포함한다.

[0527] 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 전신 노출보다는 국소 노출을 달성하고자 투여된다. 예를 들어, 폐 투여는 최소 전신 노출로 약학적 조성물을 폐에 전달한다.

[0528] 추가적인 적합한 투여 경로로는 경구, 직장, 경첩막, 장, 경장, 국소, 좌제, 경막 내, 심실 내, 복강 내, 비강 내, 안구 내, 근육 내, 골수 내 및 종양 내를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0529] 특정 화합물

[0530] 본 발명은 특정 뉴클레오시드 패턴을 가지고 있는 수정된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 화합물 및 표적 핵산

의 활성, 수준 또는 발현을 조절하기 위한 이들 화합물의 용도이다. 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 그러한 특정 구현예에서, 화합물은 올리고뉴클레오티드로 이루어진다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 수정된 올리고뉴클레오티드이다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드는 작은 비 암호화 RNA에 상보적이다. 특정 구현예에서, 작은 비 암호화 RNA는 miR-21이다.

[0531] 그러한 특정 구현예에서, 화합물은 상보적 가닥에 혼성화된 수정된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 즉, 화합물은 이중 가닥 올리고머 화합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 상보적 가닥에 대한 수정된 올리고뉴클레오티드의 혼성화는 적어도 하나의 평활 말단을 형성한다. 그러한 특정 구현예에서, 상보적 가닥에 대한 수정된 올리고뉴클레오티드의 혼성화는 이중 가닥 올리고머 화합물의 각각의 말단에 평활 말단을 형성한다. 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드의 말단은 상보적 가닥의 연결된 뉴클레오시드의 수에 비해, 하나 이상의 추가적인 연결된 뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 추가적인 뉴클레오시드는 올리고뉴클레오티드의 5' 말단에 있다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 추가적인 뉴클레오시드는 올리고뉴클레오티드의 3' 말단에 있다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 추가적인 뉴클레오시드 중 뉴클레오시드의 적어도 하나의 핵염기는 표적 RNA에 대해 상보적이다. 특정 구현예에서, 각각의 하나 이상의 추가적인 뉴클레오시드 중 각각의 핵염기는 표적 RNA에 대해 상보적이다. 특정 구현예에서, 상보적인 가닥의 말단은 올리고뉴클레오티드의 연결된 뉴클레오시드의 수에 비해, 하나 이상의 추가적인 연결된 뉴클레오시드를 포함한다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 추가적인 연결된 뉴클레오시드는 상보적 가닥의 3' 말단에 있다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 추가적인 연결된 뉴클레오시드는 상보적 가닥의 5' 말단에 있다. 특정 구현예에서, 두 개의 추가적인 연결된 뉴클레오시드는 말단에 연결된다. 특정 구현예에서, 하나의 추가적인 뉴클레오시드는 말단에 연결된다.

[0532] 특정 구현예에서, 화합물은, 그 결과에 따른 안티센스 올리고뉴클레오티드의 활성, 세포 분포 또는 세포 흡수를 증진시키는 하나 이상의 잔기에 접합된 수정된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 그러한 특정 구현예에서, 잔기는 콜레스테롤 잔기이다. 특정 구현예에서, 잔기는 지질 잔기이다. 접합을 위한 추가적인 잔기로는 탄수화물, 인지질, 바이오판, 페나진, 엽산, 폐난트리딘, 안트라퀴논, 아크리딘, 플루오레세인, 로다민, 쿠마린 및 염료를 포함한다. 특정 구현예에서, 접합 기는 올리고뉴클레오티드에 직접적으로 부착된다. 특정 구현예에서, 접합 기는 아미노, 하이드록실, 카르복시산, 티올, 불포화(예컨대, 이중결합 또는 삼중결합), 8-아미노-3,6-디옥사옥탄산(ADO), 석신이미딜4-(N-말레이미도메틸)시클로헥산--1-카르복실레이트(SMCC), 6-아미노헥산산(AHEX 또는 AHA), 치환된 C1-C10 알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 C2-C10 알케닐, 및 치환된 또는 치환되지 않은 C2-C10 알키닐로부터 선택된 연결 잔기에 의해 수정된 올리고뉴클레오티드에 부착된다. 그러한 특정 구현예에서, 치환기는 하이드록실, 아미노, 알콕시, 카르복시, 벤질, 폐닐, 니트로, 티올, 티오알콕시, 할로겐, 알킬, 아릴, 알케닐 및 알키닐로부터 선택된다.

[0533] 그러한 특정 구현예에서, 화합물은 예를 들어, 핵산 가수분해효소 안정성과 같은 성질을 증진시키기 위하여 수정된 올리고뉴클레오티드의 한 쪽 말단 또는 양 말단에 부착된 하나 이상의 안정기를 가지고 있는, 수정된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 캡 구조가 안정기에 포함된다. 이러한 말단 수정은 수정된 올리고뉴클레오티드를 핵산말단 가수분해효소 분해로부터 보호하고, 전달 및/또는 세포 내 국재화를 도울 수 있다. 캡은 5' 말단(5' 캡), 3' 말단(3' 캡)에 존재할 수 있거나, 양 말단에 존재할 수 있다. 캡 구조로는 예를 들어, 전화(inverted) 데옥시 무염기 캡을 포함한다.

[0534] 적합한 캡 구조로는 4',5'-메틸렌 뉴클레오티드, 1-(베타-D-에리트로퓨라노실) 뉴클레오티드, 4'-티오 뉴클레오티드, 탄소고리 뉴클레오티드, 1,5-무수헥시톨 뉴클레오티드, L-뉴클레오티드, 알파 뉴클레오티드, 수정된 염기 뉴클레오티드, 포스포로디티오에이트 결합, 트레오-펜토퓨라노실 뉴클레오티드, 비고리 3',4'-세코 뉴클레오티드, 비고리 3,4-디하이드록시부틸 뉴클레오티드, 비고리 3,5-디하이드록시펜틸 뉴클레오티드, 3'-3'-전화 뉴클레오티드 잔기, 3'-3'-전화 무염기 잔기, 3'-2'-전화 뉴클레오티드 잔기, 3'-2'-전화 무염기 잔기, 1,4-부탄디올 포스페이트, 3'-포스포르아미데이트, 헥실포스페이트, 아미노헥실 포스페이트, 3'-포스페이트, 3'-포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 가교 메틸포스포네이트 잔기 및 비가교 메틸포스포네이트 잔기, 5'-아미노-알킬 포스페이트, 1,3-디아미노-2-프로필 포스페이트, 3-아미노프로필 포스페이트, 6-아미노헥실 포스페이트, 1,2-아미노도데실 포스페이트, 하이드록시프로필 포스페이트, 5'-5'-전화 뉴클레오티드 잔기, 5'-5'-전화 무염기 잔기, 5'-포스포르아미데이트, 5'-포스포로티오에이트, 5'-아미노, 가교 및/또는 비가교 5'-포스포르아미데이트, 포스포로티오에이트 및 5'-머캅토 잔기를 포함한다.

[0535] 특정 키트

[0536] 본 발명은 또한 키트를 제공한다. 일부 구현예에서, 키트는 수정된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 본 발명의

하나 이상의 화합물을 포함하며, 이때, 올리고뉴클레오티드의 핵염기 서열은 miR-21의 핵염기 서열에 대해 상보적이다. miR-21에 상보적인 화합물은 본원에 기술된 임의의 뉴클레오시드 패턴을 보유할 수 있다. 일부 구현예에서, miR-21에 상보적인 화합물은 바이알 내에 존재할 수 있다. 10개와 같은, 다수의 바이알이 예를 들어, 조제 팩 내에 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 바이알은 주사기로 이용할 수 있도록 제조된다. 키트는 또한 miR-21에 상보적인 화합물의 이용설명서를 함유할 수 있다.

[0537] 일부 구현예에서, 키트는 대상자에게 miR-21에 상보적인 화합물을 투여하기 위하여 이용될 수 있다. 그러한 경우에, miR-21에 상보적인 화합물 이외에, 키트는 하나 이상의 다음과 같은 것들을 더 포함할 수 있다: 주사기, 알코올 면봉, 약솜 및/또는 거즈. 일부 구현예에서, miR-21에 상보적인 화합물은 바이알보다는 (예를 들어, 바늘 가드(needle guard)가 구비된 27개이지, ½인치 바늘을 구비한 1회 용량 주사기와 같이) 미리 채워진 주사기 내에 존재할 수 있다. 10개와 같이, 다수의 미리 채워진 주사기가 예를 들어 조제 팩 내에 존재할 수 있다. 키트는 또한 miR-21에 상보적인 화합물의 투여 설명서를 함유할 수 있다.

[0538] 특정 실험 모델

[0539] 특정 구현예에서, 본 발명은 실험 모델에서 본 발명의 수정된 올리고뉴클레오티드를 이용 및/또는 시험하는 방법을 제공한다. 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 본 발명의 약학적 작용제를 평가하기 위하여 그려한 실험 모델에 대한 프로토콜을 선택하고 수정할 수 있다.

[0540] 일반적으로, 수정된 올리고뉴클레오티드는 우선 배양된 세포에서 시험한다. 적합한 세포 유형으로는, 수정된 올리고뉴클레오티드의 전달이 생체 내에서 바람직한 세포 유형과 관련이 있는 세포들을 포함한다. 예를 들어, 본원에 기술된 방법 연구에 적합한 세포 유형으로는 1차 또는 배양된 세포를 포함한다.

[0541] 특정 구현예에서, 수정된 올리고뉴클레오티드가 miR-21의 활성을 방해하는 정도는 배양된 세포에서 평가한다. 특정 구현예에서, 마이크로RNA 활성의 저해는 마이크로RNA 수준을 측정함으로써 평가할 수 있다. 대안적으로, 예측된 또는 검증된 마이크로RNA 조절 전사체의 수준을 평가할 수 있다. 마이크로RNA 활성의 저해는 miR-21 조절 전사체 및/또는 miR-21 조절 전사체에 의해 암호화된 단백질의 증가를 초래할 수 있다. 나아가, 특정 구현예에서, 특정 표현형의 결과를 측정할 수 있다.

[0542] 인간 질병 모델에서 miR-21 연구를 위한 여러 가지 동물 모델이 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 이용 가능하다. 예를 들어, miR-21의 저해제는 동소 이종이식 모델, 독소 유도 암 모델 또는 유전적으로 유도된 암 모델과 같은, 암 모델에서 연구될 수 있다. 그러한 암 모델에서, 종양 크기, 종양 수, 전체 생존 및/또는 무진행 생존에 대한 miR-21 저해제의 영향을 평가하기 위하여 연구가 이루어질 수 있다.

[0543] 심장 기능 및 섬유증에 대한 miR-21 저해제의 영향은 각각 비정상적인 심장 기능 및 섬유증을 유도하는, 대동맥을 통한 밴딩(transaortic banding) 또는 심근 경색 모델에서 연구될 수 있다. 신장 섬유증 모델로는 일방적인 요관 폐색 및 허혈/재판류 손상을 포함한다. 초기 시점에서는 신장 허혈 재판류 손상 모델이 급성 신장 손상 모델로 이용될 수 있지만, 후기 시점은 신장 섬유증 모델로 작용한다. 신장 섬유증의 추가적인 모델은 아리스토로크산으로 유도된 섬유증 모델이다. 간 섬유증 모델은 예를 들어, 사염화탄소 중독 또는 담관 절제술에 의해 유도된다. 간 섬유증은 관련된 섬유증과 함께 지방간(steatotic liver)을 초래하는 메티오닌 또는 콜린 결핍 규정식에 의해서도 유도될 수 있다. 폐 섬유증에 대한 miR-21의 영향은 예를 들어, 블레오마이신 유도 폐 섬유증 모델에서, 또는 폐에서 TGF-β를 과발현하는 마우스에서 연구할 수 있다. 상처 치유 모델, 예를 들어, 눈에 띠게 지연된 상처 붕합과 같이, 성인기 발증형 당뇨병의 여러 특징을 나타내는 C57B1/KsJ-db/db 마우스 또한 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 이용할 수 있다.

[0544] 추가적인 동물 모델로는 마우스 또는 개 알포트 증후군 모델을 포함한다. 알포트 증후군의 마우스 모델의 예는 Col4a3 유전자 제거 마우스이다.

[0545] 특정 정량 분석법

[0546] 수정된 올리고뉴클레오티드 투여 후의 miR-21의 안티센스 저해 효과는 당해 기술 분야에서 공지된 다양한 방법으로 평가할 수 있다. 특정 구현예에서, 이들 방법은 시험관 내 또는 생체 내에서 세포 또는 조직의 마이크로RNA 수준을 정량하는 데 이용된다. 특정 구현예에서, 마이크로RNA 수준 변화는 마이크로어레이 분석에 의해 측정된다. 특정 구현예에서, 마이크로RNA 수준 변화는 TaqMan® 마이크로RNA 분석법(Applied Biosystems)과 같은 여러 가지 상업용 PCR 분석법 중 하나에 의해 측정한다. 특정 구현예에서, miR-21의 안티센스 저해는 miR-21의

표적의 mRNA 및/또는 단백질 수준을 측정하여 평가한다. miR-21의 안티센스 저해는 일반적으로 마이크로RNA 표적의 mRNA 및/또는 단백질 수준의 증가를 초래한다.

[0547] 표적 관여 분석법

항-miR 또는 마이크로RNA 모방체를 이용한 마이크로RNA 활성의 조절은 표적 관여를 측정하여 평가할 수 있다. 특정 구현예에서, 표적 관여는 mRNA의 마이크로어레이 프로파일링에 의해 측정한다. 마이크로RNA의 표적인 mRNA의 조절을 마이크로RNA의 표적이 아닌 mRNA의 조절과 비교하기 위하여, 항-miR 또는 마이크로RNA 모방체에 의해 조절되는(증가 또는 감소되는) mRNA의 서열을 마이크로RNA 시드 서열에 대해 검색한다. 이러한 방식으로, 항-miR과 miR-21의 상호작용 또는 miR-21 모방체와 그 표적의 상호작용을 평가할 수 있다. 항-miR의 경우, 항-miR과 상보적인 마이크로RNA에 대한 시드 매치를 포함하는 mRNA 서열에 대해 발현 수준이 증가되는 mRNA를 스크리닝한다.

[0549] 실시예

다음의 실시예는 본 발명의 일부 구현예를 더욱 완전히 설명하기 위하여 제시한 것이다. 그러나, 그것들을 결코 본 발명의 넓은 범위를 제한하는 식으로 해석해서는 안 된다.

당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 본 발명의 정신으로부터 벗어나지 않고 다양한 화합물을 설계하기 위하여 본 발명의 근본적인 원리를 용이하게 채택할 것이다.

[0552] 실시예 1: 항-miR-21 화합물

miR-21에 대해 표적화되고 cEt 뉴클레오시드를 포함하는 다양한 항-miR을 길이와 miR-21에 대한 상보성뿐만 아니라 수정된 당 잔기의 수, 유형 및 배치의 변화에 따라 설계하였다. 화합물을 대상으로 시험관 내 루시퍼라아제 분석법으로 miR-21 활성에 대한 저해 효과를 평가하였다.

[0554] 루시퍼라아제 분석법

화합물을 루시퍼라아제 분석법에서 miR-21 저해 활성에 대해 평가하였다. pGL3-MCS2 (Promega)를 이용하여 마이크로RNA 루시퍼라아제 센서 구성체를 조작하였다. miR-21의 활성을 저해하는 항-miR 화합물의 능력을 시험하기 위하여 구성체를 Hela 세포에 도입하였다. 이러한 분석법에서는, Hela 세포에 존재하는 miR-21이 루시퍼라아제 센서 구성체 내의 동족성 위치에 결합하여, 루시퍼라아제 발현을 억제한다. 적당한 항-miR이 세포 내로 도입될 때, 항-miR은 miR-21과 결합하여, 루시퍼라아제 발현 억제를 줄인다. 따라서, 이 분석법에서 miR-21 발현의 효과적인 저해제인 항-miR은 루시퍼라아제 발현의 증가를 초래할 것이다.

1일: miR-21에 상보적인 서열을 함유하도록 조작된 루시퍼라아제 구성체로 안정적으로 감염시킨 Hela 세포(ATCC)를 $3.5 * 10^6$ 개 세포/플라스크로 T-170 플라스크(BD Falcon)에 시딩하였다. Hela 세포를 Dulbecco's Modified Eagle Medium with High Glucose(Invitrogen)에서 배양하였다.

2일: 정규화에 사용하기 위하여 각각의 Hela 세포 플라스크를 레닐라를 발현하는 phRL 센서 플라스미드(Promega) 0.5ug으로 감염시켰다. 리포펙타민 2000/플라스크(Invitrogen) 20ul를 이용하여 Hela 세포를 감염시켰다. 감염 4시간 후, 세포를 PBS로 세척하고 트립신 처리하였다. Hela 세포를 24웰 플레이트(BD Falcon)에 40k/웰로 도말한 후 밤새 방치하였다..

3일: Hela 세포를 2.5ul 리포펙틴/100nM ASO/ml Opti-MEM I Reduced Serum Medium(Invitrogen)을 이용하여 4시간 동안 항-miR로 감염시켰다. ASO 감염 후, Hela 세포에 Dulbecco's Modified Eagle Medium with High Glucose (Invitrogen)를 재공급하였다.

4일: Hela 세포를 수동적으로 용해시키고 듀얼-루시퍼라아제 리포터 분석 시스템(Promega)을 이용하여 루시퍼라아제 활성을 측정하였다.

항-miR-21이 처리된 세포에서의 루시퍼라아제 활성을 '모의(mock)'처리와 비교하였는데, 모의 처리에서는 세포가 어떠한 항-miR 처리도 받지 않았다.

활성 화합물 중 일부를 표 A에 나타내었다. 뉴클레오시드 수정은 다음과 같이 나타내었다: 아래 첨자가 붙지 않

은 뉴클레오시드는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드를 나타내고, 아래 첨자 "E"가 붙은 뉴클레오시드는 2'-MOE 뉴클레오시드를 나타내고, 아래 첨자 "S"가 붙은 뉴클레오시드는 S-cEt 뉴클레오시드를 나타낸다. 각각의 뉴클레오시드간 결합은 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합이다. 아래 첨자 "Me"는 뉴클레오시드 염기 상의 5-메틸 기를 나타낸다.

[0562] <표 A>

[0563] 항-miR-21 화합물

화합물 #	서열 및 화학 (음영은 S-cEt 뉴클레오시드를 나타낸다)													SEQ ID NO		
	^{Me} C _E	A _S	G _S	T _E	C _S	U _S	G _E	A _E	U _S	A _S	A _E	G _E	C _S	T _E	A _S	
36328																5
36232	C	A _S	G _S	T	C _S	U _S	G	A	U _S	A _S	A	G	C _S	T	A _S	5
36234	C	A _S	G _S	T	C _S	U _S	G	A	U _S	A	A _S	G _S	C	T	A _S	5
36235	C	A _S	G _S	T	C _S	U _S	G	A	U _S	A	A _S	G	C _S	T	A _S	5
36237	C	A _S	G _S	T	C _S	U _S	G	A	U _S	A	A	G _S	C _S	T	A _S	5

[0564]

[0565] <표 B>

[0566] 항-miR-21 화합물의 저해 활성

처리	올리고뉴클레오티드 농도(μ M)					
	50	16.7	5.6	1.9	0.6	0.2
36328	1.1	4.36	1.05	0.93	0.94	0.98
36232	1.1	4.2	5.22	2.37	0.9	0.76
36234	1.02	4.4	4.96	1.67	1.03	0.79
36235	2	6.17	7.57	3.01	1.1	1.01
36237	1.49	6.2	4.35	1.14	0.93	0.99

[0567]

표 B에 나타난 바와 같이, 표 A의 항-miR-21 화합물은 루시퍼라아제 분석법에서 시험관 내 miR-21 활성을 저해하였다. 이들 활성 화합물을 신장 섬유증의 생체 내 모델에서의 추가적인 시험을 위해 선택하였다.

[0569] 섬유증의 UUO 모델

일방적인 요관 폐색(UUO)은 간질성 섬유증으로 이어지는 신장 손장에 대하여 잘 확립된 실험 모델로, 따라서 인간의 신장 질환을 반영하는 실험 모델로 이용된다. UUO는 단일 수뇨관을 외과적으로 결찰하여 유도한다. 섬유증은 콜라겐 증가를 특징으로 하므로, 신장 섬유증의 존재 및 정도를 콜라겐 함량을 측정하여 결정할 수 있다. 콜라겐 1A1(Col 1A1) 및 콜라겐 3A1(Col 3A1)을 측정하여 콜라겐 함량을 평가하였다. 섬유증의 추가적인 지표는 UUO 수술 후 콜라겐 발현을 나타내는 신장 조직의 백분율이다. 이러한 "콜라겐 면적률" 피크로시리우스 레드 염색으로 붉게 염색되는 신장 조직의 영역을 정량적인 영상 처리를 통해 조직학적으로 측정한다. 붉은 색으로 검출된 부분의 퍼센트는 신장 박편의 면적으로 정규화된다. 신장 섬유증은 또한 시료 내의 콜라겐의 주요 구성성분인 하이드록시프롤린의 양을 측정하여 관찰할 수 있다.

cEt를 함유하는 항-miR-21 화합물 36232, 36234, 36235, 36237 및 36328을 신장 섬유증의 UUO 모델에서 시험하였다. 동물군을 다음과 같이 처리하였다: UUO 단독(n=4), UUO와 PBS(n=8), 또는 UUO와 항-miR-21 화합물(n=7 대비 8). UUO 수술하는 날에 대하여, PBS 또는 항-miR-21 화합물을 -4, -2, 0, 및 +3일에 투여하였다. 항-miR-21 화합물은 20mg/kg의 용량으로 투여하였다. 항-miR 화합물을 UUO 수술 전에 투여하였으므로, 이러한 투여 계획을 예방적 처리로 간주하였다. 11일에, 동물을 희생시켜, 콜라겐 발현을 측정하기 위하여 신장을 적출하였다. 실시간 PCR로 콜라겐 발현을 측정하고, 우선 GAPDH에 대해, 다음으로 허위 대조군 동물에 대해 정규화하였다. 1원 ANOVA 시험에 따라 통계적 유의도를 결정하였다. 도 1에 나타난 바와 같이, 36232 및 36328 처리는 허위 처리된 동물에 비해 콜라겐 1A1(도 1a) 및 콜라겐 3A1(도 1b)의 발현을 통계적으로 유의미한 방식으로 감소시켰다. 화합물 36234, 36235, 및 36237은 시험관 내에서는 miR-21의 적극적인 저해제였으나, 생체 내에서는 콜라겐 발현에 통계적으로 유의미한 감소를 가져오지 않았다.

[0572] 이러한 결과는 36328과 36232가 신장 섬유증을 포함하는 섬유증의 치료 또는 예방을 위한 후보 작용제임을 증명

한다.

[0573] 화합물 36328과 36232는 동일한 S-cEt 뉴클레오시드 배치를 나타내고 시험관 내 및 생체 내에서 miR-21을 저해 하지만, 용액에서는 현저히 다른 점도를 나타낸다. 36328은 염류 용액에서 매우 점성이 있지만, 36232는 그렇지 않다. 매우 점성이 높은 용액은 예를 들어, 피하 주사를 통한, 투여에 적합하지 않을 수 있다. 이는 필요한 양의 항-miR을 수용하는 데에 더 큰 부피의 투여가 필요할 수 있고, 더 큰 부피는 피하로 투여하기가 더 어렵기 때문이다. 작용제의 투여를 용이하게 하기 위해서는 더 낮은 점도의 용액이 바람직할 수 있다. 36328의 점도를 변경하기 위한 노력으로, 표 C에 나타난 바와 같은 변이형을 설계하였다. 각각의 화합물을 대상으로 루시퍼라아제 분석법에서의 활성, 물에서의 점도, 및 UUO 모델에서의 활성을 시험하였다.

[0574] <표 C>

[0575] 36328 및 관련 화합물

화합물 #	서열 및 화학 (음영은 cEt 당을 나타내고, 밑줄 표시는 틀린 짝을 나타냄)													SEQ ID NO		
	^{Me} C _E	A _S	G _S	T _E	C _S	<u>U_S</u>	G _E	A _E	<u>U_S</u>	A _S	A _E	G _E	C _S	T _E	A _S	
36328	^{Me} C _E	A _S	G _S	T _E	<u>A_S</u>	U _S	G _E	A _E	U _S	A _S	A _E	G _E	C _S	T _E	A _S	5
36282	^{Me} C _E	A _S	G _S	T _E	<u>A_S</u>	U _S	G _E	A _E	U _S	A _S	A _E	G _E	C _S	T _E	A _S	11
36283	^{Me} C _E	A _S	G _S	T _E	<u>A_S</u>	U _S	A _E	A _E	U _S	A _S	A _E	G _E	C _S	T _E	A _S	12
36284	^{Me} C _E	A _S	<u>A_S</u>	T _E	C _S	U _S	A _E	A _E	U _S	A _S	A _E	G _E	C _S	T _E	A _S	7
36285	^{Me} C _E	A _S	<u>A_S</u>	T _E	C _S	<u>A_S</u>	A _E	A _E	U _S	A _S	A _E	G _E	C _S	T _E	A _S	13

[0576]

루시퍼라아제 분석법의 결과를 표 D에 나타내었으며, 모의 형질감염과 비교하여 루시퍼라아제 활성의 증가 배수 (fold increase)로 나타내었다. 표 D에 나타난 바와 같이, 36283, 36284 및 36328은 miR-21 활성을 저해하였다. 36282와 36285는 시험관 내에서는 효과적인 miR-21의 저해제가 아니었다. 비교를 위해 별도의 실험 (위)에서의 36328의 저해 활성을 나타내었다.

[0578] <표 D>

[0579] 시험관 내에서의 항-miR-21 활성

처리	올리고뉴클레오티드 농도(uM)				
	50	16.7	5.6	1.9	0.6
36282	1.67	1.33	1.10	1.13	0.77
36283	5.90	5.50	3.57	2.30	0.60
36284	5.00	5.03	3.67	2.13	1.10
36285	1.27	0.90	0.97	1.03	0.87
36328	1.1	4.36	1.05	0.93	0.94

[0580]

화합물을 물에 용해시켰다. 라우팅 방법을 이용하여, 올리고뉴클레오티드 농도를 중량 측정(mg/g)으로 계산하였고 점도계를 이용하여 점도(cP)를 측정하였다. 결과를 표 E에 나타내었다.

[0582] <표 E>

[0583] 항-miR-21 화합물 점도

화합물 #	점도 cP	농도 mg/g
36282	178	156
36283	147	165
36284	25	184
36285	13	174
36328	212	141

[0584]

화합물 # 36382로의 단일한 틀린 짝의 도입은 점도를 아주 약간만 감소시켰고, 루시퍼라아제 분석법에서 miR-21 저해 활성을 상당히 감소시켰다. #36285로의 세 개의 틀린 짝의 도입은 점도를 상당히 감소시켰으나, 루시퍼라아제 분석법에서 매우 약한 miR-21 저해 활성을 가져왔다. 화합물 36283과 36284 각각은 루시퍼라아제 분석법에서 miR-21을 저해하였으나, 매우 상이한 점도를 나타내었다. 화합물 36284는 핵염기 3번 위치에 하나의 틀린 짝

과 핵염기 7번 위치에 하나의 틀린 짹을 가지고 있으며, 매우 낮은 점도를 나타냈다. 화합물 36283은 핵염기 3번 위치에 하나의 틀린 짹과 핵염기 5번 위치에 하나의 틀린 짹을 가지고 있으며, 높은 점도를 가지고 있는 것으로 밝혀졌다.

[0586] 생체 내 활성을 평가하기 위하여 각각의 화합물을 UUO 모델에서 시험하였다. 동물군을 다음과 같이 처리하였다: 허위 수술(n=4), UUO와 PBS(n=8), 또는 UUO와 항-miR-21 화합물(n=7 내지 8). UUO 수술하는 날에 대하여, PBS 또는 항-miR-21 화합물을 -3, -1, 및 +5일에 투여하였다. 항-miR-21 화합물은 20mg/kg의 용량으로 투여하였다. 항-miR 화합물을 UUO 수술 전에 투여하였으므로, 이러한 투여 계획을 예방적 처리로 간주하였다. 11일에, 동물을 희생시켜, 콜라겐 발현을 측정하기 위하여 신장을 적출하였다. 실시간 PCR로 콜라겐 발현을 측정하고, 우선 GAPDH에 대해, 다음으로 허위 대조군 동물에 대해 정규화하였다. 1원 ANOVA 시험에 따라 통계적 유의도를 결정하였다. 도 2에 나타난 바와 같이, 36283 및 36284 처리는 허위 처리된 동물에 비해 콜라겐 1A1(도 2a) 및 콜라겐 3A1(도 2b)의 발현을 통계적으로 유의미한 방식으로 감소시켰다. 화합물 36282 및 36285는 생체 내에서 콜라겐 발현에 통계적으로 유의미한 감소를 가져오지 않았다.

[0587] 이러한 결과는 36284가 Col1A1과 Col1A3의 발현을 유의미하게 감소시키고, 용액 내에서 낮은 점도를 나타내었음을 증명한다.

실시예 2: 항-miR-21 화합물의 대사 안정성

[0589] 특정 항-miR-21 화합물은 특별히 핵산내부가수분해효소 및/또는 핵산말단가수분해효소 활성에 의한 대사에 약하다는 점이 밝혀졌다. 항-miR 분배를 용이하게 하고 반감기를 연장하기 위하여, 생체 내에서 핵산가수분해효소의 존재 시 증가된 안정성은 항-miR-21 화합물의 바람직한 속성이 될 수 있으며, 따라서, 다양한 구조의 화합물을 대상으로 대사 안정성을 시험하였다. 시험한 화합물로는 핵산가수분해효소 활성에 약하다고 알려진 25923과 구조적인 변이형 25220 및 25221을 포함하였다. 각각의 화합물의 구조를 표 F에 나타내었다. 뉴클레오시드 수정을 다음과 같이 나타내었다: 아래 첨자가 붙지 않은 뉴클레오시드는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드를 나타내고, 아래 첨자 "E"가 붙은 뉴클레오시드는 2'-MOE 뉴클레오시드를 나타내고, 아래 첨자 "S"가 붙은 뉴클레오시드는 S-cEt 뉴클레오시드를 나타낸다. 각각의 뉴클레오시드간 결합은 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합이다.

[0590] <표 F>

항-miR-21 화합물

화합물 #	서열 및 화학(5'에서 3')																		SEQ ID NO	
	A _E	C _S	A	T	C _S	A	G	T	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	T	A _S	
25923	A _E	C _S	A	T	C _S	A _S	G	T	C _S	U _S	G	A	U _S	A _S	A	G	C _S	U _S	A _S	3
25220	A _E	C _S	A	T	C _S	A _S	G	T	C _S	U _S	G	A	U _S	A _S	A	G	C _S	U _S	A _E	3
25221	A _E	C _S	A	T	C _S	A	G	T	C _S	T	G	A	U _S	A	A	G	C _S	U _S	A _S	3

[0592]

[0593] 생체 외 분석법에서, 올리고뉴클레오티드 5 μ M을 37°C에서 24시간 동안 간 균질액(m1당 50mg 조작)에 항온배양 하였다. 이러한 항온배양 후, 액체-액체 추출(LLE)에 이어 고체 상태 추출(SPE)로 올리고뉴클레오티드를 추출하였다. 고성능 액체 크로마토그래피 이동시보 질량 분광계(HPLC-TOF MS)로 올리고뉴클레오티드 길이와 양을 측정하였다. 핵산가수분해효소 활성에 대해 공지된 저항성을 나타내는 화합물, 3'-핵산말단가수분해효소 활성에 약한 화합물, 및 핵산내부가수분해효소 활성에 약한 화합물을 포함한 참조 올리고뉴클레오티드를 이용하여 간 조작 균질액의 핵산가수분해효소 활성을 확인하였다. 추출 효율을 조절하기 위하여 내부 표준물질 화합물을 이용하였다. 생체 내 대사 안정성을 시험하기 위하여, 화합물을 마우스에 투여하고, 신장 조직을 분리하였으며, 화합물의 추출 및 검출을 생체 외 분석법으로 수행하였다. 표 G는 화합물 25923, 25220 및 25221의 구조 및 안정성 측정 결과를 나타낸다.

[0594]

<표 G>

[0595]

25923, 25220 및 25221의 생체 외 및 생체 내 안정성

화합물	SEQ ID NO	구조	생체 외 (간)			생체 내 (신장)	
			N %	% N-1	% 핵산내부	N (%)	N-1 (%)
25923	3	A ₈ C ₈ ATC ₈ AGTC ₈ TGAU ₈ AAGC ₈ TA ₈	17	13	2~3	58±3	14±5
25220	3	A ₈ C ₈ ATC ₈ A ₈ GTC ₈ U ₈ GAU ₈ A ₈ AGC ₈ UsA ₈	3	0	3	67±16	16±6
25221	3	A ₈ C ₈ ATC ₈ AGTC ₈ TGAU ₈ AAGC ₈ UsA ₈	3	0	3	76±4	4±1

[0596]

표 G에 나타난 바와 같이, 화합물 25220과 25221은 생체 외 및 생체 내 분석법에서 핵산가수분해효소 활성에 대해 증가된 활성을 나타냈다.

[0598]

화합물의 섬유증에 대한 영향을 평가하기 위하여 화합물 25923뿐만 아니라 25220과 25221을 UUO 모델에서 시험하였다. 각각 8마리의 동물로 이루어진 군을 다음과 같이 처리하였다: 허위 수술, UUO와 PBS, UUO와 25220, UUO와 25221, 또는 UUO와 25923. UUO 수술하는 날에 대하여, PBS 또는 항-miR-21 화합물을 -5, -3, 및 +3일에 투여하였다. 항-miR-21 화합물을 20mg/kg의 용량으로 투여하였다. 항-miR 화합물을 UUO 수술 전에 투여하였으므로, 이러한 투여 계획을 예방적 치료로 간주하였다. 10일에, 동물을 희생시켜, 콜라겐 발현을 측정하기 위하여 신장을 적출하였다. 실시간 PCR로 콜라겐 발현을 측정하고, GAPDH에 대해 정규화하였다.

[0599]

그러한 실험의 결과를 도 3에 나타내었다. 콜라겐 1A1과 콜라겐 3A1 발현을 각각 도 3a와 도 3b에 나타내었다. 화합물 25923의 투여가 그랬듯이, 화합물 25220 또는 25221의 투여가 통계적으로 유의미한 양으로(* = p < 0.05; ** = p < 0.01; *** = p < 0.001) 콜라겐 1A1과 콜라겐 3A1 발현을 감소시켰다.

[0600]

이러한 결과는 25220과 25221이 Col1A1과 Col3A1 발현을 유의미하게 감소시키며, 핵산가수분해효소에 의한 대사에 대해 저항성을 나타냄을 증명한다.

[0601]

25284의 대사 안정성 또한 시험하였다. 생체 외 분석법에서, 전체 길이의 화합물만이 검출되었다. 생체 내에서는, 검출된 화합물의 96%가 전체 길이의 화합물이었다. 이러한 결과는 25284가 핵산가수분해효소 활성에 대해 매우 저항성이 있음을 증명한다.

[0602]

실시예 3: 허혈/재판류 손상 모델에서 miR-21의 저해

[0603]

일방적인 허혈 재판류 손상(IRI) 모델은 점진적 간질성 섬유증을 초래하는 신장 손상에 대한 제대로 특성화된 모델이다. 이러한 손상은 마우스에서 짧은 기간 동안 신장 동맥을 쥔 다음, 혈류를 복원시켜 생성된다. 재판류는 신장에 심각한 손상을 초래하고, 섬유증과 함께 만성 손상이 뒤따른다. 만성 손상을 초래하는 IRI는 인간에서 자주 관찰되며, 따라서 IRI 모델은 신장 손상의 맥락에서 섬유증의 치료 및/또는 예방에 대한 후보 작용제를 시험하는 데 이용될 수 있다.

[0604]

항-miR-21 화합물을 일방적인 IRI 모델에서 시험하였다. 일방적인 IRI를 30분 동안 유도하였다(0일). 처리군은 다음과 같다: 허위 IRI 수술; IRI와 피하 투여된 PBS; IRI와 20mg/kg 용량으로 복강 내 투여된 항-miR-21 화합물. PBS 또는 항-miR compound를 IRI 후 5일, 6일 및 7일째에 투여하고, 13일째에 동물을 희생시켰다. 항-miR 화합물이 신장 손상 후 5일째 또는 그 후에 투여되었으므로, 섬유증이 이미 어느 정도 발생하였을 때, 이러한 치료 계획은 예방 계획이라기 보다는 치료 계획으로 간주된다.

[0605]

(이전의 실시예에 기술된 바와 같이) 콜라겐 1A1 및 콜라겐 3A1 발현, 및 콜라겐 면적률 분석을 위해 신장 조직을 수집하였다. 1원 ANOVA 시험으로 통계적 유의도를 결정하였다. 결과를 도 4에 나타내었다. 이러한 연구에서, 36328 또는 36232를 이용한 항-miR-21 치료는 Col1a1 발현(도 4a; * = p < 0.05)과 콜라겐 면적률(도 4c; *** = p < 0.0001)의 통계적으로 유의미한 감소를 가져왔다. 화합물 36232는 통계적으로 유의미한 방식으로 Col3a1 발현을 감소시켰다(도 4b). 화합물 36328은 Col3a1 발현을 감소시켰지만, 이러한 감소는 통계적으로 유의미하지 않았다(도 4b).

[0606]

이러한 연구는 급성 신장 손상 모델에서 miR-21의 억제 후의 콜라겐 함량의 감소를 증명한다. 따라서, 항-miR-21 화합물 36232와 36328은 급성 신장 손상의 맥락에서 섬유증 치료를 위한 치료제이다. 예를 들어, 급성 신장 손상 후의 섬유증 예방 또는 섬유증의 개시 지연은 섬유증 및 만성 신장 질환을 예방 또는 그 개시를 지연시킬

수 있다.

[0607] **실시예 4: 허혈 재판류 손상/신장 절제술 모델에서의 miR-21의 저해**

[0608] 한쪽 신장의 동맥을 일시적, 일방적으로 죄어 마우스에 허혈 재판류 손상/신장 절제술(IR/Nx) 모델을 생성하여, 세관 손상, 염증 및 섬유증을 초래하고, 후기 시점에서 두 번째 신장을 적출하였다. 이 모델에서, 급성 신장 부전 단계는 급성 신장 손상(즉, 대략 처음 5일까지)의 치료를 위한 후보 작용제를 시험하는 데 유용하고, 신장 부전의 후기 단계는 만성 섬유증(즉, 대략 처음 5일 이후)을 모형화하는 데 유용하다.

[0609] 항-miR-21 화합물을 IR/Nx 모델에서 시험하였다. miR-21에 대한 6번 염기 틀린 짹인 25109를 대조군 화합물로 사용하였다($A_E A_S ATC_S T G T C_S T C A U_S A A T A_S A A_E$; 여기서 아래 첨자가 붙지 않은 뉴클레오시드는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드를 나타내고; 아래 첨자 "E"가 붙은 뉴클레오시드는 2'-MOE 뉴클레오시드를 나타내고; 아래 첨자 "S"가 붙은 뉴클레오시드는 S-cEt 뉴클레오시드를 나타내며; 모든 뉴클레오시드간 결합은 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 결합임).

[0610] 일방적인 IR을 30분 동안 유도하였다. 처리군은 다음과 같다: 허위 IR 수술(n=8); IR 및 피하 투여된 PBS(n=16); IR 및 20mg/kg의 용량으로 피하 투여된 틀린 짹 대조군 25109; IR 및 20mg/kg의 용량으로 피하 투여된 항-miR-21 화합물 25070(n=16); 및 IR 및 20mg/kg의 용량으로 피하 투여된 항-miR-21 화합물 36328(n=16). PBS 또는 항-miR을 IR 후 2일, 3일, 4일 및 8일째에 투여하였다. 8일째에 각각의 동물로부터 건강한 신장을 신장 절제술로 적출하였고, 동물을 9일째에 희생시켰다. 희생시키기 직전에, 직접적인 방광 천자로 소변을 수집하였다.

[0611] 일부민뇨를 평가하기 위하여, 소변 일부민 대 크레아티닌 비율을 각각의 마우스로부터의 소변에서 측정하였다. 그러한 실험의 결과를 도 5a에 나타내었다. 이 연구에서, 36328은 소변 일부민 대 크레아티닌 비율의 통계적으로 유의미한 감소를 가져왔다(도 5a). 각 마우스 군의 일부민 대 크레아티닌 비율의 기하 평균은 16 μ gAlb/mgCr(신장 절제술 단독 대조군), 127 μ gAlb/mgCr(IR/Nx, PBS 대조군), 140 μ gAlb/mgCr(IR/Nx, 25109 대조군), 및 30 μ gAlb/mgCr(IR/Nx, 36328)이었다. 혈액 요소 질소 및 혈청 크레아티닌 수준은 모든 IR/Nx 마우스에 걸쳐 비슷하였고, 신장 절제술 단독 대조군 마우스에 비해 상승되었다(데이터 미도시).

[0612] 유사하게 설계된 실험에서, 화합물 36284도 IR/Nx 모델에서 시험하였다. 일방적인 IR을 30분 동안 유도하였다. 처리군은 다음과 같다: 허위 IR 수술(n=7); IR 및 피하 투여된 PBS(n=13); 및 IR 및 20mg/kg의 용량으로 피하 투여된 항-miR-21 화합물 36328(n=19). PBS 또는 항-miR을 IR 후 2일, 3일, 4일 및 8일째에 투여하였다. 8일째에 각각의 동물로부터 건강한 신장을 신장 절제술로 적출하였고, 동물을 9일째에 희생시켰다. 희생시키기 직전에, 직접적인 방광 천자로 소변을 수집하였다. 일부민뇨를 평가하기 위하여, 소변 일부민 대 크레아티닌 비율을 각각의 마우스로부터의 소변에서 측정하였다. 그러한 실험의 결과를 도 5b에 나타내었다. 이 연구에서, 36284는 소변 일부민 대 크레아티닌 비율의 통계적으로 유의미한 감소를 가져왔다.

[0613] 화합물 25220도 IR/Nx 모델에서 시험하였다. 일방적인 IR을 30분 동안 유도하였다. 처리군은 다음과 같다: 허위 IR 수술(n=7); IR 및 피하 투여된 PBS(n=13); 및 IR 및 20mg/kg의 용량으로 피하 투여된 항-miR-21 화합물 25220(n=19). PBS 또는 항-miR을 IR 후 2일, 3일, 4일 및 8일째에 투여하였다. 8일째에 각각의 동물로부터 건강한 신장을 신장 절제술로 적출하였고, 동물을 9일째에 희생시켰다. 희생시키기 직전에, 직접적인 방광 천자로 소변을 수집하였다. 일부민뇨를 평가하기 위하여, 소변 일부민 대 크레아티닌 비율을 각각의 마우스로부터의 소변에서 측정하였다. 그러한 실험의 결과를 도 5c에 나타내었다. 이 연구에서, 25220은 소변 일부민 대 크레아티닌 비율의 통계적으로 유의미한 감소를 가져왔다.

[0614] **실시예 5: 항-miR-21 화합물 투여 후 IR/Nx 모델 마우스의 생존**

[0615] 항-miR-21 화합물 투여가 생존을 증가시키는지 여부를 결정하기 위하여, 여섯 개의 서로 다른 실험에 걸쳐 신장 절제술 후 이를 뒤의 IR/Nx 모델 마우스의 생존률을 결정하였다. 첫 번째의 세 실험에서, 항-miR-21 화합물을 허혈 재판류 손상 후 5일, 6일, 7일째에 투여하고, 10일 또는 11일에 신장 절제술을 하였다. 두 번째의 세 실험에서, 항-miR-21 화합물을 2일, 3일, 4일째에 투여하고, 7일째에 신장 절제술을 하였다. 각 실험의 IR/Nx 마우스의 생존률을 표 T에 나타내었다.

[0616] <표 H>

[0617]

36328은 신장 절제술 후 이틀 뒤 IR/Nx 마우스의 생존률을 증가시킨다.

Nx 수행일	Nx 이틀 후의 생존률		항-miR-21 용량
	PBS	36328	
10일	50%	75%	20 mg/kg
7일	66.7%	91.7%	20 mg/kg

[0618]

10일째에 신장 절제술이 있었던 첫 번째 실험에서, PBS 처리 마우스의 생존률은 55%였으나, 36328 처리 마우스의 생존률은 75%였다(Fisher의 단측 직접 확률 계산법 이용, $P=0.02$). 7일째에 신장 절제술이 있었던 두 번째 실험에서, PBS 처리 마우스의 생존률은 52%였으나, 36328 처리 마우스의 생존률은 69%였다(Fisher의 단측 직접 확률 계산법 이용, $P=0.11$).

[0620]

실시예 6: 항-miR-21 화합물

[0621]

miR-21에 대해 표적화되고 S-cEt 뉴클레오시드를 포함하는 추가적인 항-miR을 길이뿐만 아니라 수정된 당 잔기의 수, 유형 및 배치의 변화에 따라 설계하였다. 이러한 항-miR을 표 I에 나타내었다. 뉴클레오시드 패턴 III, IV, V 및 VII을 표 I의 처음 세 행에 나타내었다. 뉴클레오시드 수정을 다음과 같이 나타내었다: 아래 첨자가 붙지 않은 뉴클레오시드는 β -D-데옥시리보뉴클레오시드를 나타내고; 아래 첨자 "E"가 붙은 뉴클레오시드는 2'-MOE 뉴클레오시드를 나타내고; 아래 첨자 "M"이 붙은 뉴클레오시드는 2'-O-메틸 뉴클레오시드를 나타내고; 아래 첨자 "S"가 붙은 뉴클레오시드는 S-cEt 뉴클레오시드를 나타낸다. 각각의 뉴클레오시드간 결합은 포스포로티오에 이트 뉴클레오시드간 결합이다.

[0622]

<표 I>

항-miR-21 화합물

화합물 #	뉴클레오시드 패턴	서열 및 화학 (음영은 S-cEt 뉴클레오시드와 같은 두고리 뉴클레오시드를 나타낸다)																				SEQ ID NO
	III	R	N ^E																			
	IV	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E		
	V	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E		
	VII	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E	N ^E		
36039	III, IV	A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A	U ₂	A	A	G	C ₂	T	A ₂	3	
36731	III, IV, VII	A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A	U ₂	A	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3	
36843	III, IV, VII	A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T	G ₂	A	U ₂	A	G ₂	G	C ₂	U ₂	A ₂	3	
36844	III, IV, VII	A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T	G ₂	A	U ₂	A	A ₂	G	C ₂	U ₂	T ₂	8	
36845	III, IV, VII	A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A ₂	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3	
36846	III, IV, VII	A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A ₂	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	T ₂	8	
36847	V	A ₂	C ₂	A	T	C ₂	A ₂	G	T	C ₂	U ₂	G	A	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	T ₂	8	
36842		A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T	G ₂	A	U ₂	A	A ₂	G	C ₂	U ₂	A ₂	3	
36000	III, IV	A ₂	C ₂	A	T	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A ₂	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3	
36001	III, IV	A ₂	C ₂	A	T	C ₂	A	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A ₂	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3	

[0623]

36004	III, IV	A ₂	C ₂	A	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A ₂	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	T ₂	8
36005	III, IV	A ₂	C ₂	A	T	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A ₂	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	T ₂	8
36006	III, IV	A ₂	C ₂	A	T	C ₂	A	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A ₂	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	T ₂	8
36007	III, IV	A ₂	C ₂	A	T	C ₂	A	G	T ₂	C ₂	T	G	A ₂	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	T ₂	8
36008	III, IV	A ₂	C ₂	A	T	C ₂	A	G	T	C ₂	T	G	A ₂	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	T ₂	8
36009	III, IV, VII	A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A	U ₂	A	A	G	C ₂	U ₂		10
36010	III, IV, VII	A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂		10
36011	III, IV, VII	A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A ₂	U ₂	A	A	G	C ₂	U ₂		10
36012	III, IV, VII		C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A	U ₂	A	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	9
36016	III, IV	A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T	C ₂	T	G	A ₂	U ₂	A	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36017	III, IV	A ₂	C ₂	A ₂	T	C ₂	A ₂	G ₂	T	C ₂	T	G	A ₂	U ₂	A	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36018	III, IV	A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T	C ₂	T	G	A	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36019	III, IV	A ₂	C ₂	A ₂	T	C ₂	A ₂	G ₂	T	C ₂	T	G	A	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36020	III, IV	A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A ₂	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36021	III, IV	A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A ₂	U ₂	A	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36022	III, IV	A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T	C ₂	T	G	A ₂	U ₂	A	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36023	III, IV	A ₂	C ₂	A ₂	T	C ₂	A ₂	G ₂	T	C ₂	T	G	A ₂	U ₂	A	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36024	III, IV	A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36025	III, IV	A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T	C ₂	T	G	A	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3

[0624]

36026	III, IV	A ₂	C ₂	A ₂	T	C ₂	A ₂	G ₂	T	C ₂	T	G	A	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36027	III, IV	A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A	U ₂	A	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36028	III, IV	A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T	C ₂	T	G	A	U ₂	A	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36029	III, IV	A ₂	C ₂	A ₂	T	C ₂	A ₂	G ₂	T	C ₂	T	G	A	U ₂	A	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36030	III, IV	A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A	U ₂	A	A	G	C ₂	U ₂	T ₂	8
36031	III, IV	A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T	C ₂	T	G	A	U ₂	A	A	G	C ₂	U ₂	T ₂	8
36032	III, IV	A ₂	C ₂	A ₂	T	C ₂	A ₂	G ₂	T	C ₂	T	G	A	U ₂	A	A	G	C ₂	U ₂	T ₂	8
36033		A ₂	C ₂	A	T	C ₂	A ₂	G	T	C ₂	U ₂	G	A	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36034		A ₂	C ₂	A	T	C ₂	A ₂	G	T	C ₂	U ₂	G	A	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36035	III, IV	A ₂	C ₂	A	T	C ₂	A ₂	G	T	C ₂	U ₂	G	A	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36040		A ₂	C ₂	A	T	C ₂	A ₂	G	T	C ₂	T ₂	G	A	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36041	III, IV	A ₂	C ₂	A	T	C ₂	A ₂	G	T	C ₂	T ₂	G	A	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36045	III, IV	A ₂	C ₂	A	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A ₂	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	T ₂	8
36046	III, IV	A ₂	C ₂	A	T	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A ₂	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	T ₂	8
36047	III, IV	A ₂	C ₂	A	T	C ₂	A	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A ₂	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	T ₂	8
36048	III, IV	A ₂	C ₂	A	T	C ₂	A	G	T ₂	C ₂	T	G	A ₂	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	T ₂	8
36049		A ₂	C ₂	A	T	C ₂	A ₂	G	T	C ₂	U ₂	G	A	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	T ₂	8
36050		A ₂	C ₂	A	T	C ₂	A ₂	G	T	C ₂	U ₂	G	A	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	T ₂	8
36051	III, IV	A ₂	C ₂	A	T	C ₂	A ₂	G	T	C ₂	U ₂	G	A	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	T ₂	8

[0625]

36055	V	A ₂	C ₂	A	T	C ₂	A ₂	G	T	C ₂	U ₂	G	A	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂		11
36239		A ₂	C ₂	A	T	C ₂	A ₂	G	T	C ₂	U ₂	G	A	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36968	III, IV	A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T	C ₂	T	G	A	U ₂	A	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36969	III, IV	A ₂	C ₂	A ₂	T	C ₂	A ₂	G ₂	T	C ₂	T	G	A	U ₂	A	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36970	III, IV, VII	A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A	U ₂	A	A	G	C ₂	U ₂	T ₂	8
36971	III, IV	A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T	C ₂	T	G	A	U ₂	A	A	G	C ₂	U ₂	T ₂	8
36972	III, IV	A ₂	C ₂	A ₂	T	C ₂	A ₂	G ₂	T	C ₂	T	G	A	U ₂	A	A	G	C ₂	U ₂	T ₂	8
36973	III, IV	A ₂	C ₂	A	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A	U ₂	A	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36974	III, IV	A ₂	C ₂	A ₂	T	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A	U ₂	A	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36975	III, IV	A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A	U ₂	A	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36976	III, IV	A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A ₂	G	T ₂	C ₂	T	G	A	U ₂	A	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36977	III, IV	A ₂	C ₂	A	T	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A	U ₂	A	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36978	III, IV	A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A	G	T ₂	C ₂	T	G	A	U ₂	A	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36979	III, IV	A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A ₂	G	T	C ₂	T	G	A	U ₂	A	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36980	III, IV	A ₂	C ₂	A	T	C ₂	A	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A	U ₂	A	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36981	III, IV	A ₂	C ₂	A	T	C ₂	A	G	T ₂	C ₂	T	G	A	U ₂	A	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36982	III, IV, VII	A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A	U ₂	A	A	G	C ₂	T ₂	A ₂	3
36984	III, IV, VII	A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A	U ₂	A	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36985	III, IV, VII	A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A	U ₂	A	A ₂	G	C ₂	U ₂	A ₂	3

[0626]

36986	III, IV, VII	A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36988	III, IV, VII	A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A ₂	U ₂	A	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36989	III, IV, VII	A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T	G ₂	A	U ₂	A	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36990	III, IV, VII	A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T ₂	G	A	U ₂	A	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36992	III, IV, VII	A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36993	III, IV, VII	A ₂	C ₂	A ₂	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A ₂	U ₂	A	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36994	III, IV	A ₂	C ₂	A	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A ₂	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36995	III, IV	A ₂	C ₂	A	T	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A ₂	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36996	III, IV	A ₂	C ₂	A	T	C ₂	A	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A ₂	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36997	III, IV	A ₂	C ₂	A	T	C ₂	A	G	T ₂	C ₂	T	G	A ₂	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36998	III, IV	A ₂	C ₂	A	T	C ₂	A	G	T	C ₂	T	G	A ₂	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3
36999	III, IV	A ₂	C ₂	A	T ₂	C ₂	A ₂	G ₂	T ₂	C ₂	T	G	A ₂	U ₂	A ₂	A	G	C ₂	U ₂	A ₂	3

[0627]

[0628] 표 I에서 선택된 화합물을 대상으로 시험관 내 루시퍼라아제 분석법에서 miR-21 활성에 대한 저해 효과를 평가하였다. 분석은 본원에 기술된 바와 같이 수행되었고, 결과를 표 J 및 도 6a에 나타내었다.

[0629]

<표 J>

[0630]

항-miR-21 화합물 루시퍼라아제 데이터

항-miR 농도 nM	36731	36842	36843	36844	36845	36846	36847	36039
300	7.63	5.34	6.43	26.07	21.90	13.64	8.08	28.53
100	9.72	10.87	5.71	19.33	13.36	26.13	39.10	28.85
33.33	10.76	4.50	6.52	22.11	16.35	20.54	19.46	23.44
11.11	9.38	5.06	5.21	25.46	25.83	21.08	27.84	28.51
3.7	8.53	2.45	5.62	18.61	27.05	29.88	18.21	15.93
1.23	4.49	1.20	2.84	9.28	20.86	17.41	22.11	16.05
0.41	3.51	0.75	1.41	5.04	9.64	12.64	3.44	15.12
0.14	2.60	0.65	6.50	3.24	6.89	5.69	3.71	7.46
0.05	1.52	0.67	0.90	2.66	7.18	5.33	1.74	4.66
0	0.33	0.36	4.34	1.21	1.07	1.19	0.85	0.90

[0631]

표 J의 데이터 및 반복 실험으로부터의 데이터를 기초로 하여, 화합물 36731, 36039, 36846 및 36847이 루시퍼라아제 분석법에서 일관되게 miR-21을 저해함이 관찰되었다.

[0632]

특정 항-miR-21 화합물을 대상으로 시험관 내 분석법에서 세포 증식에 미치는 영향에 대해 추가적으로 시험하였다. 두 개의 틀린 짹 대조군 항-miR을 이용하였다(36965 G_EG_SA_EA_EU_S^MC_ET_ET_FA_SACTA_SGACU_SA_SC_S, SEQ ID NO: 15; 36967 G_EA_SA_ET_EA_SA_ET_EA_EU_SAACC_SCCTG_SG_SU_S, SEQ ID NO: 16). 인간 선암종 세포주 SK-Hep1을 본 실험에 이용하였다. SK-Hep1을 콜라겐이 코팅된 96웰 플레이트에 웰당 500개 세포의 밀도로 도말하였다. 다음 날, 세포를 50nM부터 20uM에 이르는 농도의 항-miR로 처리하였다(각 처리에 대해 n=6웰). 어떠한 형질감염 시약도 사용하지 않았다. 셀타이터 글로(CellTiter-Glo®) 발광 세포 생존률 분석법을 이용하여 세포 생존률을 측정하였다. 결과를 미처리 대조군에 대한 생존 세포의 퍼센트로 계산하였다. 표 K 및 도 6b에 나타난 바와 같이, 화합물 36731, 36846, 36847 및 25220은 농도 의존적인 방식으로 세포 생존률을 감소시켰다.

[0633]

<표 K>

[0634]

항-miR-21 화합물의 항증식효과

화합물 #	항-miR 농도								
	50nM	100nM	250nM	500nM	1uM	2uM	5uM	10uM	20uM
36965	103.87	97.48	97.64	81.87	38.01	0	0	0	0
36967	98.50	97.10	95.93	94.11	84.90	47.72	0	0	0
36731	96.92	95.53	51.74	0	0	0	0	0	0
36846	96.95	90.07	0	0	0	0	0	0	0
25220	95.54	91.35	21.37	0	0	0	0	0	0
36847	93.61	93.98	4.41	0	0	0	0	0	0

[0635]

세포 생존률을 감소시키는 화합물은 암 치료를 위한 후보 치료제이다.

[0636]

섬유증 모델에서 생체 내 활성을 평가하기 위하여, 특정 화합물을 UUO 모델에서 시험하였다. 동물군을 다음과 같이 처리하였다: 허위 수술(n=4), UUO와 PBS(n=8), 또는 UUO와 항-miR-21 화합물(n=8). UUO 수술하는 날에 대하여, PBS 또는 항-miR-21 화합물을 -5, -3, 및 +3일에 투여하였다. 항-miR-21 화합물은 20mg/kg의 용량으로 투여하였다. 항-miR 화합물을 UUO 수술 전에 투여하였으므로, 이러한 투여 계획은 예방적 처리로 간주된다. UUO 수술 후 10일째에, 동물을 희생시켜, 콜라겐 발현을 측정하기 위하여 신장을 적출하였다. 실시간 PCR로 콜라겐 발현을 측정하고, 우선 GAPDH에 대해, 다음으로 허위 대조군 동물에 대해 정규화하였다. 1원 ANOVA 시험에 따라 통계적 유의도를 결정하였다. 도 7에 나타난 바와 같이, 36731 및 36055 처리는 허위 처리된 동물에 비해, 콜라겐 1A1(도 7a) 및 콜라겐 3A1(도 7b)의 발현을 통계적으로 유의미한 방식으로 감소시켰다(* = p < 0.05; ** = p < 0.01). 본 연구에서 화합물 36847은 통계적으로 유의미한 방식은 아니었으나 콜라겐 1A1과 콜라겐 3A1 발현을 감소시켰다.

[0637]

특정 화합물의 점도 또한 결정하였다. 화합물을 물에 용해시켰다. 라우팅 방법을 이용하여, 올리고뉴클레오티드 농도를 중량 측정(mg/g)으로 계산하였고 점도계를 이용하여 점도(cP)를 측정하였다. 결과를 표 L에 나타내었다.

[0638]

<표 L>

[0641] 항-miR-21 화합물 점도

화합물 #	점도 cP	농도 mg/g
36731	81	153
36847	128	130
36846	66	150

[0642]

화합물 36731과 36846은 36847 및 기타 본원에 기술된 화합물과 비교할 때 상대적으로 낮은 점도를 나타냈다.

[0643]

특정 화합물의 대사 안정성을 결정하였다. 위에 기술된 바와 같이 수행된 생체 외 분석법에서, 대략 89%의 전체 길이의 36731 화합물이 분석 말기에 검출되었다. 따라서, 36731은 핵산가수분해효소 존재 하에 매우 안정적인 화합물이다.

[0645] 실시예 7: 이종이식 모델

[0646]

인간 이종이식 모델은 자주 잠재적인 암 요법의 생체 내 효능을 측정하는 데 이용된다.

[0647]

인간 암 세포를 면역 결핍 마우스에 주입하여 세포주 기반의 이종 이식 모델을 준비한다. 주입된 세포는 종양을 형성하고, 잠재적인 항암제의 효과는 종양 크기, 종양 수, 종양 구조 및 전이 가능성 등 포함하는 요소들에 미치는 영향에 대해 평가할 수 있다. 세포를 배양한 다음, 마우스에 주입하기 위하여 수확한다. 세포는 암 세포주로부터 유래한다(예컨대, SK-Hep1, Huh7, HeLa293, Hep3B, SNU). 종양 성장을 개시하기 위하여, 대략 5×10^6 개의 세포를 면역 결핍 마우스(예컨대, SCID 마우스 또는 무흉선 누드 마우스)의 옆구리에 피하로 주입한다. 세포가 평균 부피 최대 75mm³의 종양을 형성하도록 한다.

[0648]

환자 유래의 종양 조직 이종이식 모델(환자 유래 이종이식 또는 PDX 모델)은 인간 종양 절편체를 면역 결핍 마우스로 이식함으로써 확립된다. 가능한 한 본래의 종양 특징 대부분을 보존하기 위하여 절편체는 하나의 마우스로부터 다른 마우스로 전달될 수 있으나, 일반적으로 세포 배양에서는 전달되지 않는다.

[0649]

항-miR-21 화합물을 대상으로 인간 이종이식 모델에서 항암 효과를 시험하였다. 종양이 적당한 크기일 때, 마우스를 다음과 같이 처리한다: PBS (n=5 내지 10); 항-miR-21(n=5 내지 10); 또는 항-miR-21 틀린 짹(선택적임; n=5 내지 10). 처리는 최대 12주 동안 주당 최대 3회 피하로 투여한다.

[0650]

종양 크기는 예를 들어, 캘리퍼를 이용하여 주당 1 내지 2회 측정한다. 체중은 주당 2 내지 3회 측정한다. 매주 그리고 연구 말기에 혈액을 수집한다. 종양 및 기타 조직을 연구 말기에 수집한다.

[0651]

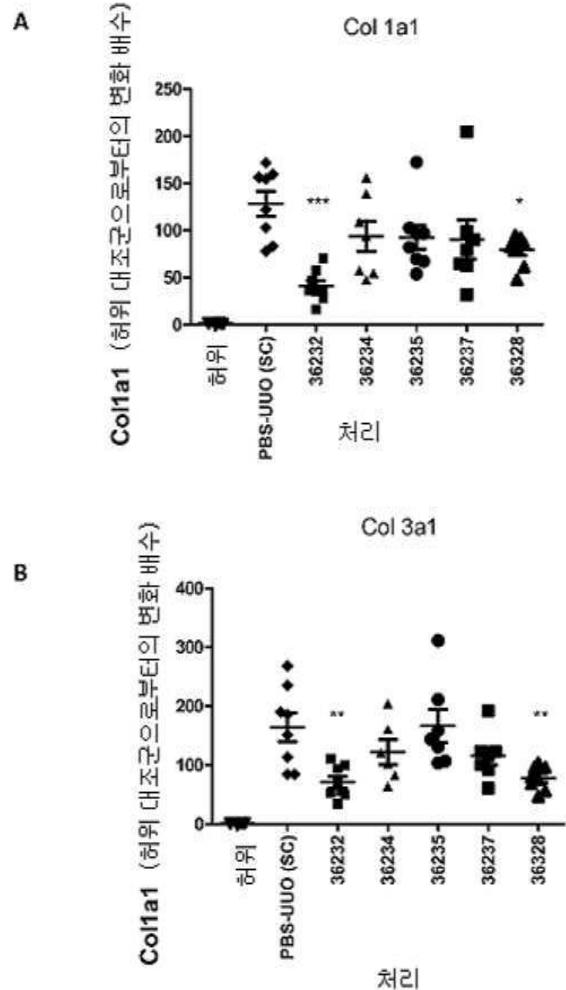
PBS 처리 마우스와 비교할 때, 항-miR-21 처리 마우스에서 종양 크기의 감소가 관찰되어, 항-miR-21이 암 치료에 이용될 수 있는 치료제임을 시사한다.

[0652]

당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게는 전술된 본 발명의 기술 내용으로부터 본원에 기술된 것들 이외에도 본 발명의 다양한 수정이 명백할 것이다. 그러한 수정 또한 첨부된 특허청구범위의 범위 내에 속한다. 본 출원에 인용된 (학술잡지 기사, 미국 및 비 미국 특허, 특히 출원 공개공보, 국제 특허 출원 공개공보, GENBANK® 접근번호 등을 포함하나 이에 한정되지 않는) 각각의 참조는 전체가 참조로 본원에 명확하게 통합된다.

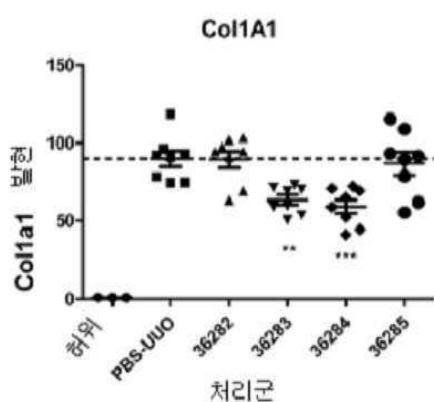
도면

도면1

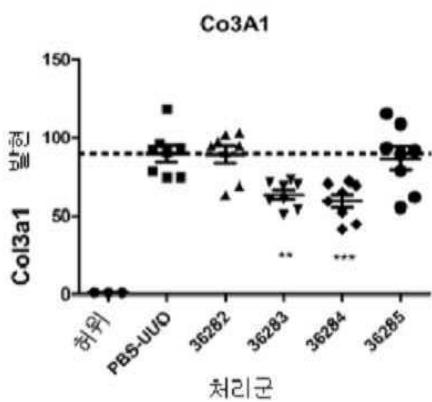


도면2

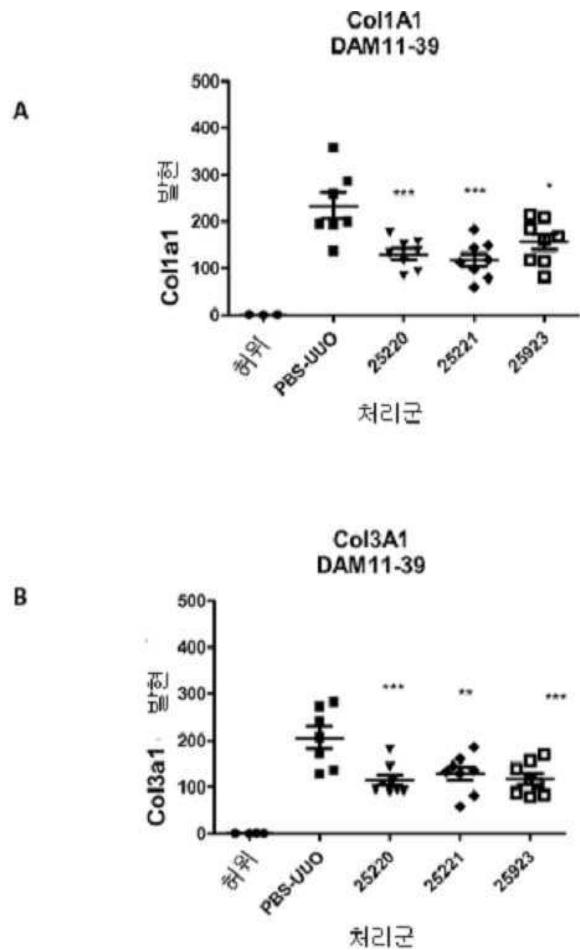
A



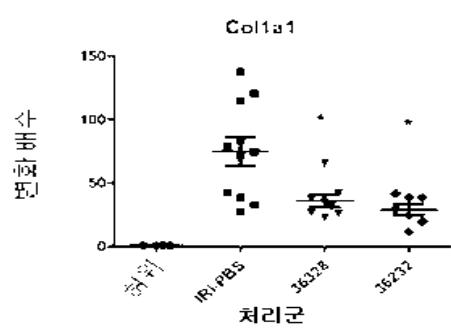
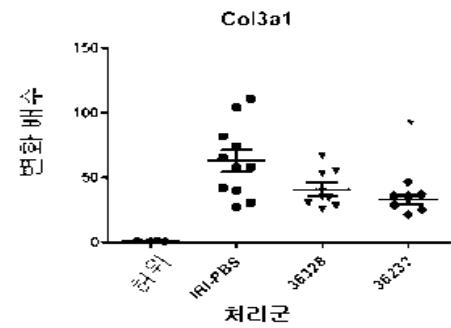
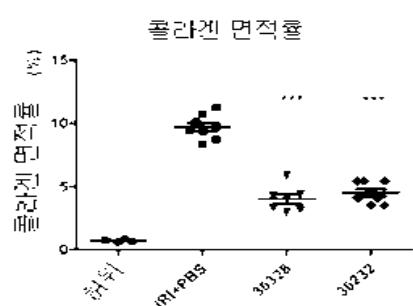
B



도면3

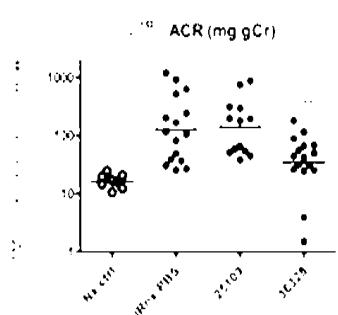


도면4

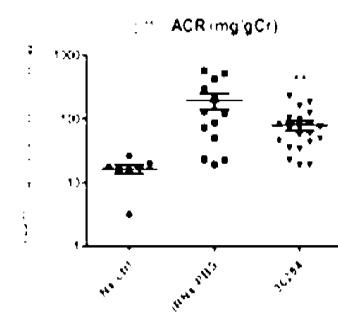
A**B****C**

도면5

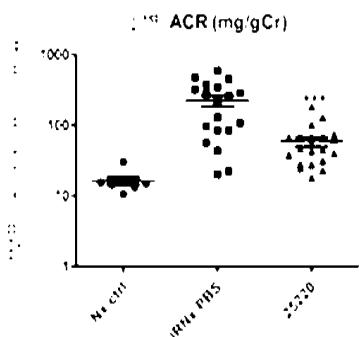
A



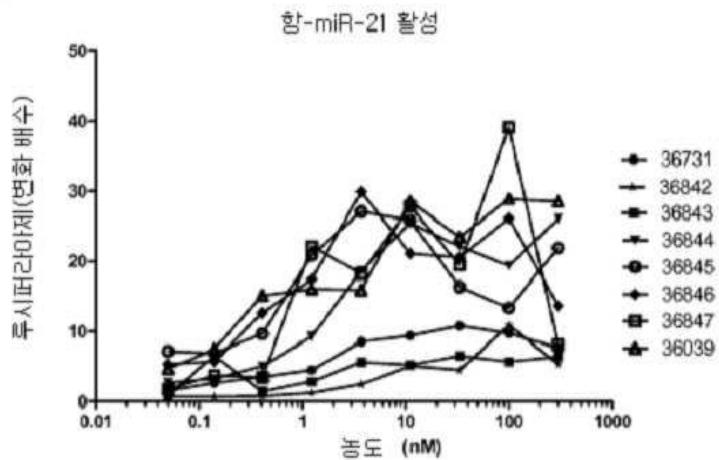
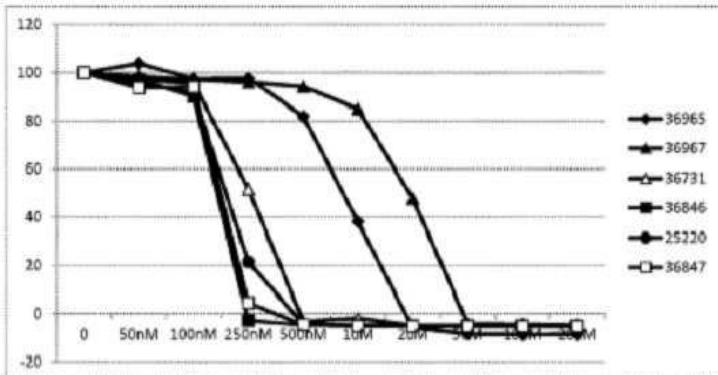
B



C

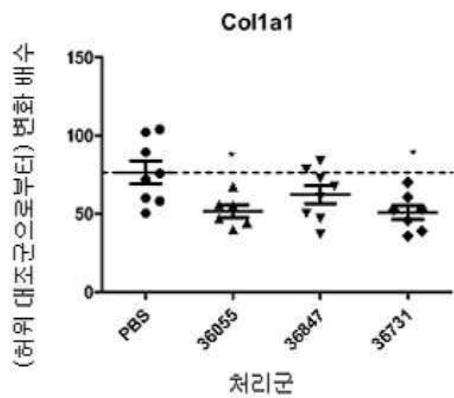


도면6

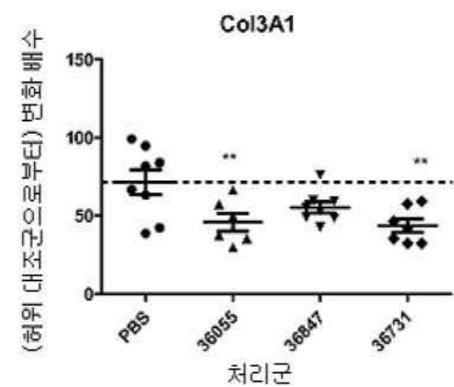
A**B**

도면7

A



B



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Regulus Therapeutics Inc.

<120> MICRORNA COMPOUNDS AND METHODS FOR MODULATING MIR-21 ACTIVITY

<130> REGUL-32818/WO-1/ORD

<150> US 61/741,783

<151> 2012-04-25

<150> US 61/717,927

<151> 2012-10-24

<150> US 61/779,913

<151> 2012-03-13

<160> 55

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 22
<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400> 1
uagcuuaauca gacugaauguu ga 22
<210> 2

<211> 72
<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400> 2
ugucggguag cuuaucagac ugauguugac uguugaaucu cauggcaaca ccagucgaug 60
ggcugucuga ca 72
<210> 3
<211> 19
<212> DNA
<213> Synthetic
<400> 3
acatcagtct gataagcta 19
<210> 4
<211> 22
<212> DNA
<213> Synthetic
<400> 4
tcaacatcag tctgataagc ta 22
<210> 5
<211>
> 15
<212> DNA
<213> Synthetic
<400> 5
cagtcgtata agcta 15
<210> 6
<211> 16

<212> DNA	
<213> Synthetic	
<400> 6	
tcagtctgat aagcta	16
<210> 7	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> Synthetic	
<400> 7	
caatctaata agcta	15
<210> 8	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Synthetic	
<400> 8	
acatcagtct gataagtt	19
<210> 9	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Synthetic	
<400> 9	
catcagtctg ataagcta	18
<210> 10	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Synthetic	
<400> 10	
acatcagtct gataagct	18
<210> 11	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> Synthetic	
<400> 11	
cagtatgata agcta	15

<210>	12	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	Synthetic	
<400>	12	
cagtataata agcta		15
<210>	13	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	Synthetic	
<400>	13	
caatcaaata agcta		15
<210>	14	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	Synthetic	
<400>	14	
aaatctgtct cataataaa		19
<210>	15	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	Synthetic	
<400>	15	
ggaatcttaa ctagactac		19
<210>	16	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	Synthetic	
<400>	16	
gaataatata acccctgg		19
<210>	17	
<211>	17	
<212>	DNA	

<213> Synthetic	
<400> 17	
atcagtcgta taagcta	17
<210> 18	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Synthetic	
<400> 18	
t cagtctgat aagcta	16
<210> 19	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> Synthetic	
<400> 19	
c agtctgata agcta	15
<210> 20	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Synthetic	
<400> 20	
agtctgataa gcta	14
<210> 21	
<211> 13	
<212> DNA	
<213> Synthetic	
<400> 21	
gtctgataag cta	13
<210> 22	
<211> 12	
<212> DNA	
<213> Synthetic	
<400> 22	
tctgataagg ta	12
<210> 23	

<211> 11	
<212> DNA	
<213> Synthetic	
<400> 23	
ctgataagct a	11
<210> 24	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Synthetic	
<400> 24	
tgataagcta	10
<210> 25	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Synthetic	
<400> 25	
acatcagtct gataagct	18
<210> 26	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Synthetic	
<400> 26	
acatcagtct gataaggc	17
<210> 27	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Synthetic	
<400> 27	
catcagtctg ataagct	17
<210> 28	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Synthetic	
<400> 28	

catcagtctg ataagc 16

<210> 29

<211> 16

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 29

atcagtctga taagct 16

<210> 30

<211> 15

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 30

atcagtctga taagc 15

<210> 31

<211> 15

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 31

t c a g t c t g a t a a g c t 15

<210> 32

<211> 14

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 32

t c a g t c t g a t a a g c 14

<210> 33

<211> 14

<212> DNA

<213> Synthetic

<400> 33

c a g t c t g a t a a g c t 14

<210> 34

<211> 13

<212> DNA	
<213> Synthetic	
<400> 34	
cagtcgtata agc	13
<210> 35	
<211> 13	
<212> DNA	
<213> Synthetic	
<400> 35	
agtctgataa gct	13
<210> 36	
<211> 12	
<212> DNA	
<213> Synthetic	
<400> 36	
agtctgataa gc	12
<210> 37	
<211> 12	
<212> DNA	
<213> Synthetic	
<400> 37	
gtctgataag ct	12
<210> 38	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Synthetic	
<400> 38	
gtctgataag c	11
<210> 39	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Synthetic	
<400> 39	
tctgataagg t	11

<210> 40		
<211> 10		
<212> DNA		
<213> Synthetic		
<400> 40		
tctgataagg	10	
<210> 41		
<211> 10		
<212> DNA		
<213> Synthetic		
<400> 41		
ctgataagct	10	
<210> 42		
<211> 14		
<212> DNA		
<213> Synthetic		
<400> 42		
aatctaataa gcta	14	
<210> 43		
<211> 13		
<212> DNA		
<213> Synthetic		
<400> 43		
atctaataag cta	13	
<210> 44		
<211> 12		
<212> DNA		
<213> Synthetic		
<400> 44		
tctaataagg ta	12	
<210> 45		
<211> 11		
<212> DNA		

<213> Synthetic		
<400> 45		
ctaataagct a	11	
<210> 46		
<211> 10		
<212> DNA		
<213> Synthetic		
<400> 46		
taataagcta	10	
<210> 47		
<211> 14		
<212> DNA		
<213> Synthetic		
<400> 47		
caatctaata agt	14	
<210> 48		
<211> 13		
<212> DNA		
<213> Synthetic		
<400> 48		
caatctaata agc	13	
<210> 49		
<211> 13		
<212> DNA		
<213> Synthetic		
<400> 49		
aatctaataa gct	13	
<210> 50		
<211> 12		
<212> DNA		
<213> Synthetic		
<400> 50		
aatctaataa gc	12	
<210> 51		

<211>	12	
<212>	DNA	
<213>	Synthetic	
<400>	51	
atctaataag ct		12
<210>	52	
<211>	11	
<212>	DNA	
<213>	Synthetic	
<400>	52	
atctaataag c		11
<210>	53	
<211>	11	
<212>	DNA	
<213>	Synthetic	
<400>	53	
tctaataagg t		11
<210>	54	
<211>	10	
<212>	DNA	
<213>	Synthetic	
<400>	54	
tctaataaggc		10
<210>	55	
<211>	10	
<212>	DNA	
<213>	Synthetic	
<400>	55	
ctaataagct		10