



공개특허 10-2023-0152151



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0152151
(43) 공개일자 2023년11월02일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 48/00 (2006.01) *A61K 31/713* (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01) *C12N 15/115* (2010.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 48/00 (2013.01)
A61K 31/713 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7035320(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2014년07월11일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2022-7013539
원출원일자(국제) 2014년07월11일
심사청구일자 2022년05월19일
- (85) 번역문제출일자 2023년10월16일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/046416
- (87) 국제공개번호 WO 2015/006734
국제공개일자 2015년01월15일
- (30) 우선권주장
61/845,938 2013년07월12일 미국(US)
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인
이베리 바이오, 잉크.
미국 뉴저지 (우편번호 07054) 파시페니 캠퍼스
드라이브 8
- (72) 발명자
파텔, 사미르
미국 08540 뉴저지주 프린스톤 스위트 304 카네기
센터 214
- (74) 대리인
양영준, 김영

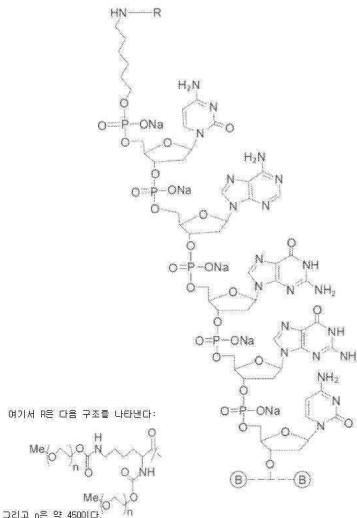
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 안과적 질환을 치료하거나 예방하기 위한 방법

(57) 요약

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

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61P 27/02 (2018.01)

C12N 15/115 (2013.01)

(30) 우선권주장

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

명세서

청구범위

청구항 1

본원에 기재된 암타미의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

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

[0003] 서열 목록

본 출원과 연관된 서열 목록은 서류 사본 대신에 텍스트 형식으로 제공되고, 그리고 본 명세서 새로 참조로서 편입된다. 서열 목록을 내포하는 텍스트 파일의 명칭은 OPHT_012_06WO_SeqList_ST25.txt이다. 상기 텍스트 파일은 약 372 KB이고, 2014년 7월 10일자에 작성되었고, 그리고 EFS-웹을 통해 전자적으로 제출된다.

[0005] 발명의 분야

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

배경 기술

[0007] 발명의 배경

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

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

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 발명의 요약

[0011]

본 발명은 안과적 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 유용한 방법과 조성물에 관계한다.

[0012]

본 발명은 습성 연령-관련 황반 변성 (습성 AMD)을 치료하거나 예방하기 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 (a) 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 (b) VEGF 길항제를 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함하고, 여기서 (a)와 (b)는 습성 AMD를 치료하거나 예방하는데 효과적인 양으로 투여되고, 그리고 여기서 투여하는 것은 최소한 3 연속 개월의 첫 번째 투여 기간 동안 매월 ± 약 7 일마다 1회 발생하고, 그 이후에 (a)와 (b)가 투여되는 첫 번째 투여 기간의 마지막 달의 일자 후 2 개월 ± 약 7 일에 시작하여 최소한 격월 ± 약 7 일의 빈도에서 두 번째 투여 기간 동안 (a)와 (b)를 투여하는 것이 이어진다.

[0013]

망막하 섬유증을 치료하거나 예방하기 위한 방법 역시 본원에서 제공되고, 상기 방법은 망막하 섬유증을 치료하거나 예방하는데 효과적인 양으로 (a) 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염을 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함한다.

[0014]

폰 히펠 린다우 (VHL) 질환을 치료하거나 예방하기 위한 방법 역시 본원에서 제공되고, 상기 방법은 VHL 질환을 치료하거나 예방하는데 효과적인 양으로 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염을 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0015]

도면의 간단한 설명

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

도면 1a-f는 길항제 A의 화학적 구조를 보여주는데, 여기서 이의 암타며 (서열 번호: 1)의 5' 단부는 $\text{Me}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OC(O)NH(CH}_2)_4\text{CH(NHC(O)O(CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{Me)C(O)NH(CH}_2)_6-$ 으로 변형되고, 여기서 n은 약 450이다. 지명 ⑧-⑪는 이전 패널로부터 연속을 지시한다.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

발명의 상세한 설명

[0016]

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

[0018]

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

[0019]

특정 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염은 VEGF 길항제와 합동으로 투여된다. 한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염은 라니비주맙, 베마시주맙, 아플리베르셉트, 폐갑타닙 나트륨, 또는 ESBA1008과 합동으로 투여된다.

[0020]

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

[0021]

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

[0022]

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

[0023]

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

[0024]

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

[0025]

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

[0026] 정의와 약어

[0027] 본원에서 이용된 바와 같이, 다음의 용어와 관용구는 아래에 진술된 의미를 가질 것이다. 달리 정의되지 않으면, 본원에서 이용된 모든 기술 용어와 과학 용어는 본 발명이 속하는 당해 분야의 평균적 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0028] 용어 "약"은 참조된 숫자 표시와 관련하여 이용될 때, 참조된 숫자 표시 + (플러스) 또는 - (마이너스) 참조된 숫자 표시의 10%까지를 의미한다. 가령, "약 100"은 90 내지 110을 의미하고, 그리고 "약 6"은 5.4 내지 6.6을 의미한다.

[0029] 용어 "길항체"는 표적 분자의 활성 또는 생산을 부분적으로 또는 완전히 저해하는 작용제를 지칭한다. 특히, 용어 "길항체"는 본원에서 선별적으로 적용된 바와 같이, 표적 분자의 유전자 발현 수준, mRNA 수준, 단백질 수준 또는 단백질 활성을 줄일 수 있는 작용제를 의미한다. 길항체의 예시적인 형태는 예로서, 단백질, 폴리펩티드, 웨프티드 (가령, 환상 웨프티드), 항체 또는 항체 단편, 웨프티드 모방체, 핵산 분자, 안티센스 분자, 리보자임, 압타머, RNAi 분자, 그리고 작은 유기 분자를 포함한다. 길항체 저해의 예시적인 무제한적 기전은 리간드 합성 및/또는 안정성의 억제 (가령, 리간드 유전자/핵산을 표적으로 하는 안티센스, 리보자임 또는 RNAi 조성물을 이용하여), 동계 수용체에 리간드의 결합의 차단 (가령, 항리간드 압타머, 항체 또는 가용성, 미끼 동계 수용체를 이용하여), 수용체 합성 및/또는 안정성의 억제 (가령, 리간드 수용체 유전자/핵산을 표적으로 하는 안티센스, 리보자임 또는 RNAi 조성물을 이용하여), 동계 수용체에 수용체의 결합의 차단 (가령, 수용체 항체를 이용하여), 그리고 동계 리간드에 의한 수용체의 활성화의 차단 (가령, 수용체 티로신 키나아제 저해제를 이용하여)을 포함한다. 이에 더하여, 길항체는 표적 분자를 직접적으로 또는 간접적으로 저해할 수 있다.

[0030] 용어 "항체 단편"은 항원 결합 단편 또는 이의 단일 사슬인 항체의 부분을 포함한다. 항체 단편은 합성적으로 또는 유전적으로 조작된 폴리펩티드일 수 있다. 항체의 용어 "항원 결합 부분" 내에 포함된 결합 단편의 실례는 (i) Fab 단편, V_L , V_H , C_L 및 C_{H1} 도메인으로 구성되는 일가 단편; (ii) $F(ab')_2$ 단편, 헌지 영역에서 이황화 다리에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 이가 단편; (iii) V_H 와 C_{H1} 도메인으로 구성되는 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 팔의 V_L 과 V_H 도메인으로 구성되는 Fv 단편, (v) dAb 단편 (Ward et al., (1989) Nature 341 :544-546), 이것은 V_H 도메인으로 구성되고; 그리고 (vi) 단리된 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함한다. 게다가, 비록 Fv 단편의 2개 도메인, V_L 과 V_H 가 별개의 유전자에 의해 코딩되긴 하지만, 이들은 재조합 방법을 이용하여, 이들이 단일 단백질 사슬로서 만들질 수 있게 하는 합성 링커에 의해 결합될 수 있고, 여기서 V_L 과 V_H 영역은 쌍을 이루어 일가 분자 (단일 사슬 Fv (scFv)로서 알려져 있음; 가령, Bird et al. (1988) Science 242:423-426; 그리고 Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883을 참조한다)를 형성한다. 이런 단일 사슬 항체 역시 항체의 용어 "항원 결합 단편" 내에 포함되는 것으로 의도된다. 이를 항체 단편은 당업자에게 공지된 전통적인 기술을 이용하여 획득되고, 그리고 이를 단편은 전체 항체와 동일한 방식으로 유용성에 대해 선별검사될 수 있다.

[0031] 용어 "압타머"는 표적에 대한 저해 효과를 갖는 웨프티드 또는 핵산을 지칭한다. 압타머에 의한 표적의 저해는 표적의 결합에 의해, 표적을 촉매적으로 변경함으로써, 표적 또는 표적의 기능적 활성을 변형하는 방식으로 표적과 반응시킴으로써, 자살 저해제에서처럼 표적에 이온성으로 또는 공유적으로 부착함으로써 또는 표적 및 다른 분자 사이에 반응을 조장함으로써 일어날 수 있다. 압타머는 웨프티드, 리보뉴클레오티드, 데옥시리보뉴클레오티드, 다른 핵산 또는 상이한 유형의 핵산의 혼합물일 수 있다. 압타머는 본원에서 더욱 상세하게 설명된 바와 같이, 하나 또는 그 이상의 변형된 아미노산, 염기, 당, 폴리에틸렌 글리콜 스페이서 또는 인산염 중추 단위를 포함할 수 있다.

[0032] 뉴클레오티드 서열은 두 서열의 각 염기가 정합하면, 다시 말하면, 왓슨 크릭 염기쌍을 형성할 수 있으면, 다른 뉴클레오티드 서열에 "상보적이다". 핵산 가닥의 보체는 코딩 가닥의 보체 또는 비코딩 가닥의 보체일 수 있다.

[0033] 관용구 "보존된 잔기"는 특정 공통 성질을 갖는 아미노산의 군의 아미노산을 지칭한다. 개별 아미노산 사이에서 공통 성질을 규정하는 기능적 방식은 상동성 생물체의 상용하는 단백질 사이에서 아미노산 변화의 정규화된 빈도를 분석하는 것이다. 이런 분석에 따라, 군 내에 아미노산이 서로와 우선적으로 교환되고, 그리고 이런 이유로, 전반적인 단백질 구조에 대한 그들의 충격에서 서로 가장 유사한 아미노산의 군이 특징화될 수 있다 (Schulz, G. E. and R. H. Schirmer, *Principles of Protein Structure*, Springer-Verlag). 이러한 방식으로 규정된 아미노산 군의 실례는 다음을 포함한다:

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

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

- [0054] 용어 "PDGF-A"는 PDGF의 A 사슬 폴리펩티드 또는 이의 상응하는 인코딩 유전자 또는 핵산을 지칭한다.
- [0055] 용어 "PDGF-B"는 PDGF의 B 사슬 폴리펩티드 또는 이의 상응하는 인코딩 유전자 또는 핵산을 지칭한다.
- [0056] 용어 "PDGF-C"는 PDGF의 C 사슬 폴리펩티드 또는 이의 상응하는 인코딩 유전자 또는 핵산을 지칭한다.
- [0057] 용어 "PDGF-D"는 PDGF의 D 사슬 폴리펩티드의 변이체 1과 2를 비롯하여, PDGF의 D 사슬 폴리펩티드 또는 이의 상응하는 인코딩 유전자 또는 핵산을 지칭한다.
- [0058] 용어 "PDGF-AA"는 2개의 PDGF-A 사슬 폴리펩티드를 갖는 이합체를 지칭한다.
- [0059] 용어 "PDGF-AB"는 1개의 PDGF-A 사슬 폴리펩티드 및 1개의 PDGF-B 사슬 폴리펩티드를 갖는 이합체를 지칭한다.
- [0060] 용어 "PDGF-BB"는 2개의 PDGF-B 사슬 폴리펩티드를 갖는 이합체를 지칭한다.
- [0061] 용어 "PDGF-CC"는 2개의 PDGF-C 사슬 폴리펩티드를 갖는 이합체를 지칭한다.
- [0062] 용어 "PDGF-DD"는 2개의 PDGF-D 사슬 폴리펩티드를 갖는 이합체를 지칭한다.
- [0063] 용어 "VEGF"는 혈관형성 또는 혈관형성 과정을 유도하는 혈관 내피 성장 인자를 지칭한다. 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "VEGF"는 예로서, VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅ 및 VEGF₁₈₉를 비롯한 VEGF-A/VPF 유전자의 대안적 스플라이싱에 의해 발생하는 VEGF의 다양한 아형 (혈관 투과 인자 (VPF) 및 VEGF-A로서 또한 알려져 있음) (서열 번호: 16 (핵산)과 17 (폴리펩티드) 참조)을 포함한다. 게다가, 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "VEGF"는 혈관형성 또는 혈관형성 과정을 유도하기 위해 동계 VEGF 수용체 (즉, VEGFR)를 통해 행동하는 VEGF-관련된 혈관형성 인자, 예를 들면, PIGF (태반 성장 인자), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D 및 VEGF-E를 포함한다. 용어 "VEGF"는 VEGF 수용체, 예를 들면, VEGFR-1 (F1t-1) (서열 번호: 18 (핵산)과 19 (폴리펩티드) 참조), VEGFR-2 (KDR/F1k-1) (서열 번호: 20 (핵산)과 21 (폴리펩티드) 참조), 또는 VEGFR-3 (FLT-4)에 결합하는 성장 인자의 부류의 임의의 구성원을 포함한다. 용어 "VEGF"는 "VEGF" 폴리펩티드 또는 "VEGF" 인코딩 유전자 또는 핵산을 지칭하는데 이용될 수 있다.
- [0064] 용어 "PDGF 길항제"는 PDGF의 활성 또는 생산을 감소시키거나, 또는 부분적으로 또는 완전히 저해하는 작용제를 지칭한다. 일정한 구체예에서, PDGF 길항제는 PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C 및 PDGF-D 중에서 하나 또는 그 이상을 저해한다. 일정한 구체예에서, PDGF 길항제는 PDGF-A, PDGF-B, 그리고 PDGF-C 중에서 하나 또는 그 이상을 저해한다. 일부 구체예에서, PDGF 길항제는 PDGF의 이합화된 형태, 예를 들면, PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, PDGF-CC, 그리고 PDGF-DD를 저해한다. 일정한 구체예에서, PDGF 길항제는 PDGF-BB를 저해한다. 다른 구체예에서, PDGF 길항제는 PDGF-AB를 저해한다. PDGF 길항제는 특정한 PDGF, 예를 들면, PDGF-B의 활성 또는 생산을 직접적으로 또는 간접적으로 감소시키거나 또는 저해할 수 있다. 게다가, "길항제"의 상기 정의와 일치하는 "PDGF 길항제"는 PDGF-연관된 수용체 신호를 감소시키거나 또는 저해하기 위해, PDGF 리간드 또는 이의 동계 수용체 상에서 행동하는 작용제를 포함한다. "PDGF 길항제"의 실례는 PDGF 핵산을 표적으로 하는 안티센스 분자, 리보자임 또는 RNAi; 항-PDGF 압타머, PDGF 그 자체 또는 이의 수용체에 대한 항-PDGF 항체, 또는 동계 수용체에 PDGF의 결합을 예방하는 가용성 PDGF 수용체 미끼; 동계 PDGF 수용체 (PDGFR) 핵산을 표적으로 하는 안티센스 분자, 리보자임 또는 RNAi; 동계 PDGFR 수용체에 결합하는 항-PDGFR 압타머 또는 항-PDGFR 항체; 그리고 PDGFR 티로신 키나아제 저해제를 포함한다.
- [0065] 용어 "VEGF 길항제"는 VEGF의 활성 또는 생산을 감소시키거나, 또는 부분적으로 또는 완전히 저해하는 작용제를 지칭한다. 일정한 구체예에서, VEGF 길항제는 VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C 및 VEGF-D 중에서 하나 또는 그 이상을 저해한다. VEGF 길항제는 특정한 VEGF, 예를 들면, VEGF₁₆₅의 활성 또는 생산을 직접적으로 또는 간접적으로 감소시키거나 또는 저해할 수 있다. 게다가, "길항제"의 상기 정의와 일치하는 "VEGF 길항제"는 VEGF-연관된 수용체

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

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

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

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

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

안과적 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 유용한 작용제

길항제 A

[0072] 길항제 A는 위치 6, 19와 28에서 2'-플루오르-2'-데옥시우리딘; 위치 8, 20, 26과 27에서 2'-플루오르-2'-데옥시시티딘; 위치 9, 14, 16과 29에서 2'-0-메틸-2'-데옥시구아노신; 위치 21에서 2'-0-메틸-2'-데옥시아데노신; 위치 30에서 반전된 방향 T (즉, 3'-3'-연결된); 그리고 링커 및 개별 뉴클레오티드 사이에 포스포디에스테르 연쇄를 거쳐 9번째와 10번째 뉴클레오티드 및 21번째와 22번째 뉴클레오티드를 함께 연결하는 2개의 헥사에틸렌-글리콜 포스포라미디트 연쇄를 갖는 서열 CAGGUACGC GTAGAGCAUC ATGATCCUGT (서열 번호: 1) (전체적으로 본원에 참조로서 편입된 US 특허 출원 공개 번호 20050096257의 실시예 3 참조)을 갖는 폐길화된, 항-PDGF 압타머이다.

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

5')-2'-데옥시구아닐릴-(3'-5')-2'-데옥시구아닐릴-(3'-5')-2'-데옥시시티딜릴-(3'-5')-2'-데옥시-2'-플루오로우리딜릴-(3'-5')-2'-데옥시아데닐릴-(3'-5')-2'-데옥시-2'-플루오로시티딜릴-(3'-5')-2'-데옥시-2'-메톡시구아닐릴-(3'-1)-PO₃-헥사(에틸옥시)-(18-5')-2'-데옥시시티딜릴-(3'-5')-2'-데옥시구아닐릴-(3'-5')-티미딜릴-(3'-5')-2'-데옥시아데닐릴-(3'-5')-2'-데옥시-2'-메톡시구아닐릴-(3'-5')-2'-데옥시시티딜릴-(3'-5')-2'-데옥시아데닐릴-(3'-5')-2'-데옥시-2'-플루오로우리딜릴-(3'-5')-2'-데옥시-2'-플루오로시티딜릴-(3'-5')-2'-데옥시-2'-메톡시아데닐릴-(3'-1)-PO₃-헥사(에틸옥시)-(18-5')-티미딜릴-(3'-5')-2'-데옥시구아닐릴-(3'-5')-2'-데옥시아데닐릴-(3'-5')-티미딜릴-(3'-5')-2'-데옥시-2'-플루오로시티딜릴-(3'-5')-2'-데옥시-2'-플루오로시티딜릴-(3'-5')-2'-데옥시-2'-플루오로우리딜릴-(3'-5')-2'-데옥시-2'-메톡시구아닐릴-(3'-3')-티미딘이다.

[0074] 길항제 A의 구조는 도면 1에서 도시된다.

[0075] 길항제 A의 서열은 다음과 같다:

[0076] 5'-[mPEG2 40kD]-[HN-(CH₂)₆O] CAGGCU_fAC_fG_m [PO₃(CH₂CH₂O)₆] CGTAG_mAG_mCAU_fC_{fAm} [PO₃(CH₂CH₂O)₆]TGATC_fC_fU_fG_m-[3T]-3', 이의 암타며 서열은 (서열 번호: 1)에서 진술되고,

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

[0078] [HN-(CH₂)₆O]는 아미드 결합을 거쳐 PEG 중합체에 공유 부착되는 이중기능성 α-히드록시-ω-아미노 링커를 나타낸다. 링커는 포스포디에스테르 연쇄에 의해 길항제 A의 5' 단부에서 올리고뉴클레오티드에 부착된다.

[0079] [PO₃(CH₂CH₂O)₆]은 포스포디에스테르 연쇄를 거쳐 올리고뉴클레오티드의 분절을 연결하는 헥사에틸렌 글리콜 (HEX) 모이어티를 나타낸다. 길항제 A는 링커 및 개별 뉴클레오티드 사이에 포스포디에스테르 연쇄를 거쳐 9번째와 10번째 뉴클레오티드 및 21번째와 22번째 뉴클레오티드를 함께 연결하는 2개의 HEX 연쇄를 갖는다.

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

[0081] G_m 및 A_m은 각각, 구아노신과 아데노신의 2'-메톡시 치환된 형태를 나타낸다. 길항제 A는 4개의 2'-메톡시구아노신 및 1개의 2'-메톡시아데노신을 갖는다. C_f 및 U_f는 각각, 시토신과 우리딘의 2'-플루오르 치환된 형태를 나타낸다. 길항제 A는 4개의 2'-플루오로시토신 및 3개의 2'-플루오로우리딘을 갖는다.

[0082] 3'-말단을 제외하고, 올리고뉴클레오티드에서 포스포디에스테르 연쇄는 표준 뉴클레오시드 포스포디에스테르 연쇄로, 리보오스 고리의 5'-와 3'-산소를 연결한다. 3'-말단 티미딘 및 끝에서 두 번째 G_m 사이에 포스포디에스테르 연쇄는 그들의 개별 3'-산소를 연결하는데, 이것은 3',3'-캡으로서 지칭된다.

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

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

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

[0086] VEGF 길항제

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

질은 WO2010/060748 및 WO2011/135067에서 더욱 상세하게 설명된다.

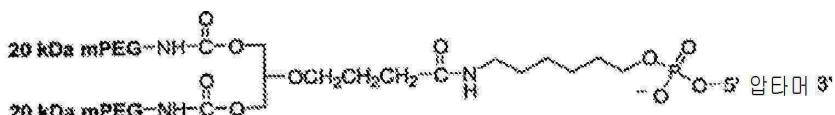
- [0092] VEGF 길항체 활성을 갖는 추가 특이적 항체 모방체는 40 kD 폐길화된 안티칼린 PRS-050 및 모노바디 안지오셉트 (CT-322)이다.
- [0093] 전술한 비항체 VEGF 길항체는 그들의 약동학적 성질 또는 생체이용률을 더욱 향상시키기 위해 변형될 수 있다. 가령, 비항체 VEGF 길항체는 이의 생체내 반감기를 연장하기 위해 화학적으로 변형 (가령, 폐길화)될 수 있다. 대안으로 또는 이에 더하여, 이것은 VEGF 길항체가 유래되었던 자연 단백질의 단백질 서열 내에 존재하지 않는 추가 당화 부위의 당화 또는 부가에 의해 변형될 수 있다.
- [0094] 현재 전임상 개발 단계에 있는 다른 비항체 VEGF 길항체 면역접합체는 VEGFR2/KDR로부터 세포의 리간드-결합 도메인 3과 4, 그리고 VEGFR1/F1t-1로부터 도메인 2를 내포하는 VEGF-트랩과 유사한 재조합 인간 가용성 VEGF 수용체 융합 단백질이고; 이를 도메인은 인간 IgG Fc 단백질 단편에 융합된다 (Li et al., 2011 *Molecular Vision* 17:797-803). 이러한 길항체는 동종형 VEGF-A, VEGF-B 및 VEGF-C에 결합한다. 분자는 최종 단백질에서 상이한 당화 패턴을 유발하는 2가지 상이한 생산 과정을 이용하여 제조된다. 이를 2개의 글리코형은 KH902 (콘베르셉트) 및 KH906으로서 지칭된다. 융합 단백질은 서열 번호: 98의 아미노산 서열을 가질 수 있고, 그리고 VEGF-트랩과 유사하게, 이합체로서 존재할 수 있다. 이러한 융합 단백질 및 관련된 분자는 EP 1767546에서 더욱 특징화된다.
- [0095] **항-C5 작용제**
- [0096] 일정한 구체예에서, 항-C5 작용제는 C5 보체 단백질 또는 이의 변이체의 기능을 조정한다. 일부 구체예에서, 항-C5 작용제는 C5 보체 단백질 또는 이의 변이체의 기능을 저해한다. 한 구체예에서, 항-C5 작용제에 의해 저해된 기능은 C5 보체 단백질 개열이다.
- [0097] C5 보체 단백질 변이체는 본원에서 이용된 바와 같이, C5 보체 단백질 기능과 실제적으로 동일한 기능을 수행하는 변이체를 포괄한다. C5 보체 단백질 변이체는 일부 구체예에서, 아미노산 서열 서열 번호: 24를 포함하는 C5 보체 단백질의 아미노산 서열에 실제적으로 동일한 구조를 포함하고, 그리고 일부 구체예에서, 최소한 80% 서열 동일성, 일부 구체예에서 최소한 90% 서열 동일성, 그리고 일부 구체예에서 최소한 95% 서열 동일성을 포함한다.
- [0098] 일부 구체예에서, 항-C5 작용제는 핵산 분자, 암타머, 안티센스 분자, RNAi 분자, 단백질, 웹티드, 환상 웹티드, 항체 또는 항체 단편, 당, 중합체, 또는 소형 분자에서 선택된다. 일정한 구체예에서, 항-C5 작용제는 PCT 특허 출원 공개 번호 WO 2007/103549에서 설명된 항-C5 작용제이다.
- [0099] 특정 구체예에서, 항-C5 작용제는 항-C5 암타머이다. 암타머는 고전적인 앗슨 크릭 염기 대합 이외에 상호작용을 통해 분자에 대한 특이적 결합 친화성을 갖는 핵산 분자이다. 암타머, 예를 들면, 파지 전시 또는 단일클론 항체 ("mAbs")에 의해 산출된 웹티드는 선별된 표적에 특이적으로 결합하고 표적의 활성을 조정할 수 있으며, 예를 들면, 결합을 통해 암타머는 기능하는 그들의 표적의 능력을 차단할 수 있다. 암타머는 폐길화되지 않거나 또는 폐길화될 수 있다. 특정 구체예에서, 암타머는 하나 또는 그 이상의 2' 당 변형, 예를 들면, 2'-0-알킬 (가령, 2'-0-메틸 또는 2'-0-메톡시에틸) 또는 2'-플루오르 변형을 내포할 수 있다.
- [0100] 예시적인 C5 특이적 암타머는 PCT 공개 번호 WO 2007/103549에서 개시된 암타머를 포함하는데, 이것은 전체적으로 참조로서 편입된다. 예시적인 C5 특이적 암타머는 암타머 ARC185 (서열 번호: 25), ARC186 (서열 번호: 26), ARC188 (서열 번호: 27), ARC189 (서열 번호: 28), ARC243 (서열 번호: 29), ARC244 (서열 번호: 30), ARC250 (서열 번호: 31), ARC296 (서열 번호: 32), ARC297 (서열 번호: 33), ARC330 (서열 번호: 34), ARC331 (서열 번호: 35), ARC332 (서열 번호: 36), ARC333 (서열 번호: 37), ARC334 (서열 번호: 38), ARC411 (서열 번호: 39), ARC412 (서열 번호: 40), ARC413 (서열 번호: 41), ARC414 (서열 번호: 42), ARC415 (서열 번호: 43), ARC416 (서열 번호: 44), ARC417 (서열 번호: 45), ARC418 (서열 번호: 46), ARC419 (서열 번호: 47), ARC420 (서열 번호: 48), ARC421 (서열 번호: 49), ARC422 (서열 번호: 50), ARC423 (서열 번호: 51), ARC424 (서열 번호: 52), ARC425 (서열 번호: 53), ARC426 (서열 번호: 54), ARC427 (서열 번호: 55), ARC428 (서열 번호: 56), ARC429 (서열 번호: 57), ARC430 (서열 번호: 58), ARC431 (서열 번호: 59), ARC432 (서열 번호: 60), ARC433 (서열 번호: 61), ARC434 (서열 번호: 62), ARC435 (서열 번호: 63), ARC436 (서열 번호: 64), ARC437 (서열 번호: 65), ARC438 (서열 번호: 66), ARC439 (서열 번호: 67), ARC440 (서열 번호: 68), ARC457 (서열 번호: 69), ARC458 (서열 번호: 70), ARC459 (서열 번호: 71), ARC473 (서열 번호: 72), ARC522 (서열 번호: 73), ARC523 (서열 번호: 74), ARC524 (서열 번호: 75), ARC525 (서열 번호: 76), ARC532 (서열 번호: 77),

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

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

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

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



또는 이의 제약학적으로 허용되는

염이며, 여기서 암타머 = fCmGfCfCGfCmGmGfUfCfUfCmAmGmGfCGfCfUmGmAmGfUfCfUmGmAmGfUfUfUAfCf CfUmGfCmG-3T (서열 번호: 26)이고

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

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



또는 이의 제약학적으로 허용되는

염이며, 여기서 암타머 =

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

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

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

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

안과적 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 다른 작용제

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

본원에 참조로서 편입된다).

[0113] 일부 구체예에서, 복수의 암타머가 단일 비면역원성, 고분자량 화합물, 예를 들면, 폴리알킬렌 글리콜 또는 PEG, 또는 친유성 화합물, 예를 들면, 글리세롤지질과 결합될 수 있다. 이들 암타머는 전체적으로 하나의 표적에 또는 상이한 표적에 대한 것일 수 있다. 화합물이 하나 이상의 PDGF 암타머를 포함하는 구체예에서, 표적, 예를 들면, PDGF 또는 VEGF와의 복수 결합 상호작용으로 인한 결합력에서 증가될 수 있다. 다른 추가의 구체예에서, 복수의 폴리알킬렌 글리콜, PEG, 글리세롤 지질 분자는 서로에 부착될 수 있다. 이들 구체예에서, 하나 또는 그 이상의 암타머는 각 폴리알킬렌 글리콜, PEG, 또는 글리세롤 지질과 결합될 수 있다. 이것은 표적에 대한 각 암타머의 결합력에서 증가를 유발할 수 있다. 이에 더하여, PDGF에 대한 암타머, 또는 PDGF 및 폴리알킬렌 글리콜, PEG, 또는 글리세롤 지질과 결합된 상이한 표적에 대한 암타머가 있는 구체예에서, 약물 역시 폴리알킬렌 글리콜, PEG, 또는 글리세롤 지질과 결합, 예를 들면 공유 결합될 수 있다. 따라서 화합물은 링커로서 역할하는 폴리알킬렌 글리콜, PEG, 또는 글리세롤 지질로, 임의선택적으로 하나 또는 그 이상의 추가 링커로 약물의 표적화된 전달을 제공할 것이다.

[0114] 암타머는 5' 단부에서 5'-5' 반전된 뉴클레오시드 캡 구조 및/또는 3' 단부에서 3'-3' 반전된 뉴클레오시드 캡 구조로 5'-캡핑되고 및/또는 3'-캡핑될 수 있다. 여러 구체예에서, 길항제 A, 길항제 B, 길항제 C, 길항제 D, 페갑타닙, 베바시라닙 및 Sirna-027은 5' 또는 3' 단부-캡핑된다.

안과적 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위한 방법

[0116] 본 발명은 본원에서 설명된 안과적 질환과 장애 중에서 한 가지가 포함되지만 이들에 한정되지 않는 안과적 질환과 장애를 치료하거나 예방하는데 유용한 방법과 조성물을 제공한다.

[0117] 일부 구체예에서, 본원에서 개시된 안과적 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위한 방법은 망막 부착 성공을 향상시키거나, 시력을 향상시키거나, 또는 시력을 안정시킨다. 일부 구체예에서, 본원에서 개시된 방법은 개체에서 추가 시력 상실을 예방하거나 또는 이의 속도를 저연시킨다.

[0118] 일부 구체예에서, VEGF 길항제 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염 및/또는 항-C5 작용제와 합동으로 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염의 투여는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 단독, VEGF 길항제 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염 단독 또는 항-C5 작용제 단독의 투여보다 큰 정도까지 망막 부착 성공을 향상시키거나, 시력을 향상시키거나, 또는 시력을 안정시킨다. 일부 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 그리고 임의선택적으로, 항-C5 작용제의 투여는 안과적 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는데 있어서 상승 효과를 갖는다. 가령, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염 둘 모두의 투여는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염 둘 모두를 투여하는 부가 효과보다 큰 정도까지 망막 부착 성공을 향상시키거나, 시력을 향상시키거나, 또는 시력을 안정시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 본원에서 설명된 방법에 따라, 단독으로 또는 VEGF 길항제 및/또는 항-C5 작용제와 합동으로 길항제 A의 투여, 예를 들면, 치료 또는 투약 섭생은 앞서 설명된 방법에 따라, 단독으로 또는 VEGF 길항제 및/또는 항-C5 작용제와 합동으로 길항제 A의 투여보다 큰 정도까지 망막 부착 성공을 향상시키거나, 시력을 향상시키거나, 또는 시력을 안정시킨다.

[0119] 특정 구체예에서, 본 발명의 방법과 조성을 중에서 한 가지는 특정 개체에서 안과적 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는데 이용된다. 가령, 일정한 구체예에서, 본원에서 설명된 방법에 따라 치료된 개체는 질환 또는 장애에 대한 그들의 이전 치료, 치료되는 그들의 질환 또는 장애의 특정한 현시, 및/또는 다른 특징에 기초하여 규정되거나 또는 확인된다. 한 구체예에서, 개체는 규정된 표현형 또는 병력을 갖는다.

[0120] 따라서, 본원에서 설명된 방법 중에서 한 가지는 예로서, 개체가 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위한 VEGF 길항제가 이전에 투여되었는지를 또는 개체가 이전에 VEGF 길항제로 단일요법에 실패하였는지를 결정함으로써, 예를 들면, 개체 또는 그의 건강관리 제공자를 탐문함으로써, 또는 개체의 병력을 검토함으로써, 치료되는 개체를 확인하는 것을 더욱 포함할 수 있다.

[0121] 한 구체예에서, 개체는 VEGF 길항제가 이용되는 임의의 안구 질환 또는 장애에 대해, 또는 본원에서 설명된 안구 질환 또는 장애 중에서 한 가지 (가령, 습성-유형 AMD)에 대해 VEGF 길항제 또는 항-VEGF 단일요법으로 이전에 치료되었다.

[0122] 특정 구체예에서, 본원에서 설명된 방법과 조성을 항-VEGF 내성이거나, 항-VEGF 단일요법이 이전에 투여되었거나 또는 이것으로 치료되었고, 항-VEGF 단일요법에 반응하지 않거나 또는 이것에 우호적으로 또는 적합하게 반

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

연령-관련된 황반 변성의 치료 또는 예방

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

맥락막 혈관신생과 연관된 질환의 치료 또는 예방

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

증식성 망막병증의 치료 또는 예방

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

표 2

PVR의 분류

유형 번호	수축의 유형	PVR의 위치	임상적 정후의 요약
1	국소	뒤쪽	스타폴드 (Starfold)
2	미만성	뒤쪽	뒤쪽 망막에서 합류성 불규칙한 망막 주름; 뒤쪽에서 끌어당겨진 망막의 나머지 부분; 시신경 원판은 가시적이지 않을 수도 있다
3	망막하	뒤쪽	망막의 원판 또는 "빨랫줄" 상승 주변에 "냅킨 고리"
4	원주	앞쪽	앞쪽 망막에서 불규칙한 망막 주름; 더욱 뒤쪽에서 일련의 방사상 주름; 안쪽으로 신장된 유리체 기저 내에 주변 망막
5	직각	앞쪽	뒤쪽 유리체의 삽입에서 망막의 부드러운 원주 주름
6	앞쪽	앞쪽	전방으로 끌어당겨진 뒤쪽 유리체의 삽입에서 망막의 원주 주름; 앞쪽으로 주변 망막의 도량; 가능한 저긴장성으로 신장된 섬모체 돌기; 움츠린 흉내

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

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

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

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

[0151] 녹내장의 치료 또는 예방

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

[0153] 신생물의 치료 또는 예방

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

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

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

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

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

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

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

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

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

흉터형성 또는 섬유증의 치료 또는 예방

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

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

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

다른 안과적 질환과 장애의 치료 또는 예방

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

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

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

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

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

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

치료적 또는 예방적 투여를 위한 조성물

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

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

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

[0175] 조성물은 한 유용한 양상에서, 비경구 (가령, 근육내, 복막내, 정맥내, 안구내, 유리체내, 안구후, 결막하, 건주하 또는 피하 주사 또는 이식에 의해) 또는 전신적으로 투여된다. 비경구 또는 전신 투여를 위한 제제는 무균 수성 또는 비수성 용액, 혼탁액, 또는 유제를 포함한다. 다양한 수성 담체, 예를 들면, 물, 완충된 물, 식염수 등이 이용될 수 있다. 다른 적합한 운반제의 실례는 폴리프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 오일, 젤라틴, 하이드로겔, 수소첨가된 나프탈렌, 그리고 주사가능 유기 에스테르, 예를 들면, 에틸 올레산염을 포함한다. 이런 제제는 또한, 보조 물질, 예를 들면, 보존제, 적심제, 완충제, 유화제, 및/또는 분산제를 내포할 수 있다. 생체적합성, 생물분해성 락티드 중합체, 락티드/글리콜리드 공중합체, 또는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체가 활성 성분의 방출을 제어하는데 이용될 수 있다.

[0176] 대안으로, 조성물은 경구 섭취에 의해 투여될 수 있다. 경구 이용에 의도된 조성물은 제약학적 조성물의 제조를 위한 당분야에 공지된 임의의 방법에 따라, 고체 또는 액체 형태로 제조될 수 있다.

[0177] 경구 투여를 위한 고체 약형은 캡슐, 정제, 알약, 분말, 그리고 과립을 포함한다. 일반적으로, 이들 제약학적 제조물은 비독성 제약학적으로 허용되는 부형제와 혼합된 활성 성분을 내포한다. 이들은 예로서, 비활성 회석제, 예를 들면, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨, 셀룰로오스, 전분, 인산칼슘, 인산나트륨, 카올린 등을 포함한다. 결합 작용제, 완충제, 및/또는 윤활제 (가령, 마그네슘 스테아르산염) 또한 이용될 수 있다. 정제와 알약은 부가적으로, 장용 코팅으로 제조될 수 있다. 조성물은 임의선택적으로, 더욱 맛있는 제조물을 제공하기 위해 감미, 풍미, 착색, 방향, 그리고 보존 작용제를 내포할 수 있다.

[0178] 안과 이용에 유용한 조성물은 제약학적으로 허용되는 부형제와 혼합으로 하나 또는 그 이상의 길항제를 포함하는 정제를 포함한다. 이들 부형제는 예로서, 비활성 회석제 또는 충전제 (가령, 수크로오스 및 소르비톨), 윤활제, 활택제, 그리고 부착방지제 (가령, 마그네슘 스테아르산염, 아연 스테아르산염, 스테아르산, 실리카, 수소첨가된 식물성 오일, 또는 활석)일 수 있다.

[0179] 본 발명의 길항제는 정제 또는 다른 운반제에서 혼합될 수 있거나, 또는 분할될 수 있다. 한 가지 실례에서, 다른 길항제의 실제적인 부분이 내포된 길항제의 방출에 앞서 방출되도록, 한 길항제는 정제의 내측 상에 내포되고 다른 길항제는 외측 상에 존재한다. 원하는 경우에, 정제 형태에서 길항제가 약물 전달 장치를 이용하여 투여될 수 있다 (하기를 참조한다).

[0180] 가령, 본 발명의 조성물은 눈 내로 유리체내 주사뿐만 아니라 결막하와 건주하 주사에 의해 안구내 투여될 수 있다. 다른 투여 루트는 경공막, 안구후, 복막내, 근육내, 그리고 정맥내를 포함한다. 대안으로, 조성물은 약물 전달 장치 또는 안구내 이식물을 이용하여 투여될 수 있다 (하기를 참조한다).

[0181] 한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 또는 VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, 폐갑타닙 나트륨, 또는 ESBA1008)는 30-케이지 또는 27-케이지 바늘로 유리체내 투여된다. 일부 구체예에서, 0.5 인치 바늘이 이용된다. 한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염은 30-케이지 0.5 인치 바늘로 유리체내 투여되고, 그리고 VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, 폐갑타닙 나트륨, 또는 ESBA1008)는 27-케이지 바늘로 유리체내 투여된다. 일부 구체예에서, 50 μ l (0.05 mL에서 1.5 mg)의 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염은 30-케이지 0.5 인치 바늘로 유리체내 투여되고, 그리고 50 μ l의 VEGF 길항제 (가령, 0.5 mg의 라니비주맙, 1.25 mg의 베바시주맙, 또는 2.0 mg의 아플리베르셉트)는 27-케이지 바늘로 유리체내 투여된다.

[0182] 경구 투여를 위한 액체 약형은 제약학적으로 허용되는 유제, 용액, 혼탁액, 시럽, 그리고 연성 젤라틴 캡슐을 포함할 수 있다. 이들 형태는 당분야에서 통상적으로 이용된 비활성 회석제, 예를 들면, 물 또는 오일 매체를 내포할 수 있고, 그리고 또한, 어쥬번트, 예를 들면, 적심제, 유화제 및 혼탁제를 포함할 수 있다.

[0183] 일부 경우에, 조성물은 또한, 예로서 패치에 의해, 또는 혈관신생 장애에 감수성인 또는 이런 장애에 의해 영향을 받는 영역, 예를 들면, 표피 또는 눈에 직접적인 적용에 의해, 또는 이온이동법에 의해 국소 투여될 수 있다.

[0184]

한 구체예에서, 조성물은 하나 또는 그 이상의 제약학적으로 허용되는 부형제를 포함할 수 있다. 한 구체예에서, 길항제를 포함하는 조성물에 대한 부형제에는 완충제, 비이온성 계면활성제, 보존제, 긴장성 작용제, 당, 아미노산, 그리고 pH-조정제가 포함되지만 이들에 한정되지 않는다. 적합한 완충제에는 일염기성 인산나트륨, 이염기성 인산나트륨, 그리고 아세트산나트륨이 포함되지만 이들에 한정되지 않는다. 적합한 비이온성 계면활성제에는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 예를 들면, 폴리소르베이트 20 및 폴리소르베이트 80이 포함되지만 이들에 한정되지 않는다. 적합한 보존제에는 벤질 알코올이 포함되지만 이에 한정되지 않는다. 적합한 긴장성 작용제에는 염화나트륨, 만니톨, 그리고 소르비톨이 포함되지만 이들에 한정되지 않는다. 적합한 당에는 α , α -트레할로스가 포함되지만 이들에 한정되지 않는다. 적합한 아미노산에는 글리신 및 히스티딘이 포함되지만 이들에 한정되지 않는다. 적합한 pH-조정제에는 염화수소산, 아세트산, 그리고 수산화나트륨이 포함되지만 이들에 한정되지 않는다. 한 구체예에서, pH-조정제 또는 조정제들은 약 3 내지 약 8, 약 4 내지 약 7, 약 5 내지 약 6, 약 6 내지 약 7, 또는 약 7 내지 약 7.5의 pH를 제공하는데 효과적인 양으로 존재한다. 한 구체예에서, 조성물은 보존제를 포함하지 않는다. 다른 구체예에서, 조성물은 항균제를 포함하지 않는다. 다른 구체예에서, 조성물은 세균발육저지제를 포함하지 않는다. VEGF 길항제에 대한 적합한 부형제는 또한, U.S. 특허 번호 7,365,166에서 설명된 것들을 포함하고, 이의 내용은 전체적으로 본원에 참조로서 편입된다.

[0185]

한 구체예에서, 조성물은 주사에 적합한 수성 용액의 형태이다. 한 구체예에서, 조성물은 주사에 적합한 수성 용액의 형태이다. 한 구체예에서, 조성물은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 완충제, pH-조정제, 그리고 주사용수를 포함한다. 다른 구체예에서, 조성물은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 일염기성 인산나트륨, 이염기성 인산나트륨, 염화나트륨, 염화수소산, 그리고 수산화나트륨을 포함한다.

[0186]

한 구체예에서, 조성물은 VEGF 길항제, 완충제, 당, 비이온성 계면활성제, 그리고 주사용수를 포함한다. 다른 구체예에서, 조성물은 VEGF 길항제, 일염기성 인산나트륨, 이염기성 인산나트륨, α , α -트레할로스 건조물, 그리고 폴리소르베이트 20을 포함한다. 한 구체예에서, 조성물은 VEGF 길항제, 완충제, pH-조정제, 긴장성 작용제, 그리고 주사에 적합한 물을 포함한다. 다른 구체예에서, 조성물은 VEGF 길항제, 일염기성 인산나트륨, 이염기성 인산나트륨, 염화나트륨, 염화수소산, 그리고 수산화나트륨을 포함한다. 한 구체예에서, VEGF 길항제는 폐길화된 항-VEGF 압타머, 예를 들면, 폐갑타닙 나트륨이다.

[0187]

다른 구체예에서, VEGF 길항제는 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트 또는 ESBA1008이다. 본 발명은 이들 길항제의 제약학적으로 허용되는 염을 제공한다. 본 발명의 길항제는 충분히 염기성 기능기를 소유할 수 있는데, 이것은 다수의 무기 산과 유기 산 중에서 한 가지와 반응하여 제약학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 제약학적으로-허용되는 산 부가염은 당분야에서 널리 공지된 바와 같이, 제약학적으로-허용되는 산으로부터 형성된다. 이런 염은 Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977) 및 The Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection, and Use. P. H. Stahl and C. G. Wermuth (ED.s), Verlag, Zurich (Switzerland) 2002에서 열거된 제약학적으로 허용되는 염을 포함하고, 이들은 전체적으로 본원에 참조로서 편입된다.

[0188]

제약학적으로 허용되는 염의 실례는 황산염, 구연산염, 아세트산염, 옥살산염, 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 질산염, 중황산염, 인산염, 산 인산염, 이소니코틴산염, 젖산염, 살리실산염, 산 구연산염, 주석산염, 올레산염, 탄닌산염, 판토텐산염, 중주석산염, 아스코르브산염, 숙신산염, 말레인산염, 겐티시네이트, 푸마르산염, 글루콘산염, 글루카로네이트, 사카라이드산염, 포름산염, 벤조산염, 글루타민산염, 메탄술폰산염, 에탄술폰산염, 벤젠술폰산염, p-톨루엔술폰산염, 캄포술폰산염, 파모산염, 페닐아세트산염, 트리플루오로아세트산염, 아크릴레이트, 클로로벤조산염, 디니트로벤조산염, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조산염, 메틸벤조산염, o-아세톡시벤조산염, 나프탈렌-2-벤조산염, 이소부티레이트, 페닐부티레이트, α -히드록시부티레이트, 부틴-1,4-디카르복실산염, 헥신-1,4-디카르복실산염, 카프르산염, 카프릴산염, 신나메이트, 글리콜산염, 헵타노에이트, 마뇨산염, 말산염, 히드록시말레인산염, 말론산염, 만델레이트, 메실레이트, 니코티네이트, 프탈산염, 테트라프탈산염, 프로피올레이트, 프로피온산염, 페닐프로피온산염, 세바케이트, 수베르산염, p-브로모벤젠술폰산염, 클로로벤젠술폰산염, 에틸술폰산염, 2-히드록시에틸술폰산염, 메틸술폰산염, 나프탈렌-1-술폰산염, 나프탈렌-2-술폰산염, 나프탈렌-1,5-술폰산염, 자일렌술폰산염, 그리고 주석산염 염을 포함한다. 용어 "제약학적으로 허용되는 염"은 본 발명의 화합물의 수화물을 포함하고, 그리고 또한, 산성 기능기, 예를 들면, 카르복실산 기능기 또는 수소 인산염 기능기, 그리고 염기를 갖는 본 발명의 길항제의 염을 지칭한다. 적합한 염기에는 알칼리 금속, 예를 들면, 나트륨, 칼륨 및 리튬의 수산화물; 알칼리성 토류 금속, 예를 들면, 칼슘 및 마그네슘의 수산화물; 다른 금속, 예를 들면, 알루미늄 및 아연의 수산화물; 암모니아, 그리고 유기 아민, 예를 들면, 치환되지 않은 또는 히드록시-치환된 모노-, 디-, 또는 트리-알킬아민, 디시클로헥실아민; 트리부틸 아민; 피리딘;

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

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

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

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

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

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

어떤 징후도 보여주지 않을 때 화학적으로 안정된다.

[0194] 일정한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염은 VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, 폐갑타닙 나트륨, 또는 ESBA1008) 또는 ARC1905 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염의 활성에 부정적으로 영향을 주지 않는다. 일정한 구체예에서, VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, 폐갑타닙 나트륨, 또는 ESBA1008)는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 또는 ARC1905 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염의 활성에 부정적으로 영향을 주지 않는다. 일정한 구체예에서, ARC1905 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, 또는 VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, 폐갑타닙 나트륨, 또는 ESBA1008)의 활성에 부정적으로 영향을 주지 않는다.

[0195] 특정 구체예에서, 조성물은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염; 그리고 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, 폐갑타닙 나트륨 또는 ESBA1008, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하고, 그리고 이들 조성물은 특정 pH에서 양쪽 활성제에 대하여 물리적으로 또는 화학적으로 안정되거나 또는 비경구 투여에 적합하다. 특정 구체예에서, 조성물은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염; 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, 폐갑타닙 나트륨 또는 ESBA1008 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염; 그리고 ARC1905 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하고, 그리고 이들 조성물은 특정 pH에서 모든 활성제에 대하여 물리적으로 또는 화학적으로 안정되거나 또는 비경구 투여에 적합하다. 특정 구체예에서, 조성물은 조성물 내에 존재하는 모든 활성제, 다시 말하면, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제, 그리고 항-C5 작용제 (존재할 때)의 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 80%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 또는 최소한 약 99%가 칼라 또는 명료성의 시각 검사 시에, 또는 UV 광 산란에 의한 또는 크기 배제 크로마토그래피 (SEC) 또는 시차 주사 열량측정법 (DSC)에 의한 계측 시에, 응집, 침전 또는 변성의 어떤 징후도 보여주지 않을 때 물리적으로 안정된다.

[0196] 특정 구체예에서, 본 발명의 조성물은 (788) *Particulate Matter in Injections*, Revised Bulletin, Official October 1, 2011, The United States Pharmacopeial Convention에서 설명된 광 차폐 입자 계수 검사에 의해 계측될 때, 보관 후, 검출된 입자의 평균 숫자가 이들 입자가 직경 > 약 10 μm 을 갖는 경우에 약 50 입자/mL를 초과하지 않고, 그리고 이들 입자가 직경 > 25 μm 을 갖는 경우에 5 입자/mL를 초과하지 않으면, 물리적으로 안정된 것으로 고려된다.

[0197] 특정 구체예에서, 조성물은 (788) *Particulate Matter in Injections*, Revised Bulletin, Official October 1, 2011, The United States Pharmacopeial Convention에서 설명된 혼미경적 방법 입자 계수 검사에 의해 계측될 때, 보관 후, 검출된 입자의 평균 숫자가 이들 입자가 직경 > 10 μm 을 갖는 경우에 50 입자/mL를 초과하지 않고; 이들 입자가 직경 > 25 μm 을 갖는 경우에 5 입자/mL를 초과하지 않고; 그리고 이들 입자가 직경 > 50 μm 를 갖는 경우에 2 입자/mL를 초과하지 않으면, 물리적으로 안정된 것으로 고려된다.

[0198] 특정 구체예에서, 조성물은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, ESBA1008 또는 폐갑타닙 나트륨) 및 임의선택적으로, 항-C5 작용제 (가령, ARC1905 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염)를 포함하고, 그리고 25 °C에서 최소한 8 주 또는 최소한 12 주 동안 또는 4 °C에서 최소한 12 주 또는 최소한 16 주 또는 최소한 24 주 동안 화학적으로 안정된다. 특정 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제, 그리고 항-C5 작용제 (존재하면) 각각의 최소한 80%는 이들 조건 중에서 최소한 한 가지 하에 새로운 화학적 실체의 형성을 유발하는 분해 또는 변형의 어떤 징후도 보여주지 않는다.

[0199] 특정 구체예에서, 조성물은 다음을 포함한다: (1) 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염; (2) VEGF 길항제; 임의선택적으로, (3) 항-C5 작용제; (4) 완충액; 임의선택적으로, (5) 긴장성 조절제; 그리고, 임의선택적으로, (6) 계면활성제. 이런 조성물의 특정한 구체예에서, 완충액은 아세트산염, 인산염, Tris 또는 히스티딘 완충액, 또는 이들의 혼합물이고; 긴장성 조절제는 염화나트륨, 만니톨, 소르비톨, 또는 트레할로스, 또는 이들의 혼합물이고; 그리고 계면활성제는 폴리소르베이트 20이다. 다양한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염은 본 발명의 조성물에서 약 0.1 mg/mL 내지 약 200 mg/mL의 농도에서 존재하고; 그리고 VEGF 길항제는 약 0.1 mg/mL 내지 약 200 mg/mL의 농도에서 존재한다. 존재할 때, 항-C5 작용제는 약 0.1 mg/mL 내지 약 200 mg/mL의 농도에서 존재한다. 완충액은 약 1 mM 내지 약 200 mM의 농도에서 존재하고; 긴장성 조절제는 약 10 mM 내지 약 200 mM (염화나트륨), 약 1% 내지 약 10% (w/v) (소르비톨), 또는 약 1% 내지 약 20% (w/v) (트레할로스)의 농도에서 존재하고; 그리고 계면활성제는 존재할 때, 약 0.005% 내지 약 0.05%의

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

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

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

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

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

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

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

[0205] 일정한 구체예에서, 조성물은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, ESB1008 또는 폐갑타닙 나트륨), 그리고 단독으로 또는 히스티딘과 합동으로 인산염을 포함하는 완충액을 포함한다. 일정한 구체예에서, 조성물은 항-C5 작용제 (가령, ARC1905 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염)을 더욱 포함한다. 인산염 완충액은 가령, 인산나트륨 또는 인산칼륨 완충액일 수 있다. 일정한 구체예에서, 완충액은 약 1 mM 내지 약 200 mM, 약 1 mM 내지 약 50 mM, 약 2 mM 내지 약 200 mM, 약 2 mM 내지 약 50 mM, 약 5 mM 내지 약 200 mM, 약 5 mM 내지 약 100 mM, 약 5 mM 내지 약 50 mM, 약 10 mM 내지 약 150 mM, 약 10 mM 내지 약 100 mM, 약 5 mM, 약 10 mM, 약 25 mM, 또는 약 50 mM의 농도에서 인산염을 포함한다. 특정 구체예에서, 완충된 조성물의 pH는 약 5.0 내지 약 8.0, 약 6.0 내지 약 8.0, 약 5.5 내지 약 7.5, 약 5.5 내지 약 7.0, 약 6.0, 약 7.0, 또는 약 8.0이다. 한 구체예에서, 완충액은 인산염을 포함하고, 그리고 완충된 조성물은 약 6.0 내지 약 8.0의 pH를 갖는다. 일정한 구체예에서, 완충액은 약 5 mM 내지 약 200 mM, 약 5 mM 내지 약 150 mM, 약 5 mM 내지 약 100 mM, 약 5 mM, 약 8 mM, 약 10 mM, 약 25 mM, 또는 약 50 mM의 농도에서 인산염을 포함하고, 그리고 완충된 조성물은 약 5.5 내지 약 7.5, 약 5.5 내지 약 7.0, 또는 약 6.0의 pH를 갖는다. 특정 구체예에서, 완충액은 약 10 mM의 농도에서 인산염을 포함하고, 그리고 완충된 조성물은 약 6.2의 pH를 갖는다.

[0206] 일정한 구체예에서, 조성물은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, ESB1008 또는 폐갑타닙 나트륨), 그리고 계면활성제를 포함한다. 일정한 구체예에서, 조성물은 항-C5 작용제 (가령, ARC1905 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염)를 더욱 포함한다. 특정 구체예에서, 계면활성제는 약 0.001% (w/v) 내지 약 0.05% (w/v), 약 0.002% (w/v) 내지 약 0.05% (w/v), 약 0.005% (w/v) 내지 약 0.05% (w/v), 약 0.01% (w/v) 내지 약 0.05% (w/v), 또는 약 0.02% (w/v)의 농도에서 폴리소르베이트 20이다.

[0207] 한 구체예에서, 조성물은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, ESB1008 또는 폐갑타닙 나트륨), 히스티딘, 그리고 NaCl을 포함한다. 일정한 구체예에서, 조성물은 항-C5 작용제 (가령, ARC1905 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염)를 더욱 포함한다. 조성물은 폴리소르베이트를 더욱 포함할 수 있다.

[0208] 일정한 구체예에서, 조성물은 (a) 약 0.3 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염; (b) 약 0.5 mg/mL 내지 약 20 mg/mL의 VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, ESB1008 또는 폐갑타닙 나트륨); 그리고 (c) 약 pH 5.0 내지 약 pH 8.0에서 조성물의 pH를 달성하거나 또는 유지할 수 있는 완충액; 그리고 (d) 긴장성 조절제 중에서 한 가지 또는 둘 모두의 효과량을 포함한다. 일정한 구체예에서, 조성물은 (e) 약 0.3 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 항-C5 작용제 (가령, ARC1905 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염)를 더욱 포함한다. 일정한 구체예에서, 완충액은 약 1 mM 내지 약 20 mM L-히스티딘 또는 약 1 mM 내지 약 20 mM 인산나트륨이고, 그리고 긴장성 조절제는 약 10 mM 내지 약 200 mM NaCl, 약 1% 내지 약 20% (w/v) 소르비톨, 또는 약 1% 내지 약 20% (w/v) 트레할로스이다. 특정 구체예에서, 조성물은 (f) 약 0.001% (w/v) 내지 약 0.05% (w/v) 계면활성제를 더욱 포함한다.

[0209] 일정한 구체예에서, 조성물은 (a) 약 0.3 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염; 그리고 (b) 약 0.5 mg/mL 내지 약 20 mg/mL의 VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, ESB1008 또는 폐갑타닙 나트륨)를 포함한다. 일정한 구체예에서, 조성물은 (c) 약 0.3 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 항-C5 작용제 (가령, ARC1905 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염)를 더욱 포함한다. 일정한 구체예에서, 이들 조성물 중에서 한 가지는 (d) 약 1 mM 내지 약 20 mM L-히스티딘; 그리고 (e) 약 10 mM 내지 약 200 mM NaCl 중에서 한 가지 또는 둘 모두를 더욱 포함한다. 추가 구체예에서, 조성물은 (f) 약 0.001% (w/v) 내지 약 0.05% (w/v) 계면활성제를 더욱 포함하고, 이것은 임의선택적으로 폴리소르베이트이다. 특정 구체예에서, 조성물은 (a) 약 0.3 mg/mL 내지 약 30 mg/mL의 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염; (b) 약 0.5 mg/mL 내지 약 20 mg/mL의 VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, ESB1008 또

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

표 3

예시적인 길항제 A: 라니비주맙 조성물에 대한 조성 매트릭스

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

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

표 4

예시적인 길항제 A: 베바시주맙 조성물에 대한 조성 매트릭스

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

투여 및 용량

[0223] 본 발명에 따른 방법 또는 조성물은 단독으로 또는 다른 요법과 함께 투여될 수 있고, 그리고 가정, 진료실, 클리닉, 병원의 외래 병동, 또는 병원에서 제공될 수 있다. 치료는 의사가 요법의 효과를 면밀하게 관찰하고 필요한 임의의 조정을 만들 수 있도록 병원에서 시작될 수 있다. 투여의 지속 기간은 치료되거나 예방되는 안과적 질환 또는 장애의 유형, 개체의 연령과 상태, 개체의 질환 또는 장애의 시기와 유형, 그리고 개체가 치료에 어떻게 반응하는지에 의존할 수 있다. 부가적으로, 안과적 질환 또는 장애가 발생할 더욱 큰 위험을 갖는 개체(가령, 당뇨병성 환자)는 증상의 개시를 저해하거나 또는 지연시키는 치료를 제공받을 수 있다. 한 구체예에서, 본 발명 방법 또는 조성물은 각 길항제의 상대적으로 더욱 낮은 분량의 투여를 허용한다.

[0224] 각 길항제의 투여 용량과 투여 빈도는 독립적으로 제어될 수 있다. 가령, 한 길항제는 하루 3회 투여될 수 있고, 반면 다른 길항제는 하루 1회 투여될 수 있다. 투여는 개체의 신체가 부작용(만약 있다면)으로부터 회복할 기회를 갖도록, 휴지기를 포함하는 단속적인 주기에서 수행될 수 있다. 이를 길항제는 또한, 동일한 조성물 내에 존재할 수 있다.

[0225] 다른 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 임의선택적으로, VEGF 길항제 및/또는 항-C5 작용제는 다른 치료에 앞서, 동안, 및/또는 후에 투여된다. 한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제 및/또는 항-C5 작용제는 다른 치료에 앞서, 동안, 및/또는 후에 동시에, 예를 들면, 공동제제에서 투여된다. 다른 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

표 5

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

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

표 6

[0245]

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

[0246]

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

[0247]

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

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

투여하는 것을 포함한다.

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

표 7

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

표 8

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

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

표 9

[0278]

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

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

표 10

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

[0279]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0291] 일부 구체예에서, 향상된 시력을 갖는 개체는 시력에서 3-라인, 4-라인 또는 5-라인보다 큰 증가를 갖는다. 한 구체예에서, 개체의 시력은 프로토콜, 예를 들면, 당뇨성 망막병증 연구를 위한 초기 치료("ETDRS") 또는 연령-관련된 눈 질환 연구("AREDS") 프로토콜을 이용하여 결정된다. 일부 구체예에서, 시력은 변형된 ETDRS 및/또는 AREDS 프로토콜, 예를 들면, Ferris et al., Am J Ophthalmol 94:91-96, 1982에서 설명된 시력의 계측을 이용하여 계측된다. 일부 구체예에서, 시력은 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group(ETDRS), Manual of Operations, Baltimore: ETDRS Coordinating Center, University of Maryland에서 설명된 바와 같이 계측된다. National Technical Information Service, 5285 Port Royal Road, Springfield, VA 22161; 수탁 번호 PB85 223006/AS로부터 가용. 다른 구체예에서, 시력 검사는 하기 실시예 4에서 설명된 바와 같이 계측된다. 일부 구체예에서, 시력 검사는

<http://www.nei.nih.gov/photo/keyword.asp?conditions=Eye+Charts&match=all>로부터 가용한 하나 또는 그 이상의 차트, 예를 들면, ETDRS 시력 차트 1, 2 및/또는 R을 이용한다.

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

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

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

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

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

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

[0297] 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 및/또는 항-C5 작용제가 인간에 안과적으로, 예를 들면, 유리체내 투여되는 일부 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 및 항-C5 작용제 각각의 용량은 전형적으로 투여마다 눈당 0.003 mg 내지 5.0 mg, 또는 투여마다 눈당 0.03 mg 내지 3.0 mg, 또는 투여마다 눈당 0.1 mg 내지 1.0 mg이다. 한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 및 항-C5 작용제 각각의 용량은 눈당 약 0.03 mg, 약 0.3 mg, 약 0.5 mg, 약 1.0 mg, 약 1.25 mg, 약 1.5 mg, 약 2.0 mg 또는 약 3.0 mg이다. 한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염의 용량은 눈당 약 0.03 mg, 약 0.3 mg, 약 0.5 mg, 약 1.0 mg, 약 1.25 mg, 약 1.5 mg, 약 2.0 mg, 약 3.0 mg, 또는 약 4.0 mg이다. 다른 구체예에서, VEGF 길항제 (가령, 라니비주맙, 베바시주맙, 아플리베르셉트, ESB1008 또는 폐갑타닙 나트륨)의 용량은 눈당 약 0.03 mg, 약 0.3 mg, 약 0.5 mg, 약 1.0 mg, 약 1.25 mg, 약 1.5 mg, 약 1.65 mg, 약 2.0 mg, 약 3.0 mg, 또는 약 4.0 mg이다. 다른 구체예에서, 항-C5 작용제 (가령, ARC1905 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염)의 용량은 눈당 약 0.03 mg, 약 0.3 mg, 약 0.5 mg, 약 1.0 mg, 약 1.25 mg, 약 1.5 mg, 약 1.65 mg, 약 2.0 mg, 약 3.0 mg, 또는 약 4.0이다.

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

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

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

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

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

표 11

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

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

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

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

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

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

일정한 기간 후 투여될 수 있다.

[0313] 일정한 구체예에서, 첫 번째 작용제의 투여에서부터 두 번째 작용제의 투여까지 기간은 최소한 1 분, 최소한 5 분, 최소한 10 분, 최소한 15 분, 최소한 30 분, 또는 최소한 1 시간이다. 일정한 구체예에서, 첫 번째 작용제의 투여에서부터 두 번째 작용제의 투여까지 기간은 1 분 내지 2 시간, 5 분 내지 2 시간, 10 분 내지 2 시간, 15 분 내지 2 시간, 30 분 내지 2 시간, 45 분 내지 2 시간, 1 시간 내지 2 시간, 또는 30 분 내지 1 시간이다. 일정한 구체예에서, 첫 번째 작용제의 투여에서부터 두 번째 작용제의 투여까지 기간은 약 1 분, 약 2 분, 약 3 분, 약 5 분, 약 10 분, 약 15 분, 약 20 분, 약 25 분, 약 30 분, 약 35 분, 약 40 분, 약 45 분, 약 50 분, 약 55 분, 약 60 분, 약 90 분, 또는 약 120 분이다.

[0314] 일정한 구체예에서, 본 발명은 본원에서 설명된 안과적 질환 중에서 한 가지를 치료하거나 예방하기 위한 방법을 제공하고, 이들 방법은 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염을 첫 번째 시점에서 치료가 필요한 개체에 제공하고, 그리고 VEGF 길항제, 예를 들면, 아플리베르셉트, 베바시주맙, 라니비주맙, ESB1008, 또는 페갑타닙 나트륨을 두 번째 시점에서 상기 개체에 제공하는 것을 포함하고, 여기서 첫 번째 시점 및 두 번째 시점 사이에 시간의 양은 약 1 분, 약 2 분, 약 5 분, 약 10 분, 약 15 분, 약 20 분, 약 25 분, 약 30 분, 약 40 분, 약 50 분, 약 60 분, 약 90 분, 약 2 시간, 약 4 시간, 약 6 시간, 약 8 시간, 약 12 시간, 약 24 시간, 약 36 시간, 약 48 시간, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일, 또는 약 7 일이다.

[0315] 일정한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제는 유리체내 투여된다. 일정한 구체예에서, 약 1.5 mg 또는 3.0 mg의 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염이 눈에 투여되고, 그리고 약 0.5 mg, 약 1.25 mg, 약 1.65 mg, 또는 약 2.0 mg의 VEGF 길항제가 눈에 투여된다. 일부 구체예에서, VEGF 길항제는 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염이 유리체내 투여된 후 약 30 분에 유리체내 투여된다. 일부 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염은 VEGF 길항제가 유리체내 투여된 후 약 30 분에 유리체내 투여된다.

[0316] 한 구체예에서, VEGF 길항제가 개체의 최소한 하나의 눈에 투여되고, VEGF 길항제의 투여 이후에 약 1 시간이 경과하도록 허용되고, 그리고 이후, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염이 동일한 눈에 투여된다. 한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염이 개체의 최소한 하나의 눈에 투여되고, PDGF 길항제의 투여 이후에 약 1 시간이 경과하도록 허용되고, 그리고 이후, VEGF 길항제가 동일한 눈에 투여된다.

[0317] 일정한 구체예에서, PDGF 길항제 및 VEGF 길항제는 약 50 μ l하거나 또는 이보다 적은, 약 60 μ l이나 또는 이보다 적은, 약 70 μ l이나 또는 이보다 적은, 약 80 μ l이나 또는 이보다 적은, 약 90 μ l이나 또는 이보다 적은, 약 100 μ l이나 또는 이보다 적은, 약 120 μ l이나 또는 이보다 적은, 약 150 μ l이나 또는 이보다 적은, 또는 약 200 μ l이나 또는 이보다 적은 전체 협동된 부피에서 각 눈에 투여된다.

[0318] 일정한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 및 항-C5 작용제는 안구내, 예를 들면, 유리체내 투여된다. 특정 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 및 항-C5 작용제는 단일 주사, 예를 들면, 단일 안구내 또는 유리체내 주사를 통해 포유동물에 투여된다. 특정 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 및 항-C5 작용제는 순차적으로 투여된다. 일정한 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 및 항-C5 작용제 중에서 2개 또는 그 이상이 동시에, 예를 들면, 동일한 조성물에서 투여된다. 특정 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 및 항-C5 작용제 중에서 한 가지가 투여되고, 그리고 약 30 초 이내에, 다른 것들 중에서 1개 또는 2개가 차후에 투여된다. 특정 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 및 항-C5 작용제 중에서 3개 모두 서로의 약 30 초 또는 1 분 이내에서 투여된다. 다른 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 및 항-C5 작용제 중에서 한 가지가 투여되고, 그리고 다른 것들 중에서 한 가지 또는 둘 모두가 약 1 분, 약 2 분, 약 5 분, 약 10 분, 약 15 분, 약 20 분, 약 25 분, 약 30 분, 약 40 분, 약 50 분, 약 60 분, 약 90 분, 약 2 시간, 약 4 시간, 약 6 시간, 약 8 시간, 약 12 시간, 약 24 시간, 약 36 시간, 약 48 시간, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일, 또는 약 7 일 후에 투여된다. 다른 구체예에서, 길항제 A 또는 이의 다른 제약학적으로 허용되는 염, VEGF 길항제 및 항-C5 작용제 중에서 1개 또는 2개가 투여되고, 그리고 다른 것은 약 1 분, 약 2 분, 약 5 분, 약 10 분, 약 15 분, 약 20 분, 약 25 분, 약 30 분, 약 40 분, 약 50 분, 약 60 분, 약 90 분, 약 2 시간, 약 4 시간, 약 6 시간, 약 8 시간, 약 12 시간, 약 24 시간, 약 36 시간, 약 48 시간, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일, 또는 약 7 일 후에 투여된다. 일정한 구체예에서, PDGF 길항제, VEGF 길항제 및 항-C5

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0345] 일부 구체예에서, 개체는 두 번째 연속 12 개월의 첫 번째, 세 번째, 다섯 번째, 일곱 번째, 아홉 번째와 열한 번째 개월 중에서 임의의 하나에서 망막내 또는 망막하 출혈 또는 중심와 망막내 유체에서 ≥ 50 μm 증가를 나타낸다.

[0346] 일부 구체예에서, 이들 방법은 개체가 망막내 또는 망막하 출혈 또는 중심와 망막내 유체에서 ≥ 50 μm 증가를 나타내는 달에 길항제 A 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염 및 VEGF 길항제를 투여하는 것을 더욱 포함한다.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

제어된 방출 제제를 제조하기 위한 방법은 당분야에서 널리 공지된다.

[0358]

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

[0359]

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

[0360]

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

[0361]

키트

[0362]

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

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

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

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

실시예

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

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

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

표 12

길항제 A 제제

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

표 13

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

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

[0371]

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

[0372]

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

[0373]

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

[0374]

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

표 14

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

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

[0376]

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

표 15

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

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

[0379]

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

[0380]

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

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

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

[0382] 실시예 2: 습성 AMD의 치료를 위한 ARC1905

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

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

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

[0386] 실시예 4: ETDRS 차트를 이용한 시력 검사

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

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

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

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

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

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

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

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

왼쪽 눈을 시험하기 위해 준비되기 전에 오른쪽 눈의 가림이 행위된다.

[0395] 자각식 굴절검사로부터 렌즈 교정이 개체가 써고 있는 검사용 안경테에서 이루어진다.

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

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

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

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

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

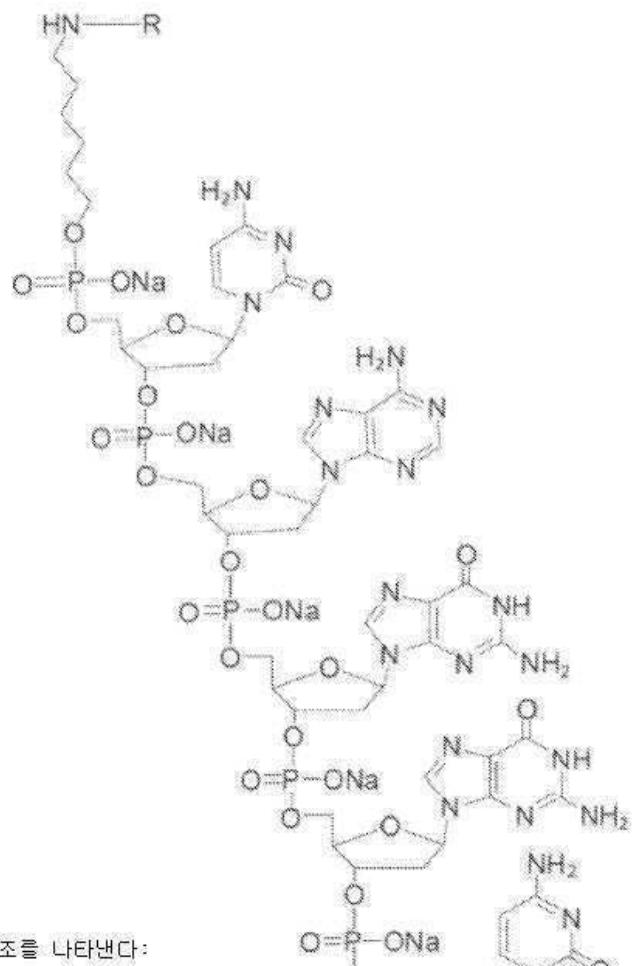
[0401] 4.0 미터에서 눈의 시력을 계측하는 것이 가능할 때 (즉, 4 미터에서 20개 또는 그 이상 문자 판독), 상기 눈에 대한 시력 점수는 정확한 문자 + 30의 숫자로서 기록된다. 이러한 개체는 비록 30 1M 문자를 판독할 필요가 없었지만, 이들에 대한 인정을 받는다. 만약 그렇지 않으면, 시력 점수는 1.0 미터에서 정확하게 판독된 문자의 숫자 + 4M에서 판독된 숫자 (만약 있으면)이다. 4.0 미터 또는 1 미터에서 어떤 문자도 정확하게 판독되지 않으면, 시력 점수는 0으로서 기록된다.

참조로서 편입

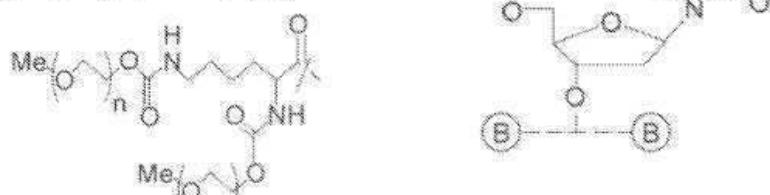
[0403] 본 명세서에서 개시된 모든 간행물과 특히 출원은 마치 각 개별 간행물 또는 특히 출원이 참조로서 편입되는 것으로 구체적으로 및 개별적으로 지시되는 것처럼 본원에 참조로서 편입된다.

도면

도면1a

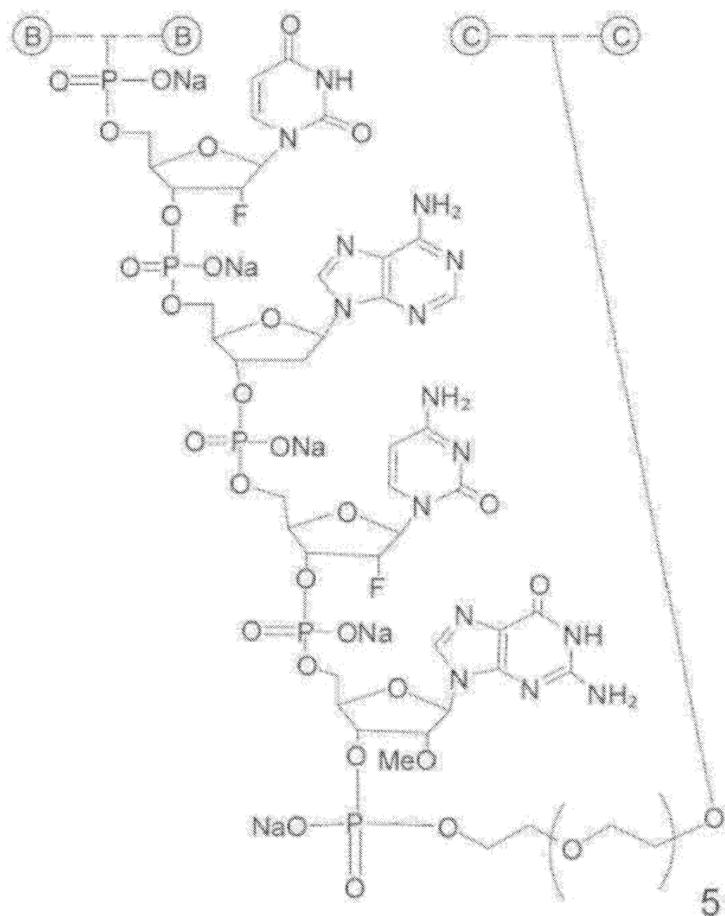


여기서 R 은 다음 구조를 나타낸다:

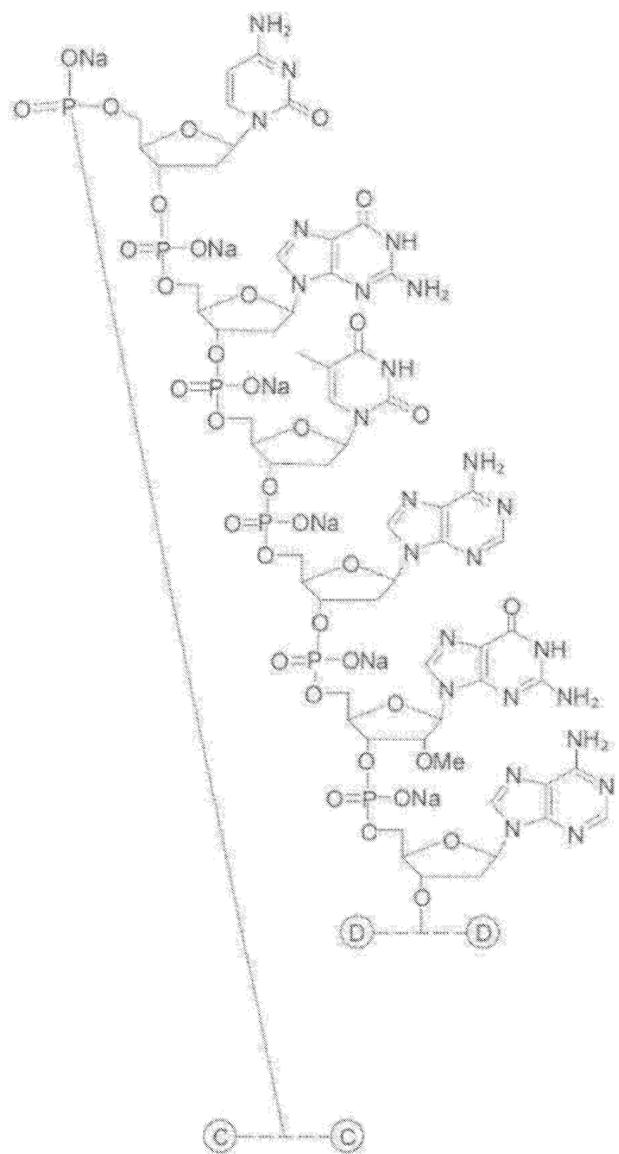


그리고 n 은 약 4500이다.

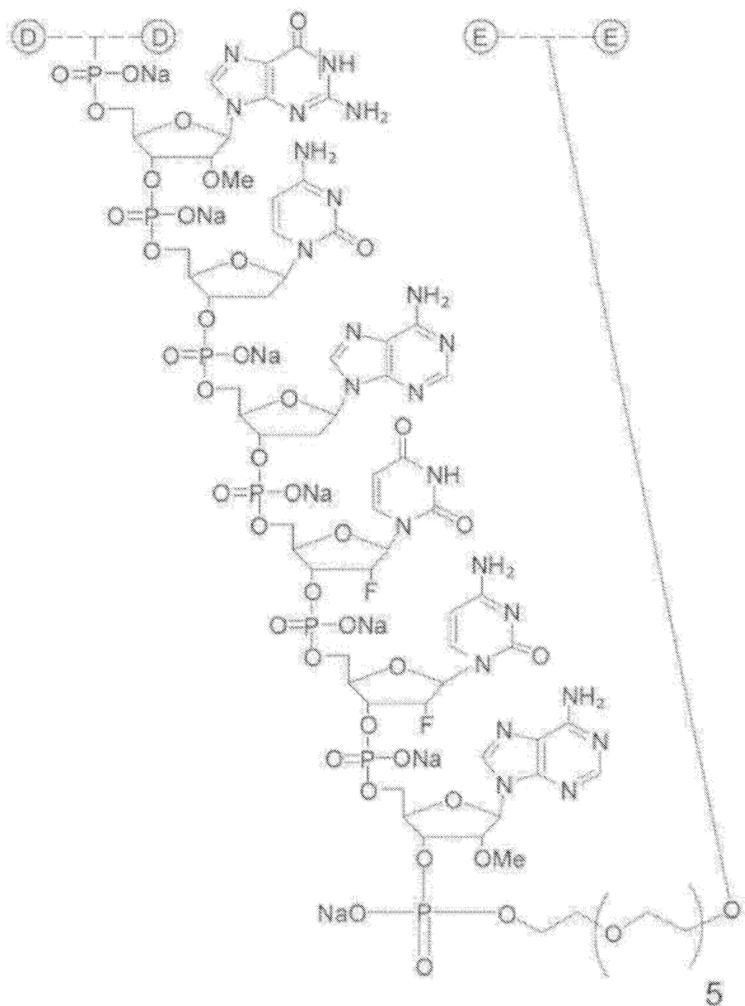
도면 1b



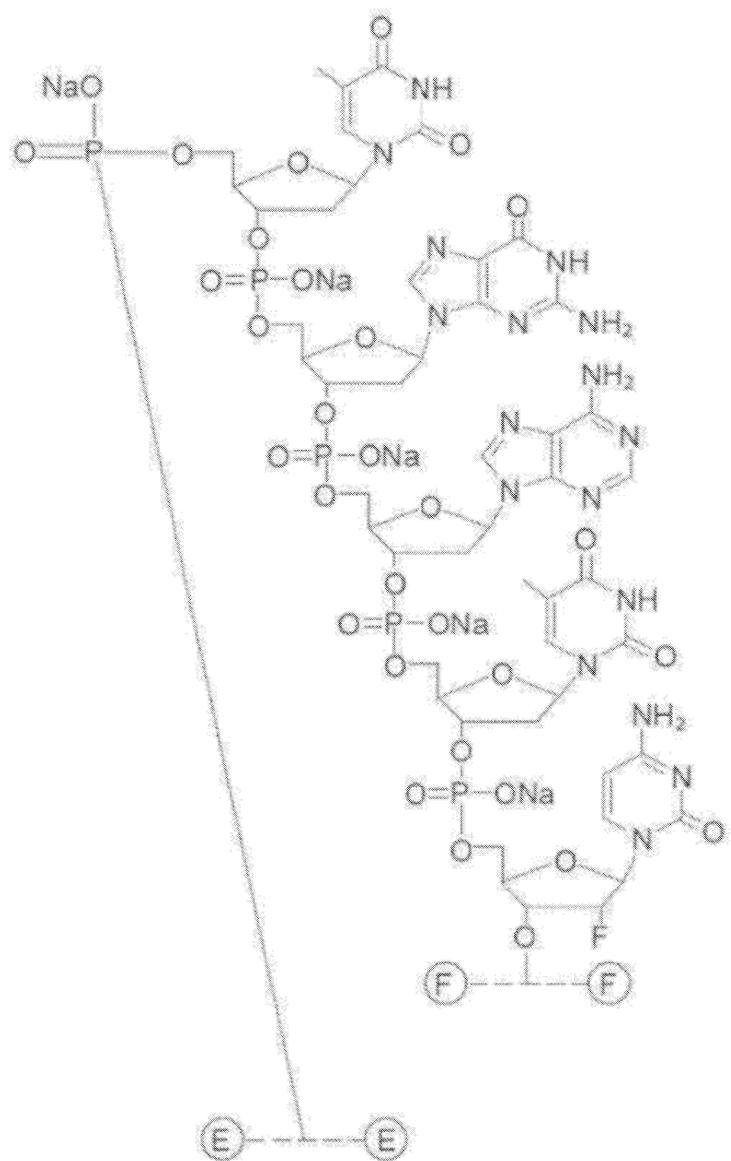
도면 1c



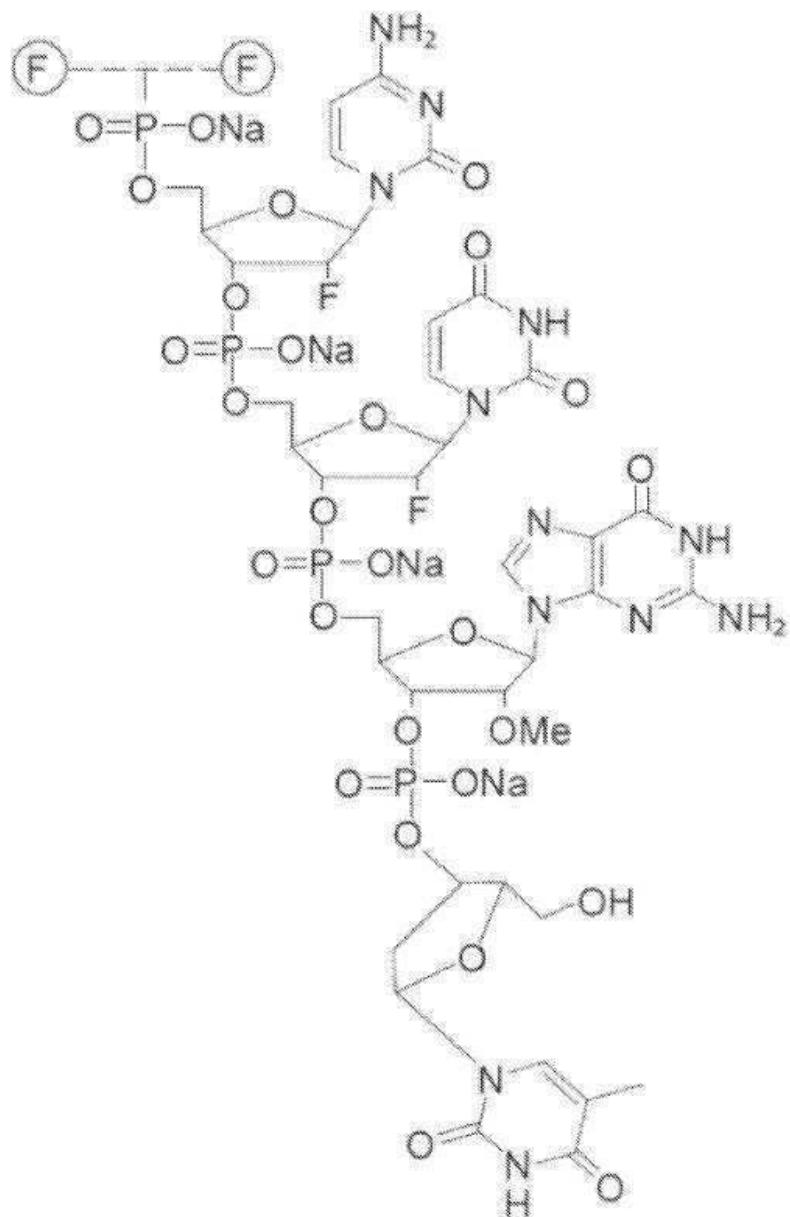
도면 1d



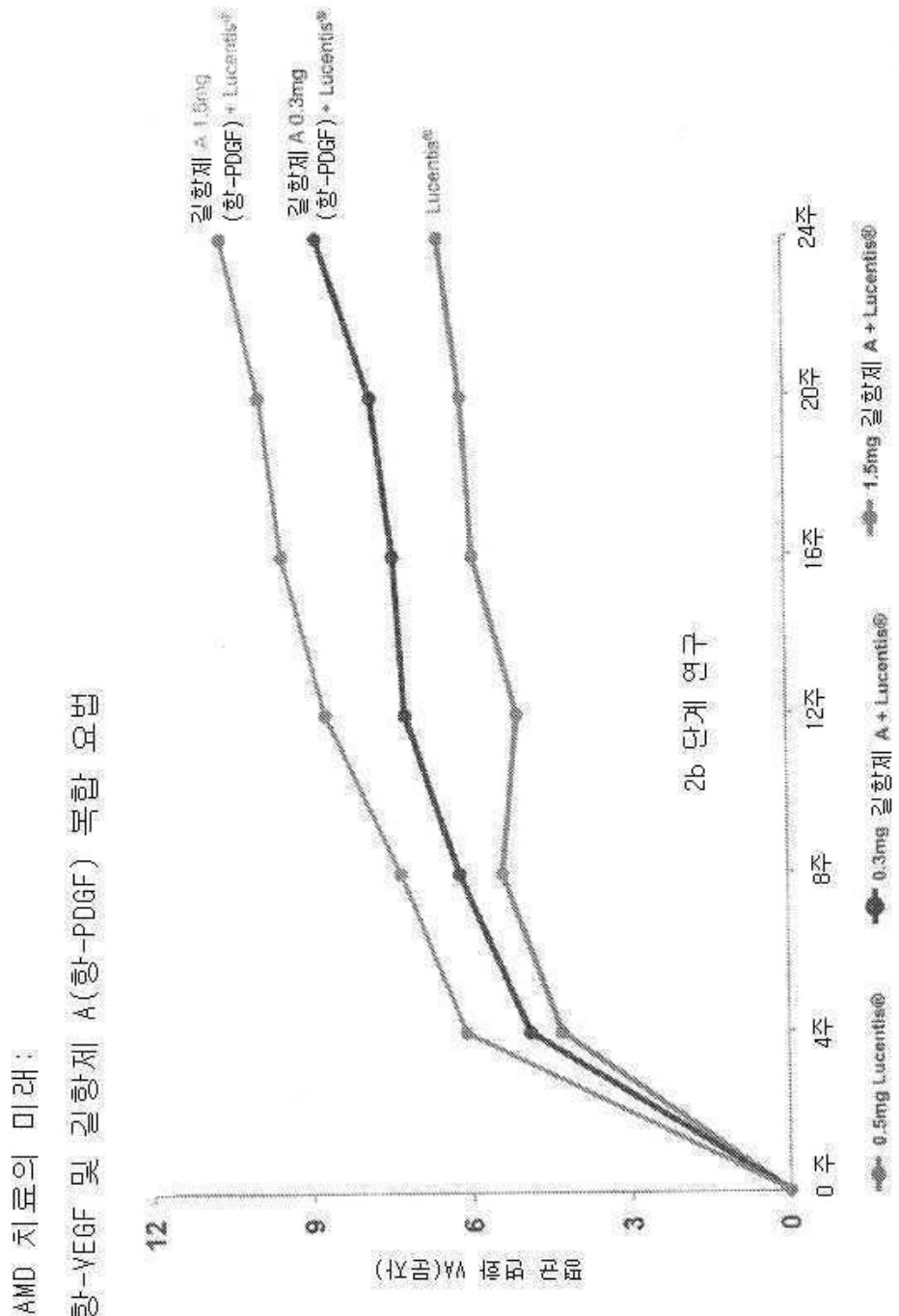
도면 1e



도면 1f



도면2

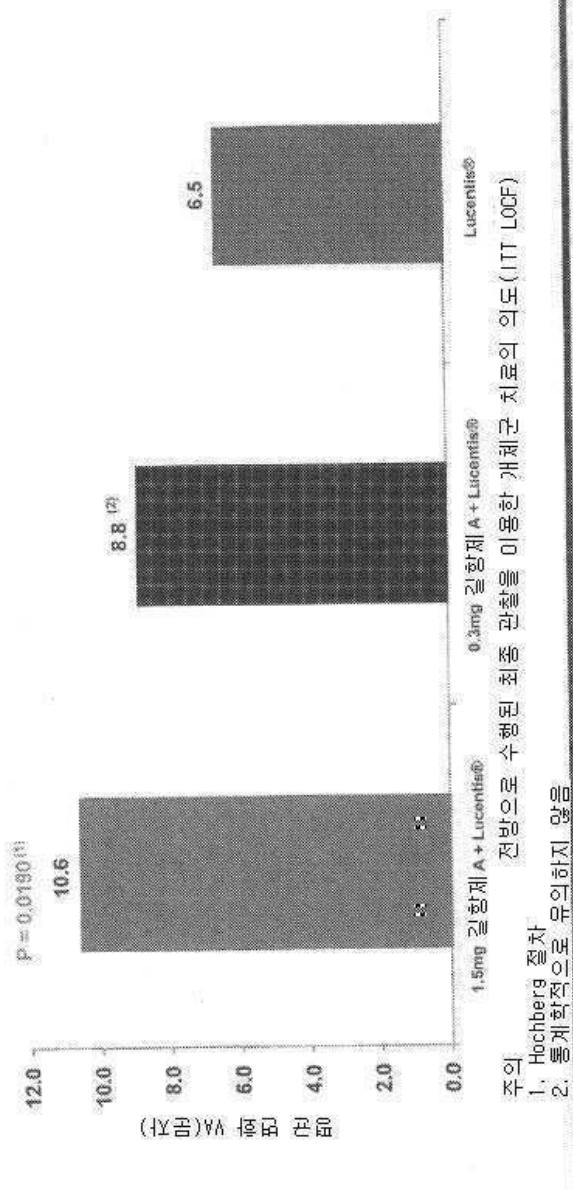


도면3

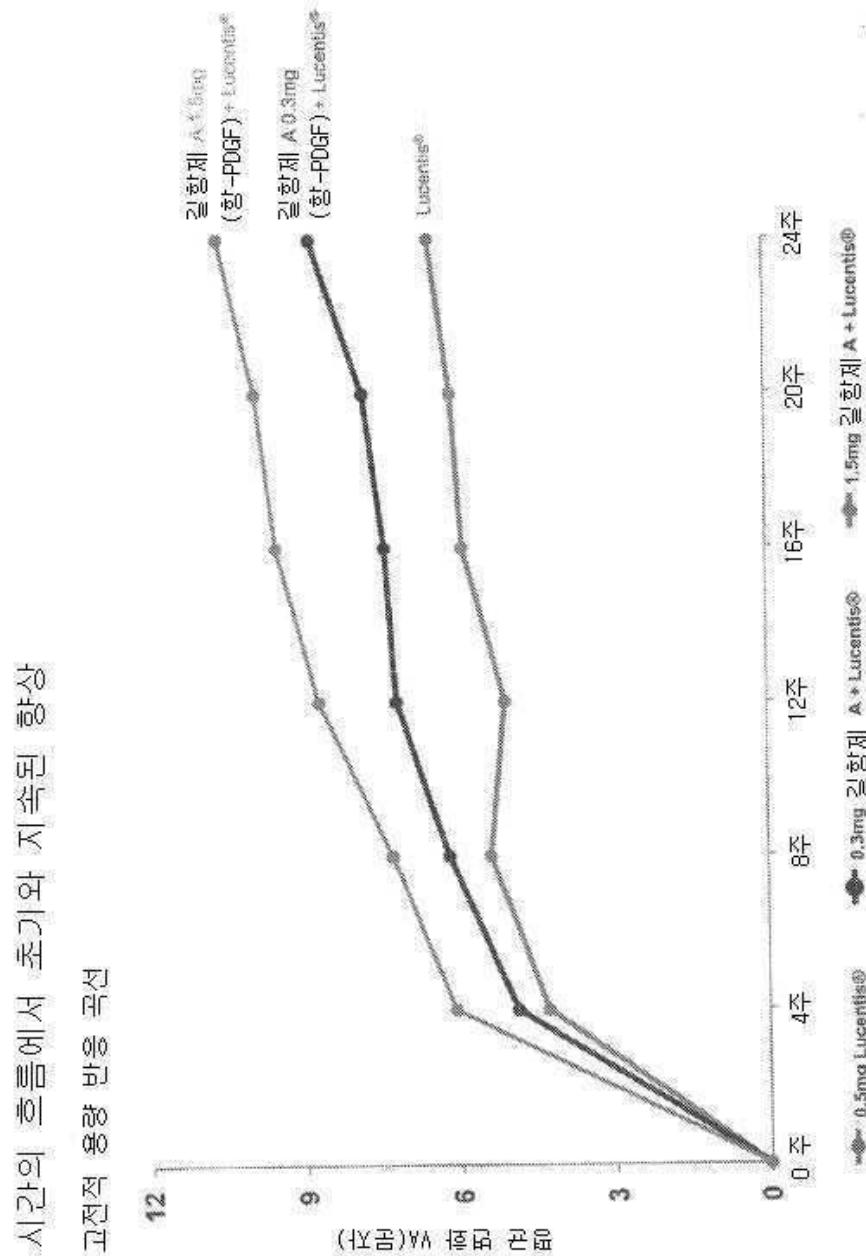
길항제 A(1.5 mg 항-PDGF) 복합은 미리 명시된 일차 종결점에 부합하였다.

단일요법 Lucentis®에 비하여 기준선으로부터 62% 상대적 이익

VA에서 평균 변화(기준선에서부터 24 주치기까지)

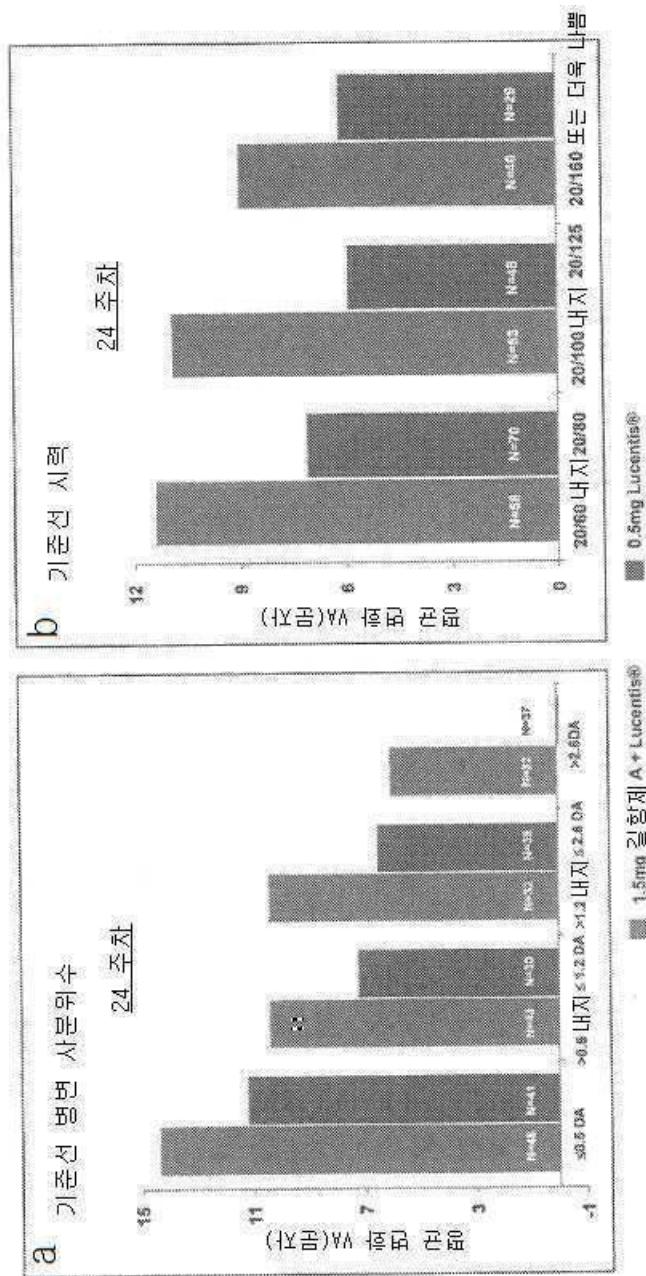


도면4



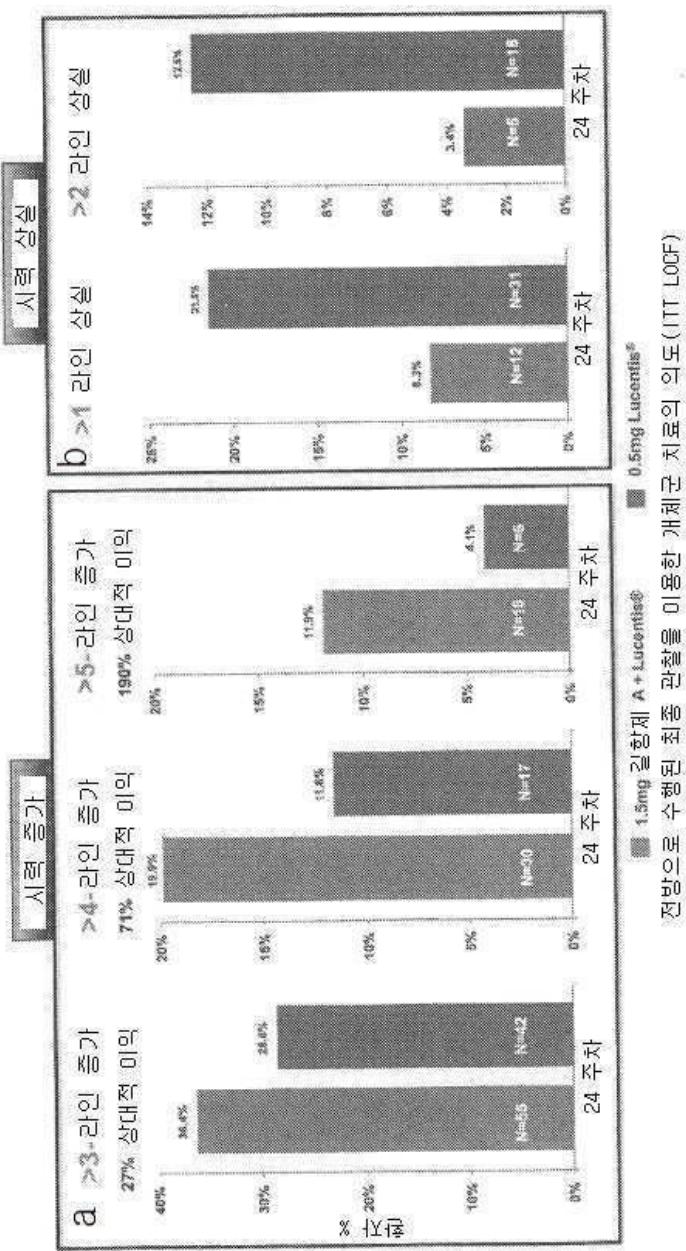
도면5

기준선 병변 크기 또는 기준선 시력과는 무관하게 증가된 효능



도면6

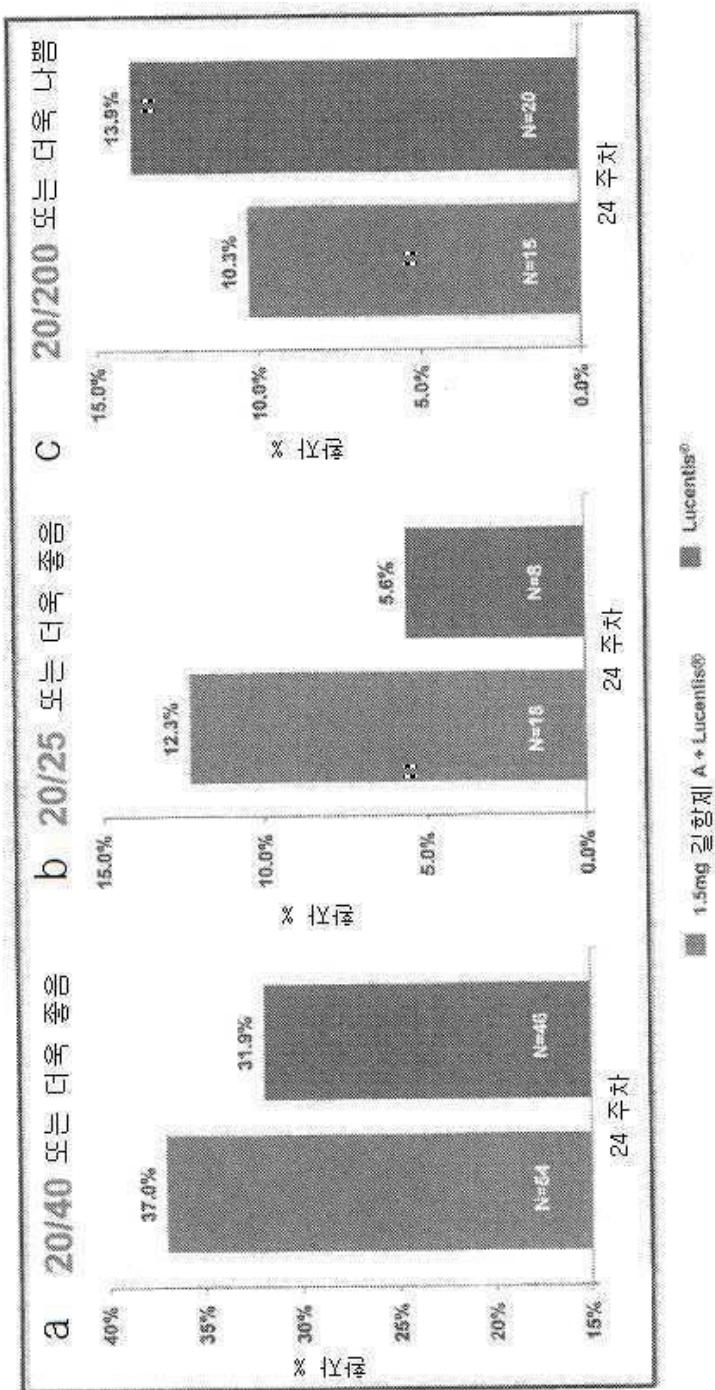
결함제 A 복합 군은 유의미한 시력 증가를 갖는 더욱 높은 비율의 환자 및 시력 상실을 갖는 더욱 적은 환자를 가졌다



전방으로 수행된 최종 관찰을 이용한 개체군 치료의 의도 (ITT LOCF)

도면7

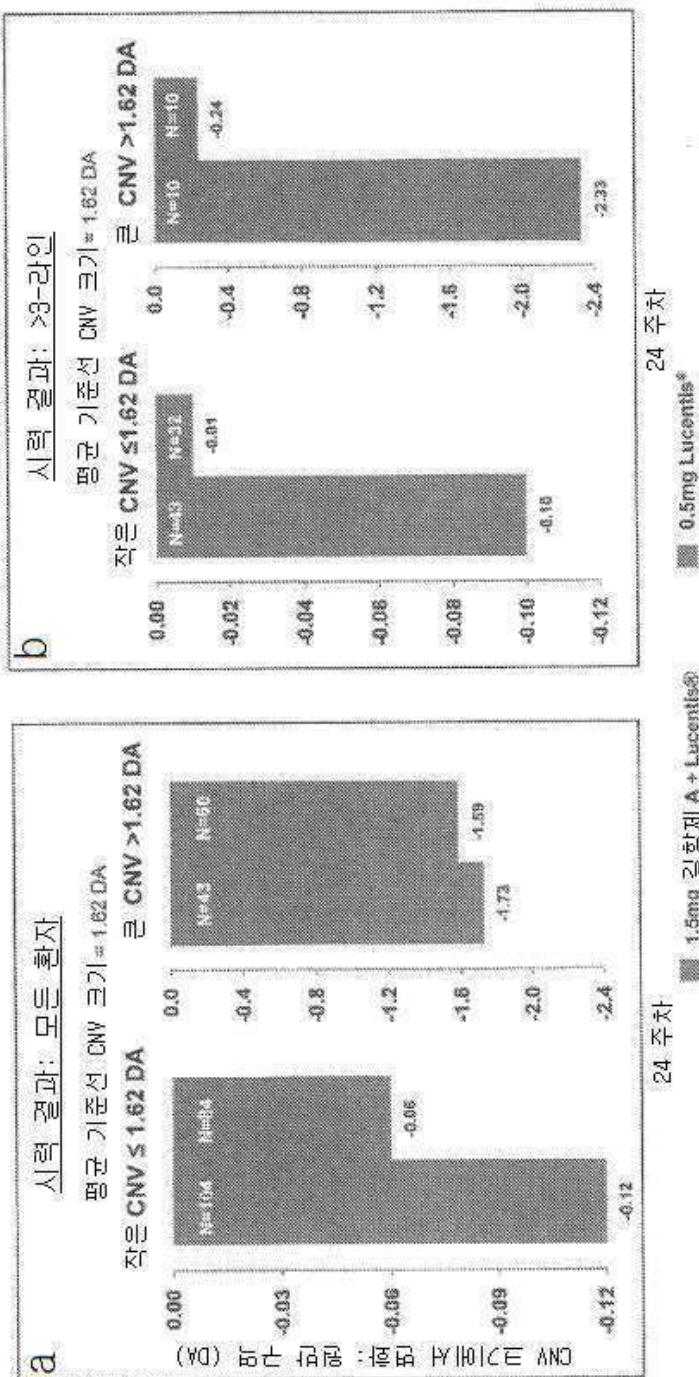
길항제 A 1.5 mg 복합 암에서 향상된 최종 시력 결과



도면8

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

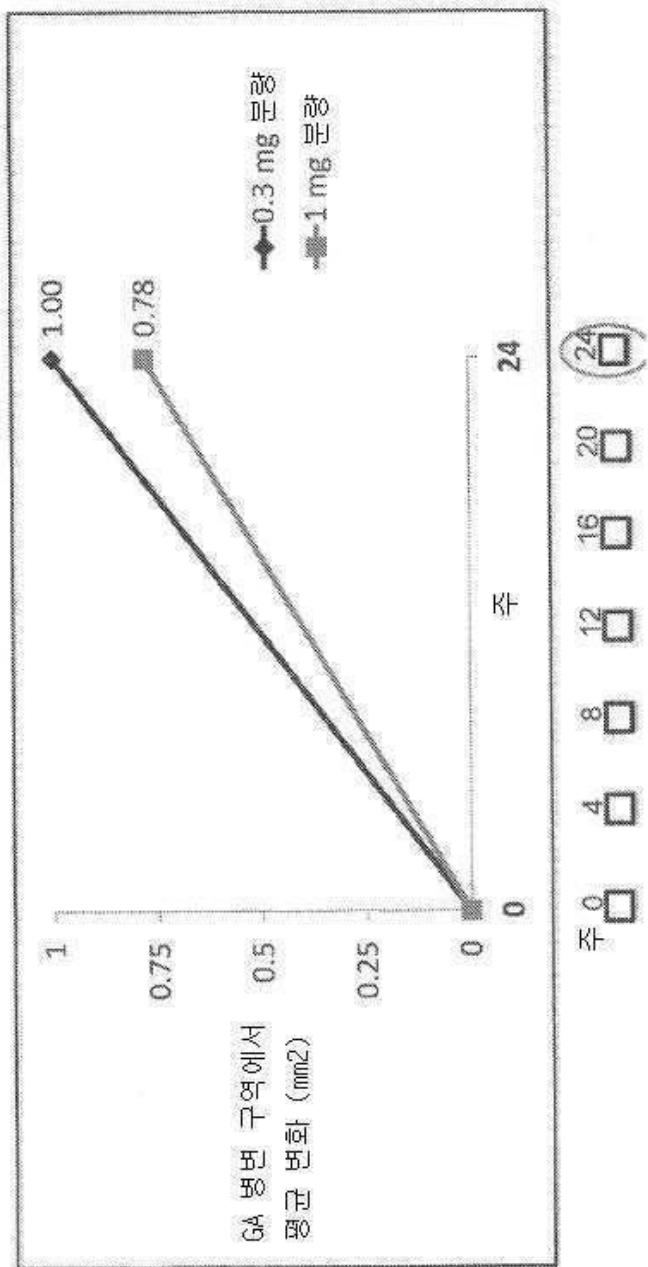
혈관신생 크기에서 감소



도면9

ARC1905 2a 단계 건설 AMD (GA) 시험

- ARC1905에 관련된 것으로 고려되는 부작용 없음

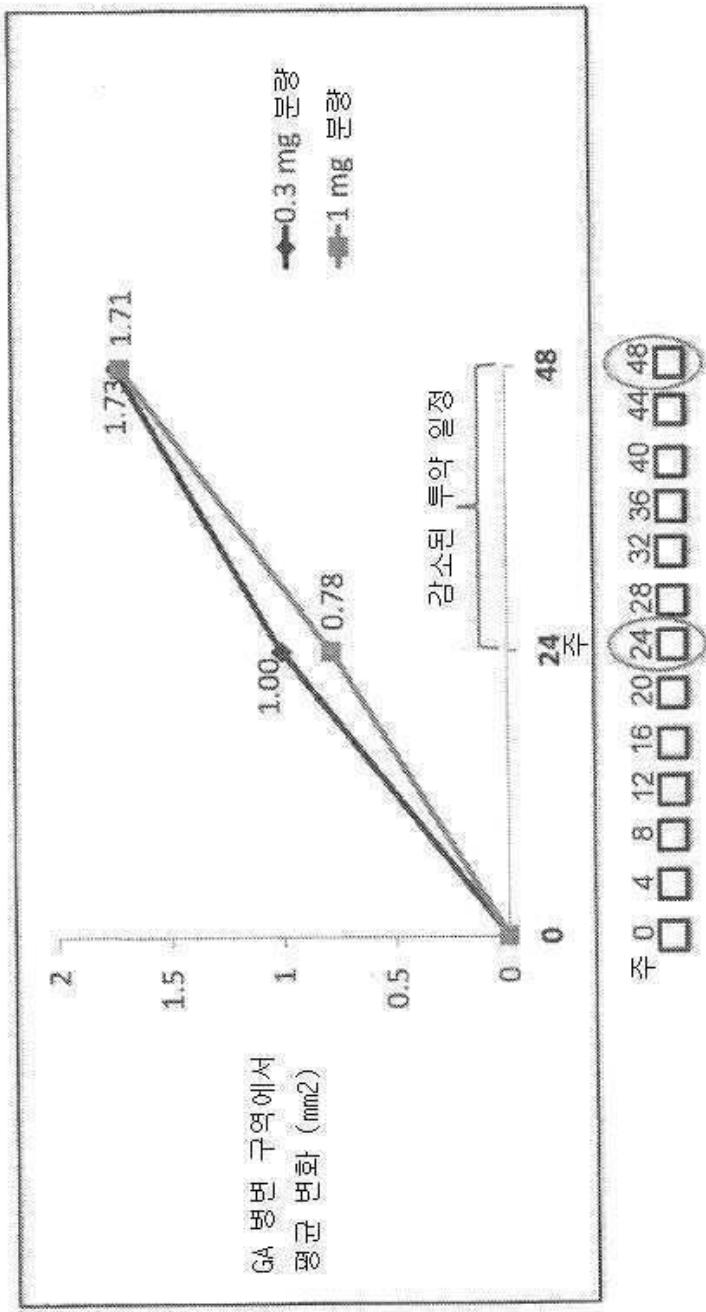


ARC1905

2a 단계 건설 AMD (GA) 시험

도면 10

공개특허 10-2023-0152151



도면11

미터 피트
40 (200)차트 1
1.0

N C K Z O

32 (160) R H S D K

0.9

25 (125) D O V H R

0.8

20 (100) C Z R H S

0.7

16 (80) O N H R C

0.6

12 (60) D K S N V

0.5

10 (50) Z S O K N

0.4

8 (40) C K D N R

0.3

6 (30) S R Z K D

0.2

5 (25) H Z O V C

0.1

4 (20) N V D O K

0.0

3 (15) V H D N O

-0.1

2.5 (12.5) S Y H O Z

0.2

2 (10) G Z O V A

0.3



도면12

미터 피트
40 (200)차트 2
1.0

D S R K N

32 (160) C K Z O H 0.9

25 (125) O N R K D 0.8

20 (100) K Z V D C 0.7

16 (80) V S H Z O 0.6

12 (60) H D K C R 0.5

C S R H N

8 (40) S V Z D K 0.3

6 (32) N C V O Z 0.2

5 (25) R H S D V 0.1

4 (20) S N R O H 0.0

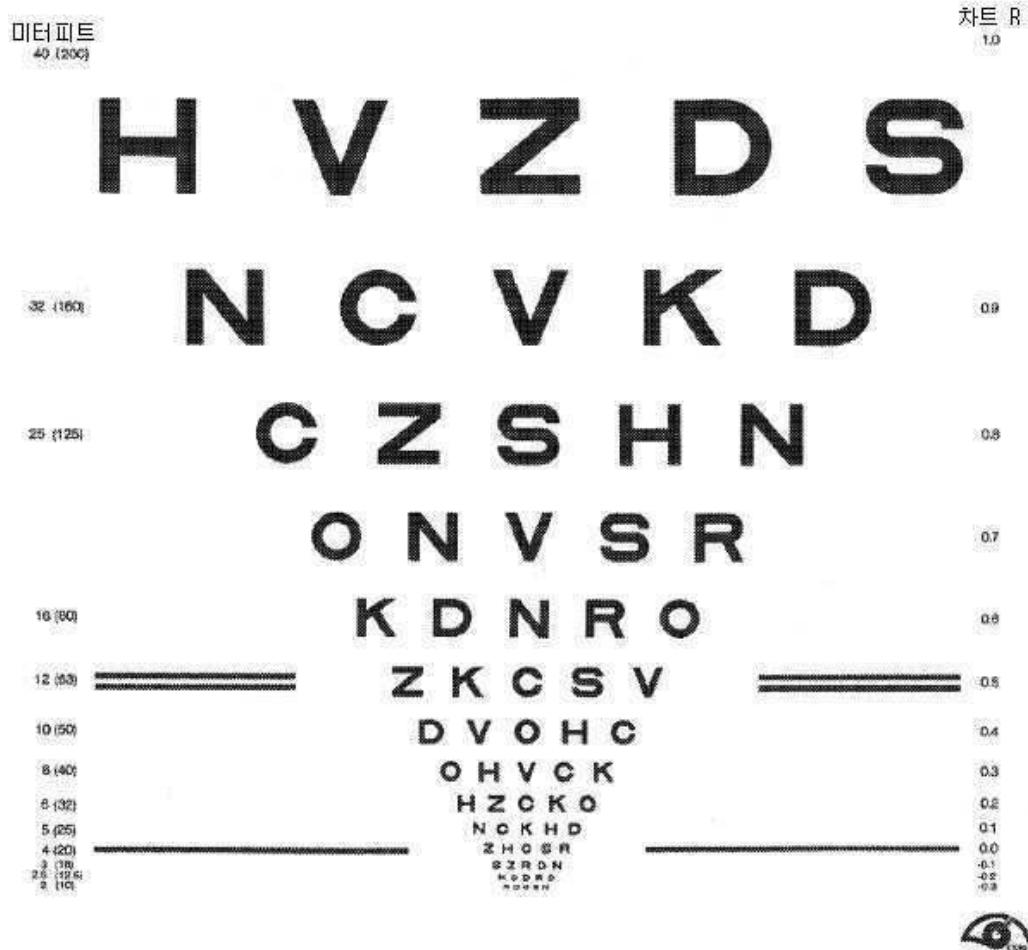
3 (16) O D H K R -0.1

2 (12) E X H O N -0.2

2 (10) A R H O V -0.3



도면13



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Ophthotech Corporation

Patel, Samir

Masonson, Harvey

Guyer, David

<120> METHODS FOR TREATING OR PREVENTING OPHTHALMOLOGICAL CONDITIONS

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

<150> US 61/931,135

<151> 2014-01-24

<150> US 61/931,125

<151> 2014-01-24

<150> US 61/931,116

<151> 2014-01-24

<150> US 61/926,848

<151> 2014-01-13

<150> US 61/926,825

<151> 2014-01-13

<150> US 61/926,812

<151> 2014-01-13

<150> US 61/911,894

<151> 2013-12-04

<150> US 61/911,860

<151> 2013-12-04

<150> US 61/911,854

<151> 2013-12-04

<150> US 61/866,507

<151> 2013-08-15

<150> US 61/866,503

<151> 2013-08-15

<150> US 61/866,502

<151> 2013-08-15

<150> US 61/845,938

<151> 2013-07-12

<150> US 61/845,936

<151> 2013-07-12

<150> US 61/845,935

<151> 2013-07-12

<160> 98

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic anti-PDGF aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

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

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

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

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

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

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

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

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

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

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(10)

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

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

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

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

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

<220><221>

> misc_feature

<222> (19)..(19)

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

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

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

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

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

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(22)

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

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(27)

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

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

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

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

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

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

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

<400> 1

caggcuacgc	gtagagcauc	atgatccugt	30			
<210>	2					
<211>	2137					
<212>	DNA					
<213>	Homo sapiens					
<400>	2					
ccctgcctgc	ctccctgcgc	acccgcagcc	tccccgcgt	cctccctagg	gctcccctcc	60
ggccgccagc	gcccatttt	cattccctag	atagagatac	tttgcgcgca	cacacataca	120
tacgcgcga	aaaaggaaaa	aaaaaaaaaa	aagcccaccc	tccagcctcg	ctgcaaagag	180
aaaaccggag	cagccgcagc	tgcgcagtcg	cagccgcag	ccgcagagg	acgcccagag	240
cggcgagcgg	gccccgagac	ggaccgacgg	actcgcccg	cgtccacctg	tcggccggc	300
ccagccgagc	gccccgaggg	cacgcgcgc	gccccggagca	gccgtccccg	ccgccccggc	360
ccgcccgcag	ggccgcacacg	ctccgcggcc	cctaccggc	ccggccggga	gtttgcacct	420

ctccctgccc gggtgctcgaa gctgccgtt caaagccaac tttggaaaaa gtttttggg	480
ggagacttgg gccttgagggt gcccagctcc ggcgtttccg atttggggg ccttccaga	540
aatgttgca aaaaagctaa gccggcgggc agagggaaaac gcctgttagcc ggcgagtgaa	600
gacgaaccat cgactgccgt gttcccttcc ctcttgagg ttggagtccc ctggcgcccc	660
ccacacggct agacgcctcg gctgggtcgac gacgcagccc cccggccgtg gatgtgcac	720
tccggctcg gatccggcca ggtagcggcc tcggacccag gtctgcgcc caggtccccc	780
cctggccccc agcgcacggag ccggggccgg gggcggccgc gccggggca tgcgggtgag	840
ccgcggctgc agaggcctga ggcgcctgatc gccgcggacc cgagccgagc ccacccccc	900
ccccagcccc ccaccctggc cgccggggcg ggcgcgtcgatctacgcgtt cggggccccc	960
cggggccggg cccggagtcg gcatgaatcg ctgctggcg ctcttcgt ctctctgctg	1020
ctacactgcgt ctggtcagcg ccgaggggga cccattccc gaggagctt atgagatgct	1080
gagtgaccac tcgatccgct ccttgcgtatca tctccaacgc ctgctgcacg gagaccccg	1140
agaggaagat gggcccgagt tggacctgaa catgaccgc tccactctg gaggcgagct	1200
ggagagcttgcgtt gctgtggaa gaaggagct gggtccctg accattgctg agccggcat	1260
gatcgccgag tgcaagacgc gcaccgaggt gttcgagatc tcccgccgc tcatacgacc	1320
caccaacgccc aacttcctgg tgtggccgc ctgtgtggag gtgcagcgct gtcggctg	1380
ctgcaacaac cgcaacgtgc agtgccgccc cacccaggta cagctgcgac ctgtccagg	1440
gagaaaagatc gagattgtgc ggaagaagcc aatcttaag aaggccacgg tgacgctgga	1500
agaccacctg gcatgcaagt gtgagacagt ggcagctgca cggcctgtga cccgaagccc	1560
ggggggttcc caggagcagc gagccaaac gccccaaact cgggtgacca ttcggacggt	1620
gcgagtcgc cggcccccaggcaagca cccggaaatc aagcacacgc atgacaagac	1680
ggcactgaag gagacccttg gggcttaggg gcatcgccag gagagtgtgt gggcagggtt	1740
atttaatatgt gtatttgctgtatggccccc atggggccctt ggagtagata atattgtttc	1800
cctcgccgt ctgtctcgat gcctgtatcg gacggccaaat ggtgcctccc ccacccctcc	1860
acgtgtccgt ccacccttcc atcagcgggt ctccctccag cggcctccgg ctcttgccca	1920
gcagctcaag aagaaaaaga aggactgaac tccatgccta tcttcttccc ttaactccaa	1980
gaacttggga taagagtgtg agagagactg atggggtcgc tcttggggg aaacgggttc	2040
cttccctgc acctggcctg ggccacacccat gggcgtgtg gactgtccctg aggagccctg	2100
aggacacctc agcatagcct gcctgatccc tgaaccc	2137

<210> 3

<211> 241

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Ala

<210> 4

<211> 2305

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

ttcttgggc ttagtccgc aaatatgcag aattaccggc cgggtcgctc ctgaagccag	60
---	----

cgcgccccggc gagcgccggc gcccggcaggca ccgggaaacgc accgagggaaag aagcccgcc	120
--	-----

cccgccctcc gccccttcg tccccacccc ctacccggcg gcccaggagg ctcccccggct	180
---	-----

gcggcgccca ctccctgttt ctccctctcc tggctggcgc tgccctgcctc tccgcactca	240
--	-----

ctgctcgccg ggcgcgtcc gccagctccg tgctcccccgc gccaccctcc tccggccgc	300
--	-----

gctccctaag ggatggtaact gaatttcgcc gccacaggag accggctgga ggcggccgc	360
---	-----

cgcgcctcgc ctctcctccg agcagccagc gcctcggac gcatgagga cttggcttg	420
--	-----

cctgctgctc ctccggctgca gataacctcgcc catgttctg gccgaggaag ccgagatccc	480
---	-----

ccgcgaggtg atcgagaggc tggcccgccag tcagatccac agcatccggg acctccagcg	540
--	-----

actccctggag atagactccg tagggagtga ggatttttg gacaccagcc tgagagctca	600
---	-----

cggggtccac gccactaagc atgtgcccga gaagcggccc ctgcccattc ggaggaagag	660
---	-----

aagcatcgag gaagctgtcc ccgttgtctg caagaccagg acggtcattt acgagattcc	720
---	-----

tccggatcag gtcgacccca cgtccgccaa cttccgtatc tggcccccgt gcgtggaggt	780
---	-----

gaaacgctgc accggctgct gcaacacgag cagtgtcaag tgccagccct cccgcgtcca	840
---	-----

ccaccgcagc gtcaaggtgg ccaaggtgga atacgtcagg aagaagccaa aattaaaaga	900
---	-----

agtccaggtg aggttagagg agcatttgga gtgcgcctgc ggcaccacaa gcctgaatcc	960
---	-----

ggatttatcgga gaagaggaca cggatgttagt gtgaggatga gcccggccccc ttccctggga	1020
---	------

catggatgtt catggcgtgt tacattccgt aacctactat gtacggtgct ttattgccag	1080
---	------

tgtgcgtct ttgttctccct ccgtgaaaaa ctgtgtccga gaacactcg gagaacaaag	1140
--	------

agacagtgca catttggta atgtgacatc aaagcaagta ttgttagact cggtaagca	1200
---	------

gtaagaagct tccttgc当地 aaagagagag agagagagag agagagaaaa caaaaccaca	1260
--	------

aatgacaaaaa acaaaacgga ctcacaaaaa tatctaaact cggatgagatg gagggtcgcc	1320
---	------

ccgtggatg gaagtgcaga ggtctcagca gactggattt ctgtccgggt ggtcacaggt	1380
gccttttgc cgaggatgca gagcctgctt tggaaacgac tccagagggg tgctgggtgg	1440
ctctgcaggg cccgcagaa gcaggaatgt ctggaaacc gccacgcgaa cttagaaac	1500
cacacccctt cgctgttagta tttaagccca tacagaaacc ttcctgagag ccttaagtgg	1560
ttttttttt tgttttgtt ttgtttttt tttttttt tttttttt tttttttt	1620
ttacaccata aagtgattat taagcttctt ttactctt ggctagctt tttttttt	1680
ttttttttt tttttttaa ttatctcttg gatgacattt acaccgataa cacacaggct	1740

gctgttaactg tcaggacagt gcgacggat tttccttagc aagatgaaa ctaatgagat	1800
gtataaaat aaacatggta tacctaccta tgcatcattt cctaaatgtt tctggcttt	1860
tgttctccc ttaccctgct ttatttgtt atttaagcca tttgaaaga actatgcgtc	1920
aaccaatcg acggcgcccc tggcacct gccccagagc ccgtttgtgg ctgagtgaca	1980
acttggcccc cgagtgac acctagaatg ctgtgttccc acgcggcacg tgagatgcat	2040
tgccgcttct gtctgtgttg ttgggtgcc ctggtgccgt ggtggcggtc actccctcg	2100
ctgccagtgt ttggacagaa cccaaattct ttattttgg taagatattg tgcttacct	2160

gtattaacag aaatgtgtgt gtgtggttt ttttttta aaggtaagt ttgtatgttt	2220
acctaattt acctgtttt tatacctgag agcctgctat gttttttt tggtatcca	2280
aaataaaaaa aaaaatacca ccaac	2305

<210> 5

<211> 196

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85	90	95
----	----	----

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

100	105	110
-----	-----	-----

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

115	120	125
-----	-----	-----

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

130	135	140
-----	-----	-----

Val His His Arg Ser Val Lys Val Ala Lys Val Glu Tyr Val Arg Lys

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

Lys Pro Lys Leu Lys Glu Val Gln Val Arg Leu Glu Glu His Leu Glu

165	170	175
-----	-----	-----

Cys Ala Cys Ala Thr Thr Ser Leu Asn Pro Asp Tyr Arg Glu Glu Asp

180	185	190
-----	-----	-----

Thr Asp Val Arg

195

<210> 6

<211> 3018

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 6

ggccggagag ccgcacatctat tggcagcttt gttattgtatc agaaaactgtt cggccggac	60
ttggcttcca gtctggctgc gggcaaccct ttagtttcg cctctgtctt gtccccgaa	120

ctgacaggtt ctcccagcaa cttgtgggg acttctcgcc gtcggccgc gtccccaccc	180
---	-----

cctcattctt ccctcgccctt caccccccacc cccaccactt cgccacagct caggatttgt	240
---	-----

ttaaaccttg gaaaaactgggt tcaggtccag gttttgtttt gatccttttcaaaaactggaa	300
---	-----

gacacagaag agggtcttag gaaaaagttt tggatggat tatgtggaaa ctaccctgcg	360
--	-----

attctctgtt gccagagcag gtcggcgct tccacccag tgcagccctt ccctggcggt	420
---	-----

ggtaaaagag actcgggagt cgctgcttcc aaagtgcggc ccgtgagtga gctctcaccc	480
---	-----

cagtcagccaa atagggcctt ttggggcttc tcctgtgtac atctgccctt gcccggccaga	540
---	-----

gacaggggac tcaggcgaa tccaaacctga gtagtaaatt ccagtttcc agcaacaagg	600
--	-----

aacagaacgg agtacaagat cctcagcatg agagaattat tactgtgtct actaatggaa	660
gtattcacag cccaagggtt cctcatactt atccaagaaa tacggcttg gtatggagat	720
tagtagcagt agaggaaaat gtatggatac aacttacgtt tcatgaaaga tttggcctg	780
aagacccaga agatgacata tgcaagtatg attttgtaga agttgaggaa cccagigatg	840
gaactatatt agggcgctgg tgtggttctg gtactgtacc agaaaaacag atttctaaag	900
gaaatcaaata taggataaga tttgtatctg atgaatattt tcctctgaa ccagggtct	960
gcatccacta caacattgtc atgccacaat tcacagaagc tgtgagtcct tcagtgtac	1020
ccccttcagc ttgcactg gacctgctta ataatgctat aactgcctt agtaccttgg	1080
aagaccttat tcgatatctt gaaccagaga gatggcagg ggacttagaa gatctatata	1140
ggccaaacttgc gcaacttctt ggcaaggctt ttgttttgg aagaaaatcc agagtggtgg	1200
atctgaacct tctaacagag gaggttaaggt tatacagctg cacaccttgt aacttctcag	1260
tgtccataag ggaagaacta aagagaaccg ataccattt ctggccaggt tgtcctgg	1320
ttaaacgctg tggggaaac tgtgcctgtt gtctccacaa ttgcaatgaa tgtcaatgtg	1380
tcccaagcaa agttactaaa aaataccacg aggtccttca gttgagacca aagaccggtg	1440
tcaggggatt gcacaaatca ctcaccgacg tggccctgga gcaccatgag gagtgtgact	1500
gtgtgtgcag agggagcaca ggaggatagc cgcatcacca ccagcagctc ttgcccagag	1560
ctgtgcagt cagtggctga ttctattaga gaacgtatgc gttatctcca tcctaatct	1620
cagtgttttgc ctcaaggac ctttcatctt caggatttac agtgcattct gaaagaggag	1680
acatcaaaca gaattaggag ttgtgcaaca gctctttga gaggaggct aaaggacagg	1740
agaaaagggtc ttcaatcgtg gaaagaaaat taaaatgtt attaaataga tcaccagcta	1800
gtttcagagt taccatgtac gtattccact agctgggttc tgtatttcag ttcttcgat	1860
acggcttagg gtaatgtcag tacaggaaaa aaactgtgca agtgagcacc tgattccgtt	1920
gcctgtctta actctaaagc tccatgtctt gggctaaaa tcgtataaaaa tctggatttt	1980
ttttttttttt ttgtcata ttcacatgt taaaccagaa cattctatgt actacaaacc	2040
tggttttaa aaaggaaacta tggctatgt aattaaactt gtgtcggtct gataggacag	2100
actggatttt tcatatttct tattaaatttctt cttgcattt agaagaagag aactacattc	2160
atggtttggaa agagataaac ctgaaaagaa gagtggccctt atcttcaattt tatcgataag	2220
tcagtttattt tgggttcatgt tggatattttt tatattctcc ttttgacatt ataactgttg	2280
gcttttctaa tcttggtaaa tataatctattttt accaaag gtatctaata ttctttttta	2340
tgacaactta gatcaactat ttttagctt gtaaaattttt ctaaacacaa ttgttatgc	2400
cagaggaaca aagatgatataaaaatgtt tgctctgaca aaaatacatg tatttcattc	2460

tcgtatggtg ctagagttag attaatctgc atttaaaaaa actgaattgg aatagaattg	2520
gtaagttgca aagactttt gaaaataatt aaattatcat atcttcatt cctgttattg	2580
gagatgaaaa taaaaagcaa cttatgaaag tagacattca gatccagcca ttactaacct	2640

attcctttt tggggaaatc tgaggcttagc tcagaaaaac ataaagcacc ttgaaaaaga	2700
cttggcagct tcctgataaa gcgtgctgtg ctgtcagta ggaacacatc ctatttattg	2760
tgatgttgtg gtttattat cttaaactct gttccataca ctgtataaa tacatggata	2820
tttttatgta cagaagtatg tctcttaacc agttcaactt ttgtactctg gcaatttaaa	2880
agaaaaatcag taaaatattt tgcttgtaaa atgcttaata tcgtgcctag gttatgtggt	2940
gactatttga atcaaaaatg tattgaatca tcaaataaaa gaatgtggct atttgggaa	3000
gaaaattaaa aaaaaaaaaa	3018

<210> 7

<211> 345

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Pro Gly Lys Gln Ile Ser Lys Gly Asn Gln Ile Arg Ile Arg Phe
 130 135 140
 Val Ser Asp Glu Tyr Phe Pro Ser Glu Pro Gly Phe Cys Ile His Tyr
 145 150 155 160
 Asn Ile Val Met Pro Gln Phe Thr Glu Ala Val Ser Pro Ser Val Leu
 165 170 175
 Pro Pro Ser Ala Leu Pro Leu Asp Leu Leu Asn Asn Ala Ile Thr Ala
 180 185 190
 Phe Ser Thr Leu Glu Asp Leu Ile Arg Tyr Leu Glu Pro Glu Arg Trp
 195 200 205
 Gln Leu Asp Leu Glu Asp Leu Tyr Arg Pro Thr Trp Gln Leu Leu Gly
 210 215 220
 Lys Ala Phe Val Phe Gly Arg Lys Ser Arg Val Val Asp Leu Asn Leu
 225 230 235 240
 Leu Thr Glu Glu Val Arg Leu Tyr Ser Cys Thr Pro Arg Asn Phe Ser
 245 250 255
 Val Ser Ile Arg Glu Glu Leu Lys Arg Thr Asp Thr Ile Phe Trp Pro
 260 265 270
 Gly Cys Leu Leu Val Lys Arg Cys Gly Gly Asn Cys Ala Cys Cys Leu
 275 280 285
 His Asn Cys Asn Glu Cys Gln Cys Val Pro Ser Lys Val Thr Lys Lys
 290 295 300
 Tyr His Glu Val Leu Gln Leu Arg Pro Lys Thr Gly Val Arg Gly Leu
 305 310 315 320
 His Lys Ser Leu Thr Asp Val Ala Leu Glu His His Glu Glu Cys Asp
 325 330 335
 Cys Val Cys Arg Gly Ser Thr Gly Gly
 340 345
 <210> 8
 <211> 3997
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 8

tctcaggggc cgccggccgg gctggagaac gctgctgctc cgctcgccctg ccccgcata	60
ttcggcgctg cccccccct gcagcctgtc ctgcagctgc cgccaccgg agggggcgaa	120
caaacaacg tcaacctgtt gtttgtcccg tcaccattta tcagctcagc accacaagga	180
agtgcggcac ccacacgcgc tcggaaagt cagcatgcag gaagttggg gagagctcg	240
cgattagcac agcgacccgg gccagcgcag ggcgagcga ggcggcgaga gcgcaggcg	300
gcgcggcgctc ggtcccgga gcagaacccg gcttttctt ggagcgcacgc tgtctctag	360
cgctgatccc aaatgcaccc gctcatctt gtctacactc taatctgcgc aaactttgc	420
agctgtcggg acacttctgc aaccccgca agcgcatcca tcaaagctt gcgcAACGCC	480
aacctcaggc gagatgagag caatcaccc acagacttgt accgaagaga tgagaccatc	540
cagggtgaaag gaaacggcta cgtgcagagt cctagattcc cgaacagcta cccaggaaac	600
ctgctcctga catggcgct tcactctcag gagaatacac ggatacagct agtgtttgac	660
aatcagttt gattagagga agcagaaaat gatatctgtt ggtatgatt tgtgaaagt	720
gaagatataat ccgaaaccag taccattttt agaggacat ggtgtggaca caaggaagt	780
cctccaagga taaaatcaag aacgaacca attaaatca cattcaagtc cgatgactac	840
tttgtggcta aacctggatt caagatttttatttatttgc tggaaagattt ccaacccgca	900
gcagcttcag agaccaactg ggaatctgtc acaagctcta ttccagggtt atcctataac	960
tctccatcag taacggatcc cactctgatt gcggatgctc tggacaaaaa aattgcagaa	1020
tttgatacag tggaaagatct gctcaagtac ttcaatccag agtcatggca agaagatctt	1080
gagaatatgt atctggacac ccctcggtat cgaggcaggt cataccatga ccggaaatca	1140
aaagttgacc tggataggct caatgtatgtat gccaagcgat acagttgcac tcccaggaaat	1200
tactcggta atataagaga agagctgaag ttggccaatg tggcttctt tccacgttgc	1260
ctccctcggtc agcgtgtgg agggaaatgtt ggctgtggaa ctgtcaactg gaggtccgtc	1320
acatcaattt cagggaaaac cgtaaaaag tatcatgagg tattacagtt tgaggctggc	1380
cacatcaaga ggaggggtag agctaagacc atggctctag ttgacatcca gttggatcac	1440
catgaacgat gtgattgtat ctgcagctca agaccaccc gataagagaa tgtgcacatc	1500
cttacattaa gcctgaaaga accttttagtt taaggaggtt gagataagag accctttcc	1560
taccagcaac caaaacttact actagcctgc aatgcaatga acacaagtgg ttgctgagtc	1620
tcagccttgc ttgttaatg ccatggcaag tagaaaggtt tatcatcaac ttctataacct	1680
aagaatataat gattgcattt aataatagtgttttgggtt tatatgcaca aacacacaca	1740
gaaatataattt catgtctatg tgttatataga tcaaatgttttttggat atataaccag	1800

gtacaccaga gtttacatat gtttgagttt gactcttaaa atccttgcc aaaataaggg	1860
atggtaaat atatgaaaca tgtcttaga aaatttagga gataaattta ttttaaattt	1920
ttgaaacaca aaacaatttt gaatcttgc ctcttaaga aagcatctt tatattaaaa	1980
atcaaaaat gaggcttct tacatataca tcttagttga ttattaaaa aggaaaaata	2040
tggttccag agaaaaggcc aatacctaag catttttcc atgagaagca ctgcatactt	2100
acctatgtgg actataataa cctgtctcca aaaccatgcc ataataat aagtgcctta	2160
gaaatttaaat cattgtgtt tttatgcatt ttgctgaggc atgettattc atttaacacc	2220
tatctcaaaa acttacttag aaggtttttt attatagtc tacaaaagac aatgtataag	2280
ctgtaacaga atttgaatt gttttctt gcaaaacccc tccacaaaag caaatcctt	2340
caagaatggc atggcattc tgtatgaacc tttccagatg gtgtcagtg aaagatgtgg	2400
gtagttgaga actaaaaag tgaacattga aacatcgacg taactggaaa ttagtgtggaa	2460
tattttagat gatccatatac taataatgg ttcgaactct ccaaactaca ccaattaatt	2520
taatgtatct tgctttgtt ttccgtctt tttgaaat agacatggat ttataatggc	2580
attttatatt tggcaggcca tcatacgat tttacaacct aaaagctttt gtgtatcaaa	2640
aaaatcacat ttatataatg taaatttcta atcgataact tgctcactgt tctgattcc	2700
tgttctgaa ccaagtaaaa tcagtcctag aggctatggt tcttaatcta tggagcttgc	2760
tttaagaagc cagttgtcaa ttgtggtaac acaagttgg ccctgcgtc ctactgttta	2820
atagaaaaact gtttacatt ggttaatggt atttagagta atttttctc tctgcctct	2880
ttgtgtctgt tttaaaggag actaactcca ggagttagaa atgattcatc atcctccaaa	2940
gcaagaggct taagagagaa acaccgaaat tcagatagct cagggactgc taacagagaa	3000
ctacatcccc ctattgcct tgaaagttaa aaggaaagca gattttca gtgactttgt	3060
ggtcctacta actacaacca gtttgggtga caggcgttgtt aaagtcccag tggtagatga	3120
gtgacctaaa tatacttaga ttctaaatgt tggtgcctc aggtccaaatg tcaactattc	3180
ttaagcagtg caattttcc cagttattt agatgaaaga tctctgccta ttgaagatgt	3240
accttctaaa actttctaa aagtgtctga tgttttactt caagaggggaa gtggtaaaat	3300
taaatactctt atgttcaat tctctaaaat cccagaacac aatcagaaat agctcaggca	3360
gacactaata attaagaacg ctcttcctct tcataactgc tttgcaagtt tcctgtgaaa	3420
acatcgtttt cctgtaccaa agtcaaaaatg aacgttacat cactctaacc tgaacagctc	3480
acaatgtacg tgtaaatata aaaaatgaga gtgttctacc cagtttcaa taaaccccttcc	3540

aggctgcaat aaccagcaag gtttcagtt aaagccatat ctgcacttt tattttag	3600
ctgaaatgt a gcaggcata ttcaactact tttcttgcc ttcctgaga gttttat	3660
aacttctccc ttggttacct gttatcttt gcacttctaa catgtagcca ataaatctat	3720
ttgatagcca tcaaaggaat aaaaagctgg ccgtacaat tacattcaa aacaaacct	3780
aataaatcca cattccgca tggctcattc acctggaata atgccttta ttgaatatgt	3840
tcttataggg caaaaactt tcataagttag agttttat gttttgtc atatcgtaa	3900
catgcagctt ttccctctca tagcatttc tatagcgaat gtaatatgcc tcttatctc	3960

atgaaaaata aatattgctt ttgaacaaaa ctaaaaaa	3997
---	------

<210> 9

<211> 370

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145	150	155	160
Pro Gly Phe Lys Ile Tyr Tyr Ser Leu Leu Glu Asp Phe Gln Pro Ala			
165	170	175	
Ala Ala Ser Glu Thr Asn Trp Glu Ser Val Thr Ser Ser Ile Ser Gly			
180	185	190	
Val Ser Tyr Asn Ser Pro Ser Val Thr Asp Pro Thr Leu Ile Ala Asp			
195	200	205	
Ala Leu Asp Lys Lys Ile Ala Glu Phe Asp Thr Val Glu Asp Leu Leu			
210	215	220	
Lys Tyr Phe Asn Pro Glu Ser Trp Gln Glu Asp Leu Glu Asn Met Tyr			
225	230	235	240
Leu Asp Thr Pro Arg Tyr Arg Gly Arg Ser Tyr His Asp Arg Lys Ser			
245	250	255	
Lys Val Asp Leu Asp Arg Leu Asn Asp Asp Ala Lys Arg Tyr Ser Cys			
260	265	270	
Thr Pro Arg Asn Tyr Ser Val Asn Ile Arg Glu Glu Leu Lys Leu Ala			
275	280	285	
Asn Val Val Phe Phe Pro Arg Cys Leu Leu Val Gln Arg Cys Gly Gly			
290	295	300	
Asn Cys Gly Cys Gly Thr Val Asn Trp Arg Ser Cys Thr Cys Asn Ser			
305	310	315	320
Gly Lys Thr Val Lys Lys Tyr His Glu Val Leu Gln Phe Glu Pro Gly			
325	330	335	
His Ile Lys Arg Arg Gly Arg Ala Lys Thr Met Ala Leu Val Asp Ile			
340	345	350	
Gln Leu Asp His His Glu Arg Cys Asp Cys Ile Cys Ser Ser Arg Pro			
355	360	365	
Pro Arg			
370			
<210> 10			
<211> 3979			

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 10

tctcagggc cgccgcggg gctggagaac gctgctgctc cgctcgccgt ccccgctaga	60
ttcggcgctg cccgccccct gcagcctgtg ctgcagctgc cggccaccgg agggggcgaa	120
caaacaacg tcaacctgtt gtttgtcccg tcaccattta tcagctcagc accacaagga	180
agtgcggcac ccacacgcgc tcggaaagt cagcatgcag gaagtttggg gagagctcg	240
cgatttagcac agcgacccgg gccagcgcag ggcgagcgcg ggcggcgaga ggcgaggcg	300
gcccggcgctc ggtcccgga gcagaacccg gcttttctt ggagcgcacgc tgtctctagt	360
cgctgatccc aaatgcaccc gtcatacttt gtctacactc taatctgcgc aaactttgc	420
agctgtcgaa acacttctgc aacccgcgag agcgeatcca tcaaagctt ggcacacgcc	480
aacctcagggc gagatgactt gtaccgaaga gatgagacca tccaggtgaa aggaaacggc	540
tacgtgcaga gtcctagatt cccgaacagg tacccagga acctgctct gacatggcg	600
cttcactctc aggagaatac acggatacag ctatgtttt acaatcagtt tggatttagag	660
gaagcagaaa atgatatctg taggtatgt ttgttggaaat ttgaagat atccgaaacc	720
agtaccatta ttagaggacg atgggtgtgga cacaaggaag ttccctccaag gataaaatca	780
agaacgaacc aaattaaaat cacattcaag tccgatgact actttgtggc taaacctgga	840
ttcaagattt attattctt gctggaaat ttccaaacccg cagcagcttc agagaccaac	900
tggaaatctg tcacaagctc tatttcaggg gtatcctata actctccatc agtaacggat	960
cccaactctga ttgcggatgc tctggacaaa aaaattgcag aatttgatac agtggaaat	1020
ctgctcaagt acttcaatcc agagtcatgg caagaagatc ttgagaatat gtatctggac	1080
acccctcggt atcgaggcag gtcataccat gaccggaaat caaaaggtaa cctggatagg	1140
ctcaatgatg atgccaagcg ttacagttgc actcccagga attactcggt caatataaga	1200
gaagagctga agttggccaa tgtggcttc ttccacgtt gcctcctcggt gcagcgctgt	1260
ggaggaaatt gtggctgtgg aactgtcaac tggaggctt gcacatgcaa ttcaaggaaat	1320
accgtgaaaa agtatcatga ggtattacag ttgagccctg gccacatcaa gaggagggt	1380
agagctaaga ccatggctct agttgacatc cagttggatc accatgaacg atgtgattgt	1440
atctgcagct caagaccacc tcgataagag aatgtgcaca tccttacatt aagcctgaaa	1500
gaacccttag ttaaggagg gtgagataag agacccttt cttaccagca accaaactta	1560
ctactagcct gcaatgcaat gaacacaagt gttgtctgag tctcagccctt gctttgttaa	1620
tgccatggca agtagaaagg tatatcatca acttctatac ctaagaatat aggattgcat	1680

ttaataatag tggtttaggt tatatatgca caaacacaca cagaatata ttcatgtcta	1740
tgttatata gatcaaatgt ttttttgtt atatataacc aggtacacca gagcttacat	1800
atgttgagt tagactctta aaatccttg caaaataag ggatggtaa atatatgaaa	1860
catgtctta gaaaatttag gagataaattt tattttaaa ttttgaaca caaaacaatt	1920
ttgaatcttg ctctcttaaa gaaagcatct tgtatattaa aatcaaaag atgaggctt	1980
cattacatata catcttagtt gattattaaa aaaggaaaaa tatggttcc agagaaaaagg	2040
ccaataccta agcattttt ccatgagaag cactgcatac ttacctatgt ggactataat	2100
aacctgtctc caaaaccatg ccataataat ataagtgcct tagaaattaa atcattgtgt	2160
ttttatgca ttigcttag gcattgttat tcatttaaca cctatctcaa aaacttactt	2220
agaaggttt ttattatagt cctacaaaag acaatgtata agctgtaca gaattttgaa	2280
ttgttttctt ttgcaaaacc cctccacaaa agcaaatcct ttcaagaatg gcatggcat	2340
tctgtatgaa ctttccaga tgggttcag tgaaagatgt gggtagttga gaacttaaaa	2400
agtgaacattt gaaacatcga cgtaactgga aatttagttt gatattgtat aggatccata	2460
tctaataatg gattcgaact ctccaaacta caccaattaa ttaatgtat cttgccttt	2520
tgttccgct ttttgaat atagacatgg atttataatg gcattttata tttggcaggc	2580
catcatagat tatttacaac ctaaaagttt ttgtgtatca aaaaatcac attttattaa	2640
tgtaaatttc taatcgata ctgtctact gttctgattt cctgttctg aaccaagtaa	2700
aatcgtcctt agaggctatg gttcttatac tatggagctt gcttaagaa gccagttgc	2760
aatttgtgta acacaagttt gcccctgcgt tcctactgtt taatagaaaa ctgtttaca	2820
ttggtaatg gtatttagag taatttttc tctctgcctc ctttgttct gttttaaagg	2880
agactaactc caggagtagg aaatgattca tcattcctca aagcaagagg cttaaagagag	2940
aaacaccgaa attcagatag ctcaggact gctaacagag aactacattt ttcttattgc	3000
cttggaaagttt aaaaggaaag cagatttctt cagtgtactt gtggcctac taactacaac	3060
cagtttgggt gacaggcgtc gttaagtccc agtgttagat gagtgcacca aatatactta	3120
gatttctaag tatggtgctc tcaggtccaa gttcaactat tcttaagcag tgcaatttt	3180
cccagttattt tgagatgaaa gatctctgtt tattgaagat gtaccttcta aaactttcct	3240
aaaagtgtct gatttttta ctcaagaggg gagtggtaaa attaaatact ctattgtca	3300
attctctaaa atcccagaac acaatcagaa atagctcagg cagacactaa taattaagaa	3360
cgctcttcctt ctctataact gtttgcaag tttcctgtga aaacatcagt ttccctgtacc	3420
aaagtcaaaa tgaacgttac atcactctaa cctgaacagc tcacaatgtta gctgtaaata	3480
taaaaaatga gagtgttcta cccagttttc aataaacctt ccaggctgca ataaccagca	3540

aggtttcag ttaaaggcct atctgcactt tttattttt agctgaaatg taagcaggca	3600
tattcactca ctttccttg ctttcctga gagttttatt aaaacttctc cttggttac	3660
ctgttatctt ttgcacttct aacatgtac caataaatct atttgatagc catcaaagga	3720

ataaaaagct ggcgtacaa attacattc aaaacaacc ctaataaatc cacattccg	3780
catggctcat tcacctggaa taatgcctt tattgaatat gttcttatag ggcaaaacac	3840
tttcataagt agagttttt atgtttttg tcatatcggt aacatgcagc ttttcctct	3900
catagcattt tctatagcga atgtaatatg cctcttatct tcatgaaaaa taaatattgc	3960
ttttgaacaa aactaaaaa	3979

<210> 11

<211> 364

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

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

1	5	10	15												
Ser	Cys	Arg	Asp	Thr	Ser	Ala	Thr	Pro	Gln	Ser	Ala	Ser	Ile	Lys	Ala
20				25				30							
Leu	Arg	Asn	Ala	Asn	Leu	Arg	Arg	Asp	Asp	Leu	Tyr	Arg	Arg	Asp	Glu
35				40				45							
Thr	Ile	Gln	Val	Lys	Gly	Asn	Gly	Tyr	Val	Gln	Ser	Pro	Arg	Phe	Pro
50				55				60							
Asn	Ser	Tyr	Pro	Arg	Asn	Leu	Leu	Leu	Thr	Trp	Arg	Leu	His	Ser	Gln
65				70				75				80			
Glu	Asn	Thr	Arg	Ile	Gln	Leu	Val	Phe	Asp	Asn	Gln	Phe	Gly	Leu	Glu
85				90				95							
Glu	Ala	Glu	Asn	Asp	Ile	Cys	Arg	Tyr	Asp	Phe	Val	Glu	Vla	Glu	Asp
100				105				110							
Ile	Ser	Glu	Thr	Ser	Thr	Ile	Ile	Arg	Gly	Arg	Trp	Cys	Gly	His	Lys
115				120				125							
Glu	Val	Pro	Pro	Arg	Ile	Lys	Ser	Arg	Thr	Asn	Gln	Ile	Lys	Ile	Thr
130				135				140							

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

<400> 12

aagagcaaaa agcgaaggcg caatctggac actgggagat tcggagcgca gggagttga	60
gagaaactt tatttgaag agaccaaggt tgagggggg cttattcct gacagctatt	120
 tacttagagc aaatgattag tttagaagg atggactata acattgaatc aattacaaaa	180
cgcgtttt gagccatta ctgttgagc tacaggaga gaaacagagg aggagactgc	240
aagagatcat tggaggccgt gggcacgctc ttactccat gtgtggaca ttcattgcgg	300
aataacatcg gaggagaagt ttcccagac tatgggact tccatccgg cgttcctgg	360
cttaggctgt ctctcacag ggctgagcct aatcctctgc cagcttcat tacccttat	420
ccttccaaat gaaaatgaaa agtttgtca gctgaattca tcctttctc tgagatgtt	480
tgggagagt gaagtgagct ggcagtaccc catgtctgaa gaagagagct ccgatgtgga	540
 aatcagaaat gaagaaaaca acagcggcct ttttgtacg gtcttggaaag tgagcagtgc	600
ctcggcgccc cacacagggt tgtacactg ctattacaac cacactcaga cagaagagaa	660
tgagctgaa ggcaggcaca ttacatcta tgtgccagac ccagatgtag ccttgtacc	720
tctaggaatg acggattatt tagtcatcgt ggaggatgt gattctgcca ttataccttgc	780
tcgcacaact gatcccgaga ctcctgtAAC cttacacaac agtgaggggg tggtacctgc	840
ctcctacgac agcagacagg gcttaatgg gaccttact gttagggcct atatctgtga	900
ggccaccgtc aaagggaaaga agttccagac catccattt aatgtttatg cttaaaagc	960
 aacatcagag ctggatctag aaatggaagc tcttaaaacc gtgtataagt cagggaaac	1020
gatttgtgtc acctgtgctg ttttaacaa tgaggtggtt gaccttcaat ggacttaccc	1080
tggagaagtg aaaggcaaag gcatcacaat gctggaagaa atcaaagtcc catccatcaa	1140
atttgtgtac actttgacgg tccccgaggg cacggtaaaa gacagtggag attacgaatg	1200
tgctgcccgc caggctacca gggaggtcaa agaaatgaag aaagtacta tttctgtcca	1260
tgagaaaggt ttcatgtaaa tcaaaccac cttcagccag ttggaaagctg tcaacctgca	1320
tgaagtcaaa cattttgttg tagaggtgcg ggcctaccac cctccagga tatcctggct	1380
 aaaaaacaat ctgactctga ttgaaaatct cactgagatc accactgtat tgaaaagat	1440
tcagggaaata aggtatcgaa gcaaattaaa gctgatccgt gctaaggaag aagacagtgg	1500
ccattatact attttagctc aaaatgaaga tgctgtgaag agctataactt ttgaactgtt	1560
aactcaagtt cttcatcca ttctggactt ggtcgatgtat caccatggct caactgggg	1620
acagacggtg aggtgcacag ctgaaggcac gccgcttcct gatattgagt ggtatgtatg	1680
caaagatatt aagaaatgta ataatgaaac ttctggactt atttggcca acaatgtctc	1740

aaacatcatc acggagatcc actcccgaga caggagtacc gtggagggcc gtgtgactt	1800
cgccaaagt gaggagacca tcgcgtgct atgcctggct aagaatctcc ttggagctga	1860
gaaccgagag ctgaagctgg tggctccac cctgcgttct gaactcacgg tggctgtgc	1920
agtccctggtg ctgttgtga ttgtgatcat ctcacttatt gcctgttgc tcattttgaa	1980
acagaaccg aggtatgaaa ttgcgtggag ggtcattgaa tcaatcagcc cagatggaca	2040
tgaatatatt tatgtggacc cgatgcagct gccttatgac tcaagatggg agtttccaag	2100
agatggacta gtgcgtggc gggcttggg gtctggagcg tttggaaagg tggttgaagg	2160
aacagcctat ggattaagcc ggtcccaacc tgtcatgaaa gttgcagtga agatgctaaa	2220
acccacggcc agatccagt gaaaacaagc tctcatgtct gaactgaaga taatgactca	2280
cctggggcca catttgaaca ttgtaaactt gctgggagcc tgcccaagt caggccccat	2340
ttacatcatc acagagtatt gcttctatgg agatttggc aactatttgc ataagaatag	2400
ggatagcttc ctgagccacc acccagagaa gccaaagaaa gagctggata tcttgatt	2460
gaacctctgct gatgaaagca cacggagcta tgttattttt tctttgaaa acaatggta	2520
ctacatggac atgaagcagg ctgatactac acagtatgtc cccatgttag aaaggaaaga	2580
ggtttctaaa tattccgaca tccagagatc actctatgtat cgtccagcct catataagaa	2640
gaatctatg ttagactcag aagtcaaaaa ctcctttca gatgataact cagaaggcct	2700
tactttattt gatttgttga gttcaccta tcaagttgcc cgaggaatgg agttttggc	2760
ttcaaaaaat tggccacc gtgatctggc tgctcgcaac gtctctgg cacaaggaaa	2820
aatttgtaaat atctgtact ttggcctggc cagagacatc atgcatgatt cgaactatgt	2880
gtcgaaaggc agtacccccc tgccctgaa gtggatggct cctgagagca tcttgacaa	2940
cctctacacc acactgagtg atgtctggc ttatggcatt ctgctctgg agatctttc	3000
ccttggtggc accccttacc ccggcatgtat ggtggattct actttctaca ataagatcaa	3060
gagttgggtac cggatggcca agcctgacca cgctaccagt gaagtctacg agatcatgg	3120
gaaatgtgg aacagtgaccc cggagaagag accctccctt taccacatgt gtggatgtt	3180
ggagaatctg ctgcgtggac aatataaaaa gagttatgaa aaaattcacc tggacttcct	3240
gaagagtgtac catcctgtg tggcacgtac gcgtgtggac tcaagacaatg catacatgg	3300
tgtcacctac aaaaacgagg aagacaagct gaaggactgg gaggggtggc tggatgacca	3360
gagactgaccc gtcgtacatcat tcctctgcct gacatttggacc ctgtccctgtac	3420
ggaggaggac ctggcaaga ggaacagaca cagctcgac acctctgtac agatgtccat	3480

tgagacgggt tccagcagtt ccacccat caagagagag gacgagacca ttgaagacat	3540
cgacatgatg gatgacatcg gcatagactc ttcagacctg gtggaaagaca gcttcctgta	3600
actggcggat tcgaggggtt cttccactt ctggggcac ctctggatcc cgttcagaaa	3660
accacccat tcaaatgcag aggtttagag gaggacttgg ttatgttia aagagaagtt	3720
cccagccaag ggcctcgaaa agcgttctaa atatgaatga atggatatt ttgaaatgaa	3780
ctttgtcagt gttgcctt gcaatgcctc agtagcatct cagtgggtg tgaagttgg	3840
agatagatgg ataaggaaat aataggccac agaaggtaa ctttgtcatt caaggacatt	3900
ggtagagtc caacagacac aatttatact gcgcacaaac tttagcattt taattatgtt	3960
aataactcta accaaggctg tgtagattt gtatataacta ttttttttgg acttcgttgg	4020
agaccactca atccatccat gtactccctt cttgaaacct gatgtcagct gctgttgaac	4080
tttttaaga agtgcataaa aaaccatttt tgaaccccaa aaggtaactgg tactatagca	4140
ttttgtatc ttttttagt taaagagat aaagaataat aattaaccaa cttgtttaa	4200
tagatttggg tcatttagaa gcctgacaac tcattttcat attgtatct atgtttaaa	4260
tactactact gttatcgatc atgctaaatg tggtaataatg taacatgattt tccctccaga	4320
gaaagcacaat tttttttttt tccttactaa gtaggtgtatc agtttgcacat tttttgcacat	4380
tttatattaaa taatgtttt ctctataaag tatgttataa gcttttagtga attaaatttt	4440
gttgagcata gagaacaaag taaaatgtt gttgtccagg aagtccaaat ttttaactgt	4500
actgaatagg ttccccatc catgttataa aaaaacaaatt aactgcctc tggaaataatg	4560
ggatttagaaa caaacaaaac tcttaagtcc taaaatgttcaatgttagag gcataaaacct	4620
gtgctgaaca taatctca tggatattac ccaatggaaa atataatgtt cagaaaaaaag	4680
actggatttgc cagaatgtttt tttttttttt ttcttcatgc ctgttgcacat ctttggcgcac	4740
cccaatataat gtttttttgc aatctatgaa cctgaaaagg gtcagaagga tgcccagaca	4800
tcagcccttcttccatccc cttttccaa agagaaagag tttgaaactc gagaccataa	4860
agatattttt tagtgaggc tggatgtca ttatgttgc tccatgttc tcaatgtgt	4920
gtggcagccca ggatgtacttag atccctggttt tccatgttgc agattctgaa gttatgttgc	4980
tgaggaaac cagatgttgc atttttctaa actccctggc tggatgttgc gttatgttgc	5040
cggaaacact gacttaggtt tggatgttgc gcatggaaa acaataattt tggatgttgc	5100
aacagggttgc ctttgcatttcaacc acgcaggaaat ctttgcattt tggatgttgc	5160
gtgacatttgc atgccatcta gtagcaattt ggcacccat ttttttttgc ctttgcatttgc	5220
tgaggctgatc aaagctaaatg ttttttttgc acaggttttc caaaatgttgc gttatgttgc	5280
cccaatgtat gggggagattt gaaatccccc ctttgcatttgc ccactccata	5340

ccccgccaag gaaaaggcatg tacaaaaatt atgcaattca gtgttccaag tctctgtta
accagagtcag tggtttgggtg gaaaaaaacat tttaagttt actgataatt tgaggtaga
tgggaggatg aattgtcaca tctatccaca ctgtcaaaca gggtgggtgt gggttcatgg
cattcttgc aatactgctt aattgctgat accatatgaa taaaacatgg gctgtgatta 5580

ctgcaatcac tgtgctatcg gcagatgatg ctttggaga tgcagaagca ataataaagt
acttgactac ctactggtgt aatctcaatg caagccccaa ctttcttatac caacttttc
atagtaagt cgaagactga gccagatgg ccaattaaaa acgaaaacct gacttagttc
tgtagagcca attagacttg aaatacgaaa gtgttcttag aatcacagct caagcattct
gtttatcgct cactctccct tgtacagct tatTTTGTG gtgtttgca ttttgatatt
gctgtgagcc ttgcatgaca tcatgaggcc ggatgaaact tctcagttcca gcagtttcca
gtcctaacaat atgtcccac ctgaatttgt atatgactgc atttgtgtgt gtgtgtgt 6000

tttcagcaaa ttccagattt gtttccttt ggcctctgc aaagtctcca gaagaaaatt
tgccaatctt tcctactttc tattttatg atgacaatca aagccggcct gagaaacact
atTTTGTACT ttttaaacga ttagtgatgt cttttttatg tggctgcca atctgtacaa
aatggctcta ttttgtgaa gagggacata agataaaatg atgttataca tcaatatgt
tatatgtatt tctatataga cttggagaat actgccaatgg cattttatgac aagctgtatc
actgccttcg tttatatttt ttaactgtg ataatccccaa caggcacatt aactgttgca
ctttgaatg tccaaaattt atatTTTGTG aataataaaa agaaagatac ttacatgttc 6420

ccaaaacaat ggtgtggta atgtgtgaga aaaactaact tgatagggtc taccataca
aaatgtatta cgaatcccc tggcatgtt tttgtttaa aacgtgtaaa tgaagatctt
tatatttcaa taaatgatataataattttaa gtta 6574

<210> 13

<211> 1089

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35	40	45
----	----	----

Cys Phe Gly Glu Ser Glu Val Ser Trp Gln Tyr Pro Met Ser Glu Glu	50	55
Glu Ser Ser Asp Val Glu Ile Arg Asn Glu Glu Asn Asn Ser Gly Leu	65	70
Phe Val Thr Val Leu Glu Val Ser Ser Ala Ser Ala Ala His Thr Gly	85	90
	95	

Leu Tyr Thr Cys Tyr Tyr Asn His Thr Gln Thr Glu Glu Asn Glu Leu	100	105
Glu Gly Arg His Ile Tyr Ile Tyr Val Pro Asp Pro Asp Val Ala Phe	115	120
Val Pro Leu Gly Met Thr Asp Tyr Leu Val Ile Val Glu Asp Asp Asp	130	135
Ser Ala Ile Ile Pro Cys Arg Thr Thr Asp Pro Glu Thr Pro Val Thr	145	150
	155	160

Leu His Asn Ser Glu Gly Val Val Pro Ala Ser Tyr Asp Ser Arg Gln	165	170
Gly Phe Asn Gly Thr Phe Thr Val Gly Pro Tyr Ile Cys Glu Ala Thr	180	185
Val Lys Gly Lys Lys Phe Gln Thr Ile Pro Phe Asn Val Tyr Ala Leu	195	200
Lys Ala Thr Ser Glu Leu Asp Leu Glu Met Glu Ala Leu Lys Thr Val	210	215
	220	

Tyr Lys Ser Gly Glu Thr Ile Val Val Thr Cys Ala Val Phe Asn Asn	225	230
235	240	
Glu Val Val Asp Leu Gln Trp Thr Tyr Pro Gly Glu Val Lys Gly Lys	245	250
Gly Ile Thr Met Leu Glu Glu Ile Lys Val Pro Ser Ile Lys Leu Val	260	265
Tyr Thr Leu Thr Val Pro Glu Ala Thr Val Lys Asp Ser Gly Asp Tyr	275	280
	285	

Glu Cys Ala Ala Arg Gln Ala Thr Arg Glu Val Lys Glu Met Lys Lys

290 295 300

Val Thr Ile Ser Val His Glu Lys Gly Phe Ile Glu Ile Lys Pro Thr

305 310 315 320

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

325 330 335

Val Glu Val Arg Ala Tyr Pro Pro Pro Arg Ile Ser Trp Leu Lys Asn

340 345 350

Asn Leu Thr Leu Ile Glu Asn Leu Thr Glu Ile Thr Thr Asp Val Glu

355 360 365

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

370 375 380

Lys Glu Glu Asp Ser Gly His Tyr Thr Ile Val Ala Gln Asn Glu Asp

385 390 395 400

Ala Val Lys Ser Tyr Thr Phe Glu Leu Leu Thr Gln Val Pro Ser Ser

405 410 415

Ile Leu Asp Leu Val Asp Asp His His Gly Ser Thr Gly Gly Gln Thr

420 425 430

Val Arg Cys Thr Ala Glu Gly Thr Pro Leu Pro Asp Ile Glu Trp Met

435 440 445

Ile Cys Lys Asp Ile Lys Lys Cys Asn Asn Glu Thr Ser Trp Thr Ile

450 455 460

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

465 470 475 480

Arg Ser Thr Val Glu Gly Arg Val Thr Phe Ala Lys Val Glu Glu Thr

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

Ala Ala Val Leu Val Leu Leu Val Ile Val Ile Ile Ser Leu Ile Val

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1025	1030	1035
Arg His Ser Ser Gln Thr Ser	Glu Glu Ser Ala Ile	Glu Thr Gly
1040	1045	1050
Ser Ser Ser Ser Thr Phe Ile	Lys Arg Glu Asp Glu	Thr Ile Glu
1055	1060	1065
Asp Ile Asp Met Met Asp Asp	Ile Gly Ile Asp Ser	Ser Asp Leu
1070	1075	1080
Val Glu Asp Ser Phe Leu		
1085		
<210> 14		
<211> 5718		
<212> DNA		
<213> Homo sapiens		
<400> 14		
tcctgaggc tgccagcgc cagcagtgac tgccgcct atctggacc caggatcgct	60	
ctgtgagcaa ctggagcca gagaggagat caacaaggag gaggagagag ccggccctc	120	
agccctgctg cccagcagca gcctgtgctc gccctgccta acgcagacag ccagacccag	180	
ggcgccccct ctggcggtc tgcgtccccc gaaggatgct tggggagtga ggcgaagctg	240	
ggccgcctct ctccctaca gcagccccct tcctccatcc ctctgttctc ctgagccttc	300	
aggagcctgc accagtccctg cctgtcccttc tactcagctg ttacccactc tgggaccagc	360	
agtctttctg ataactggga gagggcagta aggaggactt cctggagggg gtgactgtcc	420	
agagcctgga actgtgccca caccagaagc catcagcagc aaggacacca tgcggcttcc	480	
gggtgcgatg ccagctctgg ccctcaaagg cgagctgctg ttgctgtctc tcctgttact	540	
tctggaacca cagatctctc agggccttgt cgtcacaccc cggggccag agcttgtcct	600	
caatgtctcc agcaccttcg ttctgacctg ctcgggttca gctccgggtgg tgtggaaacg	660	
gatgtcccag gagccccac agggaaatggc caaggcccag gatggcacct tctccagcgt	720	
gctcacactg accaacctca ctgggctaga cacgggagaa tactttgca cccacaatga	780	
ctccctgga ctggagaccg atgagcggaa acggctctac atctttgtgc cagatccac	840	
cgtgggttc ctccctaatg atgccgagga actattcatc ttctcacgg aaataactga	900	
gatcaccatt ccatgccgag taacagaccc acagctggtg gtgacactgc acgagaagaa	960	
aggggacgtt gcactgcctg tcccctatga tcaccaacgt ggctttctg gtatcttga	1020	

ggacagaagc tacatctgca aaaccacca tggggacagg gaggtggatt ctgatgccta	1080
cstatgtctac agactccagg tgtcatccat caacgtctct gtgaacgcag tgcagactgt	1140
ggtccgccag ggtgagaaca tcaccctcat gtgcatttg atcggaatg aggtggtaaa	1200
cttcgagtgg acataccccca gcaaagaaa tggcgccgt gttggccgg tgactgactt	1260
cctcttggat atgccttacc acatccgctc catcctgcac atccccagt ccgagttaga	1320
agactcgaaaa acctacacct gcaatgtgac ggagagtgt aatgaccatc aggatgaaaa	1380
ggccatcaac atcacccgtgg ttgagagccg ctacgtccgg ctccctggag aggtggcac	1440
actacaattt gctgagctgc atcggagccg gacactgcag gtagtggcagg aggccctacc	1500
accggccact gtcctgttgt tcaaagacaa ccgcaccctg ggcgactcca ggcgtggca	1560
aatcgccctg tccacgcgca acgtgtcgga gacccggat gtgtcagagc tgacactggt	1620
tgcgtgtgg agtggcagagg ctggccacta caccatgcgg gccttcatg aggatgtga	1680
ggtccagctc tcctccagc tacagatcaa tgtccctgtc cgagtgtgg agctaagtga	1740
gagccaccct gacagtgggg aacagacagt ccgctgtcgt ggccggggca tgcccccagcc	1800
gaacatcatc tggctgcct gcagagaccc caaaagggtt ccacgtgagc tgccggccac	1860
gctgctgggg aacagttccg aagaggagag ccagctggag actaacgtga cgtactggga	1920
ggaggaggcag gagtttgggg tgggtgacact gactgctg cagcacgtgg atcggccact	1980
gtcgggtgcgc tgacacgtgc gcaacgctgt gggccaggac acgcaggagg tcatcgtgg	2040
gccacactcc ttgccttttta aggtgggtt gatctcagcc atcctggccc tgggtgtct	2100
caccatcatc tcccttatca tcctcatcat gctttggcag aagaagccac gttacgagat	2160
ccgatgaaag gtgatttgagt ctgtgagctc tgacggccat gaggatcatc acgtggacc	2220
catgcagctg ccctatgact ccacgtggga gctgccggg gaccagttg tgctggacg	2280
caccctcgcc tctggggcct ttggcaggt ggtggaggcc acggctcatg gcctgagcca	2340
ttctcaggcc acgtgaaag tggccgtcaa gatgtttaaa tccacagccc gcagcgtga	2400
gaagcaagcc ctatgtcg agctgaaat catgagtcac ctggggcccc acctgaacgt	2460
ggtaaacctg ttggggcct gcaccaaagg aggaccatc tatatcatca ctgagttactg	2520
ccgctacgga gacctgggtgg actacctgca ccgcaacaaa cacaccccttcc tgcagcacca	2580
ctccgacaag cggcccccgc ccagcgccga gctctacagc aatgctctgc ccgttggct	2640
ccccctggcc agccatgtgt ctttgaccgg ggagagccgac ggtggctaca tggacatgag	2700
caaggacgag tcgggtggact atgtgcccatt gctggacatg aaaggagacg tcaaataatgc	2760
agacatcgag tcctccaaact acatggcccc ttacgataac tacgtttccct ctgcccgt	2820
gaggacctgc cgagcaactt tgatcaacga gtctccagtg ctaagctaca tggacctcgt	2880

gggcttcagc taccaggtgg ccaatggcat ggagttctg gcctccaaga actgcgtcca	2940
cagagacctg gcgcttagga acgtgctcat ctgtgaaggc aagctggtca agatctgtga	3000
cttggcctg gctcgagaca tcatgcggga ctgcattac atctccaaag gcagcacctt	3060
tttgccctta aagtggatgg ctccggagag catcttcaac agcctctaca ccaccctgag	3120
cgacgtgtgg tcctcgggta tcctgctcg ggagatctc accttgggtg gcaccctta	3180
cccagagctg cccatgaacg agcagttcta caatgccatc aaacggggtt accgcatggc	3240
ccagcctgcc catgcctccg acgagatcta tgagatcatg cagaagtgtc gggagagaa	3300
gtttgagatt cgccccccct tctccagct ggtgctgctt ctgcagagac tgttggcga	3360
aggttacaaa aagaagtacc agcaggtgga tgaggagtt ctgaggagtg accacccagc	3420
catccttcgg tcccaggccc gttgcctgg gttccatggc ctccgatctc ccctggacac	3480
cagctccgtc ctctatactg ccgtgcagcc caatgagggta gacaacgact atatcatccc	3540
cctgcctgac cccaaaccccg aggttgctga cgagggccca ctggagggtt ccccccagct	3600
agccagctcc accctgaatg aagtcaacac ctccctcaacc atccctgtc acagccccct	3660
ggagccccag gacgaaccag agccagagcc ccagctttag ctccaggtgg agccggagcc	3720
agagctggaa cagttgccgg attcgggtg ccctgcgcct cggcggaag cagaggatag	3780
cttcctgttag gggctggcc cctaccctgc cctgectgaa gttcccccc tgccagcacc	3840
cagcatctcc tggctggcc tgaccggct tcctgtcagc caggctgccc ttatcagctg	3900
tcccttcgt gaagctttct gtcctgacg ttttgtgccc caaacctgg ggctggctta	3960
ggaggcaaga aaactgcagg ggccgtgacc agccctctgc ctccagggag gccaaactgac	4020
tctgagccag gttccccca gggactcag tttccata tgtaagatgg gaaagttagg	4080
cttgatgacc cagaatctag gattctctcc ctggctgaca ggtggggaga ccgaatccct	4140
ccctgggaag attcttgag ttactgaggt ggtaaattaa ctttttctg ttcagccagc	4200
taccctcaa ggaatcatag ctctctctc gcactttat ccacccagga gctagggaaag	4260
agacccttagc ctccctggct gtcggctgag cttagggcta gccttgagca gtgtgcctc	4320
atccagaaga aagccagtct ctccttatg atgccagtcc ctgcgttccc tggcccgagc	4380
tggctgggg ccattaggca gcctaattaa tgctggagc tgagccaagt acaggacacc	4440
cccagcctgc agcccttgcc cagggactt ggagcacacg cagccatagc aagtgcctgt	4500
gtccctgtcc ttccaggccca tcagtcctgg ggcttttct ttatcaccct cagtcataat	4560
ccatccacca gagtctagaa ggccagacgg gcccgcata tgtgtatgaga atgtaaatgt	4620
gccagtggtgg agtggccacg tgggtgtgcc agtataatggc cttggctctg cattggacct	4680

gctatgagc ttggaggaa tcctcaccc tctctggcc tcagttccc cttcaaaaaa	4740
--	------

tgaataagtc ggacttatta actctgagtg cctgccagc actaacattc tagagtattc	4800
caggtggttg cacatttgc cagatgaagc aaggccatat accctaaact tccatcctgg	4860
gggtcagctg ggctcctggg agattccaga tcacacatca cactctggg actcaggaac	4920
catccccctt cccaggccc ccagcaagtc tcaagaacac agctgcacag gccttgactt	4980
agagtgacag ccggtgtcct ggaaagcccc cagcagctgc cccagggaca tggaaagacc	5040
acgggacctc ttctactacc cacgatgacc tccggggta tcctggcaa aaggacaaa	5100
gagggcaaat gagatcacct cctgcagccc accactccag cacctgtgcc gaggtctgcg	5160

tcgaagacag aatggacagt gaggacagt atgtttgtaaagacaaga agttcagat	5220
gggtaccca agaaggatgt gagaggtggg cgcttggag gtttgcctt caccaccag	5280
ctgccccatc cctgaggcag cgctccatgg ggatgggtt ttgtcactgc ccagacctag	5340
cagtacatc tcattgtccc cagcccaatg ggcattggag gtccagggtt agtcagggtt	5400
gtagccaaga cggcccgca cggggagggt tggaaagggg gtgcaggaag ctcaaccct	5460
ctggcacca accctgcatt gcaggttggc accttacttc cctggatcc ccagagtgg	5520
tccaggagg gagagtgggt tctcaatacg gtaccaaaga tataatcacc tagttaca	5580

aatattttta ggactcacgt taactcacat ttatacagca gaaatgctat ttgttatgct	5640
gttaagttt tctatctgt tactttttt taaggaaag atttaataat taaaccttgt	5700
gcttctact cacaaaaa	5718

<210> 15

<211> 1106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Met Ser Gln Glu Pro Pro Gln Glu Met Ala Lys Ala Gln Asp Gly Thr
 65 70 75 80
 Phe Ser Ser Val Leu Thr Leu Thr Asn Leu Thr Gly Leu Asp Thr Gly
 85 90 95

 Glu Tyr Phe Cys Thr His Asn Asp Ser Arg Gly Leu Glu Thr Asp Glu
 100 105 110
 Arg Lys Arg Leu Tyr Ile Phe Val Pro Asp Pro Thr Val Gly Phe Leu
 115 120 125
 Pro Asn Asp Ala Glu Glu Leu Phe Ile Phe Leu Thr Glu Ile Thr Glu
 130 135 140
 Ile Thr Ile Pro Cys Arg Val Thr Asp Pro Gln Leu Val Val Thr Leu
 145 150 155 160

 His Glu Lys Lys Gly Asp Val Ala Leu Pro Val Pro Tyr Asp His Gln
 165 170 175
 Arg Gly Phe Ser Gly Ile Phe Glu Asp Arg Ser Tyr Ile Cys Lys Thr
 180 185 190
 Thr Ile Gly Asp Arg Glu Val Asp Ser Asp Ala Tyr Tyr Val Tyr Arg
 195 200 205
 Leu Gln Val Ser Ser Ile Asn Val Ser Val Asn Ala Val Gln Thr Val
 210 215 220

 Val Arg Gln Gly Glu Asn Ile Thr Leu Met Cys Ile Val Ile Gly Asn
 225 230 235 240
 Glu Val Val Asn Phe Glu Trp Thr Tyr Pro Arg Lys Glu Ser Gly Arg
 245 250 255
 Leu Val Glu Pro Val Thr Asp Phe Leu Leu Asp Met Pro Tyr His Ile
 260 265 270
 Arg Ser Ile Leu His Ile Pro Ser Ala Glu Leu Glu Asp Ser Gly Thr
 275 280 285

 Tyr Thr Cys Asn Val Thr Glu Ser Val Asn Asp His Gln Asp Glu Lys
 290 295 300
 Ala Ile Asn Ile Thr Val Val Glu Ser Gly Tyr Val Arg Leu Leu Gly

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

Arg Tyr Glu Ile Arg Trp Lys Val Ile Glu Ser Val Ser Ser Asp Gly
 565 570 575
 His Glu Tyr Ile Tyr Val Asp Pro Met Gln Leu Pro Tyr Asp Ser Thr
 580 585 590
 Trp Glu Leu Pro Arg Asp Gln Leu Val Leu Gly Arg Thr Leu Gly Ser
 595 600 605

 Gly Ala Phe Gly Gln Val Val Glu Ala Thr Ala His Gly Leu Ser His
 610 615 620
 Ser Gln Ala Thr Met Lys Val Ala Val Lys Met Leu Lys Ser Thr Ala
 625 630 635 640
 Arg Ser Ser Glu Lys Gln Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Ile Met Ser
 645 650 655
 His Leu Gly Pro His Leu Asn Val Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr
 660 665 670

 Lys Gly Gly Pro Ile Tyr Ile Ile Thr Glu Tyr Cys Arg Tyr Gly Asp
 675 680 685
 Leu Val Asp Tyr Leu His Arg Asn Lys His Thr Phe Leu Gln His His
 690 695 700
 Ser Asp Lys Arg Arg Pro Pro Ser Ala Glu Leu Tyr Ser Asn Ala Leu
 705 710 715 720
 Pro Val Gly Leu Pro Leu Pro Ser His Val Ser Leu Thr Gly Glu Ser
 725 730 735

 Asp Gly Gly Tyr Met Asp Met Ser Lys Asp Glu Ser Val Asp Tyr Val
 740 745 750
 Pro Met Leu Asp Met Lys Gly Asp Val Lys Tyr Ala Asp Ile Glu Ser
 755 760 765
 Ser Asn Tyr Met Ala Pro Tyr Asp Asn Tyr Val Pro Ser Ala Pro Glu
 770 775 780
 Arg Thr Cys Arg Ala Thr Leu Ile Asn Glu Ser Pro Val Leu Ser Tyr
 785 790 795 800

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

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

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

<210> 16

<211> 3626

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 16

agtgacacctgc ttttgggggt gaccgccgga gcgcggcgtg agccctcccc cttgggatcc	480
cgcagctgac cagtgcgcgt gacggacaga cagacagaca ccgccccca g cccagctac	540
cacccctcccg ccggccggcg gcggacagt g acgcggcgg cgagccgcgg gcagggccg	600
gagcccgccgc ccggaggcgg ggtggagggg gt cggggctc gcggcgtcgc actgaaactt	660
ttcgtccaac ttctggctg ttctcgcttc ggaggagccg tggtccgcgc ggggaagcc	720
gagccgagcgc gagccgcgag aagtgcgtac tcggccggg aggagccgca gccggaggag	780
ggggaggagg aagaagagaaa ggaagaggag agggggccgc agtggcgtact cggcgtcgg	840

aagccgggct catggacggg tgaggcggcg gtgtgcgcag acagtgtcc agccgcgcgc	900
gctccccagg ccctggcccg ggcctcggc cggggaggaa gagtagctcg ccgaggcgcc	960
gaggagagcg ggccgccca cagcccgagc cggagaggga ggcgcagccg cgccggcccc	1020
ggtcgggcct ccgaaacctat gaacttctg ctgtcttggg tgcattggag cttgccttg	1080
ctgtcttacc tccaccatgc caagtggtcc caggctgcac ccatggcaga aggaggagg	1140

cagaatcatc acgaagtgg tgaagttcatg gatgtctatc agcgacgcta ctgccatcca	1200
atcgagaccc tggggacat cttccaggag taccctgatg agatcgagta catcttcaag	1260
ccatccctgtg tgcccctgat gcgcgcggg ggctgtgc atgacgaggg cctggagtgt	1320
gtgcccactg aggagtccaa catcaccatg cagattatgc ggcataaacc tcaccaaggc	1380
cagcacatag gagagatgag cttccctacag cacaacaaat gtgaatgcag accaaagaaa	1440
gatagagcaa gacaagaaaa aaaatcgtt cgaggaaagg gaaagggca aaaacgaaag	1500
cgcaagaat cccgtataa gtcctggagc gttccctgtg ggccttgctc agagcggaga	1560
aagcatttgt ttgtacaaga tccgcagacg tgtaaatgtt cctgaaaaa cacagactcg	1620
cgttgcaagg cgaggcagct tgagttaaac gaacgtactt gcagatgtga caagccgagg	1680
cggtgagccg ggcaggagga aggagccctcc ctcagggtt cgggaaccag atctctcacc	1740
aggaaagact gatacagaac gatcgatatac gaaaccacgc tgccgcacc acaccatcac	1800
catcgacaga acagtcctta atccagaaac ctgaaatgaa ggaagaggag actctgcga	1860
gagcaacttg ggtccggagg gcgagactcc ggcggaaagca ttccggcggc ggtgaccag	1920
cacggtcctt ctgttattt gattgcattttt ttgtgtctaa atcaccgagc	1980
ccggaagatt agagagttt atttctggta ttccctgtaga cacaccaccac cacatacata	2040
catttatata tatatatattt atatatataat aaaaataaat atctctatattt tatatatata	2100
aaatatataat atttttttt taaattaaca gtgcataatgt tattgggttc ttcacttgat	2160
gtatttgact gctgtggact tgagttggaa gggaaatgtt cccactcaga tcctgacagg	2220
gaagaggagg agatgagaga ctctggcatg atctttttt tgccccactt ggtggggca	2280
gggtcccttc ccctgcccag gaatgtgcaa ggccaggcga tggggcaaa tatgaccag	2340
ttttggaaac accgacaaac ccagccctgg cgctgagcct ctctacccca ggtcagacgg	2400
acagaaagac agatcacagg tacaggatg aggacaccgg ctctgaccag gagtttgggg	2460
agcttcagga cattgtgtg ctgttgggat tccctccaca tgctgcacgc gcatctcgcc	2520
cccagggca ctgcctggaa gattcaggag cctggggcgc ctgcgttac tctcacctgc	2580
ttctgagttt cccaggagac cactggcaga tgtccggcg aagagaagag acacattgtt	2640
ggaagaagca gcccatgaca gtccttcctc ctggactcg ccctcatctt cttctgctc	2700
cccttcctgg ggtgcagcct aaaaggacct atgtcctcac accattgaaa ccactagttc	2760
tgtccccca ggagacctgg ttgtgtgtgt gtgagtggtt gaccttcctc catcccctgg	2820
tccttcctt ccctcccgaa ggcacagaga gacaggcag gatccacgtg cccattgtgg	2880

aggcagagaa aagagaaaagt gtttatata cggtaacttat ttaatatccc ttttaatta 2940

gaaattaaaa cagtttaattt aattaaagag tagggtttt tttcagtatt ctggtaat 3000
 atttatcc aactatccat gagatgtatc ttttgcctc tttgcctc ttatttgac 3060
 cggtttgt atataaaatt catgttcca atctctctc ccctgatcgg tgacagtac 3120
 tagcttatct tgaacagata ttaatttg ctaacactca gctctgcct ccccgatccc 3180
 ctggctcccc agcacacatt ccttgaat aaggttcaa tatacatcta catactat 3240
 atatatttgg caacttgtat ttgtgtat atatataat atatgttat gtatataatgt 3300
 gattctgata aaatagacat tgctattctg tttttatat gtaaaaacaa aacaagaaaa 3360

aatagagaat tctacatact aaatctctc ctttttaa tttatatt tgttatcatt 3420
 tattttgg tgctactgtt tatccgtat aattgtgggg aaaagatatt aacatcacgt 3480
 ctttgtctc agtcagttt ttccgagat tccgtgtac atatttattt taaacaacg 3540
 acaaagaat acagatatact cttaaaaaaa aaaaagcatt ttgtataaa gaatttaatt 3600
 ctgatctcaa aaaaaaaaaa aaaaaa 3626

<210> 17

<211> 395

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

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

Arg Arg Lys His Leu Phe Val Gln Asp Pro Gln Thr Cys Lys Cys Ser

355 360 365

Cys Lys Asn Thr Asp Ser Arg Cys Lys Ala Arg Gln Leu Glu Leu Asn

370 375 380

Glu Arg Thr Cys Arg Cys Asp Lys Pro Arg Arg

385 390 395

<210> 18

<211> 4017

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 18

atggtcagct actgggacac cgggtcctg ctgtgcgcgc tgctcagctg tctgcttctc	60
acaggatcta gtcagggttc aaaattaaaa gatcctgaac tgagttaaa aggccacccag	120
cacatcatgc aagcaggcca gacactgcat ctccaatgca gggggaaagc agcccataaa	180
tggctttgc ctgaaatgggt gagaaggaa agcgaaaggc tgagcataac taaatctgcc	240
tgtgaaagaa atggcaaaca attctgcagt actttaacct tgaacacagc tcaagcaaac	300
cacactggct tctacagctg caaatatcta gctgtaccta cttcaaagaa gaaggaaaca	360

gaatctgcaa tctatatatt tatttgtat acaggttagac cttcgtaga gatgtacagt	420
gaaatccccg aaattataca catgactgaa ggaagggagc tgcattcc ctgcgggtt	480
acgtcaccta acatcactgt tactttaaa aagtttccac ttgacacttt gatccctgat	540
ggaaaacgca taatctggga cagtagaaag ggcttcatca tatcaaatgc aacgtacaaa	600
gaaatagggc ttctgacctg tgaagcaaca gtcaatggc atttgtataa gacaaactat	660
ctcacacatc gacaaaccaa tacaatcata gatgtccaaa taagcacacc acgcccagtc	720
aaattactta gaggccatac tcttgcctc aattgtactg ctaccactcc cttgaacacg	780

agagttcaaa tgacctggag ttaccctgat gaaaaaaaata agagagctc cgtaaggcga	840
cgaattgacc aaagcaattc ccatgccaac atattctaca gtgttcttac tattgacaaa	900
atgcagaaca aagacaaagg actttatact tgtcgtaa ggagtggacc atcattcaaa	960
tctgttaaca cctcagtgca tatatatgat aaagcattca tcactgtgaa acatcgaaaa	1020
cagcagggtgc ttgaaaccgt agctggcaag cggcttacc ggctcttat gaaagtgaag	1080
gcattccct cgccggaagt tgtatggta aaagatgggt tacctgcac tgagaaatct	1140
gctcgctatt tgactcgtgg ctactcgta attatcaagg acgtaactga agaggatgca	1200

ggaaattata caatcttgct gagcataaaa cagtcaaatg tgttaaaaa cctcaactgcc	1260
actctaattg tcaatgtgaa accccagatt tacgaaaagg ccgtgtcatc gtttccagac	1320
ccggctctct acccactggg cagcagacaa atcctgactt gtaccgcata tggtatccct	1380
caaccfaca tcaagtggtt ctggcacccc tgtaaccata atcattccga agcaaggtgt	1440
gactttgtt ccaataatga agagtcctct atcctggatg ctgacagcaa catggaaac	1500
agaattgaga gcatcaactca gcgcatggca ataatagaag gaaagaataa gatggctagc	1560
accttggttg tggctgactc tagaatttct ggaatctaca tttgcatacg ttccaataaa	1620
gttgggactg tggaaagaaa cataagctt tatatcacag atgtgc当地 tgggttcat	1680
gttaacttgg aaaaaatgcc gacggaagga gaggacactga aactgtcttg cacagttAAC	1740
aagttttat acagagacgt tactggatt ttactgc当地 cagttataa cagaacaatg	1800
cactacagta tt当地caagca aaaaatggcc atcactaagg agcactccat cactttat	1860
cttaccatca tgaatgttcc cctgc当地agat tcaggcacct atgc当地gc当地 agccaggaat	1920
gtatacacag gggaaagaaaat cctccagaag aaagaaatta caatc当地aga tcaggaagca	1980
ccataacctcc tgc当地aaacct cagtgatcac acagtgccca tcagc当地ttc caccacttta	2040
gactgtcatg ctaatgggtt ccccgagccct cagatcaactt ggttaaaaa caaccacaaa	2100
atacaacaag agcctgaaat tatttttagga ccaggaagca gcacgctgtt tattgaaaga	2160
gtcacagaag aggatgaagg tgtctatcac tgcaaagccca ccaaccagaa gggctctgtg	2220
gaaagttcag catacctcac tggtaagga acctcgacca agtctaatttct ggagctgatc	2280
actctaataat gcacccgtgtt ggctgc当地act ctcttc当地gc tcttataac cctttatc	2340
c当地aaaatga aaaggcttcc ttctgaaata aagactgact acctatcaat tataatggac	2400
ccagatgaag ttcccttggaa tgagcactgtt gagcggctcc cttatgatgc cagcaagtgg	2460
gagtttggccc gggagagact taaactgggc aaatcaacttgaagagggc ttttggaaaa	2520
gtggttcaag catcaggcatt tggcattaag aaatcaccta cgtgccc当地ac tggctgtg	2580
aaaatgtga aagagggggc cacggccacg gagtacaaag ctctgatgac tgagctaaaa	2640
atcttgaccc acattggccca ccatctgaac gtggtaacc tgctgggagc ctgc当地caag	2700
caaggaggc ctctgatggt gatttttggaa tactgcaaattt atggaaatct ctccaaactac	2760
ctcaagagca aacgtgactt atttttctc aacaaggatg cagcactaca catggagcc	2820
aagaaagaaa aaatggagcc aggcctggaa caaggcaaga aaccaagact agatagcgtc	2880
accagcagcg aaagctttgc gagctccggc tttcaggaag ataaaagtct gagtgatgtt	2940
gaggaagagg aggattctga cggttctac aaggagccca tcaactatgga agatctgatt	3000
tcttacagtt ttcaagtggc cagaggcatg gagttcctgt ctccagaaa gtgc当地ttcat	3060

cgggacctgg cagcgagaaa cattcttta tctgagaaca acgtggtgaa gatttgtat	3120
tttggcctg cccggatat ttataagaac cccgattatg tgagaaaagg agatactcga	3180
c当地ctga aatggatgcc tcctgaatct atcttgaca aaatctacag caccaagagc	3240
gacgtgttgt ctacggagt attgctgigg gaaatcttct ctttaggtgg gtctccatac	3300

ccagggatc aaatggatga ggactttgc agtcgcctga gggaaaggcat gaggatgaga	3360
gctcctgagt actctactcc tggaaatctat cagatcatgc tggactgctg gcacagagac	3420
ccaaaagaaa gccaagatt tgcagaacctt gtggaaaaac taggtgattt gcttcaagca	3480
aatgtacaac aggtatgtaa agactacatc ccaatcaatg ccatactgac aggaaatagt	3540
gggttacat acicaactcc tgccttcctt gaggacttct tcaagggaaag tatttcagct	3600
ccgaagtta attcaggaag ctctgatgtat gtcagatatg taaatgctt caagttcatg	3660
agcctggaaa gaatcaaaac ctttgaagaa ctttaccga atgccacctc catgttcatg	3720

gactaccagg ggcacacgcac cactctgttgc gcctctccca tgctgaagcg cttcacctgg	3780
actgacagca aacccaaggc ctcgctcaag attgacttga gagtaaccag taaaagtaag	3840
gagtcgggat tgcgtatgtt cagcaggccc agttctgcc attccagctg tggcacgtc	3900
agcgaaggca agcgcagggtt cacctacgac cacgctgagc tggaaaggaa aatcgcgtgc	3960
tgctccccgc ccccgacta caactcggtt gtcctgtact ccacccaccatctag	4017

<210> 19

<211> 1338

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

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

1	5	10	15
Cys	Leu	Leu	Leu

Thr Gly Ser Ser Ser Gly Ser Lys Leu Lys Asp Pro

20	25	30
Glu	Leu	Ser

Leu Lys Gly Thr Gln His Ile Met Gln Ala Gln Thr

35	40	45
Glu	Leu	Ser

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

50	55	60
Glu	Met	Val

Ser Lys Glu Ser Glu Arg Leu Ser Ile Thr Lys Ser Ala

65	70	75	80
----	----	----	----

Cys Gly Arg Asn Gly Lys Gln Phe Cys Ser Thr Leu Thr Leu Asn Thr

85 90 95

Ala Gln Ala Asn His Thr Gly Phe Tyr Ser Cys Lys Tyr Leu Ala Val

100 105 110

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

115 120 125

Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu

130 135 140

Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val

145 150 155 160

Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr

165 170 175

Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe

180 185 190

Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu

195 200 205

Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg

210 215 220

Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Gln Ile Ser Thr Pro Arg Pro Val

225 230 235 240

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

245 250 255

Pro Leu Asn Thr Arg Val Gln Met Thr Trp Ser Tyr Pro Asp Glu Lys

260 265 270

Asn Lys Arg Ala Ser Val Arg Arg Ile Asp Gln Ser Asn Ser His

275 280 285

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

290 295 300

Asp Lys Gly Leu Tyr Thr Cys Arg Val Arg Ser Gly Pro Ser Phe Lys

305 310 315 320

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

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

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

580 585 590

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

595 600 605

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

610 615 620

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

625 630 635 640

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

645 650 655

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

660 665 670

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

675 680 685

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

690 695 700

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

705 710 715 720

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

725 730 735

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

740 745 750

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

755 760 765

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

770 775 780

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

785 790 795 800

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

805 810 815

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

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

Glu Ser Ile Phe Asp Lys Ile Tyr Ser Thr Lys Ser Asp Val Trp

1070 1075 1080

Ser Tyr Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu Gly Gly Ser

1085 1090 1095

Pro Tyr Pro Gly Val Gln Met Asp Glu Asp Phe Cys Ser Arg Leu

1100 1105 1110

Arg Glu Gly Met Arg Met Arg Ala Pro Glu Tyr Ser Thr Pro Glu

1115 1120 1125

Ile Tyr Gln Ile Met Leu Asp Cys Trp His Arg Asp Pro Lys Glu

1130 1135 1140

Arg Pro Arg Phe Ala Glu Leu Val Glu Lys Leu Gly Asp Leu Leu

1145 1150 1155

Gln Ala Asn Val Gln Gln Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Pro Ile Asn

1160 1165 1170

Ala Ile Leu Thr Gly Asn Ser Gly Phe Thr Tyr Ser Thr Pro Ala

1175 1180 1185

Phe Ser Glu Asp Phe Phe Lys Glu Ser Ile Ser Ala Pro Lys Phe

1190 1195 1200

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

1205 1210 1215

Phe Met Ser Leu Glu Arg Ile Lys Thr Phe Glu Glu Leu Leu Pro

1220 1225 1230

Asn Ala Thr Ser Met Phe Asp Asp Tyr Gln Gly Asp Ser Ser Thr

1235 1240 1245

Leu Leu Ala Ser Pro Met Leu Lys Arg Phe Thr Trp Thr Asp Ser

1250 1255 1260

Lys Pro Lys Ala Ser Leu Lys Ile Asp Leu Arg Val Thr Ser Lys

1265 1270 1275

Ser Lys Glu Ser Gly Leu Ser Asp Val Ser Arg Pro Ser Phe Cys

1280 1285 1290

His Ser Ser Cys Gly His Val Ser Glu Gly Lys Arg Arg Phe Thr

1295	1300	1305	
Tyr Asp His Ala Glu Leu Glu Arg Lys Ile Ala Cys Cys Ser Pro			
1310	1315	1320	
Pro Pro Asp Tyr Asn Ser Val Val Leu Tyr Ser Thr Pro Pro Ile			
1325	1330	1335	
<210> 20			
<211> 5830			
<212> DNA			
<213> Homo sapiens			
<400> 20			
actgagtccc gggaccccg gagagcggc agtgtgtggt cgctgcgtt cctctgcctg	60		
cgcgggcat cacttgcgcg ccgcagaag tccgtctggc agcctggata tcctctcta	120		
ccggcacccg cagacgcccc tgcagccgcc ggtcggcgcc cgggctccct agccctgtgc	180		
gctcaactgt cctgcgctgc ggggtgccgc gagttccacc tccgcgcctc cttctctaga	240		
caggcgctgg gagaagaacaac cggctccga gttctggca ttgcggcg ctcgagggtgc	300		
aggatgcaga gcaagggtct gctggccgtc gccctgtggc tctgcgtgga gaccgggcc	360		
gcctctgtgg gtttgcttag tggttctttt gatctgccta ggctcagcat aaaaaagac	420		
atacttacaa ttaaggctaa tacaacttcaa caaattactt gcagggaca gaggacttg	480		
gactggctttt ggccaataaa tcagagtggc agtgagcaaa ggttggaggt gactgagtgc	540		
agcgatggcc tttctgtaa gacactcaca attccaaaag tcatcgaaa tgacactgga	600		
gcctacaagt gtttctaccg gaaactgac ttggcctcg tcatttatgt ctatgttcaa	660		
gattacagat ctccatttat tgcttctgtt agtgaccaac atggagtcgt gtacattact	720		
gagaacaaaaa acaaaaactgt ggtgattcca tgtctcggtt ccatttcaaa tctcaacgtg	780		
tcaacttgcg caagatacc agaaaagaga ttgttcctg atggtaacag aatttcctgg	840		
gacagcaaga agggctttac tattccacg tacatgatca gctatgctgg catgttttc	900		
tgtgaagcaa aaattaatga taaaagttac cagtctatta tgtacatagt tgtcggtta	960		
gggtatagga ttatgatgt gtttctgagt ccgtctcatg gaattgaact atctgttgg	1020		
gaaaagctt gcttaattt tacagcaaga actgaactaa atgtggggat tgacttcaac	1080		
tggaaatacc ctcttcgaa gcatcagcat aagaaacttg taaaccgaga cctaaaaacc	1140		
cagtctggga gtgagatgaa gaaattttg agcaccttaa ctatagatgg tgtaacccgg	1200		
agtgaccaag gattgtacac ctgtgcagca tccagtggc tcatgaccaaa gaagaacagc	1260		

acatttgtca gggccatga aaaaccttt gttgtttt gaagtggcat ggaatctcg	1320
gtgaaagcca cggggggga gcgtgtcaga atccctgcga agtaccttgg ttaccaccc	1380
ccagaataa aatggtataa aaatgaaata ccccttgagt ccaatcacac aattaaagcg	1440
ggcaigtac tgacgattat ggaagtgagt gaaagagaca caggaattta cactgtcatc	1500
cttaccaatc ccattcaaa ggagaagcag agccatgtgg tctctgtt tgttatgtc	1560
ccaccccaga ttggtgagaa atctctaatac ttcctgtgg attcctacca gtacggcacc	1620
actcaaacgc tgacatgtac ggtctatgcc attccccc cgcacatccat ccactggat	1680
tggcagtgg aggaagagtgc ccccaacgag cccagccaag ctgtctcagt gacaaaccca	1740
tacccttgt aagaatggag aagtgtggag gacttccagg gaggaataa aattgaattt	1800
aataaaaatc aatttgcct aattgaagga aaaaacaaaa ctgtaaatgc cttgttatac	1860
caagcggcaa atgtgtcagc tttgtacaaa tgtgaagcgg tcaacaaatgc cggagagga	1920
gagagggtga ttccttcca cgtgaccagg ggtcctgaaa ttacttgca acctgacatg	1980
cagccccactg agcaggagag cgtgttttg tgggtcactg cagacagatc tacgttgag	2040
aacctcacat ggtacaagct tggcccacag cctctgcca tccatgtgg agagttgcc	2100
acacctgttt gcaagaactt ggatactttt tggaaattga atgccaccat gttctataat	2160
agcacaaatg acatggat catggagtt aagaatgc cttgcagga ccaaggagac	2220
tatgtctgcc ttgctcaaga caggaagacc aagaaaagac attgcgttgc caggcagctc	2280
acagtcctag agcgtgtggc acccacatgc acagggaaacc tggagaatca gacgacaatg	2340
attggggaaa gcatcgaatg ctcatgcacg gcatctggaa atccccctcc acagatcatg	2400
tggttaaag ataatgagac cttgttagaa gactcaggca ttgtattgaa ggatggaaac	2460
cggaacctca ctatcccgag agtgaggaag gaggacgaag gcctctacac ctgcaggca	2520
tgcagtggttc ttggctgtgc aaaagtggag gcattttca taatagaagg tgcccaggaa	2580
aagacgaact tggaaatcat tattcttagt ggcacggcgg tgattccat gttttctgg	2640
ctacttcttgc tcatcatcct acggaccgtt aagcggccca atggagggaa actgaagaca	2700
ggctacttgt ccatcgat ggttccat gaaactccat tggatgaaca ttgtgaacga	2760
ctgccttatg atgccagcaa atggaaattc cccagagacc ggctgaagct aggtaagcct	2820
cttggccgtg gtgccttgg ccaagtgtt gaagcagatg ctttggaa tgacaagaca	2880
gcaacttgca ggacagtgc agtcaaaatg ttgaaagaag gagcaacaca cagtggcat	2940
cggactctca tgtctgaact caagatcctc attcatattt gtcaccatct caatgtggtc	3000
aaccttcttag gtgcctgtac caagccagga gggccactca tggatgtt ggaattctgc	3060
aaatggaa acctgtccac ttacctgagg agcaagagaa atgaatttgc cccctacaag	3120

accaaagggg cacgattccg tcaagggaaa gactacgtt gagcaatccc tgtggatctg	3180
aaacggcgct tggacagcat caccagtagc cagagctcg ccagctctgg atttgtggag	3240
gagaagtccc tcagtatgt agaagaagag gaagtcctg aagatctgtta taaggacttc	3300
ctgacccttg agcatctcat ctgttacagc ttccaagtgg ctaagggcat ggagtttttg	3360
gcatcgcaa agtgtatcca cagggacctg gcggcacgaa atatcctctt atcgagaag	3420
aacgtggta aaatctgtga ctttggcttgc cccgggata ttataaaga tccagattat	3480
gtcagaaaag gagatgctcg cttcccttg aaatggatgg cccagaaaac aatttttgc	3540
agagtgtaca caatccagag tgacgtctgg tctttggtg tttgctgtg ggaaatattt	3600
tccttagtgt ctctccata tcctgggtta aagattgtg aagaattttt taggcgttt	3660
aaagaaggaa ctagaatgag gccccctgat tatactacac cagaaatgtt ccagaccatg	3720
ctggactgct ggcacgggaa gcccagtcag agacccacgt tttcagagtt ggtggacat	3780
ttggaaatc tcttgcagc taatgctcg caggatggca aagactacat tgttcttcg	3840
atatcagaga ctttgcagcat ggaagaggat tctggactct ctctgcctac ctcacctgtt	3900
tcctgtatgg aggaggagga agtatgtgac cccaaattcc attatgacaa cacagcagga	3960
atcagtcagt atctgcagaa cagtaagcga aagagccggc ctgtgagtgt aaaaacattt	4020
gaagatatcc cgttagaaga accagaagta aaagtaatcc cagatgacaa ccagacggac	4080
agtggatgg ttcttgcctc agaagagctg aaaacttgg aagacagaac caaattatct	4140
ccatctttg gtggaatggt gcccagcaaa agcaggaggt ctgtggcatc tgaaggctca	4200
aaccagacaa gggctacca gtccggatat cactccgatg acacagacac caccgtgtac	4260
tccagtgagg aagcagaact tttaaagctg atagagattt gagtgcacaa cgtagcaca	4320
gcccagattc tccagcctga ctggggacc acactgagct ctccctctgt ttaaaaggaa	4380
gcatccacac cccaaactccc ggacatcaca tgagaggct gctcagat tgaagtgtt	4440
ttcttccac cagcaggaag tagccgcatt tgatttcat ttgcacaaca gaaaaaggac	4500
ctcgactgc agggagccag ttttcttaggc atatctggaa agaggctgt gacccaagaa	4560
tgtgtctgtt tcttctccca gtgttgcacct gatcctctt tttcattcat ttaaaaggca	4620
ttatcatgcc cctgctgcgg gtctcaccat gggttagaa caaagagctt caagcaatgg	4680
ccccatccctc aaagaagtag cagtagctgg ggagctgaca cttctgtaaa actagaagat	4740
aaaccaggca acgtaaatgt tcgagggtt gaagatggaa aggatttgc gggctgagtc	4800
tatccaagag gctttgttta ggacgtgggt cccaaagccaa gccttaagtg tgaaattcg	4860

attgatagaa aggaagacta acgttacctt gctttggaga gtactggagc ctgcaaatgc	4920		
attgtttg ctctggtgga ggtggccatg gggctgttc taaaatgtaa agggttcaga	4980		
cgggtttct gtttagaa gggtcggtgt tcttcgagggt gggctaaagt agagttcggt	5040		
gtgctgttcc tgactcctaa tgagagttcc ttccagaccc tttagctgtct ctttgcag	5100		
ccccaggaag aaaatgtgc agctctggct cttgtctcc caggctgate ctttattcag	5160		
aataccacaa agaaaggaca ttcaagctaa ggctccctgc cgtgttgaag agttctgact	5220		
gcacaaaccca gcttctggtt tcttctggaa tgaataccct catatctgtc ctgatgtgat	5280		
atgtctgaga ctgaatgcgg gaggttcaat gtgaagctgt gtgtgggtc aaagttcag	5340		
gaaggatttt acccttttgt tttccccct gtcccaacc cactctcacc ccgcaaccca	5400		
tcatgtttt agttattttgg cctctactcc agtaaacctg attgggtttt ttcactctct	5460		
gaatgattat tagccagact taaaattat ttatagccc aaattataac atctattgtat	5520		
ttattnagac tttiacata tagagctatt tctactgatt tttgcccttg ttctgtcctt	5580		
ttttcaaaa aagaaaatgt gttttgtt tggtaccata gtgtgaaatg ctggaaacaa	5640		
tgactataag acatgctatg gcacatataat ttatagctg tttatgtaga aacaaatgtat	5700		
atatattaaa gccttatata taatgaacct tgtactattc acattttgtat tcagtttat	5760		
gtagcataac aaaggtcata atgcatttcag caatttgatgt cattttatta aagaacattg	5820		
aaaaacttga	5830		
<210> 21			
<211> 1356			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 21			
Met Gln Ser Lys Val Leu Leu Ala Val Ala Leu Trp Leu Cys Val Glu			
1	5	10	15
Thr Arg Ala Ala Ser Val Gly Leu Pro Ser Val Ser Leu Asp Leu Pro			
20	25	30	
Arg Leu Ser Ile Gln Lys Asp Ile Leu Thr Ile Lys Ala Asn Thr Thr			
35	40	45	
Leu Gln Ile Thr Cys Arg Gly Gln Arg Asp Leu Asp Trp Leu Trp Pro			
50	55	60	
Asn Asn Gln Ser Gly Ser Glu Gln Arg Val Glu Val Thr Glu Cys Ser			

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

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

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

Cys Glu Arg Leu Pro Tyr Asp Ala Ser Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asp

820 825 830

Arg Leu Lys Leu Gly Lys Pro Leu Gly Arg Gly Ala Phe Gly Gln Val

835 840 845

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

850 855 860

Val Ala Val Lys Met Leu Lys Glu Gly Ala Thr His Ser Glu His Arg

865 870 875 880

Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Ile Leu Ile His Ile Gly His His Leu

885 890 895

Asn Val Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Lys Pro Gly Gly Pro Leu

900 905 910

Met Val Ile Val Glu Phe Cys Lys Phe Gly Asn Leu Ser Thr Tyr Leu

915 920 925

Arg Ser Lys Arg Asn Glu Phe Val Pro Tyr Lys Thr Lys Gly Ala Arg

930 935 940

Phe Arg Gln Gly Lys Asp Tyr Val Gly Ala Ile Pro Val Asp Leu Lys

945 950 955 960

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

965 970 975

Phe Val Glu Glu Lys Ser Leu Ser Asp Val Glu Glu Glu Ala Pro

980 985 990

Glu Asp Leu Tyr Lys Asp Phe Leu Thr Leu Glu His Leu Ile Cys Tyr

995 1000 1005

Ser Phe Gln Val Ala Lys Gly Met Glu Phe Leu Ala Ser Arg Lys

1010 1015 1020

Cys Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu Leu Ser Glu

1025 1030 1035

Lys Asn Val Val Lys Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile

1040 1045 1050

Tyr Lys Asp Pro Asp Tyr Val Arg Lys Gly Asp Ala Arg Leu Pro

1055	1060	1065
Leu Lys Trp Met Ala Pro Glu Thr Ile Phe Asp Arg Val Tyr Thr		
1070	1075	1080
Ile Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile		
1085	1090	1095
Phe Ser Leu Gly Ala Ser Pro Tyr Pro Gly Val Lys Ile Asp Glu		
1100	1105	1110
Glu Phe Cys Arg Arg Leu Lys Glu Gly Thr Arg Met Arg Ala Pro		
1115	1120	1125
Asp Tyr Thr Pro Glu Met Tyr Gln Thr Met Leu Asp Cys Trp		
1130	1135	1140
His Gly Glu Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Ser Glu Leu Val Glu		
1145	1150	1155
His Leu Gly Asn Leu Leu Gln Ala Asn Ala Gln Gln Asp Gly Lys		
1160	1165	1170
Asp Tyr Ile Val Leu Pro Ile Ser Glu Thr Leu Ser Met Glu Glu		
1175	1180	1185
Asp Ser Gly Leu Ser Leu Pro Thr Ser Pro Val Ser Cys Met Glu		
1190	1195	1200
Glu Glu Glu Val Cys Asp Pro Lys Phe His Tyr Asp Asn Thr Ala		
1205	1210	1215
Gly Ile Ser Gln Tyr Leu Gln Asn Ser Lys Arg Lys Ser Arg Pro		
1220	1225	1230
Val Ser Val Lys Thr Phe Glu Asp Ile Pro Leu Glu Glu Pro Glu		
1235	1240	1245
Val Lys Val Ile Pro Asp Asp Asn Gln Thr Asp Ser Gly Met Val		
1250	1255	1260
Leu Ala Ser Glu Glu Leu Lys Thr Leu Glu Asp Arg Thr Lys Leu		
1265	1270	1275
Ser Pro Ser Phe Gly Gly Met Val Pro Ser Lys Ser Arg Glu Ser		
1280	1285	1290

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

1295	1300	1305
Tyr His Ser Asp Asp Thr Asp	Thr Thr Val Tyr Ser	Ser Glu Glu
1310	1315	1320
Ala Glu Leu Leu Lys Leu Ile	Glu Ile Gly Val Gln	Thr Gly Ser
1325	1330	1335
Thr Ala Gln Ile Leu Gln Pro	Asp Ser Gly Thr Thr	Leu Ser Ser
1340	1345	1350
Pro Pro Val		
1355		
<210> 22		
<211> 16		

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

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

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 23

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

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

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 24

<211> 1676

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

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

1	5	10	15
---	---	----	----

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

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

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

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

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

770	775	780
Gln Leu Gln Phe Ala Leu Pro Asp Ser Leu Thr Thr Trp Glu Ile Gln		
785	790	795
Gly Val Gly Ile Ser Asn Thr Gly Ile Cys Val Ala Asp Thr Val Lys		
805	810	815
Ala Lys Val Phe Lys Asp Val Phe Leu Glu Met Asn Ile Pro Tyr Ser		
820	825	830
Val Val Arg Gly Glu Gln Ile Gln Leu Lys Gly Thr Val Tyr Asn Tyr		
835	840	845
Arg Thr Ser Gly Met Gln Phe Cys Val Lys Met Ser Ala Val Glu Gly		
850	855	860
Ile Cys Thr Ser Glu Ser Pro Val Ile Asp His Gln Gly Thr Lys Ser		
865	870	875
Ser Lys Cys Val Arg Gln Lys Val Glu Gly Ser Ser Ser His Leu Val		
885	890	895
Thr Phe Thr Val Leu Pro Leu Glu Ile Gly Leu His Asn Ile Asn Phe		
900	905	910
Ser Leu Glu Thr Trp Phe Gly Lys Glu Ile Leu Val Lys Thr Leu Arg		
915	920	925
Val Val Pro Glu Gly Val Lys Arg Glu Ser Tyr Ser Gly Val Thr Leu		
930	935	940
Asp Pro Arg Gly Ile Tyr Gly Thr Ile Ser Arg Arg Lys Glu Phe Pro		
945	950	955
Tyr Arg Ile Pro Leu Asp Leu Val Pro Lys Thr Glu Ile Lys Arg Ile		
965	970	975
Leu Ser Val Lys Gly Leu Leu Val Gly Glu Ile Leu Ser Ala Val Leu		
980	985	990
Ser Gln Glu Gly Ile Asn Ile Leu Thr His Leu Pro Lys Gly Ser Ala		
995	1000	1005
Glu Ala Glu Leu Met Ser Val Val Pro Val Phe Tyr Val Phe His		

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

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

1475	1480	1485
Ser Pro Ala Thr Phe Thr Val Tyr Glu Tyr His Arg Pro Asp Lys		
1490	1495	1500
Gln Cys Thr Met Phe Tyr Ser Thr Ser Asn Ile Lys Ile Gln Lys		
1505	1510	1515
Val Cys Glu Gly Ala Ala Cys Lys Cys Val Glu Ala Asp Cys Gly		
1520	1525	1530
Gln Met Gln Glu Glu Leu Asp Leu Thr Ile Ser Ala Glu Thr Arg		
1535	1540	1545
Lys Gln Thr Ala Cys Lys Pro Glu Ile Ala Tyr Ala Tyr Lys Val		
1550	1555	1560
Ser Ile Thr Ser Ile Thr Val Glu Asn Val Phe Val Lys Tyr Lys		
1565	1570	1575
Ala Thr Leu Leu Asp Ile Tyr Lys Thr Gly Glu Ala Val Ala Glu		
1580	1585	1590
Lys Asp Ser Glu Ile Thr Phe Ile Lys Lys Val Thr Cys Thr Asn		
1595	1600	1605
Ala Glu Leu Val Lys Gly Arg Gln Tyr Leu Ile Met Gly Lys Glu		
1610	1615	1620
Ala Leu Gln Ile Lys Tyr Asn Phe Ser Phe Arg Tyr Ile Tyr Pro		
1625	1630	1635
Leu Asp Ser Leu Thr Trp Ile Glu Tyr Trp Pro Arg Asp Thr Thr		
1640	1645	1650
Cys Ser Ser Cys Gln Ala Phe Leu Ala Asn Leu Asp Glu Phe Ala		
1655	1660	1665
Glu Asp Ile Phe Leu Asn Gly Cys		
1670	1675	
<210> 25		
<211> 42		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic C5 specific aptamer		

<220>

><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

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

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

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

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

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

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

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

<220><221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221>
 misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> May be 2'OH-adenosine
<220><221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> May be 2'OH-adenosine
<220><221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (32)..(32)

<223>
> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (40)..(40)
<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature
<222> (41)..(41)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (42)..(42)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<400> 25
gacgaugcgg ucucaugcgu cgagugugag uuuaccuuucg uc 42
<210> 26
<211> 38
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

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

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

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

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

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

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

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

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221>

> misc_feature

<222> (6)..(6)

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

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

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

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

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

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

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

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

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

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

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

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

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

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

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

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

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

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

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

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

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

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

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

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

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

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

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

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

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

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

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

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

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

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

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

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

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

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

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

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

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

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> May be an inverted orientation T (3'-3'-linked)

<400> 26

cgcgcgguc ucaggcgcug agucugaguu uaccugcgt 38

<210> 27

<211> 44

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

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

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

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

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

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

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'-OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be 2'-OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

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

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

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

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

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

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

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

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

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

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

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

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

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

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

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

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

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

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

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

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

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

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

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

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

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

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

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

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

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

<220><221> misc_feature

<222> (39)..(39)

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

<220><221> misc_feature

<222> (40)..(40)

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

<220><221> misc_feature

<222> (41)..(41)

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

<220><221> misc_feature

<222> (42)..(42)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (43)..(43)

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

<220><221> misc_feature

<222> (44)..(44)

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

<400> 27

aggacgaugc ggucucaugc gucgagugug aguuuaccuu cguc

44

<210> 28

<211> 40

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> May be 2'OH-adenosine

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

<400> 28

agccgcgg ucucaggcgc ugagucugag uuuaccugcg	40
---	----

<210> 29

<211> 46

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

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

<220><221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)
<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (8)..(8)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature
<222> (9)..(9)

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

<220><221> misc_feature
<222> (10)..(10)

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

<220><221>
 misc_feature

<222> (11)..(11)
<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature
<222> (12)..(12)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature
<222> (13)..(13)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature
<222> (14)..(14)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

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

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

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

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

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

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

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

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

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

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)
<223> May be 2'OH-adenosine
<220><221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> May be 2'OH-adenosine
<220><221> misc_feature
<222> (36)..(36)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature
<222> (40)..(40)
<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature
<222> (41)..(41)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (42)..(42)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (43)..(43)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (44)..(44)
<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature
<222> (45)..(45)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (46)..(46)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<400> 29
ggcgauuacu gggacggacu cgcgauguga gcccagacga cucgcc
<210> 30
<211> 40

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

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

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

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

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

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

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

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

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

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

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> May be 2'OH-adenosine
<220><221> misc_feature
<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> May be 2'OH-adenosine
<220><221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

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

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

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

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

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

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

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

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

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

<220><221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> May be 2'OH-adenosine
<220><221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> May be 2'OH-adenosine
<220><221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (40)..(40)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<400> 30

ggcuucugaa gauuuuuucg cgaugugaac uccagacccc	40
---	----

<210> 31
<211> 40
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic C5 specific aptamer
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

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

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

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

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

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

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223

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

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

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

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

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

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

<220><221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> May be 2'OH-adenosine
<220><221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (33)..(33)

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

<220><221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature
<222> (39)..(39)

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

<220><221> misc_feature
<222> (40)..(40)
<223> May be 2'OH-guanosine

<400> 31

ggcgccgcgg ucucaggcgc ugagucugag uuuaccugcg	40
---	----

<210> 32

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

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

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

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

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

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

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

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

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

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

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

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

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> May be 2'OH-adenosine
<220><221> misc_feature
<222>
> (33)..(33)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature

<222> (39)..(39)
<223> May be an inverted orientation T (3'-3'-linked)
<400> 32
cgccggcgc tcaggcgug agtctgagu uaccugcgt 39
<210> 33
<211> 39
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic C5 specific aptamer
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (6)..(6)

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

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

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

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

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

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

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

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

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

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

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

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

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

<220>

><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'-OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine
<
<220><221> misc_feature
<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

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

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

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

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

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

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

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

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (39)..(39)

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

<400> 33

cgcgcgguc tcaggcug agtctgagu uaccugcg 39

<210> 34

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

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

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

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

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

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

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223

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

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

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

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

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

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

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

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

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

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

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

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

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

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

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

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223

> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

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

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

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

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<

223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

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

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

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

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

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

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'OH-cytidine

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

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

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

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

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

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

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

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

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

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

<400> 34

cgcgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg

38

<210> 35

<211

> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<
<222> (12)..(12)
<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature

<222>
> (18)..(18)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220><221>

> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'-OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

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

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

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

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

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

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

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

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

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

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

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

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

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

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

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

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

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

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

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

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

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

<400> 35

cgcggcgguc tcaggcgug agtctgaguu uaccugcg

38

<210> 36

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

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

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

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

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

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

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221>
 misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220>
><221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 36

cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg 38

<210> 37

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

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

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

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

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

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

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

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

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

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

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

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

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223

> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

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

<220><221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<
<220><221> misc_feature
<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (29)..(29)

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

<220><221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> May be 2'-OH-adenosine

<220><221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 37

cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg

38

<210> 38
<211> 38
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic C5 specific aptamer
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

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

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

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

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223>

> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

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

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

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

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223>

May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

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

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

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

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

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

<220><221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> May be 2'OH-adenosine
<220><221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (35)..(35)

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

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

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

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

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

<400> 38

cgcgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg 38

<210> 39

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

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

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

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

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

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

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

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

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

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

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

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

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

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

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

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

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

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

<220><221>

misc_feature

<222> (14)..(14)

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

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

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

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

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

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

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

<220>

><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

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

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

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

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

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

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220>

<221> misc_feature

<222> (26)..(26)

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

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

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

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

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

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

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

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

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

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

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

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

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

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

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

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

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

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 39

cggcgccguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg

38

<210> 40

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

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

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

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

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

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

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

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

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

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

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

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

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

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

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

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

<220><221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

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

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<

220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

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

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

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

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

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

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'-OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

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

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

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

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

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

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

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

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

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

<400> 40

cgcgcgguc tcaggcgcug agtctgagu uacugcg

37

<210> 41

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

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

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

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

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

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

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

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

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

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

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

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

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (18)..(18)

<223>
> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature

<
<222> (24)..(24)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> May be 2'OH-adenosine
<220><221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 41
cgccgcccgc tcaaggcgcug agtctgagu uaccugcg 38
<210> 42
<211> 37
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic C5 specific aptamer
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

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

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221>

misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220>
><221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (29)..(29)

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

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

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

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

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

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

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

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

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

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 42

cgcgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uacugcg

37

<210> 43

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

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

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

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

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

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

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223

> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

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

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

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

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

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

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

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

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220>

><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

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

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

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

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

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

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

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

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

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

<

220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

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

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

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

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

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

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'OH-cytidine

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

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

<220>

><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

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

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

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

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

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

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

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

<400> 43

cgcgcgguc tcaggcgug agtctgagu uaccugcg

38

<210> 44

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

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

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

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

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

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

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

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

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

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

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

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

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

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

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

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

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

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

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

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

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

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

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

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

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

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

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

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

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

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

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

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

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

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

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

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

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

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

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

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

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

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

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

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

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

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

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 44

cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgagu uaccugcg 38

<210> 45

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

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

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

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

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221>
> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220>

><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220>

<221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

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

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

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

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

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

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

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

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

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

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

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

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

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

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

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

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

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

<400> 45

cgcgcgguc tcaggcgcug agtctgagu uaccugcg	38
---	----

<210> 46

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

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

<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (4)..(4)

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

<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (16)..(16)

<223>
> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> May be 2'-OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<
<220><221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> May be 2'OH-adenosine
<220><221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 46
cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgagu uaccugcg 38
<210> 47
<211> 38
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

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

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

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

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223>
> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223>
May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> May be 2'OH-adenosine
<220><221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 47

cgccgcgguc tcaggcgctg agtctgaguu uaccugcg 38

<210> 48

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

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

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

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

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

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

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

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

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

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

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

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

<220><221>

misc_feature

<222> (14)..(14)

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

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

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

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<

222> (26)..(26)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

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

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

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

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

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

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

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

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

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

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

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

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

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

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

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

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

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

<400> 48

cgcgcgguc tcaggcgctg agtctgaguu uaccugcg

38

<210> 49

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

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

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

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

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

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

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

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

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

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

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

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

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

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

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'-OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

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

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

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

<

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

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

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

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

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

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

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'-OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

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

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

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

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

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

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

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

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

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

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

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

<400> 49

cgcgcgguc tcaggcgcug agtctgagtu uaccugcg

38

<210> 50

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

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

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

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

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

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

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

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

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223

> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223>
May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

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

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

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

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

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

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

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

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

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

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

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

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

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

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

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

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

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

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

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

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

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

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

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

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

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

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 50

cggcgccguc tcaggcgcug agtctgagut uaccugcg

38

<210> 51

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

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

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

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

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

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

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

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

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

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

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

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

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

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

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

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

<220><221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> May be 2'OH-thymidine

<

<220><221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 51
cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu taccugcg 38
<210> 52
<211> 38
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic C5 specific aptamer
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

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

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

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

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

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

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

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

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<

220><221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<400> 52

cggcgccguc tcaggcgcug agtctgagtt taccugcg 38

<210> 53
<211> 38
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic C5 specific aptamer
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223>
> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (6)..(6)

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

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

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

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

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

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

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

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223>

May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

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

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

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

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

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

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

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

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

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

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

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

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

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

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

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

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

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

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

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

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

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

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

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

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

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

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

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

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

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

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

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

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 53

cgcgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uacctgcg

<210> 54
<211> 38
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic C5 specific aptamer
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

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

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

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

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

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

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

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

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

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

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

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

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<

220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

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

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

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

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

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

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'-OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

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

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

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

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

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

<220><221>

> misc_feature

<222> (38)..(38)

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

<400> 54

cgcgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg

38

<210> 55

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

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

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

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

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

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

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

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

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

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

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

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

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

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

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

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

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

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

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220>

><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

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

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

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

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'-OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

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

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

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

<

220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

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

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

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

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

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

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

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

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

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

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

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

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

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

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

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

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 55

cggccggcuc tcaggcgug agtctgaguu uaccugcg

38

<210> 56

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

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

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

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

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

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

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223

> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (11)..(11)

<223>
> May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

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

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

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

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 56

cggcgccguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg

38

<210> 57

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> May be 2'OH-thymidine
<
<220><221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 57
cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgagu uaccugcg 38
<210> 58
<211> 37
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic C5 specific aptamer
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be 2'-OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> May be 2'OH-adenosine
<220><221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<400> 58
cgcgcggugu caggcguga gucugaguu accugcg

37

<210> 59
<211> 38
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic C5 specific aptamer
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223>
> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223>

May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><

221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 59

cgcgcgguc ucaggcgcug agucugaguu uaccugcg

38

<210> 60

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223

> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><

221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 60

cgcgcgguc ucaggcgcug agucugaguu uaccugcg	38
--	----

<210> 61

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> May be 2'OH-thymidine

<

<220><221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> May be 2'OH-adenosine
<220><221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<400> 61
cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgagu uaccugcg 38
<210> 62
<211> 38
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic C5 specific aptamer
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<
220><221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> May be 2'OH-adenosine
<220><221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 62

cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg

38

<210> 63
<211> 38
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic C5 specific aptamer
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223>

> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223>

May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (23)..(23)

<223> May be 2'-OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'-OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 63

cgcgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg

38

<210> 64

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'-OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'-OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'-OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<

220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 64

cgcgcgguc tcaggcgug agtctgagu uaccugcg 38

<210> 65

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<

220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 65

cgcgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg

38

<210> 66

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)

<223>
> May be deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (11)..(11)

<223>
May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> May be 2'-OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> May be 2'OH-adenosine
<220><221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 66

cgcggcgguc tcaggcgug agtctgaguu uaccugcg

38

<210> 67

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> May be deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> May be 2'OH-thymidine
<
220><221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> May be 2'OH-cytidine

<220><221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 67

cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcgc 38

<210> 68

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<
<220><221> misc_feature
<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> May be deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<400> 68

cgcgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg 38

<210> 69
<211> 40
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic C5 specific aptamer
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<

223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223>
> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (23)..(23)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (24)..(24)

<223> May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> May be 2'OH-adenosine
<220><221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (40)..(40)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine
<400> 69

gcgucgcggc ctcaggcgcu gagtctgagu uuaccuacgc

40

<210> 70
<211> 38
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic C5 specific aptamer
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<

223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223

> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<

222> (23)..(23)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222

> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxycytidine

<400> 70

ggcgccgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccuccc

38

<210> 71

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220

><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (39)..(39)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxycytidine

<400> 71

gcgccgccccu ctcaggcgcu gagtctgagu uuacugcgc

39

<210> 72

<211> 43

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (39)..(39)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (40)..(40)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (41)..(41)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (42)..(42)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (43)..(43)

<223> May be an inverted orientation T (3'-3'-linked)

<400> 72

ggacgccggu <210> 73 <211> 42 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220><223> Synthetic C5 specific aptamer <220><221> misc_feature <222> (1)..(1) <223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine <220><221> misc_feature <222> (2)..(2) <223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine <220><221> misc_feature < <222> (3)..(3) <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine <220><221> misc_feature <222> (4)..(4) <223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine <220><221> misc_feature <222> (5)..(5) <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine <220><221> misc_feature <222> (6)..(6) <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine <220><221> misc_feature <222> (7)..(7) <223> May be 2'OH-guanosine <220><221> misc_feature <222> (8)..(8) <223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine <220><221> misc_feature <222> (9)..(9) <223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine	43
---	----

<220><221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (39)..(39)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (40)..(40)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (41)..(41)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (42)..(42)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<400> 73

ggcgccgcgg uctcaggcgc ugagtcttag tuuacctgca cc

42

<210> 74

<211> 40

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature

<222>
> (19)..(19)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220>
><221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxythymidine
<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (37)..(37)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (40)..(40)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxycytidine

<400> 74
ggccgcgg uctcaggcgc ugagtctgat tacctgcgcc 40
<210> 75
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221>

> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be deoxycytidine

<220><221>

> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222>
<223> (13)..(13)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (19)..(19)

<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> May be deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<
<222> (31)..(31)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (40)..(40)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (41)..(41)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (42)..(42)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxycytidine

<400> 75
ggcgccgccc tctcaggcgc ugagtctgag tttagctcgcc

42

<210> 76
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (39)..(39)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (40)..(40)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (41)..(41)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222

> (42)..(42)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<400> 76

ggccgcgg tcucaggcgc ugagucugag ttacacctgcg cc

42

<210> 77

<211> 40

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> May have biotin conjugated to the 5' end

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><

221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (39)..(39)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (40)..(40)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<400> 77

agcgccgcgg ucucaggcgc ugagucugag uuuaccugcg

40

<210> 78

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223

> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<

<222> (26)..(26)

<223> May be deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (39)..(39)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (40)..(40)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (41)..(41)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (42)..(42)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<400> 78

ggcgccgccc uctcaggcg ugagtctgag uuuaccugcg cc

42

<210> 79

<211> 42

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (11)..(11)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221>
 misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (39)..(39)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (40)..(40)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (41)..(41)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (42)..(42)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<400> 79

ggcgccgcgg ucucaggcgc ugagucugag uuuaccugcg cc

42

<210> 80

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221>
> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> May be an inverted orientation T (3'-3'-linked)

<400> 80

cgcgcgguc ucaggcgcug agucugagu uaccugcg 39

<210> 81

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222>

> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (39)..(39)

<223> May be an inverted orientation T (3'-3'-linked)

<400> 81

cgcgcgguc ucaggcgcug agucugaguu uaccugcgt

39

<210> 82

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222

> (2)..(2)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'-OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'OH-thymidine

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (39)..(39)

<223> May be an inverted orientation T (3'-3'-linked)

<400> 82

cgccgcgguc ucaggcgcug agucugagt uaccugcgt	39
---	----

<210> 83

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222

> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (39)..(39)

<223> May be an inverted orientation T (3'-3'-linked)

<400> 83

cgcgcgguc ucaggcgcug agucugaguu uaccugcgt

39

<210> 84

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature

<222>
> (2)..(2)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> May be 2'OH-thymidine
<220><221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> May be an inverted orientation T (3'-3'-linked)

<400> 84

cgcgcgguc ucaggcgcug agucugagt uaccugcgta 39

<210> 85

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> May have a 20 kDa polyethylene glycol group attached via a hexylamine linker

<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> May be an inverted orientation T (3'-3'-linked)

<400> 85

cgcgcgguc ucaggcgcug agucugaguu uaccugcgt 39

<210> 86

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> May have a 30 kDa polyethylene glycol group attached via a hexylamine linker

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (39)..(39)

<223> May be an inverted orientation T (3'-3'-linked)

<400> 86

cgcgcgguc ucaggcgcug agucugaguu uaccugcgt

39

<210> 87

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> May have a hexylamine terminal group

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (39)..(39)

<223> May be an inverted orientation T (3'-3'-linked)

<400> 87

cgccgcgguc ucaggcgcug agucugagu uaccugcgt

39

<210> 88

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> May have a 10 kDa polyethylene glycol group attached via a hexylamine linker

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220>

<221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine
<220><221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> May be 2'OH-guanosine
<220><221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> May be an inverted orientation T (3'-3'-linked)

<400> 88

cgccgcccuc ucaggcgcug agucugaguu uaccugcgt

39

<210> 89

<211> 75

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<400> 89

gggagaggag agaacguucu accuugguuu ggcacaggca uacauacgca gggucgauc 60

gaucgaucau cgaug 75

<210> 90

<211> 32

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<400> 90

ccuugguuug gcacaggcau acauacgcag gg 32

<210> 91

<211> 47

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<400> 91

cguucuaccu ugguuuggca caggcauaca uacgcaggg ucgaucg 47

<210> 92

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> May have a 40 kDa polyethylene glycol group attached via a hexylamine linker

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine
<220><221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> May be an inverted orientation T (3'-3'-linked)

<400> 92
cgccgcgguc ucaggcgcug agucugaguu uaccugcgt 39
<210> 93
<211> 38
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic C5 specific aptamer
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> May have a 20 kDa polyethylene glycol group attached via a hexylamine linker

<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine
<220><221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine
<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> May be 2'OH-guanosine

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyadenosine

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> May be 2'OH-adenosine

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxyuridine

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

<223> May be 2'-0-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (37)..(37)

<223> May be 2'-fluoro-2'-deoxycytidine

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> May be 2'-O-Methyl-2'-deoxyguanosine

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> May have a 20 kDa polyethylene glycol group attached via a hexylamine linker

<400> 93

cgccgcgguc ucaggcgcug agucugaguu uaccugcg	38
---	----

<210> 94

<211> 80

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<400> 94

gggagaggag agaacguucu accuugguuu ggcccaggca uauauacgca gggauugauc	60
---	----

cguuacgacu agcaucgaug	80
-----------------------	----

<210> 95

<211> 79

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic C5 specific aptamer

<400> 95

gggagaggag agaacguucu accuuaggua cgcacuguca uacauacaca cggcaaucg	60
--	----

guuacgacua gcaucgaug	79
----------------------	----

<210> 96

<211> 75

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic C5 specific aptamer

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> n is a, c, g, or u

<220><221> misc_feature

<222> (43)..(43)

<223> n is a, c, g, or u

<400> 96

gggagaggag agaacguucu accuugguuu ggcncaggca uanauacgca cggguacgauc	60
--	----

gguuacgacu agcau	75
------------------	----

<210> 97

<211> 126

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> ankyrin binding domain

<400> 97

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln

1	5	10	15
Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Thr			

20	25	30	
Ala Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Val Pro Trp Gly			

35	40	45	
His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Tyr Gly Ala Asp Val Asn			

50	55	60	
Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ile			

65	70	75	80
Gly His Gln Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Asn Gly Ala Asp Val			

85	90	95	
Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp			

100	105	110	
Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala			

115	120	125
-----	-----	-----

<210> 98

<211> 552

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> recombinant human soluble VEGF receptor fusion protein

<400> 98

Met Val Ser Tyr Trp Asp Thr Gly Val Leu Leu Cys Ala Leu Leu Ser

1 5 10 15

Cys Leu Leu Leu Thr Gly Ser Ser Ser Gly Gly Arg Pro Phe Val Glu

20 25 30

Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu

35 40 45

Leu Val Ile Pro Cys Arg Val Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu

50 55 60

Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile

65 70 75 80

Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu

85 90 95

Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys

100 105 110

Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Val

115 120 125

Leu Ser Pro Ser His Gly Ile Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys Leu Val

130 135 140

Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp Phe Asn

145 150 155 160

Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys His Gln His Lys Lys Leu Val Asn Arg

165 170 175

Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu Ser Thr

180 185 190

Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr Thr Cys

195 200 205

Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met Thr Lys Lys Asn Ser Thr Phe Val Arg

210 215 220

Val His Glu Lys Pro Phe Val Ala Phe Gly Ser Gly Met Glu Ser Leu
 225 230 235 240
 Val Glu Ala Thr Val Gly Glu Arg Val Arg Leu Pro Ala Lys Tyr Leu
 245 250 255
 Gly Tyr Pro Pro Pro Glu Ile Lys Trp Tyr Lys Asn Gly Ile Pro Leu
 260 265 270
 Glu Ser Asn His Thr Ile Lys Ala Gly His Val Leu Thr Ile Met Glu
 275 280 285
 Val Ser Glu Arg Asp Thr Gly Asn Tyr Thr Val Ile Leu Thr Asn Pro
 290 295 300
 Ile Ser Lys Glu Lys Gln Ser His Val Val Ser Leu Val Val Tyr Val
 305 310 315 320
 Pro Pro Gly Pro Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Leu Cys Pro Ala
 325 330 335
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 340 345 350
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 355 360 365
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 370 375 380
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 385 390 395 400
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 405 410 415
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 420 425 430
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 435 440 445
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 450 455 460
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

465 470 475 480
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
485 490 495
Lys Ala Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

500 505 510
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
515 520 525
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
530 535 540
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
545 550