



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0107456
(43) 공개일자 2012년10월02일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 48/00 (2006.01) A61K 31/7088 (2006.01)
A61K 31/7105 (2006.01) C12N 15/11 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2012-7005337</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2010년07월30일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2012년02월28일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2010/061152</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2011/012713
국제공개일자 2011년02월03일</p> <p>(30) 우선권주장
09166893.9 2009년07월30일
유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인
안티센스 파마 게엠베하
독일 레겐스버그 디-93053 조세프-엔게르트-스트라쎬 9</p> <p>(72) 발명자
슐링겐지펜, 카를-헤르만
독일 93093 도나우슈타우프 슈베르스트라쎬 5
야신스키, 프랭크
독일 93083 오버트라우블링 엠 버그아커 26
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
유수미, 주봉진</p> |
|--|---|

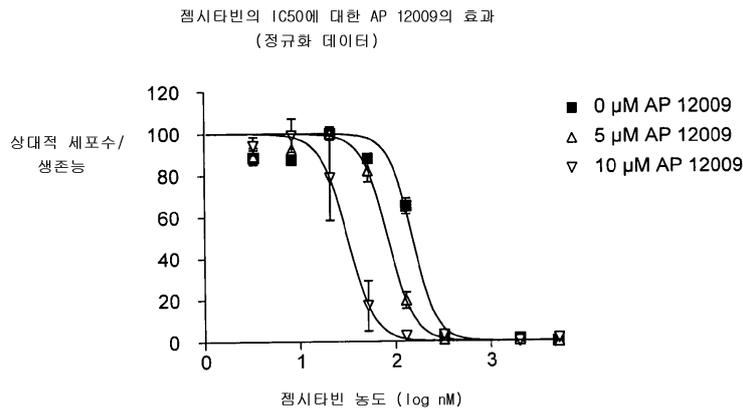
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 **화학요법제와 티지에프-베타 시스템의 억제제의 조합**

(57) 요약

화학요법제와 TGF-베타 안티센스 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 안티센스 올리고뉴클레오티드는 화학요법제의 민감성과 IC₅₀을 각각 감소시키는 약학 조성물. 바람직하게는, 안티센스 올리고뉴클레오티드는 TGF-베타 1, 2, 및/또는 3 안티센스 올리고뉴클레오티드이고 화학요법제는 바람직하게는 젬시타빈, 5-플루오로우라실, 테모조로미드, 다카르바신, 도세탁셀, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 타목시펜, 또는 이리노테칸이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자
로탐머, 타나
독일 94353 하이바흐 필러스버그 4에이

슈나이더, 아네리제
독일 82340 펠다핑 엠 키르호프라츠 4씨

특허청구의 범위

청구항 1

화학요법제 및 TGF-베타 안티센스 올리고뉴클레오티드를 포함하며, 여기서 안티센스 올리고뉴클레오티드는 화학요법제의 세포독성의 IC₅₀을 감소시키는, 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, TGF-베타 안티센스 올리고뉴클레오티드는 화학요법제의 IC₅₀을 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% 감소시키는 약학 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학요법제는 젬시타빈, 5-플루오로우라실, 테모조로미드, 다카르바신, 도세탁셀, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 타목시펜, 및 이리노테칸으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약학 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 안티센스 올리고뉴클레오티드는 TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오티드, TGF-베타 1 안티센스 올리고뉴클레오티드, 또는 TGF-베타 3 안티센스 올리고뉴클레오티드인 약학 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오티드는 서열 번호 22 내지 48로 이루어진 군으로부터 선택되며, TGF-베타 1 안티센스 올리고뉴클레오티드는 서열 번호 1 내지 21로 이루어진 군으로부터 선택되며, TGF-베타 3 안티센스 올리고뉴클레오티드는 서열 번호 49 내지 78로 이루어진 군으로부터 선택되는 약학 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 허용 담체, 충전제, 운할제, 희석제, 부형제, 봉해제, 및/또는 아췌반트를 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 종양 질환의 치료에 사용하기 위한 약학 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 종양 질환은 췌장암, 흑색종, 뇌종양, 방광암, 신장 암종, 폐암, 유방암, 난소암, 전립선암, 대장암, 위암, 자궁내막암, 골육종, 근육종, 혈액계 종양, 백혈병, 종양 전이, 혈관종, 청신경종, 신경섬유종, 트라코마, 화농성 육아종, 건선, 성상세포종, 청신경종, 아세포종, 유잉 종양, 두개인두종, 상의 세포종, 수모세포종, 신경교종, 혈관모세포종, 호지킨 림프종, 수모세포종, 백혈병, 중피종, 신경아세포종, 신경섬유종, 비호지킨 림프종, 송과체종, 망막아종, 육종, 정상피종, 트라코마, 빌름스 종양, 담관 암종, 방광 암종, 뇌종양, 유방암, 기관지원성암종, 신장의 암종, 자궁경부암, 용모암, 낭종암, 배아암종, 상피 암종, 식도암, 자궁경부 암종, 결장 암종, 대장 암종, 자궁내막 암, 담낭 및 담관암, 위암, 두부암(head cancer), 간 암종, 폐 암종, 수질 암종, 목 암(neck cancer), 비소세포 기관지/폐 암종, 난소암, 췌장 암종, 유두암종, 유두상선암, 전립선암, 소장 암종, 전립선 암종, 직장 암, 신세포 암종, 피부암, 소세포 기관지/폐 암종, 편평세포암종, 피지선 암종, 고환암, 및 자궁암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약학 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 뇌 종양은 신경교종, 성상세포종, 핍지교종, 역형성 핍지성상세포종, 교모세포종, 뇌 전이,

골수종, 또는 형질세포종인 약학 조성물.

청구항 10

제7항, 제8항 또는 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 약학 조성물은 경구로, 정맥내로, 두개내로, 복강내로, 방광내로, 비경구로, 국소로, 경피로, 결막하로, 또는 설하로 투여되는 약학 조성물.

청구항 11

제7항, 제8항, 제9항 또는 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 화학요법제와 안티센스 올리고뉴클레오티드는 동시에, 시간적으로 부분 중복되게, 또는 시간 간격을 두고 투여되는 약학 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 약학 조성물의 제조 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 화학요법제 및 안티센스 올리고뉴클레오티드, 바람직하게는 TGF-베타 안티센스 올리고뉴클레오티드, 또는 TGF-베타 시스템의 임의의 억제제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이며, 여기서 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 억제제는 화학요법제의 세포독성의 IC₅₀을 감소시키며, 따라서 화학요법제의 효율을 증가시킨다. 본 발명은 추가로 암과 같은 종양 질환(neoplastic disease), 바람직하게는 췌장암, 방광암, 신경교종, 성상세포종, 흑색종, 신장 암종, 폐암, 유방암, 난소암, 전립선암, 대장암, 위암, 자궁내막암, 및 골육종의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 약학 조성물의 용도, 및 그러한 약학 조성물의 생산 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 의약의 제조를 위한 화학요법제의 사용 또는 방사선은 수술을 제외하고는, 종양 질환의 치료를 위한 가장 일반적인 수단이다. 그러한 화학요법제는 예를 들어, 알킬화제, 대사길항물질 또는 식물로부터 유도된 알카로이드이다. 이들 화학요법제와 방사선의 효과는 각각 세포 증식의 비특이적 억제와 세포 사멸의 비특이적 유도이며, 많은 심각한 부작용을 유도한다. 화학요법제 또는 방사선은 예를 들어, 모낭, 결장 점막 세포 또는 면역 세포, 예를 들어, T-림프구, B-림프구, 내추럴 킬러 세포(natural killer cell), 과립구, 대식세포, 미세아교세포 및 골수의 각 전구체 세포와 같은, 종양 세포 외의 신속하게 성장하는 세포의 증식을 억제한다. 많은 경우에 암의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 화학요법제의 사용 및/또는 방사선의 사용은 환자의 생존 기간, 특히 중앙 생존 기간의 연장에서 충분한 결과를 유도하지 않으며, 이는 때때로 화학요법제 및/또는 방사선의 심각한 부작용에 의해 강요된다.

[0003] Murakami et al., 2008은 클러스테린(clusterin) 안티센스 올리고뉴클레오티드의 투여에 의해 췌스타빈-내성 인간 방광암 세포의 항암제 감수성 증가가 유도(chemosensitization)됨을 개시한다. 췌스타빈의 투여가 클러스테린 발현, 즉 sCLU-2 발현 수준을 시간 의존 방식으로 상향조절(upregulate)하며, 이것은 췌스타빈에 대한 세포의 내성을 약화하는 경향이 있음이 알려져 있다. sCLU-2 안티센스 올리고뉴클레오티드는 증가된 sCLU-2 발현 수준을 감소시켰으며 췌스타빈에 대한 내성 세포를 항암제 감수성 증가를 유도하여, 효과를 50%만큼 감소시키는 췌스타빈의 농도(IC₅₀)가 100 nM에서 10 nM로 감소된다.

[0004] 화학요법제와 안티센스 올리고뉴클레오티드의 조합은 추가로 Alberts et al., 2004에 의해 추가로 개시되었다. Alberts et al.은 국소 진행 또는 전이성 췌장 선암을 가진 환자에 대한 췌스타빈과 H-ras 포스포티오에이트 안티센스 올리고뉴클레오티드인 ISIS-2503의 효과를 조사하였으며, 여기서 H-ras는 알려진 발암유전자이다.

[0005] WO2005/059133 A2는 항종양 화학요법제 및 면역체계의 자극인자를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이며, 이것은 면역체계의 자극인자 단독에 비하여 신경교종 세포에 대한 림포카인 활성화 킬러 세포(LAK 세포)의 세포독성 증가를 유도하였다.

[0006] Paz-Ares et al., 2006은 비소세포 폐암의 치료를 위한 의약의 제조를 위해 췌스타빈, 시스플라틴, 및 단백질

키나아제 C-알파 안티센스 올리고뉴클레오티드의 조합을 사용하는 것을 개시한다. 하지만, 이들 화학요법제와 안티센스 올리고뉴클레오티드의 조합의 사용은 생존율을 향상시키거나 비소세포 폐암을 앓고 있는 환자를 위해 어떤 다른 긍정적 효과도 보여주지 못했다. Bellone et al., 2006에 의해 개시된, 폐암 암종의 치료를 위한 켈시타빈과 5-플루오로우라실의 대안적 조합도 유사하게 실패하였다.

[0007] WO02/17852 A2는 특정 투여 용량의 bcl-2 안티센스 올리고뉴클레오티드와 항암제의 조합을 개시하며, 여기서 bcl-2 안티센스 올리고뉴클레오티드는 짧은 기간, 즉, 14일 동안 고용량으로 환자에게 투여된다. 개시된 화학요법제가 어팍토시스(apoptosis)의 유도자이므로 Bcl-2는 어팍토시스의 억제자이다. 종양 세포는 bcl-2를 상향조절함으로써 화학요법제에 내성이 된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 따라서, 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 종양 질환의 치료에서, 특히 비-내성 세포에서, 각각 화학요법제 및 그러한 화학요법제를 포함하는 약학 조성물의 효율의 개선이다.

과제의 해결 수단

[0009] 일 실시 형태에서 본 발명은 화학요법제와 TGF-베타 시스템의 억제제, 바람직하게는 안티센스 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 항종양 안티센스 올리고뉴클레오티드를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이며, 여기서 안티센스 올리고뉴클레오티드는 놀랍게도 화학요법제의 세포독성에 대해 용량-의존 방식으로 화학요법제의 세포독성의 IC₅₀의 감소를 유도한다. 바람직한 안티센스 올리고뉴클레오티드는 TGF-베타 1, TGF-베타 2, 또는 TGF-베타 3 안티센스 올리고뉴클레오티드와 같은 TGF-베타 안티센스 올리고뉴클레오티드, 또는 그 조합이며, 이들은 TGF-베타 1, -2 및/또는 -3을 인코딩하는 메신저 RNA(m-RNA) 및/또는 DNA의 영역과 하이브리드화하거나, 또는 TGF-베타 1, -2, 및/또는 -3 수용체를 인코딩하는 m-RNA 및/또는 DNA와 하이브리드화한다.

[0010] 또한, TGF-베타 시스템의 억제제는 예를 들어, 항체가 아닌 TGF-베타 결합 단백질, TGF-베타 결합 수용체, TGF-베타 결합 수용체의 일부, TGF-베타 특이적 펩티드 및 TGF-베타에 결합하는 저분자량 물질 또는 TGF-베타의 기능을 억제하는 그들의 단백질, 수용체, 수용체 단백질의 일부 또는 저분자량 물질 중 임의의 것으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0011] TGF-베타 시스템의 억제제, 예를 들어, 안티센스 올리고뉴클레오티드는 내성 또는 비-내성 세포, 즉, 화학요법제에 내성이거나 비-내성인 세포에서 화학요법제의 세포독성의 IC₅₀의 감소를 야기한다.

[0012] 본 발명의 약학 조성물은 특히 암과 같은 종양 질환의 치료 및 자가면역 질환의 치료를 위한 것이다. 바람직하게는, 약학 조성물은 종양 질환, 바람직하게는 암의 치료를 위한 의학의 제조를 위해 사용된다. 약학 조성물 및/또는 그 화합물은 임의의 제형(dosage form)으로 제조되며 당업계에 알려진 임의의 투여 경로로 투여된다.

[0013] 약학 조성물은 암과 같은 종양 질환의 1차 치료(first line treatment)로서, 또는 방사선과 같은 치료적 처리 전, 후 또는 그와 조합된 2차, 3차 등의 치료로서 적합하다.

[0014] 화학요법제 및 약학 조성물의 TGF-베타 시스템의 억제제, 바람직하게는 안티센스 올리고뉴클레오티드는 별도로 또는 하나의 제제로 함께 투여된다. 만일 하나보다 많은 화학요법제 및/또는 하나보다 많은 TGF-베타 시스템의 억제제, 예를 들어, 안티센스 올리고뉴클레오티드가 투여된다면, 화학요법제 및/또는 안티센스 올리고뉴클레오티드와 같은 TGF-베타 시스템의 억제제는 별도로 또는 하나의 제제로 함께 투여된다.

[0015] 바람직한 실시 형태에서, 안티센스 올리고뉴클레오티드와 같은 TGF-베타 시스템의 억제제의 투여는 화학요법제의 투여에 뒤이어나거나 선행하거나, 또는 TGF-베타 시스템의 억제제와 화학요법제가 동시에 투여된다.

[0016] 화학요법제의 세포독성의 감소된 IC₅₀으로 인하여, 화학요법제의 효과가 증가되며, 바람직한 실시 형태에서 화학요법제의 양과 용량이 각각 감소되어 화학요법제의 심각한 부정적 부작용을 유익하게 감소시킨다.

[0017] 추가의 바람직한 실시 형태에서 본 약학 조성물 내의, 화학요법제와 TGF-베타 시스템의 억제제, 예를 들어, 안티센스 올리고뉴클레오티드의 조합은 화합물의 단순첨가를 넘어서며 상승적인 항종양 효과에 각각 기초하여 환자의 수명의 유익한 연장을 유도한다.

[0018] 바람직하게는, 화학요법제는 TGF-베타 시스템의 억제제, 예를 들어, 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 그 표적과의 상호작용에 부정적인 영향을 미치지 않는다.

[0019] 본 발명은 추가로 약학 조성물의 생산 방법에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0020] 도 1은 데이터 정규화 후 TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 예를 들어, 서열 번호 30의, 켈시타빈의 세포독성에 관한 IC₅₀에 대한 용량 의존 방식의 감소 효과를 제시한다. 켈시타빈을 5 μM, 2 μM, 800 nM, 320 nM, 128 nM, 51.2 nM, 20.5 nM, 8.2 nM, 또는 3.3 nM의 농도로, 0 μM(■), 5 μM(△), 또는 10 μM(▽)의 농도의 TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오타이드와 조합하여 췌장 암종 세포주인 Hup-T3 세포에 첨가하였다. 10 μM의 TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 0 μM TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 비하여 켈시타빈의 IC₅₀을 약 4 내지 5배 감소시킨다.

도 2는 데이터 정규화 후 각각 Hup-T3 세포의 증식 및 생존능과 TGF-베타 2의 분비에 대한 켈시타빈의 효과를 보여준다. 5 μM, 500 nM, 50 nM, 5 nM, 0.5 nM, 또는 0.05 nM의 켈시타빈은 TGF-베타 2 분비에 대해 특별한 영향이 없으며, 특히 특별한 억제 및/또는 자극 효과가 없다. TGF-베타 2 분비(■)의 감소는 각각 세포의 증식과 생존능에 상관되며, 세포의 증식과 생존능은 켈시타빈의 세포독성 효과로 인해 더 높은 켈시타빈 농도(△)에서 감소한다.

도 3은 TGF-베타 2 분비에 대한 TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 용량 의존적 억제 효과를 제시한다. TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 예를 들어, 서열 번호 30을 0 μM(대조군), 1 μM, 2.5 μM, 5 μM, 10 μM, 20 μM, 40 μM, 60 μM, 또는 80 μM의 농도로 Hup-T3 세포에 투여하였다. 세포에 켈시타빈은 첨가하지 않았다.

도 4는 켈시타빈이 TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오타이드와 그 표적의 상호작용에 영향을 주지 않으며, 따라서, 그 표적에 대한 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 억제 효과에 영향을 주지 않음을 입증한다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 켈시타빈(2 μM, 800 nM, 320 nM, 128 nM, 51.2 nM, 20.5 nM, 8.2 nM)의 존재하에서 용량 의존 방식으로(0 μM(■), 5 μM(△), 또는 10 μM(●) TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오타이드) TGF-베타 2 분비를 억제하였다. 높은 켈시타빈 농도에서 Hup-T3 세포의 증식과 생존능은 각각 감소하였으며 켈시타빈은 세포의 증식과 생존능 각각의 감소를 통해 TGF-베타 2 분비에 간접적으로 영향을 미쳤으며, 세포의 증식과 생존능은 켈시타빈의 세포독성 효과로 인해 높은 켈시타빈 농도에서 감소한다.

도 5는 데이터 정규화 후 TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 예를 들어, 서열 번호 30의, 테모조로미드의 세포독성에 관한 IC₅₀에 대한, 용량 의존 방식의 감소 효과를 보여준다. 테모조로미드를 0 μM(■), 5 μM(▲), 또는 10 μM(▼)의 농도의 TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오타이드와 조합하여 200 μM, 100 μM, 50 μM, 25 μM, 12.5 μM, 6.25 μM, 3.125 μM, 또는 0 μM의 농도로, 흑색종 세포주인 MEL-Juso 세포에 첨가하였다. 10 μM의 TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 0 μM TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오타이드와 비교하여 테모조로미드의 IC₅₀을 약 2배 감소시켰다.

도 6은 테모조로미드의 세포독성에 대한 TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 효과를 입증한다. 테모조로미드를 각각 단독으로 또는 10 μM의 TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 예를 들어, 서열 번호 30과 조합하여, 200 μM 및 800 μM의 농도로, 신경교종 세포주인 A-172 세포에 투여하였다. 테모조로미드와 TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 조합은 테모조로미드 단독에 비하여 테모조로미드의 세포독성 효과를 약 2 내지 3배 증가시켰다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 본 발명에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 특히 TGF-베타 1 안티센스 올리고뉴클레오타이드, TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 및/또는 TGF-베타 3 안티센스 올리고뉴클레오타이드와 같은 TGF-베타 시스템의 억제제는 대상의 세포, 조직, 및/또는 기관에서 화학요법제의 효율을 증가시킨다. 바람직한 실시 형태에서, 그러한 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 화학요법제와 함께 약학 조성물의 일부이며, 여기서 화학요법제는 예를 들어, 켈시타빈, 5-플루오로우라실, 테모조로미드, 다카르바신, 도세탁셀, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 타목시펜, 또는 이리노테칸이다.

[0022] 본 발명의 약학 조성물은 임의의 포유류에서 중앙 질환의 치료를 위해 적용가능하다. 포유류의 예는 마우스,

랫트 및 기니피그와 같은 설치류를 비롯한 실험 동물; 소, 양, 돼지 및 염소와 같은 가축; 개와 고양이와 같은 애완동물; 및 원숭이, 유인원 및 인간과 같은 영장류를 포함한다. 약학 조성물은 가장 바람직하게는 인간 임상 상황에서, 특히 종양 질환을 치료하기 위해 적용된다.

- [0023] 본 발명의 일 실시 형태에서 하나 이상의 화학요법제 및 하나 이상의 안티센스 올리고뉴클레오티드 및/또는 세포 증식을 억제하는 TGF-베타 시스템의 억제제 하나 이상은 이들 성분 중 둘 이상을 포함하는 혼합물을 형성하며, 여기서 성분들은 순수한 형태이거나 또는 약학적 허용 담체, 충전제, 유헬제, 희석제, 부형제, 봉해제, 및/또는 아쥘반트와 함께이다.
- [0024] 본 발명의 다른 실시 형태에서, 하나 이상의 화학요법제와 하나 이상의 억제제, 예를 들어, 안티센스 올리고뉴클레오티드는 하나의 약학 조성물 내에서 분리되어 있다. 약학 조성물은 이들 성분의 각각을 순수한 형태로 또는 약학적 허용 담체, 충전제, 유헬제, 희석제, 부형제, 봉해제, 및/또는 아쥘반트와 함께 포함하며, 여기서 약학적 허용 담체, 유헬제, 희석제, 부형제, 봉해제 및/또는 아쥘반트.
- [0025] 안티센스 올리고뉴클레오티드는 바람직하게는 임의의 TGF-베타 안티센스 올리고뉴클레오티드이며, 이것은 화학요법제의 세포독성의 IC₅₀을 감소시키고, 따라서 *인 비트로(in vitro)*, *엑스 비보(ex vivo)*, 또는 *인 비보(in vivo)*에서 화학요법제에 대한 세포, 조직 및/또는 기관의 민감성을 증가시킨다. 그러한 안티센스 올리고뉴클레오티드는 예를 들어, 프로스타글란딘 E2 (PGE, 예를 들어, 서열 번호 79-89), VEGF (예를 들어, 서열 번호 90-126), 또는 IL-10 (예를 들어, 127-146)에 대해, 그리고 바람직하게는 TGF-베타 1 (예를 들어, 서열 번호 1-21), TGF-베타 2 (예를 들어, 서열 번호 22-48), TGF-베타 3 (예를 들어, 서열 번호 49-78)에 대해 생성된다.
- [0026] 항종양 안티센스 올리고뉴클레오티드는 종양에 영향을 주는 올리고뉴클레오티드이며, 여기서 항종양 안티센스 올리고뉴클레오티드는 종양에 직접적으로 또는 간접적으로 영향을 준다. 직접적인 방식에서는, 안티센스 올리고뉴클레오티드는 예를 들어 종양에서 생물학적 인자인 단백질 또는 펩티드의 전사와 발현을 각각 차단하며, 예를 들어, TGF-베타, 특히 TGF 베타 2의 생산을 차단한다. 간접적인 방식에서는, 안티센스 올리고뉴클레오티드는 단백질 또는 펩티드, 예를 들어, 면역 세포 및/또는 면역체계의 기능을 유도하고 결과적으로 종양 세포 성장을 감소 또는 억제하고/하거나 암 세포의 세포 사멸을 유도하는 인자의 전사 및/또는 발현에 영향을 준다.
- [0027] 대안적 실시 형태에서, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 특히 항종양 안티센스 올리고뉴클레오티드와 같은 TGF-베타 시스템의 억제제는, 종양에서 모세관 형성과 같은 종양 형성 및/또는 지속에 관련된 인자의 시그널 전달 (signal transduction)에 영향을 주며, 즉, 시그널 전달의 증가 또는 감소를 유도한다.
- [0028] 면역 세포는 예를 들어, 림프계 세포, 예를 들어, T 세포, B 세포, NK 세포(내츄럴 킬러 세포), NK T 세포(내츄럴 킬러 T 세포), 과립구, 예를 들어, 호중구, 호산구, 호염기성 세포, 및 단핵 세포, 예를 들어, 단핵구, 대식세포, 수지상 세포 및 비만 세포이다.
- [0029] 본 발명의 맥락에서 TGF-베타 억제제는 TGF-베타에 의해 유도되는 임의의 효과가 억제된다는 점에서 TGF-베타의 기능을 억제하는, 임의의 물질, 예를 들어, 단백질, 펩티드, 소분자이다.
- [0030] 바람직한 실시 형태에서, TGF-베타 억제제는 TGF-베타의 생산을 억제하는 물질, TGF-베타에 결합하는 물질 및/또는 그 활성화 캐스캐이드의 다운스트림에서 TGF-베타의 기능을 억제하는 물질이다. TGF-베타 안타고니스트에 대한 보다 상세 사항은 또한 Wojtowicz-Praga(2003)을 참고한다.
- [0031] 구체적으로, TGF-베타 시스템의 억제제는 TGF-베타, 특히 TGF-베타 1, -2, 및/또는 -3의 발현 또는 기능을 억제할 수 있는 임의의 물질이다. 억제제는 예를 들어, 항체가 아닌 TGF-베타 결합 단백질, TGF-베타 항체, TGF-베타 결합 수용체, TGF-베타 결합 수용체의 일부, TGF-베타 특이적 펩티드 및 TGF-베타에 결합하는 저분자 물질 또는 TGF-베타의 발현 및/또는 기능을 억제하는 그의 단백질, 수용체, 수용체 단백질의 일부 또는 저분자 물질 중 임의의 것으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, TGF-베타 시스템의 억제제는 TGF-베타 시스템을 억제하는 유기 또는 무기 기원의 약 10 kDa 미만 그리고 약 1 Da 초과 분자량을 갖는다.
- [0032] 또 다른 실시 형태에서, TGF-베타의 생산을 억제하는 물질은 펩티드, 100 kDa 미만의 펩티드, TGF-베타의 일부인 펩티드, 단백질, 항체가 아닌 단백질, 및/또는 소분자, 예를 들어, 트라니라스트(N-[3,4-다이메톡시신나모일]-안트라닐산)(Wilkinson, K.A.2000)이다.
- [0033] 일 실시 형태에서 TGF-베타의 일부인 펩티드는 실시예 9에 주어진 것들의 서열이다. 실시예 9는 Mittl(199

6)에서도 개시된 TGF-베타 1, TGF-베타 2 및 TGF-베타 3의 아미노산 서열을 제시한다.

- [0034] 바람직한 일 실시 형태에서, 펩티드는 실시예 9에 개시된 TGF-베타 1, TGF-베타 2 또는 TGF-베타 3 펩티드의 말단으로부터 카운트된 112 아미노산을 포함한다. 이들 펩티드의 시작은 RXXR 모티프 이후이며, TGF-베타 1, TGF-베타 2 또는 TGF-베타 3 펩티드의 말단 이전의 113 아미노산에서 끝나며, 여기서 R은 아미노산 아르기닌이며 XX는 임의의 아미노산이거나 또는 심지어 아미노산이 아니다.
- [0035] 일 실시 형태에서, TGF-베타의 일부인 펩티드는 이 펩티드의 1 내지 모든 아미노산을 포함하는 실시예 9에 제시된 서열의 일부이며, 다른 실시 형태에서 바람직한 펩티드는 이들 펩티드의 약 1 -100개 아미노산, 약 2-50개 아미노산, 약 3-30개 아미노산, 또는 약 5-20개 아미노산을 포함한다.
- [0036] 또 다른 실시 형태에서, 바람직한 아미노산은 각 번호 1-78로 TGF-베타 1, TGF-베타 2 및 TGF-베타 3을 위해 실시예 7에서 제시된 것들이다.
- [0037] 추가의 바람직한 실시 형태는 약 1-50개 아미노산, 약 1-40개, 약 2-30개, 약 3-25개, 약 4-18개, 약 5-15개, 또는 약 6-12개 아미노산을 포함하거나 이로 이루어지는 상기에 개시된 아미노산의 일부이다.
- [0038] 상기에 개시된 펩티드의 또 다른 실시 형태에서, 히스티딘(H), 리신(K) 및/또는 아르기닌(R)의 군으로부터 선택된 염기성 아미노산 중 적어도 하나는 그것의 TGF-베타 길항 효과의 손실없이 이 군으로부터 선택된 다른 염기성 아미노산에 의해 치환된다.
- [0039] 상기에 개시한 펩티드의 또 다른 실시 형태에서, 글루탐산(E) 및/또는 아스파라긴산(D)의 군으로부터 선택된 산성 아미노산 중 적어도 하나는 그것의 TGF-베타 길항 효과의 손실없이 이 군의 그의 상대에 의해 치환된다.
- [0040] 실시예 9에 제시된 그들의 서열과 비교할 때 일부 아미노산이 보존적으로 치환된, TGF-베타의 일부인 펩티드는 또한 TGF-베타 1, TGF-베타 2 및/또는 TGF-베타 3의 유사체로 불린다.
- [0041] 일부 실시 형태에서 TGF-베타 1, TGF-베타 2 및 TGF-베타 3의 유사체에서 아미노산의 약 1% 내지 약 30%, 약 2% 내지 약 20%, 약 3% 내지 약 15%, 4% 내지 약 12% 또는 약 5% 내지 약 10%가 보존적으로 치환된다.
- [0042] 본 발명의 맥락에서 펩티드의 보존적 유사체 또는 활성 유도체로서도 불리는, 보존적으로 치환된 아미노산은 펩티드 또는 단백질의 적어도 하나의 아미노산의 치환을 의미한다. 바람직하게는 적어도 하나의 산 아미노산 (글루탐산(E), 아스파라긴산(D))이 각각의 다른 산 아미노산에 의해 치환되며, 따라서 적어도 하나의 염기성 아미노산이 다른 염기성 아미노산에 의해 치환되며, 극성 기(-OH, -SH, -CONH₂)를 가진 적어도 하나의 아미노산이 극성기를 가진 다른 아미노산에 의해 치환되고/되거나 순수한 탄소 측쇄를 가진 아미노산이 순수한 탄소 측쇄를 가진 다른 아미노산에 의해 치환된다. 아미노산으로 보존적으로 치환된 펩티드 및/또는 단백질은 여전히 본 발명의 범위 내이다.
- [0043] 다른 실시 형태에서, 상기에 개시한 펩티드는 단독이며 화학요법제와 조합이 아니다. 또 다른 실시 형태에서, 이들 펩티드는 약학적 허용 담체를 가진 약학 조성물의 제조를 위해 사용된다. 또 다른 실시 형태에서, 이들 펩티드는 종양 질환의 치료를 위한 약학 조성물에 포함되며, 또 다른 실시 형태에서 이들 펩티드는 종양 질환의 치료 방법을 위해 사용되거나 본 발명에 따른 종양 질환의 치료를 위한 의학의 제조를 위해 사용된다. 종양 질환은 구체적으로 암 또는 종양, 예를 들어, 췌장암, 방광암, 뇌종양, 흑색종, 신장 암종, 폐암, 유방암, 난소암, 전립선암, 대장암, 위암, 자궁내막암, 골육종, 근육종, 혈액계(blood born) 종양, 백혈병, 종양 전이, 혈관종, 청신경종, 신경섬유종, 트라코마, 화농성 육아종, 건선, 성상세포종, 청신경종, 아세포종, 유잉 종양(Ewing's tumor), 두개인두종, 상의세포종, 수아세포종, 신경교종, 혈관모세포종, 호지킨 림프종, 수모세포종, 백혈병, 중피종, 신경아세포종, 신경섬유종, 비호지킨 림프종, 송과체종, 망막아종, 육종, 정상피종, 트라코마, 빌름스 종양(Wilm's tumor), 담관 암종, 방광 암종, 뇌종양, 유방암, 기관지원성암종, 신장의 암종, 자궁경부암, 용모암, 낭종암, 배아암종, 상피 암종, 식도암, 자궁경부 암종, 결장 암종, 대장 암종, 자궁내막암, 담낭 및 담관암, 위암, 두부암(head cancer), 간 암종, 폐 암종, 수질 암종, 목 암(neck cancer), 비소세포 기관지/폐 암종, 난소암, 췌장 암종, 유두 암종, 유두상선암, 전립선암, 소장 암종, 전립선 암종, 직장 암, 신세포암, 피부암, 소세포 기관지/폐 암종, 편평세포암종, 피지선 암종, 고환암, 자궁 암이다. 뇌 종양은 구체적으로 뿔지교종, 미분화화소별아교세포종(anaplastic oligoastrocytoma), 교모세포종, 뇌 전이암, 골수종, 형질세포종, 신경교종, 또는 성상세포종이다.
- [0044] 또 다른 실시 형태에서, TGF-베타 억제제는 수용체 및/또는 그 일부, 또는 항체 및/또는 TGF-베타에 결합하는

그것의 일부, 또는 TGF-베타에 결합하며 그런 식으로 TGF-베타의 기능을 억제하는 단백질 및/또는 펩티드이다. 항체는 예를 들어, 구매가능하며, 예를 들어, 알 엔 디 시스템즈, 인크.(R & D Systems, Inc)를 참고한다. 이들 항체의 생산은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 닭, 마우스, 토끼, 염소와 같은 동물을 정제된 인간 TGF-베타로 면역화시키며, 동물은 TGF-베타에 대한 항체를 생산한다. 항체(예를 들어, IgY)는 예를 들어, Cooper, H.M. (1995)에 의해 개시된 대로 예를 들어, 친화성 크로마토그래피를 이용하여 정제되며 선택적으로는 추가로 변경되며, 예를 들어, 비오틴화된다. 더욱 바람직한 실시 형태에서, TGF-베타 항체는 예를 들어, Carrington (1998)에 의해 개시된 대로 인간화 항체이다. 펩티드의 바람직한 실시 형태는 예를 들어, TGF-베타의 하나 이상의 아이소형태 또는 모든 세 가지 아이소형태(TGF-베타 1, TGF-베타 2 및 TGF-베타 3)를 억제하는 잠재성-관련 펩티드이다.

[0045] 다른 실시 형태에서, TGF-베타 억제제는 TGF-베타 수용체의 기능을 억제하며, 세포외에서 또는 세포내에서 작용하는 단백질, 펩티드 또는 소분자이다. 펩티드 및 단백질은 예를 들어, 메리필드 합성(Merrifield synthesis) 또는 Fmoc 합성과 같은 펩티드 및 단백질 합성의 고전적 방법에 따라 생산된다.

[0046] 대안적 실시 형태에서, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 바람직하게는 항종양 안티센스 올리고뉴클레오티드는 그것의 표적 메신저 RNA(mRNA) 및/또는 DNA와 하이브리드화한다. 표적 mRNA 및/또는 DNA는 암과 같은 종양 질환의 형성에 직접적으로 또는 간접적으로 관련되는 임의의 mRNA 및/또는 DNA이다. 바람직한 실시 형태에서, 안티센스 올리고뉴클레오티드는 TGF-베타 안티센스 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, TGF-베타 1, TGF-베타 2, 및/또는 TGF-베타 3, 또는 그 유도체이며, 이는 TGF-베타의 mRNA 및/또는 TGF-베타를 인코딩하는 DNA의 영역과 하이브리드화하여, TGF-베타의 생산을 억제한다.

[0047] 용어 "핵산" 및 "올리고뉴클레오티드"는 포스페이트 기에, 그리고 치환된 피리미딘, 예를 들어, 시토신(C), 티민(T) 또는 우라실(U) 또는 치환된 퓨린, 예를 들어, 아데닌(A) 또는 구아닌(G) 또는 그의 변형인 가변적인 유기 염기에 연결된 다수의 뉴클레오티드(즉, 당, 예를 들어, 리보스 또는 데옥시리보스를 포함하는 분자)를 말한다. 본 명세서에 사용될 때, 이 용어들은 올리고데옥시 리보뉴클레오티드 뿐만 아니라 올리고리보뉴클레오티드를 말한다. 이 용어들은 또한 올리고뉴클레오시드(즉, 포스페이트가 없는 올리고뉴클레오티드) 및 임의의 다른 유기 염기-함유 중합체를 포함한다. 핵산은 이중쇄이거나 단일쇄이다. 이중쇄 분자는 인 비보에서 더 안정한 한편, 단일쇄 분자는 증가된 활성을 갖는다. 일 실시 형태에서 뉴클레오티드는 길이가 약 6 내지 약 100 뉴클레오티드이고, 또 다른 실시 형태에서 뉴클레오티드의 길이는 약 8 내지 약 40 뉴클레오티드, 약 12 내지 약 32 뉴클레오티드이다.

[0048] 핵산의 연결된 단위와 관련하여 본 명세서에서 사용될 때, "연결된(linked)" 또는 "연결(linkage)"은 두 실체가 임의의 물리화학적 수단에 의해 서로 결합됨을 의미한다. 공유적이거나 비공유적인, 당업자에게 알려진 임의의 연결이 포함된다. 핵산의 개별 단위를 연결하는 자연에서 보통 발견되는 것들인 천연 연결이 가장 일반적이다. 하지만 핵산의 개별 단위는 합성적 또는 변경된 연결에 의해 연결된다.

[0049] 일 실시 형태에서, 이 선형 중합체 구조의 각 말단은 추가로 연결되어 원형 구조를 형성한다. 하지만, 개방 선형 구조가 일반적으로 바람직하다. 올리고뉴클레오티드 구조 내에서, 포스페이트 기는 일반적으로 올리고뉴클레오티드의 뉴클레오시드간 백본을 형성하는 것으로 칭해진다. RNA와 DNA의 정상 연결 또는 백본은 3'-5' 포스포다이에스테르 연결이다.

[0050] 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 항종양 안티센스 올리고뉴클레오티드는 유사한 기능을 가진 비-천연 발생 부분을 갖는 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 그러한 변경되거나 치환된 올리고뉴클레오티드는 종종 예를 들어, 향상된 세포 흡수, 핵산 표적(예를 들어, 단백질)에 대한 향상된 친화성, 변화된 세포내 국소화 및 뉴클레아제의 존재하에서 증가된 안정성과 같은 바람직한 특성 때문에 천연 형태에 비해 바람직하다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이 올리고뉴클레오티드의 변경은 당, 염기 부분 및/또는 뉴클레오시드간 연결의 임의의 화학적 변경을 포함한다.

[0051] 일 실시 형태에서, 공유적으로 변경된 염기 및/또는 당을 가진 올리고뉴클레오티드 또는 항종양 안티센스 올리고뉴클레오티드는 예를 들어, 3' 및/또는 2' 위치에서 하이드록실기 외의 저분자량 유기 기에 그리고 5' 위치에서 포스페이트 기외의 다른 저분자량 유기 기에 공유적으로 부착되는 백본 당을 가진 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 따라서, 변경된 올리고뉴클레오티드는 예를 들어, 2'-O-알킬화 리보스 기를 포함한다. 또 다른 실시 형태에서, 변경된 올리고뉴클레오티드는 리보스 대신 아라비노스와 같은 당을 포함한다. 따라서, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 특히 항종양 안티센스 올리고뉴클레오티드는 백본 구성에 있어서 이질성이어서, 펩티드-핵산(핵산 염기를 가진 아미노산 백본을 가짐)과 같이, 함께 연결된 중합체 단위의 임의의 가능한 조

합을 포함하거나 함유한다. 일부 실시 형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 백본 조성에서 균질하다.

- [0052] 올리고뉴클레오타이드의 치환된 퓨린 및 피리미딘은 표준 퓨린 및 시토신과 같은 피리미딘 뿐만 아니라 치환된 염기와 같은 염기 유사체를 포함한다(Wagner et al. 1996). 퓨린과 피리미딘은 아데닌, 시토신, 구아닌, 티민, 5-메틸시토신, 2-아미노퓨린, 2-아미노-6-클로로퓨린, 2,6-다이아미노퓨린, 하이포잔틴, 및 다른 천연 및 비-천연 발생 뉴클레오타이드, 치환 및 비치환 방향족 부분을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.
- [0053] 각 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드 중합체 내의 단일 뉴클레오타이드는 동일한 변경을 함유하거나, 이들 변경의 조합을 함유하거나, 또는 이들 변경을 포스포다이에스테르 연결과 조합한다. 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드 중합체가 뉴클레아제 저항성이 되도록 하는 방법은 퓨린 또는 피리미딘 염기를 공유적으로 변경시키는 것을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 예를 들어, 염기는 메틸화되거나, 하이드록시 메틸화되거나, 또는 다르게는 치환되어(예를 들어, 글리코실화), 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드가 실질적으로 산 및 뉴클레아제 저항성이 된다.
- [0054] 바람직한 실시 형태에서, 올리고뉴클레오타이드 상의 적어도 한 말단-블록은 비오틴, 비오틴 유사체, 아비딘, 또는 아비딘 유사체이다. 이들 분자는 보호된 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드의 분해를 차단하는 능력을 가지며 고형 지지체에의 변경된 올리고뉴클레오타이드의 고친화성 부착을 위한 수단을 제공한다. 예를 들어, 본 발명의 시약을 제조하기 위해 사용되는 아비딘과 비오틴 유도체는 스트렙타비딘, 석시닐화 아비딘, 단량체성 아비딘, 비오시틴(비오틴-입실론-N-리신), 비오시틴 하이드라이드, 2-이미노비오틴의 아민 또는 설프하이드릴 유도체 및 비오틴닐-입실론-아미노카프로산 하이드라이드를 포함한다. 비오틴-N-하이드록시석시이미드 에스테르, 비오틴닐-입실론-아미노카프로산-N-하이드록시석시이미드 에스테르, 설프석시이미드 6-(비오틴 아미노)헥사노에이트, N-하이드록시석시이미드이미노비오틴, 비오틴브로모아세틸하이드라이드, p-디아조 벤조일 비오시틴 및 3-(N-말레이미도프로피오닐)비오시틴과 같은 추가의 비오틴 유도체 또한 본 발명의 폴리뉴클레오타이드 상의 말단-차단 기로서 사용될 수 있다.
- [0055] 다른 실시 형태에서, 변경된 올리고뉴클레오타이드 내의 뉴클레오타이드의 리보스 기의 고리 구조는 N-H, N-R(R은 알킬 또는 아릴 치환기임), S 및/또는 메틸렌으로 치환된 고리 구조 내에 산소를 갖는다.
- [0056] 또 다른 실시 형태에서, 염기 단위는 적절한 핵산 표적 화합물과의 하이브리드화를 위해 유지된다. 한 가지 그러한 올리고머 화합물인, 우수한 하이브리드화 특성을 가진 것으로 나타난 올리고뉴클레오타이드 모방체(mimetic)는 예를 들어, 펩티드 핵산(PNA)이다. PNA 화합물에서, 올리고뉴클레오타이드의 당-백본은 아마이드 함유 백본, 구체적으로 아미노에틸글리신 백본으로 치환된다. 뉴클레오타이드는 백본의 아마이드 부분의 아자 질소 원자에 직접적으로 또는 간접적으로 결합된다. PNA 화합물의 제조를 교시하는 대표적인 미국 특허는 미국 특허 5,539,082호; 5,714,331호; 및 5,719,262호를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. PNA 화합물의 추가 교시는 Nielsen et al. (1991)에서 찾을 수 있다.
- [0057] 추가의 변경된 올리고뉴클레오타이드 백본은 예를 들어, 포스포로티오에이트, 키랄(chiral) 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포트리에스테르, 아미노알킬포스포트리에스테르, 3'-알킬렌 포스포네이트와 키랄 포스포네이트를 비롯한 메틸- 및 다른 알킬-포스포네이트, 포스포네이트, 3'-아미노포스포로아미데이트 및 아미노알킬포스포로아미데이트를 비롯한 포스포로아미데이트, 티오노포스포로아미데이트, 티오노알킬포스포네이트, 티오노알킬포스포트리에스테르, 및 표준(norm) 3'-5' 연결을 가진 보라노포스포에이트, 이들의 2'-5' 연결된 유사체, 및 뉴클레오시드 단위의 인접한 쌍이 3'-5'에서 5'-3' 또는 2'-5'에서 5'-2' 연결되는 반전된 극성을 가진 것들을 포함한다. 다양한 염, 혼합 염, 및 유리 산 형태 또한 포함된다.
- [0058] 추가 실시 형태에서, 올리고뉴클레오타이드의 적어도 하나의 뉴클레오타이드는 상기의 변경 중 하나에서 개시된 대로 변경된다. 변경은 올리고뉴클레오타이드를 연속적으로 또는 불규칙적으로 커버한다.
- [0059] 또 다른 실시 형태에서, 상기에 개시된 적어도 두 변경이 하나의 올리고뉴클레오타이드 내에서 조합된다.
- [0060] 다른 실시 형태에서, 1 내지 약 12 또는 1 내지 약 8 또는 1 내지 약 4 또는 1 내지 약 2 올리고뉴클레오타이드 및/또는 올리고뉴클레오타이드의 3' 및/또는 5' 말단에서의 뉴클레오타이드 연결이 상기에 개시한 대로 변경된다.
- [0061] 일 실시 형태에서, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 표적, 예를 들어, TGF-베타 또는 그 서브타입, TGF-베타 1, TGF-베타 2, TGF-베타 3, 또는 VEGF, IL-10, 또는 PGE와 혼성화한다.
- [0062] 3' 및/또는 5' 말단의 적어도 하나에, 바람직한 실시 형태에서는 2' 및/또는 5' 말단 중 적어도 하나 상에, 결합된, 추가의 뉴클레오타이드, 예를 들어 약 1 내지 약 1000 뉴클레오타이드, 약 1 내지 약 500, 약 1 내지 약 100, 약 1 내지 약 50, 약 1 내지 약 20, 약 1 내지 약 10, 약 1 내지 약 5 또는 약 1 내지 약 2 뉴클레오타이드

드를 포함하는 서열 목록의 안티센스 올리고뉴클레오티드 또한 본 발명의 범위 내이다.

- [0063] 안티센스 올리고뉴클레오티드는 "합성 안티센스 올리고뉴클레오티드"를 생성하는 당업계에서 잘 알려진 많은 절차 중 임의의 것을 이용하여 드 노보(de novo)로 합성된다. 그러한 절차는 예를 들어, b-시아노에틸 포스포르아미다이트 방법(Beaucage et al. 1981), 또는 뉴클레오시드 H-포스포네이트 방법(Garegg et al. 1986, Froehler et al. 1986, Garegg et al. 1986, Gaffney et al. 1988)이다. 이들 안티센스 올리고뉴클레오티드는 시판되는 다양한 자동화 올리고뉴클레오티드 합성기에 의해 실행된다.
- [0064] 대안적으로, 안티센스 올리고뉴클레오티드는 플라스미드로 대규모로 생산되고, (예를 들어, Sambrook, et al. 1989 참고) 더 작은 조각으로 분리되거나 전체로서 투여된다. 안티센스 올리고뉴클레오티드는 제한 효소, 엑소뉴클레아제 또는 엔도뉴클레아제를 이용하는 것과 같은 공지 기술을 이용하여 기존의 핵산 서열(예를 들어, 게놈 또는 cDNA)로부터 제조된다. 이러한 방식으로 제조된 안티센스 올리고뉴클레오티드는 분리된 핵산으로 불린다. 안티센스 올리고뉴클레오티드 및 항중양 안티센스 올리고뉴클레오티드는 각각 합성 및 분리된 안티센스 올리고뉴클레오티드 둘 모두를 포함한다.
- [0065] 변경된 백본, 예를 들어, 포스포로티오에이트 결합을 가진 안티센스 올리고뉴클레오티드는 예를 들어, 포스포르아미데이트 또는 H-포스포네이트 화학을 이용하는 자동화 기술을 이용하여 합성된다. 아릴- 및 알킬-포스포네이트는 예를 들어, 미국 특허 4,469,863호에 개시된 대로 제조된다. 미국 특허 5,023,243호 및 유럽 특허 092,574호에 개시된 대로 하전된 산소 부분이 알킬화되는 알킬포스포트리에스테르는 구매가능한 시약을 이용하여 자동화 고체상 합성에 의해 제조된다. 안티센스 올리고뉴클레오티드의 추가의 백본 변경 및 치환을 생성하는 방법이 개시되었다(Uhlmann et al. 1990, Goodchild 1990).
- [0066] 대안적으로, 포스포로티오에이트는 포스포르아미데이트 또는 H-포스포네이트 화학을 이용하는 자동화 기술을 이용하여 합성된다. 아릴- 및 알킬-포스포네이트는 예를 들어, 미국 특허 4,469,863호에 개시된 대로 제조되며; 알킬포스포트리에스테르(하전된 산소 부분은 미국 특허 5,023,243호 및 유럽 특허 092,574호에 개시된 대로 알킬화됨)는 구매가능한 시약을 이용하여 자동화 고체상 합성에 의해 제조된다. 다른 DNA 백본 변경 및 치환을 만드는 방법이 개시되었다(Uhlmann et al. 1990, Goodchild 1990).
- [0067] 본 발명에 따라 용어 "종양 질환(neoplastic disease)"은 세포의 증식에 의해 야기되거나 이를 특징으로 하는 증식성 장애를 말하며, 세포는 정상적인 성장 제어에 대한 민감성을 잃어버렸다. 본 발명에 따라 용어 "암"은 양성 및 악성 종양 및 임의의 다른 증식성 장애, 예를 들어, 전이의 형성을 포함한다. 일반적으로 동일한 조직 유형의 암은 동일한 조직으로부터 생겨나며, 예를 들어, 그들의 생물학적 특징에 기초하여 상이한 서브타입으로 나누어진다. 암의 4가지 일반적인 카테고리는 암종, 육종, 백혈병, 및 림프종이다. 200가지가 넘는 상이한 타입의 암이 알려져 있으며, 신체의 모든 기관 또는 조직이 걸릴 수 있다. 암의 정의를 제한하지 않는 암의 구체적인 예는 고형 종양, 혈액계 종양, 예를 들어, 백혈병, 급성 또는 만성 골수성 또는 림프아구 백혈병; 종양 전이; 양성 종양, 예를 들어, 혈관종, 청신경종, 신경섬유종, 트라코마, 및 화농성 육아종; 전-악성 종양; 모양세포성상세포종 WHO I, 성상세포종 WHO II, 성상세포종 WHO III을 포함하는 성상세포종, 아세포종, 유방암, 척색종, 두개인두종, 자궁내막암, 상의세포종, 유잉 종양, 위암, 배아세포종, 신경교종, 교모세포종, 혈관모세포종, 혈관주위세포종, 호지킨 림프종, 수모세포종, 백혈병, 중피종, 신경아세포종, 비호지킨 림프종, 송과체종, 망막아종, 육종(혈관육종, 연골육종, 내피 육종, 섬유육종, 평활근육종, 지방육종, 림프관내피아세포종, 림프관육종, 수모세포종, 흑색종, 뇌수막종, 근육종, 신경초종, 핏지교종, 골원성육종, 골육종 포함), 정상피종, 상의하세포종, 빌름스 종양을 포함하거나, 또는 담관 암종, 방광 암종, 뇌종양, 유방 암종, 기관지원성암종, 신장의 암종, 자궁경부암종, 흉모암종, 낭종암종, 배아암종, 상피 암종, 식도암종, 자궁경부 암종, 결장 암종, 대장 암종, 자궁내막 암종, 담낭 및 담관 암종, 위암종, 두경부 암종, 간 암종, 폐 암종, 수질 암종, 비소세포 기관지/폐 암종, 폐암, 난소암종, 췌장 암종, 유두 암종, 유두상선암, 전립선 암종, 소장 암종, 직장 암종, 신세포 암종, 피부암종, 소세포 기관지/폐 암종, 편평세포암종, 피지선 암종, 고환암종, 골육종, 난소암, 또는 자궁암의 군으로부터 선택된다.
- [0068] 바람직한 실시 형태에서, 전이의 형성은 간, 폐, 뇌, 림프종 결절 및/또는 내장 전이의 형성을 말한다. 이들 전이의 각각은 본 발명의 약학 조성물을 이용하여 치료가능하다.
- [0069] 본 발명에 따른 화학요법제는 세포 증식을 억제하고/하거나 세포 사멸을 유도하는 물질이며 바람직한 실시 형태에서 추가로 전이의 형성을 억제한다. 화학요법제라는 용어는 화학요법제, 화학요법제 보충 강화제 및 방사성 제제를 포함하지만, 이로 한정되지 않는다. 이 군의 예가 본 명세서에 주어진다.
- [0070] 일 실시 형태에서, 화학요법제는 젬시타빈, 테로조로미드, 니트로소우레아, 빈카 알카로이드, 퓨린 및 피리미

딘 염기의 안타고니스트, 세포증식억제 항생제, 캄포테신 유도체, 항-에스트로젠, 항-안드로젠 및 고나도트로핀 방출 호르몬의 유사체의 군으로부터 선택된다.

[0071] 바람직한 실시 형태에서, 니트로소우레아 군은 ACNU, BCNU, CCNU, 및/또는 HCNU를 포함한다. 다른 실시 형태에서, 항종양 화학요법제는 니트로소우레아, 예를 들어, ACNU, BCNU, HCNU 및/또는 CCNU, 세포독성 활성 항생제, 예를 들어, 독소루비신, 폐길화된 리포솜 독소루비신(캐릭스(Caelyx)[®]), 5-플루오로데옥시우리딘, 5-플루오로우라실, 5-플루오로우리딘, 쯤시타빈, 프로카르바진, 탁솔, 탁소테레, 테모조로미드, 빈블라스틴, 빈크리스틴의 군으로부터 선택된다. ACNU를 위한 동의어는 3-[(4-아미노-2-메틸-5-피리미디닐)메틸]-1-(2-클로로에틸)-1-니트로소우레아 하이드로클로라이드, CS-439 HCl, 니드란(Nidran) 하이드로클로라이드, 니무스틴(Nimustine) 하이드로클로라이드, NSC-245382이다. BCNU는 비스클로로에틸니트로소우레아이며, 화학명은 N,N'-비스(2-클로로에틸)-N-니트로소-우레아이며, 다른 명칭은 BiCNU, 카르무스틴이다. CCNU는 1-(2-클로로에틸)-3-시클로헥실-1-니트로소우레아이다. 동의어는 N-(2-클로로에틸)-N'-시클로헥실-N-니트로소-우레아, 벨루스틴(Belustine), Cee NU, 클로로에틸시클로헥실니트로소우레아, ICI 1109, 로무스틴(Lomustine), NSC 79037이다. 테모조로미드를 위한 한 가지 화학명은 3,4-디하이드로-3-메틸-4-옥소이미다조->5,1d'1,2,3,4-테트라진-8-카르복시미드이다. 테모조로미드를 위한 다른 명칭은 테모달(Temodal), 테모다르(Temodar), 메타조라스톤, CCRG81045, SCH52365, NSC362856, M&B39836이다.

[0072] 테니포시드를 위한 동의어는 4'-테메틸에피포도필로톡신, 9-(4,6-O-2-테닐리덴-b-D-글루코피라노시드), 에피포도필로톡신, EPT, 테니포시드(Teniposide) VM-26, VM 26, 5,8,8a,9-테트라하이드로-5-(4-하이드록시-3,5-디메톡시페닐)-9-[[4,6-O-(2-티에닐메틸렌)-b-D-글루코피라노실}옥시}푸로[3',4':6,7]나프토[2,3-d]-1,3-디옥솔-6(5aH)-온이다.

[0073] 일 실시 형태에서, 빈카 알카로이드는 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신 및 그들의 활성 유도체를 포함한다.

[0074] 일 실시 형태에서, 퓨린 및 피리미딘 염기의 안타고니스트는 5-플루오로우라실, 5-플루오로데옥시우리딘, 시타라빈 및 쯤시타빈의 군으로부터 선택된다.

[0075] 다른 실시 형태에서, 화학요법제는 독소루비신 및 리포솜 폐길화 독소루비신의 군으로부터 선택되며, 캄포테신 유도체는 이리노테칸 및 토포테칸의 군으로부터 선택되며, 항 에스트로젠은 타목시펜, 엑세메스탄, 아나스트로졸 및 풀베스트란트의 군으로부터 선택되며, 항안드로젠은 플루타미드 및 비카루타미드의 군으로부터 선택되며, 항프로게스테론은 미페프리스톤의 군으로부터 선택되며, 고나도트로핀 방출 호르몬의 유사체는 류프로리드 및 고세렐린의 군으로부터 선택된다.

[0076] 다른 실시 형태에서, 적어도 하나의 안티센스 올리고뉴클레오티드, 바람직하게는 TGF-베타 1, TGF-베타 2, 및 TGF-베타 3, 및/또는 TGF-베타 억제제라면 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 안티센스 올리고뉴클레오티드는 하기의 군으로부터 선택된 적어도 하나의 화학요법제와 조합된다: 아시비신(Acivicin); 아클라루비신(Aclarubicin); 아코다졸(Acodazole) 하이드로클로라이드; 아크로닌(Acronine); 아도젤레신(Adozelesin); 아드리아마이신(Adriamycin); 알데스류킨(Aldesleukin); 알트레타민(Altretamine); 암보마이신(Ambomycin); 아메탄트론(Ametantrone) 아세테이트; 아미노글루테티미드(Aminoglutethimide); 암사크린(Amsacrine); 아나스트로졸(Anastrozole); 안트라마이신(Anthramycin); 아스파라기나제(Asparaginase); 아스펠린(Asperlin); 아바스틴(Avastin); 아자시티딘(Azacitidine); 아제테파(Azetepa); 아조토마이신(Azotomycin); 바티마스탁트(Batimastat); 벤조테파(Benzodepa); 비카루타미드(Bicalutamide); 비산트렌(Bisantrene) 하이드로클로라이드; 비스나피드(Bisnafide) 디메실레이트; 비젤레신(Bizelesin); 블레오마이신(Bleomycin) 실레이트; 브레퀴나르(Brequinar) 소듐; 브로피리민(Bropirimine); 부설판(Busulfan); 캅티노마이신(Cactinomycin); 카루스테론(Calusterone); 카라세미드(Caracemide); 카르베티머(Carbetimer); 카르보플라틴(Carboplatin); 카르무스틴(Carmustine); 카루비신(Carubicin) 하이드로클로라이드; 카르젤레신(Carzelesin); 세데핀골(Cedefingol); 세특시맵(Cetuximab); 클로람부실(Chlorambucil); 시롤레마이신(Cirolemycin); 시스플라틴(Cisplatin); 클라드리빈(Cladribine); 크리스나톨(Crisnatol) 메실레이트; 시클로포스파미드(Cyclophosphamide); 시타라빈(Cytarabine); 다카르바진(Dacarbazine); DACA (N-[2-(디메틸-아미노)에틸]아크리딘-4-카르복시아미드); 닥티노마이신(Dactinomycin); 다우노루비신(Daunorubicin) 하이드로클로라이드; 다우노마이신(Daunomycin); 데시타빈(Decitabine); 텍소르마플라틴(Dexormaplatin); 데자구아닌(Dezaguanine); 데자구아닌 메실레이트; 디아지쿠온(Diaziquone); 도세탁셀(Docetaxel); 독소루비신(Doxorubicin); 독소루비신 하이드로클로라이드; 드롤록시펜(Droloxifene); 드롤록시펜 시트레이트; 드로모스타논(Dromostanolone) 프로피오네이트; 두아조마이신(Duazomycin); 에다트렉세이트(Edatrexate); 에플로르니틴(Eflornithine) 하이

드로클로라이드; 엘사미트루신(Elsamitrucin); 엔로플라틴(Enloplatin); 엔프로메이트(Enpromate); 에피프로피딘(Epipropidine); 에피루비신(Epirubicin) 하이드로클로라이드; 에르부로졸(Erbulozole); 엘로티닙(Erlotinib); 에소루비신(Esorubicin) 하이드로클로라이드; 에스트라무스틴(Estramustine); 에스트라무스틴 포스페이트 소듐; 에타니다졸(Etanidazole); 에티오다이즈드 오일(Ethiodized Oil) I 131; 에토포시드(Etoposide); 에토포시드 포스페이트; 에토프린(Etoprine); 파드로졸(Fadrozole) 하이드로클로라이드; 파자라빈(Fazarabine); 펜레티니드(Fenretinide); 플록수리딘(Floxuridine); 플루다라빈(Fludarabine) 포스페이트; 5-플루오로우라실; 5-FdUMP; 플루오로시타빈(Fluorocitabine); 포스퀴돈(Fosquidone); 포스트리에신(Fostriecin) 소듐; 제프티닙(Gefitinib); 겐시타빈(Gemcitabine); 겐시타빈 하이드로클로라이드; 골드 오(Gold Au) 198; 하이드록시우레아; 이다루비신(Idarubicin) 하이드로클로라이드; 이포스파미드(Ifosfamide); 일모포신(Ifmofosine); 이마티닙(Imatinib) 메실레이트; 인터페론 알파-2a; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n1; 인터페론 알파-n3; 인터페론 베타-I a; 인터페론 감마-I b; 이프로플라틴(Iproplatin); 이레사(Iressa); 이리노테칸(Irinotecan) 하이드로클로라이드; 란레오티드(Lanreotide) 아세테이트; 레트로졸(Letrozole); 류프로리드(Leuprolide) 아세테이트; 리아로졸(Liarozole) 하이드로클로라이드; 로메트렉솔(Lometrexol) 소듐; 로무스틴(Lomustine); 로소잔트론(Losoxantrone) 하이드로클로라이드; 마소프로콜(Masoprocol); 메이탄신(Maytansine); 메클로레타민(Mechlorethamine) 하이드로클로라이드; 메제스트롤(Megestrol) 아세테이트; 메렌제스트롤(Melengestrol) 아세테이트; 멜파란(Melphalan); 메노가릴(Menogaril); 머캡토피린(Mercaptopurine); 메토티렉세이트(Methotrexate); 메토티렉세이트 소듐; 메토프린(Metoprine); 메투레데파(Meturedopa); 미틴도미드(Mitindomide); 미토카르신(Mitocarcin); 미토크로민(Mitocromin); 미토길린(Mitogillin); 미토말신(Mitomalcin); 미토마이신(Mitomycin); 미토스퍼(Mitosper); 미토탄(Mitotane); 미토잔트론(Mitoxantrone) 하이드로클로라이드; 미코페놀산(Mycophenolic Acid); 노코다졸(Nocodazole); 노가라마이신(Nogalamycin); 오르마플라틴(Ormaplatin); 옥살리플라틴(Oxaliplatin); 옥시수란(Oxisuran); 파클리탁셀(Paclitaxel); 페가스파르가제(Pegaspargase); 펠리오마이신(Peliomycin); 펜타무스틴(Pentamustine); 페프 로마이신(Peplomycin) 설페이트; 페르포스파미드(Perfosfamide); 피포브로만(Pipobroman); 피포설판(Piposulfan); 피로잔트론(Piroxantrone) 하이드로클로라이드; 플리카마이신(Plicamycin); 플로메스탄(Plomestane); 포르피메르(Porfimer) 소듐; 포르피로마이신(Porfiromycin); 프레드니무스틴(Prednimustine); 프로카르바진(Procarbazine) 하이드로클로라이드; 퓨로마이신(Puromycin); 퓨로마이신 하이드로클로라이드; 피라조푸린(Pyrazofurin); 리보프린(Riboprine); 리툽시맵(Rituximab); 로그레티미드(Rogletimide); 사피놀(Safinol); 사핀골(Safingol) 하이드로클로라이드; 세무스틴(Semustine); 심트라젠(Simtrazene); 스파르포세이트(Sparfosate) 소듐; 스파르소마이신(Sparsomycin); 스피로게르마늄(Spirogermanium) 하이드로클로라이드; 스피로무스틴(Spiromustine); 스피로플라틴(Spiroplatin); 스트렙토니그린(Streptonigrin); 스트렙토조신(Streptozocin); 스트론튬 클로라이드(Strontium Chloride) Sr 89; 수로페누르(Sulofenur); 탈리소마이신(Talisomycin); 타목시펜(Tamoxifen); 탁산(Taxane); 탁소이드(Taxoid); 테코가란(Tecogalan) 소듐; 테가푸르(Tegafur); 테로잔트론(Teloxantrone) 하이드로클로라이드; 테모포르핀(Temoporfin); 테니포시드(Teniposide); 테록시론(Teroxirone); 테스토락톤(Testolactone); 티암피린(Thiamiprine); 티오구아닌(Thioguanine); 티오테파(Thiotepa); 티미탁(Thymitaq); 티아조푸린(Tiazofurin); 티라파자민(Tirapazamine); 토무덱스(Tomudex); TOP-53; 토폠테칸(Topotecan) 하이드로클로라이드; 토레미펜(Toremifene) 시트레이트; 트라스투주맵(Trastuzumab); 트레스토론(Trestorone) 아세테이트; 트리시리빈(Triciribine) 포스페이트; 트리메트렉세이트(Trimetrexate); 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트; 트립토텔린(Triptorelin); 튜부로졸(Tubulozole) 하이드로클로라이드; 우라실 머스타드(Uracil Mustard); 우레데파(Uredopa); 바프레오티드(Vapreotide); 베르테포르핀(Verteporfin); 빈블라스틴(Vinblastine); 빈블라스틴 설페이트; 빈크리스틴(Vincristine); 빈크리스틴 설페이트; 빈데신(Vindesine); 빈데신 설페이트; 비네피딘(Vinepidine) 설페이트; 빈글리시네이트(Vinglycinate) 설페이트; 빈류로신(Vinleurosine) 설페이트; 비노렐빈(Vinorelbine) 타르트레이트; 빈로시딘(Vinrosidine) 설페이트; 빈졸리딘(Vinzolidine) 설페이트; 보로졸(Vorozole); 제니플라틴(Zeniplatin); 지노스타틴(Zinostatin); 조루비신(Zorubicin) 하이드로클로라이드; 2'-클로로테옥시아데노신; 2'-데옥스포르마이신(Deoxformycin); 9-아미노캄프토테신(aminocamptothecin); 랄티트렉세드(raltitrexed); N-프로가갈-5,8-디테아자폴릭산; 2-클로로-2'-아라비노-플루오로-2'-데옥시아데-노신; 2-클로로-2'-데옥시아데노신; 아니소마이신; 트리코스타틴(trichostatin) A; hPRL-G129R; CEP-751; 리노마이드(linomide).

[0077]

다른 화학요법제는 20-에피-1,25 디하이드록시비타민 D3; 5-에티닐우라실; 아비라테론(abiraterone); 아클라루비신(aclarubicin); 아실풀벤(acylfulvene); 아데시페놀(adecyphenol); 아도젤레신; 알테스류킨; ALL-TK 안타고니스트; 알트레타민; 암바무스틴(ambamustine); 아미독스(amidox); 아미포스틴(amifostine); 아미노레블린산(aminolevulinic acid); 암루비신(amrubicin); 암사크린(amsacrine); 아나그레리드(anagrelide); 아나스

트로졸(anastrozole); 안드로그래포리드(andrographolide); 신생혈관생성 억제제; 안타고니스트 D; 안타고니스트 G; 안타렐릭스(antarelix); 항-등화 형태형성 단백질(anti-dorsalizing morphogenetic protein)-1; 항안드로젠, 전립선 암증; 항에스트로젠; 항신생물약(antineoplaston); 안티센스 올리고뉴클레오티드; 아피디콜린 글리시네이트(aphidicolin glycinate); 어팍토시스(apoptosis) 유전자 조절자; 어팍토시스 조절자; 아푸린산; 아라-CDP-DL-PTBA; 아르기닌 테아미나제; 아수라크린(asulacrine); 아타메스탄(atamestane); 아트리무스틴(atrimustine); 악시나스타틴(axinastatin) 1; 악시나스타틴 2; 악시나스타틴 3; 아자세트론(azasetron); 아자톡신(azatoxin); 아자티로신(azatyrosine); 바카틴(baccatin) III 유도체; 바라놀(balanol); 바티마스타트(batimastat); BCR/ABL 안타고니스트; 벤조클로린(benzochlorin); 벤조일스타우로스포르린(benzoylstaurosporine); 베타 락탐 유도체; 베타-아레틴(beta-alethine); 베타클라마이신(betaclamycin) B; 베타루틴산; bFGF 억제제; 비카루타미드; 비산트렌; 비사지리디닐스페르민(bisaziridinylspermine); 비스나피드; 비스트라텐(bistratene) A; 비젤레신; 브레플레이트(breflate); 브로피리민(bropirimine); 부도티탄(budotitane); 부티오닌(buthionine) 설폭시민(sulfoximine); 칼시포르티올(calcipotriol); 칼포스틴(calphostin) C; 캄포테신(camptothecin) 유도체(예를 들어, 10-하이드록시-캄포테신); 카나리폭스(canarypox) IL-2; 카페시타빈(capecitabine); 카르복시아미드-아미노-트리아졸; 카르복시아미도트리아졸; 카레스트(CaRest) M3; CARN 700; 연골 유래 억제제; 카르젤레신(carzelesin); 카제인 키나제 억제제 (ICOS); 카스타노스페르민(castanospermine); 세크로핀(cecropin) B; 세트로렐릭스(cetrorelix); 클로린스(chlorins); 클로로퀴녹살린 설포아미드; 시카프로스트(cicaprost); 시스-포르피린(cis-porphyrin); 클라드리빈(cladribine); 클로미펜(clomifene) 유사체; 클로트리마졸; 콜리스마이신(collismycin) A; 콜리스마이신 B; 콤브레타스타틴(combretastatin) A4; 콤브레타스타틴 유사체; 코나제닌(conagenin); 크램베시딘(crambescidin) 816; 크리스나톨(crisnatol); 크립토피신(cryptophycin) 8; 크립토피신 A 유도체; 쿠라신(curacin) A; 시클로펜탄트라퀴논; 시클로플라탐(cycloplatom); 시페마이신(cypemycin); 시타라빈 옥스포페이트; 세포용해 인자; 시토스타틴(cytostatin); 다클릭시맷(dacliximab); 데시타빈; 데하이드로디데민(dehydrodidemnin) B; 데스로레린(deslorelin); 텍시포스파미드(dexifosfamide); 텍스라족산(dexrazoxane); 텍스베라파밀(dexverapamil); 디아지쿠온; 디데민(didemnin) B; 디독스(didox); 디에틸노르스페르민(diethylnorspermine); 디하이드로-5-아자시타딘; 디하이드로탁솔(dihydrotaxol), 9-; 디옥사마이신(dioxamycin); 디페닐 스피로무스틴(diphenyl spiromustine); 디스코데르몰리드(discodermolide); 도코사놀(docosanol); 도라세트론(dolasetron); 독시플루리딘(doxifluridine); 드롤록시펜; 드로나비놀(dronabinol); 듀오카르마이신(duocarmycin) SA; 엡셀렌(ebselen); 에코무스틴(ecomustine); 에델포신(edelfosine); 에드레코로맷(edrecolomab); 에플로르니틴(eflornithine); 엘레멘(elemene); 에미테푸르(emitofur); 에피루비신; 테스옥시에포티론(A, R.dbd.H; B, R.dbd.Me)을 비롯한 에포티론(epothilone); 에피티론; 에프리스테리드; 에스트라무스틴 유사체; 에스트로젠 아고니스트; 에스트로젠 안타고니스트; 에타니다졸; 에토포시드; 에토포시드 4'-포스페이트(에토포포스)(etopofos); 엑세메스탄; 파드로졸; 파자라빈; 펜레티니드; 필그라스티움(filgrastim); 피나스테리드(finasteride); 플라보피리돌(flavopiridol); 플레젤라스틴(flezelastine); 플루아스테론(flusterone); 플루다라빈(fludarabine); 플루오다우노루니신(fluorodaunorunicin) 하이드로클로라이드; 포르페니멕스(forfenimex); 포르메스탄(formestane); 포스트리에신(fostriecin); 포토무스틴(fotemustine); 가도리늄 텍사피린(gadolinium texaphyrin); 갈륨 니트레이트; 가로시타빈(galocitabine); 가니렐릭스(ganirelix); 젤라티나제 억제제; 쟈프시타빈; 글루타치온 억제제; 헵셀팜(hepsulfam); 헤레굴린(hegulin); 헥사메틸렌 비스아세트아미드; 하이페리신(hypericin); 이반드론산(ibandronic acid); 이다루비신(idarubicin); 이독시펜(idoxifene); 이드라만톤(idramantone); 일모포신(ilmofofosine); 이로마스타트(ilomastat); 이미다조아크리돈(imidazoacridone); 이미퀴모드(imiquimod); 면역자극 펩티드; 인슐린-유사 성장 인자-1 수용체 억제제; 인터페론 아고니스트; 인터페론; 인터루킨; 이오벤구안(iobenguane); 이오도독소루비신; 이포메아놀(ipomeanol), 4-; 이리노테칸(irinotecan); 이로프락트(iroplact); 이르소글라딘(irsogladine); 이소벤가졸(isobengazole); 이소호모할리콘드린(isohomohalicondrin) B; 이타세트론(itasetron); 자스플라키놀리드(jasplakinolide); 카하라리드(kahalalide) F; 라멜라린(lamellarin)-N 트리아세테이트; 란레오티드(lanreotide); 레이나마이신(leinamycin); 레노그라스티움(lenograstim); 렌티난 설페이트(lentinan sulfate); 렙톨스타틴(leptolstatin); 레트로졸(letrozole); 백혈병 억제 인자; 백혈구 알파 인터페론; 류프로리드 +에스트로젠+프로게스테론; 류프로렐린(leuprorelin); 레바미솔(levamisole); 리아로졸(liarozole); 선형 폴리아민 유사체; 친유성 이당류 펩티드; 친유성 백금 화합물; 리소클리나미드(lissoclinamide) 7; 로바플라틴(lobaplatin); 롬브리신(lombricine); 로메트렉솔; 로니다민(lonidamine); 로소잔트론; 로바스타틴(lovastatin); 록소리빈(loxoribine); 루르토테칸(lurtotecan); 루테튬 텍사피린(lutetium texaphyrin); 리소필린(lysofylline); 용해 펩티드; 마이탄신(maitansine); 만노스타틴

(mannostatin) A; 마리마스타트(marimastat); 마소프로콜(masoprocol); 마스핀(maspin); 마트릴신(matrilysin) 억제제; 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제; 메노가릴; 메르바론(merbarone); 메테레린(meterelin); 메티오니아제(methioninase); 메토클로프라미드(metoclopramide); MIF 억제제; 미페프리스톤(mifepristone); 밀테포신(miltefosine); 미리모스팀(mirimostim); 미스매치된 이중쇄 RNA; 미트라신(mithracin); 미토구아존(mitoguzone); 미토락톨(mitolactol); 미토마이신 유사체; 미토나피드(mitonafide); 미토톡신 섬유아세포 성장 인자-사포린(mitotxin fibroblast growth factor-saporin); 미토잔트론; 모파로텐(mofarotene); 몰그라모스팀(molgramostim); 모노클로날 항체, 인간 융모성 생식선 자극호르몬(human chorionic gonadotrophin); 모노포스포릴 지질 A+마이코박테리움 세포벽 sk; 모피다몰(mopidamol); 다중 약물 내성 유전자 억제제; 다중 중앙 억제제 1-기반 요법; 머스타드 항암중 제제; 미카페록시드(mycaperoxide) B; 마이코박테리움 세포벽 추출물; 미리아포론(myriaporone); N-아세틸디날린; N-치환된 벤즈아미드; 나파레린(nafarelin); 나그레스팁(nagrestip); 나록손(naloxone) + 펜타조신(pentazocine); 나파빈(napavin); 나프테르핀(naphterpin); 나르토그라스팀(nartograstim); 네다플라틴(nedaplatin); 네모루비신(nemorubicin); 네리드론산(neridronic acid); 중성 엔도펩티다제; 니루타미드(nilutamide); 니사마이신(nisamycin); 산화질소 조절제; 니트록시드 산화방지제; 니트룰린(nitrullyn); 06-벤질구아닌; 옥트레오티드(octreotide); 오키세논(okicenone); 올리고뉴클레오티드; 오나프리스톤(onapristone); 온단세트론(ondansetron); 온단세트론; 오라신(oracin); 경구 사이토카인 유도제; 오르마플라틴; 오사테론(osaterone); 옥사리플라틴(oxaliplatin); 옥사우노마이신(oxaunomycin); 파클리탁셀 유사체; 파클리탁셀 유도제; 파라우아민(palauamine); 팔미토일리족신(palmitoylrhizoxin); 파미드론산(pamidronic acid); 파낙시트리올(panaxytriol); 파노미펜(panomifene); 파라박틴(parabactin); 파젤립틴(pazelliptine); 페가스파르가제; 펠데신(peldesine); 펜토산(pentosan) 폴리실레이트 소듐; 펜토스타틴(pentostatine); 펜트로졸(pentrozole); 페르플루브론(perflubron); 페르포스파미드(perfosfamide); 페릴릴 알코올(perillyl alcohol); 페나지노마이신(phenazinomycin); 페닐아세테이트; 포스파타제 억제제; 피시바닐(picibanil); 피로카르핀(pilocarpine) 하이드로클로라이드; 피라루비신(pirarubicin); 피리트렉심(piritrexim); 플라세틴(placetin) A; 플라세틴 B; 플라스미노겐 활성화제 억제제; 백금 복합체; 백금 화합물; 백금-트리아민 복합체; 포도필로톡신(podophyllotoxin); 포르피머(porfimer) 소듐; 포르피로마이신(porfirromycin); 프로필 비스-아크리돈; 프로스타글란딘 J2; 프로테아좀 억제제; 단백질 A-계 번역 조절제; 단백질 키나제 C 억제제; 단백질 키나제 C 억제제, 미세조류; 단백질 티로신 포스파타제 억제제; 퓨린 뉴클레오시드 포스포릴라제 억제제; 푸르푸린(purpurin); 피라졸로아크리딘(pyrazoloacridine); 피리독실화 헤모글로빈 폴리옥시에틸렌 컨쥬게이트; raf 안타고니스트; 랄티트렉세드(raltitrexed); 라모세트론(ramosetron); ras 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제; ras 억제제; ras-GAP 억제제; 데메틸화된 레텔립틴(retelliptine); 레늄 Re 186 에티드로네이트; 리족신(rhizoxin); 리보자임; RII 레티나미드; 로그레티미드; 로히투킨(rohitukine); 로무르티드(romurtide); 로퀴니멕스(roquinimex); 루비기논(rubiginone) B1; 루복실(ruboxyl); 사핀골; 사인토피(saintopin); SarCNU; 사르코피톨(sarcophytol) A; 사르그라모스팀(sargramostim); Sdi 1 모방체; 세무스틴; 세네센스(senescence) 유래 억제제 1; 센스 올리고뉴클레오티드; 시그널 전달 억제제; 시그널 전달 조절제; 단일쇄 항원 결합 단백질; 시조피란(sizofiran); 소부족산(sobuzoxane); 소듐 보로캡테이트; 소듐 페닐아세테이트; 솔베롤(solverol); 소마토메딘 결합 단백질; 소네르민(sonermin); 스파르포스산(sparfosic acid); 스피카마이신(spicamycin) D; 스피로무스틴(spiromustine); 스플레노펜틴(splenopentin); 스폰지스타틴(spongistatin) 1; 스크알라민; 줄기 세포 억제제; 줄기-세포 분할 억제제; 스티피아미드(stipiamide); 스트로멜리신(stromelysin) 억제제; 설피노신(sulfinosine); 과활성 혈관 작용 소장 펩티드 안타고니스트(superactive vasoactive intestinal peptide antagonist); 수라디스타(suradista); 수라민(suramin); 스와인소닌(swainsonine); 합성 글리코사미노글리칸; 탈리무스틴(tallimustine); 타목시펜 메티오디드(tamoxifen methiodide); 타우로무스틴(tauromustine); 타자로텐(tazarotene); 테코가란(tecogalan) 소듐; 테가푸르(tegafur); 텔루라피릴륨(tellurapyrylium); 텔로머라제 억제제; 테모포르핀(temoporfin); 테모조로미드; 테니포시드(teniposide); 테트라클로로데카옥시드; 테트라조민(tetrazomine); 탈리블라스틴(thaliblastine); 탈리도미드(thalidomide); 티오코라린(thiocoraline); 트롬보포이에틴; 트롬보포이에틴 모방체; 티말파신(thymalfasin); 티모포이에틴(thymopoietin) 수용체 아고니스트; 티모트리난(thymotrinan); 갑상선 자극 호르몬; 주석 에틸 에티오푸르푸린(tin ethyl etiopurpurin); 티라파자민; 티타노센(titanocene) 디클로라이드; 토포테칸; 톱센틴(topsentin); 토레미펜; 전능성 줄기 세포 인자; 번역 억제제; 트레티노인(tretinoin); 트리아세틸우리딘; 트리시리빈(triciribine); 트리메트렉세이트; 트립토레린(triptorelin); 트로피세트론(tropisetron); 투로스테리드(turosteride); 티로신 키나제 억제제; 티르포스틴(tyrphostin); UBC 억제제; 유베니멕스(ubenimex); 비노생식동-유래 성장 억제 인자; 유로키나제 수용체 안타고니스트; 바프레오티드(vapreotide); 바리오린(variolin) B; 벡터 시스템, 적

혈구 유전자 요법; 베라레솔(velaresol); 베라민(veramine); 베르딘(verdin); 베르테포르핀(verteporfin); 비노렐빈(vinorelbine); 빈잘틴(vinxaltine); 비탁신(vitaxin); 보로졸(vorozole); 자노테론(zanoterone); 제니플라틴(zeniplatin); 지라스콜브(zilascorb); 지노스타틴(zinostatin) 스티마라마머(stimalamer)를 포함한다.

[0078] 화학요법제 보충 강화 제제는 예를 들어, 트리사이클릭 항울성 약물(예를 들어, 이미프라민(imipramine), 데시프라민(desipramine), 아미트립티린(amitriptyline), 클로미프라민(clomipramine), 트리미프라민(trimipramine), 독세핀(doxepin), 노르트립티린(nortriptyline), 프로트립티린(protriptyline), 아목사핀(amoxapine) 및 마프로티린(maprotiline)); 비-트리사이클릭 항울성 약물(예를 들어, 세르트랄린(sertraline), 트라조돈(trazodone) 및 시타로프람(citalopram)); Ca.sup.++ 안타고니스트(예를 들어, 베라파밀(verapamil), 니페디핀(nifedipine), 니트렌디핀(nitrendipine) 및 카로베린(caroverine)); 칼모듈린 억제제(예를 들어, 프레닐아민(prenylamine), 트리플루오로페라진(trifluoperazine) 및 클로미프라민(clomipramine)); 암포테리신(Amphotericin) B; 트리파라놀(Triparanol) 유사체(예를 들어, 타목시펜); 항부정맥 약물(예를 들어, 퀴니딘(quinidine)); 항고혈압 약물(예를 들어, 레세르핀(reserpine)); 티올 고갈제(예를 들어, 부티오닌(buthionine) 및 설펡시민(sulfoximine)) 및 다중 약물 내성 감소제, 예를 들어, 크레마포르(Cremaphor) E이다. 본 발명의 화합물은 또한 과립구 콜로니 자극 인자와 같은 사이토카인과 투여될 수 있다. 항증식제는 예를 들어, 피리트렉심 이세티오네이트(Piritrexim Isethionate)이다.

[0079] 방사성 제제의 예는 피브리노겐 I 125; 플루데옥시글루코스(Fludeoxyglucose) F 18 ; 플루오로도파(Fluorodopa) F 18; 인슐린 I 125; 인슐린 I 131; 이오벤구안(Iobenguane) I 123; 이오디파미드(Iodipamide) 소듐 I 131; 이오도안티피린(Iodoantipyrine) I 131; 이오도콜레스테롤(Iodocholesterol) I 131; 이오도히푸레이트(Iodohippurate) 소듐 I 123; 이오도히푸레이트 소듐 I 125; 이오도히푸레이트 소듐 I 131; 이오도피라세트(Iodopyracet) I 125; 이오도피라세트 I 131; 이오페타민(Iofetamine) 하이드로클로라이드 I 123; 이오메틴(Iomethin) I 125; 이오메틴 I 131; 이오탈라메이트(Iothalamate) 소듐 I 125; 이오탈라메이트 소듐 I 131; 이오티로신(Iotyrosine) I 131; 리오티로닌(Liothyronine) I 125; 리오티로닌 I 131; 메리소프롤(Merisoprol) 아세테이트 Hg 197; 메리소프롤 아세테이트 Hg 203; 메리소프롤 Hg 197; 셀레노메티오닌(Selenomethionine) Se 75; 테크네튬(Technetium) Tc 99m 안티몬 트리설파이드 콜로이드; 테크네튬 Tc 99m 비시세이트(Bicisate); 테크네튬 Tc 99m 디소페닌(Disofenin); 테크네튬 Tc 99m 에티드로네이트(Etidronate); 테크네튬 Tc 99m 엑사메타짐(Exametazime); 테크네튬 Tc 99m 푸리포스민(Furifosmin); 테크네튬 Tc 99m 글루셉테이트(Gluceptate); 테크네튬 Tc 99m 리도페닌(Lidofenin); 테크네튬 Tc 99m 메브로페닌(Mebrofenin); 테크네튬 Tc 99m 메드로네이트(Medronate); 테크네튬 Tc 99m 메드로네이트 디소듐; 테크네튬 Tc 99m 메르티아티드(Mertiatide); 테크네튬 Tc 99m 옥시드로네이트(Oxidronate); 테크네튬 Tc 99m 펜테테이트(Pentetate); 테크네튬 Tc 99m 펜테테이트 칼슘 트리소듐; 테크네튬 Tc 99m 세스타미비(Sestamibi); 테크네튬 Tc 99m 시보록심(Siboroxime); 테크네튬 Tc 99m 석시머(Succimer); 테크네튬 Tc 99m 황 콜로이드; 테크네튬 Tc 99m 테보록심(Teboroxime); 테크네튬 Tc 99m 테트로포스민(Tetrofosmin); 테크네튬 Tc 99m 티아티드(Tiatide); 티록신(Thyroxine) I 125; 티록신 I 131; 톨포비돈(Tolpovidone) I 131; 트리오레인(Triolein) I 125; 트리오레인 I 131이다.

[0080] 전구약 뿐만 아니라 화학요법제의 활성 유도체 또한 본 발명의 일부이다.

[0081] 화학요법제의 일반적이지만 용인할만한 부작용이 오심 및 구토이므로, 오심 및/또는 구토를 유도하는 화학요법제와 병행하여 구토방지제를 투여함으로써 이들 효과가 완화될 수 있음이 당업자에게 명백하다. 예를 들어, 온단세트론은 오심/구토 유도 항종양 제제가 투여되기 전 약 30분에 약 8 mg의 용량으로 경구적으로 제공될 수 있다. 물론 하살돌(Hasaldol), 베나드릴(Benadryl), 및 아티반(Ativan)과 같은 다른 구토방지제 또한 필요에 따라 사용될 수 있다. 따라서, 대안적 실시 형태에서, 본 발명의 약학 조성물은 화학요법제 또는 TGF-베타 시스템의 억제제의 부작용을 감소시키기 위하여 추가 화합물을 포함한다.

[0082] 방사선은 약 1 Gy 내지 약 100 Gy, 더욱 바람직하게는 약 20 내지 약 80 Gy 그리고 가장 바람직하게는, 예를 들어, 정상세포종, 교모세포종 및 신경교종의 치료를 위해서는 약 40 내지 약 60 Gy의 투여량으로 적용된다.

[0083] 바람직한 실시 형태에서 투여량은 분획되며, 이것은 약 0.1 내지 약 10 Gy 또는 약 1 Gy 내지 약 5 Gy 또는 약 1 Gy 내지 약 2 Gy가 한 세션에서 적용되고 이것이 약 1 내지 약 20주, 약 2 내지 약 10주 또는 4 내지 약 8주 동안 여러번 반복됨을 의미한다. 화학요법제 및/또는 TGF-베타 시스템의 억제제, 예를 들어, 안티센스 올리고뉴클레오티드는 방사선 전에, 후에 또는 함께 투여된다. 방사선의 여러 사이클 뿐만 아니라 방사선 요법의 1 사이클이 가능하며, 종양 크기의 감소에 의존한다.

[0084] 방사선은 보통 ⁶⁰Co로 수행된다. 중성자, 양성자, 음의 파이-중간자 또는 중성자 캡처를 이용한 방사선 또한

적용가능하다. 투여량은 추가로 종양의 크기, 환자의 체격, 및 적용되는 방사선의 종류에 의존함이 당업자에게 명백하다. 특정 실시 형태에서는, 투여량은 또한 투여량이 적용되는 분획의 수에 따라 상기에 개시된 것보다 약 2 내지 약 100배 높거나 낮다.

[0085] 다른 실시 형태에서, 적어도 하나의 화학요법제와 안티센스 올리고뉴클레오타이드와 같은 TGF-베타 시스템의 억제제 적어도 하나를 포함하는 약학 조성물은 질환의 치료를 위해 다른 절차와 함께 이용된다. 예를 들어, 종양은 수술 및/또는 방사선으로 일반적으로 치료될 수 있으며 그 후 화학요법제와 적어도 하나의 안티센스 올리고뉴클레오타이드 및/또는 적어도 하나의 본 발명에 따른 TGF-베타 시스템의 억제제를 포함하는 조성물이 후속하여 환자에게 투여되어 미세전이의 정지를 연장시키고 임의의 잔여 종양 질환, 즉, 종양의 감소를 안정화시킨다.

[0086] 바람직한 실시 형태에서, 적어도 하나의 화학요법제와 안티센스 올리고뉴클레오타이드와 같은 TGF-베타 시스템의 억제제 적어도 하나를 포함하는 약학 조성물은 전이성 병변(그 때에 임상적으로 구별가능하거나 가능하지 않을 수 있음)을 보유할 가능성이 있는 부위에 투여된다. 전이성 병변이 있을 가능성이 있는 부위(또는 조직)에 특이적으로 이식된 지속 방출 제제(sustained release formulation)가 이들 후자 경우에 적합하다.

[0087] 적어도 하나의 화학요법제와 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 예를 들어 서열 번호 30과 같은 TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오타이드와 같은 TGF-베타 시스템의 억제제 적어도 하나를 포함하는 약학 조성물의 실시 형태는 유효량으로 투여된다. 일반적으로, 각각 약학 조성물, 화학요법제, 및 TGF-베타 시스템의 억제제의 "유효량"이라는 용어는 원하는 생물학적 효과를 실현하는 데 필요하거나 충분한 양을 말한다. 이것은 다른 것 중에서도 전달 방식(예를 들어, 국소 또는 전신), 투여 기간, 약학 조성물이 주어지는 대상의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식이에 의존한다. 구체적으로, 유효량은 종양 질환의 형성 속도를 감소시키거나 형성을 억제하는 양이다. 예를 들어, 대상이 종양을 보유한 경우, 유효량은 종양 질환을 감소시키거나 제거하는 양이다. 부가적으로, 유효량은 새로운 종양 질환에서 증가를 방지하거나 감소를 야기하는 양일 수 있다. 유효량은 조성물이 단일 투여량으로 또는 다중 투여량으로 이용되는지 여부에 따라 변한다. 이 문서에서 제공된 투여량은 성인을 위한 것이다. 만일 사람이 아동, 추가의 병 또는 다른 환경에 의해 스트레스받고 있는 사람이라면, 이들 투여량이 조정되어야 함이 당업자에게 명백하다.

[0088] 일 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물의 대상 용량은 전형적으로 투여 당 약 0.1 μg 내지 약 10 mg 범위이며, 이것은 적용에 따라 시간마다, 매일, 매주, 또는 매월 및 그 사이의 임의의 다른 시간양으로 주어질 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, 용량은 투여 당 약 10 μg 내지 약 5 mg 또는 약 100 μg 내지 약 1 mg 범위이며, 1 -10회 투여가 시간, 일 또는 주 간격으로 분리된다. 하지만, 일부 실시 형태에서, 용량은 상기에 개시된 전형적인 용량보다 심지어 2 내지 100배 높거나 낮은 범위로 사용될 수 있다. 이들 용량은 주로 성인의 치료에 대한 것이며; 아동의 치료의 경우에는, 용량은 당업자에게 알려진 대로 감소되어야 한다.

[0089] 화합물의 효과는 예를 들어, 그것의 IC_{50} , 최대 억제 농도의 절반에 의해 표시되며, 이것은 그 표적의 50% 억제를 위해 필요한 억제제의 농도를 나타내며, 즉, 이것은 일부 생물학적 과정을 50%만큼 억제하기 위해 특정 물질/분자가 얼마나 필요한지를 측정한다. 본 발명에 따라, 화학요법제의 IC_{50} 은 50% 세포독성을 야기하는 화학요법제의 농도를 개시한다. IC_{50} 은 화합물의 효율을 개시하며, 화합물의 IC_{50} 이 낮을수록, 화합물이 더 효과적이다. 바람직한 실시 형태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 특히 TGF-베타 1, -2, 또는 -3과 같은 항종양 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 화학요법제, 바람직하게는 젠시타빈의 IC_{50} 의 1.5x, 2x, 2.5x, 5x, 5.5x, 6x, 6.5x, 7x, 7.5x, 8x, 8.5x, 9x, 9.5x, 10x, 15x, 20x, 25x, 30x, 35x, 40x, 45x, 50x, 55x, 60x, 65x, 70x, 75x, 80x, 85x, 90x, 95x, 또는 99x 감소를 유도한다. 바람직하게는, 젠시타빈 또는 테모조로미드와 같은 화학요법제의 IC_{50} 은 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 예를 들어, TGF-베타 1, -2, 또는 -3 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 및/또는 TGF-베타 시스템의 억제제에 의해, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 특히 TGF-베타 1, -2, 및/또는 -3 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 없는 젠시타빈에 비하여 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99% 감소된다. 화학요법제의 IC_{50} 의 감소는 더 낮은 농도의 화학요법제로 동일한 세포독성 효과에 도달하거나, 동일한 농도의 화학요법제로 증가된 세포독성 효과에 도달하도록 한다. 바람직한 실시 형태에서, TGF-베타 시스템의 억제제는 용량 의존 방식으로 화학요법제의 IC_{50} 을 감소시킨다.

[0090] 놀랍게도, 화학요법제는 화학요법제의 IC_{50} 감소를 유도하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드와 같은 TGF-베타 시스템의 억제제의 표적의 발현 또는 활성화에 영향을 주거나, 표적과 TGF-베타 시스템의 억제제, 예를 들어, 안

티센스 올리고뉴클레오티드의 상호작용에 영향을 주지 않는다. 화학요법제는 심지어 TGF-베타 시스템의 억제제, 예를 들어, 안티센스 올리고뉴클레오티드와 표적의 상호작용을 지지하고 증가시킨다. 안티센스 올리고뉴클레오티드의 바람직한 표적은 TGF-베타 1, -2 및/또는 -3이다.

[0091] 본 발명의 일 실시 형태에서, TGF-베타 시스템의 억제제 적어도 하나, 특히 TGF-베타 1, -2, 또는 -3 안티센스 올리고뉴클레오티드는 약 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 내지 약 100 $\text{mg}/\text{kg}/\text{일}$ 또는 약 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 내지 약 10 $\text{mg}/\text{kg}/\text{일}$ 또는 약 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 내지 약 1 $\text{mg}/\text{kg}/\text{일}$ 의 용량 범위로 투여된다.

[0092] 추가의 바람직한 실시 형태에서, 약학 조성물은 카테터를 이용하여 종양 내로 직접 투여된다. 안티센스 올리고뉴클레오티드의 농도는 멸균 수용액 내에 약 0.1 $\mu\text{M}/\text{L}$ 내지 약 1 M/L , 더욱 바람직하게는 약 1 $\mu\text{M}/\text{L}$ 내지 약 500 $\mu\text{M}/\text{L}$, 그리고 더욱 더 바람직하게는 약 10 내지 약 200 $\mu\text{M}/\text{L}$, 또는 약 50 $\mu\text{M}/\text{L}$ 내지 약 150 $\mu\text{M}/\text{L}$ 이다. 또 다른 바람직한 실시 형태에서, 이 용액은 약 0.1 $\mu\text{L}/\text{분}$ 내지 약 50 $\mu\text{L}/\text{분}$ 또는 약 2 $\mu\text{L}/\text{분}$ 내지 약 12 $\mu\text{L}/\text{분}$ 또는 약 3 $\mu\text{L}/\text{분}$ 내지 약 10 $\mu\text{L}/\text{분}$ 의 유동으로 종양 내로 투여된다.

[0093] 또 다른 실시 형태에서, 적어도 하나의 화학요법제는 TGF-베타 시스템의 억제제 적어도 하나, 예를 들어, TGF-베타1, -베타2 또는 -베타3 안티센스 올리고뉴클레오티드와 같은 안티센스 올리고뉴클레오티드와 조합되어, 니트로소우레아의 군, 더욱 바람직하게는 BCNU, CCNU 및/또는 ACNU로부터 선택된다. 켈시타빈 또는 테모조로미드와 같은 화학요법제는 예를 들어, 약 1 mg/m^2 내지 약 1000 mg/m^2 의 용량 범위, 더욱 바람직하게는 약 50 mg/m^2 내지 약 500 mg/m^2 의 용량 그리고 가장 바람직하게는 약 150 mg/m^2 내지 약 200 mg/m^2 의 단일 용량으로 6주마다 정맥내로 투여된다. 이것은 단일 용량으로서 주어지거나 또는 연속 2일에 걸쳐 약 75 mg/m^2 내지 약 100 mg/m^2 와 같은 매일 주사로 분할될 수 있다.

[0094] 또 다른 실시 형태에서, 종양 질환의 치료에서, 화학요법제는 켈시타빈이며 적어도 안티센스 올리고뉴클레오티드와 같은 TGF-베타 시스템의 억제제, 및/또는 약 10 mg/m^2 내지 약 10 g/m^2 의 투여량, 더욱 바람직하게는 약 100 mg 내지 약 5 g/m^2 , 그리고 가장 바람직하게는 약 500 mg/m^2 내지 약 2000 mg/m^2 의 투여량의 방사선과 투여된다.

[0095] 켈시타빈은 바람직하게는 안티센스 올리고뉴클레오티드의 투여전 또는 투여 후에 약 10분 내지 약 120분 내에, 더욱 바람직하게는 약 15분 내지 약 60분 내에 그리고 가장 바람직하게는 약 20 분 내지 약 40분 내에 투여된다. 가장 바람직한 실시 형태에서, 켈시타빈은 하나 이상의 안티센스 올리고뉴클레오티드와 동시에 공동투여되며, 여기서 켈시타빈과 서열 번호 30과 같은 안티센스 올리고뉴클레오티드는 별도로 또는 조합되어 투여된다. 바람직한 실시 형태에서, 켈시타빈과 같은 화학요법제의 단일 용량은 약 4 내지 약 10일, 각각 약 5 내지 약 8일 그리고 가장 바람직하게는 약 7일 내에 반복적으로 투여된다. 약 1 내지 약 8, 더욱 바람직하게는 약 2 내지 약 6, 가장 바람직하게는 약 3 내지 약 4 단일 용량이 약 4 내지 약 10일 내, 각각 약 5 내지 약 8일 그리고 가장 바람직하게는 약 7일 내에 투여된다. 이 후 약 2 내지 약 60일, 더욱 바람직하게는 약 5 내지 약 30일 그리고 가장 바람직하게는 약 10 내지 약 20일의 무요법 간격이 적용된다. 이들 사이클의 여러 반복이 가능하며, 예를 들어, 1 내지 10, 2 내지 10, 3 내지 10, 4 내지 10, 5 내지 10, 6 내지 10, 7 내지 10, 8 내지 10, 또는 9 또는 10회 반복이 가능하다.

[0096] 또 다른 실시 형태에서, 적어도 하나의 화학요법제는 테모조로미드이며 연속 약 2 내지 약 28일의 기간에 걸쳐, 더욱 바람직하게는 연속 약 4 내지 약 7일의 기간에 걸쳐, 그리고 가장 바람직하게는 연속 약 5일의 기간에 걸쳐, 약 500 내지 약 1200 mg/m^2 의 총 용량으로 투여된다. 따라서, 만일 총 용량이 약 5일의 기간에 걸쳐 투여되는 약 1000 mg/m^2 이라면, 이 기간 동안 하루 용량은 약 200 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 이다. 테모조로미드는 적어도 하루 한번 투여된다. 바람직하게는 투약 계획은 하루 두번, 하루 3번 또는 하루 4번일 것이다. 테모조로미드 투여 첫날로부터, 약 28 내지 약 42일, 또는 약 28 내지 약 35일, 또는 더욱 바람직하게는 28일의 기간 후, 다른 투여 사이클이 시작될 수 있다.

[0097] 또 다른 실시 형태에서, 테모조로미드는 감소된 투여량으로 훨씬 더 긴 기간 동안 투여될 수 있다. 예를 들어, 테모조로미드는 약 50 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 내지 약 150 mg/m^2 , 약 50 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 내지 약 75 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$, 가장 바람직하게는 약 75 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$ 의 일일 투여량으로 최대 6주 동안 하루 한번 초과로 투여된다. 더욱 바람직하게는 이들 일일 용량은 하루에 2회 이상 투여되도록 둘 이상의 용량으로 균일하게 분할된다.

- [0098] 또 다른 실시 형태에서, 빈블라스틴은 약 0.1 mg/m^2 내지 약 50 mg/m^2 의 투여량으로, 더욱 바람직하게는 약 1 mg/m^2 내지 약 10 mg/m^2 의 용량으로 그리고 더욱 더 바람직하게는 약 4 mg/m^2 내지 약 8 mg/m^2 으로 투여된다.
- [0099] 추가의 실시 형태에서, 빈크리스틴은 약 0.1 mg/m^2 내지 10 mg/m^2 의 용량, 더욱 바람직하게는 약 0.5 mg/m^2 내지 약 5 mg/m^2 의 용량, 그리고 더욱 바람직하게는 약 0.8 mg/m^2 내지 약 2 mg/m^2 의 용량으로 일주일에 약 한번 투여되는 한편, 신경독성이 투여량 제한 인자이다. 가장 일반적으로 약 0.1 mg/mL 내지 약 10 mg/mL 의 빈크리스틴 설페이트 용액이 약 0.1 mg/m^2 내지 약 50 mg/m^2 의 단일 용량, 더욱 바람직하게는 약 0.5 mg/m^2 내지 약 10 mg/m^2 의 용량으로, 그리고 더욱 더 바람직하게는 약 1 mg/m^2 내지 약 5.0 mg/m^2 의 용량으로 투여된다.
- [0100] 일 실시 형태에서, 췌장 암종, 교모세포종 및/또는 미분화성상세포종의 치료를 위한 약학 조성물은 적어도 하나의 안티센스 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, TGF-베타 1, -2, 및/또는 -3 안티센스 올리고뉴클레오티드, 바람직하게는 서열 번호 1 내지 78의 TGF-베타 안티센스 올리고뉴클레오티드, 및 바람직하게는 테모조로미드, ACNU, BCNU, CCNU, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈테신 및 그 활성 유도체, 5-플루오로우라실, 5-플루오로데옥시우리딘, 시타라빈, 켄시타빈, 리포솜 폐길화 독소루비신, 프로카르바진 및 빈크리스틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학요법제의 조합을 포함한다.
- [0101] 다른 실시 형태에서, 화학요법제 프로카르바진, CCNU 및 빈크리스틴은 서열 번호 1 내지 127로 그리고 더욱 더 바람직하게는 서열 번호 22 내지 48로 서열 목록에 식별된 안티센스 올리고뉴클레오티드, 및/또는 TGF-베타 시스템의 억제제와 함께 투여된다. 이 실시 형태에서 투여량은 경구로 약 40 mg/m^2 내지 약 80 mg/m^2 의 프로카르바진(투여 시작으로부터 약 8 내지 약 21일), 경구로 약 80 mg/m^2 내지 약 120 mg/m^2 의 CCNU(투여 약 1일), 경구로 약 1.2 mg/m^2 내지 약 1.8 mg/m^2 (투여 1일) 및 (투여 시작으로부터)약 8일에 그리고 약 29일에 정맥내로 최대 약 2 mg/m^2 의 빈크리스틴이다. 안티센스 올리고뉴클레오티드 및/또는 TGF-베타 시스템의 억제제는 화학요법제의 투여 전, 투여와 함께 또는 투여 후에 제공되며, 즉, 일반적으로 본 발명의 약학 조성물의 화합물은 동시에, 시간적으로 겹치게, 또는 시간적으로 구별되게 투여된다. 다른 실시 형태에서, 이 사이클은 약 6 내지 약 8주 후에 한번 또는 여러번 반복된다.
- [0102] 추가의 바람직한 실시 형태에서, 적어도 하나의 안티센스 올리고뉴클레오티드, 더욱 더 바람직하게는 TGF-베타 1, -2, 또는 -3의 안티센스 올리고뉴클레오티드, 그리고 가장 바람직하게는, 서열 번호 1 내지 127로 서열 목록에서 식별되는 안티센스 올리고뉴클레오티드 그리고 더욱 더 바람직하게는 서열 번호 22 내지 48의 서열 및 테모조로미드가 약학 조성물의 일부이다. 이 경우에 종양 질환, 더욱 바람직하게는 췌장 암종, 신경교종, 교모세포종 및/또는 미분화성상세포종과 같은 암의 치료를 위한 테모조로미드의 투여량은 사이클의 1일 내지 5일에 경구로, 약 120 내지 약 180 mg/m^2 이다. 더욱 바람직한 실시 형태에서, 안티센스 올리고뉴클레오티드는 약 $1 \mu\text{g/kg/일}$ 내지 약 50 mg/kg/일 로 투여된다. 사이클은 약 3 내지 5주 후에 반복된다.
- [0103] 신경교종의 치료를 위한 추가의 바람직한 실시 형태에서, 방사선이 상기에 개시한 표준 스케줄에 따라 추가로 투여된다. 일 실시 형태에서, 방사선은 상기에 개시한 조합의 투여와 함께 적용된다. 다른 실시 형태에서, 방사선은 본 발명에 따른 약학 조성물의 투여 전 또는 투여 후에 적용된다.
- [0104] 종양 질환, 더욱 바람직하게는 췌장 종양의 치료를 위한 약학 조성물의 일 실시 형태에서, 세포 증식을 억제하고/하거나 세포 사멸을 유도하는 적어도 하나의 화학요법제는 시스플라틴, 카르보플라틴, 시클로포스파미드, 도세탁셀, PEG-리포솜 독소루비신, 에토포시드, 폴린산, 5-플루오로우라실, 미토잔트론, 파클리탁셀, 토포테칸 및/또는 트레오실판의 군으로부터 선택된다.
- [0105] 종양 질환의 치료를 위한 더욱 바람직한 실시 형태에서, 화학요법제 파클리탁셀 또는 카르보플라틴은 본 발명에 따른 약학 조성물의 적어도 일 부분이다. 100 mg/m^2 내지 약 200 mg/m^2 , 더욱 바람직하게는 약 175 mg/m^2 의 파클리탁셀 또는 카르보플라틴이 사이클의 1일에 정맥내로 투여된다. 이 사이클은 약 20 내지 약 30일 후에 반복된다.
- [0106] 췌장 암종과 같은 종양 질환의 치료를 위한 또 다른 실시 형태에서, 본 발명에 따른 약학 조성물의 적어도 하

나의 화학요법제는 켄시타빈이다. 켄시타빈은 약 10분 내지 약 60분 내에, 더욱 바람직하게는 약 12분 내지 약 20분 내에, 정맥내로 약 800 mg/m^2 내지 약 1200 mg/m^2 , 더욱 바람직하게는 1000 mg/m^2 의 투여량으로 투여된다. 이러한 적용은 약 5일 내지 약 10일 동안 반복된다.

- [0107] 또 다른 실시 형태에서, 카르보플라틴과 함께 파클리탁셀, 카르보플라틴과 함께 도세탁셀, 시클로포스파미드와 함께 카르보플라틴, 트레오셀판과 함께 시스플라틴, 에토포시드, 폴린산 및 5-플루오로우라실과 함께 미토잔트론, 토포텍트, 또는 PEG-리포좀 독소루비신이 췌장암의 치료를 위한 본 발명에 따른 약학 조성물의 적어도 하나의 화학요법제이다.
- [0108] 췌장암의 치료를 위한 상기 언급한 실시 형태의 더욱 바람직한 실시 형태에서, 안티센스 올리고뉴클레오티드는 서열 번호 1 내지 127로 서열 목록에 식별된 올리고뉴클레오티드이며, 그리고 더욱 바람직하게는 서열 번호 22 내지 48의 서열이다.
- [0109] 추가의 바람직한 실시 형태에서, 안티센스 올리고뉴클레오티드는 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 $100 \mu\text{M}$ 의 용량으로 투여된다.
- [0110] 다른 실시 형태에서, 이들 약학 조성물의 투여에 더하여 방사선요법이 상기에 개시한 표준 스케줄에 따라 적용된다.
- [0111] 대안적으로, 본 발명의 약학 조성물의 국소 투여 대신, 조성물은 바람직한 실시 형태에서 전신성으로 투여된다.
- [0112] 본 발명의 약학 조성물은 바람직하게는 켄시타빈 또는 테모조로미드와 같은 적어도 하나의 화학요법제 및 TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 서열 번호 30과 같은 TGF-베타 시스템의 적어도 하나의 억제제를 포함하여, 약학 조성물의 성분을 형성한다. 이들 성분은 함께 혼합된 순수한 형태이거나, 또는 함께 혼합된 약학적 허용 담체, 운할제, 희석제, 부형제, 봉해제, 및/또는 아쥬반트와 함께이다. 대안적 실시 형태에서, 약학 조성물의 성분은 순수한 형태로 또는 약학적 허용 담체, 운할제, 희석제, 부형제, 봉해제, 및/또는 아쥬반트와 함께, 분리되어 있다. 바람직한 실시 형태에서, 성분의 약학적 허용 담체, 운할제, 희석제, 부형제, 봉해제, 및/또는 아쥬반트는 동일하거나 상이하다.
- [0113] 본 발명의 약학 조성물의 "투여"는 당업자에게 알려진 임의의 수단에 의해 이루어진다. 투여 경로는 경구, 비강내, 기관내, 안구, 폐, 질, 직장, 비경구(예를 들어, 근육내, 피내, 정맥내, 종양내 또는 피하 또는 직접 주사), 데포(depo) 주사, 이식, 시간-방출(time-release) 방식, 두개내, 복강내, 방광내, 결막하, 국소, 경피, 또는 설하를 포함하지만 이로 제한되지 않는다.
- [0114] 암과 같은 종양을 형성하는 종양 질환의 치료를 위한 약학 조성물의 일 실시 형태에서, 적어도 하나의 화학요법제와 안티센스 올리고뉴클레오티드와 같은 TGF-베타 시스템의 적어도 하나의 억제제의 조합은 바람직하게는 생분해성, 중합체 이식체 또는 이식된 카테터에 의해 전달된다.
- [0115] 용어 "약학 조성물"은 고체 및/또는 액체 형태의 성분을 포함하는 조성물을 말하며, 여기서 성분은 순수한 형태이고/이거나 약학적 허용 담체, 충전제, 운할제, 희석제, 부형제, 봉해제, 및/또는 아쥬반트와 함께이다.
- [0116] 본 발명에 따른 약학적 허용 담체, 충전제, 운할제, 희석제, 부형제, 봉해제, 및/또는 아쥬반트는 대상에 투여하기에 적합한 임의의 물질이며, 이들은 유기 또는 무기 기원, 천연 또는 합성 기원이며, 약학 조성물의 성분은 예를 들어 적용을 촉진하기 위해, 또는 성분의 효율을 증가시키기 위해 이들과 조합된다. 바람직하게는, 담체, 충전제, 운할제, 희석제, 부형제, 봉해제, 및/또는 아쥬반트는 약학 조성물의 성분 또는 약학 조성물이 치료될 대상에 의한 경구 섭취를 위하여, 정제, 코팅된 정제, 발포정, 과립, 로젠지, 분말, 알약, 당의정, (미세)캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 현탁액, 에멀전 등으로서 제제화되도록 한다.
- [0117] 약학 조성물은 또한 과립, 분말, 정제, 코팅된 정제, (미세)캡슐, 좌약, 시럽, 에멀전, 현탁액, 크림, 점적약, 미세 금 입자상의 코팅 또는 성분의 연장된 방출을 가진 제제를 포함하며, 이들 제제에서 부형제 및 첨가제 및/또는 보조제, 예를 들어, 봉해제, 결합제, 코팅제, 팽윤제, 운할제, 착향료, 감미제 또는 가용화제가 상기에 개시된 대로 습관적으로 사용된다. 약물 전달을 위한 현재의 방법의 간단한 개요를 위해서는 Lange(1990)를 참고한다.
- [0118] 일 실시 형태에서, 경구 사용을 위한 약학 제제는 고형 부형제로서 얻어지며, 선택적으로 생성된 혼합물을 분쇄하고, 원하면, 적합한 보조제를 첨가한 후, 과립의 혼합물을 가공하여, 정제 또는 당의정 코어를 얻는다. 적합한 부형제는 구체적으로, 락토스, 수크로스, 만니톨, 또는 소르비톨을 비롯한 당; 예를 들어, 옥수수 전

분, 밀전분, 쌀전분, 감자전분, 젤라틴, 검 트라가칸트, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 및/또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)과 같은 셀룰로오스 제제와 같은 충전제이다.

- [0119] 또 다른 실시 형태에서, 가교결합된 폴리비닐 피롤리돈, 한천, 또는 알긴산 또는 소듐 알지네이트와 같은 그 염과 같은 봉해제가 첨가된다. 선택적으로, 경구 제제는 또한 내부 산 조건을 중화시키기 위해 염수 또는 버퍼에서 제제화될 수 있다.
- [0120] 또 다른 실시 형태에서, 당의정 코어는 적합한 코팅이 제공된다. 이 목적을 위하여, 농축된 당 용액이 사용될 수 있으며, 이것은 선택적으로 아라비아검, 활석, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 젤, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티타늄, 라커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0121] 또 다른 실시 형태에서, 식별을 위해 또는 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 특성화하기 위해 정제 또는 당의정 코팅에 염료 또는 안료가 첨가된다. 다른 실시 형태에서, 경구로 사용될 수 있는 약학 제제 "베지캡스(vegicaps)"는 젤라틴과 가소제, 예를 들어, 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질 밀봉 캡슐 뿐만 아니라, 젤라틴으로 제조된 푸시-핏(push-fit) 캡슐을 포함한다. 일 실시 형태에서, 푸시-핏 캡슐은 락토스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제, 및/또는 활석 또는 스테아르산마그네슘과 같은 윤활제 및, 선택적으로, 안정화제와의 혼합물 내에 활성 성분을 함유한다. 연질 캡슐의 다른 실시 형태에서, 활성 화합물은 지방 오일, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 액체에 용해되거나 현탁된다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, 당업자에게 잘 알려진, 경구 투여를 위해 제제화된 미소구체가 사용된다. 경구 투여용 제제는 그러한 투여에 적합한 투여량이다.
- [0122] 볼 투여를 위한 또 다른 실시 형태에서, 조성물은 예를 들어, 종래 방식으로 제제화된 정제 또는 로젠지 형태를 취한다.
- [0123] 흡입에 의한 투여를 위한 또 다른 실시 형태에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 화합물은 적합한 추진체, 예를 들어, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적합한 가스를 사용하여, 가압 팩 또는 네블라이저로부터, 에어로졸 스프레이 형태로 편리하게 전달될 수 있다. 가압된 에어로졸의 경우, 투여량 단위는 계량된 양을 전달하기 위하여 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 흡입기 또는 취입기에서 사용하기 위한, 예를 들어, 젤라틴의 캡슐 및 카트리지는 화합물 및 락토스 또는 전분과 같은 적합한 분말 베이스의 분말 믹스를 함유하도록 제제화될 수 있다. 적합한 약학적 담체는 예를 들어, 흡입을 위한 수성 또는 염수 용액, 미세캡슐화된, 코클레이트화된(encochleated), 리포솜에 함유된, 분무된, 에어로졸이다.
- [0124] 또 다른 실시 형태에서, 예를 들어, 경구, 정맥내, 두개내, 복강내, 방광내, 국소, 경피, 결막하, 설하, 비경구, 테포 주사, 시간-방출 방식, 기관내, 뇌실내 또는 종양내 투여를 위한, 화합물의 약학적 허용 담체는 또한 버퍼, 희석제 및 예를 들어, 침투 향상제, 담체 화합물 및 기타 약학적 허용 담체, 충전제, 윤활제, 희석제, 부형제, 봉해제 및/또는 아췌반트와 같은 그러나 이로 제한되지 않는 다른 적합한 첨가제를 함유할 수 있는 멸균 수용액을 포함한다.
- [0125] 약학 조성물 또는 그 성분의 전신 전달을 위한 또 다른 실시 형태에서, 그들은 예를 들어, 주사에 의한(예를 들어, 환과 주사 또는 연속 주입에 의한) 비경구 투여를 위한 약학적 담체, 충전제, 윤활제, 희석제, 부형제, 봉해제, 및/또는 아췌반트와 함께이다. 주사용 제제는 첨가된 방부제와 함께, 예를 들어, 단위 제형으로, 예를 들어, 앰플로 또는 다용량 용기로, 제공된다. 바람직하게는, 약학 조성물은 다른 것들 중에서도 유성 또는 수성 비히클 내의 현탁액, 용액 또는 에멀전 형태를 취하며, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제제화제를 함유한다. 일 실시 형태에서, 비경구 투여를 위한 약학적 담체, 충전제, 윤활제, 희석제, 부형제, 봉해제 및/또는 아췌반트는 수용성 형태의 활성 화합물의 수용액을 포함한다.
- [0126] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명의 약학 조성물의 하나 이상의 성분의 현탁액은 적절한 유성 주사 현탁액으로서 제조된다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클은 참깨유와 같은 지방 오일, 또는 에틸 올리에이트 또는 트리글리세라이드와 같은 합성 지방산 에스테르, 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨, 또는 텍스트란과 같은, 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 포함한다. 선택적으로, 현탁액은 또한 고도로 농축된 용액의 제조를 허용하기 위해 화합물의 용해도를 증가시키는 적합한 안정화제 또는 제제를 또한 함유할 수 있다.
- [0127] 또 다른 실시 형태에서, 화학요법제 및/또는 TGF-베타 시스템의 억제제, 예를 들어, 안티센스 올리고뉴클레오티드는 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어, 멸균 무발열원 물을 이용한 구성을 위해 분말 형태이거나 또는

피부 내로 스크래치되도록 예리한 물체 상에 건조된다.

- [0128] 또 다른 실시 형태에서, 화합물은 직장 또는 질 조성물, 예를 들어, 코코아 버터 또는 다른 글리세라이드와 같은 종래의 좌약 기제를 함유한, 좌약 또는 정체관장 또는 정제로 제제화된다.
- [0129] 또 다른 실시 형태에서 화합물은 데포 제제로서 제제화된다. 일 실시 형태에서, 그러한 장기 작용 제제는 적합한 중합체 또는 소수성 물질(예를 들어, 허용성 오일 내의 에멀전으로서) 또는 이온 교환 수지를 이용하여, 또는 드물게 가용성인 유도체로서, 예를 들어, 드물게 가용성인 염으로서 제제화된다. 다른 실시 형태에서, 전달 시스템은 시간-방출, 지연 방출 또는 지속 방출 전달 시스템을 포함한다. 그러한 시스템은 화합물의 반복 투여를 피하여, 대상과 의사에게 편의성을 증가시킬 수 있다. 많은 유형의 방출 전달 시스템이 이용가능하며 당업자에게 알려져 있다. 대안적 실시 형태에서, 전달 시스템은 중합체 베이스 시스템, 예를 들어, 폴리(락티드-글리콜리드), 코폴리옥살레이트, 폴리카프로락톤, 폴리에스테르아미드, 폴리오르토에스테르, 폴리하이드록시부티르산, 및 폴리안하이드라이드를 포함한다. 약물을 함유한 전술한 중합체의 미세캡슐이 예를 들어, 미국 특허 5,075,109호에 개시된다.
- [0130] 다른 실시 형태에서, 전달 시스템은 예를 들어, 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르 및 지방산과 같은 스테롤 또는 모노-, 디- 및 트리글리세라이드와 같은 중성 지방을 비롯한 지질인 비중합체 시스템; 하이드로젤 방출 시스템; 실라스틱(sylastic) 시스템; 펩티드 기반 시스템; 왁스 코팅; 종래의 결합체 및 부형제를 이용한 압축 정제; 부분 용해 이식체; 등을 포함한다. 구체적인 예는 (a) 본 발명의 제제가 미국 특허 4,452,775호, 4,675,189호, 및 5,736,152호에 개시된 것과 같은 매트릭스 내의 형태로 함유되는 침식 시스템, 및 (b) 활성 성분이 미국 특허 3,854,480호, 5,133,974호 및 5,407,686호에 개시된 것과 같은 중합체로부터 제어된 속도로 침투하는 확산 시스템을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 또한, 바람직하게는 펌프-기반 하드웨어 전달 시스템이 이용되며, 그중 일부는 이식을 위해 조정된다.
- [0131] 추가 실시 형태에서, 화학요법제 및/또는 안티센스 올리고뉴클레오티드 및/또는 TGF-베타 시스템의 억제제는 느리게 분해되는 변경된 콜라겐 섬유로 이루어진 상업 제품인 젤폼(GELFOAM)[®]을 이용하여 제제화된다. 더욱이, 약학 조성물은 또한 예를 들어, 적합한 고형 또는 젤 상 담체, 충전제, 운할제, 희석제, 부형제, 봉해제, 및/또는 아췌반트를 포함한다. 그러한 담체, 충전제, 운할제, 희석제, 부형제, 봉해제, 및/또는 아췌반트의 예는 탄산칼슘, 인산칼슘, 다양한 당, 전분, 셀룰로오스 유도체, 젤라틴, 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 중합체를 포함하지만 이로 한정되지 않는다.
- [0132] 바람직하게는 화학요법제 및/또는 안티센스 올리고뉴클레오티드 및/또는 TGF-베타 시스템의 억제제는 순수하게 또는 약학적 허용 염의 형태로 투여된다. 염은 약학적 허용성이어야 하지만, 그들의 약학적 허용 염을 제조하기 위해 비-약학적 허용 염이 편리하게 사용될 수 있다. 그러한 염은 하기의 산으로부터 제조된 것들을 포함하지만 이로 한정되지 않는다: 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 말레산, 아세트산, 살리실산, p-톨루엔 설펡산, 타르타르산, 시트르산, 메탄 설펡산, 포름산, 말론산, 석신산, 나프탈렌-2-설펡산, 및 벤젠 설펡산. 또한, 그러한 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토 염, 예를 들어, 카르복실산기의 나트륨, 칼륨 또는 칼슘 염으로 제조될 수 있다.
- [0133] 일 실시 형태에서, 적합한 완충제는 아세트산 및 염(1-2% w/v); 시트르산 및 염 (1-3% w/v); 붕산 및 염 (0.5-2.5% w/v); 및 인산 및 염 (0.8-2% w/v)을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 적합한 방부제는 벤즈알코늄 클로라이드 (0.003-0.03% w/v); 클로로부탄올 (0.3-0.9% w/v); 파라벤 (0.01-0.25% w/v) 및 티메로살 (0.004-0.02% w/v)을 포함한다.
- [0134] 일 실시 형태에서, 본 발명에 따른 약학 조성물의 적어도 두 성분을 위한 국소 투여를 위한 약학적 허용 담체는 경피 패치, 연고, 로션, 크림, 젤, 점적약, 좌약, 스프레이, 액체 및 분말을 포함한다. 일반적인 약학적 담체, 수성, 분말 또는 유성 베이스, 증점제 등이 필요하거나 바람직할 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, 코팅된 콘돔, 글로브 등이 유용하다. 또 다른 실시 형태에서, 약학 조성물은 영양 전달을 향상시키기 위해 침투 향상제를 포함한다. 침투 향상제는 5가지 넓은 카테고리, 즉, 지방산, 담즙산염, 킬레이팅제, 계면활성제 및 비-계면활성제 중 하나에 속하는 것으로 분류될 수 있다(Lee et al. 1991, Muranishi 1990). 바람직하게는, 이들 넓은 카테고리 중 하나 이상으로부터의 하나 이상의 침투 향상제가 포함된다. 침투 향상제로 작용하는 다양한 지방산 및 그 유도체는 예를 들어, 올레산, 라우르산, 카프르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 디카프레이트, 트리카프레이트, 레신리에이트, 모노올레인(별칭은 1-모노올레오일-락-글리세롤), 디라우린, 카프릴산, 아리키돈산, 글리세릴 1-모노카프레이트, 1-도데실아자시클로헥탄-2-온, 아실카르니틴, 아실콜린, 모노- 및 디-글리세리드 및 그들의 생리학적 허용 염(즉, 올리에이트, 라우레이트,

카프레이트, 미리스테이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 리놀리에이트, 등)을 포함한다(Lee et al. 1991, Muranishi 1990, El-Hariri et al. 1992). 일부 현재 바람직한 지방산의 예는 0.5 내지 5%의 농도로 단독으로 또는 조합되어 사용되는, 소듐 카프레이트 및 소듐 라우레이트이다. 담즙의 생리학적 역할은 지질 및 지방-용해성 비타민의 분산 및 흡수의 촉진을 포함한다 (Brunton 1996). 다양한 천연 담즙산염, 및 그들의 합성 유도체는 침투 향상제로서 작용한다. 따라서, 용어 "담즙산염"은 담즙의 자연 발생 성분 중 임의의 것 및 그들의 합성 유도체 중 임의의 것을 포함한다. 현재 바람직한 담즙산염은 일반적으로 0.5 내지 2%의 농도로 사용되는, 체노데옥시콜산(CDCA)(미국 미주리주 세인트루이스 소재의 시그마 케미컬 컴퍼니(Sigma Chemical Company))이다. 바람직한 실시 형태에서, 하나 이상의 침투 향상제를 포함하는 복합 제제가 사용된다. 예를 들어, 담즙산염은 복합 제제를 제조하기 위해 지방산과 조합되어 사용된다. 바람직한 조합은 소듐 카프레이트 또는 소듐 라우레이트와 조합된 CDCA를 포함한다(일반적으로 0.5 내지 5%).

[0135] 일 실시 형태에서, 부가적으로 디소듐 에틸렌디아민테트라아세테이트(EDTA), 시트르산, 살리실레이트(예를 들어, 소듐 살리실레이트, 5-메톡시살리실레이트 및 호모바닐레이트), 콜라겐의 N-아실 유도체, 라우레스-9 및 베타-디케톤의 N-아미노아실 유도체(에나민)를 포함하지만 이로 한정되지 않는 킬레이팅제가 사용된다(Lee et al. 1991; Muranishi 1990; Buur et al. 1990). 킬레이팅제는 또한 DNase 억제제로서 작용하는 추가의 이점을 갖는다.

[0136] 또 다른 실시 형태에서, 부가적으로 계면활성제가 사용된다. 계면활성제는 예를 들어, 소듐 라우릴 설페이트, 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르 및 폴리옥시에틸렌-20-세틸 에테르(Lee et al. 1991); 및 퍼플루오로화 에멀전, 예를 들어, FC-43(Takahashi et al. 1988)을 포함한다. 비-계면활성제는 예를 들어, 불포화 시클릭 우레아, 1-알킬- 및 1-알케닐아자시클로-알카논 유도체(Lee et al. 1991); 및 디클로페낙 소듐, 인도메타신 및 페닐부타존과 같은 비-스테로이드 항염증제(Yamashita et al. 1987)를 포함한다.

[0137] 일 실시 형태에서, 본 발명의 약학 조성물은 부가적으로 그들의 그 분야에서 확립된 사용 수준으로, 약학 조성물에서 일반적으로 발견되는 다른 부가 성분을 함유한다. 따라서, 예를 들어, 조성물은 예를 들어, 항소양제, 수렴제, 국소 마취제 또는 항염증제와 같은 추가의 상용성 약학적 활성 물질을 함유하거나, 또는 염료, 착향료, 방부제, 산화방지제, 유백제, 증점제 및 안정화제와 같은, 본 발명의 조성물의 다양한 제형을 물리적으로 제제화하는 데 유용한 추가의 물질을 함유할 수 있다. 하지만, 그러한 물질은, 첨가될 경우, 본 발명의 조성물의 성분의 생물학적 활성을 과도하게 방해해서는 안된다.

[0138] **실시예**

[0139] 본 발명은 하기 실시예에서 입증되지만, 본 발명은 이들 실시예로 제한되지 않는다.

[0140] **실시예 1. 쯤시타빈의 IC₅₀을 감소시키는 TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오티드(도 1)**

[0141] 96-웰 조직 배양 플레이트에 4000개 세포/웰의 인간 췌장 종양 세포주 Hup-T3(독일 브라운쉬베이그 소재의 독일 미생물 및 세포 배양 컬렉션(German Collection of Microorganisms and Cell Cultures GmbH))를 접종하였다. Hup-T3 세포주는 쯤시타빈에 내성이 아니다. 접종 후 1일에, 세포를, 0 μM(■), 5 μM(△) 또는 10 μM(▽) TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 서열 번호 30과 각각 조합된 8가지 상이한 쯤시타빈 농도, 즉, 5 μM, 2 μM, 800 nM, 320 nM, 128 nM, 51.2 nM, 20.5 nM, 8.2 nM, 3.3 nM 및 0 nM 쯤시타빈으로 5시간 동안 공동처리하였다. 그 후 쯤시타빈과 TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오티드를 포함하는 제 1 처리 용액을 제거하고 TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오티드를 함유하지만 쯤시타빈이 없는 제 2 처리 용액으로 대체하였다. 처리 용액은 선택적으로 3일 후에 대체하였다.

[0142] 7일의 전체 처리 후, 세포 상등액을 제거하고 TGF-베타 2 농도를 분석하였다(실시예 4, 및 도 4 참고).

[0143] 제조사의 설명서(비오졸 디아그노스틱스 베르트리에프 게엠베하(Biozol Diagnostica Vertrieb GmbH))에 따라 EZ4U 방법을 이용하여 Hup-T3 세포의 증식/생존능을 분석하였으며, 플레이트 판독기 "플루오스타-옵티마(Fluostar-Optima)"(비엠지 랩텍 게엠베하(BMG LABTECH GmbH))를 이용하여 EZ4U 용액으로 75분의 항온처리 시간 후 OD를 측정하였다. 결과는 쯤시타빈이 TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오티드와 조합되어 투여되었을 때, 쯤시타빈에 의한 세포 증식의 억제에서 예상치 못한 증가를 보여준다. 따라서, TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오티드는 놀랍게도 용량 의존 방식으로 쯤시타빈의 IC₅₀을 감소시켰다(도 1).

[0144] **실시예 2. TGF-베타 2 분비에 대한 쯤시타빈의 효과(도 2)**

[0145] 각각 TGF-베타 2 발현 및 분비에 대한 쯤시타빈의 효과를 Hup-T3 세포에서 조사하였다. 쯤시타빈을 5 μM,

0.5 μM , 50 nM, 5 nM, 0.5 nM, 0.05 nM 또는 0 nM의 농도로 Hup-T3 세포에 투여하였으며, 실시예 1에 따라 5 시간 동안 세포를 항온처리하였다. 처리 용액은 선택적으로 3일 후에 대체되었다.

[0146] 7일의 처리 후, 세포 상등액을 TGF-베타 2 농도의 분석을 위해 제거하였다. TGF-베타 2 분비(Δ)는 제조사의 설명서에 따라 표준 TGF-베타 2-ELISA 키트(미국 미네아폴리스 소재의 알앤디 시스템즈(R&D Systems))에 의해 정량하였다.

[0147] 제조사의 설명서(비오졸 디아그노스틱스 베르트리엵 게엠베하)에 따라 EZ4U 방법을 이용하여 Hup-T3 세포의 증식/생존능(■)을 분석하였으며, 플레이트 판독기 "플루오스타-옵티마"(비엔지 랩텍 게엠베하)를 이용하여 EZ4U 용액으로 75분의 항온처리 시간 후 OD를 측정하였다.

[0148] TGF-베타 2 분비(Δ)의 감소는 각각 세포의 증식 및 생존능(■)에 상관되며, 증식 및 생존능은 켈시타빈의 세포독성 효과로 인해 높은 켈시타빈 농도에서 감소한다. 이것은 도 2의 겹치는 곡선에 의해 나타난다. 놀랍게도, 켈시타빈은 세포독성 효과를 갖지만, Hup-T3 세포의 TGF-베타 2 분비(Δ)에 특이적으로 영향을 주지는 않는다(도 2 참고).

[0149] **실시예 3. TGF-베타 2 분비에 대한 TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오티드의 효과(도 3)**

[0150] 추가 실험에서 각각 TGF-베타 2의 발현과 분비에 대한 TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오티드의 효과를 Hup-T3 세포에서 조사하였다. TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 서열 번호 30을 실시예 1에 개시된 대로 Hup-T3 세포에 투여하였다(0 μM , 1 μM , 2.5 μM , 5 μM , 10 μM , 20 μM , 40 μM , 60 μM , 또는 80 μM TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오티드). 실시예 1에 따라 세포를 항온처리하고 7일 처리 후, 알앤디 시스템즈의 TGF-베타 2-ELISA 키트를 이용한 TGF-베타 2 농도 분석을 위해 세포 상등액을 제거하였다.

[0151] 예상 대로, TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오티드는 용량 의존 방식으로 각각 TGF-베타 2 발현과 분비를 억제하였다(도 3 참고).

[0152] **실시예 4. TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오티드에 의한 TGF-베타 2 분비의 억제에 대한 켈시타빈의 효과(도 4)**

[0153] Hup-T3 세포를, 상이한 농도의 켈시타빈(2 μM , 800 nM, 320 nM, 128 nM, 51.2 nM, 20.5 nM, 8.2 nM, 및 0 nM) 및 실시예 1에 따라 TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오티드(0 μM (■), 5 μM (Δ), 또는 10 μM (●) TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오티드)와 항온처리하였으며, 알앤디 시스템즈의 TGF-베타 2-ELISA 키트를 이용하여 TGF-베타 2 농도의 분석을 위해 7일 처리 후 세포 상등액을 제거하였다.

[0154] 놀랍게도, 켈시타빈은 TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오티드와 그것의 TGF-베타 2 표적의 상호작용에 부정적 영향을 주지 않으며, 즉, 켈시타빈은 TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오티드를 통한 TGF-베타 2 분비의 억제를 손상시키지 않는다.

[0155] **실시예 5. 테모조로미드의 IC₅₀을 감소시키는 TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오티드(도 5)**

[0156] 48-웰 조직 배양 플레이트에 10000개 세포/웰의 인간 흑색종 세포주 MEL-Juso(독일 에펠하임 소재의 CLS - 셀 라인스 서비스(Cell Lines Service))를 접종하였다. MEL-Juso 세포주는 테모조로미드에 내성이 아니다. 접종 후 6시간에, 세포를, 0 μM (■), 5 μM (Δ) 또는 10 μM (∇) TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 서열 번호 30과 각각 조합된 8가지 상이한 테모조로미드 농도, 즉, 200 μM , 100 μM , 50 μM , 25 μM , 12.5 μM , 6.25 μM , 3.125 μM , 및 0 μM 테모조로미드로 2일 동안 공동처리하였다. 물질(테모조로미드 및 TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오티드)은 수용액으로 제조하고, 4 °C에서 보관하고 4주 동안 이용하였다. 그 후 테모조로미드와 TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오티드를 포함하는 제1 처리 용액을 제거하고 TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오티드와 테모조로미드를 상기 언급된 농도로 함유한 제2 처리 용액으로 추가 2일 동안 대체하였다. TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오티드와 테모조로미드를 함유한 처리 용액을 제거하고, 신선한 시험 용액을 추가 3일 동안 세포에 첨가하였다.

[0157] 7일의 총 처리 후, 세포 상등액을 제거하고 TGF-베타 2 농도를 분석하였다.

[0158] 제조사의 설명서(인비트로젠(Invitrogen))에 따라 시퀀트(Cyquant) 방법을 이용하여 MEL-Juso 세포의 증식/생존능을 분석하였으며, 플레이트 판독기 "플루오스타-옵티마"(비엔지 랩텍 게엠베하)를 이용하여 시퀀트 용액(검출 시약, 직접 핵산 염색, 및 직접 핵산 배경 억제제)으로 60분의 항온처리 시간 후 OD를 측정하였다. 결과는 테모조로미드가 TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오티드와 조합되어 투여되었을 때, 테모조로미드에 의

한 세포 증식의 억제에서 예상치 못한 증가를 보여준다. 따라서, TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오티드는 놀랍게도 용량 의존 방식으로 테모조로미드의 IC₅₀을 감소시켰다(도 5).

[0159] 실시예 6. 테모조로미드의 세포독성을 증가시키는 TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오티드(도 6)

[0160] A-172 세포(약 7000개 세포/웰)를 48-웰 플레이트에 접종하고, 접종 후 6시간에 단독으로(희색 컬럼) 또는 10 μM의 TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 서열 번호 30과 조합하여(흑색 컬럼) 0 μM, 200 μM, 또는 800 μM 테모조로미드를 세포에 첨가하였다. 2일의 항온처리 후, 처리 용액을 교체하고 세포를 추가 3일동안 항온처리하였다(총 처리 시간: 5일). 그 후, 처리 유도 스트레스의 결과로서, 용해된 세포로부터의 락테이트 디하이드로게나제(LDH) 및 상등액에 부유하는 세포를 함유한 세포 상등액을 웰로부터 제거하였다. 상등액의 세포를 예를 들어, 세포독성 검출 키트 플러스(CytoToxicity Detection Kit Plus)(로쉐 디아그노스틱스 게엠베하(Roche Diagnostics GmbH))로부터의 용해 용액의 첨가에 의해 용해시키고 LDH 수준을 예를 들어, 키트의 매뉴얼에 따라 결정하였다. 방출된 LDH의 양은 테모조로미드와 TGF-베타 2 안티센스 올리고뉴클레오티드의 조합에서 상당히 증가하였다(도 6).

[0161] 실시예 7. 인간 형질전환 성장 인자 TGF-베타 1, -2, 및 -3을 위한 안티센스 m-RNA:

[0162] 인간 TGF-베타 1을 위한 안티센스 m-RNA:

[0163] CAGTGGTGGAGGGGAGGCTTGGACCGGGGTGTCTCAGTATCCACGGAAATAACCTAGATGGGCGCATCTGGTACCAGAAGGTGGGTGGTCTTGAATAGG
GGATCTGTGGCAGGTCGGAGAGAGATCCGTCTCTGGAGGAGAAAGGTCTAGGATGCGCGGGGCTCAGGAGACAGGCCGGGATGAAGCGCGGTGCAGG
GGGTGCGCCGAGGTCGGGAAAAGTCTTTGCGGGAGGCCGGTCTCGGACTCCGAGGGTGGTCCGAATGGGGCGCCTGAGGGACCCGTGTAGGGG
GCAGGGAGGAGCAAGCGTCCCCGGCGGCAAGGGAGGCGGTCTGGGGTCCCAAGTCTGCCTCCTCGCGGGCAGCGTCCGCCAAGAGGTCCCGCGCC
TCCGGTCCCAGCGCAACGAAAAGTCTCAAAAGTTTTTCTCTCTCCCGACCAGCTCGTCCCTCCTCCGCTCCTCTCCCTCCTCCCGCAGTG
GCGGGGGCGCGCGGCTCGTCTCAGACTCTGGGGCCTCAGGCTGCTCCTCGGCACTCCTTCTCCGCTCCGGGCGGAGGCCCGCGGGCGGCTCAG
AGCCGGGGGGGTGCCCGGACGGGCGTCCCCCTGCCCGCGGGGCCCTCGTGTCTGGTGTCTCCGCGAGGGAGGT

[0164] 인간 TGF-베타2의 안티센스 m-RNA:

[0165] TTCAGGCACTCTGGCTTTGGGTTCTGCAAACGAAAGACTGAACTCTGCTTTCACCAAATGGGAAGCATTCTTCTCCATTGCTGAGACGTCAAATCGAAC
AATTCTGAAGTAGGGTCTGTAGAAAGTGGGCGGATGGCATTTCGAGGGGAAGAAGGGCGGCATGTCTATTTGTAAACCTCCTTGGCGTAGTACTCTTC
GTCGCTCCTCCTCGCTCGCAGGCGCGCCCTCCGGTCTCGCTTCTCTGGAGCAAGTCCCTGGTGTGTGTGTAGATGGAATCACCTCCGGGGGACTTC
CTCGGCTCAGGATAGTCTTCTGGGGACTGGTGTAGCTTACAGTGTCTCAGGATCTGCCCGGATCGCCTCGATCCTTTCGCGCATGAACGTGGTCCATATC
GAGTGTGCTGACAGGTAGACAGGCTGAGCGGACCGTGACCAGATGCAGGATCAGAAAAGCGCTCAGCACACAGTAGTGCATTTTTTAAAAAAGTGGAAAAA
AAGTTGTTTTTAAAAAGTCAGAATAAAAAAAGAAATCAACAATCTCAAGTATAGATCAAGGAGAGTGTGTTGTTTTTGTGTTGTTGTTTTTTG
ATGCGAAACTTTTGCAAACAATCTAGTCAATGCCAACAGAAAAACGTATCCTGCTTG

[0166] 인간 TGF-베타 3의 m-RNA의 안티센스

[0167] AAAGGGCCAGGACCTGATAGGGGACGTGGGTATCACCGTTGGCTCAGGGGGCTGGTGTAGCCTGAGCTTGCTCAAGATCTGTCCCCTAATGGCTTCCACCC
TCTTCTTCTGTATGTGGCCGAAGTCCAAGTGGTGAAGTGGACAGAGAGAGGCTGACCGTGGCAAAGTTCAGCAGGGCCAGGACCACCAGAGCCCTTTGCA
AGTGCATCTTATGTGTGAGCTGGGAAGAGAGGCCAGGGGACGGCAAGGCCGAGAGAGAAAGAGACCCAGCAGAGCTGCAGAAGGAGGGAGAAAACCAG
GCGGCCTCCCAGATCCCAAGACTGAGGCTTGGCAAGAAGGTGCATGAACTACTGCAGTGCAGAGACTTCAGGACTTCCAGGAAGCGCTGGCAACCCCTGA
GGACGAAGAAGCGGACTGTGTGCTTGTAGCGCTGGGATTTCTTCCATGTGTCTAAACAGGTTTTGCTGG

[0168] 인간 인터루킨 10(IL-10)의 m-RNA의 안티센스

[0169] AGCAAAAATGATTGGTTGAACATGAACTTCTGCATTACAGCTATTTTTAGGATGGGCTACCTCTCTTAGAATAATTTTTAGCTTCTCAATAAAAAAGTT
GATTTCTGGGAGAACAGCTGTTCTGTCCGAGAGGCCCTCAGCTGTGGGTCTCATTCGCGTGTCTTAGGTCACAGTGACGTGGACAAATGGCCATTC
CAGAATACAATGGGATTGAGAAATAATTGG

[0170] 인간 프로스타글란딘 E2 신타제의 안티센스 m-RNA

[0171] CCGAACTCGGTCACCTCCTTGCCCTGCTCGTTCACAGCCTTCATGGCTGGGTAGTAGGTGATGATCTCTTCCAGGGGCTGCCCGACACCAGGTAGGTCTTG
AGGGCGCTGATGATGACAGAGGAGTCAATTTAGTTGTTCGAGCTTCTCCTTCTGGGCCACCAGGATGGGCACCTTTCTGTAGGAGGAGAACTGATCTCA
GCCCTGCGCACAGGGTTCACCTCCACCACCTGGTAGGGCAGGGCATGGAAGTCGAGGAAGGCTCGGACCTTGTGTCAGAAGGGACACGTCTTGTACTGGTAC
AGGGTCAGCTGCAGGCGGCTGGACAGGAGAGCTGCGCGGTGAGCGCTCTGCGTGGAGTCTGGGCGCGCAGGTGCCACCAGCGCGGTGGTACAGCCCC
AGGGTCCCCCAGGGCCAGCGCGCAGCTCCAGCAGCCGCGGCTCCCTTACGAGCTGCAGCCAGGGGCTCGGGCCGCCCGCCCGCCCGGAAGCCA

GCCCGGCTCTGCGTGGGTAGCAGCGGCTGGGGCGGCCTCCAGCTCCAGGCCAAGGCGCACCCACCAGGCCACAGCGCCCGCACCACCCGCGCAGCCGGG
 TCCATGTTTCCTCCGCCGCGCCGCGGGCGGCGCGAAACGAAGACGCCGAGGCACGCGCGCGTTTAAAGGGCCAGGACTCTGGCGCCCGCGGGTTGG
 CCGGGGTGAGGGCGACGCTAAGGAACCTCAGCGCTCTCGGGACTGGGCGTGTGCCCGGCGCCAAGTTCGAAACGCCCGCC

- [0172] 인간 VEGF의 안티센스 m-RNA
- [0173] CAGTGTGCTGGCGGCCGCGGTGTGTCTACAGGAATCCCAGAAATAAACTCTCTAATCTTCCGGGCTCGGTGATTTAGCAGCAAGAAAAATAAAATGGCGAA
 TCCAATCCAAGAGGACCGTGTGGGTACCCGCCGGGAATGCTTCCGCCGAGTCTCGCCCTCCGGACCCAAAGTGTCTGCGCAGAGTCTCCTCTTCC
 TTCATTTTCAGTTTCTGGATTAAGGACTGTTCTGTGCATGGTGTGGTGGTGGCGGCAGCGTGGTTTCTGTATCGATCGTCTGTATCAGTCTTTCCTGG
 TGAGAGATCTGGTTCGAAACCCTGAGGGAGGCTCCTTCTCTGCCCGGCTACCCGCTCGGCTGTGCACATCTGCAAGTACGTTGTTAACTCAAGCT
 GCCTCGCCTTGCAACGCGAGTCTGTGTTTTGTCAGGAACATTTACAGTCTGCGGATCTGTACAAACAAATGCTTTCTCCGCTCTGAGCAAGGCCACAGG
 GATTTTCTTGTCTTGTCTATCTTTCTTTGGTCTGCATTACATTTGTTGTGTGTAGGAAGCTCATCTCTCCTATGTGTGGCTTGGTGGAGTTTGATCC
 GCATAATCTGCATGGTGTGTTGGACTCCTCAGTGGGCACACTCCAGGCCCTCGTCATTGCAGCAGCCCCGCATCGCATCAGGGGCACACAGGATGGCT
 TGAAGATGTACTCGATCTCATCAGGGTACTCCTGGAAGATGTCCACCAGGGTCTCGATTGGATGGCAGTAGCTGCGCTGATAGACATCCATGAACCTCACCA
 CTTCGTGATGATTCTGCCCTCCTCTTTCGTCATGGGTGCAGCCTGGGACCCTTGGCATGGTGGAGGTAGAGCAGCAAGGGCAGGCTCCAATGCACCCAAG
 ACAGCAGAAAGTTCATGGTTTTCGGAGGCCGACCGGGCCGGGCGGCTCGCGCCGGGCCAGCACACTG
- [0174] **실시예 8. TGF-베타 억제제**
- [0175] TGF-베타를 억제하는 소분자
- [0176] SB-431542 : 글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline)으로부터의 TβRI 키나제 억제제(Callahan et al. 2002, Laping et al. 2002, Inman et al. 2002)
- [0177] NPC30345 : 스시오스,인크.(Scios, Inc.)로부터의 TβRI 키나제 억제제 (Dumont & Arteaga 2003)
- [0178] SD-093: TβR-I 키나제 억제제 (Subramanian, G. et al. 2003)
- [0179] LY364947 : 릴리 인크.(Lilly Inc.)로부터의 TβRI 키나제 억제제(Sawyer et al. 2003).
- [0180] 데코린(Decorin) : 활성 TGF-β의 다양한 형태에 결합하는 작은 콘드로이틴-더마탄 설페이트 프로테오글리칸 (Border et al. 1992).
- [0181] TGF-베타를 억제하는 단백질
- [0182] 엔도글린(Endoglin) : TGF-β 결합 95 kDa 당단백질(Gougos et al. 1992).
- [0183] TGF-베타에 결합하는 항체
- [0184] CAT-192 : 젠자임(Genzyme)/CAT로부터의 인간화 TGF-베타1 mAB(Benigni et al. 2003).
- [0185] CAT-152 : 젠자임/CAT로부터의 인간화 TGF-베타2 mAB(Siriwardena et al. 2002).
- [0186] 1D11 : 젠자임/CAT로부터의 TGF-베타1, 2, 3 mAB(Ananth et al. 1999).
- [0187] 2G7 : 제넨테크(Genentech.)로부터의 TGF-베타1, 2, 3 모노클론 IgG2(Arteaga et al. 1993).
- [0188] 알앤디로부터의 TGF-베타 1, -2, 또는 -3에 대한 항체
- [0189] 예를 들어, 미국 미네소타주 55413 미네아폴리스, 맥킨리 플레이스 NE 알앤디 시스템즈 카타로그 614를 참고 한다.
- [0190] 토끼 항-TGF-베타2 LAP:(Schlotzer-Schrehardt, U. et al. 2001).
- [0191] 가용성 수용체
- [0192] 비오젠(Biogen)으로부터의 sTβRII:Fc (RII/Fc hu IgG1 융합 단백질)(Muraoka et al. 2002, Rowland-

Goldsmith et al. 2001)

- [0193] sTβRII:Fc (Yang, Y.A. et al. 2002)
- [0194] 베타글리칸 (재조합 가용성 TβRIII) (Bandyopadhyay et al. 2002)

[0195] **실시예 9. TGF-베타 1, -2 및 -3의 아미노산 서열**

- [0196] RXXR: 성숙(활성) 부분의 절단 부위(XX는 임의의 것일 수 있음)
- [0197] ASPC: 이 모티프의 C는 두 단량체를 기능성 이량체로 연결하는 분자간 시스테인 가교를 위한 C이다.
- [0198] C C C: 분자내 시스테인 가교(시스테인 노트(knot) 모티프)
- [0199] TGF-베타 1, 2, 및 3의 성숙 단백질은 이 목록의 끝으로부터 112 아미노산을 함유한다.

[0200] TGF-베타 1

[0201] MPPSGLRLLLLLPLWLLVLTGPRPAAGLSTCKTIDMELVKRKRIEAIRGQILSKLRLASPPSQGEVPPGPLPEAVLALYNSTRDRVAGESAEPEPEPEAD
 YYAKEVTRVLMVETHNEYDKFKQSTHSIYMFNTSELREAVPEPVLLSRAELRLLKLVKEQHVELYQKYSNNSWRVLSNRLAPSDSPEWLSFDVTGVV
 RQWLSRGGIEGFRLSAHCSDSRDNTLQVDINGFTTGRRGDLATIHGMNRPFLMATPLERAQHLQSSRHRRALDTNYCFSSTEKNCCVRQLYIDFRKDL
 GWKWIHEPKGYHANFCLGPCPYIWSLDTQYSKVLALYNQHNPGASAAPCCVPQALEPLPIVYVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS

[0202] TGF-베타1의 바람직한 아미노산 서열:

- [0203] 1) ALDTNYCFSSTEKNCCVRQL
- [0204] 2) YIDFRKDLGWKWIHEPKGYH
- [0205] 3) ANFCLGPCPYIWSLDTQYSK
- [0206] 4) VLALYNQHNPGASAAPCCVP
- [0207] 5) QALEPLPIVYVGRKPKVEQ
- [0208] 6) LSNMIVRSCKCS
- [0209] 7) TEKNCCVRQLYIDFRKDLGW
- [0210] 8) KWIHEPKGYHANFCLGPCPY
- [0211] 9) WSLDTQYSKVLALYNQHP
- [0212] 10) GASAAPCCVPQALEPLPIVY
- [0213] 11) YVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS
- [0214] 12) QYSKVLALYNQHNPGASAAPCCVPQALEPLPIVYVGRKP
- [0215] 13) QYSKVLALYNQHNPGASAAPCCVPQALEPLPIVYVGRKP

I

[0216] I

[0217] QYSKVLALYNQHNPGASAAPCCVPQALEPLPIVYVGRKP

[0218] (AAPC 모티프의 시토신에서의 s-s 가교에 의해 결합된 TGF-베타1 아미노산 서열 번호 12의 이량체)

- [0219] 14)ALDTNYCFSSTEKNCCVRQLYIDFRKDLGWKWIHEPKGYHANFCLGPCPYIWSLDTQYSKVLALYNQHNPGASAAPCCVPQALEPLPIVYVGRKPKVE
 QLSNMIVRSCKCS
- [0220] 15) ALDTNYCFSSTEKNCCVRQLYIDFRKDLGW
- [0221] 16) KWIHEPKGYHANFCLGPCPYIWSLDTQYSK

- [0222] 17) VLALYNQHNPASAAAPCCVPQALEPLPIVY
- [0223] 18) YVGRKPKVEQLSNMIVRSCCKS
- [0224] 19) CVRQLYIDFRKDLGWKWIHEPKGYHANFCL
- [0225] 20) GPCPYIWSLDTQYSKVLALYNQHNPASAA
- [0226] 21) PCCVPQALEPLPIVYVYVGRKPKVEQLSNMI

[0227] TGF-베타 2

[0228] MHYCVLSAFLILHLVTVALSLSTCSTLDMQDFMRKRIEAIRGQILSKLKTSPPEYPEPEEVPPEVISIYNSTRDLLQEKASRRAAACERERSDEEYYAKE
 VYKIDMPFFPSENAIPPTFYRPFYFRIVRFDVSAMEKNASNLVKAEFRVRLQPKARVPEQRIELYQILKSKDLTSPTQRYIDSKVVKTRAEGEWL SFDVT
 DAVHEWLHHKDRNLGFKISLHCPCTFVPSNNYIIPNKSEELARFAGIDGTSTYTSGDQKTIKSTRKKNSGKTPHLLMLLPSYRLESQQTNRRKRALDAA
 YCFRNVQDNCCLRPLYIDFKRDLGWKWIHEPKGYNANFCAGACPYLWSSDTQHSRVL SLYNTINPEASASPCCVSQDLEPLTILYYIGKTPKIEQLSNMIVK
 SCKCS

[0229] TGF-베타 2의 바람직한 아미노산 서열

- [0230] 1) ALDAAYCFRNVQDNCCLRPL
- [0231] 2) YIDFKRDLGWKWIHEPKGYN
- [0232] 3) ANFCAGACPYLWSSDTQHSR
- [0233] 4) VLSLYNTINPEASASPCCVS
- [0234] 5) QDLEPLTILYYIGKTPKIEQ
- [0235] 6) LSNMIVKSCCKS
- [0236] 7) VQDNCCLRPLYIDFKRDLGW
- [0237] 8) KWIHEPKGYNANFCAGACPY
- [0238] 9) LWSSDTQHSRVL SLYNTINP
- [0239] 10) EASASPCCVSQDLEPLTILY
- [0240] 11) YIGKTPKIEQLSNMIVKSCCKS
- [0241] 12) QHSRVL SLYNTINPEASASPCCVSQDLEPLTILYYIGKTPK
- [0242] 13) QHSRVL SLYNTINPEASASPCCVSQDLEPLTILYYIGKTPK

I

[0243] I

[0244] QHSRVL SLYNTINPEASASPCCVSQDLEPLTILYYIGKTPK

[0245] (ASPC 모티프의 시토신에서의 s-s 가교에 의해 결합된 TGF-베타2 아미노산 서열 번호 12의 이량체)

[0246] 14)ALDAAYCFRNVQDNCCLRPLYIDFKRDLGWKWIHEPKGYNANFCAGACPYLWSSDTQHSRVL SLYNTINPEASASPCCVSQDLEPLTILYYIGKTPKIE
 QLSNMIVKSCCKS

- [0247] 15) ALDAAYCFRNVQDNCCLRPLYIDFKRDLGW
- [0248] 16) KWIHEPKGYNANFCAGACPYLWSSDTQHSR
- [0249] 17) VLSLYNTINPEASASPCCVSQDLEPLTILY
- [0250] 18) YIGKTPKIEQLSNMIVKSCCKS
- [0251] 19) CLRPLYIDFKRDLGWKWIHEPKGYNANFCA

[0252] 20) GACPYLWSSDTQHSRVLSTYNTINPEASAS

[0253] 21) PCCVSQDLEPLTILYYIGKTPKIEQLSNMI

[0254] TGF-베타3

[0255] MKMHLQRALVVLALLNFATVLSLSTCTTLDGFIKKKRVEAIRGQILSKLRLTSPPEPTVMTHVPYQVLALYNSTRELLEEMHGEREEGCTQENTESEYYA
KEIHKFDMIQGLAEHNELAVCPKGITSKVFRFNVSVEKNRTNLFRAEFRVLRVNPSSKRNEQR IELFQILRPDEHIAKQRY IGGKNLPTRGTAEWLSFDV
TDTVREWLLRRESNLGLEI SIHCPCHTFQPNGDILENIHEVMEIKFKGVDNEDDHGRGDLGRLKKQKDHHPHLILMMIPPHRLDNPGGGQRKKRALDAAY
CFRNVQDNCCLRPLYIDFKRDLGWKWIHEPKGYANFCA GACPYLWSSDTQHSRVLSTYNTINPEASASPCCVSQDLEPLTILYYIGKTPKIEQLSNMIVKS
CKCS

[0256] TGF-베타3의 바람직한 아미노산 서열:

[0257] 1) ALDTNYCFRNLEENCCVRPL

[0258] 2) YIDFRQDLGWKWWHEPKGY

[0259] 3) ANFCSGPCPYLRSADTTHST

[0260] 4) VLGLYNTLNPEASASPCCVP

[0261] 5) QDLEPLTILYYVGRTPKVEQ

[0262] 6) LSMVVKSKCS

[0263] 7) NLEENCCVRPLYIDFRQDLG

[0264] 8) WKWWHEPKGYANFCSGPCP

[0265] 9) YLRSADTTHSTVLGLYNTLN

[0266] 10) PEASASPCCVPQDLEPLTIL

[0267] 11) YYVGRTPKVEQLSNMVKSKCS

[0268] 12) THSTVLGLYNTLNPEASASPCCVPQDLEPLTILYYVGRTPK

[0269] 13) THSTVLGLYNTLNPEASASPCCVPQDLEPLTILYYVGRTPK

I

[0270] I

[0271] THSTVLGLYNTLNPEASASPCCVPQDLEPLTILYYVGRTPK

[0272] (ASPC 모티프의 시토신에서의 s-s 가교에 의해 결합된 TGF-베타3 아미노산 서열 번호 12의 이량체)

[0273] 14) ALDAAYCFRNVQDNCCLRPLYIDFKRDLGWKWIHEPKGYANFCA GACPYLWSSDTQHSRVLSTYNTINPEASASPCCVSQDLEPLTILYYIGKTPKIE
QLSNMIVKSKCS

[0274] 15) ALDAAYCFRNVQDNCCLRPLYIDFKRDLGW

[0275] 16) KWIHEPKGYANFCA GACPYLWSSDTQHSR

[0276] 17) VLSLYNTINPEASASPCCVSQDLEPLTILY

[0277] 18) YIGKTPKIEQLSNMIVKSKCS

[0278] 19) CLRPLYIDFKRDLGWKWIHEPKGYANFCA

[0279] 20) GACPYLWSSDTQHSRVLSTYNTINPEASAS

[0280] 21) PCCVSQDLEPLTILYYIGKTPKIEQLSNMI

[0281] 서열 (Sequenzen):

	서열 번호	서열	길이	No. int.	Bez. int.	
TGF-beta 1	1	CGATAGTC TTGCAG	14	1		
	2	GTCGATAG TCTTGC	14	2		
	3	CTTGGACA GGATCT	14	3		
	4	CCAGGAAT TGTTGC	14	4		
	5	CCTCAATTT CCCCT	14	5		
	6	GATGTCCA CTTGCA	14	6		
	7	CTCCAAT GTAGGG	14	7		
	8	ACCTTGCT GTA CTG	14	8		
	9	GTAGTACA CGATGG	14	9		
	10	CACGTAGT ACACGA	14	10		
	11	CATGTTGG ACAGCT	14	11		
	12	GCACGATC ATGTTG	14	12		
	13	TGTA CTCT GCTTGAAC	16	13		

[0282]

	14	CTGATGTG TTGAAGAA CA	18	14		
	15	CTCTGATG TGTTGAAG	16	15		
	16	GGAAGTCA ATGTACAG	16	16		
	17	CATGTCGA TAGTCTTG CA	18	17		
	18	AGCTGAAG CAATAGTT GG	18	18		
	19	GTCATAGA TTTCGTTGT G	18	19		
	20	CTCCACTTT TAACTTGA G	18	20		
	21	TGCTGTATT TCTGGTAC A	18	21		
TGF-beta 2	22	CACACAGT AGTGCA	14	1		
	23	GCACACAG TAGTGC	14	2		
	24	GCTTGCTC AGGATCTG C	17	3		
	25	TACTCTTCG TCGCT	14	4		

[0283]

26	CTTGGCGT AGTACT	14	5		
27	GTAACCT CCTTGG	14	6		
28	GTCTATTT GTAACCT CC	19	7		
29	GCATGTCT ATTTGTAA ACC	20	8		
30	CGGCATGT CTATTTGT A	18	9		
31	GGCATCAA GGTACC	14	10		
32	CTGTAGAA AGTGGG	14	11		
33	ACAATTCT GAAGTAGG GT	18	12		
34	TCACCAAAT TGGAAGCA T	18	13		
35	GCTTTCAC CAAATTGG AAGC	20	14		
36	CTGGCTTT GGGT	14	15		
37	TCTGATATA GCTCAATC C	18	16		

[0284]

	38	TCCTAGTG GACTTTATA G	18	17		
	39	TTTTTCCTA GTGGACT	16	18		
	40	CAATTATCC TGCACATTT C	19	19		
	41	GCAATTAT CCTGCACA	16	20		
	42	GCAGCAAT TATCCTGC	16	21		
	43	TGGCATTG TACCCT	14	22		
	44	TGTGCTGA GTGTCT	14	23		
	45	CCTGCTGT GCTGAGTG	16	24		
	46	CTTGGGTG TTTTGC	14	25		
	47	TTTAGCTG CATTGCA AG	18	26		
	48	GCCACTTTT CCAAG	14	27		
TGF-beta 3	49	TCGAGCTT CCCCCA	14	107	TGF-β3-98- 1	
	50	CCCCGAGC CCAAGG	14	108	TGF-β3-98- 2	
	51	CCCACGA	13	109	TGF-β3-98-	

[0285]

	GCCGG			3	
52	ACGCACCA AGGCGA	14	110	TGF-β3-98- 4	
53	CGGGTTGT CGAGCCC	15	111	TGF-β3-98- 5	
54	CGGCAGTG CCCCG	13	112	TGF-β3-98- 6	
55	CGCAATTC TGCTCG	14	113	TGF-β3-98- 7	
56	TTCGTTGT GCTCCC	14	114	TGF-β3-98- 8	
57	ATTCCGAC TCGGTG	14	115	TGF-β3-98- 9	
58	ACGTGCGT CATCACCG T	17	116	TGF-β3-98- 10	
59	CCAAGAAG CC	10	117	TGF-β3-98- 11	
60	CCTAATGC CTTCCA	14	118	TGF-β3-312	
61	TCAGCAGG GCCAGG	14	187	GF-β-3rwk- 1	
62	GCAAAGTT CAGCAGGG C	17	188	GF-β-3rwk- 2	
63	GGCAAAGT TCAGCAGG	16	189	GF-β-3rwk- 3	
64	GTGGCAAA GTTCAGCA GG	18	190	GF-β-3rwk- 4	

[0286]

65	GTGGCAAA GTTCAG	14	191	GF-β-3rwk- 5
66	GACCGTGG CAAAGTTC AG	18	192	GF-β-3rwk- 6
67	AGAGAGGC TGACCGT	15	193	GF-β-3rwk- 7
68	GAGAGAGA GAGGCTGA C	17	194	GF-β-3rwk- 8
69	ACAGAGAG AGGCTGA	15	195	GF-β-3rwk- 9
70	GTGGACAG AGAGAGG	15	196	GF-β-3rwk- 10
71	CAACTGGA CAGAGAGA GG	18	197	GF-β-3rwk- 11
72	TCTTCTTGA TGTGGCC	16	198	GF-β-3rwk- 12
73	CCCTCTTCT TCTTGATG	17	199	GF-β-3rwk- 13
74	CACCCTCTT CTTCT	14	200	GF-β-3rwk- 14
75	ATGGATTT CTTTGGCA T	17	201	GF-β-3rwk- 15
76	GGATTCTT TGGC	13	202	GF-β-3rwk- 16
77	AAGTTGGA CTCTCTTCT	18	203.	GF-β-3rwk- 17

[0287]

		C			
	78	TAAGTTGG ACTCTCTTC T	18	204.	GF-β-3rwk- 18
PGE	79	TAGGAGTG GTTGAGGC	16	1539	Prostaglan. Rec.EP3-1
	80	GTGTAGGA GTGGTTGA G	17	1540	Prostaglan. Rec.EP3-2
	81	CTGTGTAG GAGTGG	14	1541	Prostaglan. Rec.EP3-3
	82	CCCACATG CCTGTG	14	1542	Prostaglan. Rec.EP3-4
	83	CGATGAAC AACGAG	14	1543	Prostaglan. Rec.EP3-5
	84	CTGGCGAT GAACAACG	16	1544	Prostaglan. Rec.EP3-6
	85	CGCTGGCG ATGAAC	14	1545	Prostaglan. Rec.EP3-7
	86	GAGCTAGT CCCGTTG	15	1546	Prostaglan. Rec.EP3-8
	87	GCGAAGAG CTAGTCC	15	1547	Prostaglan. Rec.EP3-9
	88	CCAGTTAT GCGAAGAG C	17	1548	Prostaglan. Rec.EP3-10
	89	CCCCAGTT ATGCGAAG	16	1549	Prostaglan. Rec.EP3-11
VEGF	90	CGGCCGCG GTGTGT	14	119	VEGF-98-1

[0288]

91	CGGGAATG CTTCCGCC G	17	120	VEGF-98-2	
92	CGGCTCAC CGCCTCGG C	17	121	VEGF-98-3	
93	CACGTCTG CGGATC	14	122	VEGF-98-4	
94	CCCCGCAT CGCATCAG GG	18	123	VEGF-98-5	
95	CGCCTTGC AACGCG	14	124	VEGF-98-6	
96	CCGACCGG GGCCGG	14	125	VEGF-98-7	
97	GTTTCATGG TTTCGG	14	126	VEGF-49	
98	GCAGAAAG TTCATGG	15	127	VEGF-55	
99	GCTGATAG ACATCC	14	128	VEGF-188	
100	GCGCTGAT AGACAT	14	129	VEGF-190	
101	GTAGCTGC GCTGATAG	16	130	VEGF-194	
102	CTCGATCT CATCAG	14	131	VEGF-253	
103	ATGTAATC GATCTCAT C	17	132	VEGF-255	

[0289]

104	GAAGATGT ACTCGATC	16	133	VEGF-260	
105	CTTGAAGA TGTACTION	16	134	VEGF-263	
106	GCATCGCA TCAGGG	14	135	VEGF-292	
107	CCGCATCG CATCAG	14	136	VEGF-294	
108	CATTTGTTG TGCTGTAG G	18	137	VEGF-422	
109	GGTCTGCA TTCACATT G	18	138	VEGF-434	
110	CTTTGGTCT GCATTC	15	139	VEGF-441	
111	CTTTCTTTG GTCTGC	15	140	VEGF-445	
112	GCTCTATCT TTCTTTGG	17	141	VEGF-450	
113	GTCTTGCT CTATCTTTC	17	142	VEGF-455	
114	CTTGTCTTG CTCTATC	16	143	VEGF-459	
115	CATCTGCA AGTACGTT CG	18	144	VEGF-596	
116	CACATCTG CAAGTACG TT	18	145	VEGF-598	

[0290]

	117	GTCACATC TGCAAGTA CG	18	146	VEGF-600	
	118	CATCTGCA AGTACG	14	147	VEGF-600- 2	
	119	CACATCTG CAAGTAC	15	148	VEGF-601	
	120	GTCACATC TGCAAG	14	149	VEGF-604	
	121	CTTGTCAC ATCTGC	14	150	VEGF-607	
	122	GGCTTGTC ACATCTGC	16	151	VEGF-607- 2	
	123	CTCGGCTT GTCACATC	16	152	VEGF-610	
	124	CTCCTTCT CCTGC	14	153	VEGF-638	
	125	GCTTGAAG ATGTACCT CG	16	154	VEGF-766	
	126	CGTTGCTC TCCGACG	15	155	VEGF-r- 1062	
IL-10	127	GTAAACT GGATCATC TC	16	156	U16720	
		CTTCTTTG CAAGTCTG				
	128	T	18			
		TGAGCTGT GCATGCCT				
	129		18			

[0291]

		TC			
	130	AGTCAGGA GGACCAG	15		
	131	TGGGTGCC CTGGCCT	15		
	132	CATGTTAG GCAGGTT	15		
	133	AGGCATCT CGGAGATC T	17		
	134	AAAGTCTT CACTCTGC	16		
	135	AACAAGTT GTCCAGCT G	17		
	136	CATCACCT CCTCCAG	15		
	137	GGGTCTTC AGGTCTC CC	18		
	138	CACGGCCT TGCTTTGT T	18		
	139	TTATTAAG GCATTCTTC	18		
	140	AAGATGTC AAACTCACT C	18		
	141	GTAGTTGA TGAAGATG	18		

[0292]

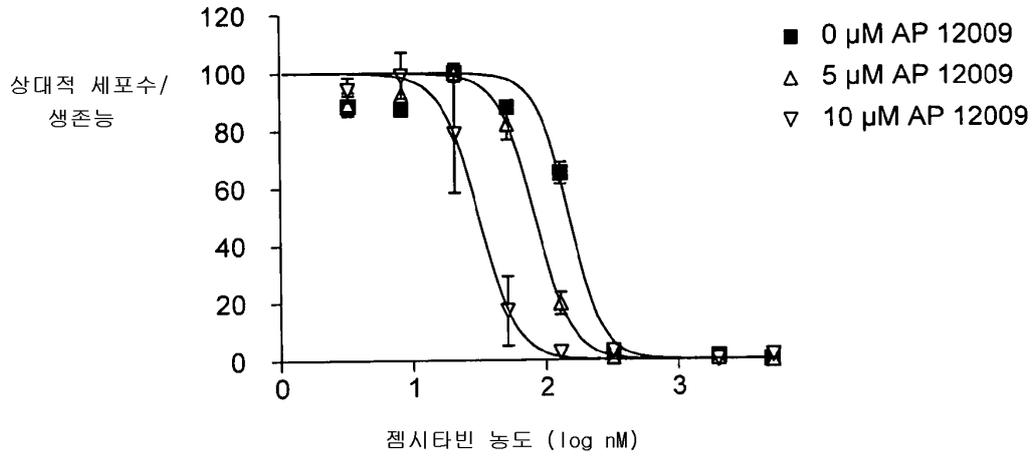
		TC			
	142	GATTTTGG AGACCTCT	16		
	143	TCAGCTAT CCCAGAGC	16		
	144	GGCTGGGT CAGCTAT	15		
	145	AAATCGTT CACAGAGA AG	18		
	146	TCTTTCTAA ATCGTTCA C	18		

[0293]

도면

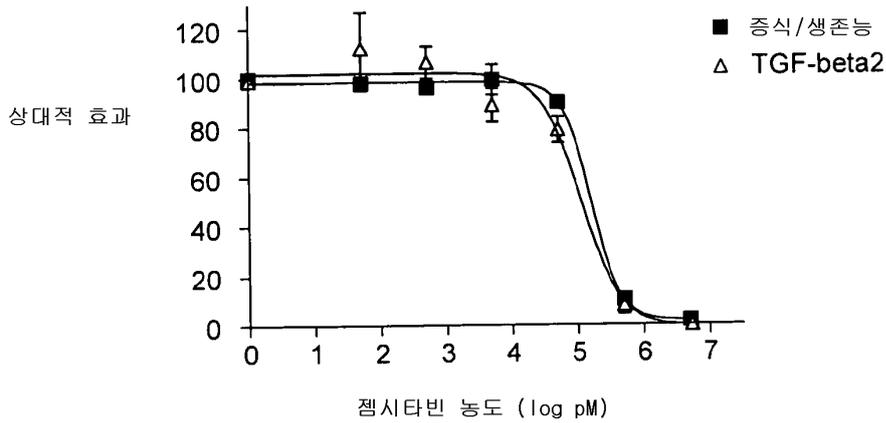
도면1

젬시타빈의 IC50에 대한 AP 12009의 효과
(정규화 데이터)



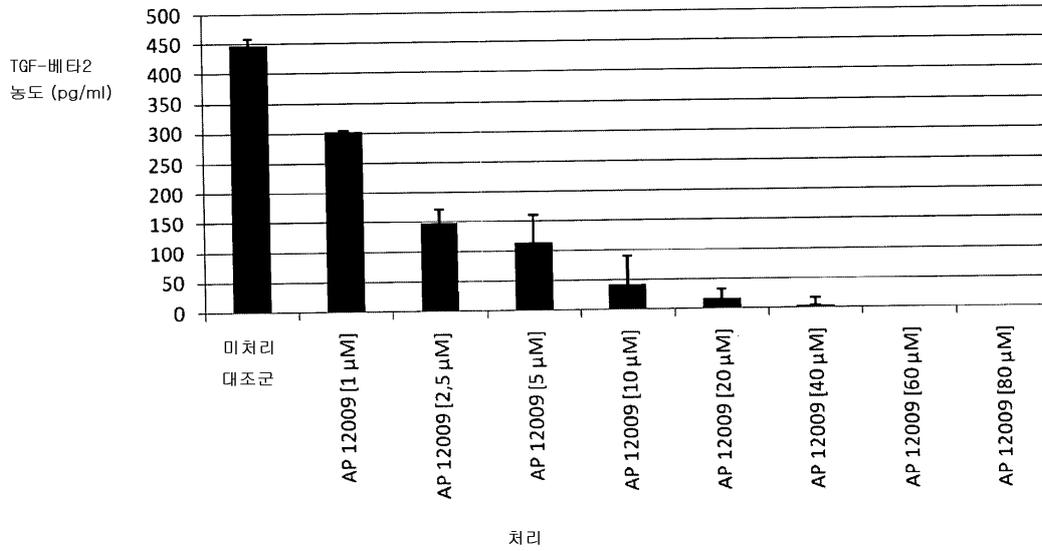
도면2

세포증식/생존능 및 TGF-베타2 분비에 대한 젬시타빈의 효과



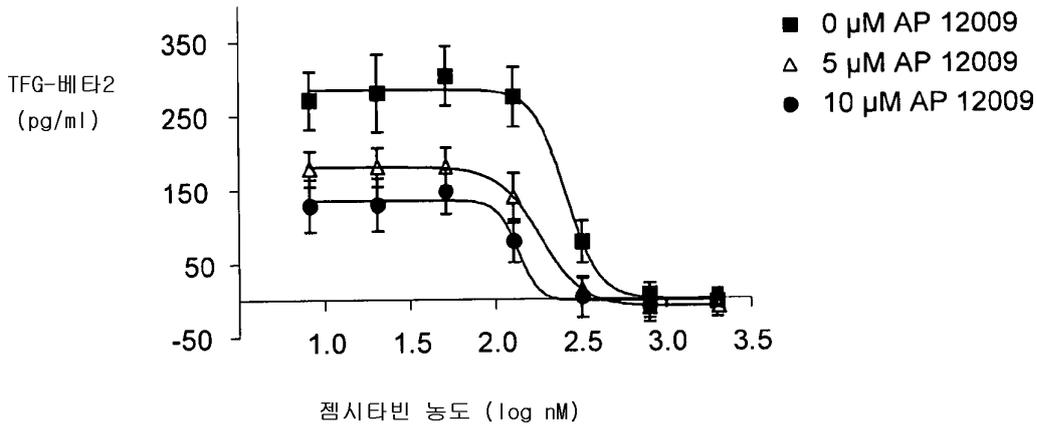
도면3

Hup-T3 세포에서 AP 12009에 의한 TGF-베타2 분비의 용량 의존성 억제

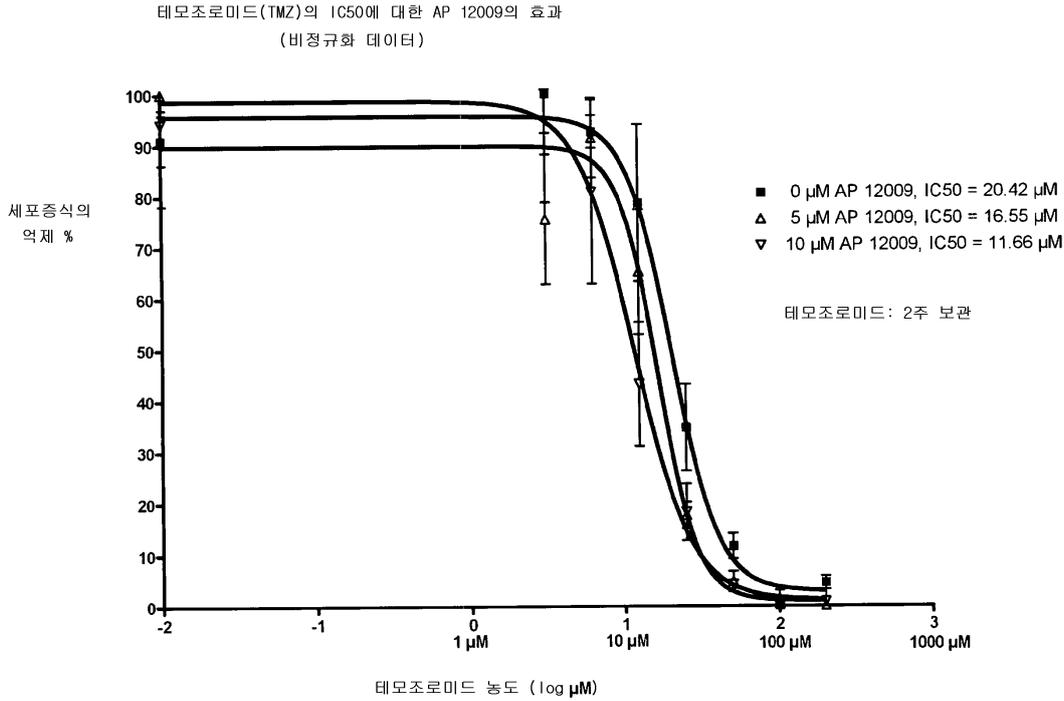


도면4

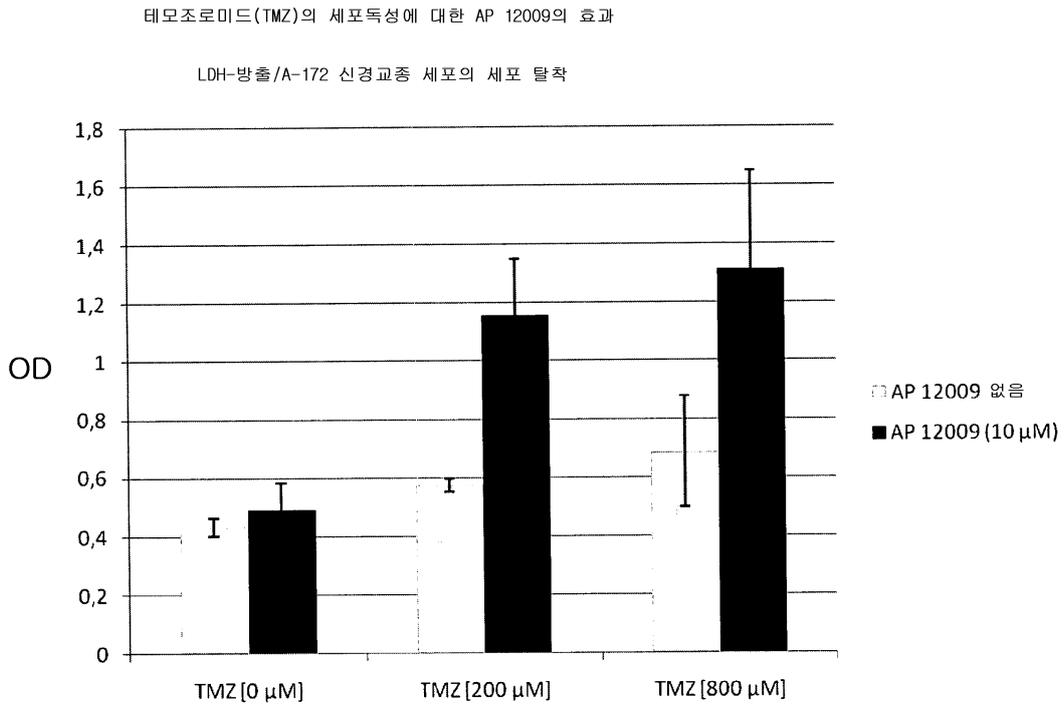
TGF-베타2에 대한 쎌시타빈과 조합된 AP 12009의 효과 (비정규화 데이터)



도면5



도면6



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> Antisense Pharma GmbH
 Schlingensiepen, Karl-Herman
 Jaschinski, Frank

Rothhammer, Tanja
 Schneider, Anneliese

<120> Combination of a chemotherapeutic agent and an inhibitor of the
 TGF-beta system

<130> P89134PC00

<140> PCT/EP2010/061152

<141> 2010-07-30

<150> EP 09166893.9

<151> 2009-07-30

<160> 217

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial

<220

<223> TGF beta 1 - 1

<400> 1

cgatagtctt gcag 14

<210> 2

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> TGF beta 1 - 2

<400> 2

gtcgatagtc ttgc 14

<210> 3

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> TGF beta 1 - 3

<400> 3

cttgacagg atct 14

<210> 4

<211> 14

<212> DNA
 <213> Artificial
 <220
 ><223> TGF beta 1 - 4
 <400> 4
 ccaggaattg ttgc 14
 <210> 5
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF beta 1 - 5
 <400> 5
 cctcaatttc ccct 14
 <210> 6
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF beta 1 - 6
 <400> 6
 gatgtccact tgca 14
 <210> 7
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220
 ><223> TGF beta 1 - 7
 <400> 7
 ctccaaatgt aggg 14
 <210> 8
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF beta 1 - 8
 <400> 8
 accttgctgt actg 14
 <210> 9

<211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF beta 1 - 9
 <400> 9
 gtagtacacg atgg 14
 <210> 10
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220>
 ><223> TGF beta 1 - 10
 <400> 10
 cacgtagtac acga 14
 <210> 11
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF beta 1 - 11
 <400> 11
 catgttggac agct 14
 <210> 12
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF beta 1 - 12
 <400> 12
 gcacgatcat gttg 14
 <210> 13
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF beta 1 - 13
 <400> 13
 tgtactctgc ttgaac 16

<210> 14
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF beta 1 - 14
 <400> 14
 ctgatgtgtt gaagaaca 18
 <210> 15
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF beta 1 - 15
 <400> 15
 ctctgatgtg ttgaag 16
 <210> 16
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF beta 1 - 16
 <400> 16
 ggaagtcaat gtacag 16
 <210> 17
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF beta 1 - 17
 <400> 17
 catgtcgata gtcttgca 18
 <210> 18
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF beta 1 - 18
 <400> 18
 agctgaagca atagttgg 18

<210> 19
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial

 <220><223> TGF beta 1 - 19
 <400> 19
 gtcatagatt tcgttgtg 18
 <210> 20
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF beta 1 - 20
 <400> 20
 ctccactttt aacttgag 18
 <210> 21
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF beta 1 - 21
 <400> 21
 tgctgtattt ctggtaca 18
 <210> 22
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial

 <220><223> TGF beta 2 - 1
 <400> 22
 cacacagtag tgca 14
 <210> 23
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF beta 2 - 2
 <400> 23

gcacacagta gtgc 14
 <210> 24
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF beta 2 - 3
 <400> 24
 gcttgctcag gatctgc 17
 <210> 25
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF beta 2 - 4
 <400> 25
 tactcttcgt cget 14
 <210> 26
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF beta 2 - 5
 <400> 26
 cttggcgtag tact 14
 <210> 27
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF beta 2 - 6
 <400> 27
 gtaaactcc ttgg 14
 <210> 28
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF beta 2 - 7

<400> 28
 gtctattttg taaacctcc 19

<210> 29
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF beta 2 - 8
 <400> 29
 gcatgtctat ttgtaaacc 20

<210> 30
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF beta 2 - 9
 <400> 30
 cggcatgtct attttgta 18

<210> 31
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220><223> TGF beta 2 - 10
 <400> 31
 ggcatcaagg tacc 14

<210> 32
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF beta 2 - 11
 <400> 32
 ctgtagaaag tggg 14

<210> 33
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF beta 2 - 12

<400> 33
acaattctga agtagggt 18
<210> 34
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial

<220><223> TGF beta 2 -13
<400> 34
tcaccaaatt ggaagcat 18
<210> 35
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial

<220><223> TGF beta 2 - 14
<400> 35
gctttcacca aattggaagc 20
<210> 36
<211> 14
<212> DNA
<213> Artificial

<220><223> TGF beta 2 - 15
<400> 36
ctggcttttg ggtt 14
<210> 37
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial

<220><223> TGF beta 2 - 16
<400> 37
tctgatatag ctcaatcc 18
<210> 38
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial

<220><223> TGF beta 2 - 17
 <400> 38
 tcctagtgga ctttatag 18
 <210> 39
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF beta 2 - 18
 <400> 39
 tttttcctag tggact 16
 <210> 40
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial

 <220><223> TGF beta 2 - 19
 <400> 40
 caattatcct gcacatttc 19
 <210> 41
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF beta 2 - 20
 <400> 41
 gcaattatcc tgcaca 16
 <210> 42
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF beta 2 - 21
 <400> 42
 gcagcaatta tectgc 16
 <210> 43
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220><223> TGF beta 2 - 22
 <400> 43
 tggcattgta ccct 14
 <210> 44
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF beta 2 - 23
 <400> 44
 tgtgctgagt gtct 14
 <210> 45
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF beta 2 - 24
 <400> 45
 cctgctgtgc tgagtg 16
 <210> 46
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF beta 2 - 25
 <400> 46
 cttgggtggtt ttgc 14
 <210> 47
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF beta 2 -26
 <400> 47
 tttagctgca tttgcaag 18
 <210> 48
 <211> 14
 <212> DNA

<213> Artificial
 <220><223> TGF beta 2 - 27
 <400> 48
 gccacttttc caag 14
 <210> 49
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial

 <220><223> TGF-?-98-1
 <400> 49
 tcgagcttcc ccca 14
 <210> 50
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF-?-98-2
 <400> 50
 ccccgagccc aagg 14
 <210> 51
 <211> 13
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF-?-98-3
 <400> 51
 cccgacgagc cgg 13
 <210> 52
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><
 223> TGF-?-98-4
 <400> 52
 acgcaccaag gcga 14
 <210> 53
 <211> 15

<212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF-?-98-5
 <400> 53
 cgggttgctg agccc 15
 <210> 54
 <211> 13
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF-?-98-6
 <400> 54
 cggcagtgcc ccg 13
 <210> 55
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF-?-98-7
 <400> 55
 cgcaattctg ctcg 14
 <210> 56
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF-?-98-8
 <400> 56
 ttcgttgctg tccc 14
 <210> 57
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF-?-98-9
 <400> 57
 attccgactc ggtg 14
 <210> 58
 <211> 17

<212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF-?-98-10
 <400>
 58
 acgtgcgtea tcaccgt 17
 <210> 59
 <211> 10
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF-?-98-11
 <400> 59
 ccaagaagcc 10
 <210> 60
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> TGF-?-312
 <400> 60
 cctaatacct tcca 14
 <210> 61
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> GF-?3rwk-1
 <400> 61
 tcagcagggc cagg 14
 <210> 62
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> GF-?3rwk-2
 <400> 62
 gcaaagttca gcagggc 17
 <210> 63

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> GF-?3rwk-3
 <400> 63
 ggcaaagttc agcagg 16
 <210> 64
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> GF-?3rwk-4
 <400> 64
 gtggcaaagt tcagcagg 18

 <210> 65
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> GF-?3rwk-5
 <400> 65
 gtggcaaagt tcag 14
 <210> 66
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> GF-?3rwk-6
 <400> 66
 gaccgtggca aagttcag 18
 <210> 67
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> GF-?3rwk-7
 <400> 67
 agagaggctg accgt 15
 <210> 68

<211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> GF-?3rwk-8
 <400> 68
 gagagagaga ggctgac 17
 <210> 69
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> GF-?3rwk-9
 <400> 69
 acagagagag gctga 15
 <210> 70
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> GF-?3rwk-10
 <400> 70
 gtggacagag agagg 15
 <210> 71
 <211>
 18
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> GF-?3rwk-11
 <400> 71
 caactggaca gagagagg 18
 <210> 72
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> GF-?3rwk-12
 <400> 72
 tcttcttgat gtggcc 16

<210> 73
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> GF-?3rwk-13
 <400> 73
 ccctcttctt ctgatg 17
 <210> 74
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> GF-?3rwk-14
 <400> 74
 caccctcttc ttct 14
 <210> 75
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> GF-?3rwk-15
 <400> 75
 atggatttct ttggcat 17
 <210> 76
 <211> 13
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> GF-?3rwk-16
 <400> 76
 ggatttcttt ggc 13
 <210> 77
 <211> 18
 <212>
 > DNA
 <213> Artificial
 <220><223> GF-?3rwk-17
 <400> 77

aagttggact ctcttctc 18
 <210> 78
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> GF-?3rwk-18
 <400> 78
 taagttggac tctcttct 18
 <210> 79
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Prostaglan.Rec.EP3-1
 <400> 79
 taggagtggg tgaggc 16
 <210> 80
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Prostaglan.Rec.EP3-2
 <400> 80
 gtgtaggagt ggttgag 17
 <210> 81
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Prostaglan.Rec.EP3-3
 <400> 81
 ctgtgtagga gtgg 14
 <210> 82
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Prostaglan.Rec.EP3-4
 <400> 82

cccacatgcc tgtg	14
<210> 83	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Prostaglan.Rec.EP3-5	
<400> 83	
cgatgaacaa cgag	14
<210> 84	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Prostaglan.Rec.EP3-6	
<400> 84	
ctggcgatga acaacg	16
<210> 85	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Prostaglan.Rec.EP3-7	
<400> 85	
cgctggcgat gaac	14
<210> 86	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Prostaglan.Rec.EP3-8	
<400> 86	
gagctagtcc cgttg	15
<210> 87	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Prostaglan.Rec.EP3-9	

<400> 87
gccaagagct agtcc 15

<210> 88
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial
<220><223> Prostaglan.Rec.EP3-10
<400> 88
ccagttatgc gaagagc 17

<210> 89
<211> 16
<212> DNA
<213> Artificial
<220><223> Prostaglan.Rec.EP3-11
<400> 89
ccccagttat gccaag 16

<210> 90
<211> 14
<212> DNA
<213> Artificial
<220><223> VEGF-98-1
<400> 90
cggccgcggt gtgt 14

<210> 91
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial
<220><223> VEGF-98-2
<400> 91
cgggaatgct tccgccg 17

<210> 92
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial

<220><223> VEGF-98-3
 <400> 92
 cggctcaccg cctcggc 17
 <210> 93
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> VEGF-98-4
 <400> 93
 cacgtctgcg gatc 14
 <210> 94
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> VEGF-98-5
 <400> 94
 ccccgcatcg catcaggg 18
 <210> 95

 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> VEGF-98-6
 <400> 95
 cgccttgcaa cgcg 14
 <210> 96
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> VEGF-98-7
 <400> 96
 ccgaccgggg ccgg 14
 <210> 97
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220><223> VEGF-49
 <400> 97
 gttcatggtt tcgg 14
 <210> 98
 <211> 15

 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> VEGF-55
 <400> 98
 gcagaaagtt catgg 15
 <210> 99
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> VEGF-188
 <400> 99
 gctgatagac atcc 14
 <210> 100
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> VEGF-190
 <400> 100
 gcgctgatag acat 14
 <210> 101
 <211> 16
 <212> DNA

 <213> Artificial
 <220><223> VEGF-194
 <400> 101
 gtagctgcgc tgatag 16
 <210> 102
 <211> 14
 <212> DNA

<213> Artificial	
<220><223> VEGF-253	
<400> 102	
ctcgatctca tcag	14
<210> 103	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> VEGF-255	
<400> 103	
atgtactcga tctcatc	17
<210> 104	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> VEGF-260	
<400> 104	
gaagatgtac tcgac	16
<210> 105	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> VEGF-263	
<400> 105	
cttgaagatg tactcg	16
<210> 106	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> VEGF-292	
<400> 106	
gcatcgcac agg	14
<210> 107	
<211> 14	
<212> DNA	

<213> Artificial
 <220><
 223> VEGF-294
 <400> 107
 ccgcatcgca tcag 14
 <210> 108
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> VEGF-422
 <400> 108
 catttggtgt gcgtagg 18
 <210> 109
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> VEGF-434
 <400> 109
 ggtctgcatt cacattg 18
 <210> 110
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> VEGF-441
 <400> 110
 ctttggtctg cattc 15
 <210> 111
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> VEGF-445
 <400> 111
 ctttctttgg tctgc 15
 <210> 112
 <211> 17

<212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> VEGF-450
 <400> 112
 gctctatcctt tctttgg 17
 <210> 113
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> VEGF-455
 <400> 113

 gctttgctct atctttc 17
 <210> 114
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> VEGF-459
 <400> 114
 cttgtcttgc tctatc 16
 <210> 115
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> VEGF-596
 <400> 115
 catctgcaag tacgttcg 18
 <210> 116
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> VEGF-598
 <400> 116
 cacatctgca agtacgtt 18

 <210> 117

<211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> VEGF-600
 <400> 117
 gtcacatctg caagtagc 18
 <210> 118
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> VEGF-600-2
 <400> 118
 catctgcaag tagc 14
 <210> 119
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> VEGF-601
 <400> 119
 cacatctgca agtac 15
 <210>
 > 120
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> VEGF-604
 <400> 120
 gtcacatctg caag 14
 <210> 121
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> VEGF-607
 <400> 121
 cttgtcacat ctgc 14
 <210> 122

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> VEGF-607-2
 <400> 122
 ggcttgctcac atctgc 16
 <210> 123

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> VEGF-610
 <400> 123
 ctcggettgt cacatc 16
 <210> 124

<211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> VEGF-638
 <400> 124
 ctcccttctc ctgc 14
 <210> 125

<211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> VEGF-766
 <400> 125
 gcttgaagat gtacctcg 18
 <210> 126

<211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> VEGF-r-1062
 <400> 126
 cgttgctctc cgacg 15

<210> 127
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> U16720
 <400> 127
 gtaaaactgg atcatctc 18
 <210> 128
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> IL-10-2
 <400> 128
 cttcttttgc aagtctgt 18
 <210> 129
 <211> 18
 <212> DNA

 <213> Artificial
 <220><223> IL-10-3
 <400> 129
 tgagctgtgc atgccttc 18
 <210> 130
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> IL-10-4
 <400> 130
 agtcaggagg accag 15
 <210> 131
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> IL-10-5
 <400> 131
 tgggtgcct ggcct 15

<210> 132
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial

 <220><223> IL-10-6
 <400> 132
 catgtaggc aggtt 15
 <210> 133
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> I1-10-7
 <400> 133
 aggcattcg gagatct 17
 <210> 134
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> I1-10-8
 <400> 134
 aaagtctca ctctgc 16
 <210> 135
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223>
 > IL-10-9
 <400> 135
 aacaagttgt ccagctg 17
 <210> 136
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> IL-10-10
 <400> 136

catcacctcc tccag	15
<210> 137	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> IL-10-11	
<400> 137	
gggtcttcag gttctccc	18
<210> 138	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> IL-10-12	
<400> 138	
cacggccttg ctcttggt	18
<210> 139	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> I1-10-13	
<400> 139	
ttattaaagg cattcttc	18
<210> 140	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> I1-10-14	
<400> 140	
aagatgtcaa actcactc	18
<210> 141	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> IL-10-15	
<400> 141	

gtagttgatg aagatgtc	18
<210> 142	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> IL-10-16	
<400> 142	
gattttggag acctct	16
<210> 143	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> IL-10-17	
<400> 143	
tcagctatcc cagagc	16
<210> 144	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> IL-10-18	
<400> 144	
ggctgggtca gctat	15
<210> 145	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> IL-10-19	
<400> 145	
aaatcgttca cagagaag	18
<210> 146	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> IL-10-20	

<400> 146
tctttctaaa tcgttcac 18

<210> 147

<211> 2745

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> antisense TGF beta 1

<400> 147

ctgcagcctt gacctcccag gatcaagtga tcctcccacc ttagcctcca gagtagctgg 60

gaccacaggt gtacattttt taaaagtgtt ttgtagagat agggctctcac tatgttacc 120

aggctggtct caaatgcctg gattcaagta tcctcccatc tctgctccc aaaagtgcta 180

ggattacagg cgtgagcacc ccgctggcc tgaactacta tctttattg tcttcttcac 240

tateccccac taaagcaggt tcctggtggg caggaaactcc tcccttaacc tetctgggct 300

tgtttctca acctttaaaa tgggtgttat cagagtcctt gccatctcag agtgttgcta 360

tggtagctga atgagttcat taatgtaagg cacttcaaca gtgcccaagg tgctcaataa 420

atagatctaa ctacagtagt gttcccactt ggtcccctgt gccttgatgc cgggcaaagg 480

aatagtgcag acaggcagga ggaggcagag agggagagag agggagtggg agtgggggaa 540

cgtagggat ggagaccca ggcaggcgc caatgacaca gagatccgca gtcctctctc 600

catctttaat ggggccccag gtgggcttgg ggcacggtgt ccttaatac agccccatg 660

ggcaaggcag cgggggcggg gcggggtggg gccgggctg ccggggcggg gcggggcggg 720

gcgggacctc agctgcactt gcaggagcgc acgatcatgt tggacagctg ctccacctg 780

ggcttgccgc ccacgtagta cacgatgggc agcggctcca gcgcctcgg cacgcagcac 840

ggcgccgccc aggcgcccgg gttatgctgg ttgtacaggg ccaggacctt gctgtactgc 900

gtgtccaggc tccaaatgta ggggcagggc ccgaggcaga agttggcatg gtagcccttg 960

ggctcgtgga tccacttcca gccgaggtcc ttgcggaagt caatgtacag ctgccgcaag 1020

cagcagttct tctccgtgga gctgaagcaa tagttggtgt ccagggtcgc gcggtgccgg 1080

gagctttgca gatgctgggc cctctccagc ggggtggcca tgagaagcag gaaaggccgg 1140

ttcatgcat gaatggtggc caggtcacct cggcggccgg tagtgaacc gttgatgtcc 1200

acttgcatg tgatatccct gctgtcacag gagcagtggg cgctaaggcg aaagccctca 1260

atttcccctc cacggctcaa ccactgccgc acaactccgg tgacatcaa agataaccac 1320

tctggcgagt cgctgggtgc cagcagccgg ttgctgaggt atcgccagga attgttgctg 1380

tatttctggt acagctccac gtgctgctcc acttttaact tgagcctcct cagcagacgc 1440
agctctgccc gggagagcaa cacgggttca ggtaccgctt ctcggagctc tgatgtgttg 1500
aagaacatat atatgctgtg tgtactctgc ttgaacttgt catagatttc gttgtgggtt 1560
tccaccatta gcacgcgggt gacctccttg gcgtagtagt cggcctcagg ctccggctcc 1620
ggttctgcac tctccccgc caccggctcg cgggtgctgt tgtacagggc gagcacggcc 1680
tcgggcagcg ggccgggcgg cacctcccc tggtctgggg ggctggcgag ccgcagcttg 1740

gacaggatct ggccgcggat ggctcgtatg cgcttccgct tcaccagctc catgtcgata 1800
gtcttgaggc tggatagtc cgcggccggc gggccaggcg tcagcaccag tagccacagc 1860
agcggtagca gcagcggcag cagcccgagc ccggagggcg gcatggggga ggcggcggcc 1920
cccggcactg ccgagagcgc gaacagggct ggtgtggtgg ggaggccccg cccctgcagg 1980
ggctgggggt ctccccgcaa aaggtaggag ggctcagg gaaagctgag gctcctcagg 2040
gagaagggcg cagtgggtga ggggaggctt ggaccggggg tgtctcagta tcccacgaa 2100
ataacctaga tgggcgcgat ctggtaccag aaggtgggtg gtcttgaata ggggatctgt 2160

ggcaggtcgg agagagatcc gtctcctgga ggagaaaggg tctaggatgc gcgggggctc 2220
aggagacagg ccgggatga aggcggcgtg cagggggtgc gcccagggtc tggggaaaag 2280
tctttgcggg aggccgggtc ggcgactccc gagggctggt ccggaatggg ggcgcctgag 2340
ggacgccgtg tagggggcag ggaggagca agcgtccccg gcggcaaagg gaggcggtct 2400
ggggtcccca agtctgctt cctcggggg cagcgtcgcg ccaagaggtc cccgcgctc 2460
cggctcccag cggcaacgga aaagtctca aagtTTTTTT cctcttctcc cgaccagctc 2520
gtccctctc ccgtctctc tccccctct ccccgagtg gcgggggcgg cggcggctcg 2580

tctcagactc tggggcctca ggctgctcct cggcgactcc ttcctccgct ccgggccgag 2640
gccggccccg cgggcggctc agagccgggg ggggtgcccc ggacggggcg tccccctgc 2700
ccccggccgg ggcctcgt gtctggctgc tcccgagg gaggt 2745

<210> 148
<211> 1695
<212> DNA
<213> Artificial
<220><223> antisense TGF beta 2
<400> 148

ttaaataaaa tttgcttctt gtctctctca cttacaaagt aggtgaaatg tagaataagg 60
ccttcaactt tttttgtgtc agatgccagt ttaacaaac agaacacaaa cttccaaagt 120
gtctgaacta gtaccgctt ttcaaaaatt ttttaacact gatgaaccaa ggctctctta 180

tgttttcttg ttacaagcat catcgttgc gtcgtcatca tcattatcat catcattgtc 240
 attttggctc tgccactttt ccaagaattt tagctgcatt tgcaagactt tacaatcata 300
 ttagaaaact gttcaatctt ggggtgtttg ccaatgtagt agagaatggg tagaggttct 360
 aaatcttggg acacgcagca aggagaagca gatgcttctg gatttatggg attatataag 420
 ctcaggacce tgcctgtctg agtgtctgaa ctccataaat acgggcatgc tccagcacag 480
 aagttggcat tgiacccttt ggggtcgtgt atccatttcc accctagatc cctcttgaag 540
 tcaatgtaaa gtggacgtag gcagcaatta tcttgccat ttctaaagca ataggccgca 600

 tccaaagcac gcttcttccg ccggttggc tgttgtgact caagtctgta ggagggcaat 660
 aacattagca ggagatgtgg ggtcttcca ctgtttttt tcctagtgga ctttatagtt 720
 ttctgatcac cactggata tgtggagggt ccatcaatac ctgcaaatct tgcctctagt 780
 tcttactttt tatttgggat gatgtaatta ttagatggta caaaagtgca gcagggacag 840
 tgtaagctta ttttaaatcc caggttctct tctttatggg gaagccattc atgaacagca 900
 tcagttacat cgaaggagag ccattcgcct tctgctcttg tttcacaac tttgctgtcg 960
 atgtagcgtc gggttggaga tgttaaatct ttggacttga gaatctgata tagctcaatc 1020

 cgttgttcag gcaactctggc ttttgggtc tgcaaacgaa agactctgaa ctctgcttcc 1080
 accaaattgg aagcattctt ctccattgct gagacgtcaa atcgaacaat tctgaagtag 1140
 ggtctgtaga aagtggcgg gatggcattt tcggagggga agaagggcgg catgtctatt 1200
 ttgtaaacct ccttggcgtg gtactcttcg tcgctcctct cgcgctcgca ggccggccgc 1260
 ctccggctcg ccttctctg gagcaagtcc ctggtgctgt tgtagatgga aatcacctcc 1320
 ggggggactt cctcgggctc aggatagtct tctgggggac tggtagctt cagcttgctc 1380
 aggatctgcc cgcggatcgc ctcgatctc ttgcgcatga actggtccat atcgagtgtg 1440

 ctgcaggtag acaggctgag cgcgaccgtg accagatgca ggatcagaaa agcgtcagc 1500
 acacagtagt gcatttttta aaaaagtgga aaaaaagtt gtttttaaaa gtcagaataa 1560
 aaaaaagaa atcaacaatt ctcaaagtat agatcaagga gagttgtttg gtttttgtt 1620
 gttgtgtttt gttttgatg cgaaactttt gcaacaate tagtcaatgc ccaacagaaa 1680
 aacgtatcct gcttg 1695

 <210> 149
 <211> 2529
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> antisense TGF beta 3

<400> 149

caggatgccc caaaaatatt tatttataca aagatTTTga gagtaaatatt cataactgtc 60

tttatacctc agtctatgcg tctggggcca agtcactgtg tggcacatgt cgagcttccc 120

cgaatgcctc acatgtttgc gcacctgctt ccaggaacac caaatgaaca cagggtcttg 180

gaggggaagt gggggaagaa cccataatgc cccaacctg catggaacca caatccagaa 240

atgtgcatcc tgacctggaa ggcgtctaac caagtgtcca aggggaaata tgatcgaggg 300

agaggtgaga ggagggacct agaggcagac aggagagggt tgatttcac cttttcttct 360

gcgttcagca tatccaaaag gcccaataca gttgatgggc caggaactgc atgacctgga 420

ttttctccct gtagtgacct acgatgttaa ttgatgtaga ggacagtttg caaaagtaat 480

agatttgccc ttaatcccag acagtatgag atacaattct gggactttgt ctctgtaacc 540

tgtctttaa aaaaaaaaaa aatgcttgcc ttgtataaca taatccagat tccttagagc 600

agatgtgta cagcaatgag caaatccaac ctcagatctg aagtgtcttc cagtctggcc 660

ctgaccagc cattctctgc ctttcttct ccttttaggg tagcccaat cccattgcca 720

cacaacatct caacttacca tcccttctct ctatcccat cccctctgtc tgcgtcacag 780

aaagtctgtg tttctgaag agttcagcct tctctaac aaaccacac tttcttacc 840

accgtgattc tcagagccag caagaagaa atgttccaaa aggaacctc catctcagcc 900

atgtgcccgg agccgaaggt tgtgggctcc aggcctctca gtgaggttg ttgcttgtgt 960

gtttcccag gagcgggagc tcaggcagtg gtggttctct ctccctctc tctgtcgac 1020

gtgggtctc agctacattt acaagactc accaccatgt tggagagctg ctccactttg 1080

gggtcctcc caacatagta caggatggtc aggggctcca ggtcctgggg cacgcagcaa 1140

ggcgaggcag atgcttcagg gttcagagt ttgtacagtc ccagcacctg gctgtgggtt 1200

gtgtctgac tgcggaggta tgggcaaggg cctgagcaga agttggcata gtagccctta 1260

ggttcatgga cccacttcca gccagatcc tgcggaagt caatgtagag ggggcgcaca 1320

cagcagttct cctccaagtt gcggaagcag taattggtgt ccaaagcccg ctcttctctc 1380

tgacccccct ggccccggtt gtcgagccgg tgggggaa tcatcatgag gattagatga 1440

gggttgtggt gatccttctg cttcttgagg cgtccagat ctccacggcc atggtcatcc 1500

tcattgtcca cgcctttgaa tttgatttcc atcacctcgt gaatgtttc caggatatct 1560

ccattgggct gaaaggtgtg acatggacag tgaatgctga tttctagacc taagtggac 1620

tctcttctca acagccactc acgcacagtg tcagtgacat caaaggacag ccaactcgga 1680

gtgccccgtg tgggcagatt cttgccaccg atatagcgt gtttggcaat gtgctcatct 1740

ggccgaagga tctggaagag ctcgatcctc tgctcattcc gcttagagct ggggttgggc 1800
 accccaaga cccggaattc tgctcgaat aggttggttc ttttttctc cactgaggac 1860
 acattgaagc ggaaaacctt ggaggttaatt cctttagggc agacagccag ttcgttgtgc 1920
 tccgccagcc cctggatcat gtcgaattta tggatttctt tggcatagta ttccgactcg 1980
 gtgttttctt ggggtgcagc ttctcctc tcacctgca tctctccag cagctcccgg 2040
 gtgctgtgt aaagggccag gacctgatag gggacgtggg tcatcacctg tggctcaggg 2100
 gggctggtga gcctgagctt gctcaagatc tgtccctaa tggcttcac cctcttctc 2160

ttgatgtggc cgaagtcaa ggtggtgcaa gtggacagag agaggctgac cgtggcaaag 2220
 ttcagcaggg ccaggaccac cagagccctt tgcaagtga tcttcatgtg tgagctggga 2280
 agagaggcca gggggacggc aaggcctgga gaggaagaga ccccagcaga cgtgcagaag 2340
 gagggaggaa aaccaggcgg cctccccaga tcccaaagac tgaggcttgg caagaaggtg 2400
 catgaactca ctgactcgc agagcttcag gacttcagg aagcgtggc aaccctgagg 2460
 acgaagaagc ggactgtgtg cctttagcgc ctgggattct tgtccatgtg tetaaacagg 2520
 ttttgctgg 2529

<210> 150

<211> 1259

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> antisense IL10

<400> 150

tcacctatg gaaacagctt aaaaacaggt gaaaataata aatattgaaa aaaattataa 60
 tattgggctt ctttctaata cgttcacaga gaagctcagt aaataaatag aaatgggggt 120
 tgaggatca gaggtaataa atattctata agagaggtac aataaggttt ctcaaggggc 180
 tgggtcagct atcccagagc cccagatccg attttgaga cctctaattt atgtcctaga 240
 gtctatagag tcgccacct gatgtctcag tttcgtatct tcattgtcat gtaggcttct 300
 atgtagtga tgaagatgac aaactcactc atggctttgt agatgccttt ctcttgagc 360

ttattaaagg cattcttcac ctgctccacg gccttgcctt tgttttcaca gggaagaaat 420
 cgatgacagc gccgtagcct cagcctgagg gtcttcaggt tctccccag ggagttcaca 480
 tgcgccttga tgtctgggtc ttggttctca gcttggggca tcacctctc caggtaaac 540
 tggatcatct cagacaaggc ttggcaacc aggtaaccct taaagtctc cagcaaggac 600
 tccttaaca acaagttgac cagctgatcc ttcattttaa agaaagtctt cactctgctg 660
 aaggcatctc ggagatctcg aagcatgtta ggcaggttgc ctgggaagtg ggtgcagctg 720

ttctcagact gggtagcctg gcctgggctg gcctcacc cagtcaggag gaccaggcaa 780

cagagcagtg ctgagctgtg catgccttct tttgcaagtc tgtcttgtgg tttggttttg 840

caagagcaac ccctgatgt gtagaccttc acctctctgt cccctttta tattgtaagc 900

tcaggagggc ctcttcattc attaaaaagc cacaatcaag gtttcccggc acaggatttt 960

ttctgcttag agctctctct tctetaacct ctctaataaa cttagttttc aatttttga 1020

tcgtaagcaa aatgattgg ttgaacatga acttctgcat tacagctatt ttaggatgg 1080

gctacctctc ttagaataat tttttagctt ctcaattaaa aaaagttgat ttcttgggga 1140

gaacagctgt tctgtccgca gaggcctca gctgtgggtt ctcattcgcg tgttcttagg 1200

tcacagtgac gtggacaaat tgcccattcc agaatacaat gggattgaga aataattgg 1259

<210> 151

<211> 1822

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> antisense PGF2 synthase

<400> 151

tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttcca 60

tgagatgcct gccatgacag gcgccacaaa ctttctcttt attgcaaaca tgtcccagtc 120

ccgggaggct tgggaagagt gggaaccagg ggaaccagg gatgggattc cactgaaaac 180

aaaccgtcct gctgtcctgt cgagggcccc cacccacagg atgtagccat gggacagcca 240

ctgagggtcc aggaagaggg gcggcagagc agggaggcag ggacagggag gggtcgcccc 300

agggcagtgg cagggtgga actcgtcctt aacatccctg agccccagca ggtgccctgt 360

gttagaagcg agagggtctg tgggggtgcg tggacaaggg gcagaatgat cctgccccca 420

accagtatcg ccaggcgtg gccagtggc cccaggcctt ggcagctggc gtcttccgct 480

gccttcctc tgctctgccc ggggacattc agtgcgctgg ggaggcctcg gtgatggccc 540

tctccaccgg caggtaccag ggctggatgt gcgtgtgctg catcaggtca tcgaatgcat 600

ccagcccctc catcacagc agcacgcat acaccgcaa atcagcgaga ttcggcttct 660

ggcccccat gaagggccgg tcttgccca cagcagccac ccaattgtca gcagcctcat 720

agaggtcctc gcgcacgttg tcttgaggc ggtgcctgct cttgagtcgc ttgctgatga 780

ggtacatggc cgctgcacc atgtacttgg ccacggcacc ctccaggct ccgaacttgc 840

cctcggggac aatgtagtca aaggacgcca gagcctcggg gggcgtgccc tacacattgg 900

gggagatcag gtcaccagc cagtcgtccg cccactgccg ccaattcatc tctccttcc 960

tggcctcctt cccaccatac acttgctggg cctccttctc gttgagcatg agccagtact 1020
 tattgccgaa ctcggtcacc tccttgcctt gctcgttcac agccttcatg gctgggtagt 1080
 aggtgatgat ctcttccagg ggctgccccg acaccaggta ggtcttgagg gcgctgatga 1140

 tgacagagga gtcatttagt tgttgcgagc tttctccttc ctgggccacc aggatgggca 1200
 cctttctgta ggaggagaac ttgatctcag cctgcgcac agggttcacc tccaccacct 1260
 ggtagggcag ggcatggaag tcgaggaagg ctcgacacct gctgcagaag ggacacgtct 1320
 tgtactggta cagggtcagc tgcaggcggc tggacagga gagctgcgcg gctgagcgt 1380
 ctgctggag gtctggggc cgcaggtgcc accgcgccgt gtggtacagc cccagggctc 1440
 cccccagggc cagcggcgca gctcccagca gccgcgggct ccccttacga gctgcagcca 1500
 cggggctcgg gccgcccc gccccccgca agccagccc gctctgcgtg ggtagcagcg 1560

 gctggggcg gcctcccagc ctccaggcca aggcgcaccc accaggccac agcggcccga 1620
 ccaccgcgc agccgggtcc atgttcctc cgcggcgcc gcggcgggc gcgcgaaacg 1680
 aagacccga ggcacgcgc gcgtttaaag ggccaggact ctggcggccc gcgggttggc 1740
 cggggtgagg gcgacgctaa gggaacctc agcgtctcgc ggactggcg tgtgcccgcc 1800
 gcccaagttc gaaacggccc cc 1822

 <210> 152
 <211> 990
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> antisense VEGF
 <400> 152

 cagtgtgctg gcggccgagg tgtgtctaca ggaatcccag aaataaaact ctctaatttt 60

 ccgggctcgg tgatttagca gcaagaaaa taaaatggcg aatccaattc caagagggac 120
 cgtgctgggt caccgcccc ggaatgcttc cgcgggagtc tcgccctccg gacccaaagt 180
 gctctgcgca gagtctctc ttcttctcatt tcaggtttct ggattaagga ctgttctgtc 240
 gatggtgatg gtgtggggc ggcagcgtgg tttctgtatc gatcgttctg tatcagtctt 300
 tcctggtgag agatctggtt cccgaaacc tgaggaggc tccttctcc tgccccgctc 360
 accgcctcgg ctgtcacat ctgcaagtac gttcgtttaa ctaagctgc ctgccttgc 420
 aacgcgagtc tigtgttttg caggaacatt tacacgtctg cggatcttgt acaacaat 480

 gctttctccg ctctgagcaa ggcccacagg gatTTTTtTg tcttGcteta tttttcttTg 540
 gtctgattc acatttGtTg tgctgtagga agctcatctc tcctatgtgc tggcctTggt 600

gaggtttgat ccgcataatc tgcattggtga tgttggactc ctcagtgggc acacactcca 660
 ggccctcgtc attgcagcag cccccgatc gcatcagggg cacacaggat ggcttgaaga 720
 tgtactcgat ctcatcaggg tactcctgga agatgtccac caggtctcgc attggatggc 780
 agtagctcgc ctgatagaca tccatgaact tcaccacttc gtgatgattc tgcctcctc 840
 cttctgccat ggggtgcagcc tgggaccact tggcatggtg gaggtagagc agcaaggcga 900

ggctccaatg cacccaagac agcagaaaagt tcatggtttc ggaggcccga cggggccgg 960
 gccggctcgc gccgggccgc cagcacactg 990

<210> 153

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> cleavage site TGF beta

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 153

Arg Xaa Xaa Arg

1

<210> 154

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> TGF beta motif

<400> 154

Ala Ser Pro Cys

1

<210> 155

<211> 390

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 155

Met Pro Pro Ser Gly Leu Arg Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu

1 5 10 15

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

Ser Ser Arg His Arg Arg Ala Leu Asp Thr Asn Tyr Cys Phe Ser Ser
 275 280 285

Thr Glu Lys Asn Cys Cys Val Arg Gln Leu Tyr Ile Asp Phe Arg Lys
 290 295 300

Asp Leu Gly Trp Lys Trp Ile His Glu Pro Lys Gly Tyr His Ala Asn

305 310 315 320
 Phe Cys Leu Gly Pro Cys Pro Tyr Ile Trp Ser Leu Asp Thr Gln Tyr
 325 330 335

Ser Lys Val Leu Ala Leu Tyr Asn Gln His Asn Pro Gly Ala Ser Ala
 340 345 350

Ala Pro Cys Cys Val Pro Gln Ala Leu Glu Pro Leu Pro Ile Val Tyr
 355 360 365

Tyr Val Gly Arg Lys Pro Lys Val Glu Gln Leu Ser Asn Met Ile Val

370 375 380

Arg Ser Cys Lys Cys Ser

385 390

<210> 156

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 156

Ala Leu Asp Thr Asn Tyr Cys Phe Ser Ser Thr Glu Lys Asn Cys Cys

1 5 10 15

Val Arg Gln Leu

20

<210> 157

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 157

Tyr Ile Asp Phe Arg Lys Asp Leu Gly Trp Lys Trp Ile His Glu Pro

1 5 10 15

Lys Gly Tyr His

20

<210> 158

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 158

Ala Asn Phe Cys Leu Gly Pro Cys Pro Tyr Ile Trp Ser Leu Asp Thr

1 5 10 15

Gln Tyr Ser Lys

20

<210> 159

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 159

Val Leu Ala Leu Tyr Asn Gln His Asn Pro Gly Ala Ser Ala Ala Pro

1 5 10 15

Cys Cys Val Pro

20

<210> 160

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 160

Gln Ala Leu Glu Pro Leu Pro Ile Val Tyr Tyr Val Gly Arg Lys Pro

1 5 10 15

Lys Val Glu Gln

20

<210> 161

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 161

Leu Ser Asn Met Ile Val Arg Ser Cys Lys Cys Ser

1 5 10 15

Pro Ile Val Tyr

20

<210> 166

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 166

Tyr Val Gly Arg Lys Pro Lys Val Glu Gln Leu Ser Asn Met Ile Val

1 5 10 15

Arg Ser Cys Lys Cys Ser

20

<210> 167

<211> 40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 167

Gln Tyr Ser Lys Val Leu Ala Leu Tyr Asn Gln His Asn Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Ala Ala Pro Cys Cys Val Pro Gln Ala Leu Glu Pro Leu Pro Ile

20

25

30

Val Tyr Tyr Val Gly Arg Lys Pro

35

40

<210> 168

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 168

Ala Leu Asp Thr Asn Tyr Cys Phe Ser Ser Thr Glu Lys Asn Cys Cys

1 5 10 15

Val Arg Gln Leu Tyr Ile Asp Phe Arg Lys Asp Leu Gly Trp Lys Trp

20

25

30

Ile His Glu Pro Lys Gly Tyr His Ala Asn Phe Cys Leu Gly Pro Cys

35

40

45

Pro Tyr Ile Trp Ser Leu Asp Thr Gln Tyr Ser Lys Val Leu Ala Leu
 50 55 60

Tyr Asn Gln His Asn Pro Gly Ala Ser Ala Ala Pro Cys Cys Val Pro

65 70 75 80

Gln Ala Leu Glu Pro Leu Pro Ile Val Tyr Tyr Val Gly Arg Lys Pro

85 90 95

Lys Val Glu Gln Leu Ser Asn Met Ile Val Arg Ser Cys Lys Cys Ser

100 105 110

<210> 169

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 169

Ala Leu Asp Thr Asn Tyr Cys Phe Ser Ser Thr Glu Lys Asn Cys Cys

1 5 10 15

Val Arg Gln Leu Tyr Ile Asp Phe Arg Lys Asp Leu Gly Trp

20 25 30

<210> 170

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 170

Lys Trp Ile His Glu Pro Lys Gly Tyr His Ala Asn Phe Cys Leu Gly

1 5 10 15

Pro Cys Pro Tyr Ile Trp Ser Leu Asp Thr Gln Tyr Ser Lys

20 25 30

<210> 171

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 171

Val Leu Ala Leu Tyr Asn Gln His Asn Pro Gly Ala Ser Ala Ala Pro

1 5 10 15
 Cys Cys Val Pro Gln Ala Leu Glu Pro Leu Pro Ile Val Tyr

 20 25 30

<210> 172

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 172

Tyr Val Gly Arg Lys Pro Lys Val Glu Gln Leu Ser Asn Met Ile Val

1 5 10 15

Arg Ser Cys Lys Cys Ser

 20

<210

> 173

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 173

Cys Val Arg Gln Leu Tyr Ile Asp Phe Arg Lys Asp Leu Gly Trp Lys

1 5 10 15

Trp Ile His Glu Pro Lys Gly Tyr His Ala Asn Phe Cys Leu

 20 25 30

<210> 174

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 174

Gly Pro Cys Pro Tyr Ile Trp Ser Leu Asp Thr Gln Tyr Ser Lys Val

1 5 10 15

Leu Ala Leu Tyr Asn Gln His Asn Pro Gly Ala Ser Ala Ala

 20 25 30

<210> 175

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 175

Pro Cys Cys Val Pro Gln Ala Leu Glu Pro Leu Pro Ile Val Tyr Tyr
 1 5 10 15
 Val Gly Arg Lys Pro Lys Val Glu Gln Leu Ser Asn Met Ile
 20 25 30

<210> 176

<211> 413

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 176

Met His Tyr Cys Val Leu Ser Ala Phe Leu Ile Leu His Leu Val Thr
 1 5 10 15
 Val Ala Leu Ser Leu Ser Thr Cys Ser Thr Leu Asp Met Asp Gln Phe
 20 25 30

Met Arg Lys Arg Ile Glu Ala Ile Arg Gly Gln Ile Leu Ser Lys Leu
 35 40 45
 Lys Leu Thr Ser Pro Pro Glu Asp Tyr Pro Glu Pro Glu Glu Val Pro
 50 55 60

Pro Glu Val Ile Ser Ile Tyr Asn Ser Thr Arg Asp Leu Leu Gln Glu
 65 70 75 80
 Lys Ala Ser Arg Arg Ala Ala Ala Cys Glu Arg Glu Arg Ser Asp Glu
 85 90 95

Glu Tyr Tyr Ala Lys Glu Val Tyr Lys Ile Asp Met Pro Pro Phe Phe
 100 105 110
 Pro Ser Glu Asn Ala Ile Pro Pro Thr Phe Tyr Arg Pro Tyr Phe Arg
 115 120 125

Ile Val Arg Phe Asp Val Ser Ala Met Glu Lys Asn Ala Ser Asn Leu
 130 135 140
 Val Lys Ala Glu Phe Arg Val Phe Arg Leu Gln Asn Pro Lys Ala Arg
 145 150 155 160

Val Pro Glu Gln Arg Ile Glu Leu Tyr Gln Ile Leu Lys Ser Lys Asp
 165 170 175

Leu Thr Ser Pro Thr Gln Arg Tyr Ile Asp Ser Lys Val Val Lys Thr
 180 185 190

Arg Ala Glu Gly Glu Trp Leu Ser Phe Asp Val Thr Asp Ala Val His
 195 200 205

Glu Trp Leu His His Lys Asp Arg Asn Leu Gly Phe Lys Ile Ser Leu
 210 215 220

His Cys Pro Cys Cys Thr Phe Val Pro Ser Asn Asn Tyr Ile Ile Pro
 225 230 235 240

Asn Lys Ser Glu Glu Leu Glu Ala Arg Phe Ala Gly Ile Asp Gly Thr
 245 250 255

Ser Thr Tyr Thr Ser Gly Asp Gln Lys Thr Ile Lys Ser Thr Arg Lys
 260 265 270

Lys Asn Ser Gly Lys Thr Pro His Leu Leu Leu Met Leu Leu Pro Ser
 275 280 285

Tyr Arg Leu Glu Ser Gln Gln Thr Asn Arg Arg Lys Arg Ala Leu Asp
 290 295 300

Ala Ala Tyr Cys Phe Arg Asn Val Gln Asp Asn Cys Cys Leu Arg Pro
 305 310 315 320

Leu Tyr Ile Asp Phe Lys Arg Asp Leu Gly Trp Lys Trp Ile His Glu
 325 330 335

Pro Lys Gly Tyr Asn Ala Asn Phe Cys Ala Gly Ala Cys Pro Tyr Leu
 340 345 350

Trp Ser Ser Asp Thr Gln His Ser Arg Val Leu Ser Leu Tyr Asn Thr
 355 360 365

Ile Asn Pro Glu Ala Ser Ala Ser Pro Cys Cys Val Ser Gln Asp Leu
 370 375 380

Glu Pro Leu Thr Ile Leu Tyr Tyr Ile Gly Lys Thr Pro Lys Ile Glu
 385 390 395 400

Gln Leu Ser Asn Met Ile Val Lys Ser Cys Lys Cys Ser
 405 410

<210> 177

<211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 177
 Ala Leu Asp Ala Ala Tyr Cys Phe Arg Asn Val Gln Asp Asn Cys Cys
 1 5 10 15
 Leu Arg Pro Leu
 20

<210> 178
 <211> 20
 <212>
 > PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 178
 Tyr Ile Asp Phe Lys Arg Asp Leu Gly Trp Lys Trp Ile His Glu Pro
 1 5 10 15
 Lys Gly Tyr Asn
 20

<210> 179
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 179
 Ala Asn Phe Cys Ala Gly Ala Cys Pro Tyr Leu Trp Ser Ser Asp Thr
 1 5 10 15
 Gln His Ser Arg
 20

<210> 180
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 180
 Val Leu Ser Leu Tyr Asn Thr Ile Asn Pro Glu Ala Ser Ala Ser Pro
 1 5 10 15
 Cys Cys Val Ser

20

<210> 181

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 181

Gln Asp Leu Glu Pro Leu Thr Ile Leu Tyr Tyr Ile Gly Lys Thr Pro

1 5 10 15

Lys Ile Glu Gln

20

<210> 182

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 182

Leu Ser Asn Met Ile Val Lys Ser Cys Lys Cys Ser

1 5 10

<210> 183

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 183

Val Gln Asp Asn Cys Cys Leu Arg Pro Leu Tyr Ile Asp Phe Lys Arg

1 5 10 15

Asp Leu Gly Trp

20

<210> 184

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 184

Lys Trp Ile His Glu Pro Lys Gly Tyr Asn Ala Asn Phe Cys Ala Gly

1 5 10 15

Ala Cys Pro Tyr

20

<210> 185

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 185

Leu Trp Ser Ser Asp Thr Gln His Ser Arg Val Leu Ser Leu Tyr Asn

1 5 10 15

Thr Ile Asn Pro

20

<210> 186

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 186

Glu Ala Ser Ala Ser Pro Cys Cys Val Ser Gln Asp Leu Glu Pro Leu

1 5 10 15

Thr Ile Leu Tyr

20

<210> 187

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 187

Tyr Ile Gly Lys Thr Pro Lys Ile Glu Gln Leu Ser Asn Met Ile Val

1 5 10 15

Lys Ser Cys Lys Cys Ser

20

<210> 188

<211> 41

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 188

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

1 5 10 15

Ser Ala Ser Pro Cys Cys Val Ser Gln Asp Leu Glu Pro Leu Thr Ile

20 25 30

Leu Tyr Tyr Ile Gly Lys Thr Pro Lys

35 40

<210> 189

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 189

Ala Leu Asp Ala Ala Tyr Cys Phe Arg Asn Val Gln Asp Asn Cys Cys

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile His Glu Pro Lys Gly Tyr Asn Ala Asn Phe Cys Ala Gly Ala Cys

35 40 45

Pro Tyr Leu Trp Ser Ser Asp Thr Gln His Ser Arg Val Leu Ser Leu

50 55 60

Tyr Asn Thr Ile Asn Pro Glu Ala Ser Ala Ser Pro Cys Cys Val Ser

65 70 75 80

Gln Asp Leu Glu Pro Leu Thr Ile Leu Tyr Tyr Ile Gly Lys Thr Pro

85 90 95

Lys Ile Glu Gln Leu Ser Asn Met Ile Val Lys Ser Cys Lys Cys Ser

100 105 110

<210> 190

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 190

Ala Leu Asp Ala Ala Tyr Cys Phe Arg Asn Val Gln Asp Asn Cys Cys

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 191

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 191

Lys Trp Ile His Glu Pro Lys Gly Tyr Asn Ala Asn Phe Cys Ala Gly

1 5 10 15

Ala Cys Pro Tyr Leu Trp Ser Ser Asp Thr Gln His Ser Arg

 20 25 30

<210> 192

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 192

Val Leu Ser Leu Tyr Asn Thr Ile Asn Pro Glu Ala Ser Ala Ser Pro

1 5 10 15

Cys Cys Val Ser Gln Asp Leu Glu Pro Leu Thr Ile Leu Tyr

 20 25 30

<210> 193

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 193

Tyr Ile Gly Lys Thr Pro Lys Ile Glu Gln Leu Ser Asn Met Ile Val

1 5 10 15

Lys Ser Cys Lys Cys Ser

 20

<210> 194

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 194

Cys Leu Arg Pro Leu Tyr Ile Asp Phe Lys Arg Asp Leu Gly Trp Lys

1 5 10 15

Trp Ile His Glu Pro Lys Gly Tyr Asn Ala Asn Phe Cys Ala
 20 25 30

<210> 195

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 195

Gly Ala Cys Pro Tyr Leu Trp Ser Ser Asp Thr Gln His Ser Arg Val
 1 5 10 15

Leu Ser Leu Tyr Asn Thr Ile Asn Pro Glu Ala Ser Ala Ser
 20 25 30

<210> 196

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 196

Pro Cys Cys Val Ser Gln Asp Leu Glu Pro Leu Thr Ile Leu Tyr Tyr
 1 5 10 15

Ile Gly Lys Thr Pro Lys Ile Glu Gln Leu Ser Asn Met Ile
 20 25 30

<210> 197

<211> 412

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 197

Met Lys Met His Leu Gln Arg Ala Leu Val Val Leu Ala Leu Leu Asn
 1 5 10 15

Phe Ala Thr Val Ser Leu Ser Leu Ser Thr Cys Thr Thr Leu Asp Phe
 20 25 30

Gly His Ile Lys Lys Lys Arg Val Glu Ala Ile Arg Gly Gln Ile Leu

35 40 45

Ser Lys Leu Arg Leu Thr Ser Pro Pro Glu Pro Thr Val Met Thr His

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

 355 360 365
 Asn Pro Glu Ala Ser Ala Ser Pro Cys Cys Val Ser Gln Asp Leu Glu
 370 375 380
 Pro Leu Thr Ile Leu Tyr Tyr Ile Gly Lys Thr Pro Lys Ile Glu Gln
 385 390 395 400
 Leu Ser Asn Met Ile Val Lys Ser Cys Lys Cys Ser
 405 410

<210> 198
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 198

Ala Leu Asp Thr Asn Tyr Cys Phe Arg Asn Leu Glu Glu Asn Cys Cys

1 5 10 15
 Val Arg Pro Leu
 20

<210> 199
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 199

Tyr Ile Asp Phe Arg Gln Asp Leu Gly Trp Lys Trp Val His Glu Pro
 1 5 10 15
 Lys Gly Tyr Tyr
 20

<210> 200
 <211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 200

Ala Asn Phe Cys Ser Gly Pro Cys Pro Tyr Leu Arg Ser Ala Asp Thr

1 5 10 15

Thr His Ser Thr

20

<210> 201

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 201

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

1 5 10 15

Cys Cys Val Pro

20

<210> 202

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 202

Gln Asp Leu Glu Pro Leu Thr Ile Leu Tyr Tyr Val Gly Arg Thr Pro

1 5 10 15

Lys Val Glu Gln

20

<210> 203

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 203

Leu Ser Asn Met Val Val Lys Ser Cys Lys Cys Ser

1 5 10

<210> 204

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 204

Asn Leu Glu Glu Asn Cys Cys Val Arg Pro Leu Tyr Ile Asp Phe Arg

1 5 10 15

Gln Asp Leu Gly

20

<210> 205

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 205

Trp Lys Trp Val His Glu Pro Lys Gly Tyr Tyr Ala Asn Phe Cys Ser

1 5 10 15

Gly Pro Cys Pro

20

<210> 206

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 206

Tyr Leu Arg Ser Ala Asp Thr Thr His Ser Thr Val Leu Gly Leu Tyr

1 5 10 15

Asn Thr Leu Asn

20

<210> 207

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 207

Pro Glu Ala Ser Ala Ser Pro Cys Cys Val Pro Gln Asp Leu Glu Pro

1 5 10 15

Leu Thr Ile Leu

20

<210> 214

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 214

Tyr Ile Gly Lys Thr Pro Lys Ile Glu Gln Leu Ser Asn Met Ile Val

1 5 10 15

Lys Ser Cys Lys Cys Ser

20

<210> 215

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 215

Cys Leu Arg Pro Leu Tyr Ile Asp Phe Lys Arg Asp Leu Gly Trp Lys

1 5 10 15

Trp Ile His Glu Pro Lys Gly Tyr Asn Ala Asn Phe Cys Ala

20 25 30

<210> 216

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 216

Gly Ala Cys Pro Tyr Leu Trp Ser Ser Asp Thr Gln His Ser Arg Val

1 5 10 15

Leu Ser Leu Tyr Asn Thr Ile Asn Pro Glu Ala Ser Ala Ser

20 25 30

<210> 217

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 217

Pro Cys Cys Val Ser Gln Asp Leu Glu Pro Leu Thr Ile Leu Tyr Tyr

1 5 10 15

Ile Gly Lys Thr Pro Lys Ile Glu Gln Leu Ser Asn Met Ile
20 25 30