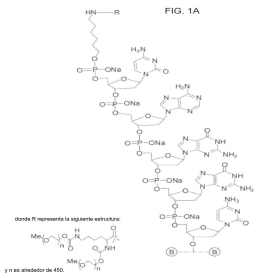
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación	16 2092 0000 0000	2016-01-06 10:45:23	
Trámite	11	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	
Evento	378	FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I	
Actuación	411	PRESENTACION	Folios: 4
Dependencia	2020	DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	
Pago #1	815	$ 955000	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT



1	**Titulo de la Invención**(200 caractares o espacios máximos)			
MÉTODOS PARA TRATAR O PREVENIR AFECCIONES OFTALMOLÓGICAS				
2	**Datos del Solicitante / Titular**			
	Nombre:	OPHTHOTECH CORPORATION	**Dirección Electrónica:**	notificaciones@clarkemodet.com.co
	Dirección:	One Penn Plaza Suite 1924,	**Domicilio/País de constitución:**	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - NEW YORK - NEW YORK
	Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE **Número:** 1041882-			
3	**Solicitantes**			

	Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1.	OPHTHOTECH CORPORATION	NN	1041882

4	Datos del Inventor			
	Nombre:	Samir PATEL,	**Dirección Electrónica:**	notificaciones@clarkemodet.com.co
	Dirección:	214 Carnegie Center, Suite 304,	**Domicilio/País de constitución:**	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - NEW JERSEY - PRINCETON
	Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE ☒ No Aplica **Número:** -			

5	Inventor(es)	
	Apellidos - Nombres	**Domicilio**
1.	PATEL, Samir	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

6	Datos Inventor(es)			
	País de Residencia	**Departamento/Estado**	**Ciudad**	**Dirección**
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NEW JERSEY	PRINCETON	214 Carnegie Center, Suite 304,

7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
	Nombre:	CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO	**Dirección Electrónica:**	notificaciones@clarkemodet.com.co

Dirección:	CARRERA 11 NO. 86-53, PISO 6	**Domicilio/País de constitución:**	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.

Identificación:

☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA

☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT

☐ PASAPORTE

Número: 66783790-

Presentación de Poder

Año de Radicación	
Número de Radicación	

8 Datos Solicitud: PCT / WO

Número Solicitud:	PCT/US2014/046416	**Fecha Solicitud:**	11/07/2014
Número Publicacion:	WO 2015/006734	**Fecha Publicacion:**	15/01/2015

9 Declaraciones de prioridad ☒ SI ☐ NO

	(33) País de origen	Codigo del país	(31) No. Solicitud	(32) Fecha _
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/845,938	12/07/2013
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/845,935	12/07/2013
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/845,936	12/07/2013
4.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/866,502	15/08/2013
5.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/866,503	15/08/2013
6.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/866,507	15/08/2013
7.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/911,854	04/12/2013
8.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/911,860	04/12/2013
9.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/911,894	04/12/2013

10.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/926,848	13/01/2014
11.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/926,825	13/01/2014
12.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/926,812	13/01/2014
13.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/931,116	24/01/2014
14.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/931,125	24/01/2014
15.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/931,135	24/01/2014

10	**Reivindicaciones**		
Número reivindicaciones:	37	**Pago Reivindicaciones:**	Si

11 Reducción de tasas.

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolucón vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

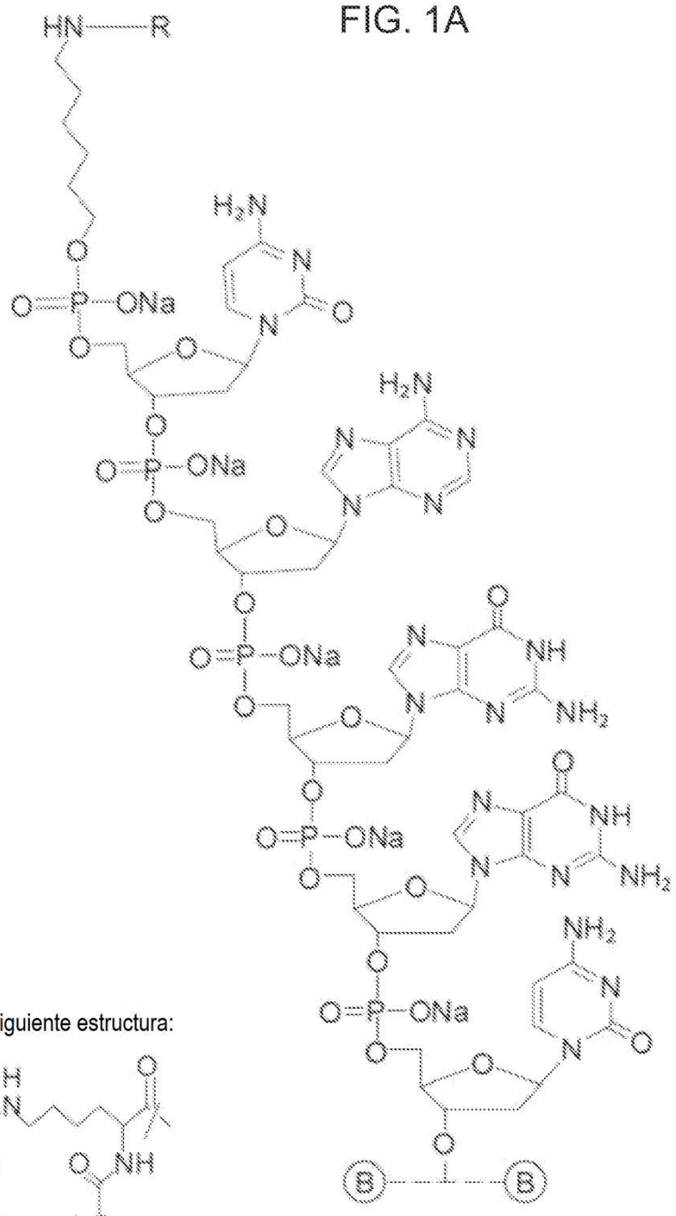
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas
☐ Universidades públicas o privadas
☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

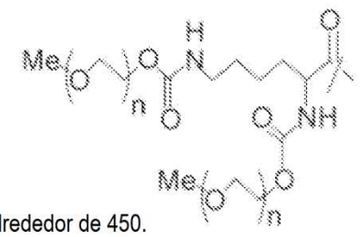
12 Documentos Anexos

☒ Reivindicaciones
☒ Descripción
☒ Dibujos y/o Figuras
☒ Resumen
☐ Certificado Depósito Material Biológico
☐ Uso de Conocimiento tradicional
☒ Listado de secuencias
☒ Artes finales 12 x 12 cm
☒ Poderes, si fuere el caso
☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
☒ Otros Anexos

FIG. 1A



donde R representa la siguiente estructura:



y n es alrededor de 450.

MÉTODOS PARA TRATAR O PREVENIR AFECCIONES OFTALMOLÓGICAS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de las solicitudes provisionales estadounidenses n.º 61/845,938, presentada el 12 de julio de 2013, 61/845,935, presentada el 12 de julio de 2013, 61/845,936, presentada el 12 de julio de 2013, 61/866,502, presentada el 15 de agosto de 2013, 61/866,503, presentada el 15 de agosto de 2013, 61/866,507, presentada el 15 de agosto de 2013, 61/911,854, presentada el 4 de diciembre de 2013, 61/911,860, presentada el 4 de diciembre de 2013, 61/911,894, presentada el 4 de diciembre de 2013, 61/926,812, presentada el 13 de enero de 2014, 61/926,825, presentada el 13 de enero de 2014, 61/926,848, presentada el 13 de enero de 2014, 61/931,116, presentada el 24 de enero de 2014, 61/931,125, presentada el 24 de enero de 2014 y 61/931,135, presentada el 24 de enero de 2014, cada una de las cuales se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad

LISTADO DE SECUENCIAS

El listado de secuencias asociado a esta solicitud se

proporciona en formato de texto en lugar de como copia en papel y se incorpora a la memoria descriptiva mediante esta referencia. El nombre del archivo de texto que contiene el listado de secuencias es OPHT_012_06WO_SeqList_ST25.txt. El archivo de texto tiene un tamaño de alrededor de 372 KB, fue creado el 10 de julio de 2014 y se presenta en forma electrónica mediante EFS-Web (Sistema de presentación electrónica-web).

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a métodos y composiciones útiles para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno oftalmológico, que comprende administrar una cantidad eficaz del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Varios trastornos del ojo se caracterizan por, están causados por o son el resultado de neovascularización coroidea, retiniana o del iris, o de edema retiniano. Uno de estos trastornos es la degeneración macular. La degeneración macular relacionada con la edad (AMD, por sus siglas en

inglés) es una enfermedad que afecta aproximadamente a uno de cada diez estadounidenses de más de 65 años de edad. Un tipo de AMD, la "AMD húmeda", comprende solamente alrededor del 10 % de casos de degeneración macular relacionada con la edad, pero tiene como resultado aproximadamente el 90 % de los casos la ceguera legal producida por degeneración macular en ancianos. Otro trastorno del ojo es la retinopatía diabética. La retinopatía diabética puede afectar hasta el 80 % de los pacientes que tienen diabetes durante 10 años o más, y es la tercera causa principal de ceguera en adultos, dado que constituye casi el 7 % de los casos de ceguera en los Estados Unidos. Otros trastornos incluyen retinopatía hipertensiva, coriorretinopatía serosa central, edema macular cistoide, enfermedad de Coats y neoplasias oculares o anexiales, tales como hemangioma coroideo, carcinoma epitelial del pigmento retiniano, oclusiones de las venas retinianas y linfoma intraocular.

Por lo tanto, aunque se ha avanzado en la comprensión de los eventos moleculares que acompañan la neovascularización, existe la necesidad de utilizar esta comprensión para desarrollar mejores métodos para tratar o prevenir trastornos y enfermedades neovasculares, inclusive enfermedades y trastornos neovasculares oculares, tales como la

neovascularización que ocurre con AMD, retinopatía diabética y oclusiones de las venas retinianas.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a métodos y composiciones útiles para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno oftalmológico.

La presente invención proporciona un método para el tratamiento o prevención de degeneración macular relacionada con la edad húmeda (AMD húmeda), que comprende administrarle a un sujeto que lo necesita (a) Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y (b) un antagonista del VEGF, donde (a) y (b) se administran en una cantidad que es eficaz para el tratamiento o prevención de AMD húmeda, y donde la administración ocurre una vez por mes, ± alrededor de siete días, durante un primer período de administración de al menos 3 meses consecutivos, seguido por la administración de (a) y (b) durante un segundo período de administración con una frecuencia de al menos cada mes por medio ± alrededor de siete días, comenzando a los dos meses ± alrededor de siete días después del día en que se cumple el último mes del primer período de administración en el cual se administraron

(a) y (b).

En la presente también se proporciona un método para el tratamiento o prevención de fibrosis subretiniana, que comprende administrarle a un sujeto que lo necesita (a) Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este en una cantidad que sea eficaz para tratar o prevenir la fibrosis subretiniana.

También se proporciona en la presente método para el tratamiento o prevención de la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL), que comprende administrarle a un sujeto que lo necesita el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este en una cantidad que sea eficaz para tratar o prevenir la enfermedad de VHL.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Se hace referencia a la descripción detallada que sigue, que establece modalidades ilustrativas y las figuras adjuntas en las cuales:

Las **Figuras 1A-F** muestran la estructura química del Antagonista A, donde el extremo 5' de su aptámero (SEQ ID NO: 1) está modificado con

$Me(OCH_2CH_2)_nOC(O)NH(CH_2)_4CH(NHC(O)O(CH_2CH_2O)_nMe)C(O)NH(CH_2)_6-$, donde n es alrededor de 450. Las designaciones Ⓑ–Ⓕ indican una continuación desde el panel anterior.

La **Figura 2** muestra una gráfica que representa el cambio promedio en la agudeza en pacientes con AMD húmeda en la fase 2b del ensayo clínico, que fueron tratados con 0,5 mg de Lucentis® solo o con 0,5 mg de Lucentis® y ya sea 1,5 mg del Antagonista A o 0,3 mg del Antagonista A.

La **Figura 3** muestra un gráfico de barras que muestra una comparación de beneficio de agudeza visual en pacientes con AMD con un tratamiento con 0,5 mg de Lucentis® y ya sea 1,5 mg o 0,3 mg del Antagonista A en comparación con la monoterapia de Lucentis® (0,5 mg).

La **Figura 4** muestra una gráfica que representa la mejora temprana y sostenida de la agudeza visual en el tiempo en pacientes con AMD húmeda tratados con monoterapia de Lucentis® (0,5 mg) o con 0,5 mg de Lucentis® y ya sea 1,5 mg del Antagonista A o 0,3 mg del Antagonista A.

Las **Figuras 5A y 5A** proporcionan gráficos de barras que muestran que el aumento de la eficacia de tratamiento con 0,5

mg de Lucentis® y ya sea 1,5 mg o 0,3 mg del Antagonista A en comparación con el tratamiento con monoterapia de Lucentis® (0,5 mg) en pacientes con AMD húmeda no depende del tamaño de referencia de la lesión o del valor de referencia de visión. La **Figura 5A** muestra el cambio promedio de agudeza visual para pacientes de cada uno de los cuartiles de lesión de referencia indicados, y la **Figura 5B** muestra el cambio promedio de agudeza visual para pacientes con el valor de referencia de visión indicado.

Las **Figuras 6A y 6B** proporcionan gráficos de barras que muestran que la cohorte de pacientes tratados con una combinación de 0,5 mg de Lucentis® y 1,5 mg del Antagonista A incluía una proporción mayor de pacientes con una mejora visual significativa **(Figura 6A)** y una cantidad menor de pacientes con pérdida visual **(Figura 6B)** en comparación con la cohorte de pacientes tratados con monoterapia de Lucentis® (0,5 mg).

Las **Figuras 7A-C** proporcionan gráficos de barras que muestran que los pacientes tratados con 0,5 mg de Lucentis® y 1,5 mg del Antagonista A presentaron una mejora en la agudeza visual final en comparación con los pacientes tratados con monoterapia de Lucentis® (0,5 mg). La **Figura 7A** muestra el

porcentaje de pacientes que presentaron una agudeza visual de 20/40 o mejor; **Figura 7B** muestra el porcentaje de pacientes que presentaron una agudeza visual de 20/25 o mejor; y **Figura 7C** muestra el porcentaje de pacientes que presentaron una agudeza visual de 20/200 o peor.

Las **Figuras 8A y 8B** proporcionan gráficos de barras que muestran una mayor reducción del tamaño de lesión por neovascularización coroidea (CNV, por sus siglas en inglés) en lesiones de CNV con tamaño de referencia pequeño y grande en pacientes con AMD húmeda tratados tanto con 0,5 mg de Lucentis® como 1,5 mg del Antagonista A en comparación con pacientes tratados con monoterapia de Lucentis® (0,5 mg). La **Figura 8A** muestra los resultados en todos los pacientes, y la **Figura 8B** muestra los resultados en pacientes con un resultado visual > 3 líneas.

La **Figura 9** muestra una gráfica que representa el cambio promedio en el área de lesión de atrofia geográfica (GA, por sus siglas en inglés) en pacientes con AMD seca medida a las 24 semanas, en pacientes tratados con ya sea con dosis de 0,3 mg o 1 mg de ARC1905 una vez por mes desde la semana 0 hasta la 24 en un ensayo de fase 2a.

La **Figura 10** muestra una gráfica que representa el cambio promedio en el área de lesión de GA en pacientes con AMD seca medida a las 24 semanas y las 48 semanas, en pacientes tratados con ya sea con dosis de 0,3 mg o 1 mg de ARC1905 una vez por mes desde la semana 0 hasta la 48 en un ensayo de fase 2a.

La **Figura 11** muestra el Diagrama 1 del tratamiento temprano para el estudio de retinopatía diabética ("ETDRS", por sus siglas en inglés).

La **Figura 12** muestra el Diagrama 2 del tratamiento temprano para el estudio de retinopatía diabética ("ETDRS").

La **Figura 13** muestra el Diagrama R del tratamiento temprano para el estudio de retinopatía diabética ("ETDRS").

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En determinados aspectos, la presente invención proporciona composiciones y métodos nuevos y mejorados para tratar y prevenir enfermedades y trastornos oftalmológicos, inclusive, por ejemplo, nuevos usos, terapias de combinación, regímenes de tratamiento y dosificación, y coformulaciones.

En un aspecto, la invención proporciona métodos para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno oftalmológico, que comprende administrarle a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este. En modalidades particulares, se le administra al sujeto el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y no se le administra un agente anti-C5. En algunas modalidades, se le administra al sujeto el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y no se le administra un antagonista del VEGF.

En modalidades particulares, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este se administra en combinación con un antagonista del VEGF. En una modalidad, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este se administra en combinación con ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, pegaptanib sódico o ESBA1008.

En modalidades particulares, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este se administra en combinación con un antagonista del VEGF y un agente anti-C5. En una modalidad, el Antagonista A u otra sal

farmacéuticamente aceptable de este se administra en combinación con un antagonista del VEGF (por ejemplo, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, pegaptanib sódico o ESBA1008) y ARC1905.

La invención también proporciona regímenes de tratamiento, inclusive regímenes de dosificación y tratamiento, relacionados con la coadministración del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y un antagonista del VEGF, opcionalmente también en combinación con un agente anti-C5.

En modalidades adicionales, se administra otro agente (por ejemplo, un agente que no es el Antagonista A, antagonista del VEGF ni un agente anti-C5) que es útil para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno oftalmológico. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar uno o más (por ejemplo, dos) antagonistas del VEGF y/o uno o más (por ejemplo, dos) agentes anti-C5 al sujeto que lo necesita.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno oftalmológico, que comprende administrarle a un sujeto que lo

necesita una cantidad eficaz de un agente anti-C5 (por ejemplo, ARC1905). En modalidades particulares, no se le administra al sujeto el Antagonista A ni otra sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, no se le administra al sujeto un antagonista del VEGF.

Además, la invención proporciona coformulaciones que comprenden el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y un antagonista del VEGF. En determinadas modalidades, las coformulaciones comprenden además un agente anti-C5. En determinadas modalidades, las coformulaciones son composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y un antagonista del VEGF, y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable, En determinadas modalidades, las coformulaciones son composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este, un antagonista del VEGF y un agente anti-C5, y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, la presente invención proporciona métodos para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno oftalmológico, que comprende administrarle a un sujeto que lo

necesita el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y opcionalmente un antagonista del VEGF, donde los métodos comprenden además someter al paciente a cirugía para tratar la enfermedad o trastorno oftalmológico y/o la administración de un agente anti-C5.

Definiciones y abreviaciones

Tal como se usan en la presente, los siguientes términos y expresiones deberán tener los significados establecidos a continuación. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado comúnmente conocido por un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención.

La expresión “alrededor de” cuando se usa en conexión con una indicación numérica mencionada, significa la indicación numérica mencionada más o menos hasta 10 % de dicha indicación numérica mencionada. Por ejemplo, "alrededor de 100" significa de 90 a 110, y “alrededor de seis” significa de 5,4 a 6,6.

El término “antagonista” se refiere a un agente que inhibe,

ya sea parcial o totalmente, la actividad o producción de una molécula objetivo. En particular, el término “antagonista”, tal como se aplica selectivamente en la presente, significa un agente capaz de disminuir los niveles de expresión génica, niveles de ARNm, niveles de proteína o actividad de proteína de la molécula objetivo. Las formas ilustrativas de antagonistas incluyen, por ejemplo, proteínas, polipéptidos, péptidos (tales como péptidos cíclicos), anticuerpos o fragmentos de anticuerpos, peptidomiméticos, moléculas de ácido nucleico, moléculas antisentido, ribozimas, aptámeros, moléculas de iARN y moléculas orgánicas pequeñas. Los mecanismos no taxativos ilustrativos de inhibición de antagonista incluyen la represión de la síntesis y/o estabilidad de ligandos (por ejemplo, mediante el uso de composiciones antisentido, de ribozimas o iARN que se dirigen al ácido nucleico/gen del ligando), bloqueo de la unión del ligando a su receptor cognado (por ejemplo, mediante el uso de aptámeros antiligando, anticuerpos o un receptor cognado de señuelo soluble), represión de la síntesis y/o estabilidad del receptor (por ejemplo, mediante el uso de composiciones antisentido, de ribozimas o iARN que se dirigen al ácido nucleico/gen del receptor ligando), bloqueo de la unión del receptor a su receptor cognado (por ejemplo, mediante el uso de anticuerpos del receptor) y bloqueo de la activación del

receptor mediante su ligando cognado (por ejemplo, mediante el uso de inhibidores del receptor de tirosina cinasa). Además, el antagonista puede inhibir directa o indirectamente la molécula objetivo.

La expresión “fragmento de anticuerpo” incluye una parte de un anticuerpo que es un fragmento de unión al antígeno o cadenas simples de este. Un fragmento de anticuerpo puede ser un polipéptido modificado genética o sintéticamente. Los ejemplos de fragmentos de unión comprendidos dentro de la expresión "fragmento de unión al antígeno" de un anticuerpo incluyen (i) un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consta de los dominios V_L, V_H, C_L y C_{H1}; (ii) un fragmento $F(ab')_2$, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab unidos por un puente disulfuro en la región bisagra; (iii) un fragmento Fd que consta de los dominios V_H y C_{H1}; (iv) un fragmento Fv que consiste en los dominios V_L y V_H de un solo grupo de un anticuerpo, (v) un fragmento dAb (Ward et ál., (1989) Nature 341:544-546), que consiste en un dominio V_H y (vi) una región determinante de complementariedad (CDR, por sus siglas en inglés) aislada. Además, aunque los dos dominios del fragmento Fv, V_L y V_H, están codificados por genes separados, pueden estar unidos, usando métodos recombinantes, por un enlazador sintético que les permite

estar formados como una cadena de proteína simple donde las regiones V_L y V_H se emparejan para formar moléculas monovalentes (conocido como Fv de cadena simple (scFv); véase, por ejemplo, Bird et ál. (1988) Science 242:423-426; y Huston et ál. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 85:5879-5883). También se pretende que dichos anticuerpos de cadena simple estén comprendidos en la expresión "fragmento de unión al antígeno" de un anticuerpo. Estos fragmentos de anticuerpo se obtienen usando técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica, y se puede analizar la utilidad de los fragmentos de la misma forma que para los anticuerpos enteros.

El término "aptámero" se refiere a un péptido o ácido nucleico que tiene un efecto inhibidor sobre un objetivo. La inhibición del objetivo mediante el aptámero puede ocurrir mediante la unión al objetivo, al alterar catalíticamente el objetivo, al reaccionar con el objetivo de una manera que modifique el objetivo o la actividad funcional del objetivo, al acoplarse de forma covalente o iónica con el objetivo, como en un inhibidor suicida, o al facilitar la reacción entre el objetivo y otra molécula.Los aptámeros pueden ser péptidos, ribonucleótidos, desoxirribonucleótidos, otros ácidos nucleicos o una mezcla de tipos diferentes de ácidos

nucleicos. Los aptámeros pueden comprender una o más bases, azúcares, espaciadores de polietilenglicol, unidades de esructura principal de fosfato o aminoácidos modificados, tal como se describe en mayor detalle en la presente.

Una secuencia de nucleótidos es "complementaria" a otra secuencia de nucleótidos si cada una de las bases de las dos secuencias coincide, es decir, si son capaces de formar pares de bases de Watson Crick. El complemento de una cadena de ácido nucleico puede ser el complemento de una cadena codificante o el complemento de una cadena no codificante.

La frase "residuo conservado" se refiere a un aminoácido de un grupo de aminoácidos que tienen propiedades comunes particulares. Una manera funcional de definir las propiedades comunes entre aminoácidos individuales es analizar las frecuencias normalizadas de los cambios en los aminoácidos entre las proteínas correspondientes de los organismos homólogos. De acuerdo con dichos análisis, se pueden definir grupos de aminoácidos donde los aminoácidos dentro de un grupo se intercambian preferentemente entre sí y, por consiguiente, se parecen mucho en su impacto en la estructura general de la proteína (Schulz G.E. y R.H. Schirmer, Principles of Protein Structure, Springer-Verlag). Los

ejemplos de grupos de aminoácidos definidos de esta manera incluyen:

(i) un grupo cargado, que consiste en Glu y Asp, Lys, Arg y His,

(ii) un grupo con carga positiva, que consiste en Lys, Arg y His,

(iii) un grupo con carga negativa, que consiste en Glu y Asp,

(iv) un grupo aromático, que consiste en Phe, Tyr y Trp,

(v) un grupo de anillo de nitrógeno, que consiste en His y Trp,

(vi) un grupo no polar alifático grande, que consiste en Val, Leu e Ile,

(vii) un grupo ligeramente polar, que consiste en Met y Cys,

(viii) un grupo de residuo pequeño, que consiste en Ser, Thr, Asp, Asn, Gly, Ala, Glu, Gln y Pro,

(ix) un grupo alifático, que consiste en Val, Leu, Ile, Met y Cys, y

(x) un grupo hidroxilo pequeño, que consiste en Ser y Thr.

Los miembros de cada grupo anterior son residuos conservados.

El término “etiqueta” incluye, de modo no taxativo, un isótopo radioactivo, un fluoróforo, un resto quimioluminiscente, una enzima, un sustrato de enzima, un

cofactor de enzima, un inhibidor de enzimas, un tinte, un ion metálico, un ligando (por ejemplo, biotina o un hapteno) y similares. Los ejemplos de etiqueta de fluoróforo incluyen fluoresceína, rodamina, dansilo, umbeliferona, Texas red, luminol, NADPH, alfa-beta-galactosidasa y peroxidasa de rábano picante.

La expresión "ácido nucleico" se refiere a un polinucleótido, tal como el ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN). El término también incluye análogos de ARN o ADN elaborados a partir de análogos de nucleótidos y, como puede aplicarse a la modalidad descrita, polinucleótidos de cadena doble y simple (sentido o antisentido), EST, cromosomas, ADNc, ARNm y ARNr.

Las expresiones "interferencia de ARN", "iARN", "miARN" y "ARNip" se refieren a cualquier método mediante el cual se disminuye la expresión de un gen o producto génico mediante la introducción en la célula objetivo de uno o más ARN de cadena doble, que son homólogos a un gen de interés (particularmente, al ARN mensajero del gen de interés, por ejemplo, PDGF o VEGF).

El término "neovascularización" se refiere a la formación de

nuevos vasos sanguíneos en tejido anómalo o en posiciones anómalas.

El término "angiogénesis" se refiere a la formación de nuevos vasos sanguíneos en tejido o posiciones anómalas o normales.

La expresión "enfermedad oftalmológica" incluye enfermedades del ojo y anexos oculares.

La expresión "trastorno neovascular ocular" se refiere a un trastorno ocular caracterizado por la neovascularización. En una modalidad, el trastorno neovascular ocular es un trastorno diferente al cáncer. Los ejemplos de trastornos neovasculares oculares incluyen retinopatía diabética y degeneración macular relacionada con la edad.

El término "mamífero" incluye un ser humano, mono, vaca, cerdo, oveja, caballo, perro, gato, conejo, rata y ratón. En determinadas modalidades, un sujeto es un mamífero.

El término "PDGF" se refiere a un factor de crecimiento derivado de plaquetas que regula el crecimiento o división celular. Tal como se usa en la presente, el término "PDGF" incluye varios subtipos del PDGF, inclusive PDGF-B (véanse

las SEQ ID NO: 2 (ácido nucleico) y 3 (polipéptido)), PDGF-A (véanse las SEQ ID NO: 4 (ácido nucleico) y 5 (polipéptido)), PDGF-C (véanse las SEQ ID NO: 6 (ácido nucleico) y 7 (polipéptido)), PDGF-D, variantes 1 (véanse las SEQ ID NO: 8 (ácido nucleico) y 9 (polipéptido)) y 2 (véanse las SEQ ID NO: 10 (ácido nucleico) y 11 (polipéptido)), y formas dimerizadas de estos, inclusive PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, PDGF-CC y PDGF-DD. Los factores de crecimiento derivados de plaquetas incluyen homo o heterodímeros de cadena A (PDGF-A) y cadena B (PDGF-B) que ejercen su acción mediante al unirse a dos receptores de la superficie celular del factor de crecimiento derivado de plaquetas relacionados con el receptor de tirosina cinasa, o la dimerización de estos (es decir, PDGFR), PDGFR-α (véanse las SEQ ID NO: 12 (ácido nucleico) y 13 (polipéptido)) y PDGFR-β (véanse las SEQ ID NO: 14 (ácido nucleico) y 15 (polipéptido)). Además, se han identificado dos ligandos activados por proteasa adicionales para los complejos del PDGFR, PDGF-C y PDGF-D (Li et ál., (2000) Nat. Cell. Biol. 2: 302-9; Bergsten et ál., (2001) Nat. Cell. Biol. 3: 512-6; y Uutele et á., (2001) Circulation 103: 2242-47). Debido a las especificidades de unión al ligando diferentes de los PDGFR, se conoce que PDGFR-α/α se une PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB y PDGF-CC; PDGFR-β/β se une a PDGF-BB y PDGF-DD; mientras que PDGFR-α/β se une a PDGF-AB,

PDGF-BB, PDGF-CC y PDGF-DD (Betsholtz et ál., (2001) BioEssays 23: 494-507). Tal como se usa en la presente, el término “PDGF” también se refiere a los miembros de la clase de factores de crecimiento que inducen la mitogénesis y síntesis del ADN a través de la unión y activación de un PDGFR en un tipo celular receptivo. Los PDGF pueden producir, por ejemplo: la migración celular dirigida (quimiotaxis) y activación celular; activación de fosfolipasa; aumento del reemplazo de fosfatidilinositol y metabolismo de prostaglandina; estimulación tanto de la síntesis de colagenasa y colágeno mediante células receptivas; alteración de las actividades metabólicas celulares, inclusive síntesis de matriz, producción de citocina y absorción de lipoproteína; inducción, de manera indirecta, de una respuesta proliferativa en células que carecen de receptores del PDGF; y activación vasoconstrictora potente. El término “PDGF” puede usarse para referirse a un polipéptido de “PDGF”, un ácido nucleico o gen que codifica “PDGF”, o una forma dimerizada de este.

El término “PDGF-A” se refiere a un polipéptido de cadena A del PDGF o su ácido nucleico o gen codificante correspondiente.

El término “PDGF-B” se refiere a un polipéptido de cadena B del PDGF o su ácido nucleico o gen codificante correspondiente.

El término “PDGF-C” se refiere a un polipéptido de cadena C del PDGF o su ácido nucleico o gen codificante correspondiente.

El término “PDGF-D” se refiere a un polipéptido de cadena D del PDGF o su ácido nucleico o gen codificante correspondiente, inclusive las variantes 1 y 2 del polipéptido de cadena D del PDGF.

El término “PDGF-AA” se refiere a un dímero que tiene dos polipéptidos de cadena A del PDGF.

El término “PDGF-AB” se refiere a un dímero que tiene un polipéptido de cadena A del PDGF y un polipéptido de cadena B del PDGF.

El término “PDGF-BB” se refiere a un dímero que tiene dos polipéptidos de cadena B del PDGF.

El término “PDGF-CC” se refiere a un dímero que tiene dos

polipéptidos de cadena C del PDGF.

El término “PDGF-DD” se refiere a un dímero que tiene dos polipéptidos de cadena D del PDGF.

El término “VEGF” se refiere a un factor de crecimiento endotelial vascular que induce la angiogénesis o un proceso angiogénico. Tal como se usa en la presente, el término “VEGF” incluye varios subtipos del VEGF (también conocido como factor de permeabilidad vascular (VPF, por sus siglas en inglés) y VEGF-A) (véanse las SEQ ID NO: 16 (ácido nucleico) y 17 (polipéptido)) y surge de, por ejemplo, corte y empalme alternativo del gen del VEGF-A/VPF, inclusive $VEGF_{121}$, $VEGF_{165}$ y $VEGF_{189}$. Además, tal como se usa en la presente, el término “VEGF” incluye factores angiogénicos relacionados con VEGF, tales como PIGF (factor de crecimiento placentario), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y VEGF-E, que actúan mediante un receptor de VEFG cognado (es decir, VEGFR) para inducir la angiogénesis o un proceso angiogénico. El término “VEGF” incluye cualquier miembro de la clase de factores de crecimiento que se une a un receptor del VEGF, tales como VEGFR-1 (Flt-1) (véanse las SEQ ID NO: 18 (ácido nucleico) y 19 (polipéptido)) VEGFR-2 (KDR/Flk-1) (véanse las SEQ ID NO: 20 (ácido nucleico) y 21 (polipéptido)) o VEGFR-3 (FLT-4). El término “VEGF” puede

usarse para referirse a un polipéptido de “VEGF” o un ácido nucleico o gen que codifica “VEGF”.

La expresión “antagonista del PDGF” se refiere a un agente que reduce o inhibe, ya sea parcial o totalmente, la actividad o producción de un PDGF. En determinadas modalidades, el antagonista del PDGF inhibe uno o más del PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C y PDGF-D. En determinadas modalidades, el antagonista del PDGF inhibe uno o más del PDGF-A, PDGF-B y PDGF-C. En determinadas modalidades, el antagonista del PDGF inhibe una forma dimerizada del PDGF, tales como PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, PDGF-CC y PDGF-DD. En determinadas modalidades, el antagonista del PDGF inhibe PDGF-BB. En otras modalidades, el antagonista del PDGF inhibe PDGF-AB. Un antagonista del PDGF puede reducir directa o indirectamente la actividad o producción de un PDGF específico, tal como PDGF-B. Además, los “antagonistas del PDGF” congruentes con la definición anterior de “antagonista” incluyen agentes que actúan sobre un ligando del PDGF o su receptor cognado de manera de reducir o inhibir una señal del receptor asociado con PDGF. Los ejemplos de “antagonistas del PDGF” incluyen iARN, ribozimas o moléculas antisentido que se dirigen a un ácido nucleico del PDGF; aptámeros anti-PDGF, anticuerpos anti-PDGF contra anti-PDGF en sí o su receptor, o señuelos

del receptor del PDGF solubles que evitan la unión del PDGF a su receptor cognado; iARN, ribozimas o moléculas antisentido que se dirigen a un ácido nucleico del receptor del PDGF cognado (PDGFR); aptámeros anti-PDGFR o anticuerpos anti-PDGFR que se unen a un receptor del PDGFR cognado; e inhibidores de tirosina cinasa del PDGFR.

La expresión "antagonista del VEGF" se refiere a un agente que reduce o inhibe, ya sea parcial o totalmente, la actividad o producción de un VEGF. En determinadas modalidades, el antagonista del VEGF inhibe uno o más del VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C y VEGF-D. Un antagonista del VEGF puede reducir directa o indirectamente la actividad o producción de un VEGF específico, tal como $VEGF_{165}$. Además, los "antagonistas del VEGF" congruentes con la definición anterior de "antagonista" incluyen agentes que actúan sobre ya sea un ligando del VEGF o su receptor cognado de manera de reducir o inhibir una señal del receptor asociado con VEGF. Los ejemplos de "antagonistas del VEGF" incluyen iARN, ribozimas o moléculas antisentido que se dirigen a un ácido nucleico del VEGF; aptámeros anti-VEGF, anticuerpos anti-VEGF contra anti-VEGF en sí o su receptor, o señuelos del receptor del VEGF solubles que evitan la unión de un VEGF a su receptor cognado; iARN, ribozimas o moléculas antisentido que

se dirigen a un ácido nucleico del receptor del VEGF cognado (VEGFR); aptámeros anti-VEGFR o anticuerpos anti-VEGFR que se unen a un receptor del VEGFR cognado; e inhibidores de tirosina cinasa del VEGFR. En determinadas modalidades, el antagonista del VEGF es un péptido, por ejemplo, un péptido que comprende tres o más residuos de aminoácidos. En determinadas modalidades, el antagonista del VEGF es un péptido bicíclico.

La expresión "cantidad eficaz", cuando se utiliza en conexión con un agente activo, se refiere a una cantidad eficaz de un agente activo, por ejemplo, un antagonista del PDGF, un antagonista del VEGF o un agente anti-C5, solo o en combinación con otro agente activo, que es útil para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno oftalmológico. La "cantidad eficaz" puede variar dependiendo del modo de administración, el lugar específico de la enfermedad o trastorno oftalmológico, la edad, peso corporal y salud general del sujeto. La cantidad eficaz de dos o más agentes activos es la cantidad combinada de los agentes activos que sea útil para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno oftalmológico, incluso si la cantidad de uno de los agentes, en ausencia de uno o más de los demás agentes, no sea eficaz para tratar o prevenir la enfermedad o trastorno

oftalmológico.

Una “variante” de un polipéptido X se refiere a un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos del polipéptido X, en la cual está alterado uno o más residuos de aminoácidos. La variante puede tener cambios “conservadores”, donde un aminoácido sustituido tiene propiedades estructurales o químicas similares (por ejemplo, reemplazo de leucina por isoleucina). Rara vez una variante puede tener cambios “no conservadores” (por ejemplo, remplazo de glicina por triptófano). Las variaciones menores análogas también pueden incluir eliminaciones o inserciones de aminoácidos, o ambas. Las pautas para determinar qué residuos de aminoácidos pueden sustituirse, insertarse o eliminarse sin eliminar una actividad biológica o inmunológica pueden determinarse utilizando programas informáticos conocidos en la técnica, por ejemplo, el software LASERGENE (DNASTAR).

El término “variante”, cuando se utiliza en el contexto de una secuencia de polinucleótidos, puede comprender una secuencia de polinucleótidos relacionada con ese gen o la secuencia codificante de este. La definición también incluye, por ejemplo, variantes “alélicas”, “de corte y empalme”, “de especie” o “polimórficas”. Una variante de corte y empalme

puede tener una identidad significativa con una molécula de referencia, pero en general tendrá una cantidad mayor o menor de polinucleótidos, debido al corte y empalme alternativo de los exones durante el procesamiento del ARNm. El polipéptido correspondiente puede tener dominios funcionales adicionales o ausencia de dominios. Las variantes de especie son secuencias de polinucleótidos que varían de una especie a otra. Los polipéptidos resultante generalmente tendrán una identidad de aminoácidos significativa entre sí. Una variante polimórfica es una variación en la secuencia de polinucleótidos de un gen particular entre individuos de una especie determinada.

La expresión "agente anti-C5" se refiere a un agente que reduce o inhibe, ya sea parcial o totalmente, la actividad o producción de una proteína del complemento de C5 o una variante de esta. Un agente anti-C5 puede inhibir o reducir directa o indirectamente la actividad o producción de una proteína del complemento de C5 o una variante de esta. Un agente anti-C5 puede reducir o inhibir la conversión de la proteína del complemento de C5 en sus polipéptidos componentes C5a y C5b. Los agentes anti-C5 también pueden reducir directa o indirectamente la actividad o producción de C5a y/o C5b. Los ejemplos de "agentes anti-C5" incluyen iARN,

ribozimas o moléculas antisentido que se dirigen a un ácido nucleico de C5; aptámeros anti-C5, inclusive aptámeros anti-C5a y anti-C5b, anticuerpos anti-C5 dirigidos contra C5, C5a, C5b, o C5b-9, o señuelos del receptor de C5 solubles que evitan la unión de una proteína del complemento de C5 o una variante o fragmento de esta (por ejemplo, C5a o C5b) a un receptor o compañero de unión.

Agentes útiles para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno oftalmológico

Antagonista A

El Antagonista A es un aptámero anti-PDGF PEGilado que tiene la secuencia CAGGCUACGC GTAGAGCAUC ATGATCCUGT (SEQ ID NO: 1) (véase el Ejemplo 3 de la publicación de solicitud de patente estadounidense n.° 20050096257, incorporada a la presente en su totalidad mediante esta referencia) que tiene 2'-fluoro-2’-desoxiuridina en las posiciones 6, 19 y 28; 2’-fluoro-2’-desoxicitidina en las posiciones 8, 20, 26 y 27; 2’-O-metil-2’-desoxiguanosina en las posiciones 9, 14, 16 y 29; 2’-O-metil-2’-desoxiadenosina en la posición 21; una orientación de T invertida (es decir, unida en 3’-3’) en la posición 30; y dos uniones heaxetilen-glicol fosforamidita que unen el 9.°

y 10.° nucleótidos y el 21.° y 22.° nucleótidos por medio de uniones fosfodiéster entre el enlazador y sus nucleótidos respectivos.

El nombre químico del Antagonista A es [(monometoxi 20K polietilenglicol carbamoil-N2-)(monometoxi 20K polietilenglicol carbamoil-N6-)]-lisina-amido-6-hexandilil-(1-5')-2'-desoxicitidilil-(3'-5')-2'-desoxiadenilil-(3'-5')-2'-desoxiguanilil-(3'-5')-2'-desoxiguanilil-(3'-5')-2'-desoxicitidilil-(3'-5')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'-5')-2'-desoxiadenilil-(3'-5')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'-5')-2'-desoxi-2'-metoxiguanilil-(3'-1)-PO_3-hexa(etiloxi)-(18-5')-2'-desoxicitidilil-(3'-5')-2'-desoxiguanilil-(3'-5')-timidilil-(3'-5')-2'-desoxiadenilil-(3'-5')-2'-desoxi-2'-metoxiguanilil-(3'-5')-2'-desoxiadenilil-(3'-5')-2'-desoxi-2'-metoxiguanilil-(3'-5')-2'-desoxicitidilil-(3'-5')-2'-desoxiadenilil-(3'-5')-2’-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'-5')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'-5')-2'-desoxi-2'-metoxiadenilil-(3'-1)-PO_3-hexa(etiloxi)-(18-5')-timidilil-(3'-5')-2'-desoxiguanilil-(3'-5')-2'-desoxiadenilil-(3'-5')-timidilil-(3'-5')-2’-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'-5')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'-5')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'-5')-2'-desoxi-2’-metoxiguanilil-(3'-3')-timidina.

La estructura del Antagonista A se muestra en la **Figura 1.**

La secuencia del Antagonista A es:

5'-[mPEG2 40kD]-[HN-$(CH_2)_6$O] CAGGCU_fA$C_f$$G_m$ [$PO_3(CH_2CH_2O)_6$] CGTAG_mAG_mCA$U_f$$C_f$$A_m$ [$PO_3(CH_2CH_2O)_6$]TGATC$_f$C$_f$U$_f$G$_m$-[3T]-3', cuya secuencia de aptámeros se establece en (SEQ ID NO: 1), donde [3T] se refiere a un nucleótido de timidina invertida que está acoplado al extremo 3’ del oligonucleótido en la posición 3’ en el azúcar ribosa, y [mPEG2 40 kD] representa dos cadenas de polímero polietilenglicol (PEG) de 20 kD, en una modalidad dos cadenas de polímero PEG de alrededor de 20 kD, que están unidas de manera covalente a los dos grupos amino de un residuo de lisina por medio de uniones de carbamato. El resto, a su vez, está unido con el oligonucleótido por medio del enlazador de amino que se describe más adelante.

[HN-$(CH_2)_6$O] representa un enlazador α-hidroxi-ω-amino bifuncional que está unido de forma covalente al polímero PEG por medio de un enlace de amida. El enlazador está unido al oligonucleótido en el extremo 5’ del Antagonista A mediante una unión fosfodiéster.

$[PO_3(CH_2CH_2O)_6]$ representa los restos de hexaetilenglicol (HEX) que unen segmentos del oligonucleótido por medio de uniones fosfodiéster. El Antagonista A tiene dos uniones de HEX que unen el 9.° y 10.° nucleótidos y el 21.° y 22.° nucleótidos por medio de uniones fosfodiéster entre el enlazador y los nucleótidos respectivos.

C, A, G y T representan el código de una sola letra para los derivados de 2'-desoxi de ácidos nucleicos de citosina, adenosina, guanosina y timidina, respectivamente. El Antagonista A tiene cuatro 2’-desoxirribocitosinas, seis 2’-desoxirriboadenosinas, cuatro 2'-desoxirriboguanosinas y cuatro 2’-desoxirribotimidinas.

G_m y A_m representan formas sustituidas con 2’-metoxi de guanosina y adenosina, respectivamente. El Antagonista A tiene cuatro 2’-metoxiguanosinas y una 2’-metoxiadenosina. C_f y U_f representan las formas sustituidas con 2'-fluoro de citosina y uridina, respectivamente. El Antagonista A tiene cuatro 2’-fluorocitosinas y tres 2’-fluorouridinas.

Las uniones fosfodiéster en el oligonucleótido, con la excepción del extremo 3’, conectan los oxígenos del extremo 5’ y 3’ del anillo de ribosa con uniones fosfodiéster de

nucleósido estándar. La unión fosfodiéster entre la timidina del extremo 3’ y la penúltima G_m une sus oxígenos del extremo 3’ respectivos, lo cual se menciona como el casquete 3’-3’.

El Antagonista A tiene un peso molecular de 40.000 a 60.000 Dalton, en una modalidad de alrededor de 40.000 a alrededor de 60.000 Dalton, y puede ser una solución incolora a ligeramente amarilla. El Antagonista A puede estar presente en una solución de monohidrato de fosfato de sodio monobásico y heptahidrato de fosfato de sodio dibásico como agentes amortiguadores y cloruro de sodio como agente de ajuste de tonicidad. El Antagonista A es un polímero hidrofílico. El Antagonista A es soluble en agua y en solución salina amortiguada con fosfato (PBS, por sus siglas en inglés), según se evalúa mediante inspección visual, hasta al menos 50 mg (basándose en el peso del oligonucleótido)/mL de solución.

El Antagonista A puede sintetizarse utilizando un procedimiento de síntesis química iterativa para producir la parte de oligonucleótido, que entonces se une de forma covalente a un reactivo de pegilado, tal como se describe adicionalmente en el Ejemplo 4 de la publicación de patente estadounidense n.° 2012/0100136.

El Antagonista A es una sal persódica. Sin embargo, otras sales farmacéuticamente aceptables del Antagonista son útiles en las composiciones y métodos descritos en la presente.

Antagonistas del VEGF

En algunas modalidades, el antagonista del VEGF es ranibizumab (disponible comercialmente como Lucentis® (Genentech, San Francisco, CA); ver la Figura 1 de la patente estadounidense n.° 7,060,269 por las secuencias de región variable de cadena ligera y cadena pesada), bevacizumab (disponible comercialmente como Avastin® (Genentech, San Francisco, CA); ver la Figura 1 de la patente estadounidense n.° 6,054,297 por las secuencias de región variable de cadena ligera y cadena pesada), aflibercept (disponible comercialmente como Eylea® (Regeneron, Tarrytown, NY), proteína de fusión receptor de VEGF-Fc KH902 (ver Zhang et ál. (2008) Mol Vis. 14:37-49), anticuerpo 2C3 (ver la patente estadounidense n.° 6,342,221, columna 8, líneas 48-67, columna 9, líneas 1-21), ORA102 (disponible de Ora Bio, Ltd.), pegaptanib (por ejemplo, pegaptanib sódico; disponible comercialmente como Macugen® (Valeant Pharmaceuticals, Bridgewater, NJ; ver la Figura 1 de la patente estadounidense n.° 6,051,698)), bevasiranib (ver Dejneka et ál. (2008) Mol

Vis. 14:997-1005), SIRNA-027 (Shen et ál. (2006) Gene Ther. 13:225-34), decursin (ver la patente estadounidense n.° 6,525,089 (columna 3, líneas 5-16)), decursinol (ver Ahn et ál. (1997) Planta Med. 63:360-1), picropodofilina (see Economou (2008) Investigative Ophthalmology & Visual Science. 49:2620-6), guggulsterona (ver Kim et ál. (2008) Oncol. Rep. 20:1321-7), PLG101 (ver Ahmadi y Lim (2008) Expert Opin Pharmacother. 9:3045-52), PLG201 (ver Ahmadi and Lim (2008)), eicosanoid LXA4 (ver Baker et ál. (2009) J Immun. 182:3819-26), PTK787 (disponible comercialmente como Vitalanib™; ver Barakat y Kaiser (2009) Expert Opin Investig Drugs 18:637-46), pazopanib (ver Takahashi et ál. (2009) Arch Ophthalmol. 127:494-9), axitinib (ver Hu-Lowe et ál. (2008) Clin Cancer Res. 14:7272-83), CDDO-Me (ver Sogno et ál. (2009) Recent Results Cancer Res. 181:209-12), CDDO-Imm (ver Sogno et ál. (2009)), shikonina (ver Hisa et ál. (1998) Anticancer Res. 18:783-90), beta-hidroxiisovalerilshikonina (ver Hisa et ál. (1998)), ganglиósido GM3 (Chung et ál. (2009) Glycobio. 19:229-39), anticuerpo DC101 (ver la patente estadounidense n.° 6,448,077, columna 2, líneas 61-65), anticuerpo Mab25 (ver la patente estadounidense n.° 6,448,077, columna 2, líneas 61-65), anticuerpo Mab73 (ver la patente estadounidense n.° 6,448,077, columna 2, líneas 61-65), anticuerpo 4A5 (ver la patente estadounidense n.° 6,383,484,

columna 12, líneas 50-54), anticuerpo 4E10 (ver la patente estadounidense n.° 6,383,484, columna 10, líneas 66-67, columna 11, líneas 1-2), anticuerpo 5F12 (ver la patente estadounidense n.° 6,383,484, columna 10, líneas 62-65), anticuerpo VA01 (ver la patente estadounidense n.° 5,730,977, columna 6, líneas 26-30), anticuerpo BL2 (patente estadounidense n.° 5,730,977, columna 6, líneas 30-32), proteína relacionada con VEGF (ver la patente estadounidense n.° 6,451,764, Figura 1), sFLT01 (ver Pechan et ál. (2009) Gene Ther. 16:10-6), sFLT02 (ver Pechan et ál. (2009)), péptido B3 (ver Lacal et ál. (2008) Eur J Cancer 44:1914-21), TG100801 (ver Palanki et ál. (2008) J Med Chem. 51:1546- 59), sorafenib (disponible comercialmente como Nexavar™; ver Kernt et ál. (2008) Acta Ophthalmol. 86:456-8), anticuerpo G6-31 (ver Crawford et ál. (2009) Cancer Cell 15:21-34), ESBA1008 (ver la patente estadounidense n.° 8,349,322), tivozanib (ver la patente estadounidense n.° 6.821.987, la cual se incorpora en su totalidad mediante referencia; Campas et ál. (2009) Drugs Fut 2009, 34(10): 793), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En otra modalidad, el antagonista del VEGF es un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo que se une a un epítopo del VEGF-A (SEQ ID NO: 22) o VEGF-B (SEQ ID NO: 23), o a cualquier parte

de los epítopos. En una modalidad, el antagonista del VEGF es un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo que se une a uno o más epítopos del VEGF-A (por ejemplo, las SEQ ID NO: 22 y 23). En otra modalidad, el antagonista del VEGF es un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo que se une a un epítopo del VEGF, tal como un epítopo del VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D o VEGF-E. En algunas modalidades, el antagonista del VEGF se une a un epítopo del VEGF, de manera que se inhiba la unión del VEGF y VEGFR. En una modalidad, el epítopo comprende un componente de la estructura tridimensional del VEGF que se expresa, de manera que el epítopo se exponga en la superficie de la molécula del VEGF plegada. En una modalidad, el epítopo es una secuencia de aminoácidos lineal del VEGF.

En algunas modalidades, un anticuerpo inhibidor dirigido contra VEGF es conocido en la técnica, por ejemplo, los descritos en las patentes estadounidenses n.° 6,524,583, 6,451,764 (anticuerpos VRP), 6,448,077, 6,416,758, 6,403,088 (contra VEGF-C), 6,383,484 (contra VEGF-D), 6,342,221 (anticuerpo anti-VEGF), 6,342,219 6,331,301 (anticuerpos del VEGF-B) y 5,730,977, y las publicaciones PCT W096/30046, WO 97/44453 y WO 98/45331, cuyo contenido se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

Otros antagonistas del VEGF que no son anticuerpos incluyen miméticos de anticuerpos (por ejemplo, moléculas Affibody®, afilinas, afitinas, anticalinas, avímeros, péptidos del dominio de Kunitz y monocuerpos) con actividad antagonista del VEGF. Esto incluye proteínas de unión recombinante que comprenden un dominio de repetición de anquirina que se une a VEGF-A y evita que se una con VEGFR-2. Un ejemplo es MP0112, también conocido como AGN 150998 (DARPin®). El dominio de unión a anquirina puede tener la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 97.

Las proteínas de unión recombinante que comprenden un dominio de repetición de anquirina que se une a VEGF-A y evitan su unión a VEGFR-2 se describen en más detalle en WO2010/060748 y WO2011/135067.

Los miméticos de anticuerpo específicos adicionales con actividad antagonista del VEGF son anticalina pegilada de 40 kD PRS-050 y el monocuerpo angiocept (CT-322).

El antagonista del VEGF antemencionado que no es un anticuerpo puede modificarse para mejorar de manera adicional sus propiedades farmacocinéticas o su biodisponibilidad. Por

ejemplo, un antagonista del VEGF que no es un anticuerpo puede modificarse químicamente (por ejemplo, pegilarse) para extender su semivida in vivo. De manera alternativa o adicional, puede modificarse mediante glicosilación o la adición de sitios de glicosilación adicionales no presentes en la secuencia de proteína de la proteína natural de la cual se derivó el antagonista del VEGF.

Otra inmunoadhesina de antagonista del VEGF que no es un anticuerpo actualmente en desarrollo preclínico es la proteína de fusión del receptor del VEGF soluble humano recombinante similar a la trampa del VEGF que contiene dominios extracelulares de unión al ligando 3 y 4 de VEGFR2/KDR, y el dominio 2 de VEGFR1/Flt-1; estos dominios están fusionados a un fragmento de proteína Fc de IgG humana (Li et ál., 2011 ***Molecular Vision*** 17:797-803). Este antagonista se une a las isoformas VEGF-A, VEGF-B y VEGF-C. La molécula se prepara usando dos procesos de producción diferentes que dan como resultado diferentes patrones de glicosilación en las proteínas finales. Las dos glicoformas se mencionan como KH902 (conbercept) y KH906. La proteína de fusión puede tener la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 98 y, de manera similar a la trampa del VEGF, puede estar presente como un dímero. Esta proteína de fusión y las

moléculas relacionadas se caracterizan adicionalmente en EP1767546.

Agentes Anti-C5

En determinadas modalidades, el agente anti-C5 modula una función de una proteína del complemento de C5 o una variante de esta. En algunas modalidades, el agente anti-C5 inhibe una función de una proteína del complemento de C5 o una variante de esta. En una modalidad, la función inhibida por el agente anti-C5 es la escisión de la proteína del complemento de C5.

Una variante de la proteína del complemento de C5, tal como se usa en la presente, comprende una variante que lleva a cabo sustancialmente la misma función que una función de la proteína del complemento de C5. En algunas modalidades, una variante de la proteína del complemento de C5 comprende sustancialmente la misma estructura y, en algunas modalidades, comprende al menos 80 % de identidad de secuencia, en algunas modalidades al menos 90 % de identidad de secuencia y, en algunas modalidades, al menos 95 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la proteína del complemento de C5 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 24.

En algunas modalidades, el agente anti-C5 se selecciona de una molécula de ácido nucleico, un aptámero, una molécula antisentido, una molécula de iARN, una proteína, un péptido, un péptido cíclico, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, un azúcar, un polímero o una molécula pequeña. En determinadas modalidades, el agente anti-C5 es un agente anti-C5 descrito en la publicación de solicitud de patente PCT n.º WO 2007/103549.

En modalidades particulares, el agente anti-C5 es un aptámero anti-C5. Los aptámeros son moléculas de ácido nucleico que tienen una afinidad de unión específica a moléculas a través de interacciones diferentes a una formación de pares de bases de Watson-Crick clásicos. Los aptámeros, como los péptidos generados mediante expresión de fagos o anticuerpos monoclonales ("mAb"), son capaces de unirse específicamente a objetivos seleccionados y modular la actividad del objetivo, por ejemplo, a través de la unión los aptámeros pueden bloquear la capacidad de funcionar de su objetivo. Los aptámeros pueden estar pegilados o no pegilados. En modalidades particulares, los aptámeros pueden contener una o más modificaciones de azúcar en 2', al como 2'-O-alquilo (por ejemplo, 2'-O-metilo o 2'-O-metoxietilo) o modificaciones 2'-

fluoro.

Los aptámeros específicos de C5 ilustrativos incluyen los aptámeros descritos en la publicación PCT n.º WO 2007/103549, la cual se incorpora mediante esta referencia en su totalidad Los aptámeros específicos de C5 ilustrativos incluyen los aptámeros ARC185 (SEQ ID NO: 25), ARC186 (SEQ ID NO: 26), ARC188 (SEQ ID NO: 27), ARC189 (SEQ ID NO: 28), ARC243 (SEQ ID NO: 29), ARC244 (SEQ ID NO: 30), ARC250 (SEQ ID NO: 31), ARC296 (SEQ ID NO: 32), ARC297 (SEQ ID NO: 33), ARC330 (SEQ ID NO: 34), ARC331 (SEQ ID NO: 35), ARC332 (SEQ ID NO: 36), ARC333 (SEQ ID NO: 37), ARC334 (SEQ ID NO: 38), ARC411 (SEQ ID NO: 39), ARC412 (SEQ ID NO: 40), ARC413 (SEQ ID NO: 41), ARC414 (SEQ ID NO: 42), ARC415 (SEQ ID NO: 43), ARC416 (SEQ ID NO: 44), ARC417 (SEQ ID NO: 45), ARC418 (SEQ ID NO: 46), ARC419 (SEQ ID NO: 47), ARC420 (SEQ ID NO: 48), ARC421 (SEQ ID NO: 49), ARC422 (SEQ ID NO: 50), ARC423 (SEQ ID NO: 51), ARC424 (SEQ ID NO: 52), ARC425 (SEQ ID NO: 53), ARC426 (SEQ ID NO: 54), ARC427 (SEQ ID NO: 55), ARC428 (SEQ ID NO: 56), ARC429 (SEQ ID NO: 57), ARC430 (SEQ ID NO: 58), ARC431 (SEQ ID NO: 59), ARC432 (SEQ ID NO: 60), ARC433 (SEQ ID NO: 61), ARC434 (SEQ ID NO: 62), ARC435 (SEQ ID NO: 63), ARC436 (SEQ ID NO: 64), ARC437 (SEQ ID NO: 65), ARC438 (SEQ ID NO: 66), ARC439 (SEQ ID NO: 67), ARC440 (SEQ ID NO: 68), ARC457 (SEQ

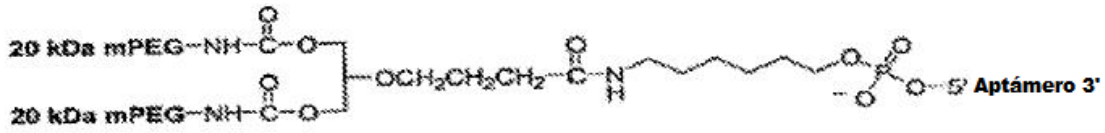
ID NO: 69), ARC458 (SEQ ID NO: 70), ARC459 (SEQ ID NO: 71), ARC473 (SEQ ID NO: 72), ARC522 (SEQ ID NO: 73), ARC523 (SEQ ID NO: 74), ARC524 (SEQ ID NO: 75), ARC525 (SEQ ID NO: 76), ARC532 (SEQ ID NO: 77), ARC543 (SEQ ID NO: 78), ARC544 (SEQ ID NO: 79), ARC550 (SEQ ID NO: 80), ARC551 (SEQ ID NO: 81), ARC552 (SEQ ID NO: 82), ARC553 (SEQ ID NO: 83), ARC554 (SEQ ID NO: 84), ARC657 (SEQ ID NO: 85), ARC658 (SEQ ID NO: 86), ARC672 (SEQ ID NO: 87), ARC706 (SEQ ID NO: 88), ARC913 (SEQ ID NO: 89), ARC874 (SEQ ID NO: 90), ARC954 (SEQ ID NO: 91), ARC1537 (SEQ ID NO: 92), ARC1730 (SEQ ID NO: 93), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En algunas modalidades, el agente anti-C5 es un aptámero con la SEQ ID NO: 94, 95 o 96.

En una modalidad particular, el agente anti-C5 es un aptámero específico de C5 que comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 26 conjugado con un resto de polietilenglicol por medio de un enlazador. En algunas modalidades, el resto de polietilenglicol tiene un peso molecular mayor que alrededor de 10 kDa, particularmente un peso molecular de alrededor de 20 kDa, más particularmente alrededor de 30 kDa y más particularmente alrededor de 40 kDa. En algunas modalidades, el resto de polietilenglicol está conjugado por

medio de un enlazador al extremo 5’ del aptámero. En algunas modalidades, el PEG conjugado con el extremo 5’ es un PEG con un peso molecular de alrededor de 40 kDa. En modalidades particulares, el PEG de alrededor de 40 kDa es un PEG ramificado. En algunas modalidades, el PEG ramificado de alrededor de 40 kDa es 1,3-bis(mPEG-[alrededor de 20 kDa])-propil-2-(4’-butamida). En otras modalidades, el PEG ramificado de alrededor de 40 kDa es 2,3-bis(mPEG-[alrededor de 20 kDa])-propil-1-carbamoilo.

En una modalidad particular, el aptámero específico de C5 es un compuesto, ARC187, que tiene la estructura que se establece a continuación:



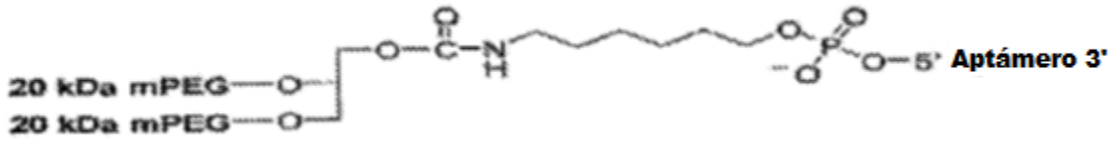
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el Aptámero =

fCmGfCfCGfCmGmGfUfCfUfCmAmGmGfCGfCfUmGmAmGfUfCfUmGmAmGfUfUfUA fCfCfUmGfCmG-3T (SEQ ID NO: 26).

Donde fC y fU = nucleótidos 2’-fluoro, y mG y mA = nucleótidos 2’-OMe, y todos los demás nucleótidos son 2’-OH, y donde 3T indica una timidina desoxi invertida. En algunas modalidades, cada mPEG de 20 kDA de la estructura anterior

tiene un peso molecular de alrededor de 20 kDa.

En otra modalidad particular, el aptámero específico de C5 es un compuesto, ARC1905, que tiene la estructura que se establece a continuación:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el Aptámero =

fCmGfCfCGfCmGmGfUfCfUfCmAmGmGfCGfCfUmGmAmGfUfCfUmGmAmGfUfUfUA fCfCfUmGfCmG-3T (SEQ ID NO: 26).

Donde fC y fU = nucleótidos 2'-fluoro, y mG y mA = nucleótidos 2'-OMe, y todos los demás nucleótidos son 2'-OH, y donde 3T indica una timidina desoxi invertida. En algunas modalidades, cada mPEG de 20 kDA de la estructura anterior tiene un peso molecular de alrededor de 20 kDa.

En otras modalidades, el agente anti-C5 es una ribozima u oligonucleótido antisentido dirigido a C5 que produce la inhibición de C5 al inhibir la traducción de la proteína desde el ARN mensajero o al dirigir la degradación del ARNm de C5 correspondiente.

En otras modalidades adicionales, el agente anti-C5 es una construcción de interferencia de ARN (iARN) anti-C5. Determinados oligonucleótidos de cadena doble útiles para dirigir iARN contra la proteína del complemento de C5 tienen menos de 30 pares de bases de longitud y pueden comprender alrededor de 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18 o 17 pares de bases de ácido ribonucleico y comprenden una secuencia con identidad de secuencia sustancial con la secuencia de ARNm de la proteína del complemento de C5, particularmente proteína humana del complemento de C5. Opcionalmente, los oligonucleótido de ARNdc pueden incluir extremos excedentes 3’. Los ejemplos no taxativos de excedentes 3’ de 2-nucleótidos comprenden residuos de ribonucleótidos de cualquier tipo, e incluso pueden comprender residuos de 2’-desoxitimidina, lo que disminuye el costo de la síntesis de ARN y puede mejorar la resistencia a nucleasa de ARNip en el medio de cultivo celular y dentro de células transfectadas (véase Elbashi et ál., (2001) Nature, 411: 494-8).

Otros agentes útiles para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno oftalmológico

En otra modalidad, otro agente útil para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno oftalmológico es volociximab o una sal farmacéuticamente aceptable de este (Ramakrishnan et ál. (2008) J Exp Ther Oncol. 5:273-86, que se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia).

En algunas modalidades, una pluralidad de aptámeros puede asociarse con un único compuesto de alto peso molecular no inmunógeno, tal como polialquilenglicol o PEG, o un compuesto lipofílico, tal como un glicerolípido. Los aptámeros pueden tener todos un objetivo o tener diferentes objetivos. En modalidades donde el compuesto comprende más de un aptámero del PDGF, puede haber un aumento de avidez, debido a las múltiples interacciones de unión con el objetivo, tal como PDGF o VEGF. En modalidades adicionales, una pluralidad de moléculas de lípido de glicerol, polialquilenglicol, PEG pueden acoplarse entre sí. En estas modalidades, uno o más aptámeros pueden estar asociados con cada lípido de glicerol, polialquilenglicol o PEG. Esto puede dar como resultado un aumento de la avidez de cada aptámero por su objetivo. Además, en modalidades donde hay aptámeros para PDGF o aptámeros para PDGF y diferentes objetivos asociados con lípido de glicerol, polialquilenglicol o PEG, también puede

estar asociado un fármaco, por ejemplo, unido de forma covalente, con el lípido de glicerol, polialquilenglicol o PEG. Por lo tanto, el compuesto proporcionaría una administración dirigida del fármaco, donde el lípido de glicerol, polialquilenglicol o PEG funciona como enlazador, opcionalmente con uno o más enlazadores adicionales.

Los aptámeros pueden tener casquete 5’ y/o casquete 3’, con una estructura invertida de casquete de nucleósido 5’-5’ en el extremo 5’ y/o una estructura invertida de casquete de nucleósido 3’-3’ en el extremo 3’. En varias modalidades, el Antagonista A, Antagonista B, Antagonista C, Antagonista D, pegaptanib, bevasiranib y Sima-027 tienen casquetes en 5’ o 3’.

Métodos para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno oftalmológico

La invención proporciona métodos y composiciones útiles para tratar o prevenir enfermedades y trastornos oftalmológicos, inclusive, de modo no taxativo, cualquiera de las enfermedades y trastornos oftalmológicos descritos en la presente.

En algunas modalidades, los métodos para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno oftalmológico descritos en la presente mejoran el éxito de adhesión retiniana, mejoran la agudeza visual o estabilizan la visión. En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente previenen o retrasan la velocidad de pérdida adicional de visión en un sujeto.

En algunas modalidades, la administración del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este en combinación con un antagonista del VEGF o una sal farmacéuticamente aceptable de este y/o un agente anti-C5 mejora el éxito de adhesión retiniana, mejora la agudeza visual o estabiliza la visión a un grado que es mayor que la administración del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este solo, el antagonista del VEGF o una sal farmacéuticamente aceptable de este solo o el agente anti-C5 solo. En algunas modalidades, la administración del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y el antagonista del VEGF o una sal farmacéuticamente aceptable de este y, opcionalmente, un agente anti-C5, tiene un efecto sinérgico para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno oftalmológico. Por ejemplo, la administración tanto de un Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este como de un antagonista del VEGF o una sal

farmacéuticamente aceptable de este puede mejorar el éxito de adhesión retiniana, la agudeza visual o estabilizar la visión hasta un punto que es mayor que un efecto aditivo de administrar tanto el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este como el antagonista del VEGF o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la administración del Antagonista A, solo o en combinación con un antagonista del VEGF y/o un agente anti-C5, de acuerdo con métodos descritos en la presente, por ejemplo, regímenes de tratamiento o dosificación, mejora el éxito de adhesión retiniana, mejora la agudeza visual o estabiliza la visión a un grado que es mayor que la administración del Antagonista A, solo o en combinación con un antagonista del VEGF y/o un agente anti-C5, de acuerdo con métodos descritos anteriormente.

En modalidades particulares, cualquiera de los métodos y composiciones de la presente invención se usan para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno oftalmológico en sujetos particulares. Por ejemplo, en determinadas modalidades, los sujetos tratados de acuerdo con un método descrito en la presente se definen o identifican basándose en sus tratamientos previos para la enfermedad o trastorno, manifestaciones específicas de su enfermedad o trastorno que

se está tratando y/u otras características. En una modalidad, el sujeto tiene un fenotipo o historial médico definido.

Por consiguiente, cualquiera de los métodos descritos en la presente pueden comprender adicionalmente identificar al sujeto que será tratado, tal como mediante la determinación de si al sujeto se le administró previamente un antagonista del VEGF para tratar o prevenir la enfermedad o trastorno, o si el sujeto fue tratado previamente con monoterapia con un antagonista del VEGF que falló, por ejemplo, consultando al sujeto o a su proveedor de servicios médicos, o consultando los registros médicos del sujeto.

En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con un antagonista del VEGF o monoterapia anti-VEGF para cualquier enfermedad o trastorno ocular para el cual se utiliza un antagonista del VEGF, o para cualquiera de las enfermedades o trastornos oculares descritos en la presente (por ejemplo, AMD de tipo húmedo).

En modalidades particulares, los métodos y composiciones descritos en la presente son útiles para tratar o prevenir un trastorno o enfermedad oftalmológica en un sujeto que es resistente a anti-VEGF, se le administró o se lo trató

previamente con monoterapia anti-VEGF, no responde o no ha respondido favorablemente o adecuadamente a monoterapia anti-VEGF, y/o la monoterapia con antagonista del VEGF falló. En algunas modalidades, un sujeto en el que falló la monoterapia es resistente a anti-VEGF, tiene inflamación mediada por complemento y/o no respondió de forma adecuada a monoterapia anti-VEGF. En una modalidad, el sujeto con el que falló la monoterapia con antagonista del VEGF es un sujeto que experimentó un resultado visual o anatómico insatisfactorio luego del tratamiento o administración del antagonista del VEGF. En una modalidad, el sujeto no presentó visión mejorada o presentó visión reducida luego de la monoterapia anti-VEGF.

En determinadas modalidades, el sujeto no responde o no ha respondido de forma favorable o adecuada a monoterapia anti-VEGF, según se determinó por la pérdida de visión del sujeto o la falta de recuperación significativa de la visión en el sujeto luego de la monoterapia anti-VEGF. En una modalidad, la falta de recuperación significativa de la visión en el sujeto luego de la monoterapia anti-VEGF se determina mediante la pérdida de la capacidad del sujeto de leer una o más, en algunas modalidades tres o más, y en algunas modalidades quince o más, letras de un diagrama estandarizado de examen de la visión, por ejemplo, el diagrama de estudio

del tratamiento temprano de la retinopatía diabética ("diagrama ETDRS", por sus siglas en inglés). En algunas modalidades, la prueba de visión se describe en el manual operativo del Grupo de Investigación para el Estudio del Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética (ETDRS), Baltimore: ETDRS Coordinating Center, Universidad de Maryland. Disponible en: National Technical Information Service, 5285 Port Royal Road, Springfield, VA 22161; n.° de acceso PB85 223006/AS; Ferris et ál., Am J Ophthalmol 94:91-96, 1982; o el Ejemplo 4, tal como se describe en la presente. En algunas modalidades, la prueba de visión utiliza uno o más diagramas disponibles en http://www.nei.nih.gov/photo/keyword.asp?conditions=Eye+Charts&match=all, por ejemplo, el diagrama de agudeza visual en ETDRS 1, 2 y/o R.

En otra modalidad, la falta de pérdida significativa de visión del sujeto luego de la monoterapia anti-VEGF se determina mediante la pérdida de la capacidad del sujeto de leer una o más, en algunas modalidades tres o más, letras o líneas de un diagrama estandarizado para evaluar la visión, por ejemplo, el diagrama ETDRS, en comparación con el punto de referencia. En una modalidad, la falta de recuperación significativa de la visión en el sujeto luego de la

monoterapia anti-VEGF se determina mediante la incapacidad del sujeto de leer una o más, en algunas modalidades tres o más, y en algunas modalidades quince o más, letras adicionales de un diagrama estandarizado de examen de la visión, por ejemplo, el diagrama ETDRS, en comparación con el punto de referencia. En otra modalidad, la falta de recuperación significativa de la visión en el sujeto luego de la monoterapia anti-VEGF se determina mediante la incapacidad del sujeto de leer una o más, en algunas modalidades tres o más, líneas adicionales de un diagrama estandarizado de examen de la visión, por ejemplo, el diagrama ETDRS, en comparación con el punto de referencia. En algunas modalidades, la pérdida de visión o falta de recuperación significativa de la visión de un sujeto se determina por la pérdida visual o signos anatómicos de respuesta baja al tratamiento del sujeto, por ejemplo, lagrimeo constante, aumento de hemorragias, desprendimiento persistente o aumentado del epitelio pigmentario retiniano (RPE, por sus siglas en inglés), signos de actividad neovascular, o crecimiento de la neovascularización o aumento de la deposición de matriz anómala o fibrosis. En modalidades particulares, la pérdida de la visión o falta de recuperación significativa de la visión de un sujeto se determina a las 12 semanas o a las 24 semanas posteriores al inicio del

tratamiento.

En determinadas modalidades, la resistencia anti-VEGF del sujeto es a un antagonista del VEGF, por ejemplo, monoterapia anti-VEGF. En una modalidad, un sujeto es resistente a anti-VEGF si al sujeto se le administró previamente un antagonista del VEGF, por ejemplo, monoterapia anti-VEGF, que no dio como resultado el tratamiento o prevención de la enfermedad o trastorno oftalmológico; dio como resultado únicamente un tratamiento o prevención temporal de la enfermedad o trastorno oftalmológico y continuó la necesidad del sujeto de tratamiento o prevención de la enfermedad o trastorno oftalmológico; o que dio como resultado una desmejora en la visión del sujeto y produjo la necesidad adicional en el sujeto de tratamiento o prevención de la enfermedad o trastorno oftalmológico.

En otra modalidad, un sujeto es resistente a anti-VEGF si el sujeto fue tratado previamente o se le administró previamente un tratamiento anti-VEGF, por ejemplo, monoterapia anti-VEGF, y no logró ninguna recuperación de visión o experimentó un deterioro de la visión. En algunas modalidades, el sujeto no respondió de forma adecuada al tratamiento anti-VEGF. En una modalidad, se le administró al sujeto el tratamiento anti-

VEGF durante un año o más. En algunas de dichas modalidades, el sujeto necesita tratamiento para AMD húmeda.

Por consiguiente, la presente invención proporciona métodos para tratar, prevenir o estabilizar la AMD húmeda en un sujeto, tal como un sujeto en el cual falló la monoterapia con un antagonista del VEGF (por ejemplo, es resistente a anti-VEGF, tiene inflamación mediada por el complemento y/o no respondió de forma adecuada a la monoterapia anti-VEGF). En modalidades particulares, los métodos comprenden determinar si al sujeto se le administró o se lo trató previamente con monoterapia anti-VEGF. En determinadas modalidades, monoterapia anti-VEGF significa la administración de solamente uno o más antagonistas del VEGF. En determinadas modalidades, la monoterapia anti-VEGF incluye la administración opcional de otros fármacos que no son agentes adaptados específicamente para tratar una enfermedad o trastorno oftalmológico, por ejemplo, AMD húmeda.

En determinadas modalidades, los métodos y composiciones descritos en la presente son útiles para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno oftalmológico en un sujeto que no fue tratado anteriormente. En algunas modalidades, el sujeto no fue tratado anteriormente si no recibió tratamiento previo

para la enfermedad o trastorno oftalmológico. En algunas modalidades, el sujeto no fue tratado anteriormente si no se le administró o se lo trató previamente con un antagonista del VEGF o monoterapia anti-VEGF ("sin tratamiento previo anti-VEGF"). En modalidades particulares, los métodos comprenden además determinar si el sujeto recibió tratamiento previo para la enfermedad o trastorno oftalmológico o si se le administró un antagonista del VEGF o monoterapia anti-VEGF, por ejemplo, consultando con el sujeto o a su proveedor de servicios médicos, o consultando los registros médicos del sujeto. En determinadas modalidades, monoterapia anti-VEGF significa la administración de solamente uno o más antagonistas del VEGF. En determinadas modalidades, la monoterapia anti-VEGF incluye la administración opcional de otros fármacos que no son agentes adaptados específicamente para tratar una enfermedad o trastorno oftalmológico, por ejemplo, AMD húmeda. En algunas modalidades, el sujeto no fue tratado anteriormente si no recibió tratamiento previo para la AMD (por ejemplo, AMD húmeda). En algunas modalidades, el sujeto no fue tratado anteriormente si no recibió tratamiento previo, o no se sometió a tratamiento previo para la AMD (por ejemplo, AMD húmeda) ocular. En otras modalidades adicionales, el sujeto no fue tratado anteriormente si no recibió tratamiento previo, o no se sometió a tratamiento

previo para la AMD (por ejemplo, AMD húmeda; por ejemplo, en cualquiera de los ojos) excepto por uno o más minerales y complementos vitamínicos orales. En algunas modalidades, el sujeto no fue tratado anteriormente si no se le administró previamente un agente terapéutico utilizado para tratar la AMD (por ejemplo, AMD húmeda).

En determinadas modalidades, el sujeto tiene inflamación mediada por el complemento. En determinadas modalidades, el sujeto es resistente a anti-VEGF y tiene inflamación mediada por el complemento. En determinadas modalidades, la inflamación mediada por el complemento está presente en un ojo del sujeto. En determinadas modalidades, la inflamación mediada por el complemento surge de la administración previa de monoterapia anti-VEGF. En otras modalidades, el sujeto tiene o se le diagnosticó que tiene inflamación mediada por el complemento. En otras modalidades adicionales, el sujeto no respondió de forma adecuada a monoterapia anti-VEGF y tiene o se le diagnosticó que tiene inflamación mediada por el complemento. En determinadas modalidades, la inflamación mediada por el complemento se diagnostica en el sujeto mediante el uso de un método de selección genética. Dichos métodos de selección genética son conocidos para los expertos en la técnica e incluyen, de modo no taxativo, selección de

mutaciones en genes complementarios, tal como genes del factor H del complemento (CFH, por sus siglas en inglés), CFI, CFHR5 y MCP, BF y C2.

En determinadas modalidades, los métodos y composiciones descritos en la presente son útiles para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno oftalmológico en un sujeto al que se le diagnosticó recientemente con la enfermedad o trastorno oftalmológico. En algunas modalidades, al sujeto se lo diagnosticó recientemente si no se le diagnosticó previamente la enfermedad o trastorno oftalmológico. En algunas modalidades, al sujeto se le diagnosticó recientemente con degeneración macular relacionada con la edad. En algunas modalidades, al sujeto se le diagnosticó recientemente con degeneración macular relacionada con la edad seca. En algunas modalidades, al sujeto se le diagnosticó recientemente con AMD del tipo húmedo. En modalidades particulares, los métodos comprenden además determinar si el sujeto recibió diagnóstico previo de la enfermedad o trastorno oftalmológico, por ejemplo, consultando con el sujeto o a su proveedor de servicios médicos, o consultando los registros médicos del sujeto.

En algunas modalidades de la invención, los métodos y

composiciones descritos en la presente son útiles para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno oftalmológico que es un trastorno neovascular. En otras modalidades de la invención, la enfermedad o trastorno oftalmológico da como resultado edema retiniano. Se describen en la presente enfermedades o trastornos oftalmológicos que pueden ser tratados o prevenidos.

Tratamiento o prevención de degeneración macular relacionada con la edad

En una modalidad, la enfermedad o trastorno oftalmológico que se trata o previene mediante cualquiera de los métodos o composiciones descritos en la presente es degeneración macular relacionada con la edad. Los cambios en la visión que pueden asociarse con la degeneración macular incluyen distorsiones y/o puntos ciegos (escotoma) detectados utilizando una rejilla de Amsler, cambios en la adaptación a la oscuridad (diagnóstico de la salud de los bastones), cambios en la interpretación del color (diagnóstico de la salud de los conos) o disminución de la agudeza visual. Los ejemplos de degeneración macular relacionada con la edad son la degeneración macular no neovascular (también conocida como “seca”) y la neovascular (también conocida como “húmeda” o

"exudativa").

En una modalidad, la degeneración macular relacionada con la edad seca está asociada con la formación de drusas. En una modalidad, tratar o prevenir la degeneración macular seca comprende tratar o prevenir una anomalía del epitelio pigmentario retiniano y/o la vasculatura subyacente, conocida como coriocapilares. Los ejemplos de anomalías del epitelio pigmentario retiniano incluyen atrofia geográfica, atrofia no geográfica, hipopigmentación focal e hiperpigmentación focal. En otra modalidad, tratar o prevenir la degeneración macular relacionada con la edad húmeda comprende tratar o prevenir la neovascularización coroidea o el desprendimiento del epitelio pigmentario.

En una modalidad, la invención proporciona métodos para tratar o prevenir la degeneración macular relacionada con la edad húmeda. Otro aspecto de la presente invención comprende métodos para tratar, prevenir o inhibir un complejo neovascular coroideo en un sujeto, por ejemplo, inhibir la formación o crecimiento de un complejo neovascular coroideo.

En otro aspecto de la invención, la invención proporciona métodos para tratar o prevenir la neovascularización coroidea

en un sujeto. En algunas modalidades, la neovascularización coroidea es neovascularización coroidea subfoveal. En algunas modalidades, neovascularización coroidea subfoveal se debe a la degeneración macular relacionada con la edad. En una modalidad, la neovascularización coroidea subfoveal es secundaria a AMD de tipo exudativo. En otras modalidades, la neovascularización coroidea subfoveal está presente en sujetos que tienen AMD del tipo exudativo y, en otras modalidades, la neovascularización coroidea subfoveal está presente en sujetos que no tienen AMD del tipo exudativo. En algunas modalidades, la neovascularización coroidea subfoveal es secundaria a aflicciones inflamatorias, traumáticas, miópicas, idiopáticas o neoplásicas de la mácula.

En algunas modalidades, la degeneración macular húmeda relacionada con la edad se clasifica de acuerdo con la apariencia de su neovascularización coroidea (CNV), en tipos de CNV clásica, oculta o mixta (clásica y oculta), según se determina mediante una angiografía, conocía como angiografía de fluorescencia. La clasificación de CNV en clásica, oculta o mixta (clásica y oculta) puede basarse en el tiempo, intensidad y nivel de definición de la apariencia del tinte, y filtración de la CNV, según se evalúa mediante angiografía de fluoresceína. En algunas modalidades, el sujeto tiene CNV

clásica (por ejemplo, clásica pura) o CNV mixta (CNV predominantemente o mínimamente clásica). En algunas modalidades, el sujeto tiene CNV oculta (por ejemplo, CNV oculta pura).

La administración del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y del antagonista del VEGF y/o agente anti-C5 puede tener un efecto sinérgico en el tratamiento o la prevención de CNV clásica o CNV oculta. Por ejemplo, la administración tanto de un Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este como de un antagonista del VEGF puede mejorar la agudeza visual o estabilizar la visión hasta un punto que es mayor que un efecto aditivo de tanto el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este como el antagonista del VEGF. En otro ejemplo, la administración tanto de un Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este como un antagonista del VEGF puede reducir la CNV o inhibir el crecimiento de la CNV a un grado mayor que la administración del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este o del antagonista del VEGF. En algunas modalidades, la administración tanto del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este como del antagonista del VEGF puede reducir la CNV en un tiempo menor o con una

frecuencia o cantidad de dosificación menor en comparación con el tiempo o cantidad de dosificación con la administración del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este o el antagonista del VEGF. En algunas modalidades, la administración tanto de un Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este como un antagonista del VEGF puede reducir la CNV o inhibir el crecimiento de la CNV a un grado mayor que un efecto aditivo tanto del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este como del antagonista del VEGF. En algunas modalidades, la administración tanto del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este como del antagonista del VEGF puede reducir la CNV en un tiempo menor o con una frecuencia o cantidad de dosificación menor en comparación con un tiempo aditivo, una cantidad de dosificación o frecuencia de administración tanto del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este como del antagonista del VEGF.

En una modalidad, la presente invención proporciona métodos para tratar, prevenir o estabilizar AMD de tipo no exudativo ("de tipo seco"). En una modalidad, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, un agente anti-C5, la combinación del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente

aceptable de este y un agente anti-C5, o la combinación de un agente anti-C5 y un antagonista del VEGF se administra en una cantidad eficaz para mantener alrededor del mismo nivel de drusas o reducir el nivel de drusas (por ejemplo, cantidad, tamaño, número, área y/o morfología) (por ejemplo, tamaño, número, área y/o morfología) en comparación con el nivel de drusas del sujeto previo a la administración del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, el agente anti-C5, la combinación del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y el agente anti-C5, o la combinación de un agente anti-C5 y un antagonista del VEGF, respectivamente. En una modalidad en particular, el nivel de drusas se reduce en al menos o alrededor de 5 %, al menos o alrededor de 10 %, al menos o alrededor de 20 %, al menos o alrededor de 30 %, al menos o alrededor de 40 % o al menos o alrededor de 50 %.

En algunas modalidades, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, un agente anti-C5, la combinación del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y el agente anti-C5, o la combinación del agente anti-C5 y un antagonista del VEGF se administra en una cantidad eficaz para inhibir, enlentecer o prevenir la evolución de la AMD de tipo no exudativo a atrofia geográfica

(GA). La GA es una forma avanzada de AMD de tipo no exudativo. En otras modalidades, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y/o el agente anti-C5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran en una cantidad eficaz para reducir el crecimiento o área de una lesión de GA con el tiempo en comparación con la de un sujeto que no recibe el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y/o el agente anti-C5. En otras modalidades, el agente anti-C5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un antagonista del VEGF se administran en una cantidad eficaz para reducir el crecimiento o área de una lesión de GA con el tiempo en comparación con la de un sujeto que no recibe el agente anti-C5 y/o el antagonista del VEGF. En una modalidad en particular, el cambio del área o crecimiento de la lesión de atrofia geográfica en el tiempo se reduce en al menos o alrededor de 5 %, al menos o alrededor de 10 %, al menos o alrededor de 20 %, al menos o alrededor de 30 %, al menos o alrededor de 40 %, o al menos o alrededor de 50 %. Los métodos para identificar y evaluar el tamaño de las lesiones geográficas son conocidos para los expertos en la técnica e incluyen imaginología de autofluorescencia y tomografía de coherencia óptica.

En modalidades en particular, se trata a un sujeto en el cual

la AMD no exudativa se convierte en AMD exudativa, por ejemplo, cuando los vasos sanguíneos invaden la retina suprayacente. La presente invención proporciona además método para tratar, prevenir o estabilizar la retinopatía de drusas secundaria a trastornos inmunitarios mediados por complementos, inclusive retinopatía de drusas secundaria a la enfermedad de glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo II. En algunas modalidades, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y/o un agente anti-C5 y/o un antagonista VEGF se administran en una cantidad eficaz para reducir las drusas retinianas en sujetos que tienen o fueron diagnosticados con la enfermedad de glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo II o AMD de tipo exudativo en comparación con el nivel de drusas retinianas previo a la administración del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y/o un agente anti-C5 y/o un antagonista del VEGF. En determinadas modalidades, el nivel de drusas se reduce en al menos o alrededor de 5 %, al menos o alrededor de 10 %, al menos o alrededor de 20 %, al menos o alrededor de 30 %, al menos o alrededor de 40 % o al menos o alrededor de 50 %.

En una modalidad, el trastorno o enfermedad oftalmológica es vasculopatía coroidea polipoidal (PCV, por sus siglas en

inglés), una variante de la AMD húmeda.

Tratamiento o prevención de una afección asociada con la neovascularización coroidea

En una modalidad, el trastorno o enfermedad oftalmológica es una afección asociada con la neovascularización coroidea. Los ejemplos de afecciones asociadas con la neovascularización coroidea incluyen una afección diopática, degenerativa, inflamatoria o traumática. El tratamiento o prevención de un trastorno degenerativo asociado con la neovascularización coroidea también abarca tratar o prevenir un trastorno heredodegenerativo. Los ejemplos de trastornos heredodegenerativos incluyen distrofia macular viteliforme, fundus flavimaculatus y drusas de la cabeza del nervio óptico. Los ejemplos de afecciones degenerativas asociadas con la neovascularización coroidea incluyen degeneración miópica o estrías angiodes. En algunas modalidades, el tratamiento o prevención de un trastorno inflamatorio asociado con la neovascularización coroidea abarca tratar o prevenir el síndrome de histoplasmosis ocular, coroiditis multifocal, coroiditis serpiginosa, toxoplasmosis, toxocariasis, rubeola, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, síndrome de Behcet u oftalmía simpática. En algunas

modalidades, el tratamiento o prevención de un trastorno traumático asociado con la neovascularización coroidea abarca tratar o prevenir la ruptura coroidea o una afección traumática provocada por una fotocoagulación intensa.

Tratamiento o prevención de retinopatía proliferativa

Un aspecto particular de la invención proporciona métodos y composiciones para tratar o prevenir la vitreorretinopatía proliferativa (PVR). En algunas modalidades, la PVR es una forma moderada. En otras modalidades, la PVR es una forma grave. En algunas modalidades, la PVR es una forma recurrente. En una modalidad, el sujeto con PVR también tuvo desprendimiento de retina, PVR asociado con desprendimiento de retina o cicatrización relacionada con PVR (por ejemplo, cicatrización resultante de PVR, por ejemplo, cicatrización de la retina). En algunas modalidades, la PVR se caracteriza en función de la configuración de la retina y la ubicación del tejido cicatricial, tal como se muestra en la Tabla 2 (ver ***Lean J,*** et ál. ***Classification of proliferative vitreoretinopathy used in the silicone study. The Silicone study group. Ophthalmology 1989;96:765-771).*** Cualquiera de estas categorías o tipos de PVR puede tratarse o prevenirse de acuerdo con la presente invención.

Tabla 2. Clasificación de PVR

N.º de tipo	Tipo de contracción	Ubicación de PVR	Resumen de signos clínicos
1	Focal	Posterior	Pliegue en forma de estrella
2	Difusa	Posterior	Pliegues retinianos confluentes irregulares en la retina posterior; remanente de retina retirado de forma posterior; el disco óptico puede no ser visible
3	Subretiniana	Posterior	"Anillo de servilleta" alrededor del disco o elevación de "tendedero" de la retina
4	Circunferencial	Anterior	Pliegues retinianos irregulares en la retina anterior; serie de pliegues radiales en una ubicación más posterior; retina periférica dentro de la base del vítreo estirada hacia adentro
5	Perpendicular	Anterior	Pliegue liso circunferencial de la retina en la inserción del hialoides posterior
6	Anterior	Anterior	Pliegue circunferencial de la retina en la inserción del hialoides posterior sujetado hacia adelante; depresión de la retina periférica de forma anterior; proceso ciliar estirado con posible hipotonía; iris retraído

tratamiento de PVR, tal como un corticoesteroide; fármaco antineoplásico, tal como 5-fluorouracilo; colchicina; retinoide; heparina; inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), tal como gefitinib o erlotinib.

Otro aspecto de la invención son métodos para tratar o prevenir una retinopatía proliferativa, tal como una relacionada con PVR (por ejemplo, tratar o prevenir una manifestación ocular de una retinopatía proliferativa), tal como retinopatía proliferativa diabética, retinopatía de células falciformes, retinopatía postraumática, síndromes de hiperviscosidad, síndromes del cayado aórtico, síndromes de isquemia ocular, fístula carótido-cavernosa, esclerosis múltiple, vasculitis retiniana, lupus eritematoso sistémico, arteriolitis con autoanticuerpo SS-A, vasculitis hemorrágica multifocal aguda, vasculitis resultante de infección, vasculitis resultante del síndrome de Behçet, sarcoidosis, coagulopatías, hemoglobinopatías falciformes, talasemia C-β y AC, hialinosis de vasos pequeños, incontinencia pigmentaria, enfermedad de Eales, oclusión de la vena o arteria retiniana ramificada, angiitis ramificada esmerilada, vasculitis retiniana idiopática, aneurismas, neurroretinitis, embolización retinaiana, retinopatía de la prematuridad,

uveitis, pars planitis, necrosis retiniana aguda, coriorretinopatía en perdigonada, desprendimiento de retina a largo plazo, melanoma coroideo, retinopatía por radiación, vireorretinopatía exudativa familiar, rosario venoso retiniano heredado, retinosquisis, retinitis pigmentaria o vitreorretinocoroidopatía autosómica dominante.

Otro aspecto de la invención son métodos para tratar o prevenir una enfermedad o afección que sea una causa que derive en retinopatía proliferativa o PVR. En una modalidad, se trata o se previene el desprendimiento de retina posterior (por ejemplo, que provoca o deriva en PVR). En otra modalidad, se trata o se previene la retinopatía proliferativa diabética (por ejemplo, que provoca o que deriva en PVR) o retinopatía falciforme (por ejemplo, que provoca o que deriva en PVR), así como la cicatrización provocada por uno o más de estos trastornos.

Tratamiento o prevención de glaucoma

En una modalidad, el trastorno o enfermedad oftalmológica es glaucoma. En una modalidad, el glaucoma es un glaucoma de ángulo abierto, glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma secundario de ángulo abierto, glaucoma de ángulo cerrado,

glaucoma asociado con la diabetes, glaucoma asociado con la retinopatía diabética, glaucoma de cierre de ángulo, glaucoma de ángulo estrecho o glaucoma agudo.

Tratamiento o prevención de una neoplasia

En una modalidad, el trastorno o enfermedad oftalmológica es una neoplasia. Los ejemplos de neoplasias incluyen un tumor de párpado, tumor conjuntival, tumor coroideo, tumor de iris, tumor de nervio óptico, tumor retiniano, tumor intraocular infiltrativo o un tumor de la órbita. Los ejemplos de tumor de párpado incluyen carcinoma de células basales, carcinoma escamoso, carcinoma sebáceo, melanoma maligno, hemangioma capilar, hidrocistoma, queratosis seborreica o nevus. Los ejemplos de tumor conjuntival incluyen sarcoma conjuntival de Kaposi, carcinoma escamoso, neoplasia intraepitelial de la conjuntiva, dermoide epibulbar, linfoma de la conjuntiva, melanoma, pinguécula o pterigio. Los ejemplos de tumor coroideo incluyen nevus coroideo, hemangioma coroideo, tumor coroideo metastásico, osteoma coroideo, melanoma coroideo, melanoma de cuerpo ciliar o nevus de Ota. Los ejemplos de tumor de iris incluyen metástasis uveal anterior, quiste de iris, melanocitoma de iris, melanoma de iris o quiste perlado del iris. Los ejemplos de tumor de nervio óptico incluyen

melanocitoma de nervio óptico, meningioma de la vaina del nervio óptico, melanoma coroideo que afecta el nervio óptico o metástasis circumpapilar con neuropatía óptica. Los ejemplos de tumor retiniano incluyen hipertrofia del epitelio pigmentario de la retina (RPE, por sus siglas en inglés), adenoma del RPE, carcinoma del RPE, retinoblastoma o hamartoma de la RPE. En algunas modalidades, la presente invención proporciona métodos para inhibir el epitelio pigmentario de la retina (RPE) o células gliales, tal como inhibir la migración del RPE o células gliales. Los ejemplos de un tumor intraocular infiltrativo incluyen leucemia linfocítica crónica, coroidopatía infiltrativa o linfoma intraocular. Los ejemplos de un tumor de órbita incluyen carcinoma adenoide cístico de la glándula lagrimal, hemangioma cavernoso de la órbita, linfagioma de la órbita, mucocele orbitario, pseudotumor orbitario, rabdomiosarcoma orbitario, hemangioma periocular de la infancia o pseudotumor orbitario esclerosante.

Otro aspecto de la invención son los métodos para tratar o prevenir la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) (por ejemplo, tratar o prevenir la enfermedad de VHL asociada con la pérdida visual). En algunas modalidades, la enfermedad de VHL se caracteriza por tumores. Los tumores pueden ser

malignos o benignos. En otra modalidad, se trata o previene un tumor benigno o malino en el ojo (por ejemplo, tumor ocular) o un quiste (por ejemplo, un quiste ocular) asociado con VHL. En algunas modalidades, los tumores son hemangioblastomas. En algunas modalidades, los tumores son angioma de von Hippel o hemangiomas capilares retinianos (por ejemplo, hemangioma yuxtapapilar).

En algunas modalidades, el sujeto con la enfermedad de VHL tiene una deficiencia de la proteína “pVHL”.

En algunas modalidades, la enfermedad de VHL es grave (por ejemplo, un sujeto con enfermedad de VHL grave tiene una lesión que no puede tratarse de forma eficaz con una modalidad no farmacológica (por ejemplo, láser o crioterapia), por ejemplo, dado que la lesión reside sobre una estructura neuronal significativa o se encuentra adyacente a esta (por ejemplo, nervio óptico, mácula, haz papilomacular) que puede dañarse con láser o crioterapia).

En algunas modalidades, los métodos para tratar o prevenir la enfermedad de VHL comprenden tratar una manifestación ocular o no ocular (por ejemplo, neoplasia maligna o benigna o quiste del riñón, glándula adrenal, páncreas, cerebro, médula

espinal, oído interno, epidídimo o ligamento ancho) de VHL.

En algunas modalidades, el sujeto que está en tratamiento tiene un historial familiar de la enfermedad de VHL o uno o más de hemangioma capilar retiniano (RCH, por sus siglas en inglés), hemangioblastoma cerebeloso o espinal, feocromocitoma, múltiples quistes pancreáticos, adenoma quístico de ligamento ancho o epidídimo, múltiples quistes renales y carcinoma de células renales. En algunas modalidades, el sujeto tiene uno o más de RCH, hemangioblastoma cerebeloso y espinal, feocromocitoma, múltiples quistes pancreáticos, adenoma quístico de ligamento ancho o epidídimo, múltiples quistes renales o carcinoma de células renales antes de cumplir 60 años. En algunas modalidades, el sujeto tiene dos o más hemangioblastomas de la retina o cerebro, o un único hemangioblastoma asociado con una manifestación visceral, tales como quistes pancreáticos o renales; carcinoma de células renales; feocromocitomas adrenales o extraadrenales; tumores de saco endolinfático; adenomas quísticos papilares del epidídimo o ligamento ancho o tumores neuroendócrinos del páncreas. En algunas modalidades, el sujeto tiene una mutación de la línea germinal que provoca enfermedades en el gen de VHL.

En algunas modalidades, el sujeto tiene RCH que presenta actividad, tal como exudación intrarretiniana o subretiniana o deposición de lípidos (que puede reflejar una incompetencia vascular en curso y no refleja cambios residuales luego del tratamiento anterior o secundario a la tracción retiniana coexistente) asociados; mayor tamaño del tumor en comparación con un punto temporal anterior tal como se evaluó mediante fotografía de fondo de ojo o angiografía de fluoresceína (FA, por sus siglas en inglés); hemorragia intra, sub o prerretiniana asociada no secundaria a un tratamiento previo, según se evaluó mediante fotografía de fondo de ojo o FA; aparición de nuevos vasos nutricios o mayor dilatación o tortuosidad de los vasos nutricios existentes en comparación con un punto temporal anterior; y/o células vítreas o niebla indicativa de exudación vitreosa, en ausencia de otras características oculares posiblemente responsables de dichos hallazgos. En algunas modalidades, el sujeto tiene RCH que no es fácilmente tratable mediante crioterapia o láser térmico debido a su tamaño, ubicación posterior, respuesta previa deficiente a la terapia convencional u otros factores.

En algunas modalidades, los métodos o composiciones de la invención se utilizan para tratar o prevenir una complicación de VHL, disfunción visual (por ejemplo, de VHL) o una

complicación fibrosa de VHL (por ejemplo, meningioma fibroso). En determinadas modalidades, los métodos o composiciones de la presente invención se utilizan para tratar una manifestación de VHL como proliferación vascular que comprende vasos yuxtapapilares delgados y superficiales que a menudo se asocian con la proliferación fibrovascular y formación de membranas epirretinianas.

Tratamiento o prevención de cicatrización o fibrosis

Otro aspecto de la invención proporciona métodos para tratar, inhibir o prevenir la cicatrización o fibrosis (por ejemplo, la cicatrización o fibrosis se encuentra debajo de la región macular de la retina). En algunas modalidades, la cicatrización es una cicatriz fibrovascular (por ejemplo, en la retina). En algunas modalidades, la fibrosis es fibrosis hepática, pulmonar o renal. En algunas modalidades, la fibrosis es fibrosis ocular. En algunas modalidades, la fibrosis es fibrosis subretiniana (por ejemplo, asociada con AMD neovascular). En algunas modalidades, la fibrosis subretiniana no se asocia con la AMD neovascular. En algunas modalidades, la fibrosis es fibrosis subfoveal. En algunas modalidades, la fibrosis subfoveal es con atrofia retiniana. En algunas modalidades, la fibrosis subfoveal o fibrosis

subretiniana se desarrolla luego de la administración de un antagonista del VEGF, por ejemplo, monoterapia anti-VEGF.

En algunas modalidades, la cicatrización se produce a partir de cirugía de glaucoma, o luego de la cirugía de glaucoma, tal como trabeculectomía, cirugía de filtrado (tal como cirugía de filtrado de grosor parcial), procedimientos de filtrado de glaucoma, cirugía de glaucoma mínimamente invasiva, cirugía de implante de válvula de glaucoma, cirugía de glaucoma sedal, colocación de tubo de desviación de glaucoma, colocación de stent de glaucoma o cirugía combinada de cataratas y glaucoma. En algunas modalidades, los métodos de la presente invención son útiles para tratar o prevenir la cicatrización relacionada con la cirugía de glaucoma o producida a partir de esta (por ejemplo, que pueda producir una proliferación relacionada con cicatrices). En algunas modalidades, la cicatrización es cicatrización subretiniana. En algunas modalidades, la cicatrización es cicatrización subretiniana que se produce luego de la regresión neovascular coroidea.

En modalidades particulares, los métodos para tratar, inhibir o prevenir la fibrosis subretiniana (por ejemplo, reducir la formación de fibrosis subretiniana) comprenden administrar a

un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y un antagonista del VEGF. En algunas modalidades, el sujeto tiene o se diagnosticó con AMD (por ejemplo, AMD húmeda). En algunas modalidades, el sujeto tiene o se diagnosticó con AMD húmeda avanzada.

Tratamiento o prevención de otros trastornos y enfermedades oftalmológicas

En determinadas modalidades, el trastorno o enfermedad oftalmológica es una catarata (por ejemplo, catarata relacionada con la edad), edema macular diabético, telangiectasia macular (por ejemplo, telangiectasia macular de tipo 1 o 2), degeneración macular atrófica, coriorretinopatía (por ejemplo, coriorretinopatía serosa central), vasculopatía inflamatoria retiniana, angiogénesis retiniana patológica, maculopatía relacionada con la edad, retinoblastoma, pseudoxantoma elástico, enfermedad vitreorretinal, neovascularización subretiniana coroidea, coriorretinopatía serosa central, retinopatía isquémica, retinopatía hipertensiva o retinopatía diabética (por ejemplo, retinopatía diabética proliferativa o no proliferativa, tal como edema macular o isquemia macular),

retinopatía de prematuridad (por ejemplo, asociada con crecimiento anómalo de vasos sanguíneos en el lecho vascular que soportan la retina en desarrollo), enfermedad venosa oclusiva (por ejemplo, una oclusión venosa retiniana, oclusión de la vena ramificada de la retina u oclusión de la vena retiniana central), enfermedad oclusiva arterial (por ejemplo, oclusión de la arteria retiniana ramificada (BRAO, por sus siglas en inglés), oclusión de la arteria retiniana central o síndrome isquémico ocular), coriorretinopatía serosa central (CSC, por sus siglas en inglés), edema macular cistoide (CME, por sus siglas en inglés) (por ejemplo, que afecte la mácula o retina central, o luego de la cirugía de cataratas), telangiectasia retiniana (por ejemplo, caracterizada por la dilatación o tortuosidad de vasos retinianos y la formación de múltiples aneurismas, JXT idiopática, aneurismas miliares de Leber o enfermedad de Coats), macroaneurisma arterial, angiomatosis retiniana, retinopatía inducida por radiación (RIRP, por sus siglas en inglés) o rubeosis iridis (por ejemplo, asociada con la formación de glaucoma neovascular, retinopatía diabética, oclusión de la vena retiniana central, síndrome isquémico ocular o desprendimiento de retina crónico).

En otras modalidades, el trastorno o enfermedad oftalmológica

es enfermedad de células falciformes (SCD, por sus siglas en inglés), anemia o retinopatía de células falciformes (por ejemplo, manifestaciones oculares no neovasculares o no proliferativas). En algunas modalidades, se trata o previene un fenómeno vaso-oclusivo o hemólisis asociada con SCD. En algunas modalidades, las manifestaciones oculares de SCD incluyen oclusiones vasculares en la conjuntiva, iris, retina o coroide. Las manifestaciones oculares no neovasculares o no proliferativas pueden incluir oclusiones vasculares conjuntivas que transforman vasos lisos en fragmentos en forma de coma, atrofia de iris, hemorragias retinianas en "parches de salmón", cambios pigmentarios retinianos y otras anomalías de la vasculatura retiniana, mácula, coroides y disco óptico. En algunas modalidades, la neovascularización o la manifestación ocular proliferativa implica el crecimiento de frondas vasculares anómalas que puede llevar a hemorragia del vítreo, desprendimiento de retina, membranas epirretinianas, que producen pérdida de la visión. En algunas modalidades, los métodos comprenden además llevar a cabo otro tratamiento, tal como diatermia, crioterapia, fotocoagulación por láser o cirugía (por ejemplo, vitrectomía).

En una modalidad, el trastorno o enfermedad oftalmológica es una afección asociada con la neovascularización retiniana

periférica. Los ejemplos de afecciones asociadas con la neovascularización retiniana periférica incluyen enfermedad vascular isquémica, enfermedad inflamatoria con posible isquemia, incontinencia pigmentaria, retinitis pigmentaria, retinosquisis o desprendimiento de retina crónico.

Los ejemplos de enfermedad vascular isquémica incluyen retinopatía proliferativa diabética, oclusión de la vena ramificada de la retina, oclusión arterial ramificada de la retina, fístula carótido-cavernosa, hemoglobinopatía falciforme, hemoglobinopatía no falciforme, síndrome de IRVAN (trastorno vasculítico retiniano caracterizado por vasculitis retiniana idiopática, un aneurisma y neurorretinitis), embolización retiniana, retinopatía de prematuridad, vitreorretinopatía exudativa familiar, síndrome de hiperviscosidad, síndrome del cayado aórtico o enfermedad de Eales. Los ejemplos de hemoglobinopatía falciforme incluyen hemoglobinopatía SS y hemoglobinopatía SC. Los ejemplos de hemoglobinopatía no falciforme incluyen hemoglobinopatía AC y hemoglobinopatía AS. Los ejemplos del síndrome de hiperviscosidad incluyen leucemia, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma múltiple, policitemia o trastorno mieloproliferativo.

En algunas modalidades, el tratamiento o prevención de una enfermedad inflamatoria con posible isquemia abarca tratar o prevenir vasculitis retiniana asociada con enfermedad sistémica, vasculitis retiniana asociada con un agente infeccioso, uveitis o retinopatía en perdigonada. Los ejemplos de enfermedades sistémicas incluyen lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Behcet, enfermedad intestinal inflamatoria, sarcoidosis, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener y poliarteritis nodosa. Los ejemplos de agentes infecciosos incluyen un agente bacteriano que es el agente causante de la sífilis, tuberculosis, enfermedad de Lyme o enfermedad por arañazo de gato, un virus, tal como el herpesvirus, o un parásito, tal como Toxocara canis o Toxoplasma gondii. Los ejemplos de la uveitis incluyen pars planitis o síndrome de uveitis de Fuchs.

Composiciones para administración profiláctica o terapéutica

El Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, antagonistas del VEGF o agentes anti-C5 pueden administrarse como un componente de una composición que comprende además un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una composición farmacéutica. En

determinadas modalidades, cada agente terapéutico se administra al sujeto en una composición separada. No obstante, en otras modalidades, pueden administrarse al sujeto dos o más agentes terapéuticos en la misma composición. En una modalidad, una composición de la invención comprende una cantidad eficaz de Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este, un antagonista del VEGF y/o un agente anti-C5, y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra modalidad, se administra una composición que comprende el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y otra composición que comprende un antagonista del VEGF. En algunas modalidades, se administra otra composición que comprende un agente anti-C5. En algunas modalidades, se administra una composición que comprende el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y un antagonista del VEGF. En algunas modalidades, también se administra otra composición que comprende un agente anti-C5.

La administración de cada antagonista puede ser mediante cualquier medio adecuado que produzca una cantidad de Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, antagonista del VEGF y/o agente anti-C5 que sea eficaz para el tratamiento o prevención de un trastorno o enfermedad

oftalmológica. Cada antagonista, por ejemplo, puede mezclarse con una sustancia portadora adecuada, y generalmente está presente en una cantidad de 1-95 % en peso del peso total de la composición. La composición puede proporcionarse en una forma de dosificación que sea adecuada para administración oftálmica, oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea), rectal, transdérmica, nasal o por inhalación. En una modalidad, la composición se encuentra en una forma que sea adecuada para inyección directamente en el ojo. La composición puede presentarse en forma, por ejemplo, de comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, granulados, suspensiones, emulsiones, soluciones, geles, inclusive hidrogeles, pastas, ungüentos, cremas, apósitos, dispositivos de administración, supositorios, enemas, inyectables, implantes, atomizadores, gotas o aerosoles. Las composiciones que comprenden uno o más antagonistas pueden formularse de acuerdo con las prácticas farmacéuticas convencionales (ver, por ejemplo, Remington: ***The Science and Practice of Pharmacy,*** (20.ª edición) ed. A. R. Gennaro, 2000, Lippincott Williams y Wilkins, Philadelphia, Pa. y ***Encyclopedia of Pharmaceutical Technology,*** eds., J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988-2002, Marcel Dekker, Nueva York).

En un aspecto útil, las composiciones se administran de forma

parenteral (por ejemplo, mediante implante o inyección subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, intraocular, intravítrea, retrobulbar, subconjuntival o subtenoniana) o sistémica. Las formulaciones para la administración parenteral o sistémica incluyen soluciones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles. Puede utilizarse una variedad de portadores acuosos, por ejemplo, agua, agua amortiguada, solución salina y similares. Los ejemplos de otros vehículos adecuados incluyen polipropilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, gelatina, hidrogeles, naftalenos hidrogenados y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Dichas formulaciones pueden contener además sustancias auxiliares, tales como agentes dispersantes, conservantes, humectantes, amortiguadores y/o emulsionantes. Se pueden usar polímero láctido biodegradable, biocompatible, copolímero láctido/glicólido o copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno para controlar la liberación de los ingredientes activos.

De manera alternativa, las composiciones pueden administrarse mediante ingesta oral. Las composiciones destinadas al uso oral pueden prepararse en forma sólida o líquida, de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la

fabricación de composiciones farmacéuticas.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, pastillas, polvos y gránulos. Generalmente, estas preparaciones farmacéuticas contienen ingredientes activos mezclados con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Estos incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, celulosa, almidón, fosfato de calcio, fosfato de sodio, caolín y similares. También pueden utilizarse agentes aglutinantes, agentes amortiguadores y/o agentes lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio). Los comprimidos y las píldoras se pueden preparar adicionalmente con recubrimientos entéricos. Las composiciones pueden contener opcionalmente agentes endulzantes, saborizantes, colorantes, perfumantes y conservantes con la finalidad de proporcionar una preparación más agradable.

Las composiciones útiles para uso oftálmico incluyen comprimidos que comprenden uno o más antagonistas mezclados con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes o cargas inertes (por ejemplo, sacarosa y sorbitol), agentes

lubricantes, deslizantes y antiadhesivos (por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de cinc, ácido esteárico, sílices, aceites vegetales hidrogenados o talco).

Los antagonistas de la presente invención pueden mezclarse en un comprimido u otro vehículo, o pueden separarse. En un ejemplo, un antagonista se encuentra en el interior del comprimido y el otro antagonista se encuentra en el exterior, de forma tal que se libere una parte sustancial del otro antagonista antes de la liberación del antagonista contenido. De desearse, los antagonistas en forma de comprimido pueden administrarse mediante el uso de un dispositivo de administración de fármacos (ver más adelante).

Por ejemplo, las composiciones de la presente invención pueden administrarse de forma intraocular mediante inyección intravítrea en el ojo, así como mediante inyecciones subconjuntivales y subtenoniana. Otras vías de administración incluyen transescleral, retrobulbar, intraperitoneal, intramuscular e intravenosa. De manera alternativa, las composiciones pueden administrarse mediante el uso de un dispositivo de administración de fármacos o un implante intraocular (ver más adelante).

En una modalidad, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este o un antagonista del VEGF (por ejemplo, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, pegaptanib sódico o ESBA1008) se administra de forma intravítrea con una aguja de calibre 30 o 27. En algunas modalidades, se utiliza una aguja de 0,5 pulgadas. En una modalidad, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este se administra de forma intravítrea con una aguja de 0,5 pulgadas de calibre 30 y un antagonista del VEGF (por ejemplo, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, pegaptanib sódico o ESBA1008) se administra de forma intravítrea con una aguja de calibre 27. En algunas modalidades, se administran 50 µL (1,5 mg en 0,05 mL) del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este de forma intravítrea con una aguja de 0,5 pulgadas de calibre 30 y se administran 50µL de un antagonista del VEGF (por ejemplo, 0,5 mg de ranibizumab, 1,25 mg de bevacizuamb o 2,0 mg de aflibercept) de forma intravítrea con una aguja de calibre 27.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, y cápsulas de gelatina blanda farmacéuticamente aceptables. Estas formas pueden contener diluyentes inertes

utilizados comúnmente en la técnica, tales como un medio de aceite o agua, y también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes de suspensión.

En algunas instancias, las composiciones también pueden administrarse de forma tópica, por ejemplo, mediante aplicación directa o por parches a una región, tal como la epidermis o el ojo, susceptible a un trastorno neovascular o afectada por este, o mediante iontoforesis.

En una modalidad, las composiciones pueden comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En una modalidad, los excipientes para composiciones que comprenden un antagonista incluyen, de modo no taxativo, agentes amortiguadores, tensioactivos no iónicos, conservantes, agentes de tonicidad, azúcares, aminoácidos y agentes de ajuste del pH. Los agentes amortiguadores adecuados incluyen, de modo no taxativo, fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico y acetato de sodio. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen, de modo no taxativo, ésteres de ácidos grasos de polioxietilenosorbitán tales como polisorbato 20 y polisorbato 80. Los conservantes adecuados incluyen, de modo no taxativo, alcohol bencílico. Los agentes

de tonicidad adecuados incluyen, de modo no taxativo, cloruro de sodio, manitol y sorbitol. Los azúcares adecuados incluyen, de modo no taxativo, α,α-trehalosa. Los aminoácidos adecuados incluyen, de modo no taxativo, glicina e histidina. Los agentes de ajuste del pH adecuados incluyen, de modo no taxativo, ácido clorhídrico, ácido acético e hidróxido de sodio. En una modalidad, el agente o agentes de ajuste del pH se encuentran presentes en una cantidad eficaz para proporcionar un pH de alrededor de 3 a alrededor de 8, de alrededor de 4 a alrededor de 7, de alrededor de 5 a alrededor de 6, de alrededor de 6 a alrededor de 7, de alrededor de 7 a alrededor de 7,5. En una modalidad, las composiciones no comprenden un conservante. En otra modalidad, la composición no comprende un agente antimicrobiano. En otra modalidad, la composición no comprende un agente bacteriostático. Los excipientes adecuados para un antagonista del VEGF también incluyen aquellos descritos en la patente estadounidense n.° 7,365,166, cuyo contenido se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

En una modalidad, la composición se encuentra en forma de una solución acuosa que es adecuada para inyección. En una modalidad, una composición se encuentra en forma de una

solución acuosa que es adecuada para inyección. En una modalidad, una composición comprende el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, un agente amortiguador, un agente de ajuste del pH y agua para inyección. En otra modalidad, una composición comprende el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico, cloruro de sodio, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio.

En una modalidad, la composición comprende un antagonista del VEGF, un agente amortiguador, un azúcar, un tensioactivo no iónico y agua para inyección. En otra modalidad, la composición comprende un antagonista del VEGF, fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico, deshidrato de α,α-trehalosa y polisorbato 20. En una modalidad, la composición comprende un antagonista del VEGF, un agente amortiguador, un agente de ajuste del pH, un agente de tonicidad y agua adecuada para inyección. En otra modalidad, la composición comprende un antagonista del VEGF, fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico, cloruro de sodio, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio. En una modalidad, el antagonista del VEGF es un aptámero anti-VEGF pegilado, por ejemplo, pegaptanib sódico.

En otra modalidad, el antagonista del VEGF es ranibizumab, bevacizumab, aflibercept o ESBA1008. La presente invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de los antagonistas. Un antagonista de la presente invención puede poseer un grupo funcional suficientemente básico, que puede reaccionar con cualquiera de una cantidad de ácidos orgánicos e inorgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Tal como se conoce en la técnica, una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable se forma a partir de un ácido farmacéuticamente aceptable. Dichas sales incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977) y The Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection, and Use. P. H. Stahl y C. G. Wermuth (ED.s), Verlag, Zurich (Suiza) 2002, las cuales se incorporan a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

Los ejemplos de una sal farmacéuticamente aceptable incluyen sales de tartarato, sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato,

glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, canforsulfonato, pamoato, fenilacetato, trifluoroacetato, acrilato, clorobenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, metilbenzoato, o-acetoxibenzoato, naftaleno-2-benzoato, isobutirato, fenilbutirato, α-hidroxibutirato, butin-1,4-dicarboxilato, hexin-1,4-dicarboxilato, caprato, caprilato, cinamato, glicolato, heptanoato, hipurato, malato, hidroximaleato, malonato, mandelato, mesilato, nicotinato, ftalato, teraftalato, propiolato, propionato, fenilpropionato, sebacato, suberato, p-bromobencenosulfonato, clorobencenosulfonato, etilsulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, metilsulfonato, naftalen-1-sulfonato, naftalen-2-sulfonato, naftalen-1,5-sulfonato y xilenosulfonato. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" incluye un hidrato de un compuesto de la invención y también se refiere a una sal de un antagonista de la presente invención con un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional de ácido carboxílico o un grupo funcional de fosfato de hidrógeno, y una base. Las bases adecuadas incluyen, de modo no taxativo, hidróxidos de metales alcalinos tales como sodio, potasio y litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y cinc; amoníaco y aminas orgánicas, tales como

mono, di o trialquilaminas hidroxisustituidas o no sustituidas, diciclohexilamina; tributil amina; piridina; N-metilo, N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono, bis o tris(2-OH-alquilaminas inferiores), tales como mono, bis o tris(2-hidroxietil)amina, 2-hidroxi-terc-butilamina o tris-(hidroximetil)metilamina, N,N-di-alquilo inferior-N-(hidroxilo-alquilo inferior)-aminas, tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina o tri-(2-hidroxietil)amina; N-metil-D-glucamina; y aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. En una modalidad, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio. En otra modalidad, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de persodio.

La presente invención proporciona además un Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad, las presentes composiciones comprenden alrededor de 30,0 mg del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, alrededor de 0,3 mg de monohidrato de fosfato de sodio monobásico, alrededor de 2,1 mg de heptahidrato de fosfato de sodio dibásico y alrededor de 9,0 mg de cloruro de sodio por alrededor de 1 mL. En algunas modalidades, se encuentran presentes ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio, según sea necesario, para ajustar el pH de la composición. En algunas modalidades, el pH es de

alrededor de 5,5 a alrededor de 7,5, o alrededor de 6,0.

En algunas modalidades, las composiciones comprenden alrededor de 3 % (p/v) del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, alrededor de 0,03 % (p/v) de monohidrato de fosfato de sodio monobásico, alrededor de 0,2 % (p/v) de heptahidrato de fosfato de sodio dibásico, alrededor de 0,9 % (p/v) de cloruro de sodio y alrededor de 95,9 % (p/v) de agua. En algunas modalidades, se encuentran presentes ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio, según sea necesario, para ajustar el pH de la composición. En algunas modalidades, el pH es de alrededor de 5,5 a alrededor de 7,5, o alrededor de 6,0.

En determinadas modalidades, la concentración del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, un antagonista del VEGF (por ejemplo, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, ESBA1008 o pegaptanib sódico), y/o un agente anti-C5 (por ejemplo, ARC1905 o una sal farmacéuticamente aceptable de este) en una composición es de alrededor de 0,002 mg/mL a alrededor de 50 mg/mL. En algunas modalidades, la concentración del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, un antagonista del VEGF (por ejemplo, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, ESBA1008

o pegaptanib sódico), y/o un agente anti-C5 (por ejemplo, ARC1905 o una sal farmacéuticamente aceptable de este) en una composición es inferior o alrededor de 100 mg/mL, inferior que alrededor de 50 mg/mL, inferior que alrededor de 40 mg/mL, inferior que alrededor de 30 mg/mL, inferior que alrededor de 25 mg/mL, inferior que alrededor de 20 mg/mL, inferior que alrededor de 15 mg/mL, inferior que alrededor de 10 mg/mL o inferior que alrededor de 5 mg/mL. En determinadas modalidades, la concentración del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, un antagonista del VEGF (por ejemplo, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, ESBA1008 o pegaptanib sódico), y/o un agente anti-C5 (por ejemplo, ARC1905 o una sal farmacéuticamente aceptable de este) en una composición es de alrededor de 0,3 mg/mL a alrededor de 100 mg/mL, de alrededor de 0,3 mg/mL a alrededor de 50 mg/mL, de alrededor de 0,3 mg/mL a alrededor de 40 mg/mL, de alrededor de 0,3 mg/mL a alrededor de 30 mg/mL, de alrededor de 0,3 a alrededor de 25 mg/mL, de alrededor de 0,3 mg/mL a alrededor de 20 mg/mL, de alrededor de 0,3 mg/mL a alrededor de 15 mg/mL, de alrededor de 0,3 mg/mL a alrededor de 10 mg/mL, de alrededor de 1 mg/mL a alrededor de 100 mg/mL, de alrededor de 1 mg/mL a alrededor de 50 mg/mL, de alrededor de 1 mg/mL a alrededor de 40 mg/mL, de alrededor de 1 mg/mL a alrededor de 30 mg/mL, de alrededor de 1 mg/mL a alrededor de 25 mg/mL, de

alrededor de 1 mg/mL a alrededor de 20 mg/mL, de alrededor de 1 mg/mL a alrededor de 15 mg/mL, de alrededor de 1 mg/mL a alrededor de 10 mg/mL, de alrededor de 1 mg/ mL a alrededor de 5 mg/mL, de alrededor de 5 mg/mL a alrededor de 100 mg/mL, o de alrededor de 5 mg/mL a alrededor de 50 mg/mL.

En determinadas modalidades, los métodos de la invención comprenden administrar el Antagonista A y, opcionalmente, uno o ambos de un antagonista del VEGF y un agente anti-C5 como un componente de una composición farmacéutica. En una modalidad, la presente invención proporciona composiciones que comprenden una cantidad eficaz de: (a) el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este; y (b) un antagonista del VEGF o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En determinadas modalidades, las composiciones comprenden además una cantidad eficaz de un agente anti-C5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, las composiciones estabilizan uno o más del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, antagonista del VEGF y agente anti-C5. En determinadas modalidades, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, el antagonista del VEGF y/o el agente anti-C5 no afectan de forma adversa la actividad del otro u otros agentes presentes en la composición. En modalidades

particulares, al menos alrededor de 90 % de uno o más agentes activos de la composición, por ejemplo, Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, agonista del VEGF, o agente anti-C5, es químicamente estable cuando la composición se almacena a una temperatura de alrededor de 2,0 °C a alrededor de 8,0 °C durante al menos alrededor de doce semanas.

En modalidades particulares, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, antagonista del VEGF o agente anti-C5 es químicamente estable cuando no muestran signos de descomposición o modificación que produzcan la formación de una nueva entidad química. En modalidades particulares, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, el antagonista del VEGF o el agente anti-C5 es químicamente estable cuando al menos alrededor de 50 %, al menos alrededor de 60 %, al menos alrededor de 70 %, al menos alrededor de 80 %, al menos alrededor de 90 %, al menos alrededor de 95 % o al menos alrededor de 99 % del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, el antagonista del VEGF o el agente anti-C5 no muestran signos de descomposición o modificación que produzcan una nueva entidad química, por ejemplo, cuando se almacenan a una temperatura de alrededor de 2,0 °C a alrededor de 8,0 °C

durante al menos alrededor de doce semanas.

En determinadas modalidades, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este no afectan de forma adversa la actividad del antagonista del VEGF (por ejemplo, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, pegaptanib sódico o ESBA1008) o el ARC1905 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En determinadas modalidades, el antagonista del VEGF (por ejemplo, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, pegaptanib sódico o ESBA1008) no afecta de forma adversa la actividad del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, o ARC1905 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En determinadas modalidades, ARC1905 o una sal farmacéuticamente aceptable de este no afecta de forma adversa la actividad del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, o agonista del VEGF (por ejemplo, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, pegaptanib sódico o ESBA1008).

En modalidades particulares, las composiciones comprenden el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, pegaptanib sódico o ESBA1008, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y las composiciones son física o químicamente estables con

respecto a ambos agentes activos a un pH en particular o adecuados para administración parenteral. En modalidades particulares, las composiciones comprenden el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, pegaptanib sódico o ESBA1008 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y ARC1905, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y las composiciones son física o químicamente estables con respecto a todos los agentes activos a un pH en particular o adecuados para administración parenteral. En modalidades particulares, una composición es físicamente estable si al menos alrededor de 50 %, al menos alrededor de 60 %, al menos alrededor de 70 %, al menos alrededor de 80 %, al menos alrededor de 90 %, al menos alrededor de 95 % o al menos alrededor de 99 % de todos los agentes activos, es decir, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, el antagonista del VEGF y el agente anti-C5 (cuando se encuentra presente) presentes en la composición no muestran signos de agregación, precipitación o desnaturalización tras examinación visual de color o transparencia, o según se mida mediante difusión de luz UV o mediante cromatografía por exclusión de tamaño (SEC, por sus siglas en inglés) o calorimetría de barrido diferencial (DSC, por sus siglas en inglés).

En modalidades particulares, las composiciones de la invención se consideran físicamente estables si luego del almacenamiento la cantidad promedio de partículas detectadas no supera alrededor de 50 partículas/mL, donde las partículas tienen un diámetro > alrededor de 10 µm y no supera las 5 partículas/mL, donde las partículas tienen un diámetro > 25 µm, según se mide mediante el ensayo de conteo de partículas con oscurecimiento de luz descrito en ***(788) Particulate Matter in Injections,*** Revised Bulletin, Official, 1 de octubre 2011, The United States Pharmacopeial Convention.

En modalidades particulares, las composiciones se consideran físicamente estables si luego del almacenamiento la cantidad promedio de partículas detectadas no supera 50 partículas/mL, donde las partículas tienen un diámetro > 10 µm y no supera las 5 partículas/mL, donde las partículas tienen un diámetro > 25 µm, y no supera las 2 partículas/mL, donde las partículas tienen un diámetro > 50 µm, según se mide mediante el ensayo de conteo de partículas de método microscópico descrito en ***(788) Particulate Matter in Injections,*** Revised Bulletin, Official, 1 de octubre 2011, The United States Pharmacopeial Convention.

En modalidades particulares, las composiciones comprenden el

Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, un antagonista del VEGF (por ejemplo, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, ESBA1008 o pegaptanib sódico) y, opcionalmente, un agente anti-C5 (por ejemplo, ARC1905 o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y son químicamente estables durante al menos ocho semanas o al menos doce semanas a 25 °C o durante al menos doce semanas o al menos dieciséis semanas o al menos 24 semanas a 4 °C. En modalidades particulares, al menos 80 % de cada uno del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, antagonista del VEGF y agente anti-C5 (de estar presente) no muestran signos de descomposición o modificación que produzcan la formación de una nueva entidad química de conformidad con al menos una de estas condiciones.

En modalidades particulares, las composiciones comprenden los siguientes: (1) el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este; (2) un antagonista del VEGF; opcionalmente, (3) un agente anti-C5; (4) un amortiguador; opcionalmente, (5) un modificador de tonicidad; y, opcionalmente, (6) un tensioactivo. En modalidades específicas de dichas composiciones, el amortiguador es un amortiguador de histidina, acetato, fosfato o Tris, o una mezcla de estos; el modificador de tonicidad es cloruro de

sodio, manitol, sorbitol o trehalosa, o una mezcla de estos; y el tensioactivo es polisorbato 20. En diversas modalidades, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este está presente en composiciones de la invención a una concentración de alrededor de 0,1 mg/mL a alrededor de 200 mg/mL y el antagonista del VEGF está presente en una concentración de alrededor de 0,1 mg/mL a alrededor de 200 mg/mL. De estar presente, el agente anti-C5 está presente en una concentración de alrededor de 0,1 mg/mL a alrededor de 200 mg/mL. El amortiguador está presente en una concentración de alrededor de 1 mM a alrededor de 200 mM; el modificador de tonicidad está presente en una concentración de alrededor de 10 mM a alrededor de 200 mM (cloruro de sodio), de alrededor de 1 % a alrededor de 10 % (p/v) (sorbitol), o de alrededor de 1 % a alrededor de 20 % (p/v) (trehalosa); y el tensioactivo, cuando está presente, está presente en una concentración de alrededor de 0,005 % a alrededor de 0,05 % o en una concentración de alrededor de 0,001 %) a alrededor de 0,05 %).

En modalidades particulares, la relación de la concentración (masa de Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este menos la de su grupo -R/volumen de la composición) del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de

este con respecto a la concentración (masa/volumen de la composición) del antagonista del VEGF (por ejemplo, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, pegaptanib sódico o ESBA1008), ARC1905, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, presente en la composición es inferior, o inferior o igual a 25,0, inferior, o inferior o igual a 10,0, inferior, o inferior o igual a 9,0, inferior, inferior, o inferior o igual a 8,0, inferior, o inferior o igual a 7,0, inferior, o inferior o igual a 6,0, inferior, o inferior o igual a 5,0, inferior, o inferior o igual a 4,0, inferior, o inferior o igual a 3,0, inferior, o inferior o igual a 2,0 o inferior, o inferior o igual a 1,0. El grupo -R del Antagonista A se representa en la Figura 1. En modalidades particulares, la relación de la concentración (masa de Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este menos la de su grupo -R/volumen de la composición) del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este con relación a la concentración (masa/volumen de la composición) del antagonista del VEGF (por ejemplo, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, pegaptanib sódico o ESBA1008), ARC1905, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, presente en la composición se encuentra en el intervalo de alrededor de 1 a alrededor de 10, de alrededor de 2 a alrededor de 5, alrededor de 3 alrededor de 4 o alrededor de 5. En

determinadas modalidades, las composiciones comprenden el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, un antagonista del VEGF (por ejemplo, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, pegaptanib sódico o ESBA1008) y ARC1905 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad en particular, las composiciones comprenden el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, un antagonista del VEGF (por ejemplo, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, ESBA1008 o pegaptanib sódico) y, opcionalmente, un agente anti-C5 (por ejemplo, ARC1905 o una sal farmacéuticamente aceptable de este), donde la relación de la concentración del antagonista del PDGF con respecto a la concentración del antagonista del VEGF (y/o agente anti-C5) es inferior a 2; y las composiciones comprenden además cloruro de sodio en una concentración de alrededor de 10 mM a alrededor de 200 mM, histidina en una concentración de alrededor de 1 mM a alrededor de 100 mM, y polisorbato (por ejemplo, polisorbato 20) en una concentración de alrededor de 0,005 % a alrededor de 0,05 %, donde el pH de la composición es de alrededor de 5,5 a alrededor de 7,0.

En determinadas modalidades, las composiciones comprenden uno o más de un modificador de tonicidad, un tensioactivo y un

amortiguador adecuados para lograr o mantener el pH particular o que sean adecuados para administración parenteral. Los amortiguadores adecuados incluyen aquellos descritos en la presente, así como otros conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, amortiguadores de Good, por ejemplo, MES.

En determinadas modalidades, las composiciones comprenden el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, un antagonista del VEGF (por ejemplo, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, ESBA1008 o pegaptanib sódico), y un modificador de tonicidad que es sorbitol o cloruro de sodio, o mezcla de estos. En determinadas modalidades, las composiciones comprenden además un agente anti-C5 (por ejemplo, ARC1905 o una sal farmacéuticamente aceptable de este). En modalidades particulares, el modificador de tonicidad es sorbitol y el pH de la composición es de alrededor de 5,0 a alrededor de 8,0, de alrededor de 5,0 a alrededor de 7,0, alrededor de 6,0 o alrededor de 7.0. En modalidades particulares, el modificador de tonicidad es cloruro de sodio y el pH de la composición es de alrededor de 5,0 a alrededor de 8,0, de alrededor de 5,0 a alrededor de 7,0, de alrededor de 5,5 a alrededor de 7,5, de alrededor de 6,0 a alrededor de 8,0, alrededor de 8,0, alrededor de 7,0 o

alrededor de 6,0. En determinadas modalidades, el modificador de tonicidad es sorbitol de alrededor de 1 % a alrededor de 10 % (p/v), alrededor de 2 % (p/v), alrededor de 3 % (p/v), alrededor de 4 % (p/v), alrededor de 5 % (p/v), alrededor de 6 % (p/v), alrededor de 7 % (p/v), alrededor de 8 % (p/v), alrededor de 9 % (p/v) o alrededor de 10 % (p/v). En modalidades particulares, el modificador de tonicidad es cloruro de sodio a una concentración de alrededor de 10 mM a alrededor de 200 mM, de alrededor de 50 mM a 200 mM, de alrededor de 75 mM a alrededor de 200 mM, de alrededor de 50 mM a alrededor de 150 mM, de alrededor de 100 mM, de alrededor de 110 mM, de alrededor de 120 mM, de alrededor de 130 mM, de alrededor de 140 mM o alrededor de 150 mM. En una modalidad, el modificador de tonicidad es cloruro de sodio a una concentración de alrededor de 130 mM. En otras modalidades, el modificador de tonicidad es cloruro de sodio a una concentración de alrededor de 75 mM o alrededor de 120 mM. Con respecto a la concentración del modificador de tonicidad, "mM" se refiere a milimoles del modificador de tonicidad por litro de composición.

En determinadas modalidades, las composiciones comprenden el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, un antagonista del VEGF (por ejemplo, ranibizumab,

bevacizumab, aflibercept, ESBA1008 o pegaptanib sódico), y un amortiguador capaz de lograr o mantener el pH de la composición dentro de un intervalo deseado. En determinadas modalidades, las composiciones comprenden además un agente anti-C5 (por ejemplo, ARC1905 o una sal farmacéuticamente aceptable de este). En determinadas modalidades, las composiciones comprenden histidina (por ejemplo, L-histidina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta) o fosfato como un amortiguador, por ejemplo, fosfato de sodio, fosfato de potasio o ambos. En determinadas modalidades, el amortiguador está presente a una concentración de alrededor de 1 mM a alrededor de 200 mM, de alrededor de 1 mM a alrededor de 150 mM, de alrededor de 1 mM a alrededor de 20 mM, de alrededor de 1 mM a alrededor de 10 mM, de alrededor de 2 mM a alrededor de 100 mM, de alrededor de 2 mM a alrededor de 20 mM, de alrededor de 5 mM a alrededor de 20 mM o alrededor de 10 mM. En modalidades particulares, el pH de la composición amortiguada es de alrededor de 5,0 a alrededor de 8,0, de alrededor de 5,0 a alrededor de 7,0, de alrededor de 5,5 a alrededor de 7,5, de alrededor de 5,5 a alrededor de 7,0 o alrededor de 6,0. En una modalidad, la composición amortiguada tiene un pH de alrededor de 5,5 a alrededor de 7,0. En determinadas modalidades, el amortiguador comprende histidina a una concentración de alrededor de 1 mM a

alrededor de 200 mM, de alrededor de 1 mM a alrededor de 150 mM, de alrededor de 2 mM a alrededor de 100 mM, de alrededor de 5 mM a alrededor de 20 mM o alrededor de 10 mM, y la composición amortiguada tiene un pH de alrededor de 5,5 a alrededor de 7,0, o alrededor de 6,0. En una modalidad en particular, el amortiguador comprende histidina a una concentración de alrededor de 10 mM y el pH de la composición amortiguada con histidina es de alrededor de 6,0. Con respecto a la concentración de amortiguador, "mM" se refiere a milimoles de amortiguador (por ejemplo, histidina) por litro de composición.

En determinadas modalidades, las composiciones comprenden el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, un antagonista del VEGF (por ejemplo, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, ESBA1008 o pegaptanib sódico), y un amortiguador que comprende fosfato, solo o combinado con histidina. En determinadas modalidades, las composiciones comprenden además un agente anti-C5 (por ejemplo, ARC1905 o una sal farmacéuticamente aceptable de este). El amortiguador de fosfato puede ser, por ejemplo, un amortiguador de fosfato de sodio o fosfato de potasio. En determinadas modalidades, el amortiguador comprende fosfato a una concentración de alrededor de 1 mM a alrededor de 200 mM, de alrededor de 1 mM

a alrededor de 50 mM, de alrededor de 2 mM a alrededor de 200 mM, de alrededor de 2 mM a alrededor de 50 mM, de alrededor de 5 mM a alrededor de 200 mM, de alrededor de 5 mM a alrededor de 100 mM, de alrededor de 5 mM a alrededor de 50 mM, de alrededor de 10 mM a alrededor de 150 mM, de alrededor de 10 mM a alrededor de 100 mM, de alrededor de 5 mM, alrededor de 10 mM, alrededor de 25 mM o alrededor de 50 mM. En modalidades particulares, el pH de la composición amortiguada es de alrededor de 5,0 a alrededor de 8,0, de alrededor de 6,0 a alrededor de 8,0, de alrededor de 5,5 a alrededor de 7,5, de alrededor de 5,5 a alrededor de 7,0 o alrededor de 6,0, alrededor de 7,0 o alrededor de 8,0. En una modalidad, el amortiguador comprende fosfato, y la composición amortiguada tiene un pH de alrededor de 6,0 a alrededor de 8,0. En determinadas modalidades, el amortiguador comprende fosfato a una concentración de alrededor de 5 mM a alrededor de 200 mM, de alrededor de 5 mM a alrededor de 150 mM, de alrededor de 5 mM a alrededor de 100 mM, alrededor de 5 mM, alrededor de 8 mM, alrededor de 10 mM, alrededor de 25 mM o alrededor de 50 mM, y la composición amortiguada tiene un pH de alrededor de 5,5 a alrededor de 7,5, de alrededor de 5,5 a alrededor de 7,0, o alrededor de 6,0. En una modalidad en particular, el amortiguador comprende fosfato a una concentración de alrededor de 10 mM,

y la composición amortiguada tiene un pH de alrededor de 6,2.

En determinadas modalidades, las composiciones comprenden el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, un antagonista del VEGF (por ejemplo, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, ESBA1008 o pegaptanib sódico), y un tensioactivo. En determinadas modalidades, las composiciones comprenden además un agente anti-C5 (por ejemplo, ARC1905 o una sal farmacéuticamente aceptable de este). En modalidades particulares, el tensioactivo es polisorbato 20 a una concentración de alrededor de 0,001 % (p/v) a alrededor de 0,05 % (p/v), de alrededor de 0,002 % (p/v) a alrededor de 0,05 % (p/v), de alrededor de 0,005 % (p/v) a alrededor de 0,05 % (p/v), de alrededor de 0,01 % (p/v) a alrededor de 0,05 % (p/v), o alrededor de 0,02 % (p/v).

En una modalidad, las composiciones comprenden el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, un antagonista del VEGF (por ejemplo, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, ESBA1008 o pegaptanib sódico), histidina y NaCl. En determinadas modalidades, las composiciones comprenden además un agente anti-C5 (por ejemplo, ARC1905 o una sal farmacéuticamente aceptable de este). La composición puede comprender además polisorbato.

En determinadas modalidades, las composiciones comprenden una cantidad eficaz de: (a) de alrededor de 0,3 mg/mL a alrededor de 30 mg/mL del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este; (b) de alrededor de 0,5 mg/mL a alrededor de 20 mg/mL de un antagonista del VEGF (por ejemplo, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, ESBA1008 o pegaptanib sódico) y uno o ambos de: (c) un amortiguador capaz de lograr o mantener el pH de las composiciones a alrededor de un pH de 5,0 a un pH de alrededor de 8,0 y (d) un modificador de tonicidad. En determinadas modalidades, las composiciones comprenden (e) de alrededor de 0,3 mg/mL a alrededor de 30 mg/mL de un agente anti-C5 (por ejemplo, ARC1905 o una sal farmacéuticamente aceptable de este). En determinadas modalidades, el amortiguador tiene de alrededor de 1 mM a alrededor de 20 mM de L-histidina o de alrededor de 1 mM a alrededor de 20 mM de fosfato de sodio, y el modificador de tonicidad tiene de alrededor de 10 mM a alrededor de 200 mM de NaCl, de alrededor de 1 % a alrededor de 20 % (p/v) de sorbitol, o de alrededor de 1 % a alrededor de 20 % (p/v) de trehalosa. En modalidades particulares, las composiciones comprenden además: (f) de alrededor de 0,001 % (p/v) a alrededor de 0,05 % (p/v) de tensioactivo.

En determinadas modalidades, las composiciones comprenden: (a) de alrededor de 0,3 mg/mL a alrededor de 30 mg/mL del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y (b) de alrededor de 0,5 mg/mL a alrededor de 20 mg/mL de un antagonista del VEGF (por ejemplo, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, ESBA1008 o pegaptanib sódico). En determinadas modalidades, las composiciones comprenden (c) de alrededor de 0,3 mg/mL a alrededor de 30 mg/mL de un agente anti-C5 (por ejemplo, ARC1905 o una sal farmacéuticamente aceptable de este). En determinadas modalidades, cualquiera de estas composiciones comprende además uno o ambos de: (d) de alrededor de 1 mM a alrededor de 20 mM de L-histidina y (e) de alrededor de 10 mM a alrededor de 200 mM de NaCl. En modalidades adicionales, las composiciones comprenden además: (f) de alrededor de 0,001 % (p/v) a alrededor de 0,05 % (p/v) de tensioactivo, que opcionalmente es polisorbato. En una modalidad en particular, las composiciones comprenden: (a) de alrededor de 0,3 mg/mL a alrededor de 30 mg/mL del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este; (b) de alrededor de 0,5 mg/mL a alrededor de 20 mg/mL de un antagonista del VEGF (por ejemplo, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, ESBA1008 o pegaptanib sódico); (c) alrededor de 1 mM a alrededor de 20 mM de L-histidina; y (d) de alrededor de 10 mM a alrededor de 200 mM de NaCl, donde el pH de las

composiciones es de alrededor de 5,0 a alrededor de 7,0. En determinadas modalidades, las composiciones comprenden (e) de alrededor de 0,3 mg/mL a alrededor de 30 mg/mL de un agente anti-C5 (por ejemplo, ARC1905 o una sal farmacéuticamente aceptable de este). En determinadas modalidades, las composiciones comprenden además: (f) alrededor de 0,01 % (p/v) de polisorbato 20.

En determinadas modalidades, las composiciones comprenden: (a) de alrededor de 1,0 mg/mL a alrededor de 100 mg/mL o de alrededor de 5,0 mg/mL a alrededor de 50 mg/mL del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y (b) de alrededor de 1,0 mg/mL a alrededor de 50 mg/mL de un antagonista del VEGF (por ejemplo, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, ESBA1008 o pegaptanib sódico). En determinadas modalidades, las composiciones comprenden además (c) de alrededor de 1,0 mg/mL a alrededor de 100 mg/mL de un agente anti-C5 (por ejemplo, ARC1905 o una sal farmacéuticamente aceptable de este). En otras modalidades, cualquiera de las composiciones comprende además uno o ambos de (d) de alrededor de 1 mM a alrededor de 20 mM de L-histidina y (e) de alrededor de 10 mM a alrededor de 200 mM de NaCl. En modalidades adicionales, cualquiera de las composiciones comprende además: (f) de alrededor de 0,001 % (p/v) a

alrededor de 0,05 % (p/v) de tensioactivo, que opcionalmente es polisorbato.

En determinadas modalidades, las composiciones comprenden: (a) de alrededor de 0,3 mg/mL a alrededor de 30 mg/mL del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este; (b) de alrededor de 0,5 mg/mL a alrededor de 20 mg/mL de un antagonista del VEGF (por ejemplo, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, ESBA1008 o pegaptanib sódico) y uno o ambos de (c) un amortiguador capaz de lograr o mantener el pH de la composición de alrededor de 5,0 a alrededor de 8,0 y (d) un modificador de tonicidad. En determinadas modalidades, las composiciones comprenden además de alrededor de 0,3 mg/mL a alrededor de 30 mg/mL de un agente anti-C5 (por ejemplo, ARC1905 o una sal farmacéuticamente aceptable de este). En modalidades particulares, el amortiguador, cuando está presente, tiene de alrededor de 1 mM a alrededor de 20 mM de L-histidina o de alrededor de 1 mM a alrededor de 20 mM de fosfato de sodio; y el modificador de tonicidad, cuando está presente, tiene de alrededor de 10 mM a alrededor de 200 mM de NaCl, de alrededor de 1 % a alrededor de 20 % (p/v) de sorbitol, o de alrededor de 1 % a alrededor de 20 % (p/v) de trehalosa. En determinadas modalidades, el amortiguador tiene de alrededor de 1 mM a alrededor de 20 mM de L-histidina; y

el modificador de tonicidad tiene de alrededor de 10 mM a alrededor de 200 mM de NaCl, donde el pH de las composiciones tiene un pH de alrededor de 5,0 a alrededor de 7,0.

Cualquiera de las composiciones puede comprender también un tensioactivo, por ejemplo, de alrededor de 0,001 % (p/v) a alrededor de 0,05 % (p/v) de tensioactivo.

En determinadas modalidades, las composiciones comprenden: (a) de alrededor de 3 mg/mL a alrededor de 90 mg/mL del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este; (b) de alrededor de 1,0 mg/mL a alrededor de 30 mg/mL de un antagonista del VEGF (por ejemplo, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, ESBA1008 o pegaptanib sódico) y uno o ambos de (c) un amortiguador capaz de lograr o mantener el pH de las composiciones de alrededor de un PH 5,0 a un PH alrededor de 8,0 y (d) un modificador de tonicidad. En determinadas modalidades, cualquiera de las composiciones comprende (e) de alrededor de 3 mg/mL a alrededor de 90 mg/mL de un agente anti-C5 (por ejemplo, ARC1905 o una sal farmacéuticamente aceptable de este). En modalidades particulares, el amortiguador, cuando está presente, comprende de alrededor de 1 mM a alrededor de 100 mM de fosfato de sodio o de alrededor de 1,0 mM a alrededor de 10 mM de histidina.HCl; y el

modificador de tonicidad, cuando está presente, tiene de alrededor de 0,5 % (p/v) a alrededor de 10 % (p/v) de trehalosa.

En determinadas modalidades, una composición de la invención comprende: (a) de alrededor de 0,3 mg/mL a alrededor de 30 mg/mL del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este; (b) de alrededor de 0,5 mg/mL a alrededor de 20 mg/mL de ranibizumab o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y uno o ambos de: (c) un amortiguador capaz de lograr o mantener el pH de la composición de alrededor de un pH de 5,0 a un pH de alrededor de 8,0 y (d) un modificador de tonicidad. En determinadas modalidades, el amortiguador tiene de alrededor de 1 mM a alrededor de 20 mM de L-histidina o de alrededor de 1 mM a alrededor de 20 mM de fosfato de sodio, y el modificador de tonicidad tiene de alrededor de 10 mM a alrededor de 200 mM de NaCl, de alrededor de 1 % a alrededor de 20 % (p/v) de sorbitol, o de alrededor de 1 % a alrededor de 20 % (p/v) de trehalosa. En modalidades particulares, la composición de la invención comprende además: (e) de alrededor de 0,001 % (p/v) a alrededor de 0,05 % (p/v) de tensioactivo. En modalidades particulares, la composición comprende además: (f) un agente anti-C5, otro antagonista del PDGF u otro antagonista del

VEGF. En modalidades particulares, el agente anti-C5 es ARC186, ARC187 o ARC1905, y el otro antagonista del VEGF es bevacizumab o aflibercept.

En determinadas modalidades, una composición de la invención comprende: (a) de alrededor de 0,3 mg/mL a alrededor de 30 mg/mL del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este; y (b) de alrededor de 0,5 mg/mL a alrededor de 25 mg/mL de bevacizumab o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y uno o ambos de: (c) un amortiguador capaz de lograr o mantener el pH de la composición de alrededor de un pH de 5,0 a un pH de alrededor de 8,0 y (d) un modificador de tonicidad. En determinadas modalidades, el amortiguador tiene de alrededor de 5 mM a alrededor de 200 mM de fosfato de sodio o de alrededor de 5 mM a alrededor de 200 mM de Tris.HCl, y el modificador de tonicidad tiene de alrededor de 10 mM a alrededor de 200 mM de NaCl, de alrededor de 1 % a alrededor de 20 % (p/v) de sorbitol, o de alrededor de 1 % a alrededor de 20 % (p/v) de trehalosa. En modalidades particulares, la composición de la invención comprende además: (e) de alrededor de 0,001 % (p/v) a alrededor de 0,05 % (p/v) de tensioactivo. En modalidades particulares, la composición comprende además: (f) un agente anti-C5, otro antagonista del PDGF y/u otro antagonista del

VEGF. En modalidades particulares, el agente anti-C5 es ARC186, ARC187 o ARC1905, y el otro antagonista del VEGF es ranibizumab o aflibercept.

En determinadas modalidades, una composición de la invención comprende: (a) de alrededor de 0,3 mg/mL a alrededor de 30 mg/mL del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este; (b) de alrededor de 5 mg/mL a alrededor de 40 mg/mL de aflibercept o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y uno o más de: (c) un amortiguador capaz de lograr o mantener el pH de la composición de alrededor de 5,0 a alrededor de 8,0; (d) un modificador de tonicidad; y (e) de 0 a alrededor de 10 % (p/v) de sacarosa. En determinadas modalidades, el amortiguador tiene de alrededor de 5 mM a alrededor de 50 mM de fosfato y el modificador de tonicidad tiene de alrededor de 10 mM a alrededor de 200 mM de NaCl. En modalidades particulares, la composición de la invención comprende además: (f) de alrededor de 0,001 % (p/v) a alrededor de 0,05 % (p/v) de tensioactivo. En modalidades particulares, la composición comprende además: (g) un agente anti-C5, otro antagonista del PDGF y/u otro antagonista del VEGF. En modalidades particulares, el agente anti-C5 es ARC186, ARC187 o ARC1905, y el otro antagonista del VEGF es ranibizumab o bevacizumab.

En determinadas modalidades, una composición de la invención comprende: (a) de alrededor de 3 mg/mL a alrededor de 90 mg/mL del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este; (b) de alrededor de 1,0 mg/mL a alrededor de 30 mg/mL de ranibizumab o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y uno o ambos de: (c) un amortiguador capaz de lograr o mantener el pH de la composición de alrededor de un pH de 5,0 a un pH de alrededor de 8,0 y (d) un modificador de tonicidad. En determinadas modalidades, el amortiguador comprende de alrededor de 1 mM a alrededor de 100 mM de fosfato de sodio o de alrededor de 1,0 mM a alrededor de 10 mM de histidina.HCl, y el modificador de tonicidad tiene de alrededor de 0,5 % (p/v) a alrededor de 10 % (p/v) de trehalosa. En modalidades particulares, la composición comprende además: (e) un agente anti-C5, otro antagonista del PDGF y/u otro antagonista del VEGF. En modalidades particulares, el agente anti-C5 es ARC186, ARC187 o ARC1905, y el otro antagonista del VEGF es bevacizumab o aflibercept.

Las composiciones ilustrativas incluyen F1-F31, tal como se describe en las Tablas 3 y 4. Las composiciones ilustrativas también se describen en la publicación de solicitud PCT n.°

W02013/181495. Cualquiera de s composiciones puede comprender demás un agente anti-C5, tal como ARC1905 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Tabla 3. Matriz de composición para composiciones ilustrativas de Antagonista A:Ranibizumab

Comp.	Amortiguador	pH	Modificador de tonicidad	[Ant. A] (mg/mL)	[ran.] (mg/mL)	Polisorbato 20 (% p/v)
F1	Fosfato de sodio 10 mM	7,3	NaCl 150 mM	3	0	0 %
F2	Acetato de sodio 10 mM	5,0	Sorbitol al 5 % (p/v)	3	5	0,01 %
F3	Acetato de sodio 10 mM	5,0	NaCl 130 mM	3	5	0,01 %
F4	Histidina.HCl 10 mM	5,5	Trehalosa al 10 % (p/v)	0	5	0,01 %
F5	Histidina.HCl 10 mM	6,0	Sorbitol al 5 % (p/v)	3	5	0,01 %
F6	Histidina.HCl 10 mM	6,0	NaCl 130 mM	3	5	0,01 %
F7	Fosfato de sodio 10 mM	7,0	Sorbitol al 5 % (p/v)	3	5	0,01 %
F8	Fosfato de sodio 10 mM	7,0	NaCl 130 mM	3	5	0,01 %
F9	Tris.HCl 10 mM	8,0	Sorbitol al 5 % (p/v)	3	5	0,01 %
F10	Tris.HCl 10 mM	8,0	NaCl 130 mM	3	5	0,01 %
F11	Fosfato de sodio 5 mM + Histidina 5 mM	6,5	NaCl 75 mM + Trehalosa al 5 % (p/v)	3	5	0,005 %
F27	Fosfato de sodio 10 mM	7,3	NaCl 150 mM	30	0	0 %
F28	Histidina.HCl 10 mM	5,5	Trehalosa al 10 % (p/v)	0	10	0,01 %
F29	Histidina.HCl 10 mM	5,5	Trehalosa al 10 % (p/v)	0	40	0,01 %
F30	Fosfato de sodio 5 mM + Histidina.HCl 5 mM		NaCl 75 mM + Trehalosa al 5 % (p/v)	15	5	0,005 %
F31	Fosfato de sodio 8 mM + Histidina.HCl 2 mM		NaCl 120 mM + Trehalosa al 2 % (p/v)	24	8	0,002 %

"Ant. A" es Antagonista A; "ran." es ranibizumab

Tabla 4 Matriz de composición para composiciones ilustrativas de Antagonista A:Bevacizumab

Comp.	Amortiguador	pH	Modificador de tonicidad	Concentración de Antagonista A (mg/mL, peso oligo)	Concentración de Bevacizumab (mg/mL)	Tensioactivo
F12	Fosfato 10 mM	7,3	Cloruro de sodio 150 mM	30	0,0	0 %
F13	Acetato 50 mM	4	Sorbitol al 5 % (p/v)	3	12,5	Polisorbato 20 al 0,02 %
F14	Acetato 50 mM	4	Cloruro de sodio 130 mM	3	12,5	Polisorbato 20 al 0,02 %
F15	Acetato 50 mM	5	Sorbitol al 5 % (p/v)	3	12,5	Polisorbato 20 al 0,02 %
F16	Acetato 50 mM	5	Cloruro de sodio 130 mM	3	12,5	Polisorbato 20 al 0,02 %
F17	Fosfato 50 mM	6	Sorbitol al 5 % (p/v)	3	12,5	Polisorbato 20 al 0,02 %
F18	Fosfato 50 mM	6,2	Trehalosa al 6% (p/v)	0	12,5	Polisorbato 20 al 0,02 %
F19	Fosfato 50 mM	6	Cloruro de sodio 130 mM	3	12,5	Polisorbato 20 al 0,02 %
F20	Fosfato 50 mM	7	Sorbitol al 5 % (p/v)	3	12,5	Polisorbato 20 al 0,02 %
F21	Fosfato 50 mM	7	Cloruro de sodio 130 mM	3	12,5	Polisorbato 20 al 0,02 %

F22	Tris 50 mM	8	Sorbitol al 5 % (p/v)	3	12,5	Polisorbato 20 al 0,02 %
F23	Tris 50 mM	8	Cloruro de sodio 130 mM	3	12,5	Polisorbato 20 al 0,02 %
F24	Fosfato 30 mM	6,3	Cloruro de sodio 75 mM + Trehalosa al 3 % (p/v)	15	12,5	Polisorbato 20 al 0,02 %
F25	Fosfato 10 mM	7,3	Cloruro de sodio 150 mM	3	0,0	0 %
F26	Fosfato 30 mM	6,3	Cloruro de sodio 75 mM + Trehalosa al 3 % (p/v)	3	12,5	Polisorbato 20 al 0,02 %

Administración y dosificación

Los métodos o composiciones de acuerdo con la invención pueden administrarse solos o en conjunto con otra terapia y pueden proporcionarse en el hogar, en el consultorio médico, una clínica, un departamento ambulatorio de un hospital, o un hospital. El tratamiento puede comenzar en un hospital, de manera que el doctor pueda observar cuidadosamente los efectos de la terapia y realizar cualquier ajuste que sea necesario. La duración de la administración puede depender del tipo de enfermedad o trastorno oftalmológico que se esté tratando o previniendo, la edad y condición del sujeto, la etapa y el tipo de enfermedad o trastorno, y cómo el sujeto responde al tratamiento. De manera adicional, un sujeto que

tiene un riesgo mayor de desarrollar una enfermedad o trastorno oftalmológico (por ejemplo, un paciente diabético) puede recibir tratamiento para inhibir o retrasar la aparición de los síntomas. En una modalidad, los métodos o composiciones de la presente permiten la administración de una dosis relativamente menor de cada antagonista.

La dosificación y frecuencia de la administración de cada antagonista se puede controlar de manera independiente. Por ejemplo, un antagonista puede administrarse tres veces por día, mientras que otro antagonista puede administrarse una vez por día. La administración se puede realizar en ciclos intermitentes que incluyan períodos de descanso, de manera que el cuerpo del sujeto tenga la oportunidad de recuperarse de un efecto secundario, si lo hay. Los antagonistas también pueden estar presentes en la misma composición.

En otras modalidades, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y, opcionalmente, un antagonista del VEGF y/o un agente anti-C5 se administran antes, durante y/o después de otro tratamiento. En una modalidad, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y el antagonista del VEGF y/o un agente anti-C5 se administran en conjunto, tal como en una coformulación, antes, durante y/o

después de otro tratamiento. En otras modalidades, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y el antagonista del VEGF se administran de manera secuencial, antes, durante y/o después de otro tratamiento. En algunas modalidades, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este se administra antes de la administración del antagonista del VEGF. En otras modalidades, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este se administra después de la administración del antagonista del VEGF. En algunas modalidades, el otro tratamiento es la realización de cirugía. Los ejemplos de otros tratamientos incluyen retinopexia neumática, retinopexia por láser, cerclaje escleral y vitrectomía pars plana (PPV, por sus siglas en inglés), fotocoagulación por láser o crioterapia.

La administración de una composición descrita en la presente junto con la realización de otro tratamiento puede mejorar el éxito de la adhesión retiniana, mejorar la agudeza visual, reducir la neovascularización coroidea o estabilizar la visión a un grado que sea mayor que la realización del otro tratamiento por sí solo. Por ejemplo, en algunas modalidades, la administración de un Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este junto con la realización de otro tratamiento puede mejorar el éxito de adhesión

retiniana, mejorar la agudeza visual o estabilizar la visión a un grado mayor que un efecto aditivo del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este junto con la realización del otro tratamiento. En algunas modalidades, el efecto sinérgico es la reducción del tamaño o el crecimiento de un tumor (por ejemplo, al tratar o prevenir una enfermedad de VHL, hemangioma capilar retiniano o angioma de von Hippel). En algunas modalidades, el efecto sinérgico es reducir o inhibir la cicatrización o fibrosis (por ejemplo, cicatrización o fibrosis ocular, tal como fibrosis subretiniana).

La administración tanto de un Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este como de un antagonista del VEGF puede mejorar el éxito de adhesión retiniana, mejorar la agudeza visual o estabilizar la visión a un grado mayor que la administración del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este o el antagonista del VEGF. En algunas modalidades, la administración del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y el antagonista del VEGF puede tener un efecto sinérgico para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno oftalmológico. Por ejemplo, la administración tanto de un Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este como de un

antagonista del VEGF puede mejorar el éxito de adhesión retiniana, mejorar la agudeza visual o estabilizar la visión a un grado mayor que la administración del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y el antagonista del VEGF. En algunas modalidades, el efecto sinérgico es la reducción del tamaño o el crecimiento de un tumor (por ejemplo, al tratar o prevenir una enfermedad de VHL, hemangioma capilar retiniano o angioma de von Hippel). En algunas modalidades, el efecto sinérgico es reducir o inhibir la cicatrización o fibrosis (por ejemplo, cicatrización o fibrosis ocular, tal como fibrosis subretiniana).

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este, el antagonista del VEGF y agente anti-C5, donde dos o más del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este, el antagonista del VEGF y el agente anti-C5 están presentes en la misma composición. En determinadas modalidades, el antagonista del PDGF y el antagonista del VEGF están presentes en la misma composición; en determinadas modalidades, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y el agente anti-C5 están presentes en la misma composición; en determinadas modalidades, el antagonista del VEGF y el agente anti-C5 están presentes en la misma

composición. En algunas modalidades, los tres del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, el antagonista del VEGF y el agente anti-C5 están presentes en la misma composición.

En algunas modalidades, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, el antagonista del VEGF y el agente anti-C5 se administran de forma secuencial. En una modalidad, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este se administra antes que el antagonista del VEGF o el agente anti-C5. En una modalidad, el antagonista del VEGF se administra antes que el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este o el agente anti-C5. En una modalidad, el agente anti-C5 se administra antes que el antagonista del VEGF o el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este. En una modalidad, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este se administra antes que el antagonista del VEGF y el agente anti-C5. En una modalidad, el antagonista del VEGF se administra antes que el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y el agente anti-C5. En una modalidad, el agente anti-C5 se administra antes que el antagonista del VEGF y el antagonista del PDGF.

En determinadas modalidades, se le administran al sujeto dos o más agentes activos (por ejemplo, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y un antagonista del VEGF) en un régimen de dosificación escalonado, donde uno o más de los dos o más agentes activos se administra antes de uno o más de los dos o más agentes activos se administran al sujeto.

En determinadas modalidades, el uno o más agentes activos se administra al menos un día antes del otro uno o más agentes activos. Por consiguiente, en algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar en uno o más días el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este, uno o más antagonistas del VEGF o uno o más agentes anti-C5.

En una modalidad, el orden de la administración es: Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este, seguido por antagonista del VEGF, seguido por agente anti-C5. En otra modalidad, el orden de la administración es: Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este, seguido por agente anti-C5, seguido por antagonista del VEGF. En otra modalidad, el orden de la administración es: Antagonista del VEGF, seguido por agente anti-C5, seguido por Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este. En otra modalidad, el orden de la administración es: Antagonista del VEGF, seguido por

Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este, seguido por agente anti-C5. En otra modalidad adicional, el orden de administración es: agente anti-C5, seguido por Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este, seguido por antagonista del VEGF. En otra modalidad, el orden de administración es: agente anti-C5, seguido por antagonista del VEGF, seguido por antagonista del PDGF.

En algunas modalidades, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y el antagonista del VEGF se administran al mismo tiempo, y el agente anti-C5 se administra antes o después de la administración del antagonista del PDGF y el antagonista del VEGF. En algunas modalidades, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y el agente anti-C5 se administran al mismo tiempo, y el antagonista del VEGF se administra antes o después de la administración del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y el antagonista del VEGF. En algunas modalidades, el antagonista del VEGF y el agente anti-C5 se administran al mismo tiempo, y el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este se administra antes o después de la administración del agente anti-C5 y el antagonista del VEGF.

En otras modalidades, el orden de la administración es:

Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este, seguido por antagonista del VEGF y agente anti-C5, donde el antagonista del VEGF y el agente anti-C5 están presentes en la misma composición. En otra modalidad, el orden de la administración es: Antagonista del VEGF, seguido por el agente anti-C5 y el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este, donde el agente anti-C5 y el antagonista del PDGF están presentes en la misma composición. En otra modalidad adicional, el orden de administración es: agente anti-C5, seguido por Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y antagonista del VEGF, donde el antagonista del PDGF y el antagonista del VEGF están presentes en la misma composición.

En otras modalidades adicionales, el orden de la administración es: Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y antagonista del VEGF, donde el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y el antagonista del VEGF están presentes en la misma composición, seguido por agente anti-C5. En otra modalidad, el orden de la administración es: Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y agente anti-C5, donde el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y el agente anti-C5 están presentes en la misma composición, seguido por antagonista del VEGF. En otra

modalidad, el orden de la administración es: Antagonista del VEGF y agente anti-C5, donde el antagonista del VEGF y el agente anti-C5 están presentes en la misma composición, seguido por Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este.

Por ejemplo, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este puede administrarse antes o después de la administración de un antagonista del VEGF y/o un agente anti-C5; un antagonista del VEGF se puede administrar antes o después de la administración del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y/o un agente anti-C5; o un agente anti-C5 se puede administrar antes o después que la administración del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y/o un antagonista del VEGF.

En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar un primer agente antes que la administración de un segundo agente. En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar un primer agente antes que la administración de un segundo agente, y administrar el segundo agente antes de la administración de un tercer agente.

En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden

administrar un primer agente y un segundo agente al mismo tiempo. En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar un primer agente y un segundo agente al mismo tiempo, antes de la administración de un tercer agente.

En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar un primer agente antes que la administración de un segundo agente y un tercer agente al mismo tiempo.

En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar al mismo tiempo un primer agente, un segundo agente y tercer agente.

Los grupos ilustrativos de primer agente, segundo agente y tercer agente se establecen a continuación en las Tablas 5 y 6.

Tabla 5

Grupo	Primer agente	Segundo agente	Tercer agente
A	Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este	Antagonista del VEGF	Agente Anti-C5
B	Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este	Agente Anti-C5	Antagonista del VEGF
C	Antagonista del VEGF	Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este	Agente Anti-C5
D	Antagonista del VEGF	Agente Anti-C5	Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este
E	Agente Anti-C5	Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este	Antagonista del VEGF
F	Agente Anti-C5	Antagonista del VEGF	Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este

Tabla 6

Grupo	Primer agente	Segundo agente	Tercer agente
A	Antagonista A	ranibizumab	ARC1905
B	Antagonista A	bevacizumab	ARC1905
C	Antagonista A	aflibercept	ARC1905
D	Antagonista A	pegaptanib sódico	ARC1905
E	Antagonista A	ESBA1008	ARC1905
F	Antagonista A	ARC1905	ranibizumab
G	Antagonista A	ARC1905	bevacizumab
H	Antagonista A	ARC1905	aflibercept
I	Antagonista A	ARC1905	pegaptanib sódico
J	Antagonista A	ARC1905	ESBA1008
K	ranibizumab	Antagonista A	ARC1905
L	bevacizumab	Antagonista A	ARC1905
M	aflibercept	Antagonista A	ARC1905
N	pegaptanib sódico	Antagonista A	ARC1905
O	ESBA1008	Antagonista A	ARC1905
P	ranibizumab	ARC1905	Antagonista A
Q	bevacizumab	ARC1905	Antagonista A
R	aflibercept	ARC1905	Antagonista A
S	pegaptanib sódico	ARC1905	Antagonista A
T	ESBA1008	ARC1905	Antagonista A
U	ARC1905	Antagonista A	ranibizumab

V	ARC1905	Antagonista A	bevacizumab
W	ARC1905	Antagonista A	aflibercept
X	ARC1905	Antagonista A	pegaptanib sódico
Y	ARC1905	Antagonista A	ESBA1008
Z	ARC1905	ranibizumab	Antagonista A
AA	ARC1905	bevacizumab	Antagonista A
AB	ARC1905	aflibercept	Antagonista A
AC	ARC1905	pegaptanib sódico	Antagonista A
AD	ARC1905	ESBA1008	Antagonista A

En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y dos o más antagonistas del VEGF. En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y dos o más agentes anti-C5. En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar un antagonista del VEGF y dos o más agentes anti-C5.

En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este antes de la administración de dos o más antagonistas del VEGF. En algunas modalidades, los métodos de la presente

comprenden administrar el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este antes de la administración de un primer antagonista del VEGF y administrar el primer antagonista del VEGF antes de la administración de un segundo antagonista del VEGF.

En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar al mismo tiempo el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y un antagonista del VEGF. En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar al mismo tiempo el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y un primer antagonista del VEGF antes de la administración de un segundo antagonista del VEGF.

En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este antes de la administración al mismo tiempo de un primer antagonista del VEGF y un segundo antagonista del VEGF.

En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar al mismo tiempo el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este, un primer antagonista del VEGF y un segundo antagonista del VEGF.

En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar un antagonista del VEGF antes de la administración de dos antagonistas del PDGF (por ejemplo, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y otro antagonista del PDGF). En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar el un antagonista del VEGF antes de la administración de un primer antagonista del PDGF y administrar el primer antagonista del PDGF antes de la administración de un segundo antagonista del PDGF.

En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar al mismo tiempo un antagonista del VEGF y el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este. En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar al mismo tiempo un antagonista del VEGF y un primer antagonista del PDGF antes de la administración de un segundo antagonista del PDGF.

En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar un antagonista del VEGF antes de la administración al mismo tiempo de un primer antagonista del PDGF y un segundo antagonista del PDGF.

En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar al mismo tiempo un antagonista del VEGF, un primer antagonista del PDGF y un segundo antagonista del PDGF.

En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este antes de la administración de dos o más agentes anti-C5. En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este antes de la administración de un primer agente anti-C5 y administrar el primer agente anti-C5 antes de la administración de un segundo agente anti-C5.

En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar al mismo tiempo el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y un agente anti-C5. En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar al mismo tiempo el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y un primer agente anti-C5 antes de la administración de un segundo agente anti-C5.

En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de

este antes de la administración al mismo tiempo de un primer agente anti-C5 y un segundo agente anti-C5.

En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar al mismo tiempo el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este, un primer agente anti-C5 y un segundo agente anti-C5.

En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar un agente anti-C5 antes de la administración de dos o más antagonistas del PDGF. En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar el un agente anti-C5 antes de la administración de un primer antagonista del PDGF y administrar el primer antagonista del PDGF antes de la administración de un segundo antagonista del PDGF.

En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar al mismo tiempo un agente anti-C5 y el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este. En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar al mismo tiempo un agente anti-C5 y un primer antagonista del PDGF antes de la administración de un segundo antagonista del PDGF.

En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar un agente anti-C5 antes de la administración al mismo tiempo que un primer antagonista del PDGF y un segundo antagonista del PDGF.

En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar al mismo un agente anti-C5, un primer antagonista del PDGF y un segundo antagonista del PDGF.

En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar un antagonista del VEGF antes de la administración de dos o más agentes anti-C5. En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar el antagonista del VEGF antes de la administración de un primer agente anti-C5 y administrar el primer agente anti-C5 antes de la administración de un segundo agente anti-C5.

En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar al mismo tiempo un antagonista del VEGF y un agente anti-C5. En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar al mismo tiempo un antagonista del VEGF y un primer agente anti-C5 antes de la administración de un segundo agente anti-C5.

En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar a un antagonista del VEGF antes de la administración al mismo tiempo de un primer agente anti-C5 y un segundo agente anti-C5.

En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar al mismo tiempo a un antagonista del VEGF, un primer agente anti-C5 y un segundo agente anti-C5.

En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar un agente anti-C5 antes de la administración de dos o más antagonistas del VEGF. En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar el agente anti-C5 antes de la administración de un primer antagonista del VEGF y administrar el primer antagonista del VEGF antes de la administración de un segundo antagonista del VEGF.

En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar al mismo un agente anti-C5 y un antagonista del VEGF. En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar al mismo tiempo un agente anti-C5 y un primer antagonista del VEGF antes de la administración de un segundo antagonista del VEGF.

En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar un agente anti-C5 antes de la administración al mismo tiempo que un primer antagonista del VEGF y un segundo antagonista del VEGF.

En algunas modalidades, los métodos de la presente comprenden administrar al mismo un agente anti-C5, un primer antagonista del VEGF y un segundo antagonista del VEGF.

En algunas modalidades, el primer agente y el segundo agente son antagonistas del PDGF, los cuales pueden ser iguales o diferentes. En algunas modalidades, el primer agente y el segundo agente son antagonistas del VEGF, los cuales pueden ser iguales o diferentes. En algunas modalidades, el primer agente y el segundo agente son agentes anti-C5, los cuales pueden ser iguales o diferentes.

En algunas modalidades, el primer agente y el tercer agente son antagonistas del PDGF, los cuales pueden ser iguales o diferentes. En algunas modalidades, el primer agente y el tercer agente son antagonistas del VEGF, los cuales pueden ser iguales o diferentes. En algunas modalidades, el primer agente y el tercer agente son agentes anti-C5, los cuales

pueden ser iguales o diferentes.

En algunas modalidades, el segundo agente y el tercer agente son antagonistas del PDGF, los cuales pueden ser iguales o diferentes. En algunas modalidades, el segundo agente y el tercer agente son antagonistas del VEGF, los cuales pueden ser iguales o diferentes. En algunas modalidades, el segundo agente y el tercer agente son agentes anti-C5, los cuales pueden ser iguales o diferentes.

Los grupos ilustrativos de primer agente, segundo agente y tercer agente se establecen a continuación en las Tablas 7, 8 9 y 10.

Tabla 7

Grupo	Primer agente	Segundo agente	Tercer agente
A	Antagonista del PDGF	Antagonista del VEGF	Antagonista del VEGF
B	Antagonista del VEGF	Antagonista del PDGF	Antagonista del VEGF
C	Antagonista del VEGF	Antagonista del VEGF	Antagonista del PDGF
D	Antagonista del PDGF	Agente anti-C5	Agente anti-C5
E	Agente anti-C5	Antagonista del PDGF	Agente anti-C5
F	Agente anti-C5	Agente anti-C5	Antagonista del PDGF
G	Antagonista del PDGF	Antagonista del PDGF	Antagonista del VEGF
H	Antagonista del PDGF	Antagonista del VEGF	Antagonista del PDGF
I	Antagonista del VEGF	Antagonista del PDGF	Antagonista del PDGF
J	Antagonista del PDGF	Antagonista del PDGF	Agente anti-C5
K	Antagonista del PDGF	Agente anti-C5	Antagonista del PDGF
L	Agente anti-C5	Antagonista del PDGF	Antagonista del PDGF

Tabla 8

Grupo	1.er agente	2º agente	Tercer agente
A	Antagonista del PDGF	1.er antagonista del VEGF	2º antagonista del VEGF
B	1.er antagonista del VEGF	Antagonista del PDGF	2º antagonista del VEGF
C	1.er antagonista del VEGF	2º antagonista del VEGF	Antagonista del PDGF
D	Antagonista del PDGF	1.er agente anti-C5	2º agente anti-C5
E	1.er agente anti-C5	Antagonista del PDGF	2º agente anti-C5
F	1.er agente anti-C5	2º agente anti-C5	Antagonista del PDGF
G	1.er antagonista del PDGF	2º antagonista del PDGF	Antagonista del VEGF
H	1.er antagonista del PDGF	Antagonista del VEGF	2º antagonista del PDGF
I	Antagonista del VEGF	1.er antagonista del PDGF	2º antagonista del PDGF
J	1.er antagonista del PDGF	2º antagonista del PDGF	Agente anti-C5
K	1.er antagonista del PDGF	Agente anti-C5	2º antagonista del PDGF
L	Agente anti-C5	1.er antagonista del PDGF	2º antagonista del PDGF

Tabla 9

Grupo	Primer agente	Segundo agente	Tercer agente
A	Antagonista A	ranibizumab	Antagonista A
B	Antagonista A	ranibizumab	ranibizumab
C	Antagonista A	bevacizumab	Antagonista A
D	Antagonista A	bevacizumab	bevacizumab
E	Antagonista A	aflibercept	Antagonista A
F	Antagonista A	aflibercept	aflibercept
G	Antagonista A	pegaptanib sódico	Antagonista A
H	Antagonista A	pegaptanib sódico	pegaptanib sódico
I	Antagonista A	ESBA1008	Antagonista A
J	Antagonista A	ESBA1008	ESBA1008
K	Antagonista A	ARC1905	Antagonista A
L	Antagonista A	ARC1905	ARC1905
M	ranibizumab	Antagonista A	ranibizumab
N	ranibizumab	Antagonista A	Antagonista A
O	bevacizumab	Antagonista A	bevacizumab
P	bevacizumab	Antagonista A	Antagonista A
Q	aflibercept	Antagonista A	aflibercept
R	aflibercept	Antagonista A	Antagonista A
S	pegaptanib sódico	Antagonista A	pegaptanib sódico
T	pegaptanib sódico	Antagonista A	Antagonista A
U	ESBA1008	Antagonista A	ESBA1008

V	ESBA1008	Antagonista A	Antagonista A
W	ARC1905	Antagonista A	ARC1905
X	ARC1905	Antagonista A	Antagonista A
Y	ranibizumab	ranibizumab	Antagonista A
Z	bevacizumab	bevacizumab	Antagonista A
AA	aflibercept	aflibercept	Antagonista A
AB	pegaptanib sódico	pegaptanib sódico	Antagonista A
AC	ESBA1008	ESBA1008	Antagonista A
AD	ARC1905	ARC1905	Antagonista A
AE	ranibizumab	ranibizumab	bevacizumab
AF	ranibizumab	bevacizumab	ranibizumab
AG	ranibizumab	ranibizumab	aflibercept
AH	ranibizumab	aflibercept	ranibizumab
AI	ranibizumab	ranibizumab	pegaptanib sódico
AJ	ranibizumab	pegaptanib sódico	ranibizumab
AK	ranibizumab	ranibizumab	ESBA1008
AL	ranibizumab	ESBA1008	ranibizumab
AM	ranibizumab	ranibizumab	ARC1905
AN	ranibizumab	ARC1905	ranibizumab
AO	bevacizumab	bevacizumab	ranibizumab
AP	bevacizumab	ranibizumab	bevacizumab
AQ	bevacizumab	bevacizumab	aflibercept
AR	bevacizumab	aflibercept	bevacizumab

AS	bevacizumab	bevacizumab	pegaptanib sódico
AT	bevacizumab	pegaptanib sódico	bevacizumab
AU	bevacizumab	bevacizumab	ESBA1008
AV	bevacizumab	ESBA1008	bevacizumab
AW	bevacizumab	bevacizumab	ARC1905
AX	bevacizumab	ARC1905	bevacizumab
AY	aflibercept	aflibercept	ranibizumab
AZ	aflibercept	ranibizumab	aflibercept
BA	aflibercept	aflibercept	bevacizumab
BB	aflibercept	bevacizumab	aflibercept
BC	aflibercept	aflibercept	pegaptanib sódico
BD	aflibercept	pegaptanib sódico	aflibercept
BE	aflibercept	aflibercept	ESBA1008
BF	aflibercept	ESBA1008	aflibercept
BG	aflibercept	aflibercept	ARC1905
BH	aflibercept	ARC1905	aflibercept
BI	pegaptanib sódico	pegaptanib sódico	ranibizumab
BJ	pegaptanib sódico	ranibizumab	pegaptanib sódico
BK	pegaptanib sódico	pegaptanib sódico	bevacizumab
BL	pegaptanib sódico	bevacizumab	pegaptanib sódico
BM	pegaptanib sódico	pegaptanib sódico	aflibercept
BN	pegaptanib sódico	aflibercept	pegaptanib sódico
BO	pegaptanib sódico	pegaptanib sódico	ESBA1008

BP	pegaptanib sódico	ESBA1008	pegaptanib sódico
BQ	pegaptanib sódico	pegaptanib sódico	ARC1905
BR	pegaptanib sódico	ARC1905	pegaptanib sódico
BS	ESBA1008	ESBA1008	ranibizumab
BT	ESBA1008	ranibizumab	ESBA1008
BU	ESBA1008	ESBA1008	bevacizumab
BV	ESBA1008	bevacizumab	ESBA1008
BW	ESBA1008	ESBA1008	aflibercept
BX	ESBA1008	aflibercept	ESBA1008
BY	ESBA1008	ESBA1008	pegaptanib sódico
BZ	ESBA1008	pegaptanib sódico	ESBA1008
CA	ESBA1008	ESBA1008	ARC1905
CB	ESBA1008	ARC1905	ESBA1008
CC	ARC1905	ARC1905	ranibizumab
CD	ARC1905	ranibizumab	ARC1905
CE	ARC1905	ARC1905	bevacizumab
CF	ARC1905	bevacizumab	ARC1905
CO	ARC1905	ARC1905	aflibercept
CH	ARC1905	aflibercept	ARC1905
CI	ARC1905	ARC1905	pegaptanib sódico
CJ	ARC1905	pegaptanib sódico	ARC1905
CK	ARC1905	ARC1905	ESBA1008
CL	ARC1905	ESBA1008	ESBA1008

Tabla 10

Grupo	Primer agente	Segundo agente	Tercer agente
A	Antagonista A	ranibizumab	bevacizumab
B	Antagonista A	ranibizumab	aflibercept
C	Antagonista A	ranibizumab	pegaptanib sódico
D	Antagonista A	bevacizumab	aflibercept
E	Antagonista A	bevacizumab	pegaptanib sódico
F	Antagonista A	aflibercept	pegaptanib sódico
G	ranibizumab	bevacizumab	Antagonista A
H	ranibizumab	aflibercept	Antagonista A
I	ranibizumab	pegaptanib sódico	Antagonista A
J	bevacizumab	aflibercept	Antagonista A
K	bevacizumab	pegaptanib sódico	Antagonista A
L	aflibercept	pegaptanib sódico	Antagonista A
M	ranibizumab	Antagonista A	bevacizumab
N	ranibizumab	Antagonista A	aflibercept
O	ranibizumab	Antagonista A	pegaptanib sódico
P	bevacizumab	Antagonista A	aflibercept
Q	bevacizumab	Antagonista A	pegaptanib sódico
R	aflibercept	Antagonista A	pegaptanib sódico
S	bevacizumab	ranibizumab	Antagonista A
T	aflibercept	ranibizumab	Antagonista A
U	pegaptanib sódico	ranibizumab	Antagonista A

V	aflibercept	bevacizumab	Antagonista A
w	pegaptanib sódico	bevacizumab	Antagonista A
X	pegaptanib sódico	aflibercept	Antagonista A
Y	bevacizumab	Antagonista A	ranibizumab
z	aflibercept	Antagonista A	ranibizumab
AA	pegaptanib sódico	Antagonista A	ranibizumab
AB	aflibercept	Antagonista A	bevacizumab
AC	pegaptanib sódico	Antagonista A	bevacizumab
AD	pegaptanib sódico	Antagonista A	aflibercept
AE	Antagonista A	ARC187	ARC1905
AF	Antagonista A	ARC1905	ARC187
AG	ARC187	ARC1905	Antagonista A
AH	ARC1905	ARC187	Antagonista A
AI	ARC187	Antagonista A	ARC1905
AJ	ARC1905	Antagonista A	ARC187

En una modalidad, se administran al mismo tiempo dos o más agentes. En una modalidad, los dos o más agentes administrados al mismo tiempo están presentes en la misma composición. En otra modalidad, cada uno de los dos o más agentes administrados al mismo tiempo está presente en una composición separada.

En determinadas modalidades, el período de tiempo desde la

administración de un primer agente hasta la administración de un segundo agente es de al menos 1 minuto, al menos 5 minutos, al menos 10 minutos, al menos 15 minutos, al menos 30 minutos o al menos una hora. En determinadas modalidades, el período de tiempo desde la administración de un primer agente hasta la administración de un segundo agente es entre 1 minuto y 2 horas, entre 5 minutos y 2 horas, entre 10 minutos y 2 horas, entre 15 minutos y 2 horas, entre 30 minutos y 2 horas, entre 45 minutos y 2 horas, entre 1 hora y 2 horas, o entre 30 minutos y 1 hora. En determinadas modalidades, el período de tiempo desde la administración de un primer agente hasta la administración de un segundo agente es de alrededor de 1 minuto, alrededor de 2 minutos, alrededor de 3 minutos, alrededor de 5 minutos, alrededor de 10 minutos, alrededor de 15 minutos, alrededor de 20 minutos, alrededor de 25 minutos, alrededor de 30 minutos, alrededor de 35 minutos, alrededor de 40 minutos, alrededor de 45 minutos, alrededor de 50 minutos, alrededor de 55 minutos, alrededor de 60 minutos, alrededor de 90 minutos, o alrededor de 120 minutos. En determinadas modalidades, un segundo agente se administra dentro de los 90 días, 30 días, 10 días, 5 días, 2 días, 1 día, 24 horas, 1 hora, 30 minutos, 10 minutos, 5 minutos o un minuto después de la administración de un segundo agente.

En determinadas modalidades, el período de tiempo desde la administración de un segundo agente hasta la administración de un tercer agente es de al menos 1 minuto, al menos 5 minutos, al menos 10 minutos, al menos 15 minutos, al menos 30 minutos o al menos una hora. En determinadas modalidades, el período de tiempo entre la administración de un segundo agente y la administración de un tercer agente es entre 1 minuto y 2 horas, entre 5 minutos y 2 horas, entre 10 minutos y 2 horas, entre 15 minutos y 2 horas, entre 30 minutos y 2 horas, entre 45 minutos y 2 horas, entre 1 hora y 2 horas, o entre 30 minutos y 1 hora. En determinadas modalidades, el período de tiempo entre la administración de un segundo agente y la administración de un tercer agente es de alrededor de 1 minuto, alrededor de 2 minutos, alrededor de 3 minutos, alrededor de 5 minutos, alrededor de 10 minutos, alrededor de 15 minutos, alrededor de 20 minutos, alrededor de 25 minutos, alrededor de 30 minutos, alrededor de 35 minutos, alrededor de 40 minutos, alrededor de 45 minutos, alrededor de 50 minutos, alrededor de 55 minutos, alrededor de 60 minutos, alrededor de 90 minutos, o alrededor de 120 minutos. En determinadas modalidades, un tercer agente se administra dentro de los 90 días, 30 días, 10 días, 5 días, 2 días, 1 día, 24 horas, 1 hora, 30 minutos, 10 minutos, 5

minutos o un minuto después de la administración de un segundo agente.

En determinadas modalidades, el período de tiempo entre la administración de un primer agente y un segundo agente al mismo tiempo, y la administración de un tercer agente es de al menos 1 minuto, al menos 5 minutos, al menos 10 minutos, al menos 15 minutos, al menos 30 minutos o al menos una hora. En determinadas modalidades, el período de tiempo entre la administración de un primer agente y un segundo agente al mismo tiempo, y la administración de un tercer agente es entre 1 minuto y 2 horas, entre 5 minutos y 2 horas, entre 10 minutos y 2 horas, entre 15 minutos y 2 horas, entre 30 minutos y 2 horas, entre 45 minutos y 2 horas, entre 1 hora y 2 horas, o entre 30 minutos y 1 hora. En determinadas modalidades, el período de tiempo entre la administración de un primer agente y un segundo agente al mismo tiempo, y la administración de un tercer agente es de alrededor de 1 minuto, alrededor de 2 minutos, alrededor de 3 minutos, alrededor de 5 minutos, alrededor de 10 minutos, alrededor de 15 minutos, alrededor de 20 minutos, alrededor de 25 minutos, alrededor de 30 minutos, alrededor de 35 minutos, alrededor de 40 minutos, alrededor de 45 minutos, alrededor de 50 minutos, alrededor de 55 minutos, alrededor de 60 minutos,

alrededor de 90 minutos, o alrededor de 120 minutos. En determinadas modalidades, la administración de un tercer agente es dentro de los 90 días, 30 días, 10 días, 5 días, 2 días, 1 día, 24 horas, 1 hora, 30 minutos, 10 minutos, 5 minutos o un minuto después de la administración de un primer agente y un segundo agente al mismo tiempo.

En determinadas modalidades, el período de tiempo desde la administración de un primer agente hasta la administración de un segundo agente y un tercer agente al mismo tiempo es de al menos 1 minuto, al menos 5 minutos, al menos 10 minutos, al menos 15 minutos, al menos 30 minutos o al menos una hora. En determinadas modalidades, el período de tiempo desde la administración de un primer agente hasta la administración de un segundo agente y un tercer agente al mismo tiempo es entre 1 minuto y 2 horas, entre 5 minutos y 2 horas, entre 10 minutos y 2 horas, entre 15 minutos y 2 horas, entre 30 minutos y 2 horas, entre 45 minutos y 2 horas, entre 1 hora y 2 horas, o entre 30 minutos y 1 hora. En determinadas modalidades, el período de tiempo desde la administración de un primer agente hasta la administración de un segundo agente y un tercer agente al mismo tiempo es de alrededor de 1 minuto, alrededor de 2 minutos, alrededor de 3 minutos, alrededor de 5 minutos, alrededor de 10 minutos, alrededor de

15 minutos, alrededor de 20 minutos, alrededor de 25 minutos, alrededor de 30 minutos, alrededor de 35 minutos, alrededor de 40 minutos, alrededor de 45 minutos, alrededor de 50 minutos, alrededor de 55 minutos, alrededor de 60 minutos, alrededor de 90 minutos, o alrededor de 120 minutos. En determinadas modalidades, la administración de un segundo agente y un tercer agente al mismo tiempo es dentro de los 90 días, 30 días, 10 días, 5 días, 2 días, 1 día, 24 horas, 1 hora, 30 minutos, 10 minutos, 5 minutos o un minuto después de la administración de un primer agente.

La administración de dos o más, tal como tres o más, agentes activos (por ejemplo, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este, un antagonista del VEGF y un agente anti-C5) puede tener un efecto sinérgico al tratar o prevenir una enfermedad o trastorno, por ejemplo, una enfermedad o trastorno oftalmológico. Por ejemplo, la administración del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este, antagonista del VEGF y agente anti-C5 (o dos cualesquiera de estos agentes activos) puede mejorar el éxito de adhesión retiniana, mejorar la agudeza visual, reducir la neovascularización coroidea o estabilizar la visión a un grado mayor que un efecto aditivo de los agentes activos.

En determinadas modalidades, la invención proporciona métodos para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno oftalmológico, que comprende administrarle a un sujeto que lo necesita uno o más, en determinadas modalidades dos o más o tres o más, agentes activos por medio de un aparato. En modalidades adicionales, los métodos comprenden además someter al sujeto a cirugía. En otras modalidades, los métodos comprenden además administrar otro agente activo, tal como un fármaco antineoplásico, inclusive, de modo no taxativo, cualquiera de los descritos en la presente. En modalidades particulares, los métodos comprenden además administrar otro agente activo y someter al sujeto a cirugía.

En algunas modalidades, la administración del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y, opcionalmente, un antagonista del VEGF y/o un agente anti-C5 a un sujeto da como resultado una mejora en la visión, tal como un aumento en la agudeza visual. En algunas modalidades, el sujeto experimentó una pérdida de visión moderada, definida como la pérdida de 15 letras o más en comparación con un punto de referencia en una evaluación de agudeza visual de ETDRS, medida en la semana 24, antes del tratamiento con el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este.

En algunas modalidades, la prueba de agudeza visual se describe en el manual operativo del Grupo de Investigación para el Estudio del Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética (ETDRS), Baltimore: ETDRS Coordinating Center, Universidad de Maryland. Disponible en: National Technical Information Service, 5285 Port Royal Road, Springfield, VA 22161; n.° de acceso PB85 223006/AS; Ferris et ál., Am J Ophthalmol 94:91-96, 1982; o el Ejemplo 4, tal como se describe en la presente. En algunas modalidades, la prueba de agudeza visual utiliza uno o más diagramas disponibles en http://www.nei.nih.gov/photo/keyword.asp?conditions=Eye+Charts&match=all, por ejemplo, el diagrama de agudeza visual en ETDRS 1, 2 y/o R.

En otras modalidades, la administración del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y un antagonista del VEGF da como resultado una cantidad inferior de eventos adversos oculares, un tamaño reducido de RCH (por ejemplo, medido mediante FA y fotografía de fondo de ojo), una disminución de la exudación (medida mediante fotografía de fondo de ojo, OCT y FA), o una disminución en la proliferación epirretiniana o tracción retiniana (evaluadas mediante fotografía de fondo de ojo), en comparación con los experimentados por un sujeto al que no se le administró el Antagonista A u otra sal

farmacéuticamente de este. En algunas modalidades, el sujeto no necesita, y los métodos no comprenden, tratamiento ablativo de RCH o cirugía ocular.

En algunas modalidades, la administración del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y, opcionalmente, un antagonista del VEGF y/o un agente anti-C5, a un sujeto da como resultado una visión mejorada independiente del tamaño de lesión de referencia o la visión en el punto de referencia, en comparación con la visión de un sujeto al que no se le administró el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este, o en comparación con un sujeto al que se le administró monoterapia anti-VEGF. En algunas modalidades, la administración del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y, opcionalmente, un antagonista del VEGF y/o un agente anti-C5 a un sujeto da como resultado que el sujeto tenga una agudeza visual de 20/40 o mejor, o 20/25 o mejor visión. En algunas modalidades, la administración del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y, opcionalmente, un antagonista del VEGF y/o un agente anti-C5, a un sujeto da como resultado una mayor reducción del tamaño de CNV en el sujeto, en comparación con el tamaño de CNV en un paciente al que no se le administró el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este, o en

comparación con un sujeto al que se le administró monoterapia anti-VEGF. En algunas modalidades, la administración del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y, opcionalmente, un antagonista del VEGF y/o un agente anti-C5 a un sujeto da como resultado una reducción del tamaño de CNV (por ejemplo, reducción del tamaño de área de disco (DA, por sus siglas en inglés)). En algunas modalidades, la administración del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y, opcionalmente, un antagonista del VEGF y/o un agente anti-C5, a un sujeto da como resultado una mayor reducción de DA en el sujeto, en comparación con el DA en un paciente al que no se le administró el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este, o en comparación con un sujeto al que se le administró monoterapia anti-VEGF. En algunas modalidades, la mayor reducción del tamaño de CNV se produce en sujetos con un CNV de referencia pequeño, por ejemplo, menor o igual que 1,62 DA (área de disco). En algunas modalidades, la mayor reducción del tamaño de CNV (por ejemplo, área de disco) se produce en sujetos con un CNV de referencia grande, por ejemplo, mayor que 1,62 DA. En algunas modalidades, la administración del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y, opcionalmente, un antagonista del VEGF y/o un agente anti-C5 a un sujeto da como resultado una regresión neovascular. En algunas modalidades, la

administración del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y, opcionalmente, un antagonista del VEGF y/o un agente anti-C5, a un sujeto da como resultado un crecimiento neovascular reducido, en comparación con el que se produce en un sujeto al que no se le administró el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este, o en comparación con un sujeto al que se le administró monoterapia anti-VEGF. En algunas modalidades, el crecimiento neovascular reducido es anti-fibrosis. En algunas modalidades, la administración del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y, opcionalmente, un antagonista del VEGF y/o un agente anti-C5 a un sujeto da como resultado una disminución o ausencia de material hiperreflectivo, por ejemplo, material hiperreflectivo subretiniano, tal como una disminución del tamaño del material hiperreflectivo subretiniano (SHRM, por sus siglas en inglés), tal como se detecta mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT, por sus siglas en inglés). En algunas modalidades, la administración del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y, opcionalmente, un antagonista del VEGF y/o un agente anti-C5, a un sujeto da como resultado un aumento de la resolución de material hiperreflectivo, por ejemplo, material hiperreflectivo subretiniano, tal como en comparación con un sujeto al que no se le administró el

Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este, o en comparación con un sujeto al que se le administró un antagonista del VEGF, monoterapia anti-VEGF y/o un agente anti-C5.

En algunas modalidades, un sujeto con visión mejorada tiene una recuperación de agudeza visual mayor que 3 líneas, 4 líneas o 5 líneas. En una modalidad, la agudeza visual de un sujeto se determina utilizando un protocolo, tal como el protocolo de tratamiento temprano para el estudio de retinopatía diabética ("ETDRS") o el estudio de enfermedades oculares relacionadas con la edad ("AREDS", por sus siglas en inglés). En algunas modalidades, la agudeza visual se mide utilizando un protocolo AREDS y/o ETDRS modificado, tal como la medición de agudeza visual descrita en Ferris et ál., Am J Ophthalmol 94:91-96, 1982. En algunas modalidades, la agudeza visual se mide tal como se describe en el manual operativo del Grupo de Investigación para el Estudio del Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética (ETDRS), Baltimore: ETDRS Coordinating Center, Universidad de Maryland. Disponible en: National Technical Information Service, 5285 Port Royal Road, Springfield, VA 22161; n.° de acceso PB85 223006/AS. En otras modalidades, la prueba de agudeza visual se mide tal como se describe en el Ejemplo 4 más adelante. En

algunas modalidades, la prueba de agudeza visual utiliza uno o más diagramas disponibles en http://www.nei.nih.gov/photo/keyword.asp?conditions=Eye+Charts&match=all, por ejemplo, el diagrama de agudeza visual en ETDRS 1, 2 y/o R.

En una modalidad, la agudeza visual de un sujeto se determina mediante uno de los siguientes procedimientos: (1) medición de la agudeza visual mejor corregida (BCVA, por sus siglas en inglés) con refracción manifiesta requerida; (2) medición de agudeza visual corregida con refracción manifiesta condicional; o (3) medición de agudeza visual corregida sin refracción manifiesta.

En una modalidad, cada uno de los antagonistas del PDGF y VEGF se administra en una cantidad eficaz para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno oftalmológico. La cantidad de antagonista que se mezcla con los materiales portadores para producir una única forma de dosificación puede variar dependiendo del sujeto tratado y el modo particular de administración.

La dosificación de cada antagonista puede depender de varios factores, inclusive la gravedad de la afección, si la

afección se va a tratar o prevenir, y la edad, peso y salud de la persona que será tratada. De manera adicional, la información farmacogenómica (el efecto del genotipo sobre el perfil farmacocinético, farmacodinámico o de eficacia de un agente terapéutico) de un paciente en particular puede afectar la dosificación utilizada. Además, las dosificaciones individuales exactas pueden ajustarse de cierta manera, dependiendo de una variedad de factores, inclusive la combinación específica de antagonistas que serán administrados, el momento de la administración, la vía de administración, la naturaleza de la formulación, la velocidad de excreción, la enfermedad o trastorno oftalmológico particular tratado, la gravedad del trastorno y la ubicación anatómica del trastorno neovascular. Pueden esperarse algunas variaciones de la dosificación.

En general, cuando se administra oralmente a un sujeto, la dosificación de un antagonista de la presente invención es normalmente de 0,001 mg/kg/día a 100 mg/kg/día, 0,01 mg/kg/día a 50 mg/kg/día, o 0,1 mg/kg/día a 10 mg/kg/día. En general, cuando se administra oralmente a un ser humano, la dosificación de un antagonista de la presente invención es normalmente de 0,001 mg a 300 mg por día, 1 mg a 200 mg por día, o 5 mg a 50 mg por día. Pueden ser necesarias

dosificaciones de hasta 200 mg por día. Para la administración de un antagonista de la presente invención mediante inyección parenteral, la dosificación es normalmente de 0,1 mg a 250 mg por día, 1 mg a 20 mg por día, o 3 mg a 5 mg por día. Las inyecciones pueden administrarse hasta cuatro veces por día. En algunas modalidades, la dosificación de un antagonista del PDGF o VEGF para su uso en la presente invención es normalmente de 0,1 mg a 1500 mg por día, 0,5 mg a 10 mg por día, o 0,5 mg a 5 mg por día. Puede administrarse una dosificación de hasta 3000 mg por día.

En algunas modalidades, para la administración mediante inyección parenteral de tres agentes activos (por ejemplo, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este, antagonista del VEGF y un agente anti-C5, u otra combinación descrita en la presente), la dosificación de cada uno del antagonista del PDGF, antagonista del VEGF y agente anti-C5 es típicamente de 0,1 mg a 250 mg por día, 1 mg a 20 mg por día, o 3 mg a 5 mg por día. Las inyecciones pueden administrarse hasta cuatro veces por día. En general, cuando se administra por vía parenteral, la dosificación del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este, antagonista del VEGF o agente anti-C5 es típicamente de 0,1 mg a 1500 mg por día, 0,5 mg a 10 mg por día, o 0,5 mg a 5 mg

por día. Puede administrarse una dosificación de al menos hasta 3000 mg por día.

En algunas modalidades, en las cuales el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este, antagonista del VEGF y/o agente anti-C5 se administran por vía oftálmica a un ser humano, por ejemplo, por vía intravítrea, la dosificación de cada uno del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este, antagonista del VEGF y agente anti-C5 es típicamente de 0,003 mg a 5,0 mg por ojo por administración, 0,03 mg a 3,0 mg por ojo por administración, o 0,1 mg a 1,0 mg por ojo por administración. En una modalidad, la dosificación de cada uno del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este, antagonista del VEGF u agente anti-C5 es de alrededor de 0,03 mg, alrededor de 0,3 mg, alrededor de 0,5 mg, alrededor de 1,0 mg, alrededor de 1,25 mg, alrededor de 1,5 mg, alrededor de 2,0 mg o alrededor de 3,0 mg por ojo. En una modalidad, la dosificación del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este es de alrededor de 0,03 mg, alrededor de 0,3 mg, alrededor de 0,5 mg, alrededor de 1,0 mg, alrededor de 1,25 mg, alrededor de 1,5 mg, alrededor de 2,0 mg, alrededor de 3,0 mg o alrededor de 4,0 mg por ojo. En otra modalidad,, la dosificación de antagonista del VEGF (por ejemplo, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept, ESBA1008 o pegaptanib

sódico) es de alrededor de 0,03 mg, alrededor de 0,3 mg, alrededor de 0,5 mg, alrededor de 1,0 mg, alrededor de 1,25 mg, alrededor de 1,5 mg, alrededor de 1,65 mg, alrededor de 2,0 mg, alrededor de 3,0 mg o alrededor de 4,0 mg por ojo. En otra modalidad,, la dosificación del agente anti-C5 (por ejemplo, ARC1905 o una sal farmacéuticamente aceptable de este) es de alrededor de 0,03 mg, alrededor de 0,3 mg, alrededor de 0,5 mg, alrededor de 1,0 mg, alrededor de 1,25 mg, alrededor de 1,5 mg, alrededor de 1,65 mg, alrededor de 2,0 mg, alrededor de 3,0 mg o alrededor de 4,0 por ojo.

En determinadas modalidades, cuando a un sujeto se le administra tanto el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este como un antagonista del VEGF y, opcionalmente, un agente anti-C5, la dosificación del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este es de alrededor de 1,5 mg, y la dosificación del antagonista del VEGF (por ejemplo, ranibizumab) es de alrededor de 0,5 mg. En determinadas modalidades, cuando a un sujeto se le administra tanto el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este como un antagonista del VEGF, la dosificación del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este es de alrededor de 3,0 mg, y la dosificación del antagonista del VEGF (por ejemplo,

ranibizumab) es de alrededor de 0,5 mg. En determinadas modalidades, a un sujeto se le administra tanto el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este como un antagonista del VEGF, donde la dosificación del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este es de alrededor de 1,5 mg, y la dosificación del antagonista del VEGF (por ejemplo, bevacizumab) es de alrededor de 1,25 mg. En determinadas modalidades, a un sujeto se le administra tanto el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este como un antagonista del VEGF, donde la dosificación del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este es de alrededor de 3,0 mg, y la dosificación del antagonista del VEGF (por ejemplo, bevacizumab) es de alrededor de 1,25 mg. En determinadas modalidades, a un sujeto se le administra tanto el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este como un antagonista del VEGF, donde la dosificación del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este es de alrededor de 1,5 mg, y la dosificación del antagonista del VEGF (por ejemplo, aflibercept) es de alrededor de 2,0 mg. En determinadas modalidades, a un sujeto se le administra tanto el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este como un antagonista del VEGF, donde la dosificación del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este

es de alrededor de 3,0 mg, y la dosificación del antagonista del VEGF (por ejemplo, aflibercept) es de alrededor de 2,0 mg. En determinadas modalidades, a un sujeto se le administra tanto el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este como un antagonista del VEGF, donde la dosificación del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este es de alrededor de 1,5 mg, y la dosificación del antagonista del VEGF, por ejemplo, pegaptanib sódico, es de alrededor de 1,65 mg. En determinadas modalidades, a un sujeto se le administra tanto el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este como un antagonista del VEGF, donde la dosificación del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este es de alrededor de 3,0 mg, y la dosificación del antagonista del VEGF, por ejemplo, pegaptanib sódico, es de alrededor de 1,65 mg.

La dosificación puede oscilar entre alrededor de 0,01 mL y alrededor de 0,2 mL administrada por ojo, o alrededor de 0,03 mL y alrededor de 0,15 mL administrada por ojo, o alrededor de 0,05 mL y alrededor de 0,10 mL administrada por ojo.

El Antagonista A o una sal farmacéuticamente aceptable de este puede administrarse por vía intravítrea a una concentración de hasta 30 mg/ml, con volúmenes de inyección

de hasta 100 µL.

Se establecen en la Tabla 11 pares de combinación ilustrativos de Antagonista A/antagonista del VEGF y sus dosificaciones.

Tabla 11

N.º de combinación	**Antagonista del PDGF**	**Antagonista del VEGF**
1	Antagonista A (alrededor de 1,5 mg)	ranibizumab (alrededor de 0,5 mg)
2	Antagonista A (alrededor de 3,0 mg)	ranibizumab (alrededor de 0,5 mg)
3	Antagonista A (alrededor de 1,5 mg)	bevacizumab (alrededor de 1,25 mg)
4	Antagonista A (alrededor de 3,0 mg)	bevacizumab (alrededor de 1,25 mg)
5	Antagonista A (alrededor de 1,5 mg)	aflibercept (alrededor de 2,0 mg)
6	Antagonista A (alrededor de 3,0 mg)	aflibercept (alrededor de 2,0 mg)
7	Antagonista A (alrededor de 3,0 mg)	pegaptanib sódico (alrededor de 1,65 mg)
8	Antagonista A (alrededor de 3,0 mg)	pegaptanib sódico (alrededor de 1,65 mg)

En modalidades particulares, donde al sujeto se le administra un agente anti-C5 en combinación con el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y el antagonista del VEGF, el agente anti-C5 puede administrarse a una dosificación de alrededor de 0,03 mg, alrededor de 0,3 mg, alrededor de 0,5 mg, alrededor de 1,0 mg, alrededor de 1,25 mg, alrededor de 1,5 mg, alrededor de 2,0 mg o alrededor de 3,0 mg por ojo.

En determinadas modalidades, las dosificaciones oculares de las composiciones que comprende aptámeros anti-C5, tales como ARC1905 y ARC187, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, pueden oscilar entre alrededor de 0,01 mg y alrededor de 5 mg/ojo, o de alrededor de 0,1 mg a alrededor de 3 mg/ojo. Por ejemplo las dosificaciones oculares de las composiciones que comprenden ARC1905, ARC187, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, pueden ser de alrededor de 0,01 mg, alrededor de 0,03 mg, alrededor de 0,05 mg, alrededor de 0,1 mg, alrededor de 0,3 mg, alrededor de 0,5 mg, alrededor de 1 mg, alrededor de 1,5 mg, alrededor de 2 mg, alrededor de 2,5 mg, alrededor de 3 mg, alrededor de 3,5 mg, alrededor de 4 mg, alrededor de 4,5 mg o alrededor de 5 mg. Dichas dosificaciones pueden administrarse por vía ocular, por ejemplo, mediante inyección intravítrea, semanalmente, quincenalmente, mensualmente o cada tres meses,

opcionalmente mediante una formulación o dispositivo de liberación sostenida. En algunas modalidades, los aptámeros anti-C5 (por ejemplo, ARC1905, ARC187 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos) pueden administrarse en múltiples inyecciones (por ejemplo, inyección intravítrea) durante un período de meses separados por intervalos de tiempo variables. En determinadas de dichas modalidades, las inyecciones iniciales recibidas al comienzo del régimen de tratamiento están separadas por un intervalo más corto que las inyecciones recibidas más avanzado el régimen de tratamiento. Por ejemplo, un régimen de dosificación particularmente útil en los métodos para tratar, prevenir o estabilizar la AMD (por ejemplo, AMD del tipo no exudativo o atrofia geográfica), comprende administrar inyecciones iniciales al comienzo del tratamiento (por ejemplo, las primeras dos, tres, cuatro o cinco inyecciones) de aptámero anti-C5 (por ejemplo, ARC1905, ARC187 o una sal farmacéuticamente aceptable de este) mensualmente y administrar inyecciones posteriores a intervalos mayores (por ejemplo, cada tres, cuatro, cinco o seis meses). A modo de ejemplo, las primeras tres inyecciones de aptámero anti-C5 se administran a un sujeto cada mes, mientras que la cuarta y quinta inyección se administran tres o cuatro meses después de la inyección anterior. Los intervalos entre inyecciones de

aptámero anti-C5 pueden ajustarse basándose en la respuesta del sujeto al tratamiento según se mida, por ejemplo, por el cambio en el tamaño de lesión de atrofia geográfica, o la mejora o estabilización de la agudeza visual.

En algunas modalidades, se administra un aptámero anti-C5 a un sujeto con un antagonista del VEGF, donde la dosificación del aptámero anti-C5 es de alrededor de 0,03 mg, y la dosificación del antagonista del VEGF, por ejemplo, ranibizumab, es de alrededor de 0,5 mg. En determinadas modalidades, se le administra al sujeto tanto un aptámero anti-C5 como un antagonista del VEGF, donde la dosificación del aptámero anti-C5 es de alrededor de 1,0 mg, y la dosificación del antagonista del VEGF, por ejemplo, ranibizumab, es de alrededor de 0,5 mg. En determinadas modalidades, se le administra al sujeto tanto un aptámero anti-C5 como un antagonista del VEGF, donde la dosificación del aptámero anti-C5 es de alrededor de 2,0 mg, y la dosificación del antagonista del VEGF, por ejemplo, ranibizumab, es de alrededor de 0,5 mg.

En algunas modalidades, se administra un aptámero anti-C5 a un sujeto con un antagonista del VEGF, donde la dosificación del aptámero anti-C5 es de alrededor de 0,03 mg, y la

dosificación del antagonista del VEGF, por ejemplo, bevacizumab, es de alrededor de 1,25 mg. En determinadas modalidades, se le administra al sujeto tanto un aptámero anti-C5 como un antagonista del VEGF, donde la dosificación del aptámero anti-C5 es de alrededor de 1,0 mg, y la dosificación del antagonista del VEGF, por ejemplo, bevacizumab, es de alrededor de 1,25 mg. En determinadas modalidades, se le administra al sujeto tanto un aptámero anti-C5 como un antagonista del VEGF, donde la dosificación del aptámero anti-C5 es de alrededor de 2,0 mg, y la dosificación del antagonista del VEGF, por ejemplo, bevacizumab, es de alrededor de 1,25 mg.

En algunas modalidades, se administra un aptámero anti-C5 a un sujeto con un antagonista del VEGF, donde la dosificación del aptámero anti-C5 es de alrededor de 0,03 mg, y la dosificación del antagonista del VEGF, por ejemplo, aflibercept, es de alrededor de 2,0 mg. En determinadas modalidades, se le administra al sujeto tanto un aptámero anti-C5 como un antagonista del VEGF, donde la dosificación del aptámero anti-C5 es de alrededor de 1,0 mg, y la dosificación del antagonista del VEGF, por ejemplo, aflibercept, es de alrededor de 2,0 mg. En determinadas modalidades, se le administra al sujeto tanto un aptámero

anti-C5 como un antagonista del VEGF, donde la dosificación del aptámero anti-C5 es de alrededor de 2,0 mg, y la dosificación del antagonista del VEGF, por ejemplo, aflibercept, es de alrededor de 2,0 mg.

La administración de cada antagonista puede ser, independientemente, una a cuatro veces por día, una a cuatro veces por mes, una a seis veces por año o una vez cada dos, tres, cuatro o cinco años. La administración puede ser durante un día o un mes, dos meses, tres meses, seis meses, un año, dos años, tres años o incluso durante la vida del paciente. En una modalidad, la administración se realiza una vez al mes durante tres meses. En muchos casos se indicará la administración crónica a largo plazo. La dosificación se puede administrar como una única dosis o dividirse en múltiples dosis. En general, la dosificación deseada debería administrarse a intervalos fijos durante un período prolongado, usualmente al menos durante varias semanas o meses, aunque pueden ser necesarios períodos más largos de administración de varios meses o años, o más.

Además de tratar enfermedades y trastornos oftalmológicos preexistentes, las composiciones se pueden administrar de forma profiláctica para prevenir o enlentecer la aparición de

estas enfermedades y trastornos. El término "prevenir" comprende inhibir o enlentecer la aparición o evolución de una enfermedad o trastorno. En aplicaciones profilácticas, la composición puede administrarse a un paciente susceptible o en riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno oftalmológico particular.

En una modalidad, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y el antagonista del VEGF se administran a un sujeto que necesita tratamiento con estos, típicamente en forma de una composición farmacéutica inyectable. El Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y el antagonista del VEGF se pueden administrar ya sea en composiciones separadas o en una composición farmacéutica que comprenda tanto el antagonista del PDGF como el antagonista del VEGF. La administración puede ser mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección intraocular, o mediante el uso de un dispositivo de administración de fármacos. La administración parenteral, sistémica o transdérmica también se encuentra dentro del alcance de la invención. La administración del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y el antagonista del VEGF puede ser secuencial en el tiempo o simultánea. Cuando se administran secuencialmente, la administración de cada uno puede ser por

la misma vía o por vías diferentes. En una modalidad, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este se administra dentro de los 90 días, 30 días, 10 días, 5 días, 24 horas, 1 hora, 30 minutos, 10 minutos, 5 minutos o un minuto de la administración de un antagonista del VEGF. Cuando el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este se administra antes del antagonista del VEGF, el antagonista del VEGF se administra dentro de un tiempo y en una cantidad tal que la cantidad total del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y el antagonista del VEGF sea eficaz para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno oftalmológico. Cuando el antagonista del VEGF se administra antes del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este se administra dentro de un tiempo y en una cantidad tal que la cantidad total del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este y el antagonista del VEGF sea eficaz para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno oftalmológico.

En una modalidad, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este o un antagonista del VEGF (por ejemplo, ranibizumab, bevacizumab, pegaptanib sódico, ESBA1008 o aflibercept) se administra de forma intravítrea con una aguja de calibre 30 o 27. En algunas modalidades, se

utiliza una aguja de 0,5 pulgadas. En una modalidad, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este se administra de forma intravítrea con una aguja de 0,5 pulgadas de calibre 30 y un antagonista del VEGF (por ejemplo, ranibizumab, bevacizumab, pegaptanib sódico, ESBA1008 o aflibercept) se administra de forma intravítrea con una aguja de calibre 27. En algunas modalidades, se administran 50 µL (1,5 mg en 0,05 mL) del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este de forma intravítrea con una aguja de 0,5 pulgadas de calibre 30 y se administran 50 µL (0,5 mg en 0,05 mL) de un antagonista del VEGF (por ejemplo, ranibizumab, bevacizumab, pegaptanib sódico o aflibercept) de forma intravítrea con una aguja de calibre 27.

En determinadas modalidades donde el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este, tal como el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este se utiliza en combinación con un antagonista del VEGF, tales como ranibizumab, bevacizumab, ESBA1008, pegaptanib sódico o aflibercept, uno de estos dos agentes se administra primero al sujeto, y luego se administra el otro agente al sujeto. En modalidades particulares, los dos agentes se administran en el mismo ojo del sujeto. En modalidades particulares, los dos agentes se

administran en ambos ojos del sujeto. Los dos agentes pueden administrarse en un ojo en cualquier orden, es decir, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este se puede administrar primero y luego se administra el antagonista del VEGF, o se puede administrar el antagonista del VEGF primero y luego se administra el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este. El agente que se administra segundo se puede administrar inmediatamente después de la administración del primer agente, o el agente que se administra segundo se puede administrar después de un período de tiempo posterior a la administración del primer agente.

En determinadas modalidades, el período de tiempo desde la administración del primer agente hasta la administración del segundo agente es de al menos 1 minuto, al menos 5 minutos, al menos 10 minutos, al menos 15 minutos, al menos 30 minutos o al menos una hora. En determinadas modalidades, el período de tiempo desde la administración del primer agente hasta la administración del segundo agente es entre 1 minuto y 2 horas, entre 5 minutos y 2 horas, entre 10 minutos y 2 horas, entre 15 minutos y 2 horas, entre 30 minutos y 2 horas, entre 45 minutos y 2 horas, entre 1 hora y 2 horas, o entre 30 minutos y 1 hora. En determinadas modalidades, el período de tiempo desde la administración del primer agente hasta la

administración del segundo agente es de alrededor de 1 minuto, alrededor de 2 minutos, alrededor de 3 minutos, alrededor de 5 minutos, alrededor de 10 minutos, alrededor de 15 minutos, alrededor de 20 minutos, alrededor de 25 minutos, alrededor de 30 minutos, alrededor de 35 minutos, alrededor de 40 minutos, alrededor de 45 minutos, alrededor de 50 minutos, alrededor de 55 minutos, alrededor de 60 minutos, alrededor de 90 minutos, o alrededor de 120 minutos.

En determinadas modalidades, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento o prevención de cualquiera de las enfermedades oftalmológicas descritas en la presente, que comprenden proporcionarle a un sujeto que lo necesita el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente de este en un primer momento, y proporcionarle al sujeto un antagonista del VEGF, por ejemplo, aflibercept, bevacizumab, ranibizumab, ESBA1008 o pegaptanib sódico, en un segundo momento, donde la cantidad de tiempo entre el primer momento y el segundo momento es de alrededor de 1 minuto, alrededor de 2 minutos, alrededor de 5 minutos, alrededor de 10 minutos, alrededor de 15 minutos, alrededor de 20 minutos, alrededor de 25 minutos, alrededor de 30 minutos, alrededor de 40 minutos, alrededor de 50 minutos, alrededor de 60 minutos, alrededor de 90 minutos, alrededor de 2 horas,

alrededor de 4 horas, alrededor de 6 horas, alrededor de 8 horas, alrededor de 12 horas, alrededor de 24 horas, alrededor de 36 horas, alrededor de 48 horas, alrededor de tres días, alrededor de cuatro días, alrededor de cinco días, alrededor de seis días o alrededor de siete días.

En determinadas modalidades, se administra de forma intravítrea el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y el antagonista del VEGF. En determinadas modalidades, se administran 1,5 mg o 3,0 mg del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este a un ojo, y se administra alrededor de 0,5 mg, alrededor de 1,25 mg, alrededor de 1,65 mg o alrededor de 2,0 mg del antagonista del VEGF a un ojo. En algunas modalidades, el antagonista del VEGF se administra de forma intravítrea alrededor de minutos 30 luego de administrar de forma intravítrea el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, se administra de forma intravítrea el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este alrededor de 30 minutos luego de administrar de forma intravítrea el antagonista del VEGF.

En una modalidad, se administra un antagonista del VEGF a al menos un ojo del sujeto, se deja pasar alrededor de 1 hora

luego de la administración del antagonista del VEGF, y luego se administra al mismo ojo el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este se administra a al menos un ojo del sujeto, se deja pasar alrededor de 1 hora después de la administración del antagonista del PDGF, y luego se administra al mismo ojo un antagonista del VEGF.

En determinadas modalidades, el antagonista del PDGF y el antagonista del VEGF se administran a cada ojo en un volumen total combinado inferior o alrededor de 50 µL, inferior o alrededor de 60 µL, inferior o alrededor de 70 µL, inferior o alrededor de 80 µL, inferior o alrededor de 90 µL, inferior o alrededor de 100 µL, inferior o alrededor de 120 µL, inferior o alrededor de 150 µL, o inferior o alrededor de 200 µL.

En determinadas modalidades el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, el antagonista del VEGF y el agente anti-C5 se administran de forma intraocular, por ejemplo, de forma intravítrea. En modalidades particulares, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, el antagonista del VEGF y el agente anti-C5 se administran al mamífero mediante una única inyección, por

ejemplo, una única inyección intraocular o intravítrea. En modalidades particulares, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, el antagonista del VEGF y el agente anti-C5 se administran de forma secuencial. En determinadas modalidades, dos o más del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, un antagonista del VEGF y un agente anti-C5 se administran al mismo tiempo, por ejemplo, en la misma composición. En modalidades particulares, se administra uno del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, un antagonista del VEGF y un agente anti-C5 y, luego de alrededor de 30 segundos, un o dos de los otros se administran posteriormente. En modalidades particulares, los tres del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, un antagonista del VEGF y un agente anti-C5 se administran con alrededor de 30 segundos o un minuto de separación. En otras modalidades, se administra uno del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, un antagonista del VEGF y un agente anti-C5, y uno o ambos de los otros se administran alrededor de 1 min, alrededor de 2 min, alrededor de 5 min, alrededor de 10 min, alrededor de 15 min, alrededor de 20 min, alrededor de 25 min, alrededor de 30 min, alrededor de 40 min, alrededor de 50 min, alrededor de 60 min, alrededor de 90 min, alrededor de 2 horas, alrededor de 4 horas, alrededor de 6

horas, alrededor de 8 horas, alrededor de 12 horas, alrededor de 24 horas, alrededor de 36 horas, alrededor de 48 horas, alrededor de tres días, alrededor de cuatro días, alrededor de cinco días, alrededor de seis días, o alrededor de siete días después. En otras modalidades, se administran uno o dos del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, un antagonista del VEGF y un agente anti-C5, y se administra el otro alrededor de 1 min, alrededor de 2 min, alrededor de 5 min, alrededor de 10 min, alrededor de 15 min, alrededor de 20 min, alrededor de 25 min, alrededor de 30 min, alrededor de 40 min, alrededor de 50 min, alrededor de 60 min, alrededor de 90 min, alrededor de 2 horas, alrededor de 4 horas, alrededor de 6 horas, alrededor de 8 horas, alrededor de 12 horas, alrededor de 24 horas, alrededor de 36 horas, alrededor de 48 horas, alrededor de tres días, alrededor de cuatro días, alrededor de cinco días, alrededor de seis días, o alrededor de siete días después. En determinadas modalidades, se administra uno del antagonista del PDGF, antagonista del VEGF y agente anti-C5; y otro se administra alrededor de 1 min, alrededor de 2 min, alrededor de 5 min, alrededor de 10 min, alrededor de 15 min, alrededor de 20 min, alrededor de 25 min, alrededor de 30 min, alrededor de 40 min, alrededor de 50 min, alrededor de 60 min, alrededor de 90 min, alrededor de 2 horas, alrededor de

4 horas, alrededor de 6 horas, alrededor de 8 horas, alrededor de 12 horas, alrededor de 24 horas, alrededor de 36 horas, alrededor de 48 horas, alrededor de tres días, alrededor de cuatro días, alrededor de cinco días, alrededor de seis días o alrededor de siete días después; y el restante se administra alrededor de 1 min, alrededor de 2 min, alrededor de 5 min, alrededor de 10 min, alrededor de 15 min, alrededor de 20 min, alrededor de 25 min, alrededor de 30 min, alrededor de 40 min, alrededor de 50 min, alrededor de 60 min, alrededor de 90 min, alrededor de 2 horas, alrededor de 4 horas, alrededor de 6 horas, alrededor de 8 horas, alrededor de 12 horas, alrededor de 24 horas, alrededor de 36 horas, alrededor de 48 horas, alrededor de tres días, alrededor de cuatro días, alrededor de cinco días, alrededor de seis días o alrededor de siete días después. En determinadas modalidades donde dos del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, antagonista del VEGF y agente anti-C5 están presentes en la misma composición, se administra la composición y el antagonista del PDGF, antagonista del VEGF o agente anti-C5 que no está presente en la composición se administra alrededor de 1 min, alrededor de 2 min, alrededor de 5 min, alrededor de 10 min, alrededor de 15 min, alrededor de 20 min, alrededor de 25 min, alrededor de 30 min, alrededor de 40 min, alrededor de 50 min,

alrededor de 60 min, alrededor de 90 min, alrededor de 2 horas, alrededor de 4 horas, alrededor de 6 horas, alrededor de 8 horas, alrededor de 12 horas, alrededor de 24 horas, alrededor de 36 horas, alrededor de 48 horas, alrededor de tres días, alrededor de cuatro días, alrededor de cinco días, alrededor de seis días o alrededor de siete días después. En otras modalidades donde dos del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, antagonista del VEGF y agente anti-C5 están presentes en la misma composición, se administra el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, el antagonista del VEGF o agente anti-C5 que no esté presente en la composición, y la composición se administra alrededor de 1 min, alrededor de 2 min, alrededor de 5 min, alrededor de 10 min, alrededor de 15 min, alrededor de 20 min, alrededor de 25 min, alrededor de 30 min, alrededor de 40 min, alrededor de 50 min, alrededor de 60 min, alrededor de 90 min, alrededor de 2 horas, alrededor de 4 horas, alrededor de 6 horas, alrededor de 8 horas, alrededor de 12 horas, alrededor de 24 horas, alrededor de 36 horas, alrededor de 48 horas, alrededor de tres días, alrededor de cuatro días, alrededor de cinco días, alrededor de seis días o alrededor de siete días después.

En determinadas modalidades, el Antagonista A u otra sal

farmacéuticamente aceptable de este, por ejemplo, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra aproximadamente cada 24 horas para dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, seis o más, o siete o más días, y se administra un antagonista del VEGF, por ejemplo, aflibercept, bevacizumab, ESBA1008, pegaptanib sódico o ranimizumab, alrededor de 48 horas después de la primera administración del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este. En determinadas modalidades, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este se administra cada uno de los cuatro días sucesivos, es decir, el día 1, el día 2, el día 3 y el día 4, y el antagonista del VEGF (por ejemplo, bevacizumab, ranicizumab, ESBA1008, pegaptanib sódico o aflibercept) se administra el tercer día, es decir, el día 3. En modalidades particulares, se administra a un sujeto una composición que comprende el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, por ejemplo, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, y se administra al sujeto una composición que comprende un antagonista del VEGF alrededor de cuarenta y ocho horas después.

En una modalidad, se administran alrededor de 50 mg/kg del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este

(por ejemplo, Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este), por ejemplo, de forma intraperitoneal, el día 1, el día 2, el día 3 y el día 4, y se administra alrededor de 1 mg/kg de un antagonista del VEGF (por ejemplo, bevacizumab, ranibizumab, ESBA1008, pegaptanib sódico o aflibercept) el día 3. En una modalidad, se administran alrededor de 50 mg/kg del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este (por ejemplo, Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este) el día 1, el día 2, el día 3 y el día 4, y se administra alrededor de 5 mg/kg de un antagonista del VEGF (por ejemplo, bevacizumab, ranibizumab, ESBA1008, pegaptanib sódico o aflibercept) el día 3.

4, En una modalidad, se administran alrededor de 50 mg/kg del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este el día 1, el día 2, el día 3 y el día 4, y se administra alrededor de 1 mg/kg de aflibercept el día 3. En una modalidad, se administran alrededor de 50 mg/kg del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este el día 1, el día 2, el día 3 y el día 4, y se administra alrededor de 5 mg/kg de aflibercept el día 3.

En una modalidad, se administran alrededor de 0,03 mg, alrededor de 0,3 mg, alrededor de 0,5 mg, alrededor de 1,0

mg, alrededor de 1,5 mg o alrededor de 3,0 mg del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este (por ejemplo, Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este) de forma intravítrea el día 1, día 2, día 3 y día 4, y se administran alrededor de 0,5 mg, alrededor de 1,0 mg, alrededor de 1,5 mg, alrededor de 1,65 mg, alrededor de 3,0 mg o alrededor de 4,0 mg de un antagonista del VEGF (por ejemplo, bevacizumab, ranibizumab, ESBA1008, pegaptanib sódico o aflibercept) de forma intravítrea el día 3. En una modalidad, se administran alrededor de 0,3 mg o alrededor de 1,5 mg del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, de forma intravítrea, el día 1, día 2, día 3 y día 4, y se administran alrededor de 0,5 mg de ranibizumab, de forma intravítrea, el día 3. En una modalidad, se administran alrededor de 0,3 mg o alrededor de 1,5 mg del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, de forma intravítrea, el día 1, día 2, día 3 y día 4, y se administran alrededor de 1,25 mg de bevacizumab, de forma intravítrea, el día 3. En una modalidad, se administran alrededor de 0,3 mg o alrededor de 1,5 mg del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, de forma intravítrea, el día 1, día 2, día 3 y día 4, y se administran alrededor de 2,0 mg de aflibercept, de forma intravítrea, el día 3. En una

modalidad, se administran alrededor de 0,3 mg o alrededor de 1,5 mg del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, de forma intravítrea, el día 1, día 2, día 3 y día 4, y se administran alrededor de 1,65 mg de pegaptanib sódico, de forma intravítrea, el día 3.

En algunas modalidades, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y el antagonista del VEGF se administran cada cuatro semanas o cada 30 días, durante seis tratamientos. En algunas modalidades, el antagonista del VEGF es ranibizumab. En algunas modalidades, se administran 0,3 mg del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y 0,5 mg de ranibizumab cada cuatro semanas o cada 30 días, durante seis tratamientos. En algunas modalidades, se administran 1,5 mg del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y 0,5 mg de ranibizumab cada cuatro semanas o cada 30 días, durante seis tratamientos.

En algunas modalidades, se administran 0,3 mg del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y 1,25 mg de bevacizumab, 2,0 mg de aflibercept o 1,65 mg de pegaptanib sódico cada cuatro semanas o cada 30 días, durante seis tratamientos. En algunas modalidades, se administran 1,5 mg

del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y 1,25 mg de bevacizumab, 2,0 mg de aflibercept o 1,65 mg de pegaptanib sódico cada cuatro semanas o cada 30 días, durante seis tratamientos.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, bevacizumab y aflibercept. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, bevacizumab y aflibercept cada cuatro semanas o cada 30 días, durante seis tratamientos. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar 1,5 mg del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, 1,25 mg de bevacizumab y 2 mg de aflibercept. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar 1,5 mg del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, 1,25 mg de bevacizumab y 2 mg de aflibercept cada cuatro semanas o cada 30 días, durante seis tratamientos.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesite (a) el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y (b) un antagonista del VEGF, donde (a) y (b) se administran en una cantidad que sea

eficaz para tratar o prevenir una afección ocular (por ejemplo, AMD húmeda), y donde la administración ocurre una vez al mes, ± alrededor de siete días, durante 12 meses consecutivos.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesite (a) el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y (b) un antagonista del VEGF, donde: (a) y (b) se administran en una cantidad que sea eficaz para tratar o prevenir una afección ocular (por ejemplo, AMD húmeda); y la administración ocurre una vez al mes, ± alrededor de siete días, durante unos primeros 12 meses consecutivos e, inmediatamente después, una vez cada dos meses, ± alrededor de siete días, durante unos segundos 12 meses consecutivos, comenzando el segundo mes de los segundos 12 meses consecutivos.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesite (a) el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y (b) un antagonista del VEGF, donde: (a) y (b) se administran en una cantidad que sea eficaz para tratar o prevenir una afección ocular (por ejemplo, AMD húmeda); y la administración ocurre una vez al mes, ± alrededor de siete días, durante 24 meses

consecutivos, también se proporciona en la presente.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesite (a) el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y (b) un antagonista del VEGF, donde: (a) y (b) se administran en una cantidad que sea eficaz para tratar o prevenir una afección ocular (por ejemplo, AMD húmeda); y la administración ocurre una vez al mes, ± alrededor de siete días, durante tres meses consecutivos e, inmediatamente después, una vez cada dos meses, ± alrededor de siete días, durante 12 meses consecutivos, comenzando el segundo mes de los segundos 12 meses consecutivos.

En algunas modalidades, los métodos comprenden un tratamiento continuo, tratamientos continuos y discontinuos y/o retratamientos, por ejemplo, para el tratamiento o prevención de AMD de tipo húmedo o AMD neovascular subfoveal. En algunas modalidades, el tratamiento continuo comprende administrar el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y un agente anti-VEGF mensualmente (± 7 días) durante al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses consecutivos. En algunas modalidades, el Antagonista A o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra luego

de alrededor de 1 min, alrededor de 2 min, alrededor de 5 min, alrededor de 10 min, alrededor de 15 min, alrededor de 20 min, alrededor de 25 min, alrededor de 30 min, alrededor de 40 min, alrededor de 50 min, alrededor de 60 min, alrededor de 90 min, alrededor de 2 horas, alrededor de 4 horas, alrededor de 6 horas, alrededor de 8 horas, alrededor de 12 horas de la administración del antagonista del VEGF. En algunas modalidades, el antagonista del VEGF se administra previo a la administración del Antagonista A o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, el Antagonista A o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra previo a la administración del antagonista del VEGF. En algunas modalidades, el Antagonista A o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un antagonista del VEGF se administran como una coformulación. En algunas modalidades, la cantidad administrada de Antagonista A o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de alrededor de 1,5 mg/ojo y la cantidad administrada del antagonista del VEGF es de alrededor de 0,5 mg/ojo (por ejemplo, ranibizumab), alrededor de 1,25 mg/ojo (por ejemplo, bevacizumab), alrededor de 1,65 mg/ojo (por ejemplo, pegaptanib sódico) o alrededor de 2,0 mg/ojo (por ejemplo, aflibercept).

En algunas modalidades, los métodos comprenden además medir la agudeza visual del sujeto. En algunas modalidades, la agudeza visual del sujeto se mide una vez al mes, ± alrededor de siete días. En algunas modalidades, la agudeza visual es estable cuando es estable durante tres meses consecutivos. En algunas modalidades, la agudeza visual es estable cuando en cada uno de los últimos dos de los tres meses consecutivos, la agudeza visual se encuentra dentro de 5 letras ETDRS (mejores o peores) de la agudeza visual del sujeto en el primero de los tres meses consecutivos (es decir, el mes que antecede inmediatamente al primero de los dos meses consecutivos siguientes).

En algunas modalidades, se administra a un sujeto de acuerdo con los presentes métodos hasta que la agudeza visual sea estable. En algunas modalidades, se administra a un sujeto de acuerdo con los presentes métodos hasta que la agudeza visual sea estable durante tres meses consecutivos. En algunas modalidades, se administra a un sujeto de acuerdo con los presentes métodos hasta que la agudeza visual del sujeto en cada uno de los últimos dos de los tres meses consecutivos sea ≤ una diferencia de cinco letras ETDRS de la agudeza visual del sujeto del primero de los tres meses consecutivos. En algunas modalidades, se administra a un sujeto de acuerdo

con los presentes métodos hasta que el sujeto no experimente hemorragia intrarretiniana o subretiniana significativa o nueva, o ningún aumento ≥ 50 µm de fluido intrarretiniano foveal. En algunas modalidades, se administra a un sujeto de acuerdo con los presentes métodos hasta que la agudeza visual del sujeto medida en cada uno de los últimos dos de los tres meses consecutivos sea ≤ una diferencia de cinco letras ETDRS de la agudeza visual del sujeto del primero de los tres meses consecutivos, y el sujeto no experimente hemorragia intrarretiniana o subretiniana significativa o nueva, y ningún aumento ≥ 50 µm de fluido intrarretiniano foveal.

En algunas modalidades, el tratamiento discontinuo se administra luego del tratamiento continuo, en el cual el tratamiento discontinuo se basa en el criterio del médico tratante, y el sujeto tiene una visión estabilizada según se determinó mediante una diferencia ≤ cinco letras ETDRS de la agudeza visual del sujeto luego del tratamiento continuo y discontinuo.

En algunas modalidades, se vuelve a tratar a los sujetos con una pérdida de agudeza visual > 5 letras ETDRS a partir de la evaluación mensual previa, hemorragia intrarretiniana o subretiniana significativa y nueva, y/o un aumento ≥ 50 µm de

fluido intrarretiniano foveal.

En algunas modalidades, el método continuo comprende administrar el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y un antagonista del VEGF en una cantidad que sea eficaz para tratar o prevenir la AMD húmeda, donde la administración ocurre una vez al mes, ± alrededor de siete días, durante 12 meses consecutivos. En algunas modalidades, los métodos comprenden además medir la agudeza visual del sujeto luego de un mes, ± alrededor de siete días, inmediatamente después de los 12 meses consecutivos, donde la agudeza visual del sujeto medida en el duodécimo de los 12 meses consecutivos y en el mes inmediatamente posterior a los 12 meses consecutivos es ≤ una diferencia de cinco letras ETDRS de la agudeza visual del sujeto medida en el undécimo de los 12 meses consecutivos.

En algunas modalidades, los métodos comprenden además medir la agudeza visual del sujeto una vez al mes, ± alrededor de siete días, en cada uno de los otros 11 meses consecutivos. En algunas modalidades, la agudeza visual del sujeto medida en cualesquiera dos meses consecutivos de los otros 11 meses consecutivos es ≤ a una diferencia de cinco letras ETDRS de la agudeza visual del sujeto medida en un mes inmediatamente

anterior a los dos meses consecutivos.

En algunas modalidades, la agudeza visual del sujeto medida en el duodécimo de los 12 meses consecutivos y en el mes inmediatamente posterior a los 12 meses consecutivos no es ≤ una diferencia de cinco letras ETDRS de la agudeza visual del sujeto medida en el undécimo de los 12 meses consecutivos y se vuelve a tratar al sujeto. En algunas modalidades, volver a tratar al sujeto comprende administrar al paciente en el mes inmediatamente posterior a los 12 meses consecutivos el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y un antagonista del VEGF en una cantidad que sea eficaz para tratar o prevenir la AMD húmeda, medir la agudeza visual del paciente en un mes, ± alrededor de siete días, inmediatamente después del mes inmediatamente posterior a los 12 meses consecutivos, y administrar al sujeto, en cada mes inmediatamente posterior, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y un antagonista del VEGF en una cantidad que sea eficaz para tratar o prevenir la AMD húmeda, hasta que la agudeza visual del sujeto en cualesquiera dos meses consecutivos posteriores sea ≤ a una diferencia de cinco letras ETDRS de la agudeza visual del sujeto medida en un mes inmediatamente anterior al primero de los dos meses siguientes consecutivos. En algunas

modalidades, la cantidad total de meses no supera 24.

En algunas modalidades, donde la agudeza visual del sujeto medida en el mes inmediatamente posterior a los 12 meses consecutivos no es ≤ a una diferencia de cinco letras ETDRS de la agudeza visual del sujeto medida en el duodécimo de los 12 meses consecutivos y no se atribuye únicamente a la opacidad ocular media en proceso de deterioro o a la atrofia foveal recientemente diagnosticada, el método comprende además administrar al sujeto en el mes inmediatamente posterior a los 12 meses consecutivos el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y un antagonista del VEGF en una cantidad que sea eficaz para tratar o prevenir la AMD húmeda; y administrar al sujeto, en cada mes inmediatamente posterior, (a) y (b), en una cantidad eficaz para tratar o prevenir AMD húmeda, hasta que la agudeza visual del sujeto medida en cualesquiera dos meses consecutivos siguientes sea ≤ a una diferencia de cinco letras ETDRS de la agudeza visual del sujeto medida en un mes que anteceda inmediatamente al primero de los dos meses consecutivos siguientes. En algunas modalidades, la cantidad total de meses no supera 24.

En algunas modalidades, donde el sujeto presenta una

hemorragia intrarretiniana o subretiniana o un aumento ≥ 50 µm del fluido intrarretiniano foveal en un mes, ± alrededor de siete días, inmediatamente posteriores a los 12 meses consecutivos, el método comprende además administrar al sujeto, en el mes inmediatamente posterior a los 12 meses consecutivos, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y un antagonista del VEGF en una cantidad que sea eficaz para tratar o prevenir la AMD húmeda; y administrar al sujeto, en cada mes inmediatamente posterior, (a) y (b), en una cantidad que sea eficaz para tratar o prevenir una AMD húmeda, hasta que la agudeza visual del sujeto medida en cualesquiera dos meses consecutivos siguientes sea ≤ a una diferencia de cinco letras ETDRS de la agudeza visual del sujeto medida en un mes inmediatamente anterior al primero de los dos meses siguientes consecutivos. En algunas modalidades, la cantidad total de meses no supera 24.

También se proporciona en la presente un método que comprende administrar el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y un antagonista del VEGF, de forma intravítrea, una vez al mes, ± alrededor de siete días, durante unos primeros 12 meses consecutivos e, inmediatamente después, una vez cada dos meses, ± alrededor de siete días,

durante unos segundos 12 meses consecutivos, comenzando el segundo mes de los segundos 12 meses consecutivos. En algunas modalidades, el Antagonista A o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra luego de alrededor de 1 min, alrededor de 2 min, alrededor de 5 min, alrededor de 10 min, alrededor de 15 min, alrededor de 20 min, alrededor de 25 min, alrededor de 30 min, alrededor de 40 min, alrededor de 50 min, alrededor de 60 min, alrededor de 90 min, alrededor de 2 horas, alrededor de 4 horas, alrededor de 6 horas, alrededor de 8 horas, alrededor de 12 horas de la administración del antagonista del VEGF. En algunas modalidades, el antagonista del VEGF se administra previo a la administración del Antagonista A o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, el Antagonista A o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra previo a la administración del antagonista del VEGF. En algunas modalidades, el Antagonista A o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un antagonista del VEGF se administran como una coformulación. En algunas modalidades, la cantidad administrada de Antagonista A o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de alrededor de 1,5 mg/ojo y la cantidad administrada del antagonista del VEGF es de alrededor de 0,5 mg/ojo (por ejemplo, ranibizumab), alrededor de 1,25 mg/ojo (por ejemplo,

bevacizumab), alrededor de 1,65 mg/ojo (por ejemplo, pegaptanib sódico) o alrededor de 2,0 mg/ojo (por ejemplo, aflibercept).

En algunas modalidades, el método comprende además medir la agudeza visual del sujeto una vez al mes, ± alrededor de siete días, durante los primeros 12 meses consecutivos y los segundos 12 meses consecutivos. En algunas modalidades, la agudeza visual del sujeto medida en cualquiera del primer, tercer, quinto, séptimo, noveno y undécimo meses de los segundos 12 meses consecutivos disminuyó al menos cinco letras ETDRS con relación a la agudeza visual del paciente medida el mes inmediatamente anterior al primer, tercer, quinto, séptimo, noveno o undécimo meses de los segundos 12 meses consecutivos.

En algunas modalidades, los métodos comprenden además administrar al sujeto una cantidad del Antagonista A o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un antagonista del VEGF eficaz para tratar o prevenir AMD húmeda en el mes en el cual la agudeza visual del sujeto midió la disminución de al menos cinco letras ETDRS con relación a la agudeza visual del paciente medida en el mes inmediatamente anterior.

En algunas modalidades, el método comprende además administrar el Antagonista A o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un antagonista del VEGF en cualquiera del primer, tercer, quinto, séptimo, noveno y undécimo meses de los segundos 12 meses consecutivos.

En algunas modalidades, la disminución de la agudeza visual se atribuye únicamente al medio ocular opacificado o atrofia foveal recientemente diagnosticada.

En algunas modalidades, el sujeto presenta una hemorragia intrarretiniana o subretiniana o un aumento ≥ 50 µm del fluido intrarretiniano foveal en cualquiera del primer, tercer, quinto, séptimo, noveno y undécimo mes de los segundos 12 meses consecutivos.

En algunas modalidades, el método comprende además administrar el Antagonista A o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un antagonista del VEGF en un mes en el cual el sujeto presenta una hemorragia intrarretiniana o subretiniana o un aumento ≥ 50 µm del fluido intrarretiniano foveal.

También se proporciona en la presente un método que comprende

administrar el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y un antagonista del VEGF, de forma intravítrea, una vez al mes, ± alrededor de siete días, durante 24 meses consecutivos. En otras modalidades, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y un antagonista del VEGF se administran de forma intravítrea una vez al mes durante tres meses y luego cada mes por medio durante los siguientes 21 meses. En algunas modalidades, el Antagonista A o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra luego de alrededor de 1 min, alrededor de 2 min, alrededor de 5 min, alrededor de 10 min, alrededor de 15 min, alrededor de 20 min, alrededor de 25 min, alrededor de 30 min, alrededor de 40 min, alrededor de 50 min, alrededor de 60 min, alrededor de 90 min, alrededor de 2 horas, alrededor de 4 horas, alrededor de 6 horas, alrededor de 8 horas, alrededor de 12 horas de la administración del antagonista del VEGF. En algunas modalidades, el antagonista del VEGF se administra previo a la administración del Antagonista A o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, el Antagonista A o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra previo a la administración del antagonista del VEGF. En algunas modalidades, el Antagonista A o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un antagonista del VEGF se administran

como una coformulación. En algunas modalidades, la cantidad administrada de Antagonista A o una sal farmacéuticamente aceptable de este es de alrededor de 1,5 mg/ojo y la cantidad administrada del antagonista del VEGF es de alrededor de 0,5 mg/ojo (por ejemplo, ranibizumab), alrededor de 1,25 mg/ojo (por ejemplo, bevacizumab), alrededor de 1,65 mg/ojo (por ejemplo, pegaptanib sódico) o alrededor de 2,0 mg/ojo (por ejemplo, aflibercept).

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesita (a) el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y (b) un antagonista del VEGF, donde (a) y (b) se administran en una cantidad que es eficaz para el tratamiento o prevención de un trastorno o enfermedad oftalmológica (por ejemplo, AMD húmeda), y donde la administración ocurre una vez por mes, ± alrededor de siete días, durante un primer período de administración de al menos 3 meses consecutivos, seguido por la administración de (a) y (b) durante un segundo período de administración con una frecuencia de al menos cada mes por medio ± alrededor de siete días, comenzando a los dos meses ± alrededor de siete días después del día que se cumple el último mes del primer período de administración en el cual se administraron (a) y (b). En algunas modalidades, el primer período de

administración es durante al menos 6 meses consecutivos. En algunas modalidades, el antagonista del VEGF es ranibizumab o bevacizumab, donde (a) y (b) se administran con una frecuencia mensual ± alrededor de siete días durante el segundo período de administración, y donde el segundo período de administración es de al menos alrededor de nueve meses.

En algunas modalidades, los métodos comprenden además medir la agudeza visual del sujeto en un día que sea anterior y dentro de alrededor de un mes de la administración de (a) y (b). En algunas modalidades, los métodos comprenden además administrar al sujeto (a) y (b) en una cantidad que es eficaz para tratar o prevenir un trastorno o enfermedad oftalmológica (por ejemplo, AMD húmeda), hasta que la agudeza visual del sujeto en cualesquiera dos meses consecutivos posteriores sea ≤ a una diferencia de cinco letras ETDRS de la agudeza visual del sujeto medida en un mes inmediatamente anterior al primero de los dos meses consecutivos siguientes.

En algunas modalidades, el método comprende además administrar al sujeto (a) y (b) cada mes por medio en una cantidad que es eficaz para tratar o prevenir un trastorno o enfermedad oftalmológica (por ejemplo, AMD húmeda), hasta que la agudeza visual del sujeto en cualesquiera dos evaluaciones

de agudeza visual consecutivas posteriores no sea ≤ a una diferencia de cinco letras ETDRS de la agudeza visual del sujeto medida en una evaluación de agudeza visual inmediatamente anterior a la primera de las dos evaluaciones consecutivas de agudeza visual.

En otras modalidades, los métodos comprenden además administrar al sujeto (a) y (b) todos los meses en una cantidad que es eficaz para tratar o prevenir un trastorno o enfermedad oftalmológica (por ejemplo, AMD húmeda), hasta que la agudeza visual del sujeto en cualesquiera dos meses consecutivos posteriores sea ≤ a una diferencia de cinco letras ETDRS de la agudeza visual del sujeto medida en un mes inmediatamente anterior al primero de los dos meses consecutivos siguientes.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesita (a) el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y (b) aflibercept, donde (a) y (b) se administran en una cantidad que es eficaz para el tratamiento o prevención de un trastorno o enfermedad oftalmológica (por ejemplo, AMD húmeda), y donde la administración ocurre una vez por mes, ± alrededor de siete días, durante un primer período de administración de al menos

3 meses consecutivos, seguido por la administración de (a) y (b) durante un segundo período de administración con una frecuencia de al menos cada mes por medio ± alrededor de siete días, comenzando a los dos meses ± alrededor de siete días después del día que se cumple el último mes del primer período de administración en el cual se administraron (a) y (b).

En algunas modalidades, el sujeto tiene hemorragia intrarretiniana o subretiniana, o un aumento ≥ 50 µm de fluido intrarretiniano foveal en un mes, ± alrededor de siete días, inmediatamente posteriores al segundo período de administración. En algunas modalidades, los métodos comprenden además administrar al sujeto cada mes ± alrededor de siete días, comenzando el mes inmediatamente posterior al segundo período de administración (a) y (b) en una cantidad que sea eficaz para tratar o prevenir AMD húmeda, hasta que la agudeza visual del sujeto medida en cualesquiera dos meses consecutivos siguientes a los 12 meses consecutivos sea ≤ a una diferencia de cinco letras ETDRS de la agudeza visual del sujeto medida en un mes inmediatamente anterior al primero de los dos meses consecutivos.

En algunas modalidades, la cantidad total de meses de

tratamiento no supera 24.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden formularse para la liberación del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, un antagonista del VEGF o un agente anti-C5, de forma sustancialmente inmediata luego de la administración o en cualquier período de tiempo predeterminado luego de la administración, mediante el uso de formulaciones de liberación controlada. Por ejemplo, una composición farmacéutica puede proporcionarse en forma de liberación controlada. El uso de composiciones de liberación inmediata o controlada depende de la naturaleza de la afección que se trata. Si la afección consiste en un trastorno agudo, puede utilizarse el tratamiento con una forma de liberación inmediata en vez de una composición de liberación prolongada. Para determinados tratamientos preventivos o de largo plazo, también puede ser adecuada una composición de liberación controlada.

La administración de uno o ambos de los antagonistas, o un agente anti-C5, en formulaciones de liberación controlada puede ser útil cuando el antagonista, por sí solo o en combinación, tiene (i) un índice terapéutico estrecho (por ejemplo, la diferencia entre la concentración en plasma que

lleva a efectos secundarios dañinos o reacciones tóxicas y la concentración en plasma que lleva a un efecto terapéutico es pequeña; generalmente, el índice terapéutico, TI, se define como la relación de dosis letal mediana (LD_{50}) con respecto a la dosis eficaz mediana (ED_{50})); (ii) una ventana de absorción estrecha en el tracto gastrointestinal; o (iii) una semivida biológica corta, de forma que sea necesaria la dosificación frecuente durante un día para mantener el nivel en plasma en un nivel terapéutico.

Pueden utilizarse muchas estrategias para obtener una liberación controlada en la cual la tasa de liberación supere la velocidad de degradación o metabolismo del antagonista terapéutico. Por ejemplo, se puede obtener un liberación controlada mediante la selección apropiada de ingredientes y parámetros de formulación que incluyen, por ejemplo, recubrimientos y composiciones de liberación controlada apropiados. Los ejemplos incluyen composiciones de comprimidos o cápsulas únicas o múltiples, soluciones oleosas, suspensiones, emulsiones, microcápsulas, microesferas, nanopartículas, parches y liposomas. Se conocen en la técnica los métodos para preparar dichas formulaciones de liberación controlada o sostenida.

También se puede administrar el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, el antagonista del VEGF o el agente anti-C5 mediante el uso de un dispositivo de administración de fármacos tal como un implante. Dichos implantes pueden ser biodegradables y/o biocompatibles, o pueden no ser biodegradables. Los implantes pueden ser permeables al Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, antagonista del VEGF o agente anti-C5. Los dispositivos de administración de fármaco oftálmico pueden insertarse en una cámara del ojo, tal como la cámara anterior o posterior, o pueden implantarse dentro o sobre la esclerótica, espacio coroideo o una región avascularizada exterior al vítreo. En una modalidad, el implante puede posicionarse sobre una región avascular, tal como sobre la esclerótica, de forma que permita la difusión transescleral del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, el antagonista del VEGF o el agente anti-C5 al sitio deseado de tratamiento, por ejemplo, el espacio intraocular y mácula del ojo. Además, el sitio de difusión transescleral puede ser cercano a un sitio de neovascularización, tal como un sitio cercano a la mácula. Se describen los dispositivos adecuados de administración de fármacos, por ejemplo, en las publicaciones estadounidenses n.° 2008/0286334; 2008/0145406; 2007/0184089; 2006/0233860; 2005/0244500; 2005/0244471; y

2005/0244462, y la patente estadounidense n.° 6,808,719 y 5,322,691, cuyo contenido se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

En una modalidad, el implante comprende el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y/o el antagonista del VEGF dispersado en una matriz polimérica biodegradable. La matriz puede comprender PLGA (copolímero de ácido poliglicólico-ácido poliláctico), un polímero con extremos protegidos de éster, un polímero con extremos protegidos de ácido o una mezcla de estos. En otra modalidad, el implante comprende el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y/o un antagonista del VEGF, un tensioactivo y compuesto lipofílico. El compuesto lipofílico puede estar presente en una cantidad de alrededor de 80-99 % en peso del implante. Los compuestos lipofílicos adecuados incluyen, de modo no taxativo, palmitoestearato de glicerilo, monoestearato de dietilenglicol, monoestearato de propilenglicol, monoestearato de glicerilo, molinoleato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monopalmitato de glicerilo, monolaureato de glicerilo, dilaureato de glicerilo, monomiristato de glicerilo, dimiristato de glicerilo, monopalmitato de glicerilo, dipalmitato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, diestearato de

glicerilo, monooleato de glicerilo, dioleato de glicerilo, monolinoleato de glicerilo, dilinoleato de glicerilo, monoaraquidato de glicerilo, diaraquidato de glicerilo, monobehenato de glicerilo, dibehenato de glicerilo y mezclas de estos. En otra modalidad, el implante comprende el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y/o un antagonista del VEGF, alojado dentro de una manguito hueco. El antagonista del PDGF o antagonista del VEGF, o ambos, se administran al ojo al insertar el manguito en el ojo, liberar el implante del manguito en el interior del ojo y luego quitar el manguito del ojo. Se describe un ejemplo de este dispositivo de administración en la publicación estadounidense n.° 2005/0244462, que se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

En una modalidad, el implante es un dispositivo inserto ocular flexible adaptado para la liberación sostenida controlada en el ojo del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y/o un antagonista del VEGF. En una modalidad, el dispositivo incluye un cuerpo alargado de un material polimérico en forma de una varilla o tubo que contiene el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, antagonista del VEGF o ambos, y con al menos dos salientes de anclaje que se

extienden de forma radial hacia afuera desde el cuerpo. El dispositivo puede tener una longitud de al menos 8 mm y el diámetro de su parte de cuerpo inclusive las salientes no supera 1,9 mm. El mecanismo de liberación sostenida puede ser, por ejemplo, mediante difusión, ósmosis o bioerosión. El dispositivo inserto puede insertarse en el fornix superior o inferior del ojo, de forma que su movimiento sea independiente del ojo en virtud de la anatomía del fornix. Las salientes pueden tener diversas formas, tales como, por ejemplo, varillas, roscas de tornillo, abolladuras o bultos, segmentos truncos de forma cónica o segmentos trenzados sinuosos. En una modalidad adicional, el material polimérico para el cuerpo se selecciona como uno que crece en un entorno líquido. Por lo tanto, puede emplearse un dispositivo con un tamaño inicial menor. El dispositivo insertado puede tener un tamaño y configuración tales que, tras la inserción en el fornix superior o inferior, el dispositivo permanezca fuera del campo de visión, de forma que se mantenga en su lugar y sea imperceptible por un receptor en un período prolongado de uso. El dispositivo puede mantenerse en el fornix superior o inferior durante 7 a 14 días o más. Se describe un ejemplo de este dispositivo en la patente estadounidense n.° 5,322,691, que se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

Kits

La invención se refiere a kits que comprenden una o más composiciones farmacéuticas e instrucciones para su uso. Pueden formularse al menos dos antagonistas juntos o en composiciones separadas y en cantidades de dosificación individuales. Los antagonistas también son útiles cuando se formulan como sales farmacéuticamente aceptables. En una modalidad, los kits comprenden una composición que comprende el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable y otra composición que comprende un antagonista del VEGF y un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable. En otra modalidad, los kits comprenden una composición que comprende un antagonista del VEGF, el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable. Cada una de las composiciones de los kits puede contenerse en un recipiente. En algunas modalidades, los kits comprenden un agente anti-C5.

Los kits pueden comprender (1) una cantidad del Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una

primera forma de dosificación unitaria; (2) una cantidad de un antagonista del VEGF y un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una segunda forma de dosificación unitaria; y (3) un recipiente. El recipiente puede utilizarse para separar componentes e incluye, por ejemplo una botella dividida o un paquete de aluminio separado. A su vez, de desearse, las composiciones antagonistas separadas pueden contenerse en un único recipiente sin división. En algunas modalidades, los kits comprenden un agente anti-C5.

Los kits también pueden comprender instrucciones para la administración del antagonista. Los kits son particularmente ventajosos cuando los componentes separados se administran en distintas formas de dosificación, se administran en niveles de dosificación diferentes o cuando se desea la titulación de los antagonistas individuales.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Terapia de combinación de Antagonista A y ranibizumab para tratar lesiones neovasculares subfoveales secundarias a la degeneración macular neovascular relacionada con la edad (NVAMD, por sus siglas en inglés)

En este estudio, 449 sujetos con lesiones neovasculares subfoveales secundarias a NVAMD recibieron seis inyecciones intravenosas mensuales del Antagonista A proporcionadas en combinación con ranibizumab (administrado como Lucentis®, disponible en el comercio de Genetech, sur de San Francisco, CA). El Antagonista A se inyectó como la formulación que se muestra en la Tabla 12. El criterio de valoración de eficacia primaria del estudio fue el cambio promedio de la agudeza visual desde el inicio en la visita de la semana 24. Tal como se especificó previamente en el plan de análisis, el procedimiento Hochberg (Hochberg, Y. (1988). A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. ***Biometrika.*** **75,** 800-802) se empleó para justificar las comparaciones de múltiples dosis.

Los sujetos se aleatorizaron en una relación 1:1:1 en los grupos que se muestran en la Tabla 13.

Tabla 12 - Formulación del Antagonista A

			30 mg/mL	
Nombre del ingrediente	**Referencia a estándares**	Función	**Solución Composición**	**Porcentaje (p/v)**
Antagonista A	Estándar interno	Principio activo	30,0 mg	3%
Monohidrato de fosfato de sodio monobásico	USP/Ph. Eur	Agente amortiguador de pH	0,3 mg	0,03%
Heptahidrato de fosfato de sodio dibásico	USP/Ph. Eur	Agente amortiguador de pH	2,1 mg	0,2 %
Cloruro de sodio	USP/Ph. Eur	Regulador de la tonicidad	9,0 mg	0,9%
Ácido clorhídrico	NF/Ph. Eur	Regulador del pH	Según sea necesario	
Hidróxido de sodio	NF/Ph. Eur	Regulador del pH	Según sea necesario	
Agua para inyecciones	USP/Ph. Eur	Diluyente	Cantidad suficiente	95,9%
Nitrógeno	NF/Ph. Eur	Cobertura de gas inerte		...
Volumen Total			1 ml	
Volumen de la presentación del producto farmacológico final			230 microlitros	

Tabla 13 - Terapia de combinación de Antagonista A y ranibizumab para lesiones neovasculares subfoveales secundarias a grupos de tratamiento de NVAMD

N.°de grupo	**Nombre del grupo**	Régimen de tratamiento
1	Terapia de combinación (0,3 mg)	Se administró a los sujetos 0,3 mg/ojo del Antagonista A y 0,5 mg/ojo de Lucentis®
2	Terapia de combinación (1,5 mg)	Se administró a los sujetos 1,5 mg/ojo del Antagonista A y 0,5 mg/ojo de Lucentis®
3	Monoterapia de ranibizumab	Se administró a los sujetos una simulación de Antagonista A y 0,5 mg/ojo de Lucentis®

La terapia de combinación demostró ser superior en términos de recuperación visual en comparación con ojos que fueron tratados con monoterapia anti-VEGF. Los sujetos tratados con Lucentis® y 1,5 mg/ojo o 0,3 mg/ojo del Antagonista A mostraron un aumento de la agudeza visual en comparación con aquellos tratados únicamente con Lucentis® (**Figura 2).** La combinación de 1,5 mg/ojo del Antagonista A y 0,5 mg de Lucentis® cumplió con el criterio de valoración primario alfa

protegido de superioridad previamente especificado de la mejora de agudeza visual en comparación con la monoterapia de ranibizumab a partir del punto de referencia hasta 24 semanas (10,6 letras ETDRS en la semana 24, en comparación con 6,5 letras, p=0,019, que representa un beneficio adicional del 62 %). (**Figura 3**) Los sujetos tratados con Lucentis® y 1,5 mg o 0,3 mg del Antagonista A mostraron un beneficio comparativo del 62 % a partir del punto de referencia en comparación con el tratamiento únicamente con Lucentis®.

Además, el cambio promedio de la visión en función del tiempo demostró el beneficio de la terapia de combinación en cada punto temporal medido a lo largo de 24 semanas. (**Figura 4**) Este beneficio se mantuvo durante el estudio y demostró una mayor diferenciación de las curvas al final del estudio.

El tratamiento con 0,5 mg de Lucentis® y 1,5 mg o 0,3 mg del Antagonista A en pacientes con AMD húmeda también tuvo una mayor eficacia en comparación con pacientes tratados únicamente con Lucentis®, independientemente de la visión o tamaño de lesión en el punto de referencia. (**Figuras 5A** y **5B**).

Un mayor porcentaje de sujetos en el grupo de la terapia de

combinación (1,5 mg) logró mejores resultados visuales en comparación con aquellos del grupo de monoterapia de ranibizumab con respecto a múltiples criterios de valoración del tratamiento en la semana 24, tal como se observa en la **Figura 6A** y en la Tabla 14.

Tabla 14 - Porcentaje de sujetos en el grupo de la terapia de combinación (1,5 mg) y grupo de monoterapia de ranibizumab con mejora de la agudeza visual

	Porcentaje de pacientes	
Criterio de valoración del tratamiento	Terapia de combinación (1,5 mg)	Monoterapia de ranibizumab
mejora de agudeza visual > 3 líneas	36,4%	28,6 %
mejora de agudeza visual > 4 líneas	19,9%	11,6%
mejora de agudeza visual > 5 líneas	11,9%	4,1%
visión ≥ 20/40 luego del tratamiento	37,0%	31,9%
visión ≥ 20/25 luego del tratamiento	12,3%	5,6%

Además menos sujetos del grupo de terapia de combinación (1,5 mg) demostraron una pérdida de agudeza visual en comparación con la cantidad de sujetos del grupo de monoterapia de ranibizumab en la semana 24, tal como se muestra en la **Figura 6B** y en la Tabla 15.

Tabla 15 - Porcentaje de sujetos en el grupo de la terapia de combinación (1,5 mg) y grupo de monoterapia de ranibizumab con pérdida de la agudeza visual

	Porcentaje de pacientes	
Criterio de valoración del tratamiento	Terapia de combinación (1,5 mg)	Monoterapia de ranibizumab
pérdida de agudeza visual ≥ 1 línea	8,3 %	21,5%
pérdida de agudeza visual ≥ 2 líneas	3,4%	12,5%
visión ≤ 20/125 luego del tratamiento	19,2%	27,8%
visión ≤ 20/200 luego del tratamiento	10,3%	13,9%

Los sujetos tratados con Lucentis® y 1,5 mg del Antagonista A mostraron una agudeza visual final mejorada en comparación con pacientes tratados con monoterapia de Lucentis®. (**Figura 7**) Los sujetos del grupo de terapia de combinación (1,5 mg) también mostraron una mayor reducción del tamaño de CNV en CVN pequeños y largos del punto de referencia en comparación con los sujetos del grupo de monoterapia de ranibizumab (**Figuras 8A y 8B).**

La terapia de combinación fue bien tolerada. No hubo eventos de endoftalmitis, desprendimiento de retina, desgarro de retina o catarata traumática iatrogénica luego de un total de 4431 inyecciones intravítreas (1776 administraciones del Antagonista A y 2655 administraciones de Lucentis®). Tal como se esperaba, la presión intraocular (IOP) promedio aumentó luego de cada inyección intravítrea, que es coherente con un efecto de volumen. No obstante, la IOP promedio de todos los grupos volvió a los niveles previos a la inyección en la siguiente visita, inclusive al final del estudio. El perfil de seguridad sistémico de la terapia de combinación fue similar al de la monoterapia de ranibizumab.

Los resultados del ensayo muestran una eficacia superior estadísticamente significativa del tratamiento de combinación

con el Antagonista A y ranibizumab en comparación con la monoterapia de Lucentis® (ranibizumab) para el tratamiento de AMD húmeda.

Ejemplo 2: ARC1905 para el tratamiento de AMD húmeda

Cuarenta y tres pacientes con AMD neovascular subfoveal recibieron seis administraciones mensuales de ARC1905 (0,3 mg/ojo, 1 mg/ojo o 2 mg/ojo) en combinación con Lucentis. El cambio promedio de la agudeza visual en la semana 24 fue un aumento de +13,6, +11,7 y +15,3 letras con las dosis de 0,3 mg, 1 mg y 2 mg, respectivamente. Además, el 46 %, 47 % y 60 % de los pacientes recuperaron 3 o más líneas de agudeza visual con las dosis de 0,3 mg, 1 mg y 2 mg, respectivamente.

Ejemplo 3: ARC1905 para el tratamiento y prevención de AMD seca

Se inscribieron cuarenta y siete pacientes con AMD seca para recibir cinco inyecciones intravítreas de 0,3 mg/ojo o 1,0 mg/ojo de ARC1905 en un período de tratamiento de 36 semanas. La **Figura 9** muestra el cambio promedio en el área de lesión de atrofia geográfica (GA) en pacientes con AMD seca medida en la semana 24, en pacientes tratados con dosis de 0,3 mg o

1,0 mg de ARC1905 en las semanas 0, 4 y 8. La **Figura 10** muestra el cambio promedio de una lesión de GA en pacientes de AMD seca medida en la semana 24 y en la semana 48 en pacientes tratados con dosis de 0,3 mg o 1,0 mg de ARC1905 en las semanas 0, 4, 8, 24 y 36. Los resultados muestran una reducción dependiente de la dosis del crecimiento de la lesión de GA, que indica que ARC1905 puede desacelerar la evolución de GA en pacientes con AMD de tipo no exudativo.

Ejemplo 4: Evaluación de agudeza visual mediante el uso del diagrama ETDRS

La agudeza visual mejor corregida se mide mediante el uso de diagramas estándar, iluminación y procedimientos. La mejor corrección se determina mediante una refracción cuidadosa en dicha visita.

El diagrama 1 (**Figura 11**) se utiliza para evaluar la agudeza visual del ojo derecho. El diagrama 2 (**Figura 12**) se utiliza para evaluar el ojo izquierdo. El diagrama R (**Figura 13**) se utiliza para evaluar la refracción. Los sujetos no ven ninguno de los diagramas antes de la examinación.

Hay una distancia de 4 metros entre los ojos del sujeto y el

diagrama de agudeza visual. Con la caja de luz apagada, no caen en el centro del diagrama más de 15 pies/candela de luz (161,4 Lux). Para medir la cantidad de luz, el cuarto se acomoda para la evaluación de agudeza visual, pero con la caja de luz apagada. El medidor de luz se coloca en la cuarta línea desde la parte superior del diagrama, con el reverso contra el diagrama, y se hace la lectura. Si se encuentra disponible más de una línea para la evaluación de la agudeza visual, en cada visita debería medirse la agudeza visual de un sujeto en la misma línea. Si se utilizan distintas líneas para evaluar la agudeza visual, cada una de ellas cumple con los mismos estándares.

Se utilizan diagramas ETDRS retroiluminados. La caja de iluminación se monta en la pared o se monta en un atril (disponible de Lighthouse Low Vision Services). La caja de luz se monta a una altura tal que la parte superior de la letra de la tercera fila se encuentre a 49 ± 2 pulgadas del piso.

La caja de luz para la agudeza visual está equipada con dos tubos fluorescentes de 20 watt (disponibles de General Electric Cool Daylight) y un balasto que cubre los tubos de forma parcial. Debido a que la iluminación de tubos

fluorescentes generalmente disminuye un 5 por ciento durante las primeras 100 horas y luego otro 5 por ciento durante las siguientes 2000 horas, se conservan encendidos nuevos tubos durante 4 días (96 horas) de forma continua, y se reemplazan una vez al año.

Se coloca una etiqueta en el reverso de la caja de luz, que indica la fecha en la cual se instalaron los tubos presentes. Se encuentra disponible un juego de lámparas probadas.

Cada tubo se cubre parcialmente con un manguito de 14 pulgadas con aberturas, que se encuentra abierto en la parte de atrás. Esto funciona como un regulador para reducir la iluminación. Cada manguito se centra en el tubo con la abertura hacia la parte de atrás.

Todos los ojos se evalúan primero a 4 metros, incluso aunque la refracción se lleve a cabo a 1 metro. El sujeto se sienta cómodamente directamente enfrente del diagrama, de forma que los ojos permanezcan a una distancia de 4 metros. La evaluación comienza con el ojo derecho. El ojo izquierdo del sujeto se bloquea. Un pañuelo doblado o parche ocular pegado levemente sobre el ojo detrás del armazón de prueba sirve como un bloqueador eficaz que permite una fijación excéntrica

sin un uso inadvertido del ojo cubierto. Luego de la evaluación del ojo derecho, se bloquea el ojo derecho antes de colocar el Diagrama 2 para evaluar el ojo izquierdo.

La corrección de la lente de la refracción subjetiva es en el armazón de prueba que utiliza el sujeto.

Se solicita al sujeto que lea las letras lentamente, aproximadamente una letra por segundo. Se le dice al sujeto que se le da únicamente una oportunidad de leer cada letra del diagrama. Si el sujeto no está seguro de la identidad de la letra, se le pide al sujeto que adivine.

El sujeto comienza por leer la línea superior del diagrama y continúa leyendo todas las letras de cada línea más pequeña, de derecha a izquierda, en cada línea. El examinador dibuja un círculo alrededor de cada letra leída de forma correcta y suma cada línea y la columna completa (0 si ninguna letra es correcta) en el formulario de recolección de datos. Se coloca una X sobre las letras que se leyeron de forma incorrecta. No se dibuja un círculo alrededor de las letras sobre las cuales el sujeto no haya adivinado. Cuando un sujeto llega a un nivel en el que no puede adivinar, el examinador puede detener la evaluación, siempre que el sujeto haya cometido

errores en suposiciones anteriores, lo cual indica claramente que se obtuvo la mejor agudeza visual.

Cuando un sujeto no pueda leer al menos 20 letras del diagrama a 4,0 metros, el sujeto se evalúa a 1,0 metro. La distancia desde el sujeto hacia el diagrama debería medirse nuevamente mediante el uso del bastón rígido de un metro. La distancia se mide desde el canto exterior hasta el centro de la cuarta letra (ojo derecho) o segunda letra (ojo izquierdo) de la tercera línea del diagrama. La corrección esférica en el armazón de prueba debería cambiarse agregando +0,75 para corregir la distancia de evaluación más cercana. El sujeto puede fijarse de forma excéntrica o voltear o sacudir su cabeza para mejorar la agudeza visual. De hacer esto, el examinador se asegura de que el otro ojo permanezca cubierto tanto de forma central como periférica, y que el sujeto no se mueva hacia adelante en la silla. Debería tenerse especial cuidado para garantizar que el sujeto no se mueva hacia adelante cuando se evalúa a 1 metro. Se le recuerda al sujeto que debe parpadear.

El examinador no le dice al sujeto si identificó las letras de forma correcta. Puede alentarse al sujeto mediante comentarios neutrales, tales como “bien”, “siguiente” u “ok”.

El examinador no se para cerca del diagrama durante la evaluación. La atención del examinador se enfoca en el sujeto y el formulario de recolección de datos. Si al sujeto se le dificulta ubicar la siguiente línea a leer, el examinador puede acercarse al diagrama y señalar la siguiente línea a leer, y luego alejarse del diagrama.

Cuando sea posible medir la agudeza visual del ojo a 4,0 metros (es decir, 20 o más letras leídas a 4 metros), se registra el puntaje de agudeza visual de dicho ojo como la cantidad de letras correctas más 30. Se le otorga crédito al sujeto por las 30 letras a 1 M, aunque no haya tenido que leerlas. De otra forma, el puntaje de agudeza visual es la cantidad de letras leídas correctamente a 1,0 metro más la cantidad, de existir, leídas a 4 M. De no leerse correctamente ninguna letra a 4,0 metro ni a 1 metro, el puntaje de agudeza visual se registra como 0.

INCORPORACIÓN MEDIANTE REFERENCIA

Todas las publicaciones y las solicitudes de patentes descritas en la presente memoria descriptiva se incorporan a la presente mediante referencia en la misma medida que si

cada publicación o solicitud de patente individual se indicara específica e individualmente como incorporada a la presente mediante referencia.

REIVINDICACIONES

SE REIVINDICA LO SIGUIENTE:

1. Un método para el tratamiento o prevención de degeneración macular relacionada con la edad húmeda (AMD húmeda), que comprende administrarle a un sujeto que lo necesita (a) Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este y (b) un antagonista del VEGF, donde (a) y (b) se administran en una cantidad que es eficaz para el tratamiento o prevención de AMD húmeda, y donde la administración ocurre una vez por mes, ± alrededor de siete días, durante un primer período de administración de al menos 3 meses consecutivos, seguido por la administración de (a) y (b) durante un segundo período de administración con una frecuencia de al menos cada mes por medio ± alrededor de siete días, comenzando a los dos meses ± alrededor de siete días después del día que se cumple el último mes del primer período de administración en el cual se administraron (a) y (b).

2. El método de la reivindicación 1, donde (a) y (b) se administran con una separación de alrededor de 60 minutos entre sí.

3. El método de la reivindicación 1, donde el antagonista del VEGF es ranibizumab, bevacizumab, pegaptanib sódico, ESBA 1008 o aflibercept.

4. El método de la reivindicación 1, donde el antagonista del VEGF es ranibizumab o bevacizumab, donde (a) y (b) se administran con una frecuencia mensual ± alrededor de siete días durante el segundo período de administración, y donde el segundo período de administración es de al menos alrededor de nueve meses.

5. El método de la reivindicación 4, que comprende además medir la agudeza visual del sujeto.

6. El método de la reivindicación 5, que comprende además administrar al sujeto (a) y (b) en una cantidad que sea eficaz para tratar o prevenir la AMD húmeda, hasta que la agudeza visual del sujeto en los últimos dos de cualesquiera tres meses consecutivos sea ≤ a una diferencia de cinco letras ETDRS de la agudeza visual del sujeto en el primero de los tres meses consecutivos.

7. El método de la reivindicación 5, que comprende además administrar al sujeto (a) y (b) cada mes por medio en una

cantidad que sea eficaz para tratar o prevenir la AMD húmeda, donde la agudeza visual del sujeto en los últimos dos de cualesquiera tres meses consecutivos es ≤ a una diferencia de cinco letras ETDRS de la agudeza visual del sujeto en el primero de los tres meses consecutivos.

8. El método de la reivindicación 7, que comprende además administrar al sujeto (a) y (b) mensualmente en una cantidad que sea eficaz para tratar o prevenir la AMD húmeda, hasta que la agudeza visual del sujeto en los últimos dos de cualesquiera tres meses consecutivos sea ≤ a una diferencia de cinco letras ETDRS de la agudeza visual del sujeto en el primero de los tres meses consecutivos.

9. El método de la reivindicación 1, donde el antagonista VEGF es aflibercept.

10. El método de la reivindicación 1, donde la cantidad total de meses no supere 24.

11. El método de la reivindicación 4, donde el sujeto tiene hemorragia intrarretiniana o subretiniana, o un aumento ≥ 50 µm de fluido intrarretiniano foveal en un mes, ± alrededor de siete días, inmediatamente posteriores al segundo período de

administración.

12. El método de la reivindicación 11, que comprende además: administrar al sujeto cada mes ± alrededor de siete días, comenzando el mes inmediatamente posterior al segundo período de administración (a) y (b) en una cantidad que sea eficaz para tratar o prevenir AMD húmeda, hasta que la agudeza visual del sujeto en los últimos dos meses de cualesquiera tres meses consecutivos siguientes a los 12 meses consecutivos sea ≤ a una diferencia de cinco letras ETDRS de la agudeza visual del sujeto medida en el primero de los tres meses consecutivos.

13. El método de la reivindicación 12, donde la cantidad total de meses no supere 24.

14. El método de la reivindicación 1, donde el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este se administra de forma intravítrea en una cantidad de alrededor de 1,5 mg/ojo.

15. El método de la reivindicación 4, donde el antagonista del VEGF es bevacizumab y se administra de forma intravítrea en una cantidad de alrededor de 1,25 mg/ojo.

16. El método de la reivindicación 9, donde el antagonista del VEGF se administra de forma intravítrea en una cantidad de alrededor de 2 mg/ojo.

17. El método de la reivindicación 4, donde el antagonista del VEGF es ranibizumab y se administra de forma intravítrea en una cantidad de alrededor de 0,5 mg/ojo.

18. El método de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente administrar un agente anti-C5.

19. El método de la reivindicación 1, que comprende además administrar (a) y (b) en un mes en el cual el sujeto tenga hemorragia intrarretiniana o subretiniana o un aumento ≥ 50 µm del fluido intrarretiniano foveal.

20. Un método para el tratamiento o prevención de fibrosis subretiniana, que comprende administrarle a un sujeto que lo necesita (a) Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este en una cantidad que sea eficaz para tratar o prevenir la fibrosis subretiniana.

21. El método de la reivindicación 20, que comprende además

administrar al sujeto (b) un antagonista del VEGF, donde (a) y (b) se administran en una cantidad que sea eficaz para tratar o prevenir la fibrosis subretiniana.

22. El método de la reivindicación 20, donde el sujeto tiene degeneración macular relacionada con la edad húmeda (AMD húmeda).

23. El método de la reivindicación 22, donde la fibrosis subretiniana se asocia con la AMD húmeda.

24. El método de la reivindicación 20, donde administrar el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este produce una disminución del tamaño del material hiperreflectivo subretiniano (SHRM) tal como lo evidencia la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) o produce una estabilización de la visión del sujeto.

25. El método de la reivindicación 20, donde el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este se administra de forma intravítrea en una cantidad de alrededor de 1,5 mg/ojo.

26. El método de la reivindicación 21, donde el antagonista

del VEGF es bevacizumab, ranibizumab, aflibercept, pegaptanib sódico o ESBA1008.

27. El método de la reivindicación 26, donde el antagonista del VEGF es bevacizumab y se administra de forma intravítrea en una cantidad de alrededor de 1,25 mg/ojo.

28. El método de la reivindicación 26, donde el antagonista del VEGF es aflibercept y se administra de forma intravítrea en una cantidad de alrededor de 2 mg/ojo.

29. El método de la reivindicación 26, donde el antagonista del VEGF es ranibizumab y se administra de forma intravítrea en una cantidad de alrededor de 0,5 mg/ojo.

30. El método de la reivindicación 21, que comprende adicionalmente administrar un agente anti-C5.

31. Un método para el tratamiento o prevención de la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL), que comprende administrarle a un sujeto que lo necesita el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este en una cantidad que sea eficaz para tratar o prevenir la enfermedad de VHL.

32. El método de la reivindicación 31, que comprende además administrar un antagonista del VEGF.

33. El método de la reivindicación 31, donde el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este se administra de forma intravítrea en una cantidad de alrededor de 1,5 mg/ojo.

34. El método de la reivindicación 32, donde el antagonista del VEGF es bevacizumab y se administra de forma intravítrea en una cantidad de alrededor de 1,25 mg/ojo.

35. El método de la reivindicación 32, donde el antagonista del VEGF es aflibercept y se administra de forma intravítrea en una cantidad de alrededor de 2 mg/ojo.

36. El método de la reivindicación 32, donde el antagonista del VEGF es ranibizumab y se administra de forma intravítrea en una cantidad de alrededor de 0,5 mg/ojo.

37. El método de la reivindicación 32, que comprende adicionalmente administrar un agente anti-C5.

VIII-2-1	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application OPHTHOTECH CORPORATION is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(iv)		an assignment from PATEL, Samir to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 25 July 2013 (25.07.2013)
VIII-2-1(iv)		an assignment from MASONSON, Harvey to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 24 July 2013 (24.07.2013)
VIII-2-1(iv)		an assignment from GUYER, David to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 24 July 2013 (24.07.2013)

VIII-2-2	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application OPHTHOTECH CORPORATION is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-2(iv)		an assignment from PATEL, Samir to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 07 March 2014 (07.03.2014)
VIII-2-2(iv)		an assignment from MASONSON, Harvey to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 07 March 2014 (07.03.2014)
VIII-2-2(iv)		an assignment from GUYER, David to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 07 March 2014 (07.03.2014)

VIII-2-3	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application OPHTHOTECH CORPORATION is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-3(iv)		an assignment from PATEL, Samir to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 07 March 2014 (07.03.2014)
VIII-2-3(iv)		an assignment from MASONSON, Harvey to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 07 March 2014 (07.03.2014)
VIII-2-3(iv)		an assignment from GUYER, David to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 07 March 2014 (07.03.2014)

VIII-2-4	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application OPHTHOTECH CORPORATION is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-4(iv)		an assignment from PATEL, Samir to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 07 March 2014 (07.03.2014)
VIII-2-4(iv)		an assignment from MASONSON, Harvey to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 07 March 2014 (07.03.2014)
VIII-2-4(iv)		an assignment from GUYER, David to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 07 March 2014 (07.03.2014)

VIII-2-5	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application OPHTHOTECH CORPORATION is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-5(iv)		an assignment from PATEL, Samir to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 07 March 2014 (07.03.2014)
VIII-2-5(iv)		an assignment from MASONSON, Harvey to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 07 March 2014 (07.03.2014)
VIII-2-5(iv)		an assignment from GUYER, David to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 07 March 2014 (07.03.2014)

VIII-2-6	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application OPHTHOTECH CORPORATION is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-6(iv)		an assignment from PATEL, Samir to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 18 March 2014 (18.03.2014)
VIII-2-6(iv)		an assignment from MASONSON, Harvey to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 07 March 2014 (07.03.2014)
VIII-2-6(iv)		an assignment from GUYER, David to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 07 March 2014 (07.03.2014)

VIII-2-7	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application OPHTHOTECH CORPORATION is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-7(iv)		an assignment from PATEL, Samir to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 07 March 2014 (07.03.2014)
VIII-2-7(iv)		an assignment from MASONSON, Harvey to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 07 March 2014 (07.03.2014)
VIII-2-7(iv)		an assignment from GUYER, David to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 07 March 2014 (07.03.2014)

VIII-2-8	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application OPHTHOTECH CORPORATION is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-8(iv)		an assignment from PATEL, Samir to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 25 July 2013 (25.07.2013)
VIII-2-8(iv)		an assignment from MASONSON, Harvey to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 24 July 2013 (24.07.2013)
VIII-2-8(iv)		an assignment from GUYER, David to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 24 July 2013 (24.07.2013)

VIII-2-9	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application OPHTHOTECH CORPORATION is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-9(iv)		an assignment from PATEL, Samir to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 27 August 2013 (27.08.2013)
VIII-2-9(iv)		an assignment from MASONSON, Harvey to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 27 August 2013 (27.08.2013)
VIII-2-9(iv)		an assignment from GUYER, David to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 27 August 2013 (27.08.2013)

VIII-2-10	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application OPHTHOTECH CORPORATION is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-10 (iv)		an assignment from PATEL, Samir to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 07 January 2014 (07.01.2014)
VIII-2-10 (iv)		an assignment from MASONSON, Harvey to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 07 January 2014 (07.01.2014)
VIII-2-10 (iv)		an assignment from GUYER, David to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 07 January 2014 (07.01.2014)

VIII-2-11	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application OPHTHOTECH CORPORATION is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-11 (iv)		an assignment from PATEL, Samir to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 07 January 2014 (07.01.2014)
VIII-2-11 (iv)		an assignment from MASONSON, Harvey to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 07 January 2014 (07.01.2014)
VIII-2-11 (iv)		an assignment from GUYER, David to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 07 January 2014 (07.01.2014)

VIII-2-12	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application OPHTHOTECH CORPORATION is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-12 (iv)		an assignment from PATEL, Samir to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 07 January 2014 (07.01.2014)
VIII-2-12 (iv)		an assignment from MASONSON, Harvey to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 07 January 2014 (07.01.2014)
VIII-2-12 (iv)		an assignment from GUYER, David to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 07 January 2014 (07.01.2014)

VIII-2-13	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application OPHTHOTECH CORPORATION is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-13 (iv)		an assignment from PATEL, Samir to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 25 July 2013 (25.07.2013)
VIII-2-13 (iv)		an assignment from MASONSON, Harvey to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 24 July 2013 (24.07.2013)
VIII-2-13 (iv)		an assignment from GUYER, David to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 24 July 2013 (24.07.2013)

VIII-2-14	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application OPHTHOTECH CORPORATION is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-14 (iv)		an assignment from PATEL, Samir to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 27 August 2013 (27.08.2013)
VIII-2-14 (iv)		an assignment from MASONSON, Harvey to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 27 August 2013 (27.08.2013)
VIII-2-14 (iv)		an assignment from GUYER, David to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 27 August 2013 (27.08.2013)

VIII-2-15	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application OPHTHOTECH CORPORATION is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-15 (iv)		an assignment from PATEL, Samir to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 27 August 2013 (27.08.2013)
VIII-2-15 (iv)		an assignment from MASONSON, Harvey to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 27 August 2013 (27.08.2013)
VIII-2-15 (iv)		an assignment from GUYER, David to OPHTHOTECH CORPORATION, dated 27 August 2013 (27.08.2013)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
15 January 2015 (15.01.2015)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2015/006734 A1

(51) **International Patent Classification**:
A61P 27/02 (2006.01)

(21) **International Application Number**:
PCT/US2014/046416

(22) **International Filing Date**:
11 July 2014 (11.07.2014)

(25) **Filing Language**: English

(26) **Publication Language**: English

(30) **Priority Data**:

61/845,938	12 July 2013 (12.07.2013)	US
61/845,935	12 July 2013 (12.07.2013)	US
61/845,936	12 July 2013 (12.07.2013)	US
61/866,502	15 August 2013 (15.08.2013)	US
61/866,503	15 August 2013 (15.08.2013)	US
61/866,507	15 August 2013 (15.08.2013)	US
61/911,854	4 December 2013 (04.12.2013)	US
61/911,860	4 December 2013 (04.12.2013)	US
61/911,894	4 December 2013 (04.12.2013)	US
61/926,848	13 January 2014 (13.01.2014)	US
61/926,825	13 January 2014 (13.01.2014)	US
61/926,812	13 January 2014 (13.01.2014)	US
61/931,116	24 January 2014 (24.01.2014)	US
61/931,125	24 January 2014 (24.01.2014)	US
61/931,135	24 January 2014 (24.01.2014)	US

(71) **Applicant**: **OPHTHOTECH CORPORATION** [US/US]; One Penn Plaza, Suite 1924, New York, New York 10119 (US).

(72) **Inventors**: **PATEL, Samir**; 214 Carnegie Center, Suite 304, Princeton, New Jersey 08540 (US). **MASONSON, Harvey**; One Penn Plaza, Suite 1924, New York, New York 10119 (US). **GUYER, David**; One Penn Plaza, Suite 1924, New York, New York 10119 (US).

(74) **Agents**: **LANGER, Matthew E.** et al.; Cooley LLP, 1299 Pennsylvania Ave., Suite 700, Washington, District of Columbia 20004 (US).

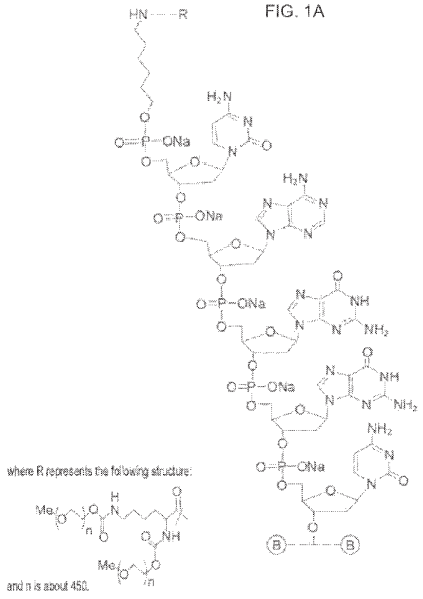
(81) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH,

[Continued on next page]

(54) **Title**: METHODS FOR TREATING OR PREVENTING OPHTHALMOLOGICAL CONDITIONS

FIG. 1A



(57) **Abstract**: The present invention relates to methods for treating and preventing ophthalmological disease and disorders, comprising administering Antagonist A or another pharmaceutically acceptable salt thereof, optionally in combination with another treatment, to a subject in need thereof. The present invention also relates to methods for treating and preventing ophthalmological disease and disorders, comprising administering an anti-C5 agent (e.g., ARC1905), optionally in combination with another treatment, to a subject in need thereof.

WO 2015/006734 A1

GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

— *with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))*

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

Carrera 11 Nº 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 ·Fax: (57 1) 6350824·Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

OPHTHOTECH CORPORATION

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de **DELAWARE, US**

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en **One Penn Plaza, Suite 1924, New York, NY 10119, Estados Unidos de America**

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de **SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ**, con Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 de Barranquilla, y tp. 147463 y/o **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, con Cédula de Ciudadanía No. 66.783.790 de Palmira Valle, y tp. 141563 con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella)
5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

legal representative(s) of

OPHTHOTECH CORPORATION

an organization existing under the laws of **DELAWARE, US**

and in present execution of its business activity, domiciled at **One Penn Plaza, Suite 1924, New York, NY 10119, United States of America.**

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to **SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ**, identification card No. 22.468.787of Barranquilla, and tp. 147463 and/or **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, identification card No. 66.783.790 of Palmira Valle, and tp. 141563 residing in Bogotá Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above- mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
5) To register domain names before the competent entity.
6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
7) To ratify or not the officious agency.
8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such sustitutions.

Granted and signed at NEW YORK, NY, US

on this 9 day of January of 201 5

Firma / signatura

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Ophthotech Corporation
Patel, Samir
Masonson, Harvey
Guyer, David

<120> MÉTODOS PARA TRATAR O PREVENIR AFECCIONES OFTALMOLÓGICAS

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

<150> US 61/931,135
<151> 2014-01-24

<150> US 61/931,125
<151> 2014-01-24

<150> US 61/931,116
<151> 2014-01-24

<150> US 61/926,848
<151> 2014-01-13

<150> US 61/926,825
<151> 2014-01-13

<150> US 61/926,812
<151> 2014-01-13

<150> US 61/911,894
<151> 2013-12-04

<150> US 61/911,860
<151> 2013-12-04

<150> US 61/911,854
<151> 2013-12-04

<150> US 61/866,507
<151> 2013-08-15

<150> US 61/866,503
<151> 2013-08-15

<150> US 61/866,502
<151> 2013-08-15

<150> US 61/845,938
<151> 2013-07-12

<150> US 61/845,936
<151> 2013-07-12

<150> US 61/845,935
<151> 2013-07-12

<160> 98

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero sintético anti-PDGF

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede modificarse con dos cadenas 20 kD de polímero de polietilenglicol que se acoplan covalentemente a los dos grupos amino de un residuo de lisina mediante uniones de carbamato

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede modificarse con un enlazador bifuncional alfa-hidroxi-omega-amino acoplado covalentemente a las cadenas de polímero de polietilenglicol mediante un enlace de amida

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(10)
<223> Puede unirse mediante restos de a través de uniones fosfodiéster

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

<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxyguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> Puede unirse mediante restos de hexaetilenglicol a través de uniones fosfodiéster

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(27)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser una T de orientación inversa (unida 3'-3')

<400> 1
caggcuacgc gtagagcauc atgatccugt 30

<210> 2
<211> 2137
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 2
ccctgcctgc ctccctgcgc acccgcagcc tcccccgctg cctccctagg gctcccctcc 60

ggccgccagc gcccattttt cattccctag atagagatac tttgcgcgca cacacataca 120

tacgcgcgca aaaaggaaaa aaaaaaaaaa aagcccaccc tccagcctcg ctgcaaagag 180

aaaaccggag cagccgcagc tcgcagctcg cagcccgcag cccgcagagg acgcccagag 240

cggcgagcgg gcgggcagac ggaccgacgg actcgcgccg cgtccacctg tcggccgggc 300

ccagccgagc gcgcagcggg cacgccgcgc gcgcggagca gccgtgcccg ccgcccgggc 360

ccgccgccag ggcgcacacg ctcccgcccc cctacccggc ccgggcggga gtttgcacct 420

ctccctgccc gggtgctcga gctgccgttg caaagccaac tttggaaaaa gtttttgggg 480

ggagacttgg gccttgaggt gcccagctcc gcgctttccg attttggggg cctttccaga 540

aaatgttgca aaaaagctaa gccggcgggc agaggaaaac gcctgtagcc ggcgagtgaa 600

gacgaaccat cgactgccgt gttccttttc ctcttggagg ttggagtccc ctgggcgccc 660

ccacacggct agacgcctcg gctggttcgc gacgcagccc cccggccgtg gatgctgcac 720

tcgggctcgg gatccgccca ggtagcggcc tcggacccag gtcctgcgcc caggtcctcc 780

cctgcccccc agcgacggag ccggggccgg gggcggcggc gccgggggca tgcgggtgag 840

ccgcggctgc agaggcctga gcgcctgatc gccgcggacc cgagccgagc ccacccccct 900

ccccagcccc ccaccctggc cgcgggggcg gcgcgctcga tctacgcgtt cggggccccg 960

cggggccggg cccggagtcg gcatgaatcg ctgctgggcg ctcttcctgt ctctctgctg 1020

ctacctgcgt ctggtcagcg ccgaggggga ccccattccc gaggagcttt atgagatgct 1080

gagtgaccac tcgatccgct cctttgatga tctccaacgc ctgctgcacg gagaccccgg 1140

agaggaagat ggggccgagt tggacctgaa catgacccgc tcccactctg gaggcgagct 1200

ggagagcttg gctcgtggaa gaaggagcct gggttccctg accattgctg agccggccat 1260

gatcgccgag tgcaagacgc gcaccgaggt gttcgagatc tcccggcgcc tcatagaccg 1320

caccaacgcc aacttcctgg tgtggccgcc ctgtgtggag gtgcagcgct gctccggctg 1380

ctgcaacaac cgcaacgtgc agtgccgccc cacccaggtg cagctgcgac ctgtccaggt 1440

gagaaagatc gagattgtgc ggaagaagcc aatctttaag aaggccacgg tgacgctgga 1500

agaccacctg gcatgcaagt gtgagacagt ggcagctgca cggcctgtga cccgaagccc 1560

gggggttcc caggagcagc gagccaaaac gccccaaact cgggtgacca ttcggacggt 1620

gcgagtccgc cggcccccca agggcaagca ccggaaattc aagcacacgc atgacaagac 1680

ggcactgaag gagacccttg gagcctaggg gcatcggcag gagagtgtgt gggcagggtt 1740

atttaatatg gtatttgctg tattgccccc atggggcctt ggagtagata atattgtttc 1800

cctcgtccgt ctgtctcgat gcctgattcg gacggccaat ggtgcctccc ccacccctcc 1860

acgtgtccgt ccacccttcc atcagcgggt ctcctcccag cggcctccgg ctcttgccca 1920

gcagctcaag aagaaaaaga aggactgaac tccatcgcca tcttcttccc ttaactccaa 1980

gaacttggga taagagtgtg agagagactg atggggtcgc tctttggggg aaacgggttc 2040

cttcccctgc acctggcctg ggccacacct gagcgctgtg gactgtcctg aggagccctg 2100

aggacctctc agcatagcct gcctgatccc tgaaccc 2137

<210> 3
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Asn Arg Cys Trp Ala Leu Phe Leu Ser Leu Cys Cys Tyr Leu Arg
1 5 10 15

Leu Val Ser Ala Glu Gly Asp Pro Ile Pro Glu Glu Leu Tyr Glu Met
20 25 30

Leu Ser Asp His Ser Ile Arg Ser Phe Asp Asp Leu Gln Arg Leu Leu
35 40 45

His Gly Asp Pro Gly Glu Glu Asp Gly Ala Glu Leu Asp Leu Asn Met
50 55 60

Thr Arg Ser His Ser Gly Gly Glu Leu Glu Ser Leu Ala Arg Gly Arg
65 70 75 80

Arg Ser Leu Gly Ser Leu Thr Ile Ala Glu Pro Ala Met Ile Ala Glu
85 90 95

Cys Lys Thr Arg Thr Glu Val Phe Glu Ile Ser Arg Arg Leu Ile Asp
100 105 110

Arg Thr Asn Ala Asn Phe Leu Val Trp Pro Pro Cys Val Glu Val Gln
115 120 125

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

Gln Val Gln Leu Arg Pro Val Gln Val Arg Lys Ile Glu Ile Val Arg
145 150 155 160

Lys Lys Pro Ile Phe Lys Lys Ala Thr Val Thr Leu Glu Asp His Leu
165 170 175

Ala Cys Lys Cys Glu Thr Val Ala Ala Ala Arg Pro Val Thr Arg Ser
180 185 190

Pro Gly Gly Ser Gln Glu Gln Arg Ala Lys Thr Pro Gln Thr Arg Val
195 200 205

Thr Ile Arg Thr Val Arg Val Arg Arg Pro Pro Lys Gly Lys His Arg
210 215 220

Lys Phe Lys His Thr His Asp Lys Thr Ala Leu Lys Glu Thr Leu Gly
225 230 235 240

Ala

<210> 4
<211> 2305
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 4

ttcttggggc tgatgtccgc aaatatgcag aattaccggc cgggtcgctc ctgaagccag 60

cgcggggagc gagcgcggcg gcggccagca ccgggaacgc accgaggaag aagcccagcc 120

cccgccctcc gccccttccg tccccacccc ctacccggcg gcccaggagg ctccccggct 180

gcggcgcgca ctccctgttt ctcctcctcc tggctggcgc tgcctgcctc tccgcactca 240

ctgctcgccg ggcgccgtcc gccagctccg tgctccccgc gccaccctcc tccgggccgc 300

gctccctaag ggatggtact gaatttcgcc gccacaggag accggctgga gcgcccgccc 360

cgcgcctcgc ctctcctccg agcagccagc gcctcgggac gcgatgagga ccttggcttg 420

cctgctgctc ctcggctgcg gatacctcgc ccatgttctg gccgaggaag ccgagatccc 480

ccgcgaggtg atcgagaggc tggcccgcag tcagatccac agcatccggg acctccagcg 540

actcctggag atagactccg tagggagtga ggattctttg gacaccagcc tgagagctca 600

cggggtccac gccactaagc atgtgcccga gaagcggccc ctgcccattc ggaggaagag 660

aagcatcgag gaagctgtcc ccgctgtctg caagaccagg acggtcattt acgagattcc 720

tcggagtcag gtcgacccca cgtccgccaa cttcctgatc tggcccccgt gcgtggaggt 780

gaaacgctgc accggctgct gcaacacgag cagtgtcaag tgccagccct cccgcgtcca 840

ccaccgcagc gtcaaggtgg ccaaggtgga atacgtcagg aagaagccaa aattaaaaga 900

agtccaggtg aggttagagg agcatttgga gtgcgcctgc gcgaccacaa gcctgaatcc 960

ggattatcgg gaagaggaca cggatgtgag gtgaggatga gccgcagccc tttcctggga 1020

catggatgta catggcgtgt tacattcctg aacctactat gtacggtgct ttattgccag 1080

tgtgcggtct ttgttctcct ccgtgaaaaa ctgtgtccga gaacactcgg gagaacaaag 1140

agacagtgca catttgttta atgtgacatc aaagcaagta ttgtagcact cggtgaagca 1200

gtaagaagct tccttgtcaa aaagagagag agagagagag agagagaaaa caaaaccaca 1260

aatgacaaaa acaaaacgga ctcacaaaaa tatctaaact cgatgagatg gagggtcgcc 1320

ccgtgggatg gaagtgcaga ggtctcagca gactggattt ctgtccgggt ggtcacaggt 1380

gctttttttgc cgaggatgca gagcctgctt tgggaacgac tccagagggg tgctggtggg 1440

ctctgcaggg cccgcaggaa gcaggaatgt cttggaaacc gccacgcgaa ctttagaaac 1500

cacacctcct cgctgtagta tttaagccca tacagaaacc ttcctgagag ccttaagtgg 1560

ttttttttt tgtttttgtt ttgttttttt ttttttgtt ttttttttt ttttttttt 1620

ttacaccata aagtgattat taagcttcct tttactcttt ggctagcttt ttttttttt 1680

ttttttttt ttttttttaa ttatctcttg gatgacattt acaccgataa cacacaggct 1740

gctgtaactg tcaggacagt gcgacggtat ttttcctagc aagatgcaaa ctaatgagat 1800

gtattaaaat aaacatggta tacctaccta tgcatcattt cctaaatgtt tctggctttg 1860

tgtttctccc ttaccctgct ttatttgtta atttaagcca ttttgaaaga actatgcgtc 1920

aaccaatcgt acgccgtccc tgcggcacct gccccagagc ccgtttgtgg ctgagtgaca 1980

acttgttccc cgcagtgcac acctagaatg ctgtgttccc acgcggcacg tgagatgcat 2040

tgccgcttct gtctgtgttg ttggtgtgcc ctggtgccgt ggtggcggtc actccctctg 2100

ctgccagtgt ttggacagaa cccaaattct ttatttttgg taagatattg tgctttacct 2160

gtattaacag aaatgtgtgt gtgtggtttg ttttttttgta aaggtgaagt ttgtatgttt 2220

acctaatatt acctgttttg tatacctgag agcctgctat gttcttcttt tgttgatcca 2280

aaattaaaaa aaaaatacca ccaac 2305

<210> 5
<211> 196
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 5

Met Arg Thr Leu Ala Cys Leu Leu Leu Leu Gly Cys Gly Tyr Leu Ala
1 5 10 15

His Val Leu Ala Glu Glu Ala Glu Ile Pro Arg Glu Val Ile Glu Arg
20 25 30

Leu Ala Arg Ser Gln Ile His Ser Ile Arg Asp Leu Gln Arg Leu Leu
35 40 45

Glu Ile Asp Ser Val Gly Ser Glu Asp Ser Leu Asp Thr Ser Leu Arg
50 55 60

Ala His Gly Val His Ala Thr Lys His Val Pro Glu Lys Arg Pro Leu
65 70 75 80

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

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

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

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

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

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

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

Thr Asp Val Arg
195

<210> 6
<211> 3018
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 6
gcccggagag ccgcatctat tggcagcttt gttattgatc agaaactgct cgccgccgac 60

ttggcttcca gtctggctgc gggcaaccct tgagttttcg cctctgtcct gtcccccgaa 120

ctgacaggtg ctcccagcaa cttgctgggg acttctcgcc gctcccccgc gtccccaccc 180

cctcattcct ccctcgcctt caccccccacc cccaccactt cgccacagct caggatttgt 240

ttaaaccttg ggaaactggt tcaggtccag gttttgcttt gatccttttc aaaaactgga 300

gacacagaag agggctctag gaaaaagttt tggatgggat tatgtggaaa ctaccctgcg 360

attctctgct gccagagcag gctcggcgct tccaccccag tgcagccttc ccctggcggt 420

ggtgaaagag actcgggagt cgctgcttcc aaagtgcccg ccgtgagtga gctctcaccc 480

cagtcagcca aatgagcctc ttcgggcttc tcctgctgac atctgccctg gccggccaga 540

gacaggggac tcaggcggaa tccaacctga gtagtaaatt ccagttttcc agcaacaagg 600

aacagaacgg agtacaagat cctcagcatg agagaattat tactgtgtct actaatggaa 660

gtattcacag cccaaggttt cctcatactt atccaagaaa tacggtcttg gtatggagat 720

tagtagcagt agaggaaaat gtatggatac aacttacgtt tgatgaaaga tttgggcttg 780

aagacccaga agatgacata tgcaagtatg attttgtaga agttgaggaa cccagtgatg 840

gaactatatt agggcgctgg tgtggttctg gtactgtacc aggaaaacag atttctaaag 900

gaaatcaaat taggataaga tttgtatctg atgaatattt tccttctgaa ccagggttct 960

gcatccacta caacattgtc atgccacaat tcacagaagc tgtgagtcct tcagtgctac 1020

ccccttcagc tttgccactg gacctgctta ataatgctat aactgccttt agtaccttgg 1080

aagaccttat tcgatatctt gaaccagaga gatggcagtt ggacttagaa gatctatata 1140

ggccaacttg gcaacttctt ggcaaggctt ttgtttttgg aagaaaatcc agagtggtgg 1200

atctgaacct tctaacagag gaggtaagat tatacagctg cacacctcgt aacttctcag 1260

tgtccataag ggaagaacta aagagaaccg ataccatttt ctggccaggt tgtctcctgg 1320

ttaaacgctg tggtgggaac tgtgcctgtt gtctccacaa ttgcaatgaa tgtcaatgtg 1380

tcccaagcaa agttactaaa aaataccacg aggtccttca gttgagacca aagaccggtg 1440

tcaggggatt gcacaaatca ctcaccgacg tggccctgga gcaccatgag gagtgtgact 1500

gtgtgtgcag agggagcaca ggaggatagc cgcatcacca ccagcagctc ttgcccagag 1560

ctgtgcagtg cagtggctga ttctattaga gaacgtatgc gttatctcca tccttaatct 1620

cagttgtttg cttcaaggac ctttcatctt caggatttac agtgcattct gaaagaggag 1680

acatcaaaca gaattaggag ttgtgcaaca gctcttttga gaggaggcct aaaggacagg 1740

agaaaaggtc ttcaatcgtg gaaagaaaat taaatgttgt attaaataga tcaccagcta 1800

gtttcagagt taccatgtac gtattccact agctgggttc tgtatttcag ttctttcgat 1860

acggcttagg gtaatgtcag tacaggaaaa aaactgtgca agtgagcacc tgattccgtt 1920

gccttgctta actctaaagc tccatgtcct gggcctaaaa tcgtataaaa tctggatttt 1980

ttttttttt tttgctcata ttcacatatg taaaccagaa cattctatgt actacaaacc 2040

tggtttttaa aaaggaacta tgttgctatg aattaaactt gtgtcgtgct gataggacag 2100

actggatttt tcatatttct tattaaaatt tctgccattt agaagaagag aactacattc 2160

atggtttgga agagataaac ctgaaaagaa gagtggcctt atcttcactt tatcgataag 2220

tcagtttatt tgtttcattg tgtacatttt tatattctcc ttttgacatt ataactgttg 2280

gcttttctaa tcttgttaaa tatatctatt tttaccaaag gtatttaata ttctttttta 2340

tgacaactta gatcaactat ttttagcttg gtaaattttt ctaaacacaa ttgttatagc 2400

cagaggaaca aagatgatat aaaatattgt tgctctgaca aaaatacatg tatttcattc 2460

tcgtatggtg ctagagttag attaatctgc attttaaaaa actgaattgg aatagaattg 2520

gtaagttgca aagacttttt gaaaataatt aaattatcat atcttccatt cctgttattg 2580

gagatgaaaa taaaaagcaa cttatgaaag tagacattca gatccagcca ttactaacct 2640

attccttttt tggggaaatc tgagcctagc tcagaaaaac ataaagcacc ttgaaaaaga 2700

cttggcagct tcctgataaa gcgtgctgtg ctgtgcagta ggaacacatc ctatttattg 2760

tgatgttgtg gttttattat cttaaactct gttccataca cttgtataaa tacatggata 2820

tttttatgta cagaagtatg tctcttaacc agttcactta ttgtactctg gcaatttaaa 2880

agaaaatcag taaaatattt tgcttgtaaa atgcttaata tcgtgcctag gttatgtggt 2940

gactatttga atcaaaaatg tattgaatca tcaaataaaa gaatgtggct attttgggga 3000

gaaaattaaa aaaaaaaa 3018

<210> 7
<211> 345
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 7

Met Ser Leu Phe Gly Leu Leu Leu Leu Thr Ser Ala Leu Ala Gly Gln
1 5 10 15

Arg Gln Gly Thr Gln Ala Glu Ser Asn Leu Ser Ser Lys Phe Gln Phe
20 25 30

Ser Ser Asn Lys Glu Gln Asn Gly Val Gln Asp Pro Gln His Glu Arg
35 40 45

Ile Ile Thr Val Ser Thr Asn Gly Ser Ile His Ser Pro Arg Phe Pro
50 55 60

His Thr Tyr Pro Arg Asn Thr Val Leu Val Trp Arg Leu Val Ala Val
65 70 75 80

Glu Glu Asn Val Trp Ile Gln Leu Thr Phe Asp Glu Arg Phe Gly Leu
85 90 95

Glu Asp Pro Glu Asp Asp Ile Cys Lys Tyr Asp Phe Val Glu Val Glu
100 105 110

Glu Pro Ser Asp Gly Thr Ile Leu Gly Arg Trp Cys Gly Ser Gly Thr
115 120 125

Val Pro Gly Lys Gln Ile Ser Lys Gly Asn Gln Ile Arg Ile Arg Phe
130 135 140

Val Ser Asp Glu Tyr Phe Pro Ser Glu Pro Gly Phe Cys Ile His Tyr
145 150 155 160

Asn Ile Val Met Pro Gln Phe Thr Glu Ala Val Ser Pro Ser Val Leu
165 170 175

Pro Pro Ser Ala Leu Pro Leu Asp Leu Leu Asn Asn Ala Ile Thr Ala
180 185 190

Phe Ser Thr Leu Glu Asp Leu Ile Arg Tyr Leu Glu Pro Glu Arg Trp
195 200 205

Gln Leu Asp Leu Glu Asp Leu Tyr Arg Pro Thr Trp Gln Leu Leu Gly
210 215 220

```
Lys Ala Phe Val Phe Gly Arg Lys Ser Arg Val Val Asp Leu Asn Leu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Glu Glu Val Arg Leu Tyr Ser Cys Thr Pro Arg Asn Phe Ser
                245                 250                 255

Val Ser Ile Arg Glu Glu Leu Lys Arg Thr Asp Thr Ile Phe Trp Pro
            260                 265                 270

Gly Cys Leu Leu Val Lys Arg Cys Gly Gly Asn Cys Ala Cys Cys Leu
        275                 280                 285

His Asn Cys Asn Glu Cys Gln Cys Val Pro Ser Lys Val Thr Lys Lys
    290                 295                 300

Tyr His Glu Val Leu Gln Leu Arg Pro Lys Thr Gly Val Arg Gly Leu
305                 310                 315                 320

His Lys Ser Leu Thr Asp Val Ala Leu Glu His His Glu Glu Cys Asp
                325                 330                 335

Cys Val Cys Arg Gly Ser Thr Gly Gly
            340                 345
```

<210> 8
<211> 3997
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 8

```
tctcaggggc cgcggccggg gctggagaac gctgctgctc cgctcgcctg ccccgctaga       60

ttcggcgctg cccgcccccc gcagcctgtg ctgcagctgc cggccaccgg agggggcgaa      120

caaacaaacg tcaacctgtt gtttgtcccg tcaccattta tcagctcagc accacaagga      180

agtgcggcac ccacacgcgc tcggaaagtt cagcatgcag gaagtttggg gagagctcgg      240

cgattagcac agcgacccgg gccagcgcag ggcgagcgca ggcggcgaga gcgcagggcg      300

gcgcggcgtc ggtcccggga gcagaacccg gctttttctt ggagcgacgc tgtctctagt      360

cgctgatccc aaatgcaccg gctcatcttt gtctacactc taatctgcgc aaacttttgc      420

agctgtcggg acacttctgc aaccccgcag agcgcatcca tcaaagcttt gcgcaacgcc      480

aacctcaggc gagatgagag caatcacctc acagacttgt accgaagaga tgagaccatc      540

caggtgaaag gaaacggcta cgtgcagagt cctagattcc cgaacagcta ccccaggaac      600

ctgctcctga catggcggct tcactctcag gagaatacac ggatacagct agtgtttgac      660

aatcagtttg gattagagga agcagaaaat gatatctgta ggtatgattt tgtggaagtt      720

gaagatatat ccgaaaccag taccattatt agaggacgat ggtgtggaca caaggaagtt      780

cctccaagga taaaatcaag aacgaaccaa attaaaatca cattcaagtc cgatgactac      840

tttgtggcta aacctggatt caagatttat tattctttgc tggaagattt ccaacccgca      900

gcagcttcag agaccaactg ggaatctgtc acaagctcta tttcaggggt atcctataac      960

tctccatcag taacggatcc cactctgatt gcggatgctc tggacaaaaa aattgcagaa     1020

tttgatacag tggaagatct gctcaagtac ttcaatccag agtcatggca agaagatctt     1080

gagaatatgt atctggacac ccctcggtat cgaggcaggt cataccatga ccggaagtca     1140

aaagttgacc tggataggct caatgatgat gccaagcgtt acagttgcac tcccaggaat     1200

tactcggtca atataagaga agagctgaag ttggccaatg tggtcttctt tccacgttgc     1260

ctcctcgtgc agcgctgtgg aggaaattgt ggctgtggaa ctgtcaactg gaggtcctgc     1320

acatgcaatt cagggaaaac cgtgaaaaag tatcatgagg tattacagtt tgagcctggc     1380

cacatcaaga ggaggggtag agctaagacc atggctctag ttgacatcca gttggatcac     1440

catgaacgat gtgattgtat ctgcagctca agaccacctc gataagagaa tgtgcacatc     1500

cttacattaa gcctgaaaga acctttagtt taaggagggt gagataagag acccttttcc     1560

taccagcaac caaacttact actagcctgc aatgcaatga acacaagtgg ttgctgagtc     1620

tcagccttgc tttgttaatg ccatggcaag tagaaaggta tatcatcaac ttctatacct     1680

aagaatatag gattgcattt aataatagtg tttgaggtta tatatgcaca aacacacaca     1740

gaaatatatt catgtctatg tgtatataga tcaaatgttt tttttggtat atataaccag     1800

gtacaccaga gcttacatat gtttgagtta gactcttaaa atcctttgcc aaaataaggg     1860

atggtcaaat atatgaaaca tgtctttaga aaatttagga gataaattta tttttaaatt     1920
```

ttgaaacaca aaacaatttt gaatcttgct ctcttaaaga aagcatcttg tatattaaaa 1980

atcaaaagat gaggctttct tacatataca tcttagttga ttattaaaaa aggaaaaata 2040

tggtttccag agaaaaggcc aatacctaag cattttttcc atgagaagca ctgcatactt 2100

acctatgtgg actataataa cctgtctcca aaaccatgcc ataataatat aagtgcttta 2160

gaaattaaat cattgtgttt tttatgcatt ttgctgaggc atgcttattc atttaacacc 2220

tatctcaaaa acttacttag aaggtttttt attatagtcc tacaaaagac aatgtataag 2280

ctgtaacaga attttgaatt gtttttcttt gcaaaacccc tccacaaaag caaatccttt 2340

caagaatggc atgggcattc tgtatgaacc tttccagatg gtgttcagtg aaagatgtgg 2400

gtagttgaga acttaaaaag tgaacattga aacatcgacg taactggaaa ttaggtggga 2460

tatttgatag gatccatatc taataatgga ttcgaactct ccaaactaca ccaattaatt 2520

taatgtatct tgcttttgtg ttcccgtctt tttgaaatat agacatggat ttataatggc 2580

attttatatt tggcaggcca tcatagatta tttacaacct aaaagctttt gtgtatcaaa 2640

aaaatcacat tttattaatg taaatttcta atcgtatact tgctcactgt tctgatttcc 2700

tgtttctgaa ccaagtaaaa tcagtcctag aggctatggt tcttaatcta tggagcttgc 2760

tttaagaagc cagttgtcaa ttgtggtaac acaagtttgg ccctgctgtc ctactgttta 2820

atagaaaact gttttacatt ggttaatggt atttagagta atttttttctc tctgcctcct 2880

ttgtgtctgt tttaaaggag actaactcca ggagtaggaa atgattcatc atcctccaaa 2940

gcaagaggct taagagagaa acaccgaaat tcagatagct cagggactgc taacagagaa 3000

ctacattttt cttattgcct tgaaagttaa aaggaaagca gatttcttca gtgactttgt 3060

ggtcctacta actacaacca gtttgggtga cagggctggt aaagtcccag tgttagatga 3120

gtgacctaaa tatacttaga tttctaagta tggtgctctc aggtccaagt tcaactattc 3180

ttaagcagtg caattcttcc cagttatttg agatgaaaga tctctgctta ttgaagatgt 3240

accttctaaa actttcctaa aagtgtctga tgtttttact caagagggga gtggtaaaat 3300

taaatactct attgttcaat tctctaaaat cccagaacac aatcagaaat agctcaggca 3360

gacactaata attaagaacg ctcttcctct tcataactgc tttgcaagtt tcctgtgaaa 3420

acatcagttt cctgtaccaa agtcaaaatg aacgttacat cactctaacc tgaacagctc 3480

acaatgtagc tgtaaatata aaaaatgaga gtgttctacc cagttttcaa taaaccttcc 3540

aggctgcaat aaccagcaag gttttcagtt aaagccctat ctgcactttt tatttattag 3600

ctgaaatgta agcaggcata ttcactcact tttctttgcc tttcctgaga gttttattaa 3660

aacttctccc ttggttacct gttatctttt gcacttctaa catgtagcca ataaatctat 3720

ttgatagcca tcaaaggaat aaaaagctgg ccgtacaaat tacatttcaa aacaaaccct 3780

aataaatcca catttccgca tggctcattc acctggaata atgcctttta ttgaatatgt 3840

tcttataggg caaaacactt tcataagtag agtttttat gtttttgtc atatcggtaa 3900

catgcagctt tttcctctca tagcattttc tatagcgaat gtaatatgcc tcttatcttc 3960

atgaaaaata aatattgctt ttgaacaaaa ctaaaaa 3997

<210> 9
<211> 370
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 9

Met His Arg Leu Ile Phe Val Tyr Thr Leu Ile Cys Ala Asn Phe Cys
1 5 10 15

Ser Cys Arg Asp Thr Ser Ala Thr Pro Gln Ser Ala Ser Ile Lys Ala
20 25 30

Leu Arg Asn Ala Asn Leu Arg Arg Asp Glu Ser Asn His Leu Thr Asp
35 40 45

Leu Tyr Arg Arg Asp Glu Thr Ile Gln Val Lys Gly Asn Gly Tyr Val
50 55 60

Gln Ser Pro Arg Phe Pro Asn Ser Tyr Pro Arg Asn Leu Leu Leu Thr
65 70 75 80

Trp Arg Leu His Ser Gln Glu Asn Thr Arg Ile Gln Leu Val Phe Asp
85 90 95

```
Asn Gln Phe Gly Leu Glu Glu Ala Glu Asn Asp Ile Cys Arg Tyr Asp
            100                 105                 110

Phe Val Glu Val Glu Asp Ile Ser Glu Thr Ser Thr Ile Ile Arg Gly
        115                 120                 125

Arg Trp Cys Gly His Lys Glu Val Pro Pro Arg Ile Lys Ser Arg Thr
    130                 135                 140

Asn Gln Ile Lys Ile Thr Phe Lys Ser Asp Asp Tyr Phe Val Ala Lys
145                 150                 155                 160

Pro Gly Phe Lys Ile Tyr Tyr Ser Leu Leu Glu Asp Phe Gln Pro Ala
                165                 170                 175

Ala Ala Ser Glu Thr Asn Trp Glu Ser Val Thr Ser Ser Ile Ser Gly
            180                 185                 190

Val Ser Tyr Asn Ser Pro Ser Val Thr Asp Pro Thr Leu Ile Ala Asp
        195                 200                 205

Ala Leu Asp Lys Lys Ile Ala Glu Phe Asp Thr Val Glu Asp Leu Leu
    210                 215                 220

Lys Tyr Phe Asn Pro Glu Ser Trp Gln Glu Asp Leu Glu Asn Met Tyr
225                 230                 235                 240

Leu Asp Thr Pro Arg Tyr Arg Gly Arg Ser Tyr His Asp Arg Lys Ser
                245                 250                 255

Lys Val Asp Leu Asp Arg Leu Asn Asp Asp Ala Lys Arg Tyr Ser Cys
            260                 265                 270

Thr Pro Arg Asn Tyr Ser Val Asn Ile Arg Glu Glu Leu Lys Leu Ala
        275                 280                 285

Asn Val Val Phe Phe Pro Arg Cys Leu Leu Val Gln Arg Cys Gly Gly
    290                 295                 300

Asn Cys Gly Cys Gly Thr Val Asn Trp Arg Ser Cys Thr Cys Asn Ser
305                 310                 315                 320

Gly Lys Thr Val Lys Lys Tyr His Glu Val Leu Gln Phe Glu Pro Gly
                325                 330                 335

His Ile Lys Arg Arg Gly Arg Ala Lys Thr Met Ala Leu Val Asp Ile
            340                 345                 350

Gln Leu Asp His His Glu Arg Cys Asp Cys Ile Cys Ser Ser Arg Pro
        355                 360                 365

Pro Arg
    370
```

<210> 10
<211> 3979
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 10

```
tctcaggggc cgcggccggg gctggagaac gctgctgctc cgctcgcctg ccccgctaga       60

ttcggcgctg cccgcccccc gcagcctgtg ctgcagctgc cggccaccgg agggggcgaa      120

caaacaaacg tcaacctgtt gtttgtcccg tcaccattta tcagctcagc accacaagga      180

agtgcggcac ccacacgcgc tcggaaagtt cagcatgcag gaagtttggg gagagctcgg      240

cgattagcac agcgacccgg gccagcgcag ggcgagcgca ggcggcgaga gcgcagggcg      300

gcgcggcgtc ggtcccggga gcagaacccg gctttttctt ggagcgacgc tgtctctagt      360

cgctgatccc aaatgcaccg gctcatcttt gtctacactc taatctgcgc aaacttttgc      420

agctgtcggg acacttctgc aaccccgcag agcgcatcca tcaaagcttt gcgcaacgcc      480

aacctcaggc gagatgactt gtaccgaaga gatgagacca tccaggtgaa aggaaacggc      540

tacgtgcaga gtcctagatt cccgaacagc taccccagga acctgctcct gacatggcgg      600

cttcactctc aggagaatac acggatacag ctagtgtttg acaatcagtt tggattagag      660

gaagcagaaa atgatatctg taggtatgat tttgtggaag ttgaagatat atccgaaacc      720

agtaccatta ttagaggacg atggtgtgga cacaaggaag ttcctccaag gataaaatca      780
```

agaacgaacc aaattaaaat cacattcaag tccgatgact actttgtggc taaacctgga 840

ttcaagattt attattcttt gctggaagat ttccaacccg cagcagcttc agagaccaac 900

tgggaatctg tcacaagctc tatttcaggg gtatcctata actctccatc agtaacggat 960

cccactctga ttgcggatgc tctggacaaa aaaattgcag aatttgatac agtggaagat 1020

ctgctcaagt acttcaatcc agagtcatgg caagaagatc ttgagaatat gtatctggac 1080

acccctcggt atcgaggcag gtcataccat gaccggaagt caaaagttga cctggatagg 1140

ctcaatgatg atgccaagcg ttacagttgc actcccagga attactcggt caatataaga 1200

gaagagctga agttggccaa tgtggtcttc tttccacgtt gcctcctcgt gcagcgctgt 1260

ggaggaaatt gtggctgtgg aactgtcaac tggaggtcct gcacatgcaa ttcagggaaa 1320

accgtgaaaa agtatcatga ggtattacag tttgagcctg gccacatcaa gaggaggggt 1380

agagctaaga ccatggctct agttgacatc cagttggatc accatgaacg atgtgattgt 1440

atctgcagct caagaccacc tcgataagag aatgtgcaca tccttacatt aagcctgaaa 1500

gaacctttag tttaaggagg gtgagataag agacccтttt cctaccagca accaaactta 1560

ctactagcct gcaatgcaat gaacacaagt ggttgctgag tctcagcctt gctttgttaa 1620

tgccatggca agtagaaagg tatatcatca acttctatac ctaagaatat aggattgcat 1680

ttaataatag tgtttgaggt tatatatgca caaacacaca cagaaatata ttcatgtcta 1740

tgtgtatata gatcaaatgt ttttttggt atatataacc aggtacacca gagcttacat 1800

atgtttgagt tagactctta aaatcctttg ccaaaataag ggatggtcaa atatatgaaa 1860

catgtcttta gaaaatttag gagataaatt tatttttaaa ttttgaaaca caaaacaatt 1920

ttgaatcttg ctctcttaaa gaaagcatct tgtatattaa aaatcaaaag atgaggcttt 1980

cttacatata catcttagtt gattattaaa aaaggaaaaa tatggtttcc agagaaaagg 2040

ccaataccta agcatttttt ccatgagaag cactgcatac ttacctatgt ggactataat 2100

aacctgtctc caaaaccatg ccataataat ataagtgctt tagaaattaa atcattgtgt 2160

tttttatgca ttttgctgag gcatgcttat tcatttaaca cctatctcaa aaacttactt 2220

agaaggtttt ttattatagt cctacaaaag acaatgtata agctgtaaca gaattttgaa 2280

ttgtttttct ttgcaaaacc cctccacaaa agcaaatcct ttcaagaatg gcatgggcat 2340

tctgtatgaa cctttccaga tggtgttcag tgaaagatgt gggtagttga gaacttaaaa 2400

agtgaacatt gaaacatcga cgtaactgga aattaggtgg gatatttgat aggatccata 2460

tctaataatg gattcgaact ctccaaacta caccaattaa tttaatgtat cttgcttttg 2520

tgttcccgtc tttttgaaat atagacatgg atttataatg gcattttata tttggcaggc 2580

catcatagat tatttacaac ctaaaagctt ttgtgtatca aaaaaatcac attttattaa 2640

tgtaaatttc taatcgtata cttgctcact gttctgattt cctgtttctg aaccaagtaa 2700

aatcagtcct agaggctatg gttcttaatc tatggagctt gctttaagaa gccagttgtc 2760

aattgtggta acacaagttt ggccctgctg tcctactgtt taatagaaaa ctgttttaca 2820

ttggttaatg gtatttagag taatttttc tctctgcctc ctttgtgtct gttttaaagg 2880

agactaactc caggagtagg aaatgattca tcatcctcca aagcaagagg cttaagagag 2940

aaacaccgaa attcagatag ctcagggact gctaacagag aactacattt ttcttattgc 3000

cttgaaagtt aaaaggaaag cagatttctt cagtgacttt gtggtcctac taactacaac 3060

cagtttgggt gacagggctg gtaaagtccc agtgttagat gagtgaccta aatatactta 3120

gatttctaag tatggtgctc tcaggtccaa gttcaactat tcttaagcag tgcaattctt 3180

cccagttatt tgagatgaaa gatctctgct tattgaagat gtaccttcta aaactttcct 3240

aaaagtgtct gatgttttta ctcaagaggg gagtggtaaa attaaatact ctattgttca 3300

attctctaaa atcccagaac acaatcagaa atagctcagg cagacactaa taattaagaa 3360

cgctcttcct cttcataact gctttgcaag tttcctgtga aaacatcagt ttcctgtacc 3420

aaagtcaaaa tgaacgttac atcactctaa cctgaacagc tcacaatgta gctgtaaata 3480

taaaaaatga gagtgttcta cccagttttc aataaacctt ccaggctgca ataaccagca 3540

aggttttcag ttaaagccct atctgcactt tttatttatt agctgaaatg taagcaggca 3600

tattcactca cttttctttg cctttcctga gagttttatt aaaacttctc ccttggttac 3660

ctgttatctt ttgcacttct aacatgtagc caataaatct atttgatagc catcaaagga 3720

ataaaaagct ggccgtacaa attacatttc aaaacaaacc ctaataaatc cacatttccg 3780

catggctcat tcacctggaa taatgccttt tattgaatat gttcttatag ggcaaaacac 3840

tttcataagt agagtttttt atgtttttg tcatatcggt aacatgcagc tttttcctct 3900

catagcattt tctatagcga atgtaatatg cctcttatct tcatgaaaaa taaatattgc 3960

ttttgaacaa aactaaaaa 3979

<210> 11
<211> 364
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 11

Met His Arg Leu Ile Phe Val Tyr Thr Leu Ile Cys Ala Asn Phe Cys
1 5 10 15

Ser Cys Arg Asp Thr Ser Ala Thr Pro Gln Ser Ala Ser Ile Lys Ala
20 25 30

Leu Arg Asn Ala Asn Leu Arg Arg Asp Asp Leu Tyr Arg Arg Asp Glu
35 40 45

Thr Ile Gln Val Lys Gly Asn Gly Tyr Val Gln Ser Pro Arg Phe Pro
50 55 60

Asn Ser Tyr Pro Arg Asn Leu Leu Leu Thr Trp Arg Leu His Ser Gln
65 70 75 80

Glu Asn Thr Arg Ile Gln Leu Val Phe Asp Asn Gln Phe Gly Leu Glu
85 90 95

Glu Ala Glu Asn Asp Ile Cys Arg Tyr Asp Phe Val Glu Val Glu Asp
100 105 110

Ile Ser Glu Thr Ser Thr Ile Ile Arg Gly Arg Trp Cys Gly His Lys
115 120 125

Glu Val Pro Pro Arg Ile Lys Ser Arg Thr Asn Gln Ile Lys Ile Thr
130 135 140

Phe Lys Ser Asp Asp Tyr Phe Val Ala Lys Pro Gly Phe Lys Ile Tyr
145 150 155 160

Tyr Ser Leu Leu Glu Asp Phe Gln Pro Ala Ala Ala Ser Glu Thr Asn
165 170 175

Trp Glu Ser Val Thr Ser Ser Ile Ser Gly Val Ser Tyr Asn Ser Pro
180 185 190

Ser Val Thr Asp Pro Thr Leu Ile Ala Asp Ala Leu Asp Lys Lys Ile
195 200 205

Ala Glu Phe Asp Thr Val Glu Asp Leu Leu Lys Tyr Phe Asn Pro Glu
210 215 220

Ser Trp Gln Glu Asp Leu Glu Asn Met Tyr Leu Asp Thr Pro Arg Tyr
225 230 235 240

Arg Gly Arg Ser Tyr His Asp Arg Lys Ser Lys Val Asp Leu Asp Arg
245 250 255

Leu Asn Asp Asp Ala Lys Arg Tyr Ser Cys Thr Pro Arg Asn Tyr Ser
260 265 270

Val Asn Ile Arg Glu Glu Leu Lys Leu Ala Asn Val Val Phe Phe Pro
275 280 285

Arg Cys Leu Leu Val Gln Arg Cys Gly Gly Asn Cys Gly Cys Gly Thr
290 295 300

Val Asn Trp Arg Ser Cys Thr Cys Asn Ser Gly Lys Thr Val Lys Lys
305 310 315 320

Tyr His Glu Val Leu Gln Phe Glu Pro Gly His Ile Lys Arg Arg Gly
325 330 335

Arg Ala Lys Thr Met Ala Leu Val Asp Ile Gln Leu Asp His His Glu
340 345 350

Arg Cys Asp Cys Ile Cys Ser Ser Arg Pro Pro Arg

355 360

<210> 12
<211> 6574
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 12
aagagcaaaa agcgaaggcg caatctggac actgggagat tcggagcgca gggagtttga 60

gagaaacttt tattttgaag agaccaaggt tgaggggggg cttatttcct gacagctatt 120

tacttagagc aaatgattag ttttagaagg atggactata acattgaatc aattacaaaa 180

cgcggttttt gagcccatta ctgttggagc tacagggaga gaaacagagg aggagactgc 240

aagagatcat tggaggccgt gggcacgctc tttactccat gtgtgggaca ttcattgcgg 300

aataacatcg gaggagaagt ttcccagagc tatggggact tcccatccgg cgttcctggt 360

cttaggctgt cttctcacag ggctgagcct aatcctctgc cagctttcat taccctctat 420

ccttccaaat gaaaatgaaa aggttgtgca gctgaattca tccttttctc tgagatgctt 480

tggggagagt gaagtgagct ggcagtaccc catgtctgaa gaagagagct ccgatgtgga 540

aatcagaaat gaagaaaaca acagcggcct ttttgtgacg gtcttggaag tgagcagtgc 600

ctcggcggcc cacacagggt tgtacacttg ctattacaac cacactcaga cagaagagaa 660

tgagcttgaa ggcaggcaca tttacatcta tgtgccagac ccagatgtag cctttgtacc 720

tctaggaatg acggattatt tagtcatcgt ggaggatgat gattctgcca ttataccttg 780

tcgcacaact gatcccgaga ctcctgtaac cttacacaac agtgaggggg tggtacctgc 840

ctcctacgac agcagacagg gctttaatgg gaccttcact gtagggccct atatctgtga 900

ggccaccgtc aaaggaaaga agttccagac catcccattt aatgtttatg ctttaaaagc 960

aacatcagag ctggatctag aaatggaagc tcttaaaacc gtgtataagt caggggaaac 1020

gattgtggtc acctgtgctg tttttaacaa tgaggtggtt gaccttcaat ggacttaccc 1080

tggagaagtg aaaggcaaag gcatcacaat gctggaagaa atcaaagtcc catccatcaa 1140

attggtgtac actttgacgg tccccgaggc cacggtgaaa gacagtggag attacgaatg 1200

tgctgcccgc caggctacca gggaggtcaa agaaatgaag aaagtcacta tttctgtcca 1260

tgagaaaggt ttcattgaaa tcaaacccac cttcagccag ttggaagctg tcaacctgca 1320

tgaagtcaaa cattttgttg tagaggtgcg ggcctaccca cctcccagga tatcctggct 1380

gaaaaacaat ctgactctga ttgaaaatct cactgagatc accactgatg tggaaaagat 1440

tcaggaaata aggtatcgaa gcaaattaaa gctgatccgt gctaaggaag aagacagtgg 1500

ccattatact attgtagctc aaaatgaaga tgctgtgaag agctatactt ttgaactgtt 1560

aactcaagtt ccttcatcca ttctggactt ggtcgatgat caccatggct caactggggg 1620

acagacggtg aggtgcacag ctgaaggcac gccgcttcct gatattgagt ggatgatatg 1680

caaagatatt aagaaatgta ataatgaaac ttcctggact attttggcca acaatgtctc 1740

aaacatcatc acggagatcc actcccgaga caggagtacc gtggagggcc gtgtgacttt 1800

cgccaaagtg gaggagacca tcgccgtgcg atgcctggct aagaatctcc ttggagctga 1860

gaaccgagag ctgaagctgg tggctcccac cctgcgttct gaactcacgg tggctgctgc 1920

agtcctggtg ctgttggtga ttgtgatcat ctcacttatt gtcctggttg tcatttggaa 1980

acagaaaccg aggtatgaaa ttcgctggag ggtcattgaa tcaatcagcc cagatggaca 2040

tgaatatatt tatgtggacc cgatgcagct gccttatgac tcaagatggg agtttccaag 2100

agatggacta gtgcttggtc gggtcttggg gtctggagcg tttgggaagg tggttgaagg 2160

aacagcctat ggattaagcc ggtcccaacc tgtcatgaaa gttgcagtga agatgctaaa 2220

acccacggcc agatccagtg aaaaacaagc tctcatgtct gaactgaaga taatgactca 2280

cctggggcca catttgaaca ttgtaaactt gctgggagcc tgcaccaagt caggccccat 2340

ttacatcatc acagagtatt gcttctatgg agatttggtc aactatttgc ataagaatag 2400

ggatagcttc ctgagccacc acccagagaa gccaaagaaa gagctggata tctttggatt 2460

gaaccctgct gatgaaagca cacggagcta tgttatttta tcttttgaaa acaatggtga 2520

ctacatggac atgaagcagg ctgatactac acagtatgtc cccatgctag aaaggaaaga 2580

ggtttctaaa tattccgaca tccagagatc actctatgat cgtccagcct catataagaa 2640

gaaatctatg ttagactcag aagtcaaaaa cctccttca gatgataact cagaaggcct 2700

tactttattg gatttgttga gcttcaccta tcaagttgcc cgaggaatgg agtttttggc 2760

ttcaaaaaat tgtgtccacc gtgatctggc tgctcgcaac gtcctcctgg cacaaggaaa 2820

```
aattgtgaag atctgtgact ttggcctggc cagagacatc atgcatgatt cgaactatgt     2880
gtcgaaaggc agtacctttc tgcccgtgaa gtggatggct cctgagagca tctttgacaa     2940
cctctacacc acactgagtg atgtctggtc ttatggcatt ctgctctggg agatcttttc     3000
ccttggtggc acccccttacc ccggcatgat ggtggattct actttctaca ataagatcaa     3060
gagtgggtac cggatggcca agcctgacca cgctaccagt gaagtctacg agatcatggt     3120
gaaatgctgg aacagtgagc cggagaagag accctccttt taccacctga gtgagattgt     3180
ggagaatctg ctgcctggac aatataaaaa gagttatgaa aaaattcacc tggacttcct     3240
gaagagtgac catcctgctg tggcacgcat gcgtgtggac tcagacaatg catacattgg     3300
tgtcacctac aaaaacgagg aagacaagct gaaggactgg gagggtggtc tggatgagca     3360
gagactgagc gctgacagtg gctacatcat tcctctgcct gacattgacc ctgtccctga     3420
ggaggaggac ctgggcaaga ggaacagaca cagctcgcag acctctgaag agagtgccat     3480
tgagacgggt tccagcagtt ccaccttcat caagagagag gacgagacca ttgaagacat     3540
cgacatgatg gatgacatcg gcatagactc ttcagacctg gtggaagaca gcttcctgta     3600
actggcggat tcgaggggtt ccttccactt ctggggccac ctctggatcc cgttcagaaa     3660
accactttat tgcaatgcag aggttgagag gaggacttgg ttgatgttta aagagaagtt     3720
cccagccaag ggcctcgggg agcgttctaa atatgaatga atgggatatt ttgaaatgaa     3780
ctttgtcagt gttgcctctt gcaatgcctc agtagcatct cagtggtgtg tgaagtttgg     3840
agatagatgg ataagggaat aataggccac agaaggtgaa ctttgtgctt caaggacatt     3900
ggtgagagtc caacagacac aatttatact gcgacagaac ttcagcattg taattatgta     3960
aataactcta accaaggctg tgtttagatt gtattaacta tcttctttgg acttctgaag     4020
agaccactca atccatccat gtacttccct cttgaaacct gatgtcagct gctgttgaac     4080
tttttaaaga agtgcatgaa aaaccatttt tgaaccttaa aaggtactgg tactatagca     4140
ttttgctatc ttttttagtg ttaaagagat aaagaataat aattaaccaa ccttgtttaa     4200
tagatttggg tcatttagaa gcctgacaac tcattttcat attgtaatct atgtttataa     4260
tactactact gttatcagta atgctaaatg tgtaataatg taacatgatt tccctccaga     4320
gaaagcacaa tttaaaacaa tccttactaa gtaggtgatg agtttgacag tttttgacat     4380
ttatattaaa taacatgttt ctctataaag tatggtaata gctttagtga attaaattta     4440
gttgagcata gagaacaaag taaaagtagt gttgtccagg aagtcagaat ttttaactgt     4500
actgaatagg ttccccaatc catcgtatta aaaaacaatt aactgccctc tgaaataatg     4560
ggattagaaa caaacaaaac tcttaagtcc taaaagttct caatgtagag gcataaacct     4620
gtgctgaaca taacttctca tgtatattac ccaatggaaa atataatgat cagcaaaaag     4680
actggatttg cagaagtttt ttttttttt ttcttcatgc ctgatgaaag ctttggcgac     4740
cccaatatat gtatttttg aatctatgaa cctgaaaagg gtcagaagga tgcccagaca     4800
tcagcctcct tctttcaccc cttaccccaa agagaaagag tttgaaactc gagaccataa     4860
agatattctt tagtggaggc tggatgtgca ttagcctgga tcctcagttc tcaaatgtgt     4920
gtggcagcca ggatgactag atcctgggtt tccatccttg agattctgaa gtatgaagtc     4980
tgagggaaac cagagtctgt atttttctaa actccctggc tgttctgatc ggccagtttt     5040
cggaaacact gacttaggtt tcaggaagtt gccatgggaa acaaataatt tgaactttgg     5100
aacagggttg gcattcaacc acgcaggaag cctactattt aaatccttgg cttcaggtta     5160
gtgacattta atgccatcta gctagcaatt gcgaccttaa tttaactttc cagtcttagc     5220
tgaggctgag aaagctaaag tttggttttg acaggttttc caaaagtaaa gatgctactt     5280
cccactgtat gggggagatt gaactttccc cgtctcccgt cttctgcctc ccactccata     5340
ccccgccaag gaaaggcatg tacaaaaatt atgcaattca gtgttccaag tctctgtgta     5400
accagctcag tgttttggtg gaaaaaacat tttaagtttt actgataatt tgaggttaga     5460
tgggaggatg aattgtcaca tctatccaca ctgtcaaaca ggttggtgtg ggttcattgg     5520
cattctttgc aatactgctt aattgctgat accatatgaa tgaaacatgg gctgtgatta     5580
ctgcaatcac tgtgctatcg gcagatgatg ctttggaaga tgcagaagca ataataaagt     5640
acttgactac ctactggtgt aatctcaatg caagccccaa ctttcttatc caacttttc      5700
atagtaagtg cgaagactga gccagattgg ccaattaaaa acgaaaacct gactaggttc     5760
tgtagagcca attagacttg aaatacgttt gtgtttctag aatcacagct caagcattct     5820
gtttatcgct cactctccct tgtacagcct tattttgttg gtgctttgca ttttgatatt     5880
gctgtgagcc ttgcatgaca tcatgaggcc ggatgaaact tctcagtcca gcagtttcca     5940
```

gtcctaacaa atgctcccac ctgaatttgt atatgactgc atttgtgtgt gtgtgtgtgt 6000

tttcagcaaa ttccagattt gtttcctttt ggcctcctgc aaagtctcca gaagaaaatt 6060

tgccaatctt tcctactttc tatttttatg atgacaatca aagccggcct gagaaacact 6120

atttgtgact ttttaaacga ttagtgatgt ccttaaaatg tggtctgcca atctgtacaa 6180

aatggtccta tttttgtgaa gagggacata agataaaatg atgttataca tcaatatgta 6240

tatatgtatt tctatataga cttggagaat actgccaaaa catttatgac aagctgtatc 6300

actgccttcg tttatatttt tttaactgtg ataatcccca caggcacatt aactgttgca 6360

cttttgaatg tccaaaattt atattttaga aataataaaa agaaagatac ttacatgttc 6420

ccaaaacaat ggtgtggtga atgtgtgaga aaaactaact tgatagggtc taccaataca 6480

aaatgtatta cgaatgcccc tgttcatgtt tttgttttaa aacgtgtaaa tgaagatctt 6540

tatatttcaa taaatgatat ataatttaaa gtta 6574

<210> 13
<211> 1089
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 13

Met Gly Thr Ser His Pro Ala Phe Leu Val Leu Gly Cys Leu Leu Thr
1 5 10 15

Gly Leu Ser Leu Ile Leu Cys Gln Leu Ser Leu Pro Ser Ile Leu Pro
20 25 30

Asn Glu Asn Glu Lys Val Val Gln Leu Asn Ser Ser Phe Ser Leu Arg
35 40 45

Cys Phe Gly Glu Ser Glu Val Ser Trp Gln Tyr Pro Met Ser Glu Glu
50 55 60

Glu Ser Ser Asp Val Glu Ile Arg Asn Glu Glu Asn Asn Ser Gly Leu
65 70 75 80

Phe Val Thr Val Leu Glu Val Ser Ser Ala Ser Ala Ala His Thr Gly
85 90 95

Leu Tyr Thr Cys Tyr Tyr Asn His Thr Gln Thr Glu Glu Asn Glu Leu
100 105 110

Glu Gly Arg His Ile Tyr Ile Tyr Val Pro Asp Pro Asp Val Ala Phe
115 120 125

Val Pro Leu Gly Met Thr Asp Tyr Leu Val Ile Val Glu Asp Asp Asp
130 135 140

Ser Ala Ile Ile Pro Cys Arg Thr Thr Asp Pro Glu Thr Pro Val Thr
145 150 155 160

Leu His Asn Ser Glu Gly Val Val Pro Ala Ser Tyr Asp Ser Arg Gln
165 170 175

Gly Phe Asn Gly Thr Phe Thr Val Gly Pro Tyr Ile Cys Glu Ala Thr
180 185 190

Val Lys Gly Lys Lys Phe Gln Thr Ile Pro Phe Asn Val Tyr Ala Leu
195 200 205

Lys Ala Thr Ser Glu Leu Asp Leu Glu Met Glu Ala Leu Lys Thr Val
210 215 220

Tyr Lys Ser Gly Glu Thr Ile Val Val Thr Cys Ala Val Phe Asn Asn
225 230 235 240

Glu Val Val Asp Leu Gln Trp Thr Tyr Pro Gly Glu Val Lys Gly Lys
245 250 255

Gly Ile Thr Met Leu Glu Glu Ile Lys Val Pro Ser Ile Lys Leu Val
260 265 270

Tyr Thr Leu Thr Val Pro Glu Ala Thr Val Lys Asp Ser Gly Asp Tyr
275 280 285

```
Glu Cys Ala Ala Arg Gln Ala Thr Arg Glu Val Lys Glu Met Lys Lys
    290                 295                 300

Val Thr Ile Ser Val His Glu Lys Gly Phe Ile Glu Ile Lys Pro Thr
305                 310                 315                 320

Phe Ser Gln Leu Glu Ala Val Asn Leu His Glu Val Lys His Phe Val
                325                 330                 335

Val Glu Val Arg Ala Tyr Pro Pro Pro Arg Ile Ser Trp Leu Lys Asn
            340                 345                 350

Asn Leu Thr Leu Ile Glu Asn Leu Thr Glu Ile Thr Thr Asp Val Glu
        355                 360                 365

Lys Ile Gln Glu Ile Arg Tyr Arg Ser Lys Leu Lys Leu Ile Arg Ala
    370                 375                 380

Lys Glu Glu Asp Ser Gly His Tyr Thr Ile Val Ala Gln Asn Glu Asp
385                 390                 395                 400

Ala Val Lys Ser Tyr Thr Phe Glu Leu Leu Thr Gln Val Pro Ser Ser
                405                 410                 415

Ile Leu Asp Leu Val Asp Asp His His Gly Ser Thr Gly Gly Gln Thr
            420                 425                 430

Val Arg Cys Thr Ala Glu Gly Thr Pro Leu Pro Asp Ile Glu Trp Met
        435                 440                 445

Ile Cys Lys Asp Ile Lys Lys Cys Asn Asn Glu Thr Ser Trp Thr Ile
    450                 455                 460

Leu Ala Asn Asn Val Ser Asn Ile Ile Thr Glu Ile His Ser Arg Asp
465                 470                 475                 480

Arg Ser Thr Val Glu Gly Arg Val Thr Phe Ala Lys Val Glu Glu Thr
                485                 490                 495

Ile Ala Val Arg Cys Leu Ala Lys Asn Leu Leu Gly Ala Glu Asn Arg
            500                 505                 510

Glu Leu Lys Leu Val Ala Pro Thr Leu Arg Ser Glu Leu Thr Val Ala
        515                 520                 525

Ala Ala Val Leu Val Leu Leu Val Ile Val Ile Ile Ser Leu Ile Val
    530                 535                 540

Leu Val Val Ile Trp Lys Gln Lys Pro Arg Tyr Glu Ile Arg Trp Arg
545                 550                 555                 560

Val Ile Glu Ser Ile Ser Pro Asp Gly His Glu Tyr Ile Tyr Val Asp
                565                 570                 575

Pro Met Gln Leu Pro Tyr Asp Ser Arg Trp Glu Phe Pro Arg Asp Gly
            580                 585                 590

Leu Val Leu Gly Arg Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Lys Val Val
        595                 600                 605

Glu Gly Thr Ala Tyr Gly Leu Ser Arg Ser Gln Pro Val Met Lys Val
    610                 615                 620

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

Leu Met Ser Glu Leu Lys Ile Met Thr His Leu Gly Pro His Leu Asn
                645                 650                 655

Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Lys Ser Gly Pro Ile Tyr Ile
            660                 665                 670

Ile Thr Glu Tyr Cys Phe Tyr Gly Asp Leu Val Asn Tyr Leu His Lys
        675                 680                 685

Asn Arg Asp Ser Phe Leu Ser His His Pro Glu Lys Pro Lys Lys Glu
    690                 695                 700
```

```
Leu Asp Ile Phe Gly Leu Asn Pro Ala Asp Glu Ser Thr Arg Ser Tyr
705                 710                 715                 720


Val Ile Leu Ser Phe Glu Asn Asn Gly Asp Tyr Met Asp Met Lys Gln
                725                 730                 735


Ala Asp Thr Thr Gln Tyr Val Pro Met Leu Glu Arg Lys Glu Val Ser
            740                 745                 750


Lys Tyr Ser Asp Ile Gln Arg Ser Leu Tyr Asp Arg Pro Ala Ser Tyr
        755                 760                 765


Lys Lys Lys Ser Met Leu Asp Ser Glu Val Lys Asn Leu Leu Ser Asp
    770                 775                 780


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


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


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


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


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


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


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


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


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


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


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


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


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


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


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


Asp Ile  Asp Pro Val Pro Glu  Glu Glu Asp Leu Gly  Lys Arg Asn
    1025                1030                1035


Arg His  Ser Ser Gln Thr Ser  Glu Glu Ser Ala Ile  Glu Thr Gly
    1040                1045                1050


Ser Ser  Ser Ser Thr Phe Ile  Lys Arg Glu Asp Glu  Thr Ile Glu
    1055                1060                1065


Asp Ile  Asp Met Met Asp Asp  Ile Gly Ile Asp Ser  Ser Asp Leu
    1070                1075                1080


Val Glu  Asp Ser Phe Leu
    1085


<210>  14
<211>  5718
```

<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 14
ctcctgaggc tgccagcagc cagcagtgac tgcccgccct atctgggacc caggatcgct 60

ctgtgagcaa cttggagcca gagaggagat caacaaggag gaggagagag ccggcccctc 120

agccctgctg cccagcagca gcctgtgctc gccctgccca acgcagacag ccagacccag 180

ggcggcccct ctggcggctc tgctcctccc gaaggatgct tggggagtga ggcgaagctg 240

ggccgctcct ctcccctaca gcagcccccct tcctccatcc ctctgttctc ctgagccttc 300

aggagcctgc accagtcctg cctgtccttc tactcagctg ttacccactc tgggaccagc 360

agtctttctg ataactggga gagggcagta aggaggactt cctggagggg gtgactgtcc 420

agagcctgga actgtgccca caccagaagc catcagcagc aaggacacca tgcggcttcc 480

gggtgcgatg ccagctctgg ccctcaaagg cgagctgctg ttgctgtctc tcctgttact 540

tctggaacca cagatctctc agggcctggt cgtcacaccc ccggggccag agcttgtcct 600

caatgtctcc agcaccttcg ttctgacctg ctcgggttca gctccggtgg tgtgggaacg 660

gatgtcccag gagcccccac aggaaatggc caaggcccag gatggcacct tctccagcgt 720

gctcacactg accaacctca ctgggctaga cacgggagaa tacttttgca cccacaatga 780

ctcccgtgga ctggagaccg atgagcggaa acggctctac atctttgtgc cagatcccac 840

cgtgggcttc ctccctaatg atgccgagga actattcatc tttctcacgg aaataactga 900

gatcaccatt ccatgccgag taacagaccc acagctggtg gtgacactgc acgagaagaa 960

aggggacgtt gcactgcctg tcccctatga tcaccaacgt ggcttttctg gtatctttga 1020

ggacagaagc tacatctgca aaaccaccat tggggacagg gaggtggatt ctgatgccta 1080

ctatgtctac agactccagg tgtcatccat caacgtctct gtgaacgcag tgcagactgt 1140

ggtccgccag ggtgagaaca tcaccctcat gtgcattgtg atcgggaatg aggtggtcaa 1200

cttcgagtgg acatacccccc gcaaagaaag tgggcggctg gtggagccgg tgactgactt 1260

cctcttggat atgccttacc acatccgctc catcctgcac atccccagtg ccgagttaga 1320

agactcgggg acctacacct gcaatgtgac ggagagtgtg aatgaccatc aggatgaaaa 1380

ggccatcaac atcaccgtgg ttgagagcgg ctacgtgcgg ctcctgggag aggtgggcac 1440

actacaattt gctgagctgc atcggagccg gacactgcag gtagtgttcg aggcctaccc 1500

accgcccact gtcctgtggt tcaaagacaa ccgcaccctg ggcgactcca gcgctggcga 1560

aatcgccctg tccacgcgca acgtgtcgga gacccggtat gtgtcagagc tgacactggt 1620

tcgcgtgaag gtggcagagg ctggccacta caccatgcgg gccttccatg aggatgctga 1680

ggtccagctc tccttccagc tacagatcaa tgtccctgtc cgagtgctgg agctaagtga 1740

gagccaccct gacagtgggg aacagacagt ccgctgtcgt ggccggggca tgccccagcc 1800

gaacatcatc tggtctgcct gcagagacct caaaaggtgt ccacgtgagc tgccgcccac 1860

gctgctgggg aacagttccg aagaggagag ccagctggag actaacgtga cgtactggga 1920

ggaggagcag gagtttgagg tggtgagcac actgcgtctg cagcacgtgg atcggccact 1980

gtcggtgcgc tgcacgctgc gcaacgctgt gggccaggac acgcaggagg tcatcgtggt 2040

gccacactcc ttgcccttta aggtggtggt gatctcagcc atcctggccc tggtggtgct 2100

caccatcatc tcccttatca tcctcatcat gctttggcag aagaagccac gttacgagat 2160

ccgatggaag gtgattgagt ctgtgagctc tgacggccat gagtacatct acgtggaccc 2220

catgcagctg ccctatgact ccacgtggga gctgccgcgg gaccagcttg tgctgggacg 2280

caccctcggc tctggggcct ttgggcaggt ggtggaggcc acggctcatg gcctgagcca 2340

ttctcaggcc acgatgaaag tggccgtcaa gatgcttaaa tccacagccc gcagcagtga 2400

gaagcaagcc cttatgtcgg agctgaagat catgagtcac cttgggcccc acctgaacgt 2460

ggtcaacctg ttgggggcct gcaccaaagg aggacccatc tatatcatca ctgagtactg 2520

ccgctacgga gacctggtgg actacctgca ccgcaacaaa cacaccttcc tgcagcacca 2580

ctccgacaag cgccgcccgc ccagcgcgga gctctacagc aatgctctgc ccgttgggct 2640

ccccctgccc agccatgtgt ccttgaccgg ggagagcgac ggtggctaca tggacatgag 2700

caaggacgag tcggtggact atgtgcccat gctggacatg aaaggagacg tcaaatatgc 2760

agacatcgag tcctccaact acatggcccc ttacgataac tacgttccct ctgcccctga 2820

gaggacctgc cgagcaactt tgatcaacga gtctccagtg ctaagctaca tggacctcgt 2880

gggcttcagc taccaggtgg ccaatggcat ggagtttctg gcctccaaga actgcgtcca 2940

cagagacctg gcggctagga acgtgctcat ctgtgaaggc aagctggtca agatctgtga 3000

ctttggcctg gctcgagaca tcatgcggga ctcgaattac atctccaaag gcagcacctt 3060

tttgccttta aagtggatgg ctccggagag catcttcaac agcctctaca ccaccctgag 3120

cgacgtgtgg tccttcggga tcctgctctg ggagatcttc accttgggtg gcaccccttа 3180

cccagagctg cccatgaacg agcagttcta caatgccatc aaacggggtt accgcatggc 3240

ccagcctgcc catgcctccg acgagatcta tgagatcatg cagaagtgct gggaagagaa 3300

gtttgagatt cggcccccct tctcccagct ggtgctgctt ctcgagagac tgttgggcga 3360

aggttacaaa aagaagtacc agcaggtgga tgaggagttt ctgaggagtg accacccagc 3420

catccttcgg tcccaggccc gcttgcctgg gttccatggc ctccgatctc ccctggacac 3480

cagctccgtc ctctatactg ccgtgcagcc caatgagggt gacaacgact atatcatccc 3540

cctgcctgac cccaaacccg aggttgctga cgagggccca ctggagggtt cccccagcct 3600

agccagctcc accctgaatg aagtcaacac ctcctcaacc atctcctgtg acagcccccт 3660

ggagccccag gacgaaccag agccagagcc ccagcttgag ctccaggtgg agccggagcc 3720

agagctggaa cagttgccgg attcggggtg ccctgcgcct cgggcggaag cagaggatag 3780

cttcctgtag ggggctggcc cctaccctgc cctgcctgaa gctccccccc tgccagcacc 3840

cagcatctcc tggcctggcc tgaccgggct tcctgtcagc caggctgccc ttatcagctg 3900

tccccttctg gaagctttct gctcctgacg tgttgtgccc caaaccctgg ggctggctta 3960

ggaggcaaga aaactgcagg ggccgtgacc agccctctgc ctccagggag gccaactgac 4020

tctgagccag ggttccccca gggaactcag ttttcccata tgtaagatgg gaaagttagg 4080

cttgatgacc cagaatctag gattctctcc ctggctgaca ggtggggaga ccgaatccct 4140

ccctgggaag attcttggag ttactgaggt ggtaaattaa ctttttttctg ttcagccagc 4200

taccctcaa ggaatcatag ctctctcctc gcacttttat ccacccagga gctagggaag 4260

agaccctagc ctccctggct gctggctgag ctagggccta gccttgagca gtgttgcctc 4320

atccagaaga aagccagtct cctccctatg atgccagtcc ctgcgttccc tggcccgagc 4380

tggtctgggg ccattaggca gcctaattaa tgctggaggc tgagccaagt acaggacacc 4440

cccagcctgc agcccttgcc cagggcactt ggagcacacg cagccatagc aagtgcctgt 4500

gtccctgtcc ttcaggccca tcagtcctgg ggctttttct ttatcaccct cagtcttaat 4560

ccatccacca gagtctagaa ggccagacgg gccccgcatc tgtgatgaga atgtaaatgt 4620

gccagtgtgg agtggccacg tgtgtgtgcc agtatatggc cctggctctg cattggacct 4680

gctatgaggc tttggaggaa tccctcaccc tctctgggcc tcagtttccc cttcaaaaaa 4740

tgaataagtc ggacttatta actctgagtg ccttgccagc actaacattc tagagtattc 4800

caggtggttg cacatttgtc cagatgaagc aaggccatat accctaaact tccatcctgg 4860

gggtcagctg ggctcctggg agattccaga tcacacatca cactctgggg actcaggaac 4920

catgcccctt ccccaggccc ccagcaagtc tcaagaacac agctgcacag gccttgactt 4980

agagtgacag ccggtgtcct ggaaagcccc cagcagctgc cccagggaca tgggaagacc 5040

acgggacctc tttcactacc cacgatgacc tccgggggta tcctgggcaa aagggacaaa 5100

gagggcaaat gagatcacct cctgcagccc accactccag cacctgtgcc gaggtctgcg 5160

tcgaagacag aatggacagt gaggacagtt atgtcttgta aaagacaaga agcttcagat 5220

gggtacccca agaaggatgt gagaggtggg cgctttggag gtttgcccct cacccaccag 5280

ctgccccatc cctgaggcag cgctccatgg gggtatggtt ttgtcactgc ccagacctag 5340

cagtgacatc tcattgtccc cagcccagtg ggcattggag gtgccagggg agtcagggtt 5400

gtagccaaga cgccccccgca cggggagggt tgggaagggg gtgcaggaag ctcaacccct 5460

ctgggcacca accctgcatt gcaggttggc accttacttc cctgggatcc ccagagttgg 5520

tccaaggagg gagagtgggt tctcaatacg gtaccaaaga tataatcacc taggtttaca 5580

aatattttta ggactcacgt taactcacat ttatacagca gaaatgctat tttgtatgct 5640

gttaagtttt tctatctgtg tacttttttt taagggaaag attttaatat taaacctggt 5700

gcttctcact cacaaaaa 5718

<210> 15
<211> 1106
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 15

Met Arg Leu Pro Gly Ala Met Pro Ala Leu Ala Leu Lys Gly Glu Leu
1 5 10 15

```
Leu Leu Leu Ser Leu Leu Leu Leu Leu Glu Pro Gln Ile Ser Gln Gly
            20                  25                  30

Leu Val Val Thr Pro Pro Gly Pro Glu Leu Val Leu Asn Val Ser Ser
        35                  40                  45

Thr Phe Val Leu Thr Cys Ser Gly Ser Ala Pro Val Val Trp Glu Arg
    50                  55                  60

Met Ser Gln Glu Pro Pro Gln Glu Met Ala Lys Ala Gln Asp Gly Thr
65                  70                  75                  80

Phe Ser Ser Val Leu Thr Leu Thr Asn Leu Thr Gly Leu Asp Thr Gly
                85                  90                  95

Glu Tyr Phe Cys Thr His Asn Asp Ser Arg Gly Leu Glu Thr Asp Glu
            100                 105                 110

Arg Lys Arg Leu Tyr Ile Phe Val Pro Asp Pro Thr Val Gly Phe Leu
        115                 120                 125

Pro Asn Asp Ala Glu Glu Leu Phe Ile Phe Leu Thr Glu Ile Thr Glu
    130                 135                 140

Ile Thr Ile Pro Cys Arg Val Thr Asp Pro Gln Leu Val Val Thr Leu
145                 150                 155                 160

His Glu Lys Lys Gly Asp Val Ala Leu Pro Val Pro Tyr Asp His Gln
                165                 170                 175

Arg Gly Phe Ser Gly Ile Phe Glu Asp Arg Ser Tyr Ile Cys Lys Thr
            180                 185                 190

Thr Ile Gly Asp Arg Glu Val Asp Ser Asp Ala Tyr Tyr Val Tyr Arg
        195                 200                 205

Leu Gln Val Ser Ser Ile Asn Val Ser Val Asn Ala Val Gln Thr Val
    210                 215                 220

Val Arg Gln Gly Glu Asn Ile Thr Leu Met Cys Ile Val Ile Gly Asn
225                 230                 235                 240

Glu Val Val Asn Phe Glu Trp Thr Tyr Pro Arg Lys Glu Ser Gly Arg
                245                 250                 255

Leu Val Glu Pro Val Thr Asp Phe Leu Leu Asp Met Pro Tyr His Ile
            260                 265                 270

Arg Ser Ile Leu His Ile Pro Ser Ala Glu Leu Glu Asp Ser Gly Thr
        275                 280                 285

Tyr Thr Cys Asn Val Thr Glu Ser Val Asn Asp His Gln Asp Glu Lys
    290                 295                 300

Ala Ile Asn Ile Thr Val Val Glu Ser Gly Tyr Val Arg Leu Leu Gly
305                 310                 315                 320

Glu Val Gly Thr Leu Gln Phe Ala Glu Leu His Arg Ser Arg Thr Leu
                325                 330                 335

Gln Val Val Phe Glu Ala Tyr Pro Pro Pro Thr Val Leu Trp Phe Lys
            340                 345                 350

Asp Asn Arg Thr Leu Gly Asp Ser Ser Ala Gly Glu Ile Ala Leu Ser
        355                 360                 365

Thr Arg Asn Val Ser Glu Thr Arg Tyr Val Ser Glu Leu Thr Leu Val
    370                 375                 380

Arg Val Lys Val Ala Glu Ala Gly His Tyr Thr Met Arg Ala Phe His
385                 390                 395                 400

Glu Asp Ala Glu Val Gln Leu Ser Phe Gln Leu Gln Ile Asn Val Pro
                405                 410                 415

Val Arg Val Leu Glu Leu Ser Glu Ser His Pro Asp Ser Gly Glu Gln
```

```
            420                 425                 430

Thr Val Arg Cys Arg Gly Arg Gly Met Pro Gln Pro Asn Ile Ile Trp
        435                 440                 445

Ser Ala Cys Arg Asp Leu Lys Arg Cys Pro Arg Glu Leu Pro Pro Thr
    450                 455                 460

Leu Leu Gly Asn Ser Ser Glu Glu Glu Ser Gln Leu Glu Thr Asn Val
465                 470                 475                 480

Thr Tyr Trp Glu Glu Glu Gln Glu Phe Glu Val Val Ser Thr Leu Arg
                485                 490                 495

Leu Gln His Val Asp Arg Pro Leu Ser Val Arg Cys Thr Leu Arg Asn
            500                 505                 510

Ala Val Gly Gln Asp Thr Gln Glu Val Ile Val Val Pro His Ser Leu
        515                 520                 525

Pro Phe Lys Val Val Val Ile Ser Ala Ile Leu Ala Leu Val Val Leu
    530                 535                 540

Thr Ile Ile Ser Leu Ile Ile Leu Ile Met Leu Trp Gln Lys Lys Pro
545                 550                 555                 560

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Met Asp Leu Val Gly Phe Ser Tyr Gln Val Ala Asn Gly Met Glu Phe
                805                 810                 815

Leu Ala Ser Lys Asn Cys Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val
            820                 825                 830
```

```
Leu Ile Cys Glu Gly Lys Leu Val Lys Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala
        835                 840                 845

Arg Asp Ile Met Arg Asp Ser Asn Tyr Ile Ser Lys Gly Ser Thr Phe
    850                 855                 860

Leu Pro Leu Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Ile Phe Asn Ser Leu Tyr
865                 870                 875                 880

Thr Thr Leu Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile
                885                 890                 895

Phe Thr Leu Gly Gly Thr Pro Tyr Pro Glu Leu Pro Met Asn Glu Gln
            900                 905                 910

Phe Tyr Asn Ala Ile Lys Arg Gly Tyr Arg Met Ala Gln Pro Ala His
        915                 920                 925

Ala Ser Asp Glu Ile Tyr Glu Ile Met Gln Lys Cys Trp Glu Glu Lys
    930                 935                 940

Phe Glu Ile Arg Pro Pro Phe Ser Gln Leu Val Leu Leu Leu Glu Arg
945                 950                 955                 960

Leu Leu Gly Glu Gly Tyr Lys Lys Lys Tyr Gln Gln Val Asp Glu Glu
                965                 970                 975

Phe Leu Arg Ser Asp His Pro Ala Ile Leu Arg Ser Gln Ala Arg Leu
            980                 985                 990

Pro Gly Phe His Gly Leu Arg Ser  Pro Leu Asp Thr Ser  Ser Val Leu
        995                 1000                1005

Tyr Thr  Ala Val Gln Pro Asn  Glu Gly Asp Asn Asp  Tyr Ile Ile
    1010                1015                1020

Pro Leu  Pro Asp Pro Lys Pro  Glu Val Ala Asp Glu  Gly Pro Leu
    1025                1030                1035

Glu Gly  Ser Pro Ser Leu Ala  Ser Ser Thr Leu Asn  Glu Val Asn
    1040                1045                1050

Thr Ser  Ser Thr Ile Ser Cys  Asp Ser Pro Leu Glu  Pro Gln Asp
    1055                1060                1065

Glu Pro  Glu Pro Glu Pro Gln  Leu Glu Leu Gln Val  Glu Pro Glu
    1070                1075                1080

Pro Glu  Leu Glu Gln Leu Pro  Asp Ser Gly Cys Pro  Ala Pro Arg
    1085                1090                1095

Ala Glu  Ala Glu Asp Ser Phe  Leu
    1100                1105
```

<210> 16
<211> 3626
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 16

```
tcgcggaggc ttggggcagc cgggtagctc ggaggtcgtg gcgctggggg ctagcaccag       60

cgctctgtcg ggaggcgcag cggttaggtg gaccggtcag cggactcacc ggccagggcg      120

ctcggtgctg gaatttgata ttcattgatc cgggttttat ccctcttctt ttttcttaaa      180

catttttttt taaaactgta ttgtttctcg ttttaattta tttttgcttg ccattcccca      240

cttgaatcgg gccgacggct tggggagatt gctctacttc cccaaatcac tgtggatttt      300

ggaaaccagc agaaagagga aagaggtagc aagagctcca gagagaagtc gaggaagaga      360

gagacggggt cagagagagc gcgcgggcgt gcgagcagcg aaagcgacag gggcaaagtg      420

agtgacctgc ttttgggggt gaccgccgga gcgcggcgtg agccctcccc cttgggatcc      480

cgcagctgac cagtcgcgct gacggacaga cagacagaca ccgcccccag ccccagctac      540

cacctcctcc ccggccggcg gcggacagtg gacgcggcgg cgagccgcgg gcaggggccg      600

gagcccgcgc ccggaggcgg ggtggagggg gtcggggctc gcggcgtcgc actgaaactt      660

ttcgtccaac ttctgggctg ttctcgcttc ggaggagccg tggtccgcgc gggggaagcc      720

gagccgagcg gagccgcgag aagtgctagc tcgggccggg aggagccgca gccggaggag      780
```

ggggaggagg aagaagagaa ggaagaggag agggggccgc agtggcgact cggcgctcgg 840

aagccgggct catggacggg tgaggcggcg gtgtgcgcag acagtgctcc agccgcgcgc 900

gctccccagg ccctggcccg ggcctcgggc cggggaggaa gagtagctcg ccgaggcgcc 960

gaggagagcg ggccgcccca cagcccgagc cggagaggga gcgcgagccg cgccggcccc 1020

ggtcgggcct ccgaaaccat gaactttctg ctgtcttggg tgcattggag ccttgccttg 1080

ctgctctacc tccaccatgc caagtggtcc caggctgcac ccatggcaga aggaggaggg 1140

cagaatcatc acgaagtggt gaagttcatg gatgtctatc agcgcagcta ctgccatcca 1200

atcgagaccc tggtggacat cttccaggag taccctgatg agatcgagta catcttcaag 1260

ccatcctgtg tgcccctgat gcgatgcggg ggctgctgca atgacgaggg cctggagtgt 1320

gtgcccactg aggagtccaa catcaccatg cagattatgc ggatcaaacc tcaccaaggc 1380

cagcacatag gagagatgag cttcctacag cacaacaaat gtgaatgcag accaaagaaa 1440

gatagagcaa gacaagaaaa aaaatcagtt cgaggaaagg gaaaggggca aaaacgaaag 1500

cgcaagaaat cccggtataa gtcctggagc gttccctgtg ggccttgctc agagcggaga 1560

aagcatttgt ttgtacaaga tccgcagacg tgtaaatgtt cctgcaaaaa cacagactcg 1620

cgttgcaagg cgaggcagct tgagttaaac gaacgtactt gcagatgtga caagccgagg 1680

cggtgagccg ggcaggagga aggagcctcc ctcagggttt cgggaaccag atctctcacc 1740

aggaaagact gatacagaac gatcgataca gaaaccacgc tgccgccacc acaccatcac 1800

catcgacaga acagtcctta atccagaaac ctgaaatgaa ggaagaggag actctgcgca 1860

gagcactttg ggtccggagg gcgagactcc ggcggaagca ttcccgggcg ggtgacccag 1920

cacggtccct cttggaattg gattcgccat tttatttttc ttgctgctaa atcaccgagc 1980

ccggaagatt agagagtttt atttctggga ttcctgtaga cacacccacc cacatacata 2040

catttatata tatatatatt atatatatat aaaaataaat atctctattt tatatatata 2100

aaatatatat attctttttt taaattaaca gtgctaatgt tattggtgtc ttcactggat 2160

gtatttgact gctgtggact tgagttggga ggggaatgtt cccactcaga tcctgacagg 2220

gaagaggagg agatgagaga ctctggcatg atctttttt tgtcccactt ggtggggcca 2280

gggtcctctc ccctgcccag gaatgtgcaa ggccagggca tgggggcaaa tatgacccag 2340

ttttgggaac accgacaaac ccagccctgg cgctgagcct ctctacccca ggtcagacgg 2400

acagaaagac agatcacagg tacagggatg aggacaccgg ctctgaccag gagtttgggg 2460

agcttcagga cattgctgtg ctttggggat tccctccaca tgctgcacgc gcatctcgcc 2520

cccaggggca ctgcctggaa gattcaggag cctgggcggc cttcgcttac tctcacctgc 2580

ttctgagttg cccaggagac cactggcaga tgtcccggcg aagagaagag acacattgtt 2640

ggaagaagca gcccatgaca gctccccttc ctgggactcg ccctcatcct cttcctgctc 2700

cccttcctgg ggtgcagcct aaaaggacct atgtcctcac accattgaaa ccactagttc 2760

tgtcccccca ggagacctgg ttgtgtgtgt gtgagtggtt gaccttcctc catcccctgg 2820

tccttccctt cccttcccga ggcacagaga gacagggcag gatccacgtg cccattgtgg 2880

aggcagagaa aagagaaagt gttttatata cggtacttat ttaatatccc tttttaatta 2940

gaaattaaaa cagttaattt aattaaagag tagggttttt tttcagtatt cttggttaat 3000

atttaatttc aactatttat gagatgtatc ttttgctctc tcttgctctc ttatttgtac 3060

cggtttttgt atataaaatt catgtttcca atctctctct ccctgatcgg tgacagtcac 3120

tagcttatct tgaacagata tttaattttg ctaacactca gctctgccct ccccgatccc 3180

ctggctcccc agcacacatt cctttgaaat aaggtttcaa tatacatcta catactatat 3240

atatatttgg caacttgtat ttgtgtgtat atatatatat atatgtttat gtatatatgt 3300

gattctgata aaatagacat tgctattctg ttttttatat gtaaaaacaa aacaagaaaa 3360

aatagagaat tctacatact aaatctctct ccttttttaa ttttaatatt tgttatcatt 3420

tatttattgg tgctactgtt tatccgtaat aattgtgggg aaaagatatt aacatcacgt 3480

ctttgtctct agtgcagttt ttcgagatat tccgtagtac atatttattt ttaaacaacg 3540

acaaagaaat acagatatat cttaaaaaaa aaaaagcatt ttgtattaaa gaatttaatt 3600

ctgatctcaa aaaaaaaaaa aaaaaa 3626

<210> 17
<211> 395
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 17

```
Met Thr Asp Arg Gln Thr Asp Thr Ala Pro Ser Pro Ser Tyr His Leu
1               5                   10                  15

Leu Pro Gly Arg Arg Arg Thr Val Asp Ala Ala Ala Ser Arg Gly Gln
            20                  25                  30

Gly Pro Glu Pro Ala Pro Gly Gly Gly Val Glu Gly Val Gly Ala Arg
        35                  40                  45

Gly Val Ala Leu Lys Leu Phe Val Gln Leu Leu Gly Cys Ser Arg Phe
    50                  55                  60

Gly Gly Ala Val Val Arg Ala Gly Glu Ala Glu Pro Ser Gly Ala Ala
65                  70                  75                  80

Arg Ser Ala Ser Ser Gly Arg Glu Glu Pro Gln Pro Glu Glu Gly Glu
                85                  90                  95

Glu Glu Glu Glu Lys Glu Glu Glu Arg Gly Pro Gln Trp Arg Leu Gly
            100                 105                 110

Ala Arg Lys Pro Gly Ser Trp Thr Gly Glu Ala Ala Val Cys Ala Asp
        115                 120                 125

Ser Ala Pro Ala Ala Arg Ala Pro Gln Ala Leu Ala Arg Ala Ser Gly
    130                 135                 140

Arg Gly Gly Arg Val Ala Arg Arg Gly Ala Glu Glu Ser Gly Pro Pro
145                 150                 155                 160

His Ser Pro Ser Arg Arg Gly Ser Ala Ser Arg Ala Gly Pro Gly Arg
                165                 170                 175

Ala Ser Glu Thr Met Asn Phe Leu Leu Ser Trp Val His Trp Ser Leu
            180                 185                 190

Ala Leu Leu Leu Tyr Leu His His Ala Lys Trp Ser Gln Ala Ala Pro
        195                 200                 205

Met Ala Glu Gly Gly Gly Gln Asn His His Glu Val Val Lys Phe Met
    210                 215                 220

Asp Val Tyr Gln Arg Ser Tyr Cys His Pro Ile Glu Thr Leu Val Asp
225                 230                 235                 240

Ile Phe Gln Glu Tyr Pro Asp Glu Ile Glu Tyr Ile Phe Lys Pro Ser
                245                 250                 255

Cys Val Pro Leu Met Arg Cys Gly Gly Cys Cys Asn Asp Glu Gly Leu
            260                 265                 270

Glu Cys Val Pro Thr Glu Glu Ser Asn Ile Thr Met Gln Ile Met Arg
        275                 280                 285

Ile Lys Pro His Gln Gly Gln His Ile Gly Glu Met Ser Phe Leu Gln
    290                 295                 300

His Asn Lys Cys Glu Cys Arg Pro Lys Lys Asp Arg Ala Arg Gln Glu
305                 310                 315                 320

Lys Lys Ser Val Arg Gly Lys Gly Lys Gly Gln Lys Arg Lys Arg Lys
                325                 330                 335

Lys Ser Arg Tyr Lys Ser Trp Ser Val Pro Cys Gly Pro Cys Ser Glu
            340                 345                 350

Arg Arg Lys His Leu Phe Val Gln Asp Pro Gln Thr Cys Lys Cys Ser
        355                 360                 365

Cys Lys Asn Thr Asp Ser Arg Cys Lys Ala Arg Gln Leu Glu Leu Asn
    370                 375                 380

Glu Arg Thr Cys Arg Cys Asp Lys Pro Arg Arg
385                 390                 395
```

<210> 18

<211> 4017
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 18
atggtcagct actgggacac cggggtcctg ctgtgcgcgc tgctcagctg tctgcttctc 60

acaggatcta gttcaggttc aaaattaaaa gatcctgaac tgagtttaaa aggcacccag 120

cacatcatgc aagcaggcca gacactgcat ctccaatgca ggggggaagc agcccataaa 180

tggtctttgc ctgaaatggt gagtaaggaa agcgaaaggc tgagcataac taaatctgcc 240

tgtggaagaa atggcaaaca attctgcagt actttaacct tgaacacagc tcaagcaaac 300

cacactggct tctacagctg caaatatcta gctgtaccta cttcaaagaa gaaggaaaca 360

gaatctgcaa tctatatatt tattagtgat acaggtagac ctttcgtaga gatgtacagt 420

gaaatccccg aaattataca catgactgaa ggaagggagc tcgtcattcc ctgccgggtt 480

acgtcaccta acatcactgt tactttaaaa aagtttccac ttgacacttt gatccctgat 540

ggaaaacgca taatctggga cagtagaaag ggcttcatca tatcaaatgc aacgtacaaa 600

gaaatagggc ttctgacctg tgaagcaaca gtcaatgggc atttgtataa gacaaactat 660

ctcacacatc gacaaaccaa tacaatcata gatgtccaaa taagcacacc acgcccagtc 720

aaattactta gaggccatac tcttgtcctc aattgtactg ctaccactcc cttgaacacg 780

agagttcaaa tgacctggag ttaccctgat gaaaaaaata agagagcttc cgtaaggcga 840

cgaattgacc aaagcaattc ccatgccaac atattctaca gtgttcttac tattgacaaa 900

atgcagaaca aagacaaagg actttatact tgtcgtgtaa ggagtggacc atcattcaaa 960

tctgttaaca cctcagtgca tatatatgat aaagcattca tcactgtgaa acatcgaaaa 1020

cagcaggtgc ttgaaaccgt agctggcaag cggtcttacc ggctctctat gaaagtgaag 1080

gcatttccct cgccggaagt tgtatggtta aaagatgggt tacctgcgac tgagaaatct 1140

gctcgctatt tgactcgtgg ctactcgtta attatcaagg acgtaactga agaggatgca 1200

gggaattata caatcttgct gagcataaaa cagtcaaatg tgtttaaaaa cctcactgcc 1260

actctaattg tcaatgtgaa accccagatt tacgaaaagg ccgtgtcatc gtttccagac 1320

ccggctctct acccactggg cagcagacaa atcctgactt gtaccgcata tggtatccct 1380

caacctacaa tcaagtggtt ctggcacccc tgtaaccata atcattccga agcaaggtgt 1440

gacttttgtt ccaataatga agagtcctct atcctggatg ctgacagcaa catgggaaac 1500

agaattgaga gcatcactca gcgcatggca ataatagaag gaaagaataa gatggctagc 1560

accttggttg tggctgactc tagaatttct ggaatctaca tttgcatagc ttccaataaa 1620

gttgggactg tgggaagaaa cataagcttt tatatcacag atgtgccaaa tgggtttcat 1680

gttaacttgg aaaaaatgcc gacggaagga gaggacctga aactgtcttg cacagttaac 1740

aagttcttat acagagacgt tacttggatt ttactgcgga cagttaataa cagaacaatg 1800

cactacagta ttagcaagca aaaaatggcc atcactaagg agcactccat cactcttaat 1860

cttaccatca tgaatgtttc cctgcaagat tcaggcacct atgcctgcag agccaggaat 1920

gtatacacag gggaagaaat cctccagaag aaagaaatta caatcagaga tcaggaagca 1980

ccatacctcc tgcgaaacct cagtgatcac acagtggcca tcagcagttc caccacttta 2040

gactgtcatg ctaatggtgt ccccgagcct cagatcactt ggtttaaaaa caaccacaaa 2100

atacaacaag agcctggaat tattttagga ccaggaagca gcacgctgtt tattgaaaga 2160

gtcacagaag aggatgaagg tgtctatcac tgcaaagcca ccaaccagaa gggctctgtg 2220

gaaagttcag catacctcac tgttcaagga acctcggaca agtctaatct ggagctgatc 2280

actctaacat gcacctgtgt ggctgcgact ctcttctggc tcctattaac cctctttatc 2340

cgaaaaatga aaaggtcttc ttctgaaata aagactgact acctatcaat tataatggac 2400

ccagatgaag ttcctttgga tgagcagtgt gagcggctcc cttatgatgc cagcaagtgg 2460

gagtttgccc gggagagact taaactgggc aaatcacttg gaagaggggc ttttggaaaa 2520

gtggttcaag catcagcatt tggcattaag aaatcaccta cgtgccggac tgtggctgtg 2580

aaaatgctga aagaggggggc cacggccagc gagtacaaag ctctgatgac tgagctaaaa 2640

atcttgaccc acattggcca ccatctgaac gtggttaacc tgctgggagc ctgcaccaag 2700

caaggagggc ctctgatggt gattgttgaa tactgcaaat atggaaatct ctccaactac 2760

ctcaagagca aacgtgactt atttttttctc aacaaggatg cagcactaca catggagcct 2820

aagaaagaaa aaatggagcc aggcctggaa caaggcaaga aaccaagact agatagcgtc 2880

accagcagcg aaagctttgc gagctccggc tttcaggaag ataaaagtct gagtgatgtt 2940

gaggaagagg aggattctga cggtttctac aaggagccca tcactatgga agatctgatt 3000

tcttacagtt ttcaagtggc cagaggcatg gagttcctgt cttccagaaa gtgcattcat 3060

cgggacctgg cagcgagaaa cattctttta tctgagaaca acgtggtgaa gatttgtgat 3120

tttggccttg cccgggatat ttataagaac cccgattatg tgagaaaagg agatactcga 3180

cttcctctga aatggatggc tcctgaatct atctttgaca aaatctacag caccaagagc 3240

gacgtgtggt cttacggagt attgctgtgg gaaatcttct ccttaggtgg gtctccatac 3300

ccaggagtac aaatggatga ggacttttgc agtcgcctga gggaaggcat gaggatgaga 3360

gctcctgagt actctactcc tgaaatctat cagatcatgc tggactgctg gcacagagac 3420

ccaaaagaaa ggccaagatt tgcagaactt gtggaaaaac taggtgattt gcttcaagca 3480

aatgtacaac aggatggtaa agactacatc ccaatcaatg ccatactgac aggaaatagt 3540

gggtttacat actcaactcc tgccttctct gaggacttct tcaaggaaag tatttcagct 3600

ccgaagttta attcaggaag ctctgatgat gtcagatatg taaatgcttt caagttcatg 3660

agcctggaaa gaatcaaaac ctttgaagaa cttttaccga atgccacctc catgtttgat 3720

gactaccagg gcgacagcag cactctgttg gcctctccca tgctgaagcg cttcacctgg 3780

actgacagca aacccaaggc ctcgctcaag attgacttga gagtaaccag taaaagtaag 3840

gagtcggggc tgtctgatgt cagcaggccc agtttctgcc attccagctg tgggcacgtc 3900

agcgaaggca agcgcaggtt cacctacgac cacgctgagc tggaaaggaa aatcgcgtgc 3960

tgctccccgc ccccagacta caactcggtg gtcctgtact ccaccccacc catctag 4017

<210> 19
<211> 1338
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 19

Met Val Ser Tyr Trp Asp Thr Gly Val Leu Leu Cys Ala Leu Leu Ser
1 5 10 15

Cys Leu Leu Leu Thr Gly Ser Ser Ser Gly Ser Lys Leu Lys Asp Pro
20 25 30

Glu Leu Ser Leu Lys Gly Thr Gln His Ile Met Gln Ala Gly Gln Thr
35 40 45

Leu His Leu Gln Cys Arg Gly Glu Ala Ala His Lys Trp Ser Leu Pro
50 55 60

Glu Met Val Ser Lys Glu Ser Glu Arg Leu Ser Ile Thr Lys Ser Ala
65 70 75 80

Cys Gly Arg Asn Gly Lys Gln Phe Cys Ser Thr Leu Thr Leu Asn Thr
85 90 95

Ala Gln Ala Asn His Thr Gly Phe Tyr Ser Cys Lys Tyr Leu Ala Val
100 105 110

Pro Thr Ser Lys Lys Lys Glu Thr Glu Ser Ala Ile Tyr Ile Phe Ile
115 120 125

Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu
130 135 140

Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val
145 150 155 160

Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr
165 170 175

Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe
180 185 190

Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu
195 200 205

Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg
210 215 220

Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Gln Ile Ser Thr Pro Arg Pro Val
225 230 235 240

```
Lys Leu Leu Arg Gly His Thr Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Thr Thr
                245                 250                 255

Pro Leu Asn Thr Arg Val Gln Met Thr Trp Ser Tyr Pro Asp Glu Lys
            260                 265                 270

Asn Lys Arg Ala Ser Val Arg Arg Arg Ile Asp Gln Ser Asn Ser His
        275                 280                 285

Ala Asn Ile Phe Tyr Ser Val Leu Thr Ile Asp Lys Met Gln Asn Lys
    290                 295                 300

Asp Lys Gly Leu Tyr Thr Cys Arg Val Arg Ser Gly Pro Ser Phe Lys
305                 310                 315                 320

Ser Val Asn Thr Ser Val His Ile Tyr Asp Lys Ala Phe Ile Thr Val
                325                 330                 335

Lys His Arg Lys Gln Gln Val Leu Glu Thr Val Ala Gly Lys Arg Ser
            340                 345                 350

Tyr Arg Leu Ser Met Lys Val Lys Ala Phe Pro Ser Pro Glu Val Val
        355                 360                 365

Trp Leu Lys Asp Gly Leu Pro Ala Thr Glu Lys Ser Ala Arg Tyr Leu
    370                 375                 380

Thr Arg Gly Tyr Ser Leu Ile Ile Lys Asp Val Thr Glu Glu Asp Ala
385                 390                 395                 400

Gly Asn Tyr Thr Ile Leu Leu Ser Ile Lys Gln Ser Asn Val Phe Lys
                405                 410                 415

Asn Leu Thr Ala Thr Leu Ile Val Asn Val Lys Pro Gln Ile Tyr Glu
            420                 425                 430

Lys Ala Val Ser Ser Phe Pro Asp Pro Ala Leu Tyr Pro Leu Gly Ser
        435                 440                 445

Arg Gln Ile Leu Thr Cys Thr Ala Tyr Gly Ile Pro Gln Pro Thr Ile
    450                 455                 460

Lys Trp Phe Trp His Pro Cys Asn His Asn His Ser Glu Ala Arg Cys
465                 470                 475                 480

Asp Phe Cys Ser Asn Asn Glu Glu Ser Ser Ile Leu Asp Ala Asp Ser
                485                 490                 495

Asn Met Gly Asn Arg Ile Glu Ser Ile Thr Gln Arg Met Ala Ile Ile
            500                 505                 510

Glu Gly Lys Asn Lys Met Ala Ser Thr Leu Val Val Ala Asp Ser Arg
        515                 520                 525

Ile Ser Gly Ile Tyr Ile Cys Ile Ala Ser Asn Lys Val Gly Thr Val
    530                 535                 540

Gly Arg Asn Ile Ser Phe Tyr Ile Thr Asp Val Pro Asn Gly Phe His
545                 550                 555                 560

Val Asn Leu Glu Lys Met Pro Thr Glu Gly Glu Asp Leu Lys Leu Ser
                565                 570                 575

Cys Thr Val Asn Lys Phe Leu Tyr Arg Asp Val Thr Trp Ile Leu Leu
            580                 585                 590

Arg Thr Val Asn Asn Arg Thr Met His Tyr Ser Ile Ser Lys Gln Lys
        595                 600                 605

Met Ala Ile Thr Lys Glu His Ser Ile Thr Leu Asn Leu Thr Ile Met
    610                 615                 620

Asn Val Ser Leu Gln Asp Ser Gly Thr Tyr Ala Cys Arg Ala Arg Asn
625                 630                 635                 640

Val Tyr Thr Gly Glu Glu Ile Leu Gln Lys Lys Glu Ile Thr Ile Arg
                645                 650                 655
```

```
Asp Gln Glu Ala Pro Tyr Leu Leu Arg Asn Leu Ser Asp His Thr Val
            660                 665                 670

Ala Ile Ser Ser Ser Thr Thr Leu Asp Cys His Ala Asn Gly Val Pro
        675                 680                 685

Glu Pro Gln Ile Thr Trp Phe Lys Asn Asn His Lys Ile Gln Gln Glu
    690                 695                 700

Pro Gly Ile Ile Leu Gly Pro Gly Ser Ser Thr Leu Phe Ile Glu Arg
705                 710                 715                 720

Val Thr Glu Glu Asp Glu Gly Val Tyr His Cys Lys Ala Thr Asn Gln
                725                 730                 735

Lys Gly Ser Val Glu Ser Ser Ala Tyr Leu Thr Val Gln Gly Thr Ser
            740                 745                 750

Asp Lys Ser Asn Leu Glu Leu Ile Thr Leu Thr Cys Thr Cys Val Ala
        755                 760                 765

Ala Thr Leu Phe Trp Leu Leu Leu Thr Leu Phe Ile Arg Lys Met Lys
    770                 775                 780

Arg Ser Ser Ser Glu Ile Lys Thr Asp Tyr Leu Ser Ile Ile Met Asp
785                 790                 795                 800

Pro Asp Glu Val Pro Leu Asp Glu Gln Cys Glu Arg Leu Pro Tyr Asp
                805                 810                 815

Ala Ser Lys Trp Glu Phe Ala Arg Glu Arg Leu Lys Leu Gly Lys Ser
            820                 825                 830

Leu Gly Arg Gly Ala Phe Gly Lys Val Val Gln Ala Ser Ala Phe Gly
        835                 840                 845

Ile Lys Lys Ser Pro Thr Cys Arg Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys
    850                 855                 860

Glu Gly Ala Thr Ala Ser Glu Tyr Lys Ala Leu Met Thr Glu Leu Lys
865                 870                 875                 880

Ile Leu Thr His Ile Gly His His Leu Asn Val Val Asn Leu Leu Gly
                885                 890                 895

Ala Cys Thr Lys Gln Gly Gly Pro Leu Met Val Ile Val Glu Tyr Cys
            900                 905                 910

Lys Tyr Gly Asn Leu Ser Asn Tyr Leu Lys Ser Lys Arg Asp Leu Phe
        915                 920                 925

Phe Leu Asn Lys Asp Ala Ala Leu His Met Glu Pro Lys Lys Glu Lys
    930                 935                 940

Met Glu Pro Gly Leu Glu Gln Gly Lys Lys Pro Arg Leu Asp Ser Val
945                 950                 955                 960

Thr Ser Ser Glu Ser Phe Ala Ser Ser Gly Phe Gln Glu Asp Lys Ser
                965                 970                 975

Leu Ser Asp Val Glu Glu Glu Glu Asp Ser Asp Gly Phe Tyr Lys Glu
            980                 985                 990

Pro Ile Thr Met Glu Asp Leu Ile  Ser Tyr Ser Phe Gln  Val Ala Arg
        995                 1000                1005

Gly Met  Glu Phe Leu Ser Ser  Arg Lys Cys Ile His  Arg Asp Leu
    1010                1015                1020

Ala Ala  Arg Asn Ile Leu Leu  Ser Glu Asn Asn Val  Val Lys Ile
    1025                1030                1035

Cys Asp  Phe Gly Leu Ala Arg  Asp Ile Tyr Lys Asn  Pro Asp Tyr
    1040                1045                1050

Val Arg  Lys Gly Asp Thr Arg  Leu Pro Leu Lys Trp  Met Ala Pro
```

```
    1055                1060                1065

Glu Ser  Ile Phe Asp Lys Ile  Tyr Ser Thr Lys Ser  Asp Val Trp
    1070                1075                1080

Ser Tyr  Gly Val Leu Leu Trp  Glu Ile Phe Ser Leu  Gly Gly Ser
    1085                1090                1095

Pro Tyr  Pro Gly Val Gln Met  Asp Glu Asp Phe Cys  Ser Arg Leu
    1100                1105                1110

Arg Glu  Gly Met Arg Met Arg  Ala Pro Glu Tyr Ser  Thr Pro Glu
    1115                1120                1125

Ile Tyr  Gln Ile Met Leu Asp  Cys Trp His Arg Asp  Pro Lys Glu
    1130                1135                1140

Arg Pro  Arg Phe Ala Glu Leu  Val Glu Lys Leu Gly  Asp Leu Leu
    1145                1150                1155

Gln Ala  Asn Val Gln Gln Asp  Gly Lys Asp Tyr Ile  Pro Ile Asn
    1160                1165                1170

Ala Ile  Leu Thr Gly Asn Ser  Gly Phe Thr Tyr Ser  Thr Pro Ala
    1175                1180                1185

Phe Ser  Glu Asp Phe Phe Lys  Glu Ser Ile Ser Ala  Pro Lys Phe
    1190                1195                1200

Asn Ser  Gly Ser Ser Asp Asp  Val Arg Tyr Val Asn  Ala Phe Lys
    1205                1210                1215

Phe Met  Ser Leu Glu Arg Ile  Lys Thr Phe Glu Glu  Leu Leu Pro
    1220                1225                1230

Asn Ala  Thr Ser Met Phe Asp  Asp Tyr Gln Gly Asp  Ser Ser Thr
    1235                1240                1245

Leu Leu  Ala Ser Pro Met Leu  Lys Arg Phe Thr Trp  Thr Asp Ser
    1250                1255                1260

Lys Pro  Lys Ala Ser Leu Lys  Ile Asp Leu Arg Val  Thr Ser Lys
    1265                1270                1275

Ser Lys  Glu Ser Gly Leu Ser  Asp Val Ser Arg Pro  Ser Phe Cys
    1280                1285                1290

His Ser  Ser Cys Gly His Val  Ser Glu Gly Lys Arg  Arg Phe Thr
    1295                1300                1305

Tyr Asp  His Ala Glu Leu Glu  Arg Lys Ile Ala Cys  Cys Ser Pro
    1310                1315                1320

Pro Pro  Asp Tyr Asn Ser Val  Val Leu Tyr Ser Thr  Pro Pro Ile
    1325                1330                1335
```

<210> 20
<211> 5830
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 20

```
actgagtccc gggaccccgg gagagcggtc agtgtgtggt cgctgcgttt cctctgcctg       60

cgccgggcat cacttgcgcg ccgcagaaag tccgtctggc agcctggata tcctctccta      120

ccggcacccg cagacgcccc tgcagccgcc ggtcggcgcc cgggctccct agccctgtgc      180

gctcaactgt cctgcgctgc ggggtgccgc gagttccacc tccgcgcctc cttctctaga      240

caggcgctgg gagaaagaac cggctcccga gttctgggca tttcgcccgg ctcgaggtgc      300

aggatgcaga gcaaggtgct gctggccgtc gccctgtggc tctgcgtgga gacccgggcc      360

gcctctgtgg gtttgcctag tgtttctctt gatctgccca ggctcagcat acaaaaagac      420

atacttacaa ttaaggctaa tacaactctt caaattactt gcaggggaca gagggacttg      480

gactggcttt ggcccaataa tcagagtggc agtgagcaaa gggtggaggt gactgagtgc      540

agcgatggcc tcttctgtaa gacactcaca attccaaaag tgatcggaaa tgacactgga      600

gcctacaagt gcttctaccg ggaaactgac ttggcctcgg tcatttatgt ctatgttcaa      660
```

```
gattacagat ctccatttat tgcttctgtt agtgaccaac atggagtcgt gtacattact      720
gagaacaaaa acaaaactgt ggtgattcca tgtctcgggt ccatttcaaa tctcaacgtg      780
tcactttgtg caagataccc agaaaagaga tttgttcctg atggtaacag aatttcctgg      840
gacagcaaga agggctttac tattcccagc tacatgatca gctatgctgg catggtcttc      900
tgtgaagcaa aaattaatga tgaaagttac cagtctatta tgtacatagt tgtcgttgta      960
gggtatagga tttatgatgt ggttctgagt ccgtctcatg gaattgaact atctgttgga     1020
gaaaagcttg tcttaaattg tacagcaaga actgaactaa atgtggggat tgacttcaac     1080
tgggaatacc cttcttcgaa gcatcagcat aagaaacttg taaaccgaga cctaaaaacc     1140
cagtctggga gtgagatgaa gaaatttttg agcaccttaa ctatagatgg tgtaacccgg     1200
agtgaccaag gattgtacac ctgtgcagca tccagtgggc tgatgaccaa gaagaacagc     1260
acatttgtca gggtccatga aaaacctttt gttgcttttg gaagtggcat ggaatctctg     1320
gtggaagcca cggtggggga gcgtgtcaga atccctgcga agtaccttgg ttacccaccc     1380
ccagaaataa aatggtataa aaatggaata ccccttgagt ccaatcacac aattaaagcg     1440
gggcatgtac tgacgattat ggaagtgagt gaaagagaca caggaaatta cactgtcatc     1500
cttaccaatc ccatttcaaa ggagaagcag agccatgtgg tctctctggt tgtgtatgtc     1560
ccaccccaga ttggtgagaa atctctaatc tctcctgtgg attcctacca gtacggcacc     1620
actcaaacgc tgacatgtac ggtctatgcc attcctcccc cgcatcacat ccactggtat     1680
tggcagttgg aggaagagtg cgccaacgag cccagccaag ctgtctcagt gacaaaccca     1740
tacccttgtg aagaatggag aagtgtggag gacttccagg gaggaaataa aattgaagtt     1800
aataaaaatc aatttgctct aattgaagga aaaaacaaaa ctgtaagtac ccttgttatc     1860
caagcggcaa atgtgtcagc tttgtacaaa tgtgaagcgg tcaacaaagt cgggagagga     1920
gagagggtga tctccttcca cgtgaccagg ggtcctgaaa ttactttgca acctgacatg     1980
cagcccactg agcaggagag cgtgtctttg tggtgcactg cagacagatc tacgtttgag     2040
aacctcacat ggtacaagct tggcccacag cctctgccaa tccatgtggg agagttgccc     2100
acacctgttt gcaagaactt ggatactctt tggaaattga atgccaccat gttctctaat     2160
agcacaaatg acattttgat catggagctt aagaatgcat ccttgcagga ccaaggagac     2220
tatgtctgcc ttgctcaaga caggaagacc aagaaaagac attgcgtggt caggcagctc     2280
acagtcctag agcgtgtggc acccacgatc acaggaaacc tggagaatca gacgacaagt     2340
attggggaaa gcatcgaagt ctcatgcacg gcatctggga atccccctcc acagatcatg     2400
tggtttaaag ataatgagac ccttgtagaa gactcaggca ttgtattgaa ggatgggaac     2460
cggaacctca ctatccgcag agtgaggaag gaggacgaag gcctctacac ctgccaggca     2520
tgcagtgttc ttggctgtgc aaaagtggag gcatttttca taatagaagg tgcccaggaa     2580
aagacgaact tggaaatcat tattctagta ggcacggcgg tgattgccat gttcttctgg     2640
ctacttcttg tcatcatcct acggaccgtt aagcgggcca atggagggga actgaagaca     2700
ggctacttgt ccatcgtcat ggatccagat gaactcccat tggatgaaca ttgtgaacga     2760
ctgccttatg atgccagcaa atgggaattc cccagagacc ggctgaagct aggtaagcct     2820
cttggccgtg gtgcctttgg ccaagtgatt gaagcagatg cctttggaat tgacaagaca     2880
gcaacttgca ggacagtagc agtcaaaatg ttgaaagaag gagcaacaca cagtgagcat     2940
cgagctctca tgtctgaact caagatcctc attcatattg gtcaccatct caatgtggtc     3000
aaccttctag gtgcctgtac caagccagga gggccactca tggtgattgt ggaattctgc     3060
aaatttggaa acctgtccac ttacctgagg agcaagagaa atgaatttgt cccctacaag     3120
accaaagggg cacgattccg tcaagggaaa gactacgttg gagcaatccc tgtggatctg     3180
aaacggcgct tggacagcat caccagtagc cagagctcag ccagctctgg atttgtggag     3240
gagaagtccc tcagtgatgt agaagaagag gaagctcctg aagatctgta taaggacttc     3300
ctgaccttgg agcatctcat ctgttacagc ttccaagtgg ctaagggcat ggagttcttg     3360
gcatcgcgaa agtgtatcca cagggacctg gcggcacgaa atatcctctt atcggagaag     3420
aacgtggtta aaatctgtga ctttggcttg gcccgggata tttataaaga tccagattat     3480
gtcagaaaag gagatgctcg cctccctttg aaatggatgg ccccagaaac aatttttgac     3540
agagtgtaca caatccagag tgacgtctgg tcttttggtg ttttgctgtg ggaaatattt     3600
tccttaggtg cttctccata tcctggggta aagattgatg aagaattttg taggcgattg     3660
aaagaaggaa ctagaatgag ggcccctgat tatactacac cagaaatgta ccagaccatg     3720
ctggactgct ggcacgggga gcccagtcag agacccacgt tttcagagtt ggtggaacat     3780
```

ttgggaaatc tcttgcaagc taatgctcag caggatggca aagactacat tgttcttccg 3840

atatcagaga ctttgagcat ggaagaggat tctggactct ctctgcctac ctcacctgtt 3900

tcctgtatgg aggaggagga agtatgtgac cccaaattcc attatgacaa cacagcagga 3960

atcagtcagt atctgcagaa cagtaagcga aagagccggc ctgtgagtgt aaaaacattt 4020

gaagatatcc cgttagaaga accagaagta aaagtaatcc cagatgacaa ccagacggac 4080

agtggtatgg ttcttgcctc agaagagctg aaaactttgg aagacagaac caaattatct 4140

ccatcttttg gtggaatggt gcccagcaaa agcagggagt ctgtggcatc tgaaggctca 4200

aaccagacaa gcggctacca gtccggatat cactccgatg acacagacac caccgtgtac 4260

tccagtgagg aagcagaact tttaaagctg atagagattg gagtgcaaac cggtagcaca 4320

gcccagattc tccagcctga ctcggggacc acactgagct ctcctcctgt ttaaaaggaa 4380

gcatccacac cccaactccc ggacatcaca tgagaggtct gctcagattt tgaagtgttg 4440

ttctttccac cagcaggaag tagccgcatt tgattttcat ttcgacaaca gaaaaaggac 4500

ctcggactgc agggagccag tcttctaggc atatcctgga agaggcttgt gacccaagaa 4560

tgtgtctgtg tcttctccca gtgttgacct gatcctcttt tttcattcat ttaaaaagca 4620

ttatcatgcc cctgctgcgg gtctcaccat gggtttagaa caaagagctt caagcaatgg 4680

ccccatcctc aaagaagtag cagtacctgg ggagctgaca cttctgtaaa actagaagat 4740

aaaccaggca acgtaagtgt tcgaggtgtt gaagatggga aggatttgca gggctgagtc 4800

tatccaagag gctttgttta ggacgtgggt cccaagccaa gccttaagtg tggaattcgg 4860

attgatagaa aggaagacta acgttacctt gctttggaga gtactggagc ctgcaaatgc 4920

attgtgtttg ctctggtgga ggtgggcatg gggtctgttc tgaaatgtaa agggttcaga 4980

cggggtttct ggttttagaa ggttgcgtgt tcttcgagtt gggctaaagt agagttcgtt 5040

gtgctgtttc tgactcctaa tgagagttcc ttccagaccg ttagctgtct ccttgccaag 5100

ccccaggaag aaaatgatgc agctctggct ccttgtctcc caggctgatc ctttattcag 5160

aataccacaa agaaaggaca ttcagctcaa ggctccctgc cgtgttgaag agttctgact 5220

gcacaaacca gcttctggtt tcttctggaa tgaataccct catatctgtc ctgatgtgat 5280

atgtctgaga ctgaatgcgg gaggttcaat gtgaagctgt gtgtggtgtc aaagtttcag 5340

gaaggatttt acccttttgt tcttcccccc gtccccaacc cactctcacc ccgcaaccca 5400

tcagtatttt agttatttgg cctctactcc agtaaacctg attgggtttg ttcactctct 5460

gaatgattat tagccagact tcaaaattat tttatagccc aaattataac atctattgta 5520

ttatttagac ttttaacata tagagctatt tctactgatt tttgcccttg ttctgtcctt 5580

tttttcaaaa aagaaaatgt gttttttgtt tggtaccata gtgtgaaatg ctgggaacaa 5640

tgactataag acatgctatg gcacatatat ttatagtctg tttatgtaga aacaaatgta 5700

atatattaaa gccttatata taatgaactt tgtactattc acattttgta tcagtattat 5760

gtagcataac aaaggtcata atgctttcag caattgatgt cattttatta aagaacattg 5820

aaaaacttga 5830

<210> 21
<211> 1356
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 21

Met Gln Ser Lys Val Leu Leu Ala Val Ala Leu Trp Leu Cys Val Glu
1 5 10 15

Thr Arg Ala Ala Ser Val Gly Leu Pro Ser Val Ser Leu Asp Leu Pro
20 25 30

Arg Leu Ser Ile Gln Lys Asp Ile Leu Thr Ile Lys Ala Asn Thr Thr
35 40 45

Leu Gln Ile Thr Cys Arg Gly Gln Arg Asp Leu Asp Trp Leu Trp Pro
50 55 60

Asn Asn Gln Ser Gly Ser Glu Gln Arg Val Glu Val Thr Glu Cys Ser
65 70 75 80

Asp Gly Leu Phe Cys Lys Thr Leu Thr Ile Pro Lys Val Ile Gly Asn
85 90 95

```
Asp Thr Gly Ala Tyr Lys Cys Phe Tyr Arg Glu Thr Asp Leu Ala Ser
            100                 105                 110

Val Ile Tyr Val Tyr Val Gln Asp Tyr Arg Ser Pro Phe Ile Ala Ser
        115                 120                 125

Val Ser Asp Gln His Gly Val Val Tyr Ile Thr Glu Asn Lys Asn Lys
    130                 135                 140

Thr Val Val Ile Pro Cys Leu Gly Ser Ile Ser Asn Leu Asn Val Ser
145                 150                 155                 160

Leu Cys Ala Arg Tyr Pro Glu Lys Arg Phe Val Pro Asp Gly Asn Arg
                165                 170                 175

Ile Ser Trp Asp Ser Lys Lys Gly Phe Thr Ile Pro Ser Tyr Met Ile
            180                 185                 190

Ser Tyr Ala Gly Met Val Phe Cys Glu Ala Lys Ile Asn Asp Glu Ser
        195                 200                 205

Tyr Gln Ser Ile Met Tyr Ile Val Val Val Val Gly Tyr Arg Ile Tyr
    210                 215                 220

Asp Val Val Leu Ser Pro Ser His Gly Ile Glu Leu Ser Val Gly Glu
225                 230                 235                 240

Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr Glu Leu Asn Val Gly Ile
                245                 250                 255

Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys His Gln His Lys Lys Leu
            260                 265                 270

Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly Ser Glu Met Lys Lys Phe
        275                 280                 285

Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr Arg Ser Asp Gln Gly Leu
    290                 295                 300

Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met Thr Lys Lys Asn Ser Thr
305                 310                 315                 320

Phe Val Arg Val His Glu Lys Pro Phe Val Ala Phe Gly Ser Gly Met
                325                 330                 335

Glu Ser Leu Val Glu Ala Thr Val Gly Glu Arg Val Arg Ile Pro Ala
            340                 345                 350

Lys Tyr Leu Gly Tyr Pro Pro Pro Glu Ile Lys Trp Tyr Lys Asn Gly
        355                 360                 365

Ile Pro Leu Glu Ser Asn His Thr Ile Lys Ala Gly His Val Leu Thr
    370                 375                 380

Ile Met Glu Val Ser Glu Arg Asp Thr Gly Asn Tyr Thr Val Ile Leu
385                 390                 395                 400

Thr Asn Pro Ile Ser Lys Glu Lys Gln Ser His Val Val Ser Leu Val
                405                 410                 415

Val Tyr Val Pro Pro Gln Ile Gly Glu Lys Ser Leu Ile Ser Pro Val
            420                 425                 430

Asp Ser Tyr Gln Tyr Gly Thr Thr Gln Thr Leu Thr Cys Thr Val Tyr
        435                 440                 445

Ala Ile Pro Pro Pro His His Ile His Trp Tyr Trp Gln Leu Glu Glu
    450                 455                 460

Glu Cys Ala Asn Glu Pro Ser Gln Ala Val Ser Val Thr Asn Pro Tyr
465                 470                 475                 480

Pro Cys Glu Glu Trp Arg Ser Val Glu Asp Phe Gln Gly Gly Asn Lys
                485                 490                 495

Ile Glu Val Asn Lys Asn Gln Phe Ala Leu Ile Glu Gly Lys Asn Lys
            500                 505                 510
```

```
Thr Val Ser Thr Leu Val Ile Gln Ala Ala Asn Val Ser Ala Leu Tyr
        515                 520                 525

Lys Cys Glu Ala Val Asn Lys Val Gly Arg Gly Glu Arg Val Ile Ser
    530                 535                 540

Phe His Val Thr Arg Gly Pro Glu Ile Thr Leu Gln Pro Asp Met Gln
545                 550                 555                 560

Pro Thr Glu Gln Glu Ser Val Ser Leu Trp Cys Thr Ala Asp Arg Ser
                565                 570                 575

Thr Phe Glu Asn Leu Thr Trp Tyr Lys Leu Gly Pro Gln Pro Leu Pro
            580                 585                 590

Ile His Val Gly Glu Leu Pro Thr Pro Val Cys Lys Asn Leu Asp Thr
        595                 600                 605

Leu Trp Lys Leu Asn Ala Thr Met Phe Ser Asn Ser Thr Asn Asp Ile
    610                 615                 620

Leu Ile Met Glu Leu Lys Asn Ala Ser Leu Gln Asp Gln Gly Asp Tyr
625                 630                 635                 640

Val Cys Leu Ala Gln Asp Arg Lys Thr Lys Lys Arg His Cys Val Val
                645                 650                 655

Arg Gln Leu Thr Val Leu Glu Arg Val Ala Pro Thr Ile Thr Gly Asn
            660                 665                 670

Leu Glu Asn Gln Thr Thr Ser Ile Gly Glu Ser Ile Glu Val Ser Cys
        675                 680                 685

Thr Ala Ser Gly Asn Pro Pro Pro Gln Ile Met Trp Phe Lys Asp Asn
    690                 695                 700

Glu Thr Leu Val Glu Asp Ser Gly Ile Val Leu Lys Asp Gly Asn Arg
705                 710                 715                 720

Asn Leu Thr Ile Arg Arg Val Arg Lys Glu Asp Glu Gly Leu Tyr Thr
                725                 730                 735

Cys Gln Ala Cys Ser Val Leu Gly Cys Ala Lys Val Glu Ala Phe Phe
            740                 745                 750

Ile Ile Glu Gly Ala Gln Glu Lys Thr Asn Leu Glu Ile Ile Ile Leu
        755                 760                 765

Val Gly Thr Ala Val Ile Ala Met Phe Phe Trp Leu Leu Leu Val Ile
    770                 775                 780

Ile Leu Arg Thr Val Lys Arg Ala Asn Gly Gly Glu Leu Lys Thr Gly
785                 790                 795                 800

Tyr Leu Ser Ile Val Met Asp Pro Asp Glu Leu Pro Leu Asp Glu His
                805                 810                 815

Cys Glu Arg Leu Pro Tyr Asp Ala Ser Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asp
            820                 825                 830

Arg Leu Lys Leu Gly Lys Pro Leu Gly Arg Gly Ala Phe Gly Gln Val
        835                 840                 845

Ile Glu Ala Asp Ala Phe Gly Ile Asp Lys Thr Ala Thr Cys Arg Thr
    850                 855                 860

Val Ala Val Lys Met Leu Lys Glu Gly Ala Thr His Ser Glu His Arg
865                 870                 875                 880

Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Ile Leu Ile His Ile Gly His His Leu
                885                 890                 895

Asn Val Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Lys Pro Gly Gly Pro Leu
            900                 905                 910

Met Val Ile Val Glu Phe Cys Lys Phe Gly Asn Leu Ser Thr Tyr Leu
        915                 920                 925
```

```
Arg Ser Lys Arg Asn Glu Phe Val Pro Tyr Lys Thr Lys Gly Ala Arg
    930                 935                 940

Phe Arg Gln Gly Lys Asp Tyr Val Gly Ala Ile Pro Val Asp Leu Lys
945                 950                 955                 960

Arg Arg Leu Asp Ser Ile Thr Ser Ser Gln Ser Ser Ala Ser Ser Gly
                965                 970                 975

Phe Val Glu Glu Lys Ser Leu Ser Asp Val Glu Glu Glu Glu Ala Pro
            980                 985                 990

Glu Asp Leu Tyr Lys Asp Phe Leu  Thr Leu Glu His Leu  Ile Cys Tyr
        995                 1000                1005

Ser Phe  Gln Val Ala Lys Gly  Met Glu Phe Leu Ala  Ser Arg Lys
    1010                1015                1020

Cys Ile  His Arg Asp Leu Ala  Ala Arg Asn Ile Leu  Leu Ser Glu
    1025                1030                1035

Lys Asn  Val Val Lys Ile Cys  Asp Phe Gly Leu Ala  Arg Asp Ile
    1040                1045                1050

Tyr Lys  Asp Pro Asp Tyr Val  Arg Lys Gly Asp Ala  Arg Leu Pro
    1055                1060                1065

Leu Lys  Trp Met Ala Pro Glu  Thr Ile Phe Asp Arg  Val Tyr Thr
    1070                1075                1080

Ile Gln  Ser Asp Val Trp Ser  Phe Gly Val Leu Leu  Trp Glu Ile
    1085                1090                1095

Phe Ser  Leu Gly Ala Ser Pro  Tyr Pro Gly Val Lys  Ile Asp Glu
    1100                1105                1110

Glu Phe  Cys Arg Arg Leu Lys  Glu Gly Thr Arg Met  Arg Ala Pro
    1115                1120                1125

Asp Tyr  Thr Thr Pro Glu Met  Tyr Gln Thr Met Leu  Asp Cys Trp
    1130                1135                1140

His Gly  Glu Pro Ser Gln Arg  Pro Thr Phe Ser Glu  Leu Val Glu
    1145                1150                1155

His Leu  Gly Asn Leu Leu Gln  Ala Asn Ala Gln Gln  Asp Gly Lys
    1160                1165                1170

Asp Tyr  Ile Val Leu Pro Ile  Ser Glu Thr Leu Ser  Met Glu Glu
    1175                1180                1185

Asp Ser  Gly Leu Ser Leu Pro  Thr Ser Pro Val Ser  Cys Met Glu
    1190                1195                1200

Glu Glu  Glu Val Cys Asp Pro  Lys Phe His Tyr Asp  Asn Thr Ala
    1205                1210                1215

Gly Ile  Ser Gln Tyr Leu Gln  Asn Ser Lys Arg Lys  Ser Arg Pro
    1220                1225                1230

Val Ser  Val Lys Thr Phe Glu  Asp Ile Pro Leu Glu  Glu Pro Glu
    1235                1240                1245

Val Lys  Val Ile Pro Asp Asp  Asn Gln Thr Asp Ser  Gly Met Val
    1250                1255                1260

Leu Ala  Ser Glu Glu Leu Lys  Thr Leu Glu Asp Arg  Thr Lys Leu
    1265                1270                1275

Ser Pro  Ser Phe Gly Gly Met  Val Pro Ser Lys Ser  Arg Glu Ser
    1280                1285                1290

Val Ala  Ser Glu Gly Ser Asn  Gln Thr Ser Gly Tyr  Gln Ser Gly
    1295                1300                1305

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

1310 1315 1320

Ala Glu Leu Leu Lys Leu Ile Glu Ile Gly Val Gln Thr Gly Ser
1325 1330 1335

Thr Ala Gln Ile Leu Gln Pro Asp Ser Gly Thr Thr Leu Ser Ser
1340 1345 1350

Pro Pro Val
1355

<210> 22
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 22

Cys Asn Asp Glu Gly Leu Glu Cys Val Pro Thr Glu Glu Ser Asn Ile
1 5 10 15

<210> 23
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 23

Cys Pro Asp Asp Gly Leu Glu Cys Val Pro Thr Gly Gln His Gln Val
1 5 10 15

<210> 24
<211> 1676
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 24

Met Gly Leu Leu Gly Ile Leu Cys Phe Leu Ile Phe Leu Gly Lys Thr
1 5 10 15

Trp Gly Gln Glu Gln Thr Tyr Val Ile Ser Ala Pro Lys Ile Phe Arg
20 25 30

Val Gly Ala Ser Glu Asn Ile Val Ile Gln Val Tyr Gly Tyr Thr Glu
35 40 45

Ala Phe Asp Ala Thr Ile Ser Ile Lys Ser Tyr Pro Asp Lys Lys Phe
50 55 60

Ser Tyr Ser Ser Gly His Val His Leu Ser Ser Glu Asn Lys Phe Gln
65 70 75 80

Asn Ser Ala Ile Leu Thr Ile Gln Pro Lys Gln Leu Pro Gly Gly Gln
85 90 95

Asn Pro Val Ser Tyr Val Tyr Leu Glu Val Val Ser Lys His Phe Ser
100 105 110

Lys Ser Lys Arg Met Pro Ile Thr Tyr Asp Asn Gly Phe Leu Phe Ile
115 120 125

His Thr Asp Lys Pro Val Tyr Thr Pro Asp Gln Ser Val Lys Val Arg
130 135 140

Val Tyr Ser Leu Asn Asp Asp Leu Lys Pro Ala Lys Arg Glu Thr Val
145 150 155 160

Leu Thr Phe Ile Asp Pro Glu Gly Ser Glu Val Asp Met Val Glu Glu
165 170 175

Ile Asp His Ile Gly Ile Ile Ser Phe Pro Asp Phe Lys Ile Pro Ser
180 185 190

Asn Pro Arg Tyr Gly Met Trp Thr Ile Lys Ala Lys Tyr Lys Glu Asp
195 200 205

Phe Ser Thr Thr Gly Thr Ala Tyr Phe Glu Val Lys Glu Tyr Val Leu
210 215 220

Pro His Phe Ser Val Ser Ile Glu Pro Glu Tyr Asn Phe Ile Gly Tyr
225 230 235 240

```
Lys Asn Phe Lys Asn Phe Glu Ile Thr Ile Lys Ala Arg Tyr Phe Tyr
                245                 250                 255

Asn Lys Val Val Thr Glu Ala Asp Val Tyr Ile Thr Phe Gly Ile Arg
            260                 265                 270

Glu Asp Leu Lys Asp Asp Gln Lys Glu Met Met Gln Thr Ala Met Gln
        275                 280                 285

Asn Thr Met Leu Ile Asn Gly Ile Ala Gln Val Thr Phe Asp Ser Glu
    290                 295                 300

Thr Ala Val Lys Glu Leu Ser Tyr Tyr Ser Leu Glu Asp Leu Asn Asn
305                 310                 315                 320

Lys Tyr Leu Tyr Ile Ala Val Thr Val Ile Glu Ser Thr Gly Gly Phe
                325                 330                 335

Ser Glu Glu Ala Glu Ile Pro Gly Ile Lys Tyr Val Leu Ser Pro Tyr
            340                 345                 350

Lys Leu Asn Leu Val Ala Thr Pro Leu Phe Leu Lys Pro Gly Ile Pro
        355                 360                 365

Tyr Pro Ile Lys Val Gln Val Lys Asp Ser Leu Asp Gln Leu Val Gly
    370                 375                 380

Gly Val Pro Val Thr Leu Asn Ala Gln Thr Ile Asp Val Asn Gln Glu
385                 390                 395                 400

Thr Ser Asp Leu Asp Pro Ser Lys Ser Val Thr Arg Val Asp Asp Gly
                405                 410                 415

Val Ala Ser Phe Val Leu Asn Leu Pro Ser Gly Val Thr Val Leu Glu
            420                 425                 430

Phe Asn Val Lys Thr Asp Ala Pro Asp Leu Pro Glu Glu Asn Gln Ala
        435                 440                 445

Arg Glu Gly Tyr Arg Ala Ile Ala Tyr Ser Ser Leu Ser Gln Ser Tyr
    450                 455                 460

Leu Tyr Ile Asp Trp Thr Asp Asn His Lys Ala Leu Leu Val Gly Glu
465                 470                 475                 480

His Leu Asn Ile Ile Val Thr Pro Lys Ser Pro Tyr Ile Asp Lys Ile
                485                 490                 495

Thr His Tyr Asn Tyr Leu Ile Leu Ser Lys Gly Lys Ile Ile His Phe
            500                 505                 510

Gly Thr Arg Glu Lys Phe Ser Asp Ala Ser Tyr Gln Ser Ile Asn Ile
        515                 520                 525

Pro Val Thr Gln Asn Met Val Pro Ser Ser Arg Leu Leu Val Tyr Tyr
    530                 535                 540

Ile Val Thr Gly Glu Gln Thr Ala Glu Leu Val Ser Asp Ser Val Trp
545                 550                 555                 560

Leu Asn Ile Glu Glu Lys Cys Gly Asn Gln Leu Gln Val His Leu Ser
                565                 570                 575

Pro Asp Ala Asp Ala Tyr Ser Pro Gly Gln Thr Val Ser Leu Asn Met
            580                 585                 590

Ala Thr Gly Met Asp Ser Trp Val Ala Leu Ala Ala Val Asp Ser Ala
        595                 600                 605

Val Tyr Gly Val Gln Arg Gly Ala Lys Lys Pro Leu Glu Arg Val Phe
    610                 615                 620

Gln Phe Leu Glu Lys Ser Asp Leu Gly Cys Gly Ala Gly Gly Gly Leu
625                 630                 635                 640

Asn Asn Ala Asn Val Phe His Leu Ala Gly Leu Thr Phe Leu Thr Asn
                645                 650                 655
```

```
Ala Asn Ala Asp Asp Ser Gln Glu Asn Asp Glu Pro Cys Lys Glu Ile
            660                 665                 670

Leu Arg Pro Arg Arg Thr Leu Gln Lys Lys Ile Glu Glu Ile Ala Ala
        675                 680                 685

Lys Tyr Lys His Ser Val Val Lys Lys Cys Cys Tyr Asp Gly Ala Cys
    690                 695                 700

Val Asn Asn Asp Glu Thr Cys Glu Gln Arg Ala Ala Arg Ile Ser Leu
705                 710                 715                 720

Gly Pro Arg Cys Ile Lys Ala Phe Thr Glu Cys Cys Val Val Ala Ser
                725                 730                 735

Gln Leu Arg Ala Asn Ile Ser His Lys Asp Met Gln Leu Gly Arg Leu
            740                 745                 750

His Met Lys Thr Leu Leu Pro Val Ser Lys Pro Glu Ile Arg Ser Tyr
        755                 760                 765

Phe Pro Glu Ser Trp Leu Trp Glu Val His Leu Val Pro Arg Arg Lys
    770                 775                 780

Gln Leu Gln Phe Ala Leu Pro Asp Ser Leu Thr Thr Trp Glu Ile Gln
785                 790                 795                 800

Gly Val Gly Ile Ser Asn Thr Gly Ile Cys Val Ala Asp Thr Val Lys
                805                 810                 815

Ala Lys Val Phe Lys Asp Val Phe Leu Glu Met Asn Ile Pro Tyr Ser
            820                 825                 830

Val Val Arg Gly Glu Gln Ile Gln Leu Lys Gly Thr Val Tyr Asn Tyr
        835                 840                 845

Arg Thr Ser Gly Met Gln Phe Cys Val Lys Met Ser Ala Val Glu Gly
    850                 855                 860

Ile Cys Thr Ser Glu Ser Pro Val Ile Asp His Gln Gly Thr Lys Ser
865                 870                 875                 880

Ser Lys Cys Val Arg Gln Lys Val Glu Gly Ser Ser Ser His Leu Val
                885                 890                 895

Thr Phe Thr Val Leu Pro Leu Glu Ile Gly Leu His Asn Ile Asn Phe
            900                 905                 910

Ser Leu Glu Thr Trp Phe Gly Lys Glu Ile Leu Val Lys Thr Leu Arg
        915                 920                 925

Val Val Pro Glu Gly Val Lys Arg Glu Ser Tyr Ser Gly Val Thr Leu
    930                 935                 940

Asp Pro Arg Gly Ile Tyr Gly Thr Ile Ser Arg Arg Lys Glu Phe Pro
945                 950                 955                 960

Tyr Arg Ile Pro Leu Asp Leu Val Pro Lys Thr Glu Ile Lys Arg Ile
                965                 970                 975

Leu Ser Val Lys Gly Leu Leu Val Gly Glu Ile Leu Ser Ala Val Leu
            980                 985                 990

Ser Gln Glu Gly Ile Asn Ile Leu  Thr His Leu Pro Lys  Gly Ser Ala
        995                 1000                1005

Glu Ala  Glu Leu Met Ser Val  Val Pro Val Phe Tyr  Val Phe His
    1010                1015                1020

Tyr Leu  Glu Thr Gly Asn His  Trp Asn Ile Phe His  Ser Asp Pro
    1025                1030                1035

Leu Ile  Glu Lys Gln Lys Leu  Lys Lys Lys Leu Lys  Glu Gly Met
    1040                1045                1050

Leu Ser  Ile Met Ser Tyr Arg  Asn Ala Asp Tyr Ser  Tyr Ser Val
```

```
    1055                1060                1065

Trp Lys  Gly Gly Ser Ala Ser  Thr Trp Leu Thr Ala  Phe Ala Leu
    1070                1075                1080

Arg Val  Leu Gly Gln Val Asn  Lys Tyr Val Glu Gln  Asn Gln Asn
    1085                1090                1095

Ser Ile  Cys Asn Ser Leu Leu  Trp Leu Val Glu Asn  Tyr Gln Leu
    1100                1105                1110

Asp Asn  Gly Ser Phe Lys Glu  Asn Ser Gln Tyr Gln  Pro Ile Lys
    1115                1120                1125

Leu Gln  Gly Thr Leu Pro Val  Glu Ala Arg Glu Asn  Ser Leu Tyr
    1130                1135                1140

Leu Thr  Ala Phe Thr Val Ile  Gly Ile Arg Lys Ala  Phe Asp Ile
    1145                1150                1155

Cys Pro  Leu Val Lys Ile Asp  Thr Ala Leu Ile Lys  Ala Asp Asn
    1160                1165                1170

Phe Leu  Leu Glu Asn Thr Leu  Pro Ala Gln Ser Thr  Phe Thr Leu
    1175                1180                1185

Ala Ile  Ser Ala Tyr Ala Leu  Ser Leu Gly Asp Lys  Thr His Pro
    1190                1195                1200

Gln Phe  Arg Ser Ile Val Ser  Ala Leu Lys Arg Glu  Ala Leu Val
    1205                1210                1215

Lys Gly  Asn Pro Pro Ile Tyr  Arg Phe Trp Lys Asp  Asn Leu Gln
    1220                1225                1230

His Lys  Asp Ser Ser Val Pro  Asn Thr Gly Thr Ala  Arg Met Val
    1235                1240                1245

Glu Thr  Thr Ala Tyr Ala Leu  Leu Thr Ser Leu Asn  Leu Lys Asp
    1250                1255                1260

Ile Asn  Tyr Val Asn Pro Val  Ile Lys Trp Leu Ser  Glu Glu Gln
    1265                1270                1275

Arg Tyr  Gly Gly Gly Phe Tyr  Ser Thr Gln Asp Thr  Ile Asn Ala
    1280                1285                1290

Ile Glu  Gly Leu Thr Glu Tyr  Ser Leu Leu Val Lys  Gln Leu Arg
    1295                1300                1305

Leu Ser  Met Asp Ile Asp Val  Ser Tyr Lys His Lys  Gly Ala Leu
    1310                1315                1320

His Asn  Tyr Lys Met Thr Asp  Lys Asn Phe Leu Gly  Arg Pro Val
    1325                1330                1335

Glu Val  Leu Leu Asn Asp Asp  Leu Ile Val Ser Thr  Gly Phe Gly
    1340                1345                1350

Ser Gly  Leu Ala Thr Val His  Val Thr Thr Val Val  His Lys Thr
    1355                1360                1365

Ser Thr  Ser Glu Glu Val Cys  Ser Phe Tyr Leu Lys  Ile Asp Thr
    1370                1375                1380

Gln Asp  Ile Glu Ala Ser His  Tyr Arg Gly Tyr Gly  Asn Ser Asp
    1385                1390                1395

Tyr Lys  Arg Ile Val Ala Cys  Ala Ser Tyr Lys Pro  Ser Arg Glu
    1400                1405                1410

Glu Ser  Ser Ser Gly Ser Ser  His Ala Val Met Asp  Ile Ser Leu
    1415                1420                1425

Pro Thr  Gly Ile Ser Ala Asn  Glu Glu Asp Leu Lys  Ala Leu Val
    1430                1435                1440
```

Glu Gly Val Asp Gln Leu Phe Thr Asp Tyr Gln Ile Lys Asp Gly
1445 1450 1455

His Val Ile Leu Gln Leu Asn Ser Ile Pro Ser Ser Asp Phe Leu
1460 1465 1470

Cys Val Arg Phe Arg Ile Phe Glu Leu Phe Glu Val Gly Phe Leu
1475 1480 1485

Ser Pro Ala Thr Phe Thr Val Tyr Glu Tyr His Arg Pro Asp Lys
1490 1495 1500

Gln Cys Thr Met Phe Tyr Ser Thr Ser Asn Ile Lys Ile Gln Lys
1505 1510 1515

Val Cys Glu Gly Ala Ala Cys Lys Cys Val Glu Ala Asp Cys Gly
1520 1525 1530

Gln Met Gln Glu Glu Leu Asp Leu Thr Ile Ser Ala Glu Thr Arg
1535 1540 1545

Lys Gln Thr Ala Cys Lys Pro Glu Ile Ala Tyr Ala Tyr Lys Val
1550 1555 1560

Ser Ile Thr Ser Ile Thr Val Glu Asn Val Phe Val Lys Tyr Lys
1565 1570 1575

Ala Thr Leu Leu Asp Ile Tyr Lys Thr Gly Glu Ala Val Ala Glu
1580 1585 1590

Lys Asp Ser Glu Ile Thr Phe Ile Lys Lys Val Thr Cys Thr Asn
1595 1600 1605

Ala Glu Leu Val Lys Gly Arg Gln Tyr Leu Ile Met Gly Lys Glu
1610 1615 1620

Ala Leu Gln Ile Lys Tyr Asn Phe Ser Phe Arg Tyr Ile Tyr Pro
1625 1630 1635

Leu Asp Ser Leu Thr Trp Ile Glu Tyr Trp Pro Arg Asp Thr Thr
1640 1645 1650

Cys Ser Ser Cys Gln Ala Phe Leu Ala Asn Leu Asp Glu Phe Ala
1655 1660 1665

Glu Asp Ile Phe Leu Asn Gly Cys
1670 1675

<210> 25
<211> 42
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>

<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(40)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (41)..(41)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (42)..(42)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<400> 25
gacgaugcgg ucucaugcgu cgagugugag uuuaccuucg uc 42

<210> 26
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)

<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser una T de orientación invertida (unida 3'-3')

<400> 26
cgccgcgguc ucaggcgcug agucugaguu accugcgt 38

<210> 27
<211> 44
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature

<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(40)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (41)..(41)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (42)..(42)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (43)..(43)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (44)..(44)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<400> 27
aggacgaugc ggucucaugc gucgagugug aguuuaccuu cguc 44

<210> 28

<211> 40
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>

<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(40)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 28
agcgccgcgg ucucaggcgc ugagucugag uuuaccugcg 40

<210> 29
<211> 46
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(39)

<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(40)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (41)..(41)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (42)..(42)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (43)..(43)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (44)..(44)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (45)..(45)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (46)..(46)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<400> 29
ggcgauuacu gggacggacu cgcgauguga gcccagacga cucgcc 46

<210> 30
<211> 40
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature

<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(40)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<400> 30
ggcuucugaa gauuauuucg cgaugugaac uccagacccc 40

<210> 31
<211> 40
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

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

<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>

<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(40)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<400> 31
ggcgccgcgg ucucaggcgc ugagucugag uuuaccugcg 40

<210> 32
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature

<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> Puede ser una T de orientación invertida (unida 3’-3’)

<400> 32
cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcgt 39

<210> 33
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>

<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> Puede ser una T de orientación invertida (unida 3’-3’)

<400> 33
cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcgt 39

<210> 34
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)

<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'OH-citidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 34
cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg 38

<210> 35
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature

<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 35
cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg 38

<210> 36
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

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

<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>

<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 36
cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg 38

<210> 37
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature

<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 37
cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg 38

<210> 38
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>

<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 38
cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg 38

<210> 39
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)

<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 39
cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg 38

<210> 40
<211> 37
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature

<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 40
cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uacugcg 37

<210> 41
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)

<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>

<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 41
cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg 38

<210> 42
<211> 37
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature

<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 42
cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uacugcg 37

<210> 43
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>

<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'OH-citidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 43
cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg 38

<210> 44
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 44
cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg 38

<210> 45
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 45
cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg 38

<210> 46
<211> 38
<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)

<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 46
cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg 38

<210> 47
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature

<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 47
cgccgcgguc tcaggcgctg agtctgaguu uaccugcg 38

<210> 48
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)

<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>

<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 48
cgccgcgguc tcaggcgctg agtctgaguu uaccugcg 38

<210> 49
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature

<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 49
cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgagtu uaccugcg 38

<210> 50
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>

<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 50
cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgagut uaccugcg 38

<210> 51
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)

<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 51
cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu taccugcg 38

<210> 52
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature

<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 52
cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgagtt taccugcg 38

<210> 53
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)

<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>

<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 53
cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uacctgcg 38

<210> 54
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature

<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 54
cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg 38

<210> 55
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>

<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 55
cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg 38

<210> 56
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)

<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 56
cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg 38

<210> 57
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature

<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 57
cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg 38

<210> 58
<211> 37
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

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

<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>

<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 58
cgcgcggucu caggcgcuga gucugaguuu accugcg 37

<210> 59
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature

<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 59
cgccgcgguc ucaggcgcug agucugaguu uaccugcg 38

<210> 60
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>

<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 60
cgccgcgguc ucaggcgcug agucugaguu uaccugcg 38

<210> 61
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)

<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 61
cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg 38

<210> 62
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature

<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 62
cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg 38

<210> 63
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

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

<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>

<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 63
cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg 38

<210> 64
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature

<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 64
cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg 38

<210> 65
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>

<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 65
cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg 38

<210> 66
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)

<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 66
cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg 38

<210> 67
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'OH-citidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature

<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 67
cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg 38

<210> 68
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)

<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 68

cgccgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccugcg 38

<210> 69
<211> 40
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature

<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(40)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<400> 69
gcgucgcggu ctcaggcgcu gagtctgagu uuaccuacgc 40

<210> 70
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>

<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<400> 70
gggcgcgguc tcaggcgcug agtctgaguu uaccuccc 38

<210> 71
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(39)

<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<400> 71
gcgccgcggu ctcaggcgcu gagtctgagu uuacugcgc 39

<210> 72
<211> 43
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature

<222> (39)..(39)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(40)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (41)..(41)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (42)..(42)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (43)..(43)
<223> Puede ser una T de orientación invertida (unida 3'-3')

<400> 72
ggacgccgcg gucucaggcg cugagucugg uuuacugcgu cut 43

<210> 73
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

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

<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>

<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(40)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (41)..(41)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (42)..(42)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<400> 73
ggcgccgcgg uctcaggcgc ugagtctgag tuuacctgcg cc 42

<210> 74
<211> 40
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature

<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-deoxytimidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(40)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<400> 74
ggcgccgcgg uctcaggcgc ugagtctgat tacctgcgcc 40

<210> 75
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>

<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(40)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (41)..(41)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (42)..(42)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<400> 75
ggcgccgcgg tctcaggcgc ugagtctgag tttacctgcg cc 42

<210> 76
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)

<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(40)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (41)..(41)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (42)..(42)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<400> 76
ggcgccgcgg tcucaggcgc ugagucugag tttacctgcg cc 42

<210> 77
<211> 40
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> May have biotin conjugated to the 5' end

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature

<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(40)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<400> 77
agcgccgcgg ucucaggcgc ugagucugag uuuaccugcg 40

<210> 78
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)

<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>

<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(40)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (41)..(41)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (42)..(42)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<400> 78
ggcgccgcgg uctcaggcgc ugagtctgag uuuaccugcg cc 42

<210> 79
<211> 42
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(39)

<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(40)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (41)..(41)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (42)..(42)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<400> 79
ggcgccgcgg ucucaggcgc ugagucugag uuuaccugcg cc 42

<210> 80
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature

<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> Puede ser una T de orientación invertida (unida 3’-3’)

<400> 80
cgccgcgguc ucaggcgcug agucugaguu uaccugcgt 39

<210> 81
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)

<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>

<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> Puede ser una T de orientación invertida (unida 3’-3’)

<400> 81
cgccgcgguc ucaggcgcug agucugaguu uaccugcgt 39

<210> 82
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature

<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> Puede ser una T de orientación invertida (unida 3’-3’)

<400> 82
cgccgcgguc ucaggcgcug agucugagtu uaccugcgt 39

<210> 83
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>

<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> Puede ser una T de orientación invertida (unida 3’-3’)

<400> 83
cgccgcgguc ucaggcgcug agucugaguu uaccugcgt 39

<210> 84
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'OH-timidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)

<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> Puede ser una T de orientación invertida (unida 3’-3’)

<400> 84
cgccgcgguc ucaggcgcug agucugagtu uaccugcgt 39

<210> 85
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> May have a 20 kDa polyethylene glycol group attached via a hexylamine linker

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature

<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> Puede ser una T de orientación invertida (unida 3'-3')

<400> 85
cgccgcgguc ucaggcgcug agucugaguu uaccugcgt 39

<210> 86
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede tener un grupo de polietilenglicol de 30 kDa unido mediante un enlazador de hexilamina

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

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

<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>

<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> Puede ser una T de orientación invertida (unida 3’-3’)

<400> 86
cgccgcgguc ucaggcgcug agucugaguu uaccugcgt 39

<210> 87
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede tener un grupo terminal de hexilamina

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature

<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> Puede ser una T de orientación invertida (unida 3’-3’)

<400> 87
cgccgcgguc ucaggcgcug agucugaguu uaccugcgt 39

<210> 88
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede tener un grupo de polietilenglicol de 10 kDa unido mediante un enlazador de hexilamina

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>

<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> Puede ser una T de orientación invertida (unida 3'-3')

<400> 88
cgccgcgguc ucaggcgcug agucugaguu uaccugcgt 39

<210> 89
<211> 75
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<400> 89
gggagaggag agaacguucu accuugguuu ggcacaggca uacauacgca ggggucgauc 60

gaucgaucau cgaug 75

<210> 90
<211> 32
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<400> 90
ccuugguuug gcacaggcau acauacgcag gg 32

<210> 91
<211> 47
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<400> 91
cguucuaccu ugguuuggca caggcauaca uacgcagggg ucgaucg 47

<210> 92
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede tener un grupo de polietilenglicol de 40 kDa unido mediante un enlazador de hexilamina

<220>
<221> misc_feature

<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> Puede ser una T de orientación invertida (unida 3’-3’)

<400> 92
cgccgcgguc ucaggcgcug agucugaguu uaccugcgt 39

<210> 93
<211> 38
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>

<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede tener un grupo de polietilenglicol de 20 kDa unido mediante un enlazador de hexilamina

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Puede ser 2'OH-guanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(18)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiadenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Puede ser 2'OH-adenosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxiuridina

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Puede ser 2'-fluoro-2'-desoxicitidina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede ser 2'-O-Metil-2'-desoxiguanosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Puede tener un grupo de polietilenglicol de 20 kDa unido mediante un enlazador de hexilamina

<400> 93
cgccgcgguc ucaggcgcug agucugaguu uaccugcg 38

<210> 94
<211> 80
<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<400> 94
gggagaggag agaacguucu accuugguuu ggcccaggca uauauacgca gggauugauc 60

cguuacgacu agcaucgaug 80

<210> 95
<211> 79
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<400> 95
gggagaggag agaacguucu accuuagguu cgcacuguca uacauacaca cgggcaaucg 60

guuacgacua gcaucgaug 79

<210> 96
<211> 75
<212> ARN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Aptámero específico C5 sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> n es a, c, g o u

<220>
<221> misc_feature
<222> (43)..(43)
<223> n es a, c, g o u

<400> 96
gggagaggag agaacguucu accuugguuu ggcncaggca uanauacgca cgggucgauc 60

gguuacgacu agcau 75

<210> 97
<211> 126
<212> PRT
<213> Desconocido

<220>
<223> Dominio de unión a anquirina

<400> 97

Gly Ser Asp Leu Gly Lys Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln
1 5 10 15

Asp Asp Glu Val Arg Ile Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Thr
20 25 30

Ala Asp Ser Thr Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Val Pro Trp Gly
35 40 45

His Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Tyr Gly Ala Asp Val Asn
50 55 60

Ala Lys Asp Phe Gln Gly Trp Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Ala Ile
65 70 75 80

Gly His Gln Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Asn Gly Ala Asp Val
85 90 95

Asn Ala Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp
100 105 110

Asn Gly Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln Lys Ala Ala
115 120 125

<210> 98
<211> 552
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Proteína de fusión al receptor del VEGF soluble recombinante humana

<400> 98

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

```
1               5                   10                  15

Cys Leu Leu Leu Thr Gly Ser Ser Ser Gly Gly Arg Pro Phe Val Glu
            20                  25                  30

Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu
        35                  40                  45

Leu Val Ile Pro Cys Arg Val Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu
    50                  55                  60

Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile
65                  70                  75                  80

Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu
                85                  90                  95

Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys
            100                 105                 110

Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Val
        115                 120                 125

Leu Ser Pro Ser His Gly Ile Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys Leu Val
    130                 135                 140

Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp Phe Asn
145                 150                 155                 160

Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys His Gln His Lys Lys Leu Val Asn Arg
                165                 170                 175

Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu Ser Thr
            180                 185                 190

Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr Thr Cys
        195                 200                 205

Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met Thr Lys Lys Asn Ser Thr Phe Val Arg
    210                 215                 220

Val His Glu Lys Pro Phe Val Ala Phe Gly Ser Gly Met Glu Ser Leu
225                 230                 235                 240

Val Glu Ala Thr Val Gly Glu Arg Val Arg Leu Pro Ala Lys Tyr Leu
                245                 250                 255

Gly Tyr Pro Pro Pro Glu Ile Lys Trp Tyr Lys Asn Gly Ile Pro Leu
            260                 265                 270

Glu Ser Asn His Thr Ile Lys Ala Gly His Val Leu Thr Ile Met Glu
        275                 280                 285

Val Ser Glu Arg Asp Thr Gly Asn Tyr Thr Val Ile Leu Thr Asn Pro
    290                 295                 300

Ile Ser Lys Glu Lys Gln Ser His Val Val Ser Leu Val Val Tyr Val
305                 310                 315                 320

Pro Pro Gly Pro Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Leu Cys Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            340                 345                 350

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        355                 360                 365

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    370                 375                 380

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
385                 390                 395                 400

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                405                 410                 415
```

```
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
            420                 425                 430

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        435                 440                 445

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
    450                 455                 460

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
465                 470                 475                 480

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                485                 490                 495

Lys Ala Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            500                 505                 510

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        515                 520                 525

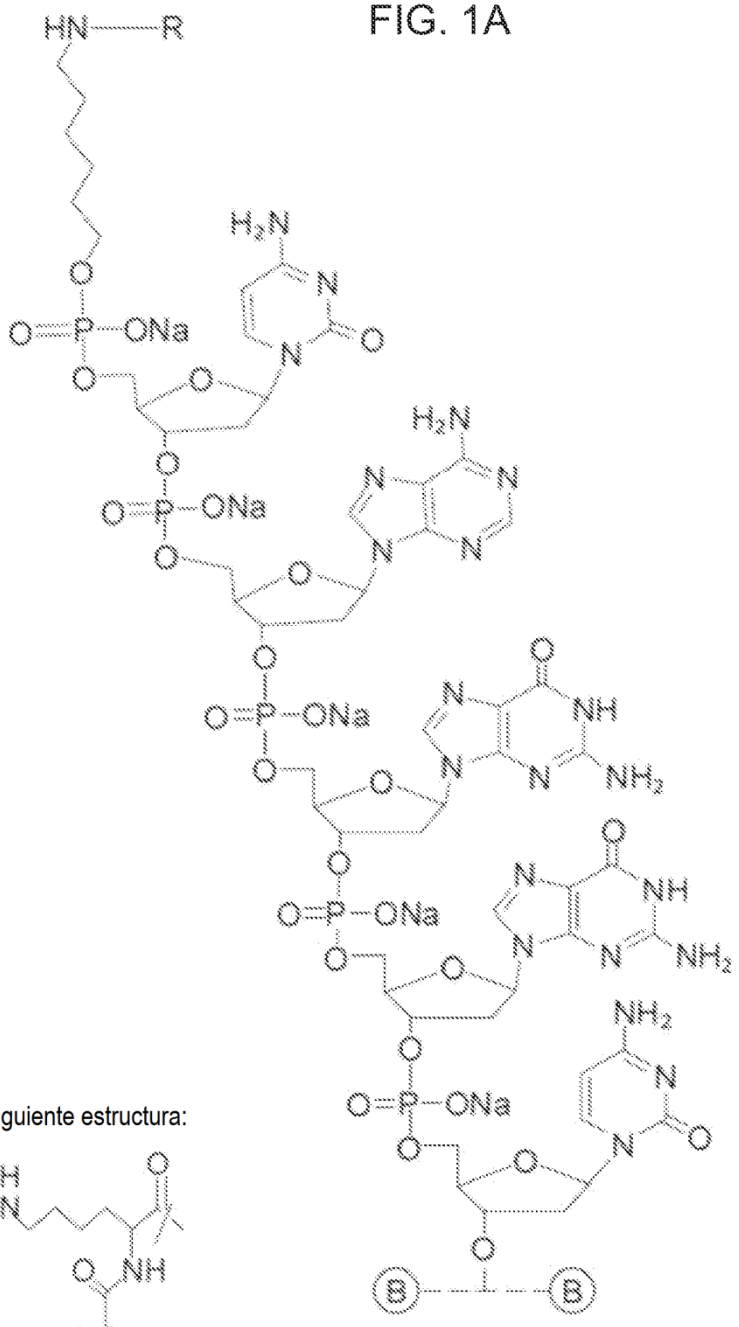
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    530                 535                 540

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
545                 550
```

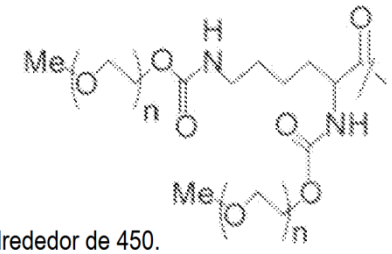
Resumen

La presente invención se refiere a métodos para tratar y prevenir trastornos y enfermedades oftalmológicas, que comprende administrar el Antagonista A u otra sal farmacéuticamente aceptable de este, opcionalmente en combinación con otro tratamiento, a un sujeto que lo necesite. La presente invención también se refiere a métodos para tratar y prevenir trastornos y enfermedades oftálmicas, que comprende administrar un agente anti-C5 (por ejemplo, ARC1905), opcionalmente en combinación con otro tratamiento, a un sujeto que lo necesite.

FIG. 1A

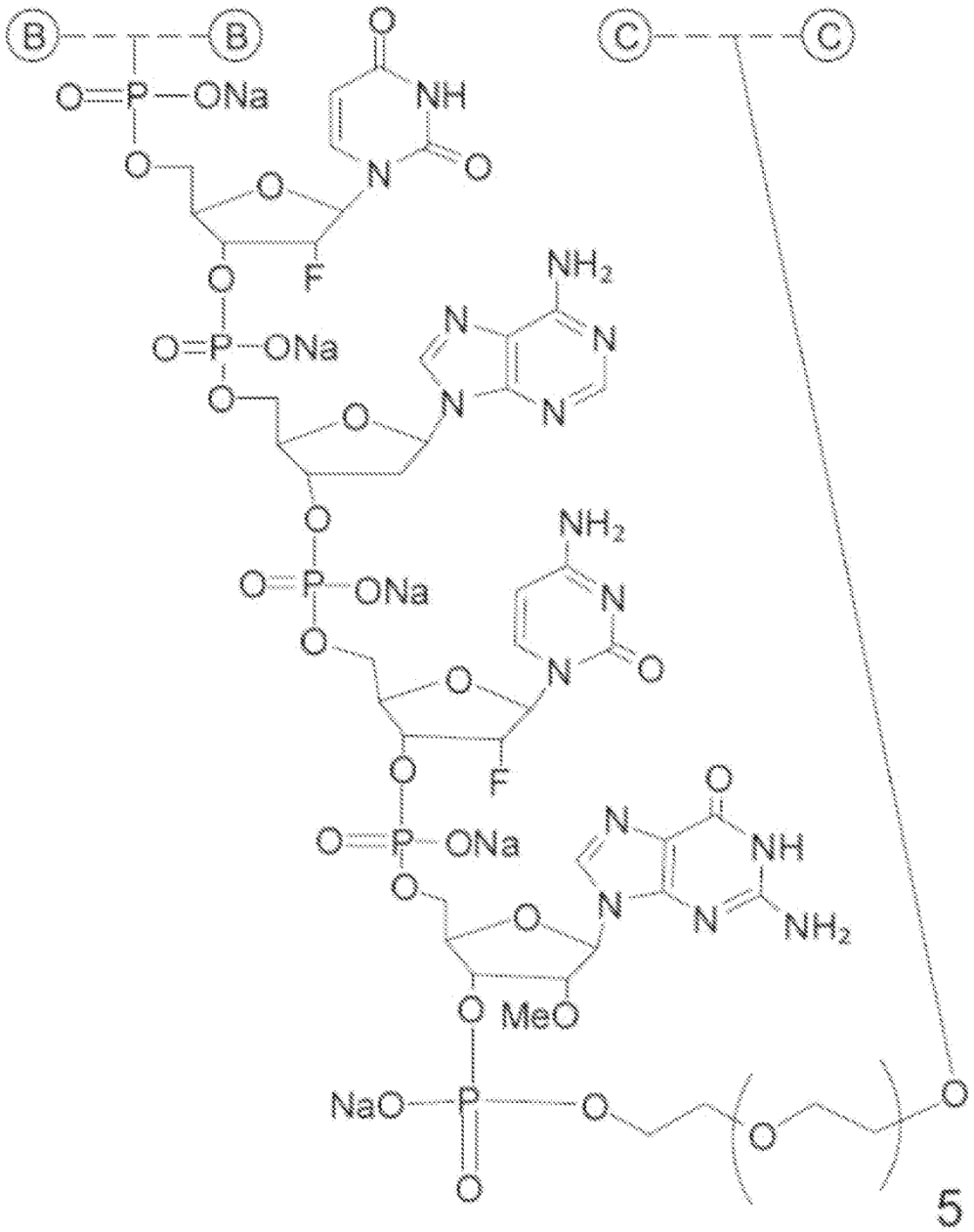


donde R representa la siguiente estructura:



y n es alrededor de 450.

FIG. 1B



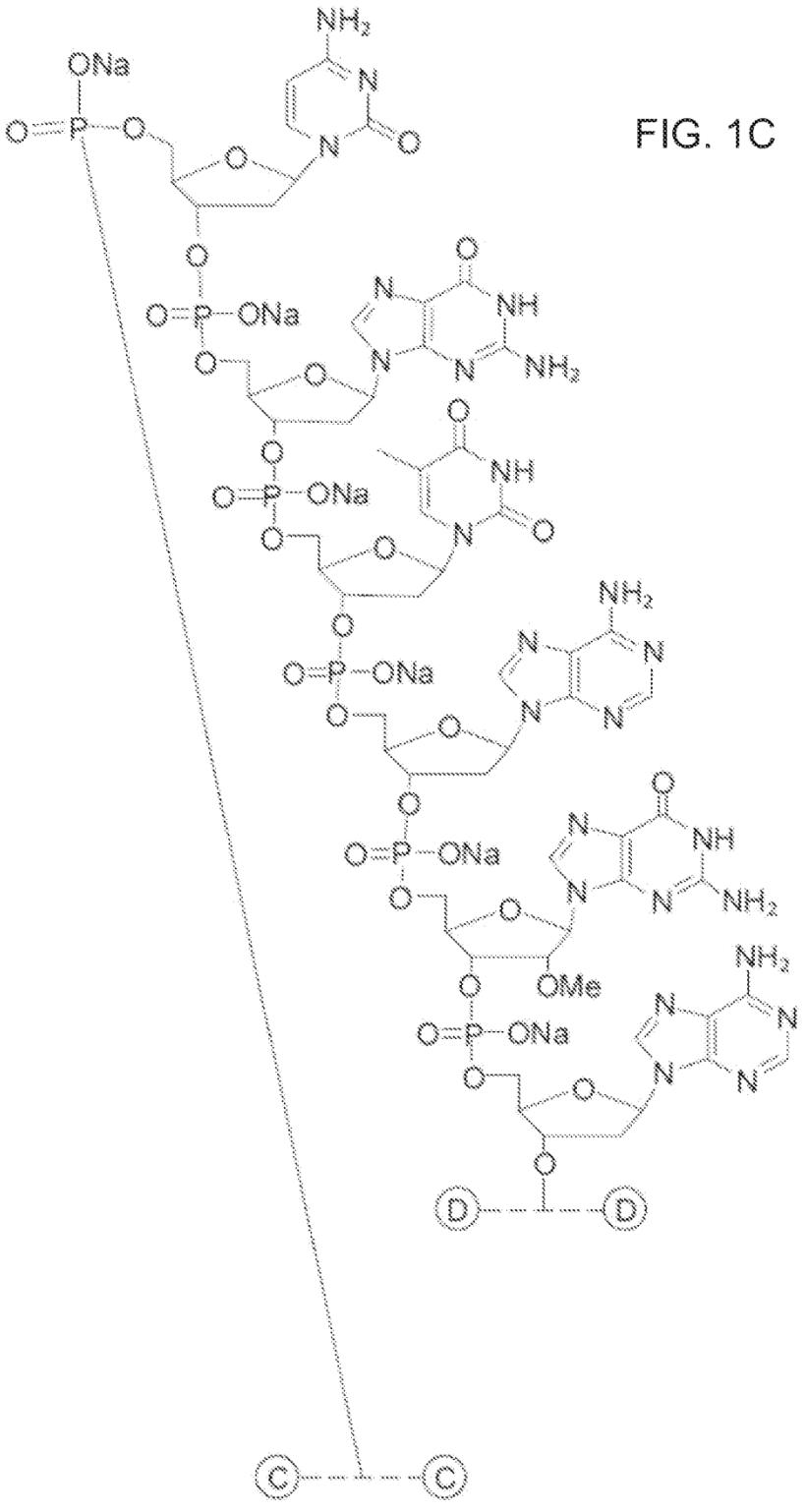


FIG. 1C

FIG. 1D

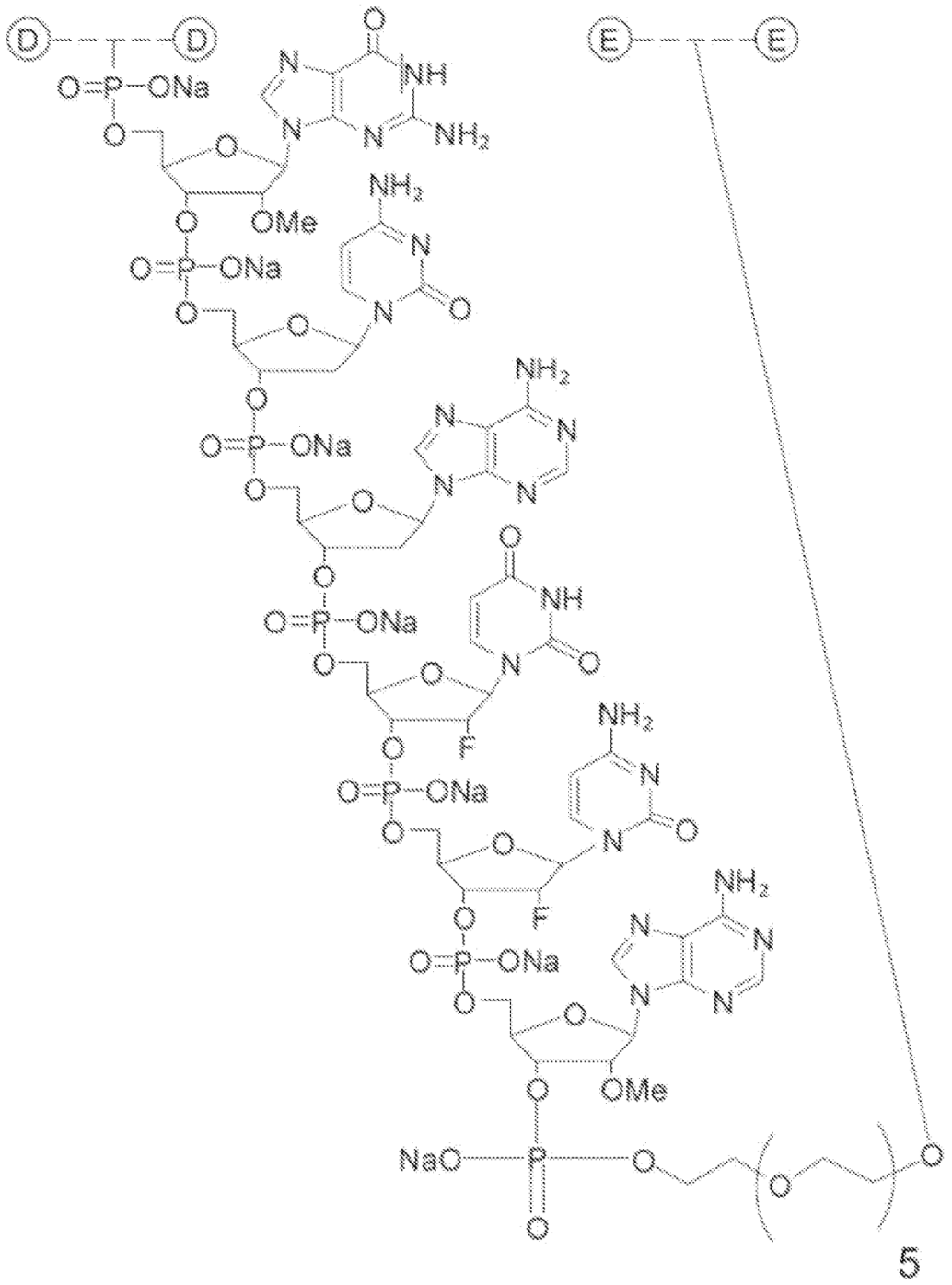


FIG. 1E

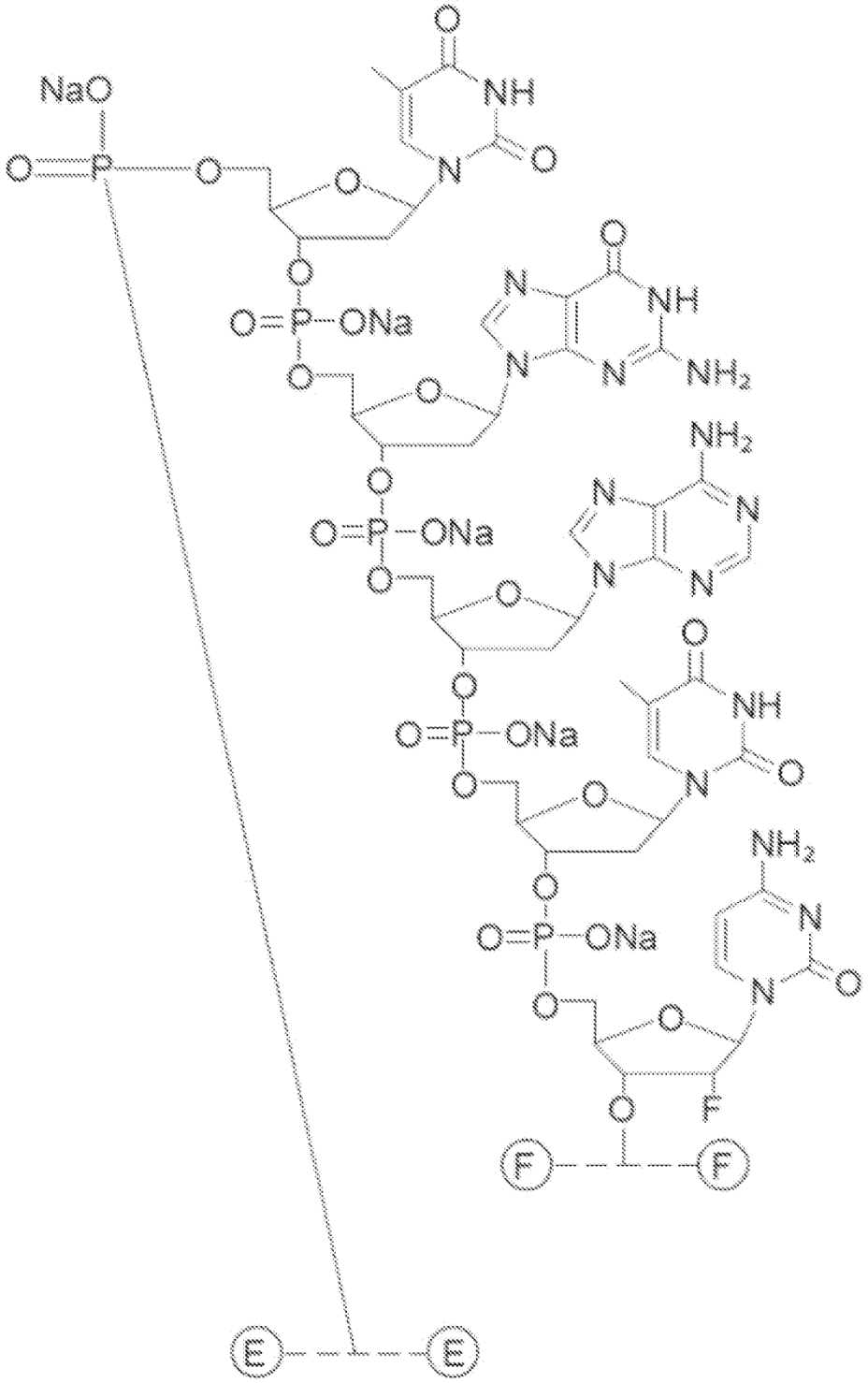

NaO
O
P
O
O
O
N
NH
O
O
O
P
ONa
O
N
N
NH
NH2
O
P
ONa
O
O
N
N
N
N
NH2
O
P
ONa
O
O
N
NH
O
O
P
ONa
O
O
N
N
NH2
O
F
F
F
E
E

FIG. 1F

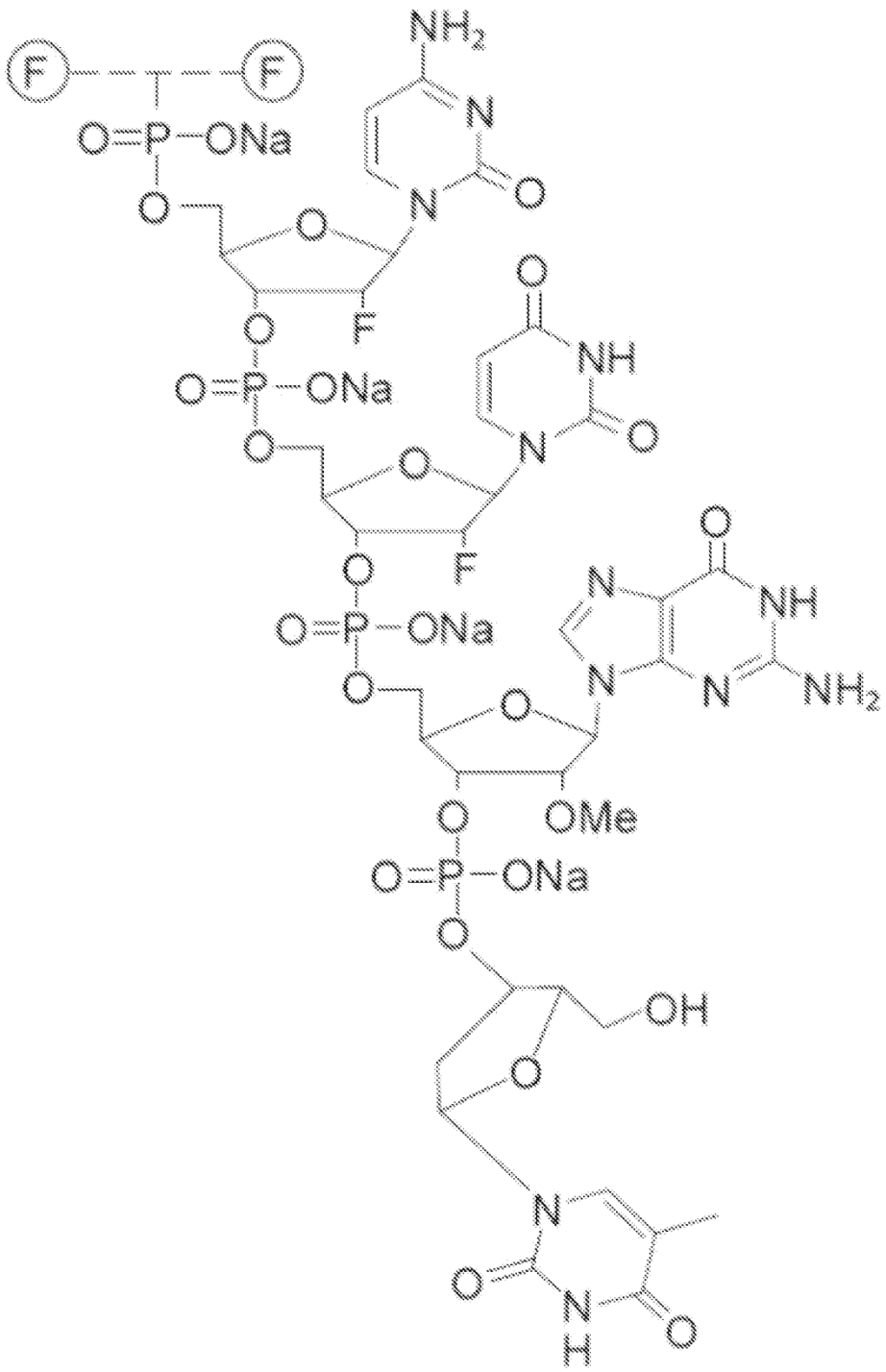

NH2
F
F
O=P–ONa
O
N
O
O
F
O=P–ONa
O
NH
O
N
O
F
O=P–ONa
O
N
NH
N
N
NH2
O
OMe
O=P–ONa
O
OH
O
N
O
N
H
O

FIG. 2

El futuro del tratamiento de la AMD:
Terapia de combinación de Anti-VEGF y Antagonista A (anti-PDGF)

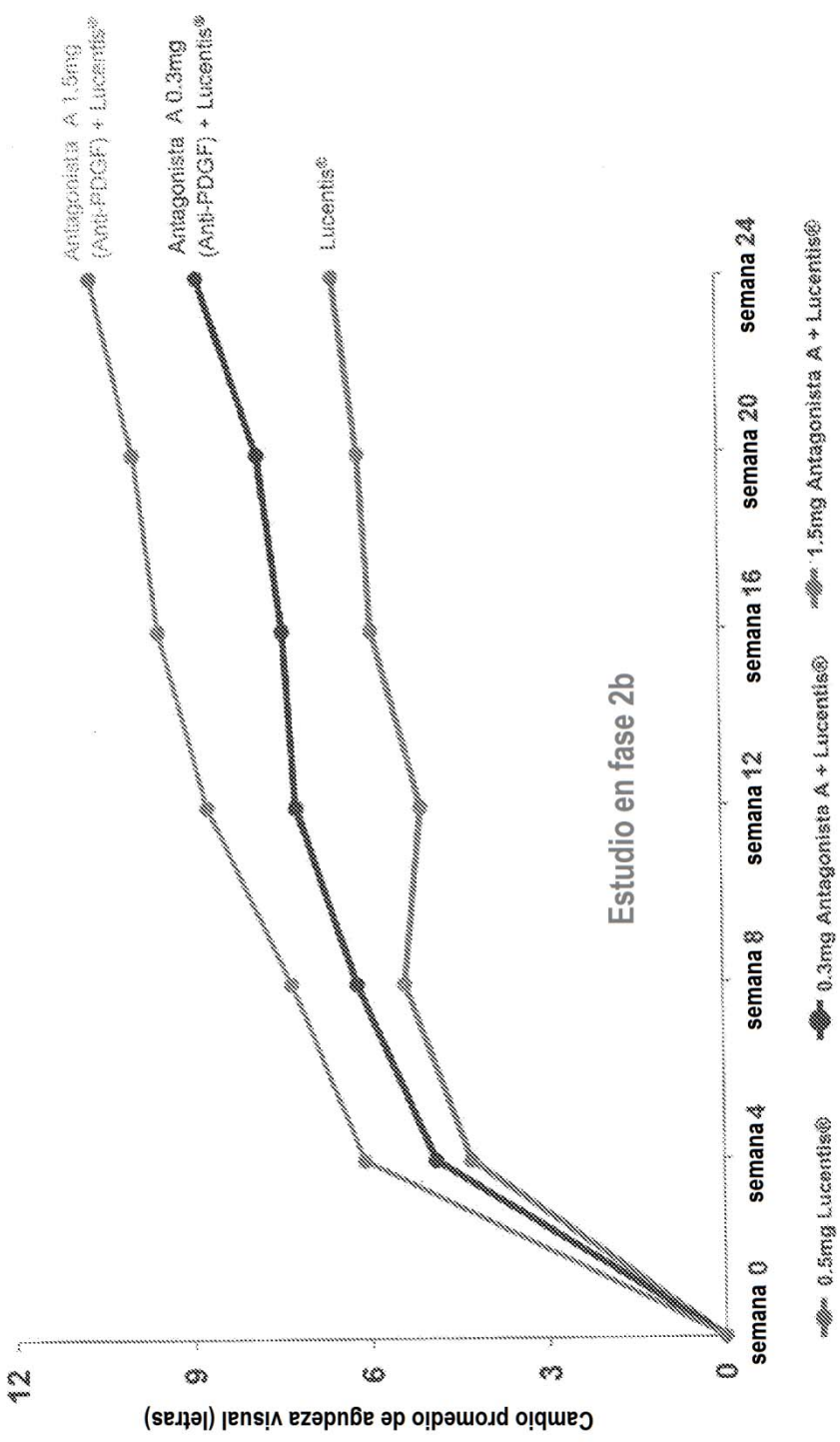
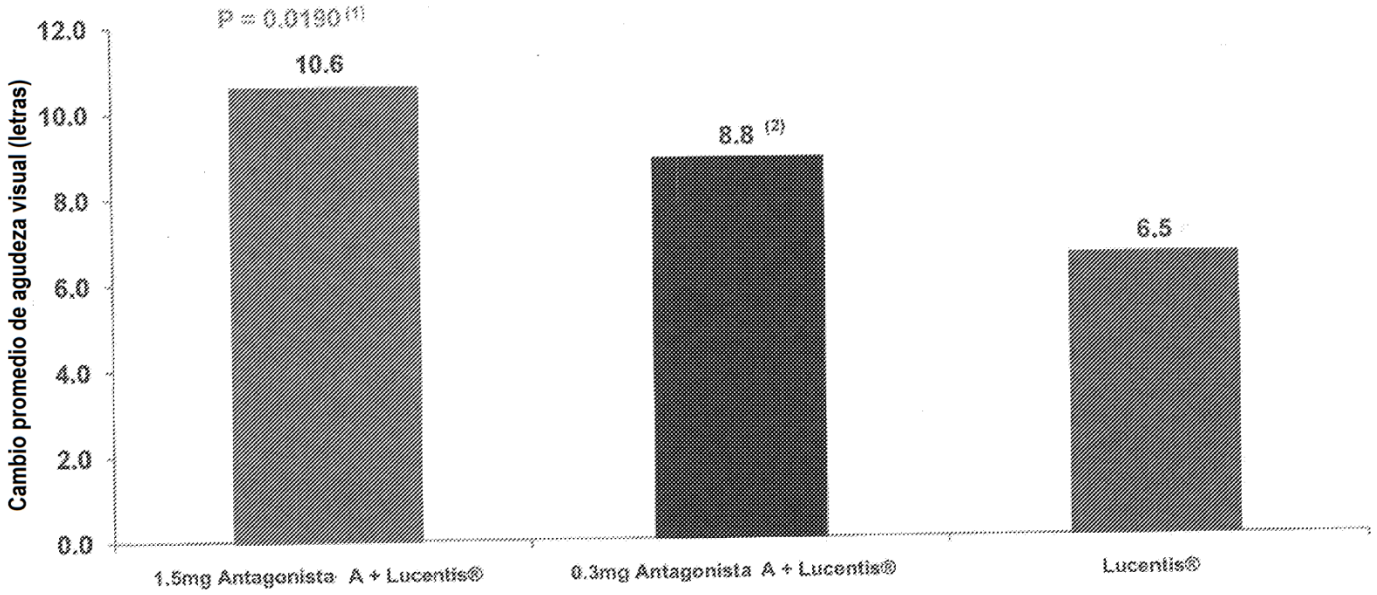


FIG. 3

La combinación de Antagonista A (1,5 mg de Anti-PDGF) cumplió con el criterio de valoración preespecificado

62 % de beneficio comparativo con el valor de referencia en en comparación con la monoterapia con Lucentis©

Cambio promedio en la agudeza visual (desde el inicio hasta la semana 24)



Intento de tratar a la población utilizando la última observación llevada a cabo (ITT LOCF, por sus siglas en inglés)

Nota

1. El procedimiento de Hochberg
2. No significativamente significativo

FIG. 4

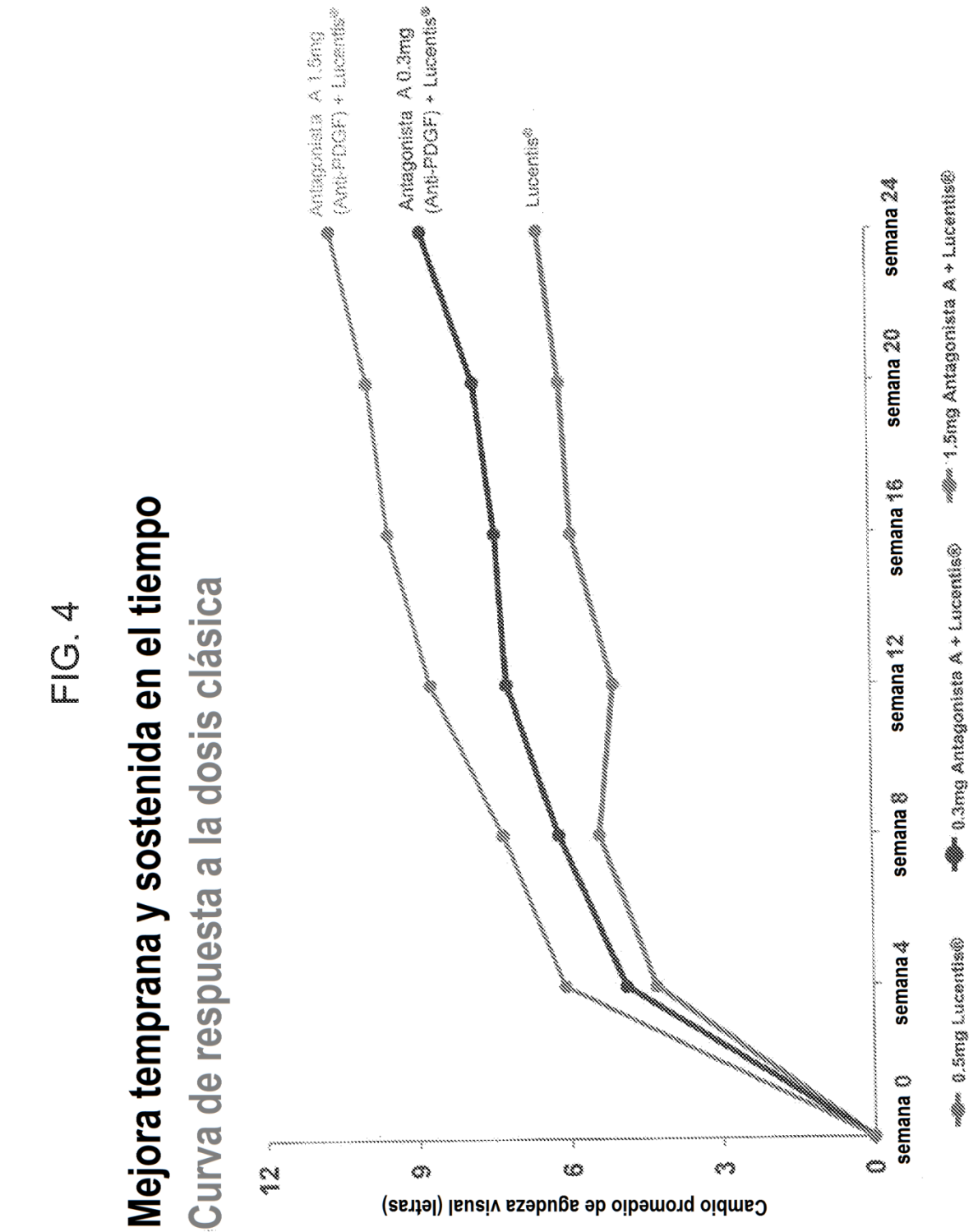

Mejora temprana y sostenida en el tiempo
Curva de respuesta a la dosis clásica
Cambio promedio de agudeza visual (letras)
12
9
6
3
0
semana 0
semana 4
semana 8
semana 12
semana 16
semana 20
semana 24
Antagonista A 1.5mg (Anti-PDGF) + Lucentis®
Antagonista A 0.3mg (Anti-PDGF) + Lucentis®
Lucentis®
0.5mg Lucentis®
0.3mg Antagonista A + Lucentis®
1.5mg Antagonista A + Lucentis®

FIG. 5

Aumento de la eficacia independiente del tamaño de lesión inicial o el valor inicial de la visión

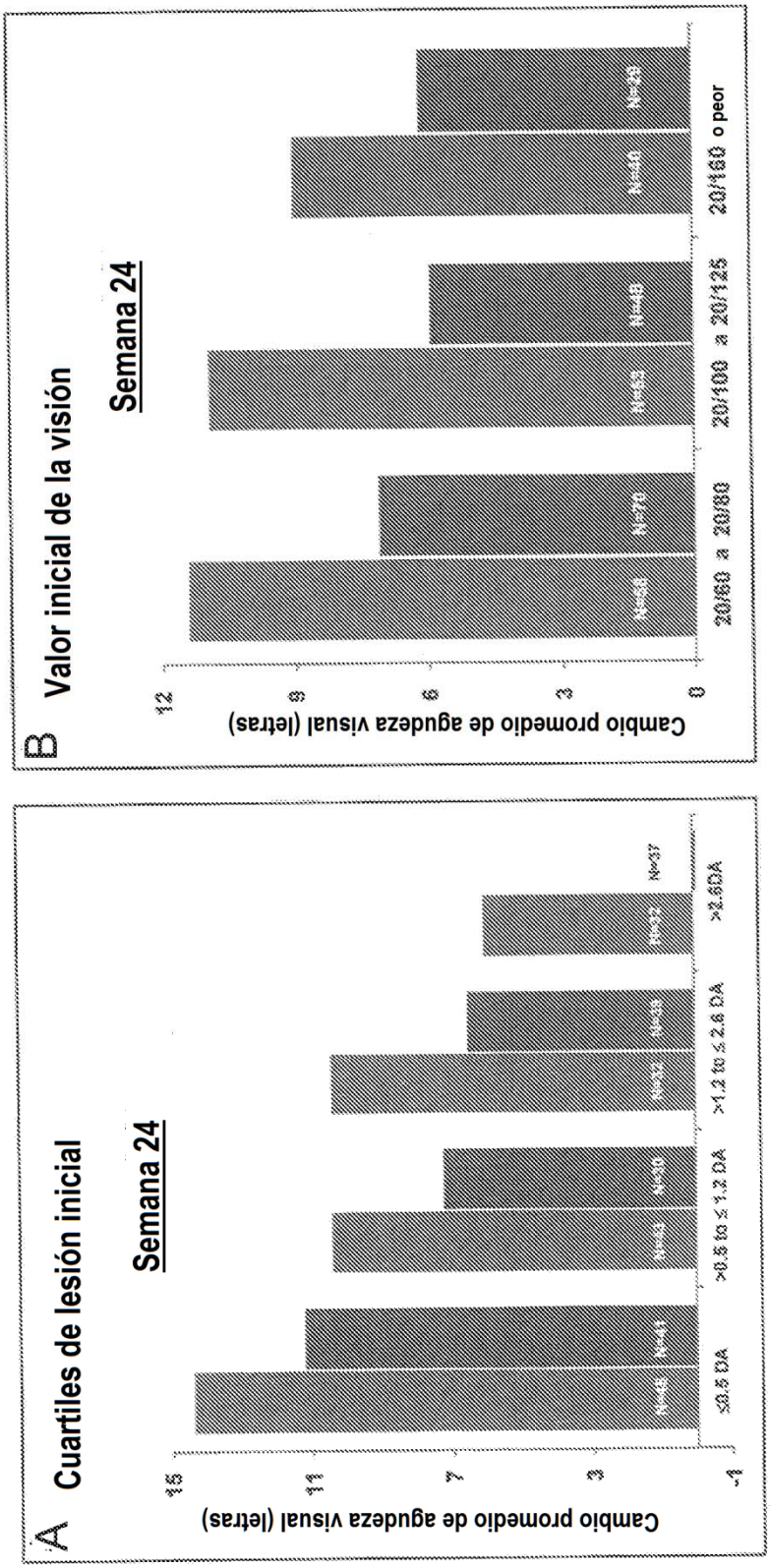


FIG. 6

El grupo con Antagonista A tuvo una mayor proporción de pacientes con una recuperación visual significativa y menos pacientes con pérdida visual

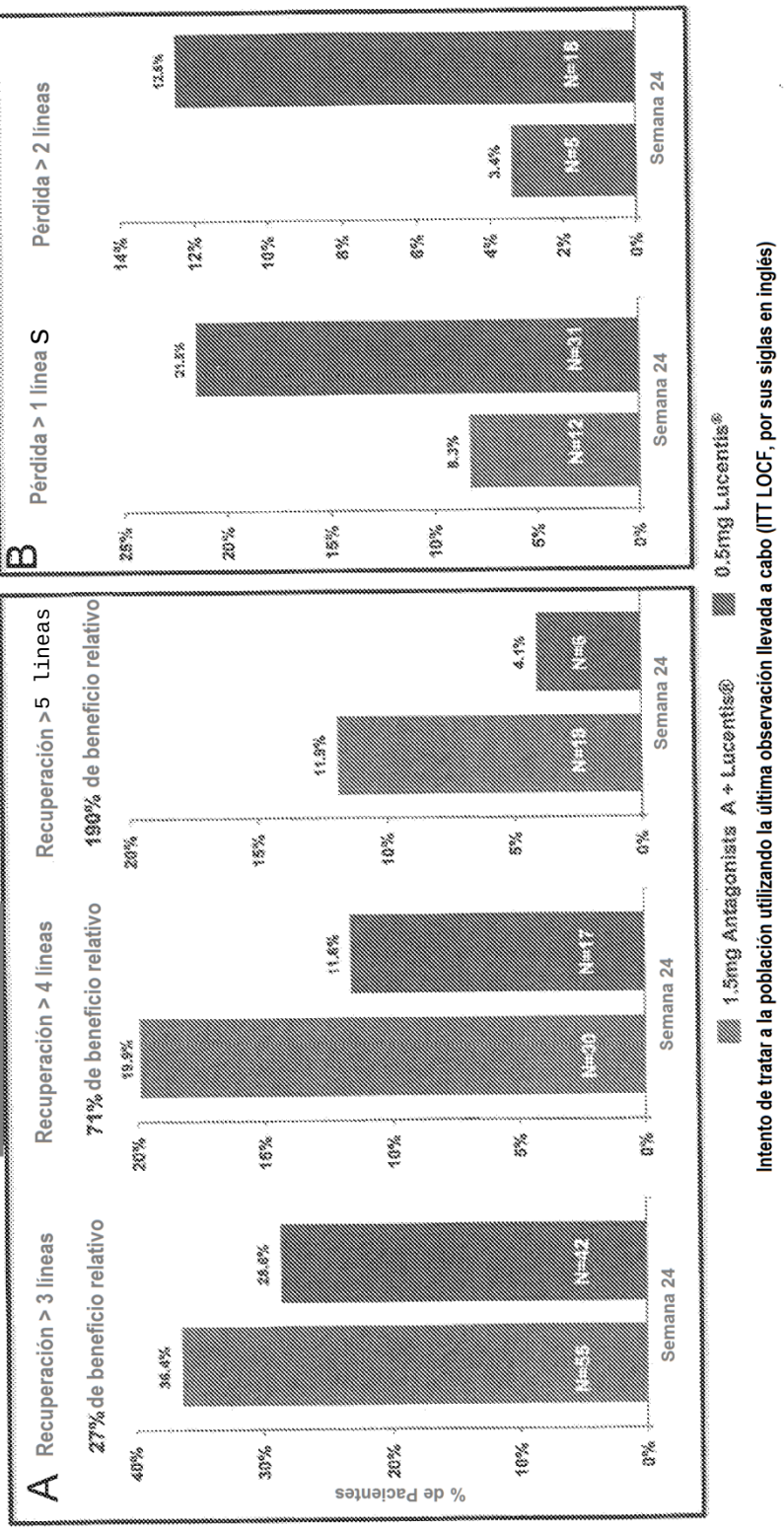


FIG. 7

Resultado de agudeza visual final mejorada en grupo con combinación de 1,5mg de Antagonista A

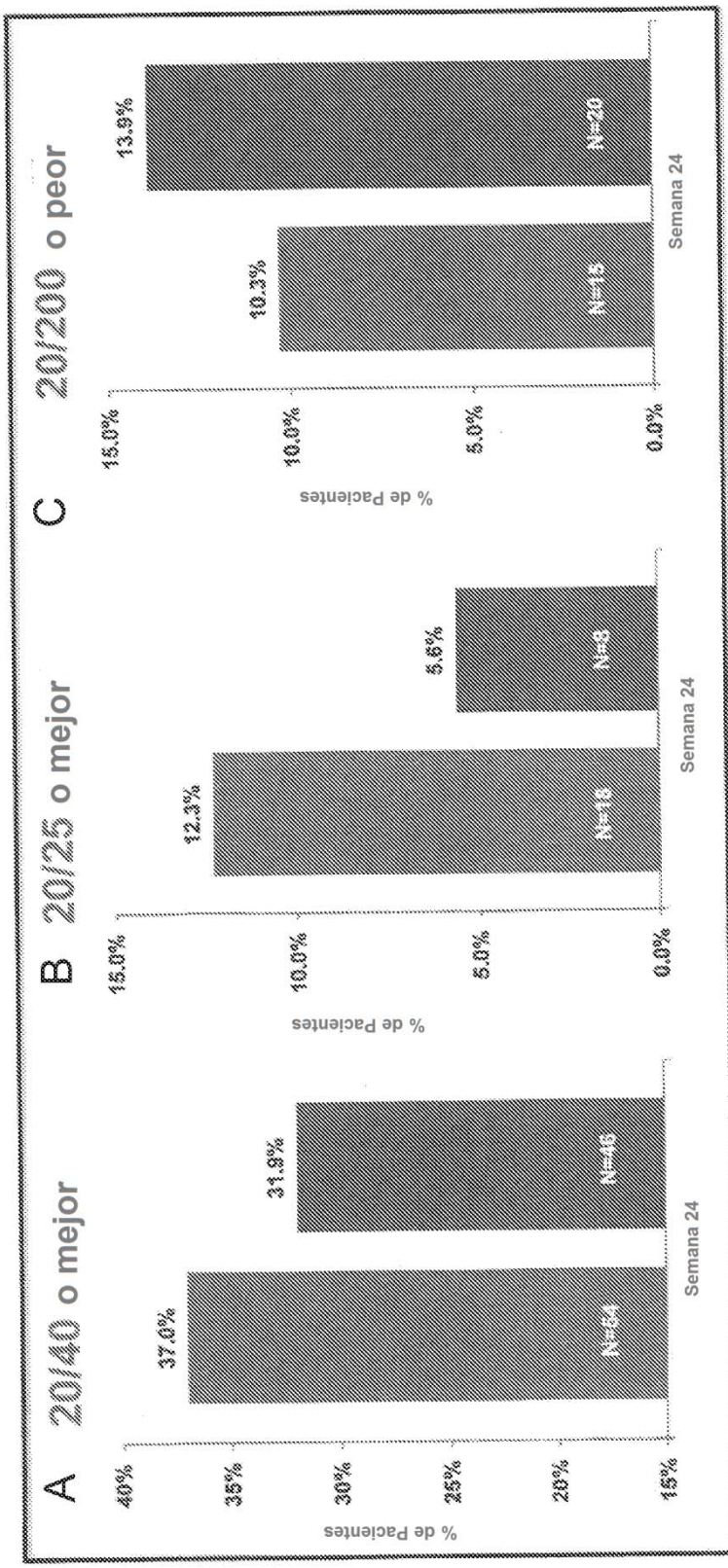


FIG. 8

Mayor disminución de tamaño de CNV en CNV iniciales pequeñas y grandes en el grupo de combinación de Antagonista A (1,5 mg)

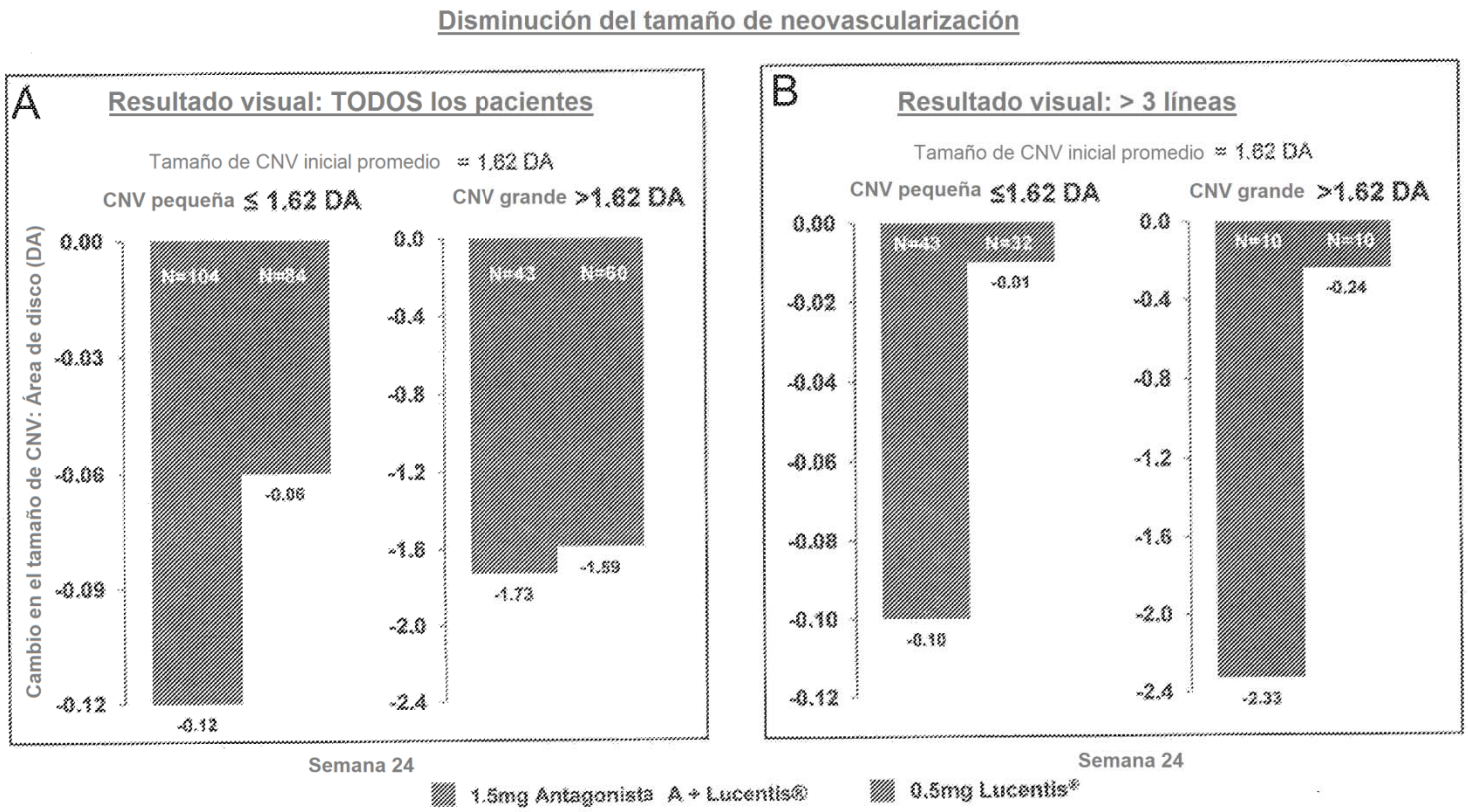


FIG. 9

Ensayo en Fase 2a de AR1905 en AMD seca (GA)

- Sin efectos adversos que se consideren relacionados con ARC1905

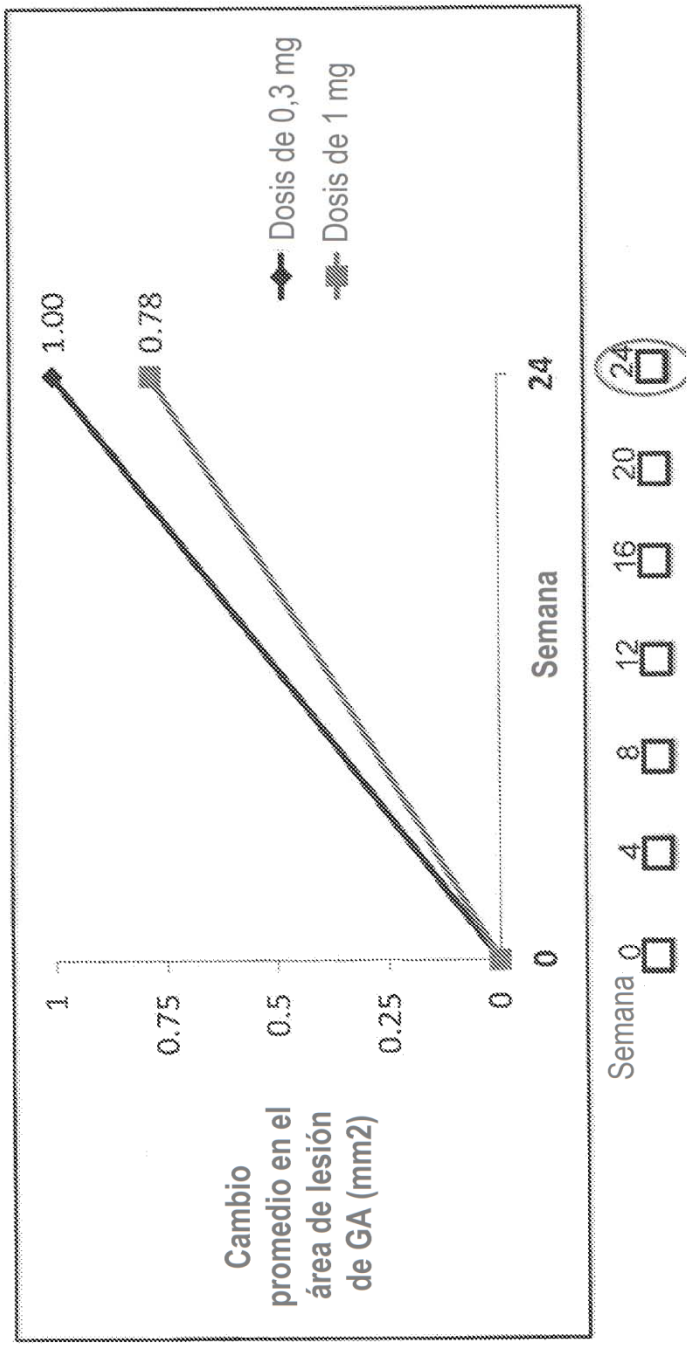


FIG. 10

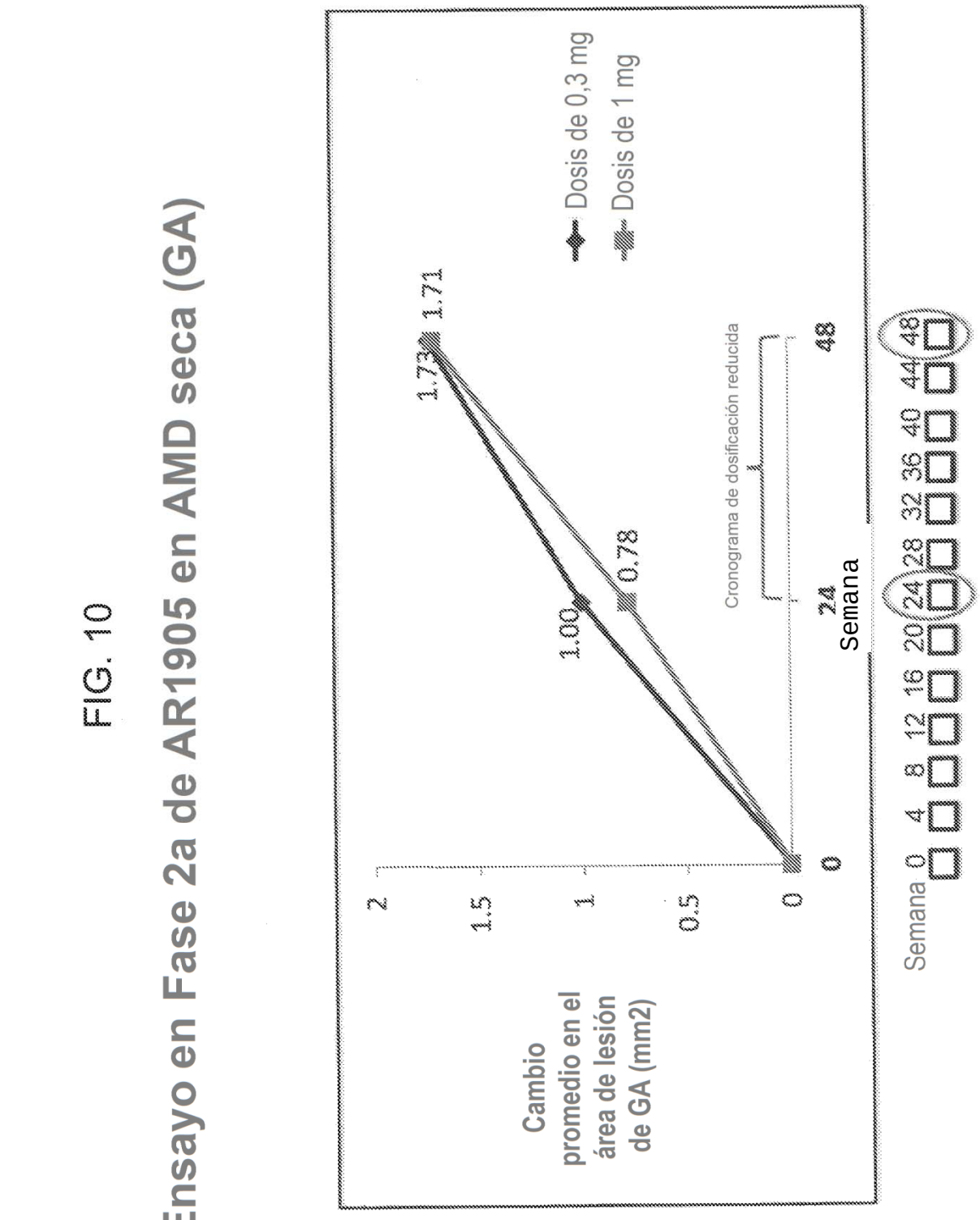

Ensayo en Fase 2a de AR1905 en AMD seca (GA)
Cambio promedio en el área de lesión de GA (mm2)
2
1.5
1
0.5
0
1.73
1.71
1.00
0.78
Dosis de 0,3 mg
Dosis de 1 mg
Cronograma de dosificación reducida
0
24
48
Semana
Semana 0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48

FIG. 11

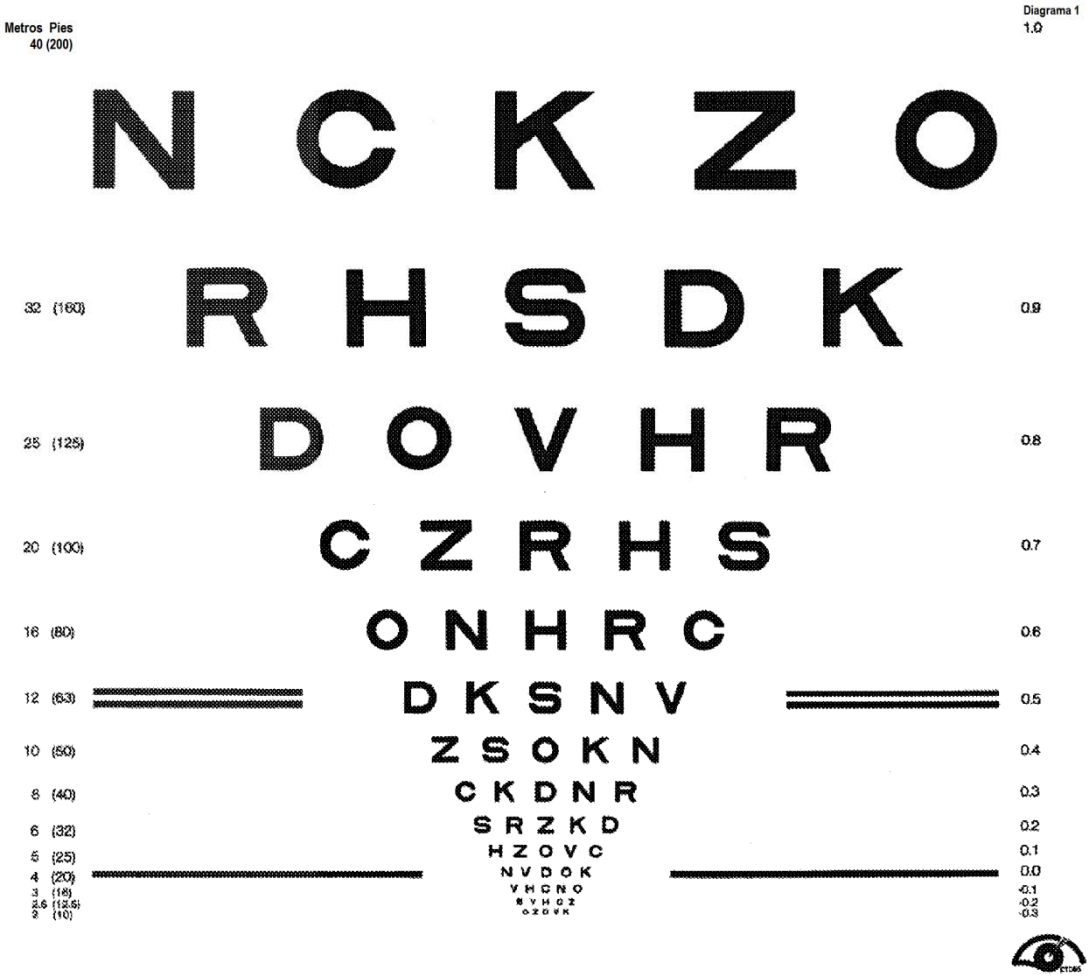

Metros Pies
40 (200)
Diagrama 1
1.0
N C K Z O
R H S D K
32 (160)
0.9
D O V H R
25 (125)
0.8
C Z R H S
20 (100)
0.7
O N H R C
16 (80)
0.6
D K S N V
12 (63)
0.5
Z S O K N
10 (50)
0.4
C K D N R
8 (40)
0.3
S R Z K D
6 (32)
0.2
H Z O V C
5 (25)
0.1
N V D O K
4 (20)
0.0
V H C N O
3 (16)
-0.1
R V H O Z
2.6 (12.5)
-0.2
O Z D V K
2 (10)
-0.3

FIG. 12

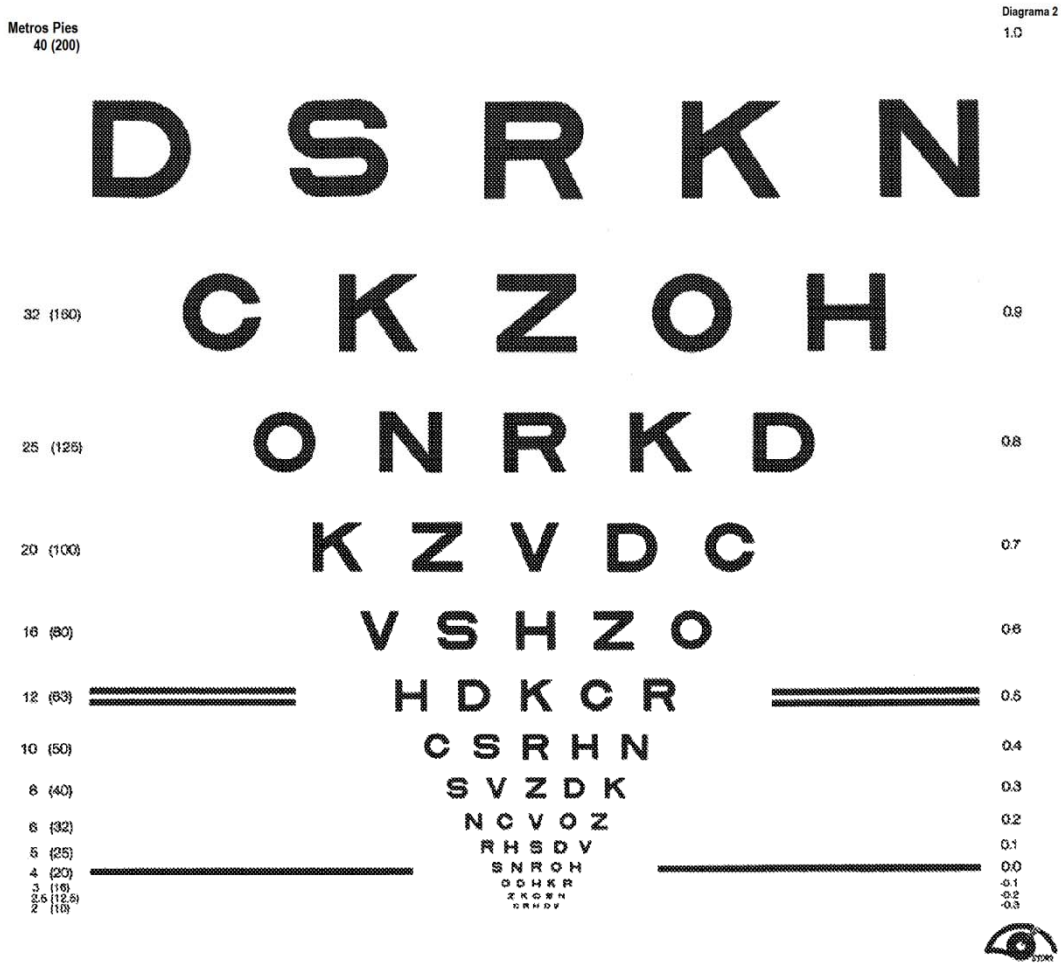
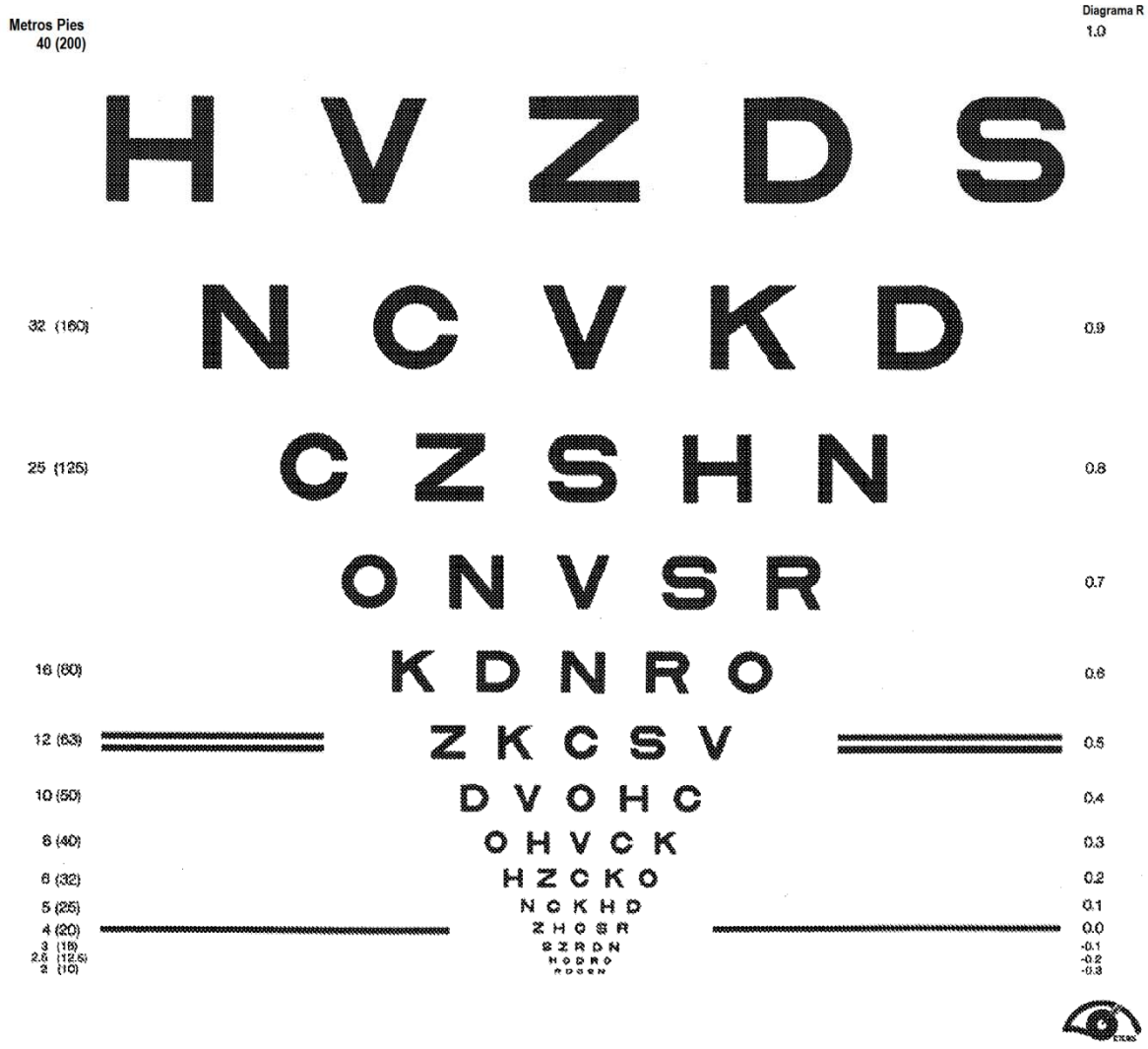

Metros Pies
40 (200)
Diagrama 2
1.0
D S R K N
C K Z O H
O N R K D
K Z V D C
V S H Z O
H D K C R
C S R H N
S V Z D K
N C V O Z
R H S D V
S N R O H
32 (160)
25 (125)
20 (100)
16 (80)
12 (63)
10 (50)
8 (40)
6 (32)
5 (25)
4 (20)
3 (16)
2.5 (12.5)
2 (10)
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
-0.1
-0.2
-0.3

FIG. 13


Metros Pies
40 (200)
Diagrama R
1.0
H V Z D S
N C V K D
32 (160)
0.9
C Z S H N
25 (125)
0.8
O N V S R
0.7
K D N R O
16 (80)
0.6
Z K C S V
12 (63)
0.5
D V O H C
10 (50)
0.4
O H V C K
8 (40)
0.3
H Z C K O
6 (32)
0.2
N C K H D
5 (25)
0.1
Z H C S R
4 (20)
0.0
3 (16)
-0.1
2.5 (12.5)
-0.2
2 (10)
-0.3