(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0105972
(43) 공개일자 2023년07월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/18 (2006.01) *A61K 38/00* (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)
C07K 14/71 (2006.01) *C12N 15/62* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/18 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-0001647
(22) 출원일자 2022년01월05일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
주식회사 카나프테라퓨틱스
서울특별시 용산구 이태원로55가길 3 ,5층(한남동,골든너겟)
(72) 발명자
정으뜸
경기도 성남시 분당구 판교로 50, 102동 601호(판교동, 판교원마을1단지아파트)
유수민
경상남도 산청군 신안면 지리산대로 4002번길 122
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
류종우, 한윤호, 이내영

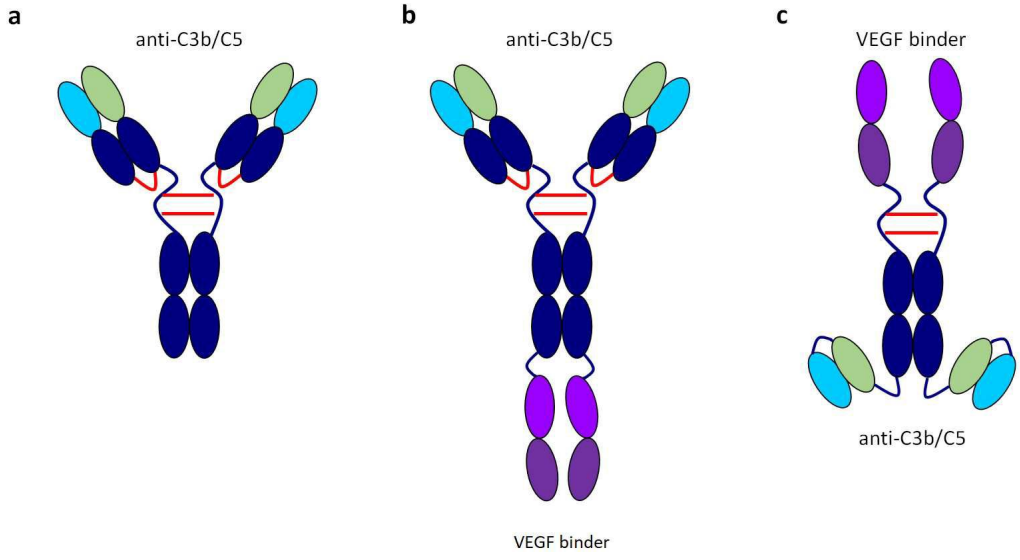
전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 **혈관신생 억제제가 결합된 항-C3b 항체 또는 항-C5 항체 및 이의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 항-C3b 항체 또는 항-C5 항체 및 혈관신생 억제제를 포함하는 융합단백질 및 이를 이용한 안질환, 구체적으로 황반변성 치료용 조성물에 관한 것이다. 상기 단백질은 보체 관련 경로를 억제할 뿐 아니라 신생혈관생성을 효율적으로 조절할 수 있다. 따라서, 상기 융합단백질 이량체는 보체 관련 질환, 구체적으로 황반변성과 같은 안질환의 치료 및 예방에 효과적으로 활용할 수 있어 산업적 활용 가능성이 높다.

대 표 도 - 도2



(52) CPC특허분류
A61P 27/02 (2018.01)
C07K 14/71 (2013.01)
C12N 15/62 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/55 (2013.01)
C07K 2317/622 (2013.01)
C07K 2319/30 (2013.01)
(72) 발명자
김동건
서울특별시 송파구 위례성대로6길 23, 301호(방이동)
장지훈
서울특별시 마포구 마포대로 156, 518호(공덕동)
이병철
서울특별시 강남구 선릉로 120, 12동 309호(대치동, 개포1,2차 우성아파트)

명 세 서

청구범위

청구항 1

C3b(Complement component 3b) 또는 C5(Complement component 5)에 특이적으로 결합하는 항체 단편; 및 VEGF(Vascular endothelial growth factor)에 특이적으로 결합하는 단백질을 포함하는 융합단백질.

청구항 2

제1항에 있어서,

C3b 또는 C5에 특이적으로 결합하는 항체 단편; 및 VEGF에 특이적으로 결합하는 단백질은 링커에 의해 결합된 것인, 융합단백질.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 링커는 펩타이드 링커, 면역글로불린 단편 또는 이의 조합인 것인, 융합단백질.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 면역글로불린 단편은 DANG 변이를 포함하는 것인, 융합단백질.

청구항 5

제3항에 있어서,

상기 면역글로불린 단편은 서열번호 62 내지 68 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 융합단백질.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 VEGF에 특이적으로 결합하는 단백질은 VEGF에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 단편; 또는 VEGF 수용체의 세포외 도메인을 포함하는 것인, 융합단백질.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 VEGF 수용체는 VEGF 수용체 1 또는 VEGF 수용체 2인 것인, 융합단백질.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 VEGF 수용체의 세포외 도메인은 서열번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 융합단백질.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 융합단백질은 하기 구조식 (I) 또는 (II)로 이루어진 것인, 융합단백질:

N'-X-[링커(1)]n-Fc 도메인 또는 이의 변이체-[링커(2)]m-Y-C'(I)

N'-Y-[링커(1)]n-Fc 도메인 또는 이의 변이체-[링커(2)]m-X-C'(II)

이때, 상기 구조식 (I) 및 (II)에 있어서,

상기 N'은 융합단백질의 N-말단이고,

상기 C'는 융합단백질의 C-말단이며,

상기 X는 C3b 또는 C5에 특이적으로 결합하는 항체 단편이고,

상기 Y는 VEGF에 특이적으로 결합하는 단백질이며,

상기 링커(1) 및 링커(2)는 펩타이드 링커이고,

상기 n 및 m은 각각 독립적으로, 0 또는 1이다.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 링커(1)은 서열번호 53 내지 57 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 융합단백질.

청구항 11

제9항에 있어서,

상기 링커(2)는 서열번호 58 내지 61 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 융합단백질.

청구항 12

제9항에 있어서,

상기 X는 C3b 또는 C5에 특이적으로 결합하는 Fab 또는 scFv인 것인, 융합단백질.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 C3b에 특이적으로 결합하는 Fab 또는 scFv는

i) 서열번호 20의 HCDR1, 서열번호 21의 HCDR2, 및 서열번호 22의 HCDR3를 포함하는 중쇄가변영역; 및 서열번호 23의 LCDR1, 서열번호 24의 LCDR2, 및 서열번호 25의 LCDR3를 포함하는 경쇄가변영역;

ii) 서열번호 28의 HCDR1, 서열번호 29의 HCDR2, 및 서열번호 30의 HCDR3를 포함하는 중쇄가변영역; 및 서열번호 31의 LCDR1, 서열번호 32의 LCDR2, 및 서열번호 33의 LCDR3를 포함하는 경쇄가변영역; 또는

iii) 서열번호 36의 HCDR1, 서열번호 37의 HCDR2, 및 서열번호 38의 HCDR3를 포함하는 중쇄가변영역; 및 서열번호 39의 LCDR1, 서열번호 40의 LCDR2, 및 서열번호 41의 LCDR3를 포함하는 경쇄가변영역;을 포함하는 것인, 융합단백질.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 C3b에 특이적으로 결합하는 Fab 또는 scFv는

i) 서열번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄가변영역 및 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄가변영역;

ii) 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄가변영역 및 서열번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄가변영역; 또는

iii) 서열번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄가변영역 및 서열번호 43의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄가변영역;을 포함하는 것인, 융합단백질.

청구항 15

제12항에 있어서,

상기 C5에 특이적으로 결합하는 Fab 또는 scFv는

서열번호 44의 HCDR1, 서열번호 45의 HCDR2, 및 서열번호 46의 HCDR3를 포함하는 중쇄가변영역; 또는

서열번호 47의 LCDR1, 서열번호 48의 LCDR2, 및 서열번호 49의 LCDR3를 포함하는 경쇄가변영역;을 포함하는 것인, 융합단백질.

청구항 16

제15항에 있어서,

상기 C5에 특이적으로 결합하는 Fab 또는 scFv는

서열번호 50의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄가변영역 및 서열번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄가변영역을 포함하는 것인, 융합단백질.

청구항 17

제1항에 있어서,

상기 융합단백질은 서열번호 2의 폴리펩타이드 및 서열번호 9의 폴리펩타이드; 서열번호 4의 폴리펩타이드 및 서열번호 10의 폴리펩타이드; 서열번호 6의 폴리펩타이드 및 서열번호 11의 폴리펩타이드; 서열번호 8의 폴리펩타이드 및 서열번호 12의 폴리펩타이드; 서열번호 13의 폴리펩타이드; 서열번호 14의 폴리펩타이드; 서열번호 15의 폴리펩타이드; 또는 서열번호 16의 폴리펩타이드를 포함하는 것인, 융합단백질.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 융합단백질 두 개가 결합된 융합단백질 이량체.

청구항 19

제18항에 있어서,

상기 융합단백질 이량체는 동형이량체인 것인, 융합단백질 이량체.

청구항 20

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 융합단백질을 코딩하는 폴리뉴클레오티드.

청구항 21

제20항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

청구항 22

제21항의 벡터로 형질전환된 숙주세포.

청구항 23

제1항의 융합단백질; 또는 제19항의 융합단백질 이량체를 유효성분으로 포함하는 안질환 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서,

상기 안질환은 노화-관련 황반 변성(AMD), 지도모양 위축증(GA), 맥락막 혈관신생(CNV), 포도막염, 당뇨병성 및 다른 허혈-관련 망막증, 당뇨병성 황반 부종, 병리적 근시, 폰 힙펠-린다우병, 눈의 히스토플라스마증, 망막 중심 정맥 폐색(CRVO), 각막 혈관신생 및 망막 혈관신생으로 구성된 군에서 선택된 어느 하나인 것인, 안질환 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 25

제23항에 있어서,

상기 약학 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체를 추가적으로 포함하는 것인, 안질환 치료 또는 예방용 약학 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 항-C3b 항체 또는 항-C5 항체 및 혈관신생 억제제를 포함하는 융합단백질 및 이를 이용한 안질환, 구체적으로 황반변성 치료용 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 황반변성(age-related macular degeneration, AMD)은 50세 이상의 노인에게서 실명을 일으키는 주원인으로 황반의 손상에 의해 중심 시력이 상실되는 안과질환이다. 황반변성은 크게 습성 또는 건성 황반변성으로 나눌 수 있다. 초기에는 건성 황반변성이 일어나며, 황반 아래에 비정상적인 세포외 침착물인 드루젠(drusen)이 나타나고, 망막-색소-상피(retinal pigment epithelium, RPE)에 색소변화가 일어난다. 습성 황반변성은 맥락막 신생혈관 생성, 색소상피박리, 황반 부종, 망막출혈, 망막삼출 등을 유발하여 망막 신경세포의 사멸로 실명에 이르게 한다.

[0003] 한편, 보체계는 미생물 감염에 대한 선천 면역의 중대한 성분이고, 정상적으로 혈청 내에 비활성 상태로 존재하는 단백질의 집단을 포함한다. 상기 단백질은 고전 경로, 렉틴 경로 및 대체 경로를 통해 활성화된다. 미생물 표면의 분자는 상기 경로를 활성화시켜 C3-전환효소로 알려진 프로테아제 복합체의 형성을 일으킬 수 있다.

[0004] 보체 경로의 활성화는 백혈구 화학주성, 대식세포, 호중구, 혈소판, 비만세포 및 내피세포의 활성화, 증가된 혈관 투과성, 세포 용해 및 조직 손상에서 염증 반응을 매개하는 보체 단백질의 생물학적 활성 단편, 예를 들어 C3a 및 C5a와 같은 과민독소(Anaphylatoxin) 및 C5b-9 세포막 공격 복합체(MAC)를 생성한다.

[0005] 또한, 최근의 연구 결과에 따르면 보체 성분 C3 및 C5가 AMD 환자에서 드루젠의 주요 구성 성분이라는 사실이 입증되었다(Mulling, R.F. *et al.*, *FASEB J.*, 14, 835-46, 2000). 뿐만 아니라, 일본등록특허 제4897690호에 안질환 중 일부는 보체가 관련되어 있다는 점이 보고된 바 있다. 그러나, 현재까지도 안질환, 특히 황반변성을 효과적으로 치료하기 위한 약물에 대한 니즈가 증가되고 있어, 황반변성 치료제에 대한 연구는 계속되고 있는 실정이다.

선행기술문헌

특허문헌

[0006] (특허문헌 0001) JP 4897690 B

비특허문헌

[0007] (비특허문헌 0001) Mulling, R.F. et al., FASEB J., 14, 835-46, 2000

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 이에 본 발명자들은 안질환, 특히 황반변성을 효과적으로 치료 및 예방하기 위하여 연구한 결과, 보체 관련 경로 및 신생혈관 경로를 차단하는 융합 단백질이 황반변성 치료제로 활용될 수 있음을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

과제의 해결 수단

[0009] 본 발명의 일 측면은 C3b(Complement component 3b) 또는 C5(Complement component 5)에 특이적으로 결합하는 항체 단편; 및 VEGF(Vascular endothelial growth factor)에 특이적으로 결합하는 단백질을 포함하는 융합단백질을 제공한다.

[0010] 본 발명의 다른 측면은 상기 융합단백질 두 개가 결합된 융합단백질 이량체를 제공한다.

[0011] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 융합단백질을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0012] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 제공한다.

[0013] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 벡터가 도입된 형질전환 숙주세포를 제공한다.

[0014] 본 발명의 또 다른 측면은 상기 융합단백질 또는 융합단백질 이량체를 유효성분으로 포함하는 안질환 치료 또는 예방용 약학 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0015] 본 발명에 따른 C3b 또는 C5에 특이적으로 결합하는 항체 단편; 및 VEGF에 특이적으로 결합하는 단백질을 포함하는 융합단백질은 보체 관련 기작을 효율적으로 억제할 뿐 아니라, 신생혈관생성도 효과적으로 억제할 수 있다. 따라서, 보체계에 의해 유발되는 안질환 및 신생혈관생성에 의해 유발되는 안질환을 효과적으로 치료 또는 예방할 수 있다. 따라서, 상기 융합단백질은 효율적으로 황반변성, 특히, 건성 황반변성 및 습성 황반변성을 모두 효과적 치료하는데 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1a 내지 도 1c는 제조한 MOR09611, MOR09675, S77, 에클리주맙, PRO236, PRO237, PRO238, PRO239, PRO240, PRO241, PRO242, PRO243, PRO017, KNP-301 및 아필리버셉트를 SDS-PAGE로 확인한 결과이다.

도 2는 본 발명의 이중특이적 항체의 일 실시예를 나타낸 모식도이다.

도 3a 및 도 3b는 인간 C3b에 대한 KNP-301, PRO236, PRO237, PRO238, PRO239, PRO241, PRO242, S77, 에클리주맙, MOR09611 및 MOR09675의 결합 친화도를 ELISA를 통해 측정한 그래프이다.

도 4는 인간 C5에 대한 PRO239, 에클리주맙 및 PRO017의 결합 친화도를 ELISA를 통해 측정한 그래프이다.

도 5a 및 도 5b는 인간 VEGF165에 대한 아필리버셉트, PRO236, PRO237, PRO238, PRO017, PRO239, PRO241 및 PRO242의 결합 친화도를 ELISA를 통해 측정한 그래프이다.

도 6a 내지 도 6c는 KNP-301, PRO236, PRO237, PRO239, PRO241, PRO242, S77, 에클리주맙, MOR09611 및 MOR09675의 대체 보체 경로 억제 효과를 용혈 분석(AH50)을 통하여 측정한 그래프이다.

도 7a 내지 도 7c는 KNP-301, PRO236, PRO237, PRO239, PRO241, PRO242, S77, 에클리주맙, MOR09611 및 MOR09675의 고전 보체 경로 억제 효과를 용혈 분석(CH50)을 통하여 측정한 그래프이다.

도 8a 내지 도 8c는 아필리버셉트, PRO236, PRO237, PRO238, PRO239, PRO241, PRO242 및 PRO017의 VEGF 신호전달 저해 효과를 리포터 세포를 사용하여 측정한 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] **C3b 또는 C5에 특이적으로 결합하는 항체 단편을 포함하는 융합단백질**

[0018] 본 발명의 일 측면은 C3b(Complement component 3b) 또는 C5(Complement component 5)에 특이적으로 결합하는 항체 단편; 및 VEGF(Vascular endothelial growth factor)에 특이적으로 결합하는 단백질을 포함하는 융합단백질을 제공한다.

[0019] 본 명세서에서 사용한 용어, "C3b(Complement component 3b)"는 보체 성분 C3가 C3 전환효소(C3 convertase)에 의해 절단되어 형성된 C3의 단편을 의미하며, "보체 C3b 단백질"과 상호교환적으로 사용 가능하다. 상기 C3b는 특히 보체 시스템에 있어 중심적인 역할을 수행하는데, 세포의 표면에 결합하여 표지자로서 작동한다. 또한, C3b 수용체가 있는 식균세포가 이를 인식하여 세포독성을 일으킬 수 있도록 하는 옵소닌화(opsonization) 작용

을 한다. 아울러, C5를 활성화시켜 막공격 복합체(membrane attack complex, MAC)를 구성하도록 하기도 한다(kubi immunology, W. H. Freeman and Company, New York).

[0020] 본 명세서에서 사용한 용어, "보체 성분", "보체 단백질" 또는 "보체 성분 단백질"은 보체계의 활성화에 관여하는 분자를 지칭한다. 고전 경로 성분에는, 예를 들어 C1q, C1r, C1s, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 및 C5b-9 복합체가 포함된다. 대체 경로 성분에는, 예를 들어 인자 B, 인자 D, 프로페르딘, 인자 H 및 인자 I가 포함된다.

[0021] 본 명세서에서 사용한 용어, "C3b에 특이적으로 결합하는 항체 단편"은 "항-C3b 항체(anti-C3b antibody)"와 상호교환적으로 사용 가능하며, 보체 C3b 단백질에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 의미한다.

[0022] 상기 C3b에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 보체 성분 C3b에 특이적으로 결합하여 보체 경로 활성화를 차단한다. 이에 따라, 보체 경로 활성화와 연관된 장애, 예컨대 황반변성 관련 장애(예를 들어, AMD, 노스캐롤라이나 황반 이영양증, 소르스비 안저 이영양증, 스타르가르트병, 무늬이영양증, 베스트병, 우성 드루젠 및 말라티아 레벤티네스 (방사상 드루젠), 황반의 변성 및/또는 기능장애 이전 또는 이후에 일어나는 황반외적 변화, 망막 박리, 맥락망막 변성, 망막 변성, 광수용체 변성, RPE 변성, 점액다당류증, 간상체-추상체 이영양증, 추상체-간상체 이영양증 및 추상체 변성 등 포함) 치료에 사용될 수 있다.

[0023] 상기 "C3b에 특이적으로 결합하는 항체"는 이황화 결합에 의해 상호연결된, 적어도 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함한다. 상기 중쇄는 중쇄가변영역(VH) 및 중쇄불변영역으로 이루어지고, 상기 경쇄는 경쇄가변영역(VL) 및 경쇄불변영역으로 이루어진다. 상기 VH 및 VL 영역은 프레임워크 영역(FR)이라 불리는 보다 보존된 영역이 산재되어 있는, 상보성 결정 영역(CDR)이라 불리는 초가변 영역으로 보다 세분화될 수 있다.

[0024] 상기 "C3b에 특이적으로 결합하는 항체의 항원 결합 단편"은 주어진 항원, 즉, C3b에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 무손상 항체의 하나 이상의 단편을 지칭한다. 용어, 항체의 "항원-결합 부분" 내에 포함되는 결합 단편의 예는 Fab, scFv, $F(ab')_2$, 디아바디(diabody), 트리아바디(triabody), sdAb 및 V_HH가 포함된다.

[0025] 일 구체예에 있어서, 상기 C3b에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 20의 HCDR1, 서열번호 21의 HCDR2, 및 서열번호 22의 HCDR3를 포함하는 중쇄가변영역; 및 서열번호 23의 LCDR1, 서열번호 24의 LCDR2, 및 서열번호 25의 LCDR3를 포함하는 경쇄가변영역을 포함할 수 있다. 또한, 서열번호 28의 HCDR1, 서열번호 29의 HCDR2, 및 서열번호 30의 HCDR3를 포함하는 중쇄가변영역; 및 서열번호 31의 LCDR1, 서열번호 32의 LCDR2, 및 서열번호 33의 LCDR3를 포함하는 경쇄가변영역을 포함할 수 있다. 또한, 서열번호 36의 HCDR1, 서열번호 37의 HCDR2, 및 서열번호 38의 HCDR3를 포함하는 중쇄가변영역; 및 서열번호 39의 LCDR1, 서열번호 40의 LCDR2, 및 서열번호 41의 LCDR3를 포함하는 경쇄가변영역을 포함할 수 있다.

[0026] 또 다른 구체예에 있어서, 상기 C3b에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄가변영역 및 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄가변영역을 포함할 수 있다. 또한, 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄가변영역 및 서열번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄가변영역을 포함할 수 있다. 또한, 서열번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄가변영역 및 서열번호 43의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄가변영역을 포함할 수 있다.

[0027] 상기 항-C3b 항체는 당업자에게 알려진 항체를 제한 없이 의미할 수 있다. 다른 한가지 예로, 상기 항체는 미국 공개특허 US 2010-0291106 A1 또는 미국등록특허 US 8,377,437 B2에 개시된 항-C3b 항체 또는 이의 단편을 사용할 수 있다.

[0028] 본 명세서에서 사용한 용어, "C5(Complement component 5)"는 "보체 C5 단백질"과 상호교환적으로 사용 가능하며, C5 전환효소(C5 convertase)에 의해 C5a 및 C5b 단편으로 절단되어 방출되는 단백질이다. C5a는 아나필라톡신으로 호중구 및 염증 매개 사이토카인을 방출하며, C5b는 C6, C7, C8 및 C9과 결합하여 막공격 복합체를 형성하여 세포막을 파괴시킨다. 체내 C5a의 농도가 높게 유지되면, IL-17과 IL-22의 발현을 증가시키고, 발현이 증가된 IL-17과 IL-22는 염증유발인자로 작용하여 VEGF 및 신생혈관생성을 유도하는 것으로 알려져 있다(Liu B. *et.al.*, *J. Transl. Med.*, 2011;9:1-12).

[0029] 본 명세서에서 사용한 용어, "C5에 특이적으로 결합하는 항체 단편"은 "항-C5 항체(anti-C5 antibody)"와 상호교환적으로 사용 가능하며, 보체 C5 단백질에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 의미한다.

[0030] 상기 C5에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 보체 성분 C5에 특이적으로 결합하여 보체 경

로 활성화를 차단한다. 이에 따라, 보체 경로 활성화와 연관된 장애, 예컨대 황반변성 관련 장애 치료에 사용될 수 있다.

[0031] 상기 "C5에 특이적으로 결합하는 항체"는 이황화 결합에 의해 상호연결된, 적어도 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함한다. 상기 중쇄 및 경쇄는 상술한 바와 같다.

[0032] 상기 "C5에 특이적으로 결합하는 항체의 항원 결합 단편"은 주어진 항원, 즉, C5에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 무손상 항체의 하나 이상의 단편을 지칭한다. 용어, 항체의 "항원-결합 부분" 내에 포함되는 결합 단편의 예는 Fab, scFv, $F(ab')_2$, 디아바디(diabody), 트리아바디(triabody), sdAb 및 V_HH가 포함된다.

[0033] 일 구체예에 있어서, 상기 C5에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 44의 HCDR1, 서열번호 45의 HCDR2, 및 서열번호 46의 HCDR3를 포함하는 중쇄가변영역; 및 서열번호 47의 LCDR1, 서열번호 48의 LCDR2, 및 서열번호 49의 LCDR3를 포함하는 경쇄가변영역을 포함할 수 있다.

[0034] 또 다른 구체예에 있어서, 상기 C5에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 50의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄가변영역 및 서열번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄가변영역을 포함할 수 있다.

[0035] 상기 항-C5 항체는 당업자에게 알려진 항체를 제한 없이 의미할 수 있다. 다른 한가지 예로, 상기 항체는 미국등록특허 US 6,355,245 B2 또는 미국공개특허 US 2019-0177436 A1에 개시된 항-C5 항체 또는 이의 단편을 사용할 수 있다.

[0036] 본 명세서에서 사용한 용어, "VEGF(Vascular endothelial growth factor)"는 혈관내피 성장인자로 일컬어지며, 이의 수용체인 VEGFR(VEGF receptor)와 결합하여 혈관신생(angiogenesis)을 일으킨다. VEGF는 다양한 신호전달 연쇄반응을 활성화시켜 내피세포 증식, 이동, 분화를 유도하는 역할을 한다. 병리적 조건에서 VEGF는 비정상적인 혈관신생을 유도해 종양세포 및 망막세포의 성장과 혈관누수를 촉진시켜 종양의 성장 및 전이, 당뇨망막병증, 노인성 황반변성 등을 야기한다.

[0037] 또한, 본 명세서에서는 VEGF 또는 VEGF계 단백질을 총칭하여 "VEGF"의 용어로 표현하기도 한다. VEGF계 단백질은 VEGF와 동등하거나 유사한 활성을 가질 수 있다. 여기에서, "활성"은 예를 들어 VEGF 수용체에 특이적으로 결합하는 것을 의미할 수 있으며, 이 특이적 결합은 당업자에게 알려진 방법을 통해 측정할 수 있다.

[0038] 상기 VEGF계 단백질은 VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, PlGF(Placental growth factor) 및 재조합 VEGF로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 것일 수 있다. 바람직하게는, 상기 VEGF는 혈관 형성에 우선적으로 필요한 VEGF-A, VEGF-B 또는 PlGF일 수 있다.

[0039] 본 명세서에서 사용한 용어, "PlGF(Placental growth factor)"는 2p21-p16 염색체에 의해 코딩되는 막관통 단백질을 의미한다. 상기 PlGF는 VEGFR-1에 선택적인 리간드로 작용하며, 혈관형성을 촉진시키는 것일 수 있다. 상기 PlGF는 VEGF의 아미노산 구성과 40% 이상의 동일성을 가진다. 일 구체예에 있어서, 상기 PlGF는 PlGF-1 또는 PlGF-2일 수 있다.

[0040] 본 명세서에서 사용한 용어 "재조합 VEGF"는 대체 엑손 스플라이싱(alternative exon splicing)을 통해 재조합된 VEGF를 의미한다. 상기 재조합 VEGF는 이에 제한되지는 않으나, 일례로 아미노산의 개수에 따라 VEGF111, VEGF121, VEGF145, VEGF148, VEFG165, VEGF183, VEGF189 또는 VEGF206일 수 있다.

[0041] 본 명세서에서 사용한 용어, "VEGF에 특이적으로 결합하는 단백질"은 VEGF에 특이적으로 결합하는 항체 또는 VEGF 수용체의 세포외 도메인을 의미한다.

[0042] 본 명세서에서 사용한 용어, "VEGF 수용체"는 VEGF에 결합하는 수용체로서, VEGF의 생물학적 기능은 VEGFR-1(Flt-1), VEGFR-2(KDR/Flk-1), VEGFR-3(Flt-4)을 통해 매개된다. VEGFR은 7개의 세포외 면역글로불린-유사 도메인(extracellular immunoglobulin(Ig)-like domain), 막관통 도메인(transmembrane(TM) domain), 조절 막근접 도메인(regulatory juxtamembrane domain), 세포내 타이로신 키나아제 도메인(intracellular tyrosine kinase domain), 이외 여러 타이로신 잔기(tyrosine residue)로 구성되어 있다. 구체적으로, VEGFR-1, VEGFR-2의 세포외 면역글로불린-유사 도메인(extracellular immunoglobulin(Ig)-like domain)이 VEGF와 결합하는 도메인인 것으로 알려져 있다.

[0043] 본 발명에 있어서, 이에 제한되지는 않으나, VEGF 수용체는 VEGF 수용체 1(VEGFR-1) 또는 VEGF 수용체 2(VEGFR-2)일 수 있다.

[0044] 본 명세서에서 사용한 용어, "VEGF 수용체의 세포외 도메인"은 상기 VEGF에 결합하는 VEGF 수용체의 도메인을 의미한다. 구체적으로, VEGF 수용체의 막관통 영역 및 세포질 영역을 제외하고, VEGF의 리간드를 포함하는 세포외 도메인 부분을 의미한다.

[0045] 구체적으로, 상기 VEGF 수용체의 세포외 도메인은 VEGF와 결합하는 VEGF의 수용체의 단편일 수 있다. 또한, 상기 VEGF 수용체의 세포외 도메인은 VEGF-A, VEGF-B 또는 PlGF와 결합하여 혈관신생을 억제하는 것일 수 있다. 이때, 상기 VEGF 수용체의 세포외 도메인의 일 구체예는 서열번호 52의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 또한, 상기 VEGF 수용체의 세포외 도메인은 상기 서열번호 52를 포함하는 VEGF 수용체 세포외 도메인의 일부가 절단되거나 변경된 형태일 수 있다.

[0046] 본 명세서에서 사용한 용어, "VEGF에 특이적으로 결합하는 항체"는 VEGF와 특이적 결합을 하여 항원-항체 반응을 일으키는 항체 또는 이의 단편을 의미하며, 항-VEGF 항체라고도 명명된다.

[0047] 상기 항체는 VEGF와 특이적으로 항원-항체 결합을 할 수 있는 분자를 총칭한다. 또한, 상기 항체는 VEGF에 특이적으로 결합할 수 있는 항원 결합 도메인을 포함하는 한 어떠한 형태로도 이용될 수 있다. 상기 항체 또는 이의 단편은 Fab(Fragment antigen binding), $F(ab)_2$, scFv(Single-chain variable fragment), di-scFv, sdAb(Single domain antibody), 키메릭 항체, 인간화-항체, 인간 항체 또는 이의 변이체일 수 있다.

[0048] 상기 항-VEGF 항체는 아필리버셉트, 베바시주맙(Bevacizumab), 라니비주맙(Ranibizumab), 라무시루맙(Ramucirumab), 브로루시주맙(Brolucizumab), 파리시맙(Faricimab), KSI-301, 바누시주맙(Vanucizumab), BI-836880, HuMab G6-31, B20-4.1, BAT-5906, 나비치시주맙(Navicixizumab), 딜파시맙(Dilpacimab), hPV-19 및 AT-001로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나의 가변 부위를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 상기 항-VEGF 항체는 아필리버셉트, 베바시주맙, 라니비주맙, 브로루시주맙, KSI-301, 바누시주맙, BI-836880 또는 BAT-5906의 가변 영역을 포함할 수 있다.

[0049] 이때, 상기 아필리버셉트는 혈관 내의 VEGF-A 및 PlGF를 저해하는 재조합형 인간화 융합단백질을 의미한다. 상기 아필리버셉트는 안구 내에 직접 주입할 수 있다. 상기 베바시주맙은 혈관 내의 VEGF-A를 저해하여 혈관의 성장을 저해하는 혈관신생 억제제인 항체이다. 황반변성 치료의 경우, 상기 베바시주맙은 안구 내에 직접 주입할 수 있다. 상기 라니비주맙은 혈관신생을 억제하여 습성 황반변성 치료 효과가 있는 Fab이다. 상기 라무시루맙은 혈관신생을 매개하는 물질 또는 VEGF 수용체 2를 저해하는 항체이다. 상기 브로루시주맙은 VEGF-A에 결합하여 혈관신생을 저해하고, 습식 황반변성을 치료하는 scFv이다. 상기 파리시맙은 VEGF-A 및 안지오포이에틴-2를 저해하는 이중 특이적 항체이다.

[0050] 또한, 상기 KSI-301은 습식 황반변성 치료 효과가 있는 항체이다. 상기 바누시주맙은 VEGF-A 및 안지오포이에틴-2를 저해하는 이중 특이적 인간화 단클론성 항체이다. 상기 BI-836880은 VEGF 및 안지오포이에틴-2를 저해하는 인간화 이중특이적 나노바디(Nanobody)이다. 상기 HuMab G6-31은 인간 VEGF를 저해하는 Fab 단편이다. 상기 B20-4.1은 인간 VEGF를 저해하는 scFv 단편이다.

[0051] 또한, 상기 BAT-5906은 습식 황반변성 치료 효과가 있는 항체이다. 상기 나비치시주맙은 항-DLL4/VEGF 이중 특이적 항체이다. 상기 딜파시맙은 항-DLL4/VEGF 이중 특이적 항체로, ABT-165라고도 지칭된다. 상기 hPV-19는 항-혈관형성 및 항-종양 활성을 갖는 VEGF에 대한 항체이다. 상기 AT-001은 인간 VEGF 수용체 3를 저해하여 혈관신생을 억제하는 항체이다.

[0052] 일 구체예에 있어서, 상기 항-VEGF 항체는 BI-836880의 가변영역을 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 항체는 서열번호 88의 CDR1, 서열번호 89의 CDR2 및 서열번호 90의 CDR3를 포함하는 중쇄가변영역을 포함하는 것일 수 있다.

[0053] 일 구체예에 있어서, 상기 항-VEGF 항체는 베바시주맙의 가변영역을 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 항체는 서열번호 91의 HCDR1, 서열번호 92의 HCDR2, 서열번호 93의 HCDR3을 포함하는 중쇄가변영역 및 서열번호 94의 LCDR1, 서열번호 95의 LCDR2, 서열번호 96의 LCDR3을 포함하는 경쇄가변영역을 포함할 수 있다.

[0054] 일 구체예에 있어서, 상기 항-VEGF 항체는 라니비주맙의 가변영역을 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 항체는 서열번호 97의 HCDR1, 서열번호 98의 HCDR2, 서열번호 99의 HCDR3을 포함하는 중쇄가변영역 및 서열번호 100의 LCDR1, 서열번호 101의 LCDR2, 서열번호 102의 LCDR3을 포함하는 경쇄가변영역을 포함할 수 있다.

[0055] 일 구체예에 있어서, 상기 항-VEGF 항체는 라무시루맙의 가변영역을 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 항체는 서열번호 103의 HCDR1, 서열번호 104의 HCDR2, 서열번호 105의 HCDR3을 포함하는 중쇄가변영역 및 서열번호 106

의 LCDR1, 서열번호 107의 LCDR2, 서열번호 108의 LCDR3을 포함하는 경쇄가변영역을 포함할 수 있다.

[0056] 일 구체예에 있어서, 상기 항-VEGF 항체는 파리시주맙의 가변영역을 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 항체는 서열번호 109의 HCDR1, 서열번호 110의 HCDR2, 서열번호 111의 HCDR3을 포함하는 중쇄가변영역 및 서열번호 112의 LCDR1, 서열번호 113의 LCDR2, 서열번호 114의 LCDR3을 포함하는 경쇄가변영역을 포함할 수 있다.

[0057] 일 구체예에 있어서, 상기 항-VEGF 항체는 KSI-301의 가변영역을 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 항체는 서열번호 115의 HCDR1, 서열번호 116의 HCDR2, 서열번호 117의 HCDR3을 포함하는 중쇄가변영역 및 서열번호 118의 LCDR1, 서열번호 119의 LCDR2, 서열번호 120의 LCDR3을 포함하는 경쇄가변영역을 포함할 수 있다.

[0058] 일 구체예에 있어서, 상기 항-VEGF 항체는 배누시주맙의 가변영역을 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 항체는 서열번호 121의 HCDR1, 서열번호 122의 HCDR2, 서열번호 123의 HCDR3을 포함하는 중쇄가변영역 및 서열번호 124의 LCDR1, 서열번호 125의 LCDR2, 서열번호 126의 LCDR3을 포함하는 경쇄가변영역을 포함할 수 있다.

[0059] 일 구체예에 있어서, 상기 항-VEGF 항체는 BAT-5906의 가변영역을 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 항체는 서열번호 127의 HCDR1, 서열번호 128의 HCDR2, 서열번호 129의 HCDR3을 포함하는 중쇄가변영역 및 서열번호 130의 LCDR1, 서열번호 131의 LCDR2, 서열번호 132의 LCDR3을 포함하는 경쇄가변영역을 포함할 수 있다.

[0060] 일 구체예에 있어서, 상기 항-VEGF 항체는 나비치시주맙의 가변영역을 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 항체는 서열번호 133의 HCDR1, 서열번호 134의 HCDR2, 서열번호 135의 HCDR3을 포함하는 중쇄가변영역 및 서열번호 136의 LCDR1, 서열번호 137의 LCDR2, 서열번호 138의 LCDR3을 포함하는 경쇄가변영역을 포함할 수 있다.

[0061] 일 구체예에 있어서, 상기 항-VEGF 항체는 딜파시맙의 가변영역을 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 항체는 서열번호 139의 HCDR1, 서열번호 140의 HCDR2, 서열번호 141의 HCDR3을 포함하는 중쇄가변영역 및 서열번호 142의 LCDR1, 서열번호 143의 LCDR2, 서열번호 144의 LCDR3을 포함하는 경쇄가변영역을 포함할 수 있다.

[0062] 일 구체예에 있어서, 상기 항-VEGF 항체는 hPV-19의 가변영역을 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 항체는 서열번호 145의 HCDR1, 서열번호 146의 HCDR2, 서열번호 147의 HCDR3을 포함하는 중쇄가변영역 및 서열번호 148의 LCDR1, 서열번호 149의 LCDR2, 서열번호 150의 LCDR3을 포함하는 경쇄가변영역을 포함할 수 있다.

[0063] 일 구체예에 있어서, 상기 항-VEGF 항체는 AT-001의 가변영역을 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 항체는 서열번호 151의 HCDR1, 서열번호 152의 HCDR2, 서열번호 153의 HCDR3을 포함하는 중쇄가변영역 및 서열번호 154의 LCDR1, 서열번호 155의 LCDR2, 서열번호 156 LCDR3을 포함하는 경쇄가변영역을 포함할 수 있다.

[0064] 일 구체예에 있어서, 상기 항-VEGF 항체는 서열번호 157의 중쇄 및 서열번호 158의 경쇄; 서열번호 159의 중쇄가변영역 및 서열번호 160의 경쇄; 서열번호 161의 중쇄 및 서열번호 162의 경쇄; 서열번호 163의 중쇄 및 서열번호 164의 경쇄; 서열번호 165의 중쇄 및 서열번호 166의 경쇄; 서열번호 167의 중쇄 및 서열번호 168의 경쇄; 서열번호 169의 중쇄 및 서열번호 170의 경쇄; 서열번호 171의 중쇄 및 서열번호 172의 경쇄; 서열번호 173의 중쇄 및 서열번호 174의 경쇄; 서열번호 175의 중쇄가변영역 및 서열번호 176의 경쇄가변영역; 또는 서열번호 177의 중쇄가변영역 및 서열번호 178의 경쇄가변영역을 포함하는 것일 수 있다.

[0065] 상기 항-VEGF 항체의 단편은 scFv(single chain variable fragment)일 수 있다. 이때, 상기 scFv는 중쇄가변영역과 경쇄가변영역이 펩타이드 링커로 연결된 형태를 의미한다. 구체적으로, 상기 scFv는 서열번호 179의 CDR1, 서열번호 180의 CDR2, 서열번호 181의 CDR3, 서열번호 182의 CDR4, 서열번호 183의 CDR5 및 서열번호 184의 CDR6을 포함하는 가변영역을 포함할 수 있다. 또한, 상기 scFv는 서열번호 185의 아미노산 서열을 가질 수 있다. 이때, 상기 scFv의 일 구체예는 브로루시주맙일 수 있다.

[0066] 상기 항-VEGF 항체는 HuMab G6-31 또는 B20-4.1의 가변영역을 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 항체는 서열번호 186의 HCDR1, 서열번호 187의 HCDR2, 서열번호 188의 HCDR3을 포함하는 중쇄가변영역 및 서열번호 189의 LCDR1, 서열번호 190의 LCDR2, 서열번호 191의 LCDR3을 포함하는 경쇄가변영역을 포함할 수 있다. 또한, 상기 항체는 서열번호 192의 HCDR1, 서열번호 193의 HCDR2, 서열번호 194의 HCDR3을 포함하는 중쇄가변영역 및 서열번호 195의 LCDR1, 서열번호 196의 LCDR2, 서열번호 197의 LCDR3을 포함하는 경쇄가변영역을 포함할 수 있다.

[0067] 상기 VEGF에 특이적으로 결합하는 항체는 당업자에게 알려진 항체를 제한 없이 의미할 수 있다. 다른 한가지 예로, 상기 항체는 미국등록특허 US 9,527,925 B2, 미국등록특허 US 8,268,314 B2 또는 미국공개특허 US 2019-0167790 A1에 개시된 항-VEGF 항체 또는 이의 단편을 사용할 수 있다.

[0068] **링커 및 Fc 변이체**

[0069] 상기 C3b 또는 C5에 특이적으로 결합하는 항체 단편; 및 VEGF에 특이적으로 결합하는 단백질은 링커에 의해 결합된 것일 수 있다. 이때, 상기 링커는 이에 제한되지는 않으나, 펩타이드 링커, 면역글로불린 단편 또는 이의 조합일 수 있다.

[0070] 상기 링커는 두 개의 단백질을 연결시켜준다. 링커의 일 구체예로는 1개 내지 50개의 아미노산, 알부민 또는 이의 단편, 또는 면역글로불린의 Fc 도메인 등을 포함할 수 있다. 이때, 상기 면역글로불린의 Fc 도메인은 면역글로불린의 중쇄 불변 영역 2(CH2) 및 중쇄 불변 영역 3(CH3)을 포함하며, 면역글로불린의 중쇄 및 경쇄의 가변 영역 및 경쇄 불변 영역 1(CH1)은 포함하지 않는 단백질을 의미한다. 상기 면역글로불린은 IgG, IgA, IgE, IgD 또는 IgM 일 수 있으며, 바람직하게는 IgG1일 수 있다. 이때, 야생형 면역글로불린 G1의 Fc 도메인은 서열번호 68의 아미노산 서열을 갖는 것일 수 있다. 본 명세서에서 Fc 도메인은 힌지 영역을 제외한, CH2 및 CH3 도메인을 포함한 영역을 지칭할 수 있다.

[0071] 또한, 상기 면역글로불린의 Fc 도메인은 야생형 Fc 도메인 뿐만 아니라, Fc 도메인 변이체일 수 있다. 또한, 본 명세서에서 사용한 용어 "Fc 도메인 변이체"는 야생형 Fc 도메인의 당쇄 형태(glycosylation pattern)와 다르거나, 야생형 Fc 도메인에 비해 증가된 당쇄, 야생형 Fc 도메인에 비해 감소한 당쇄, 또는 당쇄가 제거된(deglycosylated) 형태일 수 있다. 또한 무당쇄(aglycosylated) Fc 도메인도 포함된다. Fc 도메인 혹은 변이체는 배양조건 혹은 호스트의 유전자 조작을 통해 조정된 숫자의 시알산(sialic acid), 퓨코실화(fucosylation), 당화(glycosylation)를 갖도록 한 것일 수 있다.

[0072] 또한, 화학적 방법, 효소적 방법 및 미생물을 사용한 유전공학적 엔지니어링 방법 등과 같이 통상적인 방법으로 면역글로불린의 Fc 도메인의 당쇄를 변형시킬 수 있다. 또한, 상기 Fc 도메인 변이체는 면역글로불린 IgG, IgA, IgE, IgD 또는 IgM의 Fc 영역이 혼합된 형태일 수 있다. 또한, 상기 Fc 도메인 변이체는 상기 Fc 도메인의 일부 아미노산이 다른 아미노산으로 치환된 형태일 수 있다.

[0073] 본 명세서에서 사용한 용어 "Fc 도메인 변이체"는 야생형 Fc 도메인의 당쇄가 변경되거나, Fc 도메인 간의 서열이 혼합된 Fc 도메인이거나, 야생형 Fc 도메인의 일부 아미노산이 결실, 변경, 치환 및/또는 부가된 것을 의미한다. 상기 야생형 Fc 도메인의 일부 아미노산의 결실, 변경, 치환 및/또는 부가는 당업자에게 알려진 방법으로 제조될 수 있다. 일 구체예에 있어서, 상기 Fc 도메인 변이체는 야생형 Fc 도메인의 일부 아미노산 서열이 치환 및/또는 부가된 것일 수 있다.

[0074] 상기 치환 및/또는 부가에 의해 도입되는 "아미노산"은 라이신(K), 알라닌(A), 알지닌(R), 아스파라진(N), 아스파르트산(D), 시스테인(C), 글루타민(Q), 글루탐산(E), 글라이신(G), 히스티딘(H), 이소류신(I), 류신(L), 메티오닌(M), 페닐알라닌(F), 프로린(P), 세린(S), 트레오닌(T), 트립토판(W), 타이로신(Y) 및 발린(V)으로 구성된 군에서 선택되는 어느 하나일 수 있다.

[0075] 상기 Fc 도메인 변이는 항체의 활성 또는 기능을 조절하는 것일 수 있다. 일 구체예에 있어서, 상기 Fc 도메인 변이는 항체의 이펙터 기능(effector function) 또는 항체 세포 독성(antibody cytotoxic activities)을 조절하는 것일 수 있다.

[0076] 일 구체예에 있어서, 상기 Fc 도메인 변이체는 DANG 변이를 포함하는 것일 수 있다. 이때, "DANG 변이"는 인간 IgG1 또는 마우스 IgG2a 내의 효과기 기능을 제거하기 위한 D265A/N297G 돌연변이를 지칭한다.

[0077] IgG 분자에서 상기 Fc 영역이 매개하는 효과기 기능은 C1q 결합, 보체 의존성 세포독성, Fc 수용체 결합, 항체 의존성 세포 매개의 세포독성(ADCC), 식균작용, 세포 표면 수용체(예컨대, B 세포 수용체, BCR)의 저하 조절 등을 포함한다. 이러한 효과기 기능은 일반적으로 Fc 영역을 결합 도메인(예컨대, 항체 가변 도메인)과 결합시키는 것을 필요로 한다.

[0078] 비변이 Fc 영역의 아미노산 서열의 치환으로 효과기 기능을 변화시킬 수 있으며, 효과기 기능이 변화된 Fc 영역은 예를 들어 C1q 결합 및(또는) FcR 결합을 변형시켜 이에 따라 CDC 활성 및(또는) ADCC 활성을 변화시킴으로써 설계할 수 있다. 즉, 상기 "DANG 변이"는 항체 제조시 원하지 않는 효과기 작용이 발생하지 않도록 IgG 분자에서 상기 Fc 영역이 매개하는 효과기 기능을 제거함을 의미한다.

[0079] 상기 Fc 도메인 변이체의 일 구체예로는 서열번호 68의 아미노산 서열에서 D27A, N59G, D118E, L120M, D27A/N59G, 또는 D27A/N59G/D118E/L120M의 치환이 일어난 것일 수 있다. 또한, 서열번호 68의 아미노산 서열에서 209번째 위치에 라이신(K)이 부가된 것일 수 있다. 구체적으로, 상기 Fc 도메인 변이체의 일 구체예로는 서열번호 62 내지 67 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는 것일 수 있다.

[0080] 융합단백질은 Fc 도메인을 링커로 하여 이의 N-말단과 C-말단에 각각 C3b 또는 C5에 특이적으로 결합하는 항체 단편과 VEGF에 특이적으로 결합하는 단백질이 연결되거나, 혹은 VEGF에 특이적으로 결합하는 단백질과 C3b 또는 C5에 특이적으로 결합하는 항체 단편이 연결된 구조를 가질 수 있다. Fc 도메인의 N-말단 혹은 C-말단과 C3b 또는 C5에 특이적으로 결합하는 항체 단편 혹은 VEGF에 특이적으로 결합하는 단백질의 연결은 임의적으로 링커 펩타이드에 의해 이루어질 수 있다.

[0081] **융합단백질의 구조**

[0082] 구체적으로, 상기 융합단백질은 하기 구조식 (I) 또는 (II)로 이루어진 것일 수 있다:

[0083] N'-X-[링커(1)]n-Fc 도메인 또는 이의 변이체-[링커(2)]m-Y-C'(I)

[0084] N'-Y-[링커(1)]n-Fc 도메인 또는 이의 변이체-[링커(2)]m-X-C'(II)

[0085] 이때, 상기 구조식 (I) 및 (II)에 있어서,

[0086] 상기 N'은 융합단백질의 N-말단이고,

[0087] 상기 C'는 융합단백질의 C-말단이며,

[0088] 상기 X는 C3b 또는 C5에 특이적으로 결합하는 항체 단편이고,

[0089] 상기 Y는 VEGF에 특이적으로 결합하는 단백질이며,

[0090] 상기 링커(1) 및 링커(2)는 펩타이드 링커이고,

[0091] 상기 n 및 m은 각각 독립적으로, 0 또는 1이다.

[0092] 상기 C3b 또는 C5에 특이적으로 결합하는 항체 단편, 상기 VEGF에 특이적으로 결합하는 단백질 및 Fc 도메인은 각각 상술한 바와 같다.

[0093] 본 명세서에서 사용한 용어, "융합단백질"은 둘 이상의 단백질 또는 단백질 내 특정 기능을 담당하는 도메인이 각각의 단백질 또는 도메인이 본연의 기능을 담당하도록 연결된 재조합 단백질(recombinant protein)을 의미한다. 상기 둘 이상의 단백질 또는 도메인 사이에는 통상적으로 유연한 구조를 갖는 링커 펩타이드(linker peptide)가 삽입될 수 있다.

[0094] 이때, 상기 펩타이드 링커(1)은 5 내지 80개의 연속된 아미노산, 7 내지 70개의 연속된 아미노산, 또는 10 내지 60개의 연속된 아미노산, 또는 12 내지 50개의 아미노산으로 이루어질 수 있다. 일 구체예로 펩타이드 링커(1)은 30개의 아미노산으로 이루어질 수 있다. 또한, 펩타이드 링커(1)은 적어도 하나의 시스테인을 포함할 수 있다. 구체적으로, 1개, 2개 또는 3개의 시스테인을 포함할 수 있다. 또한, 상기 펩타이드 링커(1)는 면역글로불린의 힌지에서 유래된 것일 수 있고, $(G_4S)n$(이때, n은 1 내지 10의 정수)을 추가로 더 포함할 수 있다. 일 구체예에 있어서, 상기 펩타이드 링커(1)은 서열번호 53 내지 57 중 어느 하나의 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드 링커일 수 있다.

[0095] 상기 펩타이드 링커(2)는 1 내지 50개의 연속된 아미노산, 또는 3 내지 30개의 연속된 아미노산, 또는 5 내지 20개의 아미노산으로 이루어질 수 있다. 일 구체예로 상기 펩타이드 링커(2)는 $(G_4S)n$(이때, n은 1 내지 10의 정수) 일 수 있다. 이때, $(G_4S)n$에서 n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일 수 있다. 일 구체예에 있어서, 상기 펩타이드 링커(2)는 서열번호 58 내지 61 중 어느 하나의 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드 링커일 수 있다.

[0096] 일 구체예에 있어서, 상기 항체 단편은 C3b에 특이적으로 결합하는 Fab 또는 scFv일 수 있다.

[0097] 구체적으로, 상기 C3b에 특이적으로 결합하는 Fab 또는 scFv는 서열번호 20의 HCDR1, 서열번호 21의 HCDR2, 및 서열번호 22의 HCDR3를 포함하는 중쇄가변영역; 및 서열번호 23의 LCDR1, 서열번호 24의 LCDR2, 및 서열번호 25의 LCDR3를 포함하는 경쇄가변영역을 포함할 수 있다.

[0098] 또한, 상기 C3b에 특이적으로 결합하는 Fab 또는 scFv는 서열번호 28의 HCDR1, 서열번호 29의 HCDR2, 및 서열번호 30의 HCDR3를 포함하는 중쇄가변영역; 및 서열번호 31의 LCDR1, 서열번호 32의 LCDR2, 및 서열번호 33의 LCDR3를 포함하는 경쇄가변영역을 포함할 수 있다.

[0099] 또한, 상기 C3b에 특이적으로 결합하는 Fab 또는 scFv는 서열번호 36의 HCDR1, 서열번호 37의 HCDR2, 및 서열번

호 38의 HCDR3를 포함하는 중쇄가변영역; 및 서열번호 39의 LCDR1, 서열번호 40의 LCDR2, 및 서열번호 41의 LCDR3를 포함하는 경쇄가변영역을 포함할 수 있다.

[0100] 일 구체예에 있어서, 상기 C3b에 특이적으로 결합하는 Fab 또는 scFv는 서열번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄가변영역 및 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄가변영역을 포함할 수 있다. 또한, 상기 C3b에 특이적으로 결합하는 Fab 또는 scFv는 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄가변영역 및 서열번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄가변영역을 포함할 수 있다. 또한, 상기 C3b에 특이적으로 결합하는 Fab 또는 scFv는 서열번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄가변영역 및 서열번호 43의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄가변영역을 포함할 수 있다.

[0101] 일 구체예에 있어서, 상기 항체 단편은 C5에 특이적으로 결합하는 Fab 또는 scFv일 수 있다.

[0102] 구체적으로, 상기 C5에 특이적으로 결합하는 Fab 또는 scFv는 서열번호 44의 HCDR1, 서열번호 45의 HCDR2, 및 서열번호 46의 HCDR3를 포함하는 중쇄가변영역; 및 서열번호 47의 LCDR1, 서열번호 48의 LCDR2, 및 서열번호 49의 LCDR3를 포함하는 경쇄가변영역을 포함할 수 있다.

[0103] 일 구체예에 있어서, 상기 C5에 특이적으로 결합하는 Fab 또는 scFv는 서열번호 50의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄가변영역 및 서열번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄가변영역을 포함할 수 있다.

[0104] 본 발명의 융합단백질은 항-C3b 항체의 경쇄가변영역 및 경쇄불변영역을 포함하는 융합단백질과 항-C3b 항체의 중쇄가변영역, 중쇄불변영역(CH1), Fc 도메인 및 VEGF에 특이적으로 결합하는 단백질을 포함할 수 있다. 이때, VEGF에 특이적으로 결합하는 단백질은 항-C3b 항체에 적어도 1개가 포함될 수 있다. 또한, 상기 VEGF에 특이적으로 결합하는 단백질은 항-C3b 항체의 C 말단에 결합된 형태일 수 있다.

[0105] 또한, 본 발명의 융합단백질은 항-C5 항체의 경쇄가변영역 및 경쇄불변영역을 포함하는 융합단백질과 항-C5 항체의 중쇄가변영역, 중쇄불변영역(CH1), Fc 도메인 및 VEGF에 특이적으로 결합하는 단백질을 포함할 수 있다. 이때, VEGF에 특이적으로 결합하는 단백질은 항-C5 항체에 적어도 1개가 포함될 수 있다. 또한, 상기 VEGF에 특이적으로 결합하는 단백질은 항-C5 항체의 C 말단에 결합된 형태일 수 있다.

[0106] 일 구체예에 있어서, 상기 융합단백질은 서열번호 2의 폴리펩타이드 및 서열번호 9의 폴리펩타이드; 서열번호 4의 폴리펩타이드 및 서열번호 10의 폴리펩타이드; 서열번호 6의 폴리펩타이드 및 서열번호 11의 폴리펩타이드; 서열번호 8의 폴리펩타이드 및 서열번호 12의 폴리펩타이드; 서열번호 13의 폴리펩타이드; 서열번호 14의 폴리펩타이드; 서열번호 15의 폴리펩타이드; 또는 서열번호 16의 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

[0107] 구체적으로, 상기 서열번호 2, 4 및 6은 각각 항-C3b 항체의 경쇄가변영역 및 경쇄불변영역을 포함하는 융합단백질의 아미노산 서열이다. 또한, 서열번호 9, 10 및 11은 각각 항-C3b 항체의 i) 중쇄가변영역 및 중쇄불변영역(CH1), ii) Fc 도메인 및 iii) VEGF에 특이적으로 결합하는 단백질을 포함하는 아미노산 서열이다.

[0108] 또한, 상기 서열번호 8은 항-C5 항체의 경쇄가변영역 및 경쇄불변영역을 포함하는 융합단백질의 아미노산 서열이며, 서열번호 12는 i) 항-C5 항체의 중쇄가변영역 및 중쇄불변영역(CH1), ii) Fc 도메인 및 iii) VEGF에 특이적으로 결합하는 단백질을 포함하는 아미노산 서열이다.

[0109] 이때, 상기 서열번호 2 및 9의 조합, 서열번호 4 및 10의 조합, 서열번호 6 및 11의 조합, 서열번호 8 및 12의 조합은 각각 이황화(-S-S-) 결합에 의해 연결되고 비공유 상호작용에 의해 함께 유지된다.

[0110] 구체적으로, 상기 서열번호 13, 14 및 15는 각각 i) VEGF에 특이적으로 결합하는 단백질, ii) Fc 도메인, iii) 항-C3b 항체의 중쇄가변영역 및 iv) 항-C3b 항체의 경쇄가변영역을 포함하는 scFv를 포함하는 아미노산 서열이다.

[0111] 또한, 상기 서열번호 16은 i) VEGF에 특이적으로 결합하는 단백질, ii) Fc 도메인, iii) 항-C5 항체의 중쇄가변영역 및 iv) 항-C5 항체의 경쇄가변영역을 포함하는 scFv를 포함하는 아미노산 서열이다.

[0112] 또 다른 구체예에 있어서, 상기 융합단백질은 서열번호 2의 폴리펩타이드 및 서열번호 9의 폴리펩타이드; 서열번호 4의 폴리펩타이드 및 서열번호 10의 폴리펩타이드; 서열번호 6의 폴리펩타이드 및 서열번호 11의 폴리펩타이드; 서열번호 8의 폴리펩타이드 및 서열번호 12의 폴리펩타이드; 서열번호 13의 폴리펩타이드; 서열번호 14의 폴리펩타이드; 서열번호 15의 폴리펩타이드; 또는 서열번호 16의 폴리펩타이드에 대해 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다. 이때, 동일성은, 예를 들어, 퍼센트 상동성, NCBI(National Center of Biotechnology Information)의

BlastN software과 같은 상동성 비교 소프트웨어를 통해 결정될 수 있다.

[0113] **융합단백질 이량체**

[0114] 본 발명의 또 다른 측면은, C3b 또는 C5에 특이적으로 결합하는 항체 단편 및 VEGF에 특이적으로 결합하는 단백질을 포함하는 융합단백질 두 개가 결합된 융합단백질 이량체를 제공한다.

[0115] 이때, 이량체를 구성하는 융합단백질 간의 결합은 링커 내에 존재하는 시스테인에 의해 이황화 결합에 의해 이루어진 것일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 이량체를 구성하는 융합단백질은 동일한 것일 수도 있으나, 서로 상이한 융합단백질일 수 있다. 바람직하게는, 상기 이량체는 동형이량체(homodimer)인 것일 수 있다.

[0116] **융합단백질을 코딩하는 폴리뉴클레오티드**

[0117] 본 발명의 또 다른 측면은, C3b 또는 C5에 특이적으로 결합하는 항체 단편 및 VEGF에 특이적으로 결합하는 단백질을 포함하는 융합단백질을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 제공한다. 구체적으로, 폴리뉴클레오티드는 서열번호 77의 폴리뉴클레오티드 및 서열번호 70의 폴리뉴클레오티드; 서열번호 78의 폴리뉴클레오티드 및 서열번호 72의 폴리뉴클레오티드; 서열번호 79의 폴리뉴클레오티드 및 서열번호 74의 폴리뉴클레오티드; 서열번호 80의 폴리뉴클레오티드 및 서열번호 76의 폴리뉴클레오티드; 서열번호 81의 폴리뉴클레오티드; 서열번호 82의 폴리뉴클레오티드; 서열번호 83의 폴리뉴클레오티드; 또는 서열번호 84의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 것일 수 있다. 상기 폴리뉴클레오티드는 하나 이상의 염기가 치환, 결실, 삽입 또는 이들의 조합에 의해 변이될 수 있다. 뉴클레오티드 서열을 화학적으로 합성하여 제조하는 경우, 당업계에 널리 공지된 합성법, 예를 들어 문헌(Engels and Uhlmann, Angew Chem IntEd Engl., 37:73-127, 1988)에 기술된 방법을 이용할 수 있으며, 트리에스테르, 포스파이트, 포스포르아미다이트 및 H-포스페이트 방법, PCR 및 기타 오토프라이머 방법, 고체 지지체상의 올리고뉴클레오티드 합성법 등을 들 수 있다.

[0118] 일 구체예에 따르면, 상기 폴리뉴클레오티드는 서열번호 77의 폴리뉴클레오티드 및 서열번호 70의 폴리뉴클레오티드; 서열번호 78의 폴리뉴클레오티드 및 서열번호 72의 폴리뉴클레오티드; 서열번호 79의 폴리뉴클레오티드 및 서열번호 74의 폴리뉴클레오티드; 서열번호 80의 폴리뉴클레오티드 및 서열번호 76의 폴리뉴클레오티드; 서열번호 81의 폴리뉴클레오티드; 서열번호 82의 폴리뉴클레오티드; 서열번호 83의 폴리뉴클레오티드; 또는 서열번호 84의 폴리뉴클레오티드와 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 86%, 적어도 약 87%, 적어도 약 88%, 적어도 약 89%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 적어도 약 100%의 동일성을 가지는 핵산 서열을 포함할 수 있다.

[0119] 상기 폴리뉴클레오티드는 신호서열(signal sequence) 또는 리더 서열(leader sequence)을 코딩하는 핵산을 추가적으로 포함할 수 있다. 여기에서 사용된 용어 "신호서열"은 목적 단백질의 분비를 지시하는 신호펩타이드를 의미한다. 상기 신호펩타이드는 숙주세포에서 번역된 후에 절단된다. 구체적으로, 상기 신호서열은 ER(endoplasmic reticulum) 막을 관통하는 단백질의 이동을 개시하는 아미노산 서열이다.

[0120] 신호서열은 당업계에 그 특징이 잘 알려져 있으며, 통상 16 내지 30개의 아미노산 잔기를 포함하나, 그보다 더 많거나 적은 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 통상적인 신호 펩타이드는 기본 N-말단 영역, 중심의 소수성 영역 및 보다 극성인(polar) C-말단 영역의 세 영역으로 구성된다. 중심 소수성 영역은 미성숙 폴리펩타이드가 이동하는 동안 막지질 이중층을 통하여 신호서열을 고정시키는 4 내지 12개의 소수성 잔기를 포함한다.

[0121] 개시 이후에, 신호서열은 흔히 신호 펩티다아제(signal peptidases)로 알려진 세포 효소에 의하여 ER의 루멘(lumen) 내에서 절단된다. 이때, 상기 신호서열은 tPA(tissue plasminogen activator), HSV gDs(signal sequence of Herpes simplex virus glycoprotein D), 또는 성장 호르몬(growth hormone)의 분비신호서열일 수 있다. 바람직하게, 포유동물 등을 포함하는 고등 진핵 세포에서 사용되는 분비 신호서열을 사용할 수 있다.

[0122] **융합단백질을 코딩하는 폴리뉴클레오티드가 적재된 벡터**

[0123] 본 발명의 또 다른 측면은, 상기 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 제공한다.

[0124] 상기 벡터는 숙주세포에 도입되어 숙주세포 유전체 내로 재조합 및 삽입될 수 있다. 또는 상기 벡터는 에피좀으로서 자발적으로 복제될 수 있는 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 수단으로 이해된다. 상기 벡터는 선형 핵산, 플라스미드, 파지미드, 코스미드, RNA 벡터, 바이러스 벡터 및 이의 유사체들을 포함한다. 바이러스 벡터

의 예로는 레트로바이러스, 아데노바이러스 및 아데노-관련 바이러스를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0125] 구체적으로, 상기 벡터는 플라스미드 DNA, 파아지 DNA 등이 될 수 있고, 상업적으로 개발된 플라스미드(pUC18, pBAD, pIDTSAMRT-AMP 등), 대장균 유래 플라스미드(pYG601BR322, pBR325, pUC118, pUC119 등), 바실러스 서브틸리스 유래 플라스미드(pUB110, pTP5 등), 효모-유래 플라스미드(YEp13, YEp24, YCp50 등), 파아지 DNA(Charon4A, Charon21A, EMBL3, EMBL4, λgt10, λgt11, λZAP 등), 동물 바이러스 벡터(레트로바이러스(retrovirus), 아데노바이러스(adenovirus), 백시니아 바이러스(vaccinia virus) 등), 곤충 바이러스 벡터(배큘로바이러스(baculovirus) 등)이 될 수 있다. 상기 벡터는 숙주세포에 따라서 단백질의 발현량과 수식 등이 다르게 나타나므로, 목적에 가장 적합한 숙주세포를 선택하여 사용함이 바람직하다.

[0126] 본 명세서에서 사용된 용어, 목적 단백질의 "유전자 발현" 또는 "발현"은, DNA 서열의 전사, mRNA 전사체의 번역 및 융합단백질 생산물 또는 이의 단편의 분비를 의미하는 것으로 이해된다. 유용한 발현 벡터는 RcCMV(Invitrogen, Carlsbad) 또는 이의 변이체일 수 있다. 상기 발현 벡터는 포유류 세포에서 목적 유전자의 연속적인 전사를 촉진하기 위한 인간 CMV(cytomegalovirus) 프로모터 및 전사 후 RNA의 안정상태 수준을 높이기 위한 우태 성장 인자(bovine growth hormone) 폴리아데닐레이션 신호서열을 포함할 수 있다.

[0127] **융합단백질을 발현하는 형질전환된 세포**

[0128] 본 발명의 또 다른 측면은, 상기 벡터가 도입된 형질전환된 숙주세포를 제공한다.

[0129] 상기 형질전환 세포의 숙주세포로서, 원핵세포, 진핵세포, 포유동물, 식물, 곤충, 균류 또는 세포성 기원의 세포를 포함할 수 있지만 이에 한정되지 않는다. 상기 원핵세포의 일 예로는 대장균을 사용할 수 있다. 또한, 진핵세포의 일 예로는 효모를 사용할 수 있다. 또한, 상기 포유동물 세포로 CHO 세포, F2N 세포, CSO 세포, BHK 세포, 바우스(Bowes) 흑색종 세포, HeLa 세포, 911 세포, AT1080 세포, A549 세포, HEK 293 세포 또는 HEK293T 세포 등을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않으며, 당업자에게 알려진 포유동물 숙주세포로 사용 가능한 세포는 모두 이용 가능하다.

[0130] 또한, 숙주세포로 발현벡터를 도입하는 경우, $CaCl_2$ 침전법, $CaCl_2$ 침전법에 DMSO(dimethyl sulfoxide)라는 환원물질을 사용함으로써 효율을 높인 Hanahan 방법, 전기천공법(electroporation), 인산칼슘 침전법, 원형질 융합법, 실리콘 카바이드 섬유를 이용한 교반법, 아그로박테리아 매개된 형질전환법, PEG를 이용한 형질전환법, 덱스트란 설페이트, 리포펙타민 및 건조/억제 매개된 형질전환 방법 등이 사용될 수 있다.

[0131] 전술한 바와 같이, 융합단백질의 치료제로서의 특성을 최적하거나 기타 다른 목적을 위해 숙주세포가 갖고 있는 당화(glycosylation) 관련 유전자를 당업자에게 알려져 있는 방법을 통해 조작하여 융합단백질의 당쇄 패턴(예를 들어, 시알산, 퓨코실화, 당화)을 조정할 수 있다.

[0132] **융합단백질 생산 방법**

[0133] 본 발명의 또 다른 측면은, 상기 형질전환 세포를 배양하는 단계를 포함하는 C3b 또는 C5에 특이적으로 결합하는 항체 단편; 및 VEGF에 특이적으로 결합하는 단백질을 포함하는 융합단백질을 생산하는 방법을 제공한다. 구체적으로, 상기 생산방법은 i) 상기 형질전환 세포를 배양하여 배양물을 수득하는 단계; 및 ii) 상기 배양물로부터 융합단백질을 회수하는 단계를 포함할 수 있다.

[0134] 상기 형질전환 세포를 배양하는 방법은 당업계에 널리 알려져 있는 방법을 이용하여 수행할 수 있다. 구체적으로, 상기 배양은 배치 공정 또는 주입 배치 또는 반복 주입 배치 공정(Fed batch 또는 Repeated fed batch process)에서 연속식으로 배양할 수 있다.

[0135] **융합단백질 또는 이의 이량체의 용도**

[0136] 본 발명의 또 다른 측면은, 상기 C3b 또는 C5에 특이적으로 결합하는 항체 단편; 및 VEGF에 특이적으로 결합하는 단백질을 포함하는 융합단백질 또는 상기 융합단백질 두 개가 결합된 융합단백질 이량체를 유효성분으로 포함하는 안질환 치료 또는 예방용 약학 조성물을 제공한다.

[0137] 상기 융합단백질 및 융합단백질 이량체는 상술한 바와 같다.

[0138] 본 명세서에서 사용한 용어, "안질환"은 눈을 발병 부위로 하는 질병을 총칭하는 것일 수 있다. 상기 안질환은 보체 활성 또는 혈관신생으로 인해 촉발 또는 악화되는 안질환 또는 과도한 혈관신생을 주요 병증으로 포함하는 안질환을 의미할 수 있다. 상기 안질환은 노화-관련 황반 변성(AMD), 지도모양 위축증(GA), 맥락막 혈관신생(CNV), 포도막염, 당뇨병성 및 다른 허혈-관련 망막증, 당뇨병성 황반 부종, 병리적 근시, 폰 힙펠-린다우병,

눈의 히스토플라스마증, 망막 중심 정맥 폐색(CRVO), 각막 혈관신생 및 망막 혈관신생으로 구성된 군에서 선택된 어느 하나인 것일 수 있다.

[0139] 상기 약학 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 본 발명의 안질환 치료용 또는 예방용 약학 조성물에서 그 유효성분은 안질환 치료 활성을 나타내거나, 특히, 황반변성에 치료 효과를 나타낼 수 있는 한, 용도, 제형, 배합 목적 등에 따라 임의의 양(유효량)으로 포함될 수 있는데, 통상적인 유효량은 조성물 전체 중량을 기준으로 할 때 0.001 중량% 내지 20.0 중량% 범위 내에서 결정될 것이다. 본 명세서에서 사용한 용어 "유효량"이란 안질환의 상태 개선 또는 치료 효과, 특히 황반변성의 상태 개선 또는 치료 효과를 유도할 수 있는 유효성분의 양을 말한다. 이러한 유효량은 당업자의 통상의 능력 범위 내에서 실험적으로 결정될 수 있다.

[0140] 본 명세서에서 사용한 용어, "치료"는 치료학적 처리 및 예방적 처리를 모두 포함하는 의미로 사용될 수 있다. 이때, 예방은 개체의 병리학적 상태 또는 질환을 완화시키거나 감소시키는 의미로 사용될 수 있다. 일 구체예에서, 용어 "치료"는 인간을 포함한 포유류에서 질환을 치료하기 위한 적용이나 어떠한 형태의 투약을 모두 포함한다. 또한, 상기 용어는 질환 또는 질환의 진행을 억제하거나 늦추는 것을 포함하며; 손상되거나, 결손된 기능을 회복시키거나, 수리하여, 질환을 부분적이거나 완전하게 완화시키거나; 또는 비효율적인 프로세스를 자극하거나; 심각한 질환을 완화하는 의미를 포함한다.

[0141] 생체이용률과 같은 약동학적 파라미터(Pharmacokinetic parameters) 및 클리어런스율(Clearance rate)과 같은 기본적인 파라미터(Underlying parameters)도 효능에 영향을 줄 수 있다. 따라서, "향상된 효능"(예를 들어, 효능의 개선)은 향상된 약동학적 파라미터 및 향상된 효능에 기인할 수 있으며, 시험 동물 또는 인간 대상체에서 클리어런스율 및 안질환 치료 또는 개선과 같은 파라미터를 비교하여 측정될 수 있다.

[0142] 본 명세서에서 사용한 용어 "치료학적으로 유효한 양" 또는 "약학적으로 유효한 양"이란 대상 질환을 예방 또는 치료하는데 유효한 화합물 또는 조성물의 양으로서, 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며 부작용을 일으키지 않을 정도의 양을 의미한다. 상기 유효량의 수준은 환자의 건강상태, 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 방법, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료 기간, 배합 또는 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 일 구체예에 있어서, 치료학적으로 유효한 양은 안질환을 치료하는데 효과적인 약물의 양을 의미한다.

[0143] 이때, 상기 약학 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 더 포함할 수 있다. 상기 약학적으로 허용가능한 담체는 환자에게 전달하기에 적절한 비-독성 물질이면 어떠한 담체라도 가능하다. 증류수, 알코올, 지방, 왁스 및 비활성 고체가 담체로 포함될 수 있다. 약물학적으로 허용되는 애쥬번트(완충제, 분산제) 또한 약학 조성물에 포함될 수 있다.

[0144] 구체적으로, 상기 약학 조성물은 유효성분 이외에 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하여 당업계에 공지된 통상의 방법으로 투여 경로에 따라 비경구용 제형으로 제조될 수 있다. 여기서 "약제학적으로 허용되는" 의미는 유효성분의 활성을 억제하지 않으면서 적용(처방) 대상이 적응 가능한 이상의 독성을 지니지 않는다는 의미이다.

[0145] 상기 약학 조성물이 비경구용 제형으로 제조될 경우, 적합한 담체와 함께 당업계에 공지된 방법에 따라 주사제, 경피 투여제, 비강 흡입제 및 좌제의 형태로 제제화될 수 있다. 주사제로 제제화할 경우 적합한 담체로서는 멸균수, 에탄올, 글리세롤이나 프로필렌 글리콜 등의 폴리올 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 링거 용액, 트리에탄올 아민이 함유된 PBS(Phosphate Buffered Saline)나 주사용 멸균수, 5% 덱스트로스 같은 등장 용액 등을 사용할 수 있다. 약제학적 조성물의 제제화와 관련하여서는 당업계에 공지되어 있으며, 구체적으로 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences(19th ed., 1995)] 등을 참조할 수 있다. 상기 문헌은 본 명세서의 일부로서 간주된다.

[0146] 상기 약학 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태, 체중, 성별, 연령, 환자의 중증도, 투여 경로에 따라 1일 0.01 ug/kg 내지 10 g/kg 범위, 또는 0.01 mg/kg 내지 1 g/kg 범위일 수 있다. 투여는 1일 1회 또는 수회로 나누어 이루어질 수 있다. 이러한 투여량은 어떠한 측면으로든 본원 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 아니 된다.

[0147] 상기 약학 조성물이 적용(처방)될 수 있는 대상은 포유동물 및 사람이며, 특히 사람인 경우가 바람직하다. 본원의 약학 조성물은 유효성분 이외에, 안질환, 특히 황반변성 치료 효과를 갖는 것으로 공지된 임의의 화합물이나 천연 추출물을 추가로 포함할 수 있다.

[0148] 본 발명의 또 다른 측면은, 안질환 치료 또는 예방용 약제를 제조하기 위한 C3b 또는 C5에 특이적으로 결합하는 항체 단편; 및 VEGF에 특이적으로 결합하는 단백질을 포함하는 융합단백질 또는 이의 이량체의 용도를 제공한다.

[0149] 본 발명의 또 다른 측면은, C3b 또는 C5에 특이적으로 결합하는 항체 단편; 및 VEGF에 특이적으로 결합하는 단백질을 포함하는 융합단백질 또는 이의 이량체를 개체에 투여하는 단계를 포함하는 안질환을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0150] 상기 융합단백질, 상기 융합단백질 두 개가 결합된 융합단백질 이량체 및 안질환은 상술한 바와 같다. 이때, 상기 개체는 안질환을 앓고 있는 개체일 수 있다. 또한 상기 개체는 포유동물일 수 있으며, 바람직하게는 인간일 수 있다.

[0151] 상기 융합단백질 또는 융합단백질 이량체의 투여경로, 투여량 및 투여횟수는 환자의 상태 및 부작용의 유무에 따라 다양한 방법 및 양으로 대상에게 투여될 수 있고, 최적의 투여방법, 투여량 및 투여횟수는 통상의 기술자가 적절한 범위로 선택할 수 있다. 또한, 상기 융합 단백질 또는 융합단백질 이량체는 치료하고자 하는 질환에 대하여 치료효과가 공지된 다른 약물 또는 생리학적 활성물질과 병용하여 투여되거나, 다른 약물과의 조합 제제 형태로 제형화될 수 있다.

[0152] 이하, 본원 발명을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명한다. 단, 하기 실시예는 본원 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본원 발명의 범위가 한정되는 것은 아니다.

[0153] **제조예 1. 융합단백질의 제조**

표 1

[0154]

PROTEIN	Format	Description	해당서열
MOR09611	Mab	anti-C3b (MOR09611) HC	서열번호 1
		anti-C3b (MOR09611) LC	서열번호 2
MOR09675	Mab	anti-C3b (MOR09675) HC	서열번호 3
		anti-C3b (MOR09675) LC	서열번호 4
S77	Mab	anti-C3b (S77) HC-hu IgG1 Fc DANG	서열번호 5
		anti-C3b (S77) LC	서열번호 6
에클리주맙 (Eculizumab)	Mab	anti-C5 (Eculizumab) HC-hu IgG1 Fc DANG	서열번호 7
		anti-C5 (Eculizumab) LC	서열번호 8
PRO236	Fc-fusion	anti-C3b (MOR09611) HC-hu IgG1 Fc DANG-VEGF binder	서열번호 9
		anti-C3b (MOR09611) LC	서열번호 2
PRO237	Fc-fusion	anti-C3b (MOR09675) HC-hu IgG1 Fc DANG-VEGF binder	서열번호 10
		anti-C3b (MOR09675) LC	서열번호 4
PRO238	Fc-fusion	anti-C3b (S77) HC-hu IgG1 Fc DANG-VEGF binder	서열번호 11
		anti-C3b (S77) LC	서열번호 6
PRO239	Fc-fusion	anti-C5 (Eculizumab) HC-hu IgG1 Fc DANG-VEGF binder	서열번호 12
		anti-C5 (Eculizumab) LC	서열번호 8
PRO240	Fc-fusion	VEGF binder-hu IgG1 Fc DANG-anti-C3b (MOR09611) scFv	서열번호 13
PRO241	Fc-fusion	VEGF binder-hu IgG1 Fc DANG-anti-C3b (MOR09675) scFv	서열번호 14
PRO242	Fc-fusion	VEGF binder-hu IgG1 Fc DANG-anti-C3b (S77) scFv	서열번호 15
PRO243	Fc-fusion	VEGF binder-hu IgG1 Fc DANG-anti-C5 (Eculizumab) scFv	서열번호 16
PRO017	Fc-fusion	hu IgG1 Fc DANG	서열번호 17
KNP-301	Fc-fusion	hu CRIg-hu IgG1 Fc DANG-VEGF binder	서열번호 18
아필리버셉트 (Aflibercept)	Fc-fusion	VEGF binder-hu IgG1 Fc	서열번호 19

[0155] [서열번호 1]은 인간 항-C3b 항체 MOR09611의 중쇄 서열이다.

[0156] [서열번호 2]는 인간 항-C3b 항체 MOR09611의 경쇄 서열이다.

[0157] [서열번호 3]은 인간 항-C3b 항체 MOR09675의 중쇄 서열이다.

[0158] [서열번호 4]는 인간 항-C3b 항체 MOR09675의 경쇄 서열이다.

[0159] [서열번호 5]는 인간 항-C3b 항체 S77의 중쇄가변영역 서열과 인간 IgG1 CH1 영역 서열, DANG 변이 (D265A, N297G)를 통해 이펙터 기능(effector function)을 제거한 인간 IgG1 Fc로 구성된다.

[0160] [서열번호 6]은 인간 항-C3b 항체 S77의 경쇄 서열이다.

[0161] [서열번호 7]은 인간 항-C5 (anti-C5) 항체 에클리주맙(Eculizumab)의 중쇄가변영역 서열과 인간 IgG1 CH1 영역 서열, 인간 IgG1 Fc DANG으로 구성된다.

[0162] [서열번호 8]은 인간 항-C5 항체 에클리주맙의 경쇄 서열이다.

[0163] [서열번호 9]는 인간 항-C3b 항체 MOR09611의 중쇄가변영역 서열과 인간 IgG1 CH1 영역 서열, 인간 IgG1 Fc DANG, 링커 GGGGSGGGGS(서열번호 59), 아필리버셉트(Aflibercept)의 VEGF 결합부위로 구성된다.

[0164] [서열번호 10]은 인간 항-C3b 항체 MOR09675의 중쇄가변영역 서열과 인간 IgG1 CH1 영역 서열, 인간 IgG1 Fc DANG, 링커 GGGGSGGGGS, 아필리버셉트의 VEGF 결합부위로 구성된다.

[0165] [서열번호 11]은 인간 항-C3b 항체 S77의 중쇄가변영역 서열과 인간 IgG1 CH1 영역 서열, 인간 IgG1 Fc DANG, 링커 GGGGSGGGGS, 아필리버셉트의 VEGF 결합부위로 구성된다.

[0166] [서열번호 12]는 인간 항-C5 항체 에클리주맙의 중쇄가변영역 서열과 인간 IgG1 CH1 영역 서열, 인간 IgG1 Fc DANG, 링커 GGGGSGGGGS, 아필리버셉트의 VEGF 결합부위로 구성된다.

[0167] [서열번호 13]은 아필리버셉트의 VEGF 결합부위, 링커 GGGGS(서열번호 58), 인간 IgG1 Fc DANG, 링커 GGGGSGGGGSGGGGS(서열번호 60), 인간 항-C3b 항체 MOR09611의 중쇄 가변영역 서열, 링커 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS(서열번호 61) 및 MOR09611의 경쇄가변영역 서열로 구성된다.

[0168] [서열번호 14]는 아필리버셉트의 VEGF 결합부위, 링커 GGGGS, 인간 IgG1 Fc DANG, 링커 GGGGSGGGGSGGGGS, 인간 항-C3b 항체 MOR09675의 중쇄가변영역 서열, 링커 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS 및 MOR09675의 경쇄가변영역 서열로 구성된다.

[0169] [서열번호 15]는 아필리버셉트의 VEGF 결합부위, 링커 GGGGS, 인간 IgG1 Fc DANG, 링커 GGGGSGGGGSGGGGS, 인간 항-C3b 항체 S77의 중쇄가변영역 서열, 링커 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS 및 S77의 경쇄가변영역 서열로 구성된다.

[0170] [서열번호 16]은 아필리버셉트의 VEGF 결합부위, 링커 GGGGS, 인간 IgG1 Fc DANG, 링커 GGGGSGGGGSGGGGS, 인간 항-C5 항체 에클리주맙의 경쇄가변영역 서열, 링커 GGGGSGGGGSGGGGS 및 에클리주맙의 중쇄가변영역 서열로 구성된다.

[0171] [서열번호 17]은 인간 IgG1 Fc DANG으로 구성된다.

[0172] [서열번호 18]은 인간 CRIg 단백질의 세포외도메인 영역(20-283)과 링커 GGGGS, 인간 IgG1 Fc DANG으로 구성된다.

[0173] [서열번호 19]는 아필리버셉트의 서열로 구성된다.

[0174] MOR09611(서열번호 1 및 2)은 인간 항-C3b 항체이다.

[0175] MOR09675(서열번호 3 및 4)은 인간 항-C3b 항체이다.

[0176] S77(서열번호 5 및 6)은 인간 항-C3b 항체이다.

[0177] Eculizumab(서열번호 7 및 8)은 인간 항-C5 항체이다.

[0178] PRO236(서열번호 2 및 9)은 인간 항-C3b 항체 MOR09611과 아필리버셉트의 VEGF 결합부위가 각각 N-말단과 C-말단에 위치한, 이펙터 기능이 제거된 이중 특이적 항체이다.

[0179] PRO237(서열번호 4 및 10)은 인간 항-C3b 항체 MOR09675와 아필리버셉트의 VEGF 결합부위가 각각 N-말단과 C-말단에 위치한, 이펙터 기능이 제거된 이중 특이적 항체이다.

[0180] PRO238(서열번호 6 및 11)은 인간 항-C3b 항체 S77과 아필리버셉트의 VEGF 결합부위가 각각 N-말단과 C-말단에 위치한, 이펙터 기능이 제거된 이중 특이적 항체이다.

[0181] PRO239(서열번호 8 및 12)는 인간 항-C5 항체 에클리주맙과 아필리버셉트의 VEGF 결합부위가 각각 N-말단과 C-말단에 위치한, 이펙터 기능이 제거된 이중 특이적 항체이다.

[0182] PRO240(서열번호 13)은 아필리버셉트의 VEGF 결합부위와 인간 항-C3b 항체 MOR09611 단일쇄 가변영역 단편(single chain fragment variable, scFv) 서열이 각각 N-말단과 C-말단에 위치한, 이펙터 기능이 제거된 이중 특이적 항체이다.

[0183] PRO241(서열번호 14)은 아필리버셉트의 VEGF 결합부위와 인간 항-C3b 항체 MOR09675 서열의 단일쇄 가변영역 단편 서열이 각각 N-말단과 C-말단에 위치한, 이펙터 기능이 제거된 이중 특이적 항체이다.

[0184] PRO242(서열번호 15)는 아필리버셉트의 VEGF 결합부위와 인간 항-C3b 항체 S77 단일쇄 가변영역 단편 서열이 각각 N-말단과 C-말단에 위치한, 이펙터 기능이 제거된 이중 특이적 항체이다.

[0185] PRO243(서열번호 16)은 아필리버셉트의 VEGF 결합부위와 인간 항-C5 항체 에클리주맙 단일쇄 가변영역 단편 서열이 각각 N-말단과 C-말단에 위치한, 이펙터 기능이 제거된 이중 특이적 항체이다.

[0186] KNP-301(서열번호 18)은 인간 CRIg의 세포외도메인 영역과 아필리버셉트의 VEGF 결합부위가 각각 N-말단과 C-말단에 위치한, 이펙터 기능이 제거된 Fc-융합 단백질 이량체이다.

[0187] [서열번호 1] anti-C3b (MOR09611) HC

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMTWVRQAPGKGLEWVSSIKIKPDGYAASVKGRFTI

SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLFYQYFARMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL

GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV*EP*

*KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGP*SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR

EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC

LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS

LSPGK

[0188]

[0189] [서열번호 2] anti-C3b (MOR09611) LC

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSG

TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHDTFRPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE

AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0190]

[0191] [서열번호 3] anti-C3b (MOR09675) HC

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYINWVRQAPGQGLEWMGIISPNQGTTGYAQKFQGRV

TMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGNYDHLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG

CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVIQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV*EPK*

*SCDKTHTCPPCPAPEAAGGP*SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE

EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL

VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL

SPGK

[0192]

[0193] [서열번호 4] anti-C3b (MOR09675) LC

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASTLQSGVPSRFSGSGSG

TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDWHTLPVTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR

[0194] EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0195] [서열번호 5] anti-C3b (S77) HC-hu IgG1 Fc DANG

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFTSSSVSWVRQAPGKGLEWVGLIYPYNGFNYYADSVKGRF

TISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARNALYGSGGYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG

GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVIQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD

KRV*EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGP*SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA

KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ

VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT

[0196] QKSLSLSPGK

[0197] [서열번호 6] anti-C3b (S77) LC

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSG

TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYATLPTFEQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE

[0198] AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0199] [서열번호 7] anti-C5 (Eculizumab) HC-hu IgG1 Fc DANG

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGSTEYTENFKDRV

TMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG

TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVIQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK

RV*EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGP*SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK

TKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV

SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ

[0200] KSLSLSPGK

[0201] [서열번호 8] anti-C5 (Eculizumab) LC

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIYGALNWYQQKPGKAPKLLIYGATNLADGVPSRFSGSGSG

TDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVLNTPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE

[0202] AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0203] [서열번호 9] anti-C3b (MOR09611) HC-hu IgG1 Fc DANG-VEGF binder

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMTWVRQAPGKGLEWVSSIKIKPDGYAASVKGRFTI
SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLFYQYFARMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV*EP*
*KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGP*SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGGGGGSGGGGSSDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSR
KGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELNVGIDF
NWEYPSSKHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEK

[0204]

[0205] [서열번호 10] anti-C3b (MOR09675) HC-hu IgG1 Fc DANG-VEGF binder

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYINWVRQAPGQGLEWMGIISPNQGTTGYAQKFQGRV
TMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGNYDHLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVIQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV*EPK*
*SCDKTHTCPPCPAPEAAGGP*SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPGGGGGSGGGGSSDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRK
GFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELNVGIDFN
WEYPSSKHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEK

[0206]

[0207] [서열번호 11] anti-C3b (S77) HC-hu IgG1 Fc DANG-VEGF binder

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFTSSSVSWVRQAPGKGLEWVGLIYPYNGFNYYADSVKGRF
TISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARNALYGSGGYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG
GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVIQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD
KRV*EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGP*SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGGGGGSGGGGSSDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRI
IWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELN
VGIDFNWEYPSSKHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEK

[0208]

[0209] [서열번호 12] anti-C5 (Eculizumab) HC-hu IgG1 Fc DANG-VEGF binder

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGSTEYTENFKDRV
TMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVIQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK
RV*EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGP*SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGGGGGSGGGGSSDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRII
WDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELNV
GIDFNWEYPSSKHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEK

[0210]

[0211] [서열번호 13] VEGF binder-hu IgG1 Fc DANG-anti-C3b (MOR09611) scFv

SDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISN

ATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELNVGIDFNWEYPSS

KHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKGGGGS*DKTHTCPP*

*CPAPEAAGGP*SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVV

SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA

VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGG

GGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMTWVRQAPGKGLEWVSSIKIKPDGYAASVKGRFT

ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLFYQYFARMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM

TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ

PEDFATYYCQQHDTFRPTFGQGTKVEIK

[0212]

[0213] [서열번호 14] VEGF binder-hu IgG1 Fc DANG-anti-C3b (MOR09675) scFv

SDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISN

ATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELNVGIDFNWEYPSS

KHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKGGGGS*DKTHTCPP*

*CPAPEAAGGP*SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVV

SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA

VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGG

GGSGGGGSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYINWVRQAPGQGLEWMGIISPNQGTTGYAQKFQGR

VTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGNYDHLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMT

QSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP

EDFATYYCQQDWHTLPVTFGQGTKVEIK

[0214]

[0215] [서열번호 15] VEGF binder-hu IgG1 Fc DANG-anti-C3b (S77) scFv

SDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISN

ATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELNVGIDFNWEYPSS

KHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKGGGGS*DKTHTCPP*

*CPAPEAAGGP*SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVV

SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA

VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGG

GGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFSFTSSSV**SWVRQAPGKGLEWVG**LIYPYNGFNYYADSVKG**R

FTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**NALYGSGGYYAMDY**WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG

SDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQDVSTAVA**WYQQKPGKAPKLLIY**SASFLYS**GVPSRFSGSGSGTDFTLT

ISSLQPEDFATYYC**QQSYATLPT**FEQGTKVEIK

[0216]

[0217] [서열번호 16] VEGF binder-hu IgG1 Fc DANG-anti-C5 (Eculizumab) scFv

SDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISN

ATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELNVGIDFNWEYPSS

KHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKGGGGS*DKTHTCPP*

*CPAPEAAGGP*SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVV

SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA

VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGG

GGSGGGGSMADIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**GASENIYGAL**NWYQQKPGKAPKLLIY**GATNLAD**GVPSRFSGS

GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QNVLNTPLT**FGQGTKVEIKRTGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGA

SVKVSCKASGYIFS**NYWIQ**WVRQAPGQGLEWMG**EILPGSGSTEYTENFKD**RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDT

AVYYCAR**YFFGSSPNWYFDV**WGQGTLVTVSS

[0218]

[0219] [서열번호 17] hu IgG1 Fc DANG

*DKTHTCPPCPAPELLGGP*SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK

TKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV

SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ

KSLSLSPGK

[0220]

[0221] [서열번호 18] hu CRIg-hu IgG1 Fc DANG-VEGF binder

RPILEVPESVTGPWKGDVNLPCTYDPLQGYTQVLVKWLVQRGSDPVTIFLRDSSGDHIQQAKYQGRLH
VSHKVPGDVSLQLSTLEMDDRSHYTCEVTWQTPDGNQVVRDKITELRVQKLSVSKPTVTTGSGYGFTVPQGMRIS
LQCQARGSPPISYIWYKQQTNNQEPIKVATLSTLLFKPAVIADSGSYFCTAKGQVGSEQHSDIVKFVVKDSSKLL
KTKTEAPTTMTYPLKATSTVKQSWDWTTDMDGYLGETSAGPGKSLPGGGGS*DKTHTCPPCPAPELLGGP*SVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSSDTGRPFVEMYSE
IPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLY
KTNYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELNVGIDFNWEYPSSKHQHKKLVNRDLKTQSGSEM
KKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEK

[0222]

[0223] [서열번호 19] VEGF binder-hu IgG1 Fc

SDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISN
ATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELNVGIDFNWEYPSS
KHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEK*DKTHTCPPCPAPE*
*LLGGP*SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0224]

[0225] **제조예 2. 단백질의 제조**

[0226] **제조예 2.1. 벡터 구성과 플라스미드 맥시-프렙**

[0227] 하기 표 2 및 표 3은 사용한 시약 및 장비를 기재하였다.

표 2

[0228]

시약	제조사	Catalog#
pTT5	chempartner	
In-Fusion HD cloning kit	Clontech	639648
Accuprime pfx DNA polymerase	Invitrogen	12344-04
Gel DNA fragment purification Kit	TaKaRa	D823A
FastDigest® BamHI	Fermentas	FD0055
FastDigest® EcoRI	Fermentas	FD0275

표 3

[0229]

장비 및 도구	제조사	모델명
생물 안전 작업대	NUAIRE	LabGard class II
원심분리기	Eppendorf	5424

젤 이미징 시스템	Tanon	2500R

[0230] PCR을 통해 합성한 DNA 단편을 증폭시키고, PCR 생성물을 젤로 정제하였다. 제한효소 EcoRI와 BamHI로 pTT5 벡터를 자르고 난 후 젤을 정제하였다. In-Fusion Kit를 이용해 각각의 PCR 생성물과 선형 벡터를 연결하였다. 생성된 벡터를 ECOS101 DH5α competent cell에 형질전환 시키고, 100 μg/mL 엠피실린을 함유하는 2xYT 한천 판에 배양하였다. 모든 조작 과정은 표준 형질 전환 프로토콜을 따라 수행하였다. 콜로니 PCR로 양성 재조합체를 확인하고, 재조합 플라스미드를 sequence-verify sequencing을 수행하였다. 단일 콜로니를 선택하여 100 μg/mL 엠피실린을 함유하는 5 mL 2xYT 배지에 종균을 접종하였다. 37℃에서 8시간 동안 흔들며 배양하였다.

[0231] 이후, 종균을 1:1,000의 비율로 200 mL의 선택적 2xYT 배지에 희석하였다. 37℃에서 16시간 동안 흔들면서 배양하였다. 4℃, 4,700 rpm에서 10분동안 원심 분리하여 박테리아 세포를 수확하였다. 12 mL의 RES-EF 완충액에 박테리아 펠릿을 재부유시켰다. 그 후, 12 mL의 LYS-EF 완충액을 첨가하고, 밀봉한 튜브를 힘차게 뒤집어 완전히 혼합한 뒤, 실온에서 5분간 배양하였다. 12 mL의 NEU-EF 완충액을 용해물에 첨가하고, 힘차게 뒤집어 빠르게 완전히 혼합하였다. NucleoBond® Xtra 컬럼 필터에 용해물을 주입하기 전, 필터의 막힘을 방지하기 위해 용해물 튜브를 3번 정도 뒤집어 침전물의 균질한 현탁을 제조하였다.

[0232] 그 후, 10 mL의 필터 세척 완충액 FIL-EF로 NucleoBond® Xtra 컬럼 필터와 NucleoBond® Xtra 컬럼을 세척하였다. NucleoBond® Xtra 컬럼 필터를 빼내거나 컬럼을 거꾸로 뒤집어 제거하였다. 90 mL의 세척 완충액 ENDO로 NucleoBond® Xtra 컬럼을 세척하였다.

[0233] 45 mL의 세척 완충액 WASH-EF로 NucleoBond® Xtra 컬럼을 세척하였다. 15 mL의 용출 완충액 ELU로 플라스미드 DNA를 용출시켰다. 용출액은 50 mL 원심분리 튜브에 수집하였다. 10.5 mL의 상온 이소프로판올을 첨가하여 용출된 플라스미드 DNA를 침전시켰다. 볼텍스 후, 혼합물을 2분간 그대로 방치하였다.

[0234] 그 후, 5 mL의 70% 에탄올을 펠릿에 첨가하였다. 파이펫 팁을 이용해 튜브에서 에탄올을 조심스럽게 완전히 제거하였다. 펠릿을 상온(20-25℃)에서 건조시켰다. 그 후, DNA 펠릿을 1,000 μL의 정제수로 용해시켰다.

[0235] **제조예 2.2. 세포 형질 주입과 단백질 발현**

[0236] 하기 표 4에 사용한 재료 및 시약을 기재하였다.

표 4

[0237]

재료 및 시약	제조사(Product #)
293F cells	Invitrogen(R790-07)
OPM 293	OPM(81075-001)
Pluronic® F-68, 10%(100X)	Gibco(24040-032)
1 mg/mL PEI	Polyscience(23966)
OPTI MEM I	Gibco(31985088)
Peptone(20x)	FLUKA(P0521-1KG)
셰이커 플라스크	
ISF1-X 배양기 셰이커	Kuhner shaker

[0238] 완전 배지를 넣은 293F seed strain을 130 rpm, 37℃, 8% CO_2의 배양기 셰이커에서 유지하였다. 세포를 0.3 내지 0.4x10^6 cells/mL의 밀도로 배양하고, 매 2 내지 3일마다 배지를 교환하였다. 형질 주입 24시간 전, 새로 계대 배양한 293F 세포를 2.6x10^6 cells/mL로 준비하였다. 준비한 세포는 130 rpm, 37℃, 8% CO_2의 배양기 셰이커에서 배양하였다.

[0239] 형질 주입 당일, 새로운 배지를 사용하여 5.0x10^6 cells/mL의 밀도로 세포를 조정하였다. 3 L 셰이커 플라스크에서 1 L의 총 부피로 수행하였다. 0.4 mg HC 및 0.6 mg LC 플라스미드를 50 mL OPTI MEM I으로 희석하고, 0.22 μm 필터로 여과하였다. 그 후, 2 mg PEI를 50 mL OPTI MEM I으로 희석하여 형질 주입 시약을 준비하였다.

[0240] 희석된 PEI를 DNA 혼합물에 첨가한 뒤, 즉시 혼합하였다. 이후 15분간 상온에서 배양하였다. 2.6x10^6 cells/mL로 준비한 293F 세포에 DNA-PEI 혼합물을 첨가하였다. 이후 세포는 130 rpm, 37℃, 8% CO_2의 배양기 셰이커에서

24시간 동안 계속 배양하였다. 형질 주입 24시간 후, 최종 농도가 0.5%가 되도록 배양액의 1/20에 10% 펩톤을 첨가하였다. 이후 세포는 130 rpm, 37℃, 8% CO_2의 배양기 셰이커에서 계속 배양하였다. 형질 주입 후 2 내지 5일 기간에 매일 세포 밀도/생존 능력을 측정하고 기록하였다. 형질 주입 7일 후 또는 세포 생존 능력이 70% 미만에서 정제를 위해 세포를 수확하였다.

[0241] **제조예 2.3. 단백질 정제**

[0242] 하기 표 5 내지 표 7은 단백질 정제를 위해 사용한 시약, 각 완충액의 구성 및 장비를 나타낸 것이다.

표 5

[0243]

시약	제조사	Catalog#
Mabselect SuRe	GE Healthcare	11003493
Tris	SIGMA	77-86-1
NaCl	ACROS ORGANIVS	7647-14-5
Sodium citrate	Adamas-beta	76198B
Citric acid	GENERAL-Reagent	G83162B
Arginine	VETEC	V900343-500G
Succinic acid	Sigma-Aldrich	S9512-500G
Triton X-100	ABCONE	X10010-1L
Triton X-114	SIGMA-ALDRICH	X114
Millex-GP Filter Unit 0.22 ㎛ Sterile	MILLIPORE	SLGP033RS
NaOH	Merck	B146369740

표 6

[0244]

완충액 A	25 mM Tris, 150 mM NaCl, pH 8.0
완충액 B	25 mM Tris, 150 mM NaCl,0.1% Triton X-100, 0.1% Triton X-114 pH 8.0
완충액 C	100 mM Sodium Citrate, 150 mM NaCl, pH 3.0
완충액 D	1 M Arginine, 400 mM Succinic acid, pH 9.0
최종 완충액	10 mM PB, pH 7.4, 40 mM NaCl, 5% sucrose

표 7

[0245]

기기	제조사	모델명
AKTA Pure	GE Healthcare	29-0182-24
원심분리기	Beckman	J-26xp
젤 이미징 시스템	Tanon	2500R
Sartopore 2 filter	Sartorius	5445307H9-OO-A

[0246] MabSelect Sure 컬럼을 이용하여 단백질을 정제하였다. 구체적으로, 2,000xg, 4℃에서 20분간 원심 분리하여 상층액을 수확하였다. 그 후, Sartopore 2 필터로 상층액을 여과하였다. 완충액 A로 평형화된 5 mL MabSelect Sure 컬럼으로 정화된 상층액을 로딩하였다. 그 후, A280 흡광도가 기준치에 도달할 때까지 완충액 A로 컬럼을 세척하였다. 또한, 10 CV 완충액 B로 컬럼을 세척하였다. 또한, 10 CV 완충액 A로 컬럼을 세척하였다. 그 후, 6 CV 완충액 C로 결합된 단백질을 용출하고, 1/6 부피의 완충액 D를 넣어 용출한 물질을 중화한 후, SDS-PAGE와 SEC-HPLC 분석을 진행하였다.

[0247] 그 후, SEC 컬럼을 이용하여 단백질을 정제하였다. 구체적으로, 최종 완충액으로 평형화된 SEC 컬럼에 상층액을 로딩한 뒤, 최종 완충액과 함께 단백질을 용출하였다.

[0248] 그 결과, 도 1a 내지 도 1c에 나타낸 것과 같이, 정제된 융합단백질 이량체인 MOR09611, MOR09675, S77, 에클리주맙, PRO236, PRO237, PRO238, PRO239, PRO240, PRO241, PRO242, PRO243, PRO017, KNP-301 및 아필리버셉트를 SDS-PAGE로 확인하였다.

[0249] **실험예 1. ELISA를 통한 융합단백질의 보체 단백질 및 VEGF와의 결합 친화도 확인**

[0250] 일 구체예의 융합단백질 이량체가 보체 경로를 저해하는지 여부를 확인하기 위하여, 효소면역분석법을 통해 KNP-301, MOR09611, MOR09675, PRO236, PRO237, PRO238, PRO239, PRO241, PRO242, S77 및 에클리주맙의 C3b 단백질의 결합 여부를, PRO239, 에클리주맙 및 PRO017의 C5 결합 여부를 확인하였다.

[0251] 구체적으로, 인간 C3b 단백질을 플레이트에 고정하고 KNP-301, MOR09611, MOR09675, PRO236, PRO237, PRO238, PRO239, PRO241, PRO242, S77 및 에클리주맙을 결합시켰다. 다음으로, 항-인간 면역글로불린 G 항체 및 항-겨자무과산화효소(HRP) 항체를 순차적으로 결합시켰다. 더불어, 인간 C5 단백질을 플레이트에 고정하고 PRO239, 에클리주맙 및 PRO017을 인간 C5에 결합시켰다.

[0252] 그 결과, 도 3a 및 도 3b에 나타낸 것과 같이, KNP-301, MOR09611, MOR09675, PRO236, PRO237, PRO238, PRO241, PRO242 및 S77이 농도 의존적인 방법으로 인간 C3b에 결합함을 확인하였다. 또한 도 4에 나타낸 것과 같이, PRO239 내지 에클리주맙이 농도 의존적으로 인간 C5에 결합함을 확인하였다.

[0253] 일 구체예의 융합단백질의 항-VEGF 작용 여부를 확인하기 위하여, 효소면역분석법을 통해 융합단백질 및 인간 VEGF165 단백질의 결합 여부를 인간 VEGF165에 대한 PRO236, PRO237, PRO238, PRO239, PRO241, PRO242 및 PRO017의 결합 친화도를 ELISA를 통해 확인하였다.

[0254] 구체적으로, 인간 VEGF165 단백질을 플레이트에 고정하고 PRO236, PRO237, PRO238, PRO239, PRO241, PRO242, PRO017 및 대조군으로써 아필리버셉트를 결합시켰다. 다음으로 항-인간 면역글로불린 G 항체와 항-겨자무과산화효소(HRP) 항체를 순차적으로 결합시켰다.

[0255] 그 결과, 도 5a 및 도 5b에 나타낸 것과 같이, 효소면역분석법 확인 결과 항-VEGF를 가지고 있는 아필리버셉트, PRO236, PRO237, PRO238, PRO239, PRO241 및 PRO242가 농도 의존적으로 인간 VEGF165에 결합함을 확인하였다.

[0256] **실험예 2. 용혈 분석을 통한 대체 보체 경로 억제 효과 분석**

[0257] 일 구체예의 융합 단백질 이량체가 대체 보체 경로를 억제함을 확인하기 위하여, KNP-301, MOR09611, MOR09675, PRO236, PRO237, PRO239, PRO241, PRO242, S77 및 에클리주맙의 용혈 분석(AH50)을 수행하였다. 구체적으로, 토끼 적혈구 0.5 mL을 TBS로 10분 동안 400xg에서 원심분리기를 사용하여 세척하였다. 이 과정을 2번 반복한 후, 토끼 적혈구를 GVB EGTA 완충액으로 10분 동안 400xg에서 원심분리기를 사용하여 다시 한번 세척하였다. 그 후, 토끼 적혈구의 농도를 GVB EGTA 완충액을 사용하여 $1x10^{9}$ cells/mL로 조정하였다.

[0258] 민감화된 적혈구를 통해 AH50을 분석하기 위하여, 12% 인간 C1q-결핍 혈청을 96-well plate에 추가하였다(50 μL/well). 또한, 여러 농도의 KNP-301, MOR09611, MOR09675, PRO236, PRO237, PRO239, PRO241, PRO242, S77 및 에클리주맙을 처리하였다. 4℃에서 30분 동안 배양한 후 토끼 적혈구를 추가하였다($2x10^{6}$/well, 50 μL/well). 37℃에서 1.5시간 동안 배양하고 10분 동안 600xg에서 원심분리하였다. 상층액 110 μL를 수집 후 OD415 값을 측정하였다.

[0259] KNP-301, MOR09611, MOR09675, PRO236, PRO237, PRO239, PRO241, PRO242, S77 및 에클리주맙의 대체 보체 경로 억제 효과를 AH50 용혈 분석을 통해 확인하였다.

[0260] 그 결과, 도 6a 내지 도 6c에 나타낸 것과 같이, KNP-301, MOR09611, MOR09675, PRO236, PRO237, PRO239, PRO241, PRO242, S77 및 에클리주맙이 농도 의존적으로 대체 보체 경로에 의한 용혈작용을 억제시키는 것을 확인하였다.

[0261] **실험예 3. 용혈 분석을 통한 고전 보체 경로 억제 효과 분석**

[0262] 일 구체예의 융합단백질 이량체가 고전 보체 경로를 억제하지 않음을 확인하기 위하여, KNP-301, MOR09611, MOR09675, PRO236, PRO237, PRO239, PRO241, PRO242, S77 및 에클리주맙의 용혈 분석(CH50)을 수행하였다.

[0263] 구체적으로, Ab-sensitized 양의 적혈구를 TBS에 10분 동안 400xg로 원심분리하고, 이 과정을 2번 반복한 뒤, 10분 동안 400xg에서 원심분리기를 사용하여 양 적혈구를 GVB++ 완충액으로 세척하였다. 다음으로, GVB++ 완충액을 사용하여 민감해진 양 적혈구를 $1x10^{9}$/mL의 농도로 조정하였다.

[0264] 민감화된 적혈구를 통해 CH50을 분석하기 위하여, 4.5% 인간 Factor B-결핍 혈청(factor-B depleted serum)을 96-well plate에 추가한 후(50 μL/well), 여러 농도의 KNP-301, MOR09611, MOR09675, PRO236, PRO237, PRO239, PRO241, PRO242, S77 및 에클리주맙을 처리하였다. 4℃에서 30분 동안 배양한 후, 민감해진 양 적혈구

를 추가하였다($2.5x10^6$/well, 50 μL/well). 37℃에서 30분 동안 배양하였다. 10분 동안 600xg에서 원심분리하여 상층액 110 μL를 수집한 후, OD415 값을 측정하였다.

[0265] 그 결과, 도 7a 내지 도 7c에 나타낸 것과 같이 KNP-301, MOR09611, MOR09675, PRO236, PRO237, PRO241, PRO242 및 S77는 고전 보체 경로에 의한 용혈작용을 억제시키지 않고 PRO239 및 에클리주맙은 용혈작용을 억제시키는 것을 확인하였다.

[0266] **실험예 4. VEGF 리포터 세포를 이용한 융합단백질 이량체의 효능 분석**

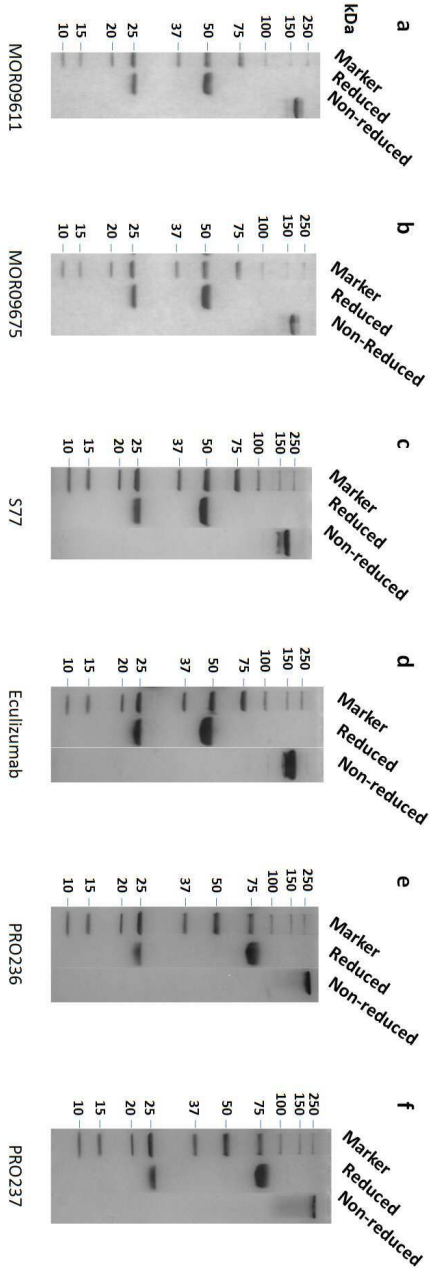
[0267] 일 구체예의 융합단백질 이량체가 VEGF 단백질을 효과적으로 저해하는지 확인하기 위하여, VEGF 및 VEGF 수용체와의 결합 저해 여부를 확인하였다.

[0268] 아필리버셉트, PRO236, PRO237, PRO238, PRO239, PRO241 및 PRO242의 VEGF 신호전달 저해 효과를 리포터 세포를 사용하여 확인하였다. 구체적으로, VEGF가 결합하면 수용체-매개 신호전달(receptor-mediated signaling)에 의해 발광 빛이 생성되는 VEGF 리포터 세포(GA3001, Promega, USA)를 이용하여 아필리버셉트, PRO236, PRO237, PRO238, PRO239, PRO241, PRO242 및 PRO017이 VEGF 및 VEGF 수용체와의 결합을 저해하는지를 발광(luminescence)정도로 확인하였다.

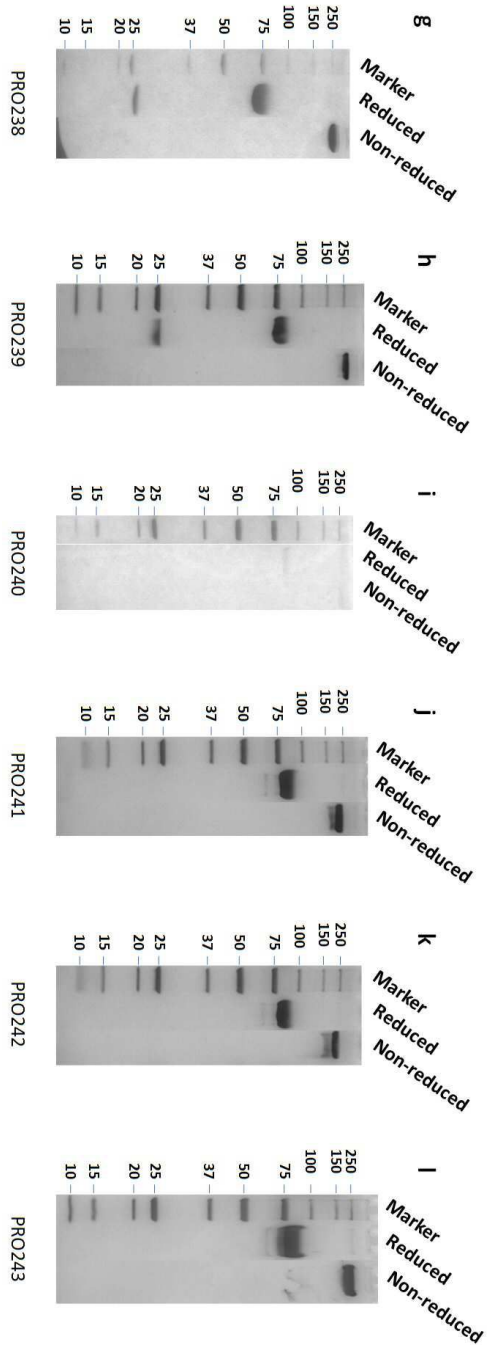
[0269] 그 결과, 도 8a 내지 도 8c에 나타낸 것과 같이, 아필리버셉트, PRO236, PRO237, PRO238, PRO239, PRO241 및 PRO242가 농도 의존적으로 VEGF에 의한 수용체-매개 신호전달을 저해시킴을 확인하였다.

도면

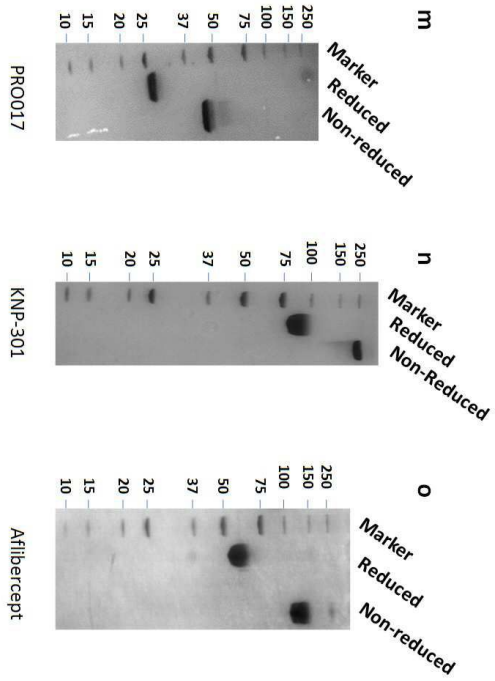
도면1a


a
kDa
10
15
20
25
37
50
75
100
150
250
Marker
Reduced
Non-reduced
MOR09611
b
Marker
Reduced
Non-Reduced
MOR09675
c
Marker
Reduced
Non-reduced
S77
d
Marker
Reduced
Non-reduced
Eculizumab
e
Marker
Reduced
Non-reduced
PRO236
f
Marker
Reduced
Non-reduced
PRO237

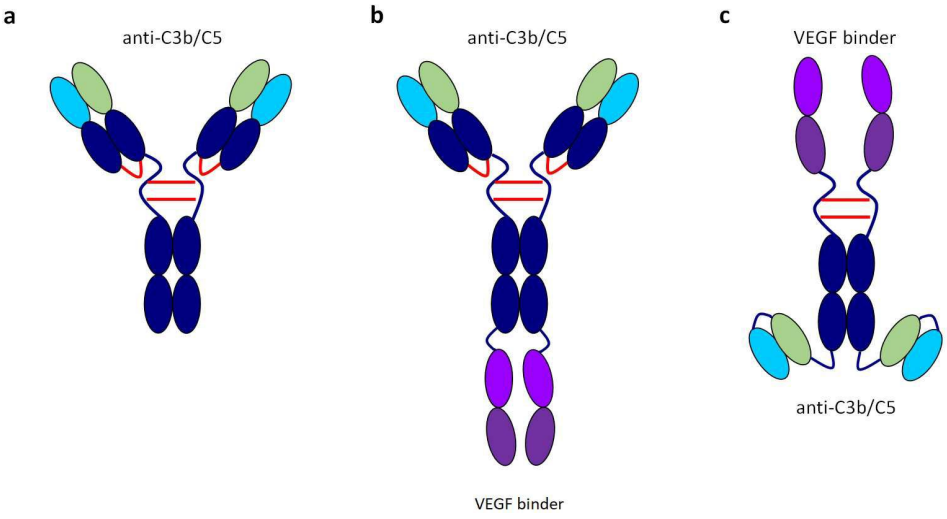
도면1b


g
PRO238
10
15
20
25
37
50
75
100
150
250
Marker
Reduced
Non-reduced
h
PRO239
i
PRO240
j
PRO241
k
PRO242
l
PRO243

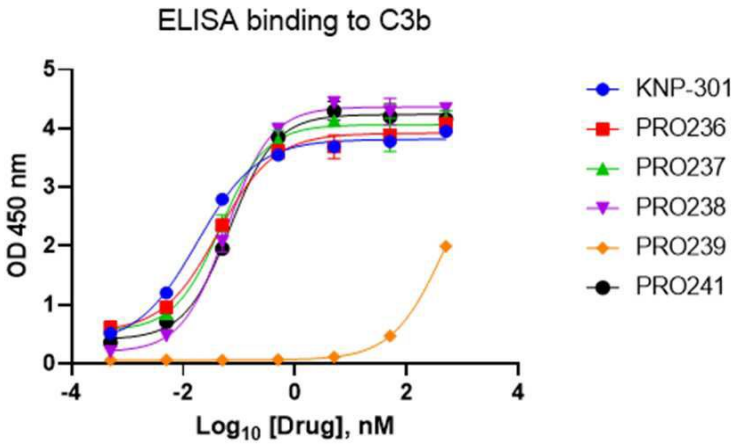
도면1c


m
PRO017
10 15 20 25 37 50 75 100 150 250
Marker
Reduced
Non-reduced
n
KNP-301
10 15 20 25 37 50 75 100 150 250
Marker
Reduced
Non-Reduced
o
Aflibercept
10 15 20 25 37 50 75 100 150 250
Marker
Reduced
Non-reduced

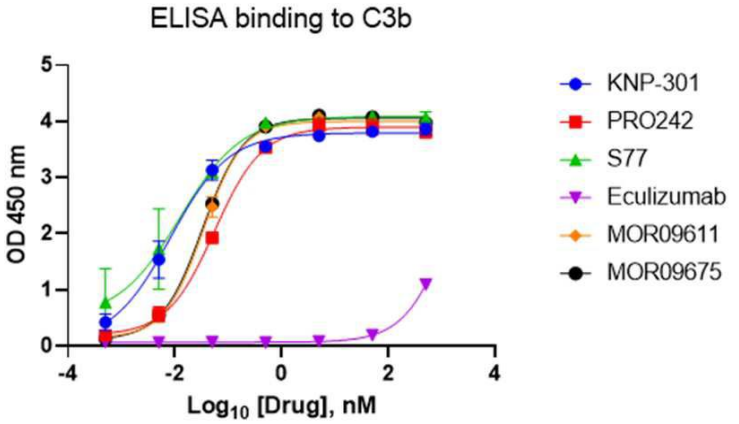
도면2


a
anti-C3b/C5
b
anti-C3b/C5
VEGF binder
c
VEGF binder
anti-C3b/C5

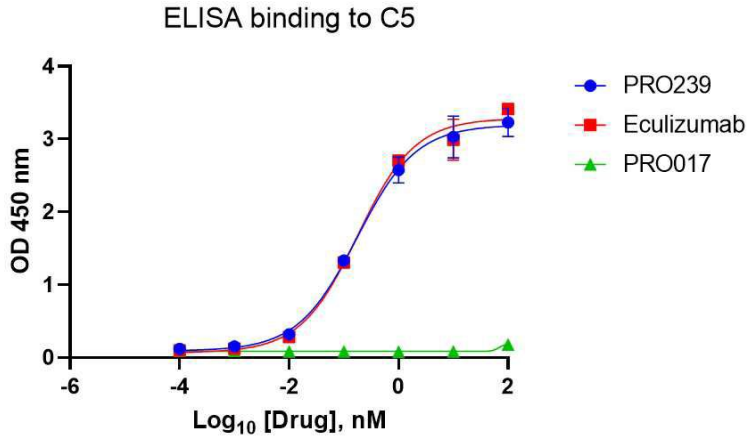
도면3a



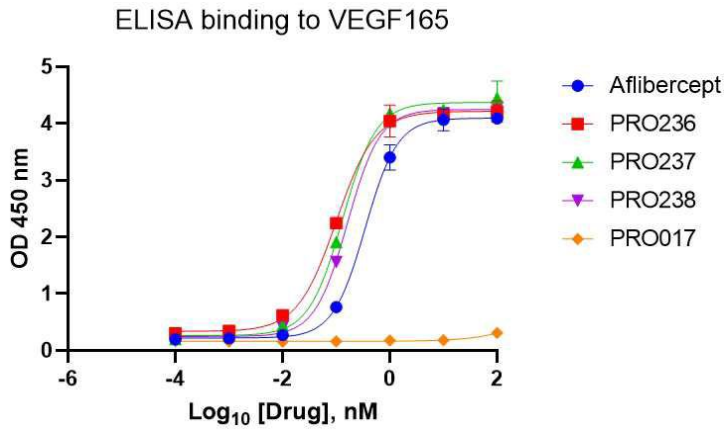
도면3b



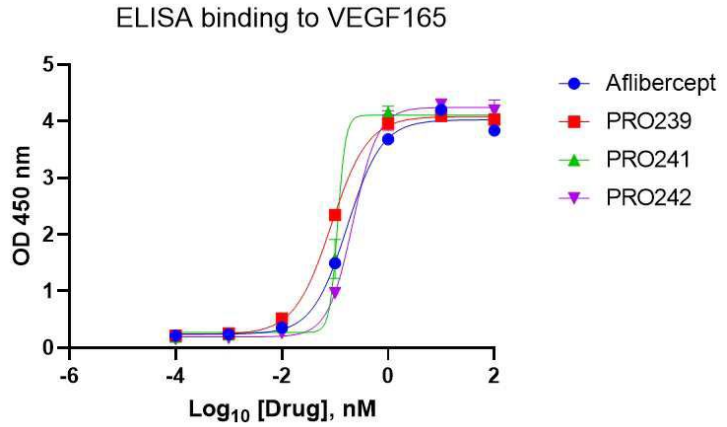
도면4



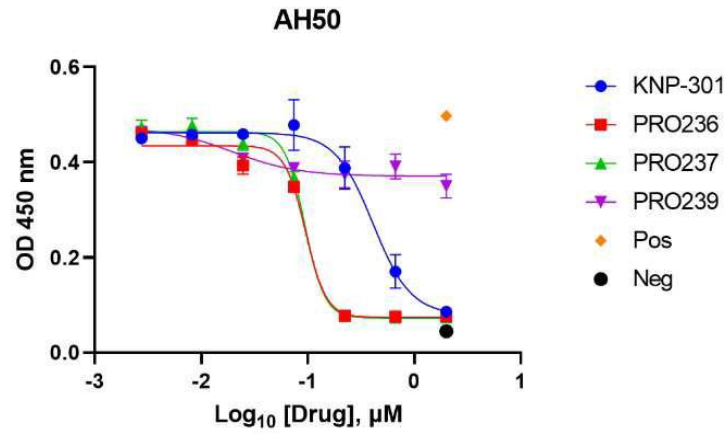
도면5a



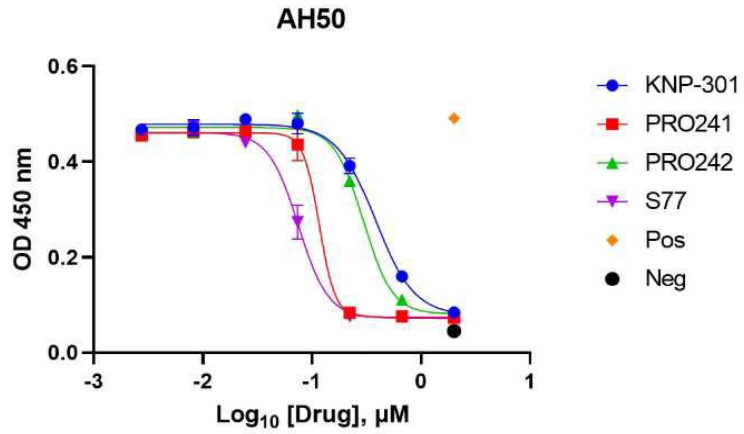
도면5b



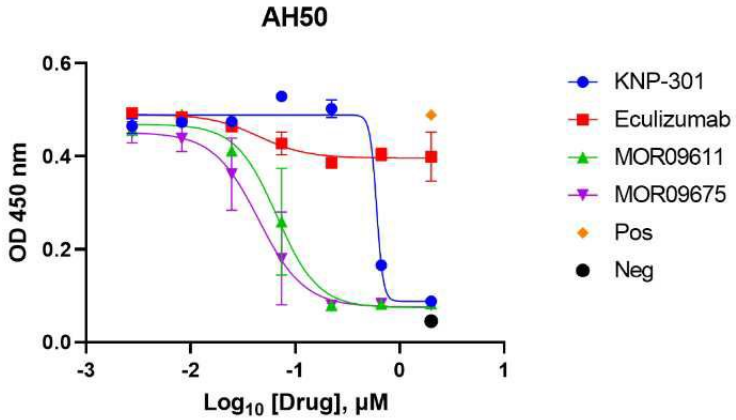
도면6a



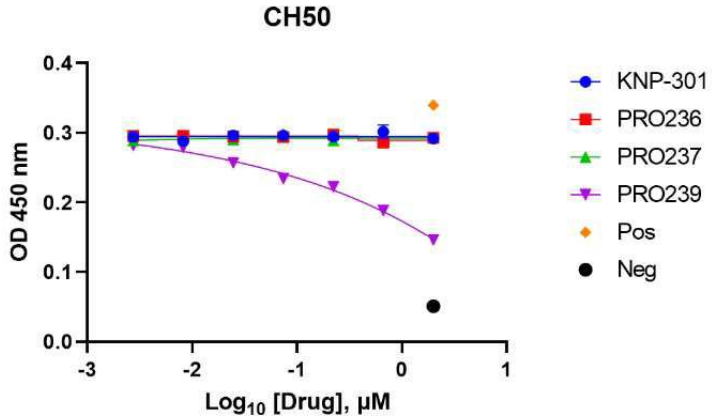
도면6b



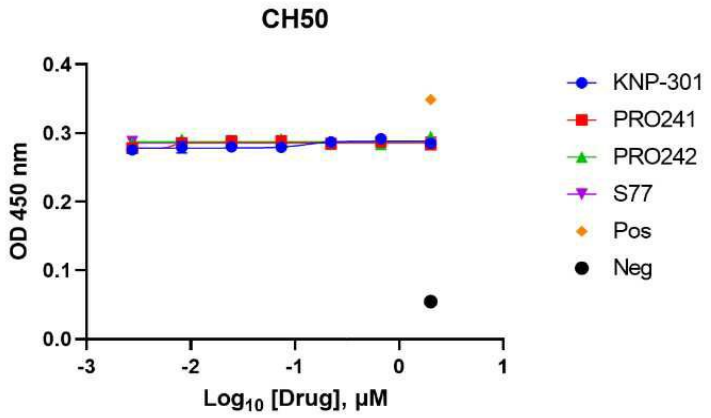
도면6c



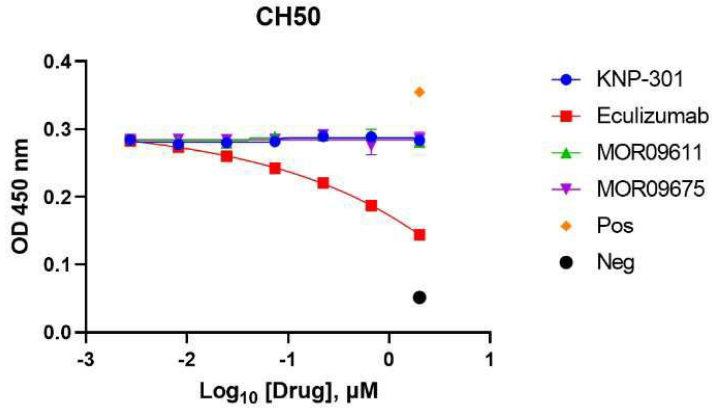
도면7a



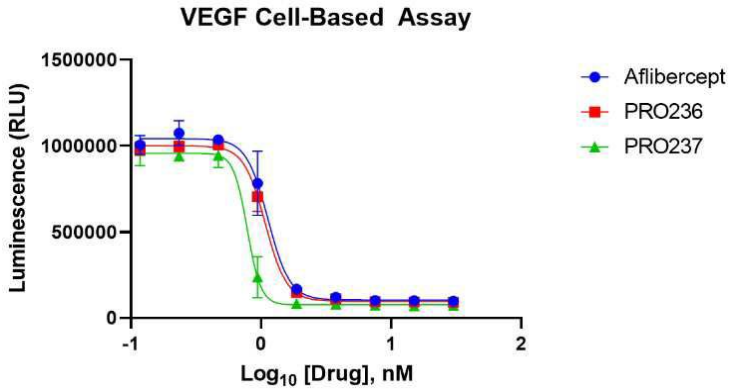
도면7b



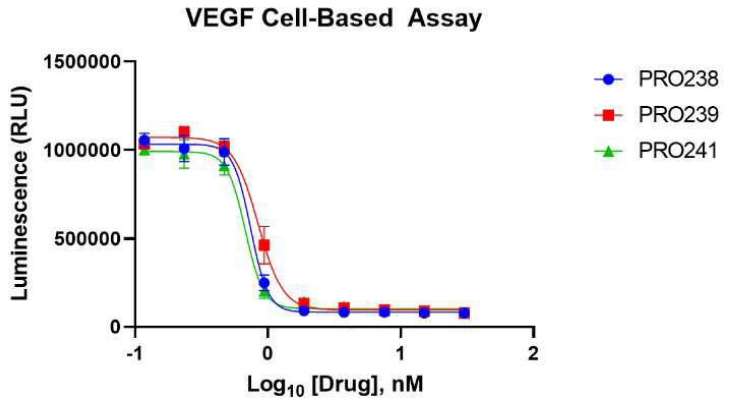
도면7c



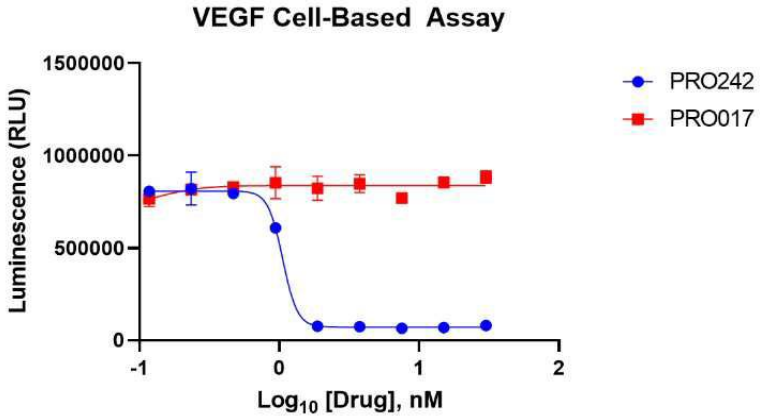
도면8a



도면8b



도면8c



서 열 목 록

<110> Kanaph Therapeutics Inc.

<120> ANTI-C3b ANTIBODY OR ANTI-C5 ANTIBODY CONJUGATED WITH ANGIOGENESIS INHIBITOR AND USE THEREOF

<130> SPD21-116-KNP

<160> 197

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C3b (MOR09611) HC

<400> 1

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Lys Ile Lys Pro Asp Gly Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly

50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

65 70 75 80

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

85 90 95

Leu Phe Tyr Gln Tyr Phe Ala Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr

210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser

225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 2

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C3b (MOR09611) LC

<400> 2

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asp Thr Phe Arg Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 3

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C3b (MOR09675) HC

<400> 3

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Ser Pro Asn Gln Gly Thr Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Asn Tyr Asp His Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Ile Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

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

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 4
<211> 215
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> anti-C3b (MOR09675) LC
<400> 4

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Trp His Thr Leu Pro
85 90 95
Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 5

<211

> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C3b (S77) HC-hu IgG1 Fc DANG

<400> 5

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Thr Ser Ser
20 25 30
Ser Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Leu Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Phe Asn Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asn Ala Leu Tyr Gly Ser Gly Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Ile Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 6

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C3b (S77) LC

<400> 6

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ala Thr Leu Pro

85 90 95
Thr Phe Glu Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

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

<210> 7
<211> 452
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C5 (Eculizumab) HC-hu IgG1 Fc DANG

<400> 7

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Glu Tyr Thr Glu Asn Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Phe Phe Gly Ser Ser Pro Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Ile Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser

210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala

225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser

260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr

290 295 300

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

305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400

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

405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Ser Pro Gly Lys

450

<210> 8

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C5 (Eculizumab) LC

<400> 8

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Leu Asn Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 9

<211> 662

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C3b (MOR09611) HC-hu IgG1 Fc DANG-VEGF binder

<400> 9

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Lys Ile Lys Pro Asp Gly Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly

50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

65 70 75 80

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

85 90 95

Leu Phe Tyr Gln Tyr Phe Ala Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr

210 215 220

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

290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly

435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe
450 455 460

Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu Ile Ile His Met Thr Glu Gly
465 470 475 480
Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val
485 490 495
Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg
500 505 510

Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr
515 520 525
Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu Ala Thr Val Asn Gly His Leu
530 535 540
Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp
545 550 555 560
Val Val Leu Ser Pro Ser His Gly Ile Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys
565 570 575
Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp

580 585 590
Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys His Gln His Lys Lys Leu Val
595 600 605
Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu
610 615 620
Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr
625 630 635 640
Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met Thr Lys Lys Asn Ser Thr Phe
645 650 655

Val Arg Val His Glu Lys
660

<210> 10
<211> 661
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> anti-C3b (MOR09675) HC-hu IgG1 Fc DANG-VEGF binder
<400> 10

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Ser Pro Asn Gln Gly Thr Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asn Tyr Asp His Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Ile Gln Ser
165 170 175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
435 440 445
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val
450 455 460
Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg

465 470 475 480
Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr
485 490 495

Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile
500 505 510

Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys
515 520 525

Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr
530 535 540

Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val
545 550 555 560

Val Leu Ser Pro Ser His Gly Ile Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys Leu
565 570 575

Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp Phe
580 585 590

Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys His Gln His Lys Lys Leu Val Asn
595 600 605

Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu Ser
610 615 620

Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr Thr
625 630 635 640

Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met Thr Lys Lys Asn Ser Thr Phe Val
645 650 655

Arg Val His Glu Lys
660

<210> 11

<211> 667

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C3b (S77) HC-hu IgG1 Fc DANG-VEGF binder

<400> 11

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Thr Ser Ser
20 25 30

Ser Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Leu Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Phe Asn Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asn Ala Leu Tyr Gly Ser Gly Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Ile Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

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

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Asp
450 455 460
Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu Ile Ile
465 470 475 480
His Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val Thr Ser
485 490 495
Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr Leu Ile
500 505 510

Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe Ile Ile
515 520 525
Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu Ala Thr

530 535 540

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

545 550 555 560

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

565 570 575

Ser Val Gly Glu Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr Glu Leu

580 585 590

Asn Val Gly Ile Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys His Gln

595 600 605

His Lys Lys Leu Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly Ser Glu

610 615 620

Met Lys Lys Phe Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr Arg Ser

625 630 635 640

Asp Gln Gly Leu Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met Thr Lys

645 650 655

Lys Asn Ser Thr Phe Val Arg Val His Glu Lys

660 665

<210> 12

<211> 666

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C5 (Eculizumab) HC-hu IgG1 Fc DANG-VEGF binder

<400> 12

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Phe Phe Gly Ser Ser Pro Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr

130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175

Ala Val Ile Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn

195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser

210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala

225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser

260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr

290 295 300

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

305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400

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

405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Asp Thr

450 455 460

Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu Ile Ile His

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

Asn Gly His Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg Gln Thr Asn

545 550 555 560

Thr Ile Ile Asp Val Val Leu Ser Pro Ser His Gly Ile Glu Leu Ser

565 570 575

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

580 585 590

Val Gly Ile Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys His Gln His

595 600 605

Lys Lys Leu Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly Ser Glu Met

610 615 620

Lys Lys Phe Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr Arg Ser Asp

625 630 635 640

Gln Gly Leu Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met Thr Lys Lys

645 650 655

Asn Ser Thr Phe Val Arg Val His Glu Lys

660 665

<210> 13

<211> 696

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VEGF binder-hu IgG1 Fc DANG-anti-C3b (MOR09611) scFv

<400> 13

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr

115 120 125

Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys

130 135 140

His Gln His Lys Lys Leu Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly

145 150 155 160

Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr

165 170 175

Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met

180 185 190

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

195 200 205

Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

210 215 220

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

225 230 235 240

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val

245 250 255

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

260 265 270

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser

275 280 285

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

290 295 300

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

355 360 365

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

370 375 380

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

385 390 395 400

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

405 410 415

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

420 425 430

Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

435 440 445

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln

450 455 460

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe

465 470 475 480

Ser Ser Tyr Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu

485 490 495

Glu Trp Val Ser Ser Ile Lys Ile Lys Pro Asp Gly Tyr Ala Ala Ser

500 505 510

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu

515 520 525

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

530 535 540

Cys Ala Arg Leu Phe Tyr Gln Tyr Phe Ala Arg Met Asp Tyr Trp Gly

545 550 555 560

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

565 570 575

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln

580 585 590

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

595 600 605

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp

610 615 620

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala

625 630 635 640

Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

645 650 655

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe

660 665 670

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asp Thr Phe Arg Pro Thr Phe Gly

675 680 685

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

690 695

<210> 14

<211> 696

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VEGF binder-hu IgG1 Fc DANG-anti-C3b (MOR09675) scFv

<400> 14

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr

115 120 125

Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys

130 135 140

His Gln His Lys Lys Leu Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly

145 150 155 160

Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr

165 170 175

Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met

180 185 190

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

195 200 205

Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

210 215 220

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

225 230 235 240

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val

245 250 255

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

260 265 270

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser

275 280 285

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

290 295 300

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

355 360 365

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

370 375 380

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

385 390 395 400

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

405 410 415

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

420 425 430

Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

435 440 445

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

450 455 460

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

465 470 475 480

Thr Gly Tyr Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu

485 490 495

Glu Trp Met Gly Ile Ile Ser Pro Asn Gln Gly Thr Thr Gly Tyr Ala

500 505 510

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser

515 520 525

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val

530 535 540

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Tyr Asp His Leu Asp Tyr Trp Gly Gln

545 550 555 560

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

565 570 575

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met

580 585 590

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

595 600 605

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr

610 615 620

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser

625 630 635 640

Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

645 650 655

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala

660 665 670

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Trp His Thr Leu Pro Val Thr Phe Gly

675 680 685

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

690 695

<210> 15

<211> 701

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VEGF binder-hu IgG1 Fc DANG-anti-C3b (S77) scFv

<400> 15

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr

115 120 125

Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys

130 135 140

His Gln His Lys Lys Leu Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly

145 150 155 160

Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr

165 170 175

Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met

180 185 190

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

195 200 205

Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

210 215 220

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

225 230 235 240

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val

245 250 255

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

260 265 270

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser

275 280 285

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

290 295 300

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

355 360 365

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

370 375 380

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

385 390 395 400

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

405 410 415

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

420 425 430

Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

435 440 445

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln

450 455 460

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe

465 470 475 480

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

485 490 495

Glu Trp Val Gly Leu Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Phe Asn Tyr Tyr Ala

500 505 510

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn

515 520 525

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val

530 535 540

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Ala Leu Tyr Gly Ser Gly Gly Tyr Tyr Ala

545 550 555 560

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

565 570 575

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

580 585 590

Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser

595 600 605

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser

610 615 620

Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

625 630 635 640

Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

645 650 655

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

660 665 670

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ala Thr

675 680 685

Leu Pro Thr Phe Glu Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

690 695 700

<210> 16

<211> 699

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VEGF binder-hu IgG1 Fc DANG-anti-C5 (Eculizumab) scFv

<400> 16

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr

115 120 125

Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys

130 135 140

His Gln His Lys Lys Leu Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly

145 150 155 160

Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr

165 170 175

Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met

180 185 190

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

195 200 205

Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

210 215 220

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

225 230 235 240

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val

245 250 255

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

260 265 270

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser

275 280 285

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

290 295 300

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

355 360 365

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

370 375 380

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

385 390 395 400

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

405 410 415

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

420 425 430

Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

435 440 445

Gly Gly Ser Met Ala Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu

450 455 460

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gly Ala Ser Glu

465 470 475 480

Asn Ile Tyr Gly Ala Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala

485 490 495

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro

500 505 510

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile

515 520 525

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val

530 535 540

Leu Asn Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

545 550 555 560

Arg Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

565 570 575

Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly

580 585 590

Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Ser Asn

595 600 605

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

610 615 620

Met Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Glu Tyr Thr Glu Asn

625 630 635 640

Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val

645 650 655

Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

660 665 670

Cys Ala Arg Tyr Phe Phe Gly Ser Ser Pro Asn Trp Tyr Phe Asp Val

675 680 685

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

690 695

<210> 17

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hu IgG1 Fc DANG with Hinge

<400> 17

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Lys

225

<210> 18

<211> 710

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hu CRIg-hu IgG1 Fc DANG-VEGF binder

<400> 18

Arg Pro Ile Leu Glu Val Pro Glu Ser Val Thr Gly Pro Trp Lys Gly

1 5 10 15

Asp Val Asn Leu Pro Cys Thr Tyr Asp Pro Leu Gln Gly Tyr Thr Gln

20 25 30

Val Leu Val Lys Trp Leu Val Gln Arg Gly Ser Asp Pro Val Thr Ile

35 40 45

Phe Leu Arg Asp Ser Ser Gly Asp His Ile Gln Gln Ala Lys Tyr Gln

50 55 60

Gly Arg Leu His Val Ser His Lys Val Pro Gly Asp Val Ser Leu Gln

65 70 75 80

Leu Ser Thr Leu Glu Met Asp Asp Arg Ser His Tyr Thr Cys Glu Val

85 90 95

Thr Trp Gln Thr Pro Asp Gly Asn Gln Val Val Arg Asp Lys Ile Thr

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ser Gly Tyr Gly Phe Thr Val Pro Gln Gly Met Arg Ile Ser Leu

130 135 140

Gln Cys Gln Ala Arg Gly Ser Pro Pro Ile Ser Tyr Ile Trp Tyr Lys

145 150 155 160

Gln Gln Thr Asn Asn Gln Glu Pro Ile Lys Val Ala Thr Leu Ser Thr

165 170 175

Leu Leu Phe Lys Pro Ala Val Ile Ala Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Pro Thr Thr Met Thr Tyr Pro Leu Lys Ala Thr Ser Thr Val Lys Gln

225 230 235 240

Ser Trp Asp Trp Thr Thr Asp Met Asp Gly Tyr Leu Gly Glu Thr Ser

245 250 255

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

260 265 270

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

275 280 285

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

290 295 300

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro

305 310 315 320

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

325 330 335

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

340 345 350

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

405 410 415

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

420 425 430

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

435 440 445

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

450 455 460

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

465 470 475 480

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly

485 490 495

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe

500 505 510

Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu Ile Ile His Met Thr Glu Gly

515 520 525

Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val

530 535 540

Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg

545 550 555 560

Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr

565 570 575

Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu Ala Thr Val Asn Gly His Leu

580 585 590

Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp

595 600 605

Val Val Leu Ser Pro Ser His Gly Ile Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys

610 615 620

Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp

625 630 635 640

Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys His Gln His Lys Lys Leu Val

645 650 655

Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu

660 665 670

Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr

675 680 685

Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met Thr Lys Lys Asn Ser Thr Phe

690 695 700

Val Arg Val His Glu Lys

705 710

<210> 19

<211> 432

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VEGF binder-hu IgG1 Fc

<400> 19

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr

115 120 125

Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys

130 135 140

His Gln His Lys Lys Leu Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly

145 150 155 160

Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr

165 170 175

Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met

180 185 190

Thr Lys Lys Asn Ser Thr Phe Val Arg Val His Glu Lys Asp Lys Thr

195 200 205

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

210 215 220

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

225 230 235 240

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

245 250 255

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

260 265 270

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

275 280 285

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

290 295 300

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

305 310 315 320

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
325 330 335
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
340 345 350
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
355 360 365
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
370 375 380
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

385 390 395 400
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
405 410 415
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
420 425 430

<210> 20
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> anti-C3b HCDR1 (MOR09611)
<400> 20
Ser Tyr Trp Met Thr
1 5

<210> 21
<211> 15

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> anti-C3b HCDR2 (MOR09611)
<400> 21
Ser Ile Lys Ile Lys Pro Asp Gly Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 22

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C3b HCDR3 (MOR09611)

<400> 22

Leu Phe Tyr Gln Tyr Phe Ala Arg Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 23

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C3b LCDR1 (MOR09611)

<400> 23

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 24

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C3b LCDR2 (MOR09611)

<400> 24

Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1 5

<210> 25

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C3b LCDR3 (MOR09611)

<400> 25

Gln Gln His Asp Thr Phe Arg Pro Thr

1 5

<210> 26

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C3b VH (MOR09611)

<400> 26

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Lys Ile Lys Pro Asp Gly Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly

50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
65 70 75 80

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
85 90 95

Leu Phe Tyr Gln Tyr Phe Ala Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 27

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C3b VL (MOR09611)

<400> 27

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asp Thr Phe Arg Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 28

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C3b HCDR1 (MOR09675)

<400> 28

Gly Tyr Tyr Ile Asn

1 5

<210> 29

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C3b HCDR2 (MOR09675)

<400> 29

Ile Ile Ser Pro Asn Gln Gly Thr Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 30

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C3b HCDR3 (MOR09675)

<400> 30

Gly Asn Tyr Asp His Leu Asp Tyr

1 5

<210> 31

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C3b LCDR1 (MOR09675)

<400> 31

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 32

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C3b LCDR2 (MOR09675)

<400> 32

Asp Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C3b LCDR3 (MOR09675)

<400> 33

Gln Gln Asp Trp His Thr Leu Pro Val Thr

1 5 10

<210> 34

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C3b VH (MOR09675)

<400> 34

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Ser Pro Asn Gln Gly Thr Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Asn Tyr Asp His Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 35

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C3b VL (MOR09675)

<400> 35

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Trp His Thr Leu Pro

85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 36

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C3b (S77) HCDR1

<400> 36

Gly Phe Ser Phe Thr Ser Ser Ser Val Ser

1 5 10

<210> 37

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C3b (S77) HCDR2

<400> 37

Leu Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Phe Asn Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 38

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> anti-C3b (S77) HCDR3

<400> 38

Asn Ala Leu Tyr Gly Ser Gly Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 39

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C3b (S77) LCDR1

<400> 39

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 40

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C3b (S77) LCDR2

<400> 40

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 41

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C3b (S77) LCDR3

<400> 41

Gln Gln Ser Tyr Ala Thr Leu Pro Thr

1 5

<210> 42

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C3b (S77) VH

<400> 42

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Thr Ser Ser

20 25 30

Ser Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Leu Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Phe Asn Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

Ala Arg Asn Ala Leu Tyr Gly Ser Gly Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 43
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> anti-C3b (S77) VL
<400> 43
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ala Thr Leu Pro
85 90 95

Thr Phe Glu Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 44
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C5 (Eculizumab) HCDR1

<400> 44

Asn Tyr Trp Ile Gln
1 5

<210> 45

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C5 (Eculizumab) HCDR2

<400> 45

Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Glu Tyr Thr Glu Asn Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 46

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C5 (Eculizumab) HCDR3

<400> 46

Tyr Phe Phe Gly Ser Ser Pro Asn Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 47

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C5 (Eculizumab) LCDR1

<400> 47

Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala Leu Asn
1 5 10

<210> 48

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C5 (Eculizumab) LCDR2

<400> 48

Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp

1 5

<210> 49

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C5 (Eculizumab) LCDR3

<400> 49

Gln Asn Val Leu Asn Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 50

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C5 (Eculizumab) VH

<400> 50

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Phe Phe Gly Ser Ser Pro Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 51

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C5 (Eculizumab) VL

<400> 51

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gly Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Ala

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Leu Asn Thr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 52

<211> 205

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VEGF binder (VEGFR1 D2-VEGFR2 D3)

<400> 52

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr
35 40 45
Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe
50 55 60
Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu
65 70 75 80
Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg
85 90 95

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

165 170 175
Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met
180 185 190
Thr Lys Lys Asn Ser Thr Phe Val Arg Val His Glu Lys
195 200 205
<210> 53
<211> 23
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Linker 1
<400> 53
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
20

<210> 54

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker 2

<400> 54

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

Gly Pro

<210> 55

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker 3

<400> 55

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Gly Pro

<210> 56

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker 4

<400> 56

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro

20

<210> 57

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker 5

<400> 57

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
20

<210> 58

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker 6

<400> 58

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 59

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker 7

<400> 59

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 60

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker 8

<

400> 60

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 61

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker 9

<400> 61

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 62

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Human IgG1 Fc DANG (AG-DL)

<400> 62

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

1 5 10 15

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp

20 25 30

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

35 40 45

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

50 55 60

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

65 70 75 80

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

85 90 95

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

100 105 110

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

115 120 125

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

165 170 175

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

180 185 190

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

195 200 205

<210> 63

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Human IgG1 Fc DANG (AG-EM)

<400> 63

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

1 5 10 15

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp

20 25 30

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

35 40 45

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

50 55 60

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

65 70 75 80

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

85 90 95

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

100 105 110

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

115 120 125

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

165 170 175

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

180 185 190

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

195 200 205

<210> 64

<211> 209

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Human IgG1 Fc DANG-K (AG-DL)

<400> 64

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

1 5 10 15

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp

20 25 30

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

35 40 45

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

50 55 60

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

65 70 75 80

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

85 90 95

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

100 105 110

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

115 120 125

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

165 170 175

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

180 185 190

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

195 200 205

Lys

<210> 65

<211> 209

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Human IgG1 Fc-K (DN-DL)

<400> 65

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

1 5 10 15

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

20 25 30

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

35 40 45

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

50 55 60

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

65 70 75 80

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

85 90 95

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

100 105 110

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

115 120 125

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

130 135 140

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
145 150 155 160

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
165 170 175

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
180 185 190

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
195 200 205

Lys

<210> 66

<211> 209

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Human IgG1 Fc DANG-K (AG-EM)

<400> 66

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
1 5 10 15

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp
20 25 30

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
35 40 45

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val
50 55 60

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
65 70 75 80

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

85 90 95

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

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

115 120 125

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

165 170 175

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

180 185 190

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

195 200 205

Lys

<210> 67

<211> 209

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Human IgG1 Fc-K (DN-EM)

<400> 67

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

1 5 10 15

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

20 25 30

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

35 40 45

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

50 55 60

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

65 70 75 80

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

85 90 95

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

100 105 110

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

115 120 125

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

165 170 175

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

180 185 190

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

195 200 205

Lys

<210> 68

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Human IgG1 Fc WT

<400> 68

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

1 5 10 15

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

20 25 30

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

35 40 45

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

50 55 60

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

65 70 75 80

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

85 90 95

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

100 105 110

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

115 120 125

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

165 170 175

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

180 185 190

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

195 200 205

<210> 69

<211> 1347

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C3b HC (MOR09611)

<400> 69

gaggtgcagc tggtggagag cggcggcgga ctggtgcagc ctggaggatc tctgcggctg 60

agctgtgccg ctagcggctt taccttcagc tcctattgga tgacctgggt gaggcaggct 120

cctggcaagg gcctggagtg ggtgtccagc atcaagatca agcctgatgg ctatgctgct 180

agcgtgaagg gccggttcac catctccagg gacaacagca agaacaccct gtacctgcag 240

atgaatagcc tgcgggccga ggataccgct gtgtactact gcgccaggct gttctatcag 300

tacttcgcta ggatggacta ttggggccag ggcaccctgg tgaccgtgag cagcgctagc 360

accaagggcc cctccgtgtt tcccctggcc cctagctcca agagcaccag cggcggcacc 420

gccgctctgg gatgtctggt gaaggactat tttcctgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 480

agcggcgccc tgaccagcgg cgtgcacaca ttccccgctg tgctgcagag ctccggcctg 540

tactccctga gctccgtggt gaccgtgcct agctccagcc tgggcaccca gacctacatc 600

tgcaatgtga accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agagggtgga gcctaagagc 660

tgcgacaaga cccacacctg ccctccttgc cccgccccag aggctgctgg aggaccttcc 720

gtgtttctgt tccccccta gcccaaggat accctgatga tctcccggac ccccgaggtg 780

acctgtgtgg tggtggacgt gtcccacgag gaccctgagg tgaagtttaa ctggtacgtg 840

gacggcgtgg aggtgcacaa cgccaagacc aagcccaggg aggagcagta caactccacc 900

tacagggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg caaggagtat 960

aagtgtaagg tgtccaataa ggccctgcct gcccccatcg agaagaccat ctccaaggcc 1020

aagggccagc ctcgggagcc tcaggtgtat accctgcctc cctccaggga ggagatgacc 1080

aagaatcagg tgtccctgac ctgtctggtg aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg 1140

gagtgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactataaga ccacccccc tgtgctggac 1200

agcgacggct ccttctttct gtacagcaag ctgaccgtgg ataagagcag gtggcagcag 1260

ggcaacgtgt tcagctgcag cgtgatgcac gaggctctgc acaaccacta tacccagaag 1320

agcctgagcc tgtcccctgg caagtga 1347

<210> 70

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C3b LC (MOR09611)

<400> 70

gacatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga tcgggtgacc 60

atcacctgta gggccagcca ggatatcagc aattatctga attggtacca gcagaagccc 120

ggcaaggctc ccaagctgct gatctacgcc gcttccaatc tgcagtccgg cgtgcccagc 180

aggttcagcg gctccggaag cggcaccgac tttaccctga ccatctccag cctgcagccc 240

gaggattttg ctacctacta ctgccagcag cacgacacct tcaggcctac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggagatcaa gaggacagtg gccgctccaa gcgtgttcat ctttccaccc 360

tctgacgagc agctgaagtc tggcaccgct tccgtggtgt gcctgctgaa caatttctac 420

ccccgggagg ctaaggtgca gtggaaggtg gataacgccc tgcagtccgg caatagccag 480

gagtctgtga ccgagcagga ctccaaggat agcacatatt ctctgagctc taccctgaca 540

ctgtccaagg ctgattacga gaagcacaag gtgtatgcct gcgaggtgac ccatcagggc 600

ctgtccagcc ctgtgacaaa gagctttaat cgcggcgagt gttga 645

<210> 71

<211> 1344

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C3b HC (MOR09675)

<400> 71

gaggtgcagc tggtgcagtc cggcgccgag gtgaagaagc ctggcgctag cgtgaaggtg 60

tcctgcaagg cttccggcta caccttcacc ggctactata tcaactgggt gaggcaggct 120

cctggccagg gcctggagtg gatgggcatc atcagcccta accagggcac caccggctac 180

gcccagaagt tccagggcag ggtgaccatg accagggaca ccagcatcag caccgcctac 240

atggagctgt ccagcctgcg gtccgaggac accgccgtgt actattgtgc caggggcaac 300

tacgatcacc tggactattg gggccagggc accctggtga ccgtgagctc cgctagcacc 360

aagggcccct ccgtgtttcc cctggccccc agctccaaga gcaccagcgg cggcaccgcc 420

gctctgggat gtctggtgaa ggactatttt cctgagcctg tgaccgtgtc ctggaacagc 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacacattc cccgctgtga tccagagctc cggcctgtac 540

tccctgagct ccgtggtgac cgtgcctagc tccagcctgg gcacccagac ctacatctgc 600

aatgtgaacc acaagccctc caacaccaag gtggacaaga gggtggagcc taagagctgc 660

gacaagaccc acacctgccc tccttgcccc gccccagagg ctgctggagg accttccgtg 720

tttctgttcc cccctaagcc caaggatacc ctgatgatct cccggacccc cgaggtgacc 780

tgtgtggtgg tggacgtgtc ccacgaggac cctgaggtga agtttaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcacaacgc caagaccaag cccagggagg agcagtacaa ctccacctac 900

agggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtataag 960

tgtaaggtgt ccaataaggc cctgcctgcc cccatcgaga agaccatctc caaggccaag 1020

ggccagcctc gggagcctca ggtgtatacc ctgcctccct ccagggagga gatgaccaag 1080

aatcaggtgt ccctgacctg tctggtgaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tataagacca ccccccctgt gctggacagc 1200

gacggctcct tctttctgta cagcaagctg accgtggata agagcaggtg gcagcagggc 1260

aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gctctgcaca accactatac ccagaagagc 1320

ctgagcctgt cccctggcaa gtga 1344

<210> 72

<211> 648

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C3b LC (MOR09675)

<400> 72

gatatccaga tgacccagtc ccccagcagc ctgagcgcct ccgtgggaga tcgggtgacc 60

atcacctgta gggcctccca gggcatcagc aactatctga attggtacca gcagaagccc 120

ggcaaggctc ccaagctgct gatctacgac gctagcaccc tgcagtccgg cgtgccctcc 180

agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagctc cctgcagcct 240

gaggatttcg ccacctacta ttgtcagcag gactggcaca ccctgcctgt gaccttcggc 300

cagggcacca aggtggagat caagaggaca gtggccgctc caagcgtgtt catctttcca 360

ccctctgacg agcagctgaa gtctggcacc gcttccgtgg tgtgcctgct gaacaatttc 420

taccccgggg aggctaaggt gcagtggaag gtggataacg ccctgcagtc cggcaatagc 480

caggagtctg tgaccgagca ggactccaag gatagcacat attctctgag ctctaccctg 540

acactgtcca aggctgatta cgagaagcac aaggtgtatg cctgcgaggt gacccatcag 600

ggcctgtcca gccctgtgac aaagagcttt aatcgcggcg agtgttga 648

<210> 73

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C3b (S77) HC-hu IgG1 Fc DANG

<400> 73

gaagtgcagc tggttgagag cggcggaggc ctcgtgcaac ctggcggatc tctgcggctg 60

tcttgtgctg cttctggctt cagcttcacc tccagcagcg tgtcctgggt gcggcaggcc 120

cctggaaaag gcctggaatg ggtcggcctg atctaccccct acaacggctt taactactac 180

gccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agcgccgata ccagcaagaa caccgcctac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acagccgtgt actactgcgc cagaaatgcc 300

ctgtacggca gcggcggata ttacgccatg gactactggg gccagggcac cctggtgaca 360

gtgtccagcg ctagcaccaa gggcccctcc gtgtttcccc tggcccctag ctccaagagc 420

accagcggcg gcaccgccgc tctgggatgt ctggtgaagg actattttcc tgagcctgtg 480

accgtgtcct ggaacagcgg cgccctgacc agcggcgtgc acacattccc cgctgtgatc 540

cagagctccg gcctgtactc cctgagctcc gtggtgaccg tgcctagctc cagcctgggc 600

acccagacct acatctgcaa tgtgaaccac aagccctcca acaccaaggt ggacaagagg 660

gtggagccta agagctgcga caagacccac acctgccctc cttgccccgc cccagaggct 720

gctggaggac cttccgtgtt tctgttcccc cctaagccca aggataccct gatgatctcc 780

cggacccccg aggtgacctg tgtggtggtg gctgtgtccc acgaggaccc tgaggtgaag 840

tttaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cacaacgcca agaccaagcc cagggaggag 900

cagtacggct ccacctacag ggtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg 960

aacggcaagg agtataagtg taaggtgtcc aataaggccc tgcctgcccc catcgagaag 1020

accatctcca aggccaaggg ccagcctcgg gagcctcagg tgtataccct gcctccctcc 1080

agggaggaga tgaccaagaa tcaggtgtcc ctgacctgtc tggtgaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaac ggccagcccg agaacaacta taagaccacc 1200

ccccctgtgc tggacagcga cggctccttc tttctgtaca gcaagctgac cgtggataag 1260

agcaggtggc agcagggcaa cgtgttcagc tgcagcgtga tgcacgaggc tctgcacaac 1320

cactataccc agaagagcct gagcctgtcc cctggcaagt ga 1362

<210> 74

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C3b (S77) LC

<400> 74

gatatccaga tgacacagag cccaagcagc ctgagcgctt ctgtgggcga ccgggtgacc 60

atcacatgta gagccagcca ggacgtgtcc accgccgtgg cctggtacca gcagaaaccc 120

ggcaaggccc ctaagctgct gatctactcc gctagcttcc tgtacagcgg cgtccccagc 180

agattcagcg gatctggcag cggcacagat tttaccctga ccatcagctc cctgcagcct 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcaa tcttatgcca cactgcctac cttcgagcag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa gaggacagtg gccgcccctt ccgtgttcat ctttccaccc 360

tctgacgagc agctgaagtc tggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccacgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gataacgccc tgcagagcgg caattcccag 480

gagtctgtga cagagcagga cagcaaggat tccacctatt ctctgtctag caccctgaca 540

ctgagcaagg ccgattacga gaagcacaag gtgtatgcct gcgaggtgac acaccagggc 600

ctgtcctctc ccgtgaccaa gtccttcaac aggggcgagt gttga 645

<210> 75

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C5 (Eculizumab) HC-hu IgG1 Fc DANG

<400> 75

caggtgcagc tggtgcagag cggcgccgag gtgaagaaac ccggagctag cgtgaaggtg 60

tcttgtaagg cctctggcta catcttcagc aattactgga tccagtgggt cagacaggcc 120

cctggccagg gcctggaatg gatgggcgag atcctgcctg gaagcggctc taccgagtac 180

accgaaaact tcaaggacag agtgaccatg acccgggata ccagcacaag caccgtttac 240

atggaactga gctccctgcg gagcgaggac acagccgtgt attactgcgc cagatacttt 300

ttcggcagct ccccaaactg gtacttcgac gtgtggggcc aaggcaccct ggtgacagtg 360

tccagcgcta gcaccaaggg cccctccgtg tttcccctgg cccctagctc caagagcacc 420

agcggcggca ccgccgctct gggatgtctg gtgaaggact attttcctga gcctgtgacc 480

gtgtcctgga acagcggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca cattccccgc tgtgatccag 540

agctccggcc tgtactccct gagctccgtg gtgaccgtgc ctagctccag cctgggcacc 600

cagacctaca tctgcaatgt gaaccacaag ccctccaaca ccaaggtgga caagagggtg 660

gagcctaaga gctgcgacaa gacccacacc tgccctcctt gccccgcccc agaggctgct 720

ggaggacctt ccgtgtttct gttccccccct aagcccaagg ataccctgat gatctcccgg 780

acccccgagg tgacctgtgt ggtggtggct gtgtcccacg aggaccctga ggtgaagttt 840

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac aacgccaaga ccaagcccag ggaggagcag 900

tacggctcca cctacagggt ggtgtccgtg ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaggagt ataagtgtaa ggtgtccaat aaggccctgc ctgcccccat cgagaagacc 1020

atctccaagg ccaagggcca gcctcgggag cctcaggtgt ataccctgcc tccctccagg 1080

gaggagatga ccaagaatca ggtgtccctg acctgtctgg tgaaaggctt ctatcccagc 1140

gacatcgccg tggagtggga gagcaacggc cagcccgaga acaactataa gaccaccccc 1200

cctgtgctgg acagcgacgg ctccttcttt ctgtacagca agctgaccgt ggataagagc 1260

aggtggcagc agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggctct gcacaaccac 1320

tatacccaga agagcctgag cctgtcccct ggcaagtga 1359

<210> 76

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C5 (Eculizumab) LC

<400> 76

gatatccaga tgacccagtc cccaagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga ccgggtgacc 60

atcacctgtg gcgcttctga gaacatctac ggcgccctga actggtacca gcagaaaccc 120

ggcaaggccc ctaagctgct gatctatggc gctacaaacc tggccgacgg cgtccccagc 180

agattcagcg gcagcggatc tggcacagat ttttaccctga caattagctc cctccaacct 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagaac gtgctgaata ccccctctgac cttcggccag 300

ggaacaaagg tggaaatcaa gaggacagtg gccgcccctt ccgtgttcat ctttccaccc 360

tctgacgagc agctgaagtc tggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccacgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gataacgccc tgcagagcgg caattcccag 480

gagtctgtga cagagcagga cagcaaggat tccacctatt ctctgtctag caccctgaca 540

ctgagcaagg ccgattacga gaagcacaag gtgtatgcct gcgaggtgac acaccagggc 600

ctgtcctctc ccgtgaccaa gtccttcaac aggggcgagt gttga 645

<210> 77

<211> 1989

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C3b (MOR09611) HC-hu IgG1 Fc DANG-VEGF binder

<400> 77

gaggtgcagc tggtggagag cggcggcgga ctggtgcagc ctggaggatc tctgcggctg 60

agctgtgccg ctagcggctt taccttcagc tcctattgga tgacctgggt gaggcaggct 120

cctggcaagg gcctggagtg ggtgtccagc atcaagatca agcctgatgg ctatgctgct 180

agcgtgaagg gccggttcac catctccagg gacaacagca agaacaccct gtacctgcag 240

atgaatagcc tgcgggccga ggataccgct gtgtactact gcgccaggct gttctatcag 300

tacttcgcta ggatggacta ttggggccag ggcaccctgg tgaccgtgag cagcgctagc 360

accaagggcc cctccgtgtt tcccctggcc cctagctcca agagcaccag cggcggcacc 420

gccgctctgg gatgtctggt gaaggactat tttcctgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 480

agcggcgccc tgaccagcgg cgtgcacaca ttccccgctg tgctgcagag ctccggcctg 540

tactccctga gctccgtggt gaccgtgcct agctccagcc tgggcaccca gacctacatc 600

tgcaatgtga accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agagggtgga gcctaagagc 660

tgcgacaaga cccacacctg ccctccttgc cccgccccag aggctgctgg aggaccttcc 720

gtgtttctgt tccccccctaa gcccaaggat accctgatga tctcccggac ccccgaggtg 780

acctgtgtgg tggtggctgt gtcccacgag gaccctgagg tgaagtttaa ctggtacgtg 840

gacggcgtgg aggtgcacaa cgccaagacc aagcccaggg aggagcagta cggctccacc 900
tacagggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg caaggagtat 960
aagtgtaagg tgtccaataa ggccctgcct gcccccatcg agaagaccat ctccaaggcc 1020
aagggccagc ctcgggagcc tcaggtgtat accctgcctc cctccaggga ggagatgacc 1080
aagaatcagg tgtccctgac ctgtctggtg aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg 1140
gagtgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactataaga ccacccccct tgtgctggac 1200
agcgacggct ccttctttct gtacagcaag ctgaccgtgg ataagagcag gtggcagcag 1260

ggcaacgtgt tcagctgcag cgtgatgcac gaggctctgc acaaccacta tacccagaag 1320
agcctgagcc tgtcccctgg cggaggagga ggcagcggcg gtgggggttc ctccgatact 1380
ggcagaccct tcgtcgagat gtacagcgag attcctgaga tcatccacat gacagaggga 1440
cgggaactgg tgattccttg cagagtgaca tctccaaaca tcacagtgac cctgaagaag 1500
tttcctctgg acaccctgat ccctgacggc aagcgcatca tctgggacag cagaaaggga 1560
ttcatcatca gcaacgccac ctacaaggaa atcggcctcc tgacctgcga ggccaccgtg 1620
aacggacacc tgtataaaac caattacctg acacaccggc aaacaaacac catcatcgac 1680

gtggtgctga gccctagcca cggcatcgag ctgagcgtgg gcgagaagct ggtgctgaac 1740
tgcaccgcca gaaccgaact gaacgtgggc atcgatttca actgggaata cccctcctct 1800
aagcaccagc ataagaaact ggttaataga gatctgaaaa cccagagcgg cagcgaaatg 1860
aaaaagttcc tgtctacact gaccatcgac ggcgtgacca gaagcgacca gggcctgtac 1920
acctgtgccg cttctagcgg cctgatgacc aagaagaaca gcacattcgt gcgggtgcac 1980
gagaagtga 1989

<210> 78
<211> 1986
<212> DNA

<213> Artificial Sequence
<220><223> anti-C3b (MOR09675) HC-hu IgG1 Fc DANG-VEGF binder
<400> 78

gaggtgcagc tggtgcagtc cggcgccgag gtgaagaagc ctggcgctag cgtgaaggtg 60
tcctgcaagg cttccggcta caccttcacc ggctactata tcaactgggt gaggcaggct 120
cctggccagg gcctggagtg gatgggcatc atcagcccta accagggcac caccggctac 180
gcccagaagt tccagggcag ggtgaccatg accagggaca ccagcatcag caccgcctac 240

atggagctgt ccagcctgcg gtccgaggac accgccgtgt actattgtgc caggggcaac 300

tacgatcacc tggactattg gggccagggc accctggtga ccgtgagctc cgctagcacc 360

aagggcccct ccgtgtttcc cctggccccc agctccaaga gcaccagcgg cggcaccgcc 420

gctctgggat gtctggtgaa ggactatttt cctgagcctg tgaccgtgtc ctggaacagc 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacacattc cccgctgtga tccagagctc cggcctgtac 540

tccctgagct ccgtggtgac cgtgcctagc tccagcctgg gcacccagac ctacatctgc 600

aatgtgaacc acaagccctc caacaccaag gtggacaaga gggtggagcc taagagctgc 660

gacaagaccc acacctgccc tccttgcccc gccccagagg ctgctggagg accttccgtg 720

tttctgttcc cccctaagcc caaggatacc ctgatgatct cccggacccc cgaggtgacc 780

tgtgtggtgg tggctgtgtc ccacgaggac cctgaggtga agtttaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcacaacgc caagaccaag cccagggagg agcagtacgg ctccacctac 900

agggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtataag 960

tgtaaggtgt ccaataaggc cctgcctgcc cccatcgaga agaccatctc caaggccaag 1020

ggccagcctc gggagcctca ggtgtatacc ctgcctccct ccagggagga gatgaccaag 1080

aatcaggtgt ccctgacctg tctggtgaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tataagacca ccccccctgt gctggacagc 1200

gacggctcct tctttctgta cagcaagctg accgtggata agagcaggtg gcagcagggc 1260

aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gctctgcaca accactatac ccagaagagc 1320

ctgagcctgt cccctggcgg aggaggaggc agcggcggtg ggggttcctc cgatactggc 1380

agacccttcg tcgagatgta cagcgagatt cctgagatca tccacatgac agagggacgg 1440

gaactggtga ttccttgcag agtgacatct ccaaacatca cagtgaccct gaagaagttt 1500

cctctggaca ccctgatccc tgacggcaag cgcatcatct gggacagcag aaagggattc 1560

atcatcagca acgccaccta caaggaaatc ggcctcctga cctgcgaggc caccgtgaac 1620

ggacacctgt ataaaaccaa ttacctgaca caccggcaaa caaacaccat catcgacgtg 1680

gtgctgagcc ctagccacgg catcgagctg agcgtgggcg agaagctggt gctgaactgc 1740

accgccagaa ccgaactgaa cgtgggcatc gatttcaact gggaataccc ctcctctaag 1800

caccagcata agaaactggt taatagagat ctgaaaaccc agagcggcag cgaaatgaaa 1860

aagttcctgt ctacactgac catcgacggc gtgaccagaa gcgaccaggg cctgtacacc 1920

tgtgccgctt ctagcggcct gatgaccaag aagaacagca cattcgtgcg ggtgcacgag 1980

aagtga 1986

<210> 79

<211> 2004

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C3b (S77) HC-hu IgG1 Fc DANG-VEGF binder

<400> 79

gaagtgcagc tggttgagag cggcggaggc ctcgtgcaac ctggcggatc tctgcggctg 60

tcttgtgctg cttctggctt cagcttcacc tccagcagcg tgtcctgggt gcggcaggcc 120

cctggaaaag gcctggaatg ggtcggcctg atctaccccct acaacggctt taactactac 180

gccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agcgccgata ccagcaagaa caccgcctac 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acagccgtgt actactgcgc cagaaatgcc 300

ctgtacggca gcggcggata ttacgccatg gactactggg gccagggcac cctggtgaca 360

gtgtccagcg ctagcaccaa gggcccctcc gtgtttcccc tggcccctag ctccaagagc 420

accagcggcg gcaccgccgc tctgggatgt ctggtgaagg actattttcc tgagcctgtg 480

accgtgtcct ggaacagcgg cgccctgacc agcggcgtgc acacattccc cgctgtgatc 540

cagagctccg gcctgtactc cctgagctcc gtggtgaccg tgcctagctc cagcctgggc 600

acccagacct acatctgcaa tgtgaaccac aagccctcca acaccaaggt ggacaagagg 660

gtggagccta agagctgcga caagacccac acctgccctc cttgccccgc cccagaggct 720

gctggaggac cttccgtgtt tctgttcccc cctaagccca aggataccct gatgatctcc 780

cggacccccg aggtgacctg tgtggtggtg gctgtgtccc acgaggaccc tgaggtgaag 840

tttaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cacaacgcca agaccaagcc cagggaggag 900

cagtacggct ccacctacag ggtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg 960

aacggcaagg agtataagtg taaggtgtcc aataaggccc tgcctgcccc catcgagaag 1020

accatctcca aggccaaggg ccagcctcgg gagcctcagg tgtataccct gcctccctcc 1080

agggaggaga tgaccaagaa tcaggtgtcc ctgacctgtc tggtgaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaac ggccagcccg agaacaacta taagaccacc 1200

ccccctgtgc tggacagcga cggctccttc tttctgtaca gcaagctgac cgtggataag 1260

agcaggtggc agcagggcaa cgtgttcagc tgcagcgtga tgcacgaggc tctgcacaac 1320

cactataccc agaagagcct gagcctgtcc cctggcggag gaggaggcag cggcggtggg 1380

ggttcctccg atactggcag acccttcgtc gagatgtaca gcgagattcc tgagatcatc 1440

cacatgacag agggacggga actggtgatt ccttgcagag tgacatctcc aaacatcaca 1500

gtgaccctga agaagtttcc tctggacacc ctgatccctg acggcaagcg catcatctgg 1560

gacagcagaa agggattcat catcagcaac gccacctaca aggaaatcgg cctcctgacc 1620

tgcgaggcca ccgtgaacgg acacctgtat aaaaccaatt acctgacaca ccggcaaaca 1680

aacaccatca tcgacgtggt gctgagccct agccacggca tcgagctgag cgtgggcgag 1740

aagctggtgc tgaactgcac cgccagaacc gaactgaacg tgggcatcga tttcaactgg 1800

gaatacccct cctctaagca ccagcataag aaactggtta atagagatct gaaaacccag 1860

agcggcagcg aaatgaaaaa gttcctgtct acactgacca tcgacggcgt gaccagaagc 1920

gaccagggcc tgtacacctg tgccgcttct agcggcctga tgaccaagaa gaacagcaca 1980

ttcgtgcggg tgcacgagaa gtga 2004

<210> 80

<211> 2001

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-C5 (Eculizumab) HC-hu IgG1 Fc DANG-VEGF binder

<400> 80

caggtgcagc tggtgcagag cggcgccgag gtgaagaaac ccggagctag cgtgaaggtg 60

tcttgtaagg cctctggcta catcttcagc aattactgga tccagtgggt cagacaggcc 120

cctggccagg gcctggaatg gatgggcgag atcctgcctg gaagcggctc taccgagtac 180

accgaaaact tcaaggacag agtgaccatg acccgggata ccagcacaag caccgtttac 240

atggaactga gctccctgcg gagcgaggac acagccgtgt attactgcgc cagatacttt 300

ttcggcagct ccccaaactg gtacttcgac gtgtggggcc aaggcaccct ggtgacagtg 360

tccagcgcta gcaccaaggg ccctccgtg tttcccctgg cccctagctc caagagcacc 420

agcggcggca ccgccgctct gggatgtctg gtgaaggact attttcctga gcctgtgacc 480

gtgtcctgga acagcggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca cattccccgc tgtgatccag 540

agctccggcc tgtactccct gagctccgtg gtgaccgtgc ctagctccag cctgggcacc 600

cagacctaca tctgcaatgt gaaccacaag ccctccaaca ccaaggtgga caagagggtg 660

gagcctaaga gctgcgacaa gacccacacc tgccctcctt gccccgcccc agaggctgct 720

ggaggacctt ccgtgtttct gttcccccct aagcccaagg ataccctgat gatctcccgg 780

acccccgagg tgacctgtgt ggtggtggct gtgtcccacg aggaccctga ggtgaagttt 840

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac aacgccaaga ccaagcccag ggaggagcag 900

tacggctcca cctacagggt ggtgtccgtg ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaggagt ataagtgtaa ggtgtccaat aaggccctgc ctgccccat cgagaagacc 1020

atctccaagg ccaagggcca gcctcgggag cctcaggtgt ataccctgcc tccctccagg 1080

gaggagatga ccaagaatca ggtgtccctg acctgtctgg tgaaaggctt ctatcccagc 1140

gacatcgccg tggagtggga gagcaacggc cagcccgaga acaactataa gaccaccccc 1200

cctgtgctgg acagcgacgg ctccttcttt ctgtacagca agctgaccgt ggataagagc 1260

aggtggcagc agggcaacgt gttcagctgc agcgtgatgc acgaggctct gcacaaccac 1320

tatacccaga agagcctgag cctgtccct ggcggaggag gaggcagcgg cggtgggggt 1380

tcctccgata ctggcagacc cttcgtcgag atgtacagcg agattcctga gatcatccac 1440

atgacagagg gacgggaact ggtgattcct tgcagagtga catctccaaa catcacagtg 1500

accctgaaga agtttcctct ggacaccctg atccctgacg gcaagcgcat catctgggac 1560

agcagaaagg gattcatcat cagcaacgcc acctacaagg aaatcggcct cctgacctgc 1620

gaggccaccg tgaacggaca cctgtataaa accaattacc tgacacaccg gcaaacaaac 1680

accatcatcg acgtggtgct gagccctagc cacggcatcg agctgagcgt gggcgagaag 1740

ctggtgctga actgcaccgc cagaaccgaa ctgaacgtgg gcatcgattt caactgggaa 1800

taccctcct ctaagcacca gcataagaaa ctggttaata gagatctgaa aacccagagc 1860

ggcagcgaaa tgaaaaagtt cctgtctaca ctgaccatcg acggcgtgac cagaagcgac 1920

cagggcctgt acacctgtgc cgcttctagc ggcctgatga ccaagaagaa cagcacattc 1980

gtgcgggtgc acgagaagtg a 2001

<210> 81

<211> 2091

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> VEGF binder-hu IgG1 Fc DANG-anti-C3b (MOR09611) scFv

<400> 81

tccgatactg gcagaccctt cgtcgagatg tacagcgaga ttcctgagat catccacatg 60

acagagggac gggaactggt gattccttgc agagtgacat ctccaaacat cacagtgacc 120

ctgaagaagt ttcctctgga caccctgatc cctgacggca agcgcatcat ctgggacagc 180

agaaagggat tcatcatcag caacgccacc tacaaggaaa tcggcctcct gacctgcgag 240

gccaccgtga acggacacct gtataaaacc aattacctga cacaccggca aacaaacacc 300

atcatcgacg tggtgctgag ccctagccac ggcatcgagc tgagcgtggg cgagaagctg 360

gtgctgaact gcaccgccag aaccgaactg aacgtgggca tcgatttcaa ctgggaatac 420

ccctcctcta agcaccagca taagaaactg gttaatagag atctgaaaac ccagagcggc 480

agcgaaatga aaaagttcct gtctacactg accatcgacg gcgtgaccag aagcgaccag 540

ggcctgtaca cctgtgccgc ttctagcggc ctgatgacca agaagaacag cacattcgtg 600

cgggtgcacg agaagggagg aggcggcagc gataagaccc acacatgccc accctgtcct 660

gcaccagagg cagccggagg accatccgtg ttcctgtttc ctccaaagcc taaggacacc 720

ctgatgatct ctcggacccc agaggtgaca tgcgtggtgg tggccgtgag ccacgaggac 780

cccgaggtga agtttaactg gtacgtggat ggcgtggagg tgcacaatgc caagaccaag 840

ccccgggagg agcagtacgg ctccacctat agagtggtgt ctgtgctgac agtgctgcac 900

caggattggc tgaacggcaa ggagtataag tgcaaggtgt ccaataaggc cctgcccgcc 960

cctatcgaga agaccatctc taaggcaaag ggacagccaa gggagccaca ggtgtacaca 1020

ctgccccctt ccagagagga gatgaccaag aaccaggtgt ctctgacatg tctggtgaag 1080

ggcttctatc cctctgatat cgccgtggag tgggagagca atggccagcc tgagaacaat 1140

tacaagacca caccacccgt gctggactcc gatggctctt tctttctgta tagcaagctg 1200

accgtggata agtccagatg gcagcagggc aacgtgtttt cttgtagcgt gatgcacgag 1260

gccctgcaca atcactacac acagaagtcc ctgtctctga gccccggcgg aggtggaggc 1320

tcaggtggtg gcggatctgg aggaggcggt agtgaggtgc agctggtgga gagcggcggc 1380

ggactggtgc agcctggagg atctctgcgg ctgagctgtg ccgctagcgg ctttaccttc 1440

agctcctatt ggatgacctg ggtgaggcag gctcctggca agggcctgga gtgggtgtcc 1500

agcatcaaga tcaagcctga tggctatgct gctagcgtga agggccggtt caccatctcc 1560

agggacaaca gcaagaacac cctgtacctg cagatgaata gcctgcgggc cgaggatacc 1620

gctgtgtact actgcgccag gctgttctat cagtacttcg ctaggatgga ctattggggc 1680

cagggcaccc tggtgaccgt gagcagcggc ggcgggggca gcggtggtgg cggatctggg 1740

ggaggaggta gcggtggggg cggttctgac atccagatga cccagagccc cagcagcctg 1800

agcgccagcg tgggagatcg ggtgaccatc acctgtaggg ccagccagga tatcagcaat 1860

tatctgaatt ggtaccagca gaagcccggc aaggctccca agctgctgat ctacgccgct 1920

tccaatctgc agtccggcgt gcccagcagg ttcagcggct ccggaagcgg caccgacttt 1980

accctgacca tctccagcct gcagcccgag gattttgcta cctactactg ccagcagcac 2040

gacaccttca ggcctacctt cggccagggc accaaggtgg agatcaagtg a 2091

<210> 82

<211> 2091

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> VEGF binder-hu IgG1 Fc DANG-anti-C3b (MOR09675) scFv

<400> 82

tccgatactg gcagaccctt cgtcgagatg tacagcgaga ttcctgagat catccacatg 60

acagagggac gggaactggt gattccttgc agagtgacat ctccaaacat cacagtgacc 120

ctgaagaagt ttcctctgga caccctgatc cctgacggca agcgcatcat ctgggacagc 180

agaaagggat tcatcatcag caacgccacc tacaaggaaa tcggcctcct gacctgcgag 240

gccaccgtga acggacacct gtataaaacc aattacctga cacaccggca aacaaacacc 300

atcatcgacg tggtgctgag ccctagccac ggcatcgagc tgagcgtggg cgagaagctg 360

gtgctgaact gcaccgccag aaccgaactg aacgtgggca tcgatttcaa ctgggaatac 420

ccctcctcta agcaccagca taagaaactg gttaatagag atctgaaaac ccagagcggc 480

agcgaaatga aaaagttcct gtctacactg accatcgacg gcgtgaccag aagcgaccag 540

ggcctgtaca cctgtgccgc ttctagcggc ctgatgacca agaagaacag cacattcgtg 600

cgggtgcacg agaagggagg aggcggcagc gataagaccc acacatgccc accctgtcct 660

gcaccagagg cagccggagg accatccgtg ttcctgtttc ctccaaagcc taaggacacc 720

ctgatgatct ctcggacccc agaggtgaca tgcgtggtgg tggccgtgag ccacgaggac 780

cccgaggtga agtttaactg gtacgtggat ggcgtggagg tgcacaatgc caagaccaag 840

ccccgggagg agcagtacgg ctccacctat agagtggtgt ctgtgctgac agtgctgcac 900

caggattggc tgaacggcaa ggagtataag tgcaaggtgt ccaataaggc cctgcccgcc 960

cctatcgaga agaccatctc taaggcaaag ggacagccaa gggagccaca ggtgtacaca 1020

ctgccccctt ccagagagga gatgaccaag aaccaggtgt ctctgacatg tctggtgaag 1080

ggcttctatc cctctgatat cgccgtggag tgggagagca atggccagcc tgagaacaat 1140

tacaagacca caccacccgt gctggactcc gatggctctt tctttctgta tagcaagctg 1200

accgtggata agtccagatg gcagcagggc aacgtgtttt cttgtagcgt gatgcacgag 1260

gccctgcaca atcactacac acagaagtcc ctgtctctga gccccggcgg aggtggaggc 1320

tcaggtggtg gcggatctgg aggaggcggt agtgaggtgc agctggtgca gtccggcgcc 1380

gaggtgaaga agcctggcgc tagcgtgaag gtgtcctgca aggcttccgg ctacaccttc 1440

accggctact atatcaactg ggtgaggcag gctcctggcc agggcctgga gtggatgggc 1500

atcatcagcc ctaaccaggg caccaccggc tacgcccaga agttccaggg cagggtgacc 1560

atgaccaggg acaccagcat cagcaccgcc tacatggagc tgtccagcct gcggtccgag 1620

gacaccgccg tgtactattg tgccaggggc aactacgatc acctggacta ttggggccag 1680

ggcaccctgg tgaccgtgag ctccggcggc gggggcagcg gtggtggcgg atctgggggа 1740

ggaggtagcg gtgggggcgg ttctgatatc cagatgaccc agtcccccag cagcctgagc 1800

gcctccgtgg gagatcgggt gaccatcacc tgtagggcct cccagggcat cagcaactat 1860

ctgaattggt accagcagaa gcccggcaag gctcccaagc tgctgatcta cgacgctagc 1920

accctgcagt ccggcgtgcc ctccagattc agcggcagcg gctccggcac cgacttcacc 1980

ctgaccatca gctccctgca gcctgaggat ttcgccacct actattgtca gcaggactgg 2040

cacaccctgc ctgtgacctt cggccagggc accaaggtgg agatcaagtg a 2091

<210> 83

<211> 2106

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> VEGF binder-hu IgG1 Fc DANG-anti-C3b (S77) scFv

<400> 83

tccgatactg gcagaccctt cgtcgagatg tacagcgaga ttcctgagat catccacatg 60

acagagggac gggaactggt gattccttgc agagtgacat ctccaaacat cacagtgacc 120

ctgaagaagt ttcctctgga caccctgatc cctgacggca agcgcatcat ctgggacagc 180

agaaagggat tcatcatcag caacgccacc tacaaggaaa tcggcctcct gacctgcgag 240

gccaccgtga acggacacct gtataaaacc aattacctga cacaccggca aacaaacacc 300

atcatcgacg tggtgctgag ccctagccac ggcatcgagc tgagcgtggg cgagaagctg 360

gtgctgaact gcaccgccag aaccgaactg aacgtgggca tcgatttcaa ctgggaatac 420

ccctcctcta agcaccagca taagaaactg gttaatagag atctgaaaac ccagagcggc 480

agcgaaatga aaaagttcct gtctacactg accatcgacg gcgtgaccag aagcgaccag 540

ggcctgtaca cctgtgccgc ttctagcggc ctgatgacca agaagaacag cacattcgtg 600

cgggtgcacg agaagggagg aggcggcagc gataagaccc acacatgccc accctgtcct 660

gcaccagagg cagccggagg accatccgtg ttcctgtttc ctccaaagcc taaggacacc 720

ctgatgatct ctcggacccc agaggtgaca tgcgtggtgg tggccgtgag ccacgaggac 780

cccgaggtga agtttaactg gtacgtggat ggcgtggagg tgcacaatgc caagaccaag 840

ccccgggagg agcagtacgg ctccacctat agagtggtgt ctgtgctgac agtgctgcac 900

caggattggc tgaacggcaa ggagtataag tgcaaggtgt ccaataaggc cctgcccgcc 960

cctatcgaga agaccatctc taaggcaaag ggacagccaa gggagccaca ggtgtacaca 1020

ctgccccctt ccagagagga gatgaccaag aaccaggtgt ctctgacatg tctggtgaag 1080

ggcttctatc cctctgatat cgccgtggag tgggagagca atggccagcc tgagaacaat 1140

tacaagacca caccacccgt gctggactcc gatggctctt tctttctgta tagcaagctg 1200

accgtggata agtccagatg gcagcagggc aacgtgtttt cttgtagcgt gatgcacgag 1260

gccctgcaca atcactacac acagaagtcc ctgtctctga gccccggcgg aggtggaggc 1320

tcaggtggtg gcggatctgg aggaggcggt agtgaagtgc agctggttga gagcggcgga 1380

ggcctcgtgc aacctggcgg atctctgcgg ctgtcttgtg ctgcttctgg cttcagcttc 1440

acctccagca gcgtgtcctg ggtgcggcag gcccctggaa aaggcctgga atgggtcggc 1500

ctgatctacc cctacaacgg ctttaactac tacgccgaca gcgtgaaggg cagattcacc 1560

atcagcgccg ataccagcaa gaacaccgcc tacctgcaga tgaacagcct gagagccgag 1620

gacacagccg tgtactactg cgccagaaat gccctgtacg gcagcggcgg atattacgcc 1680

atggactact ggggccaggg caccctggtg acagtgtcca gcggcggcgg gggcagcggt 1740

ggtggcggat ctgggggagg aggtagcggt gggggcggtt ctgatatcca gatgacacag 1800

agcccaagca gcctgagcgc ttctgtgggc gaccgggtga ccatcacatg tagagccagc 1860

caggacgtgt ccaccgccgt ggcctggtac cagcagaaac ccggcaaggc ccctaagctg 1920

ctgatctact ccgctagctt cctgtacagc ggcgtcccca gcagattcag cggatctggc 1980

agcggcacag attttaccct gaccatcagc tccctgcagc ctgaggactt cgccacctac 2040

tactgccagc aatcttatgc cacactgcct accttcgagc agggcaccaa ggtggaaatc 2100

aagtga 2106

<210> 84

<211> 2100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> VEGF binder-hu IgG1 Fc DANG-anti-C5 (Eculizumab) scFv

<400> 84

tccgatactg gcagaccctt cgtcgagatg tacagcgaga ttcctgagat catccacatg 60

acagagggac gggaactggt gattccttgc agagtgacat ctccaaacat cacagtgacc 120

ctgaagaagt ttcctctgga caccctgatc cctgacggca agcgcatcat ctgggacagc 180

agaaagggat tcatcatcag caacgccacc tacaaggaaa tcggcctcct gacctgcgag 240

gccaccgtga acggacacct gtataaaacc aattacctga cacaccggca aacaaacacc 300

atcatcgacg tggtgctgag ccctagccac ggcatcgagc tgagcgtggg cgagaagctg 360

gtgctgaact gcaccgccag aaccgaactg aacgtgggca tcgatttcaa ctgggaatac 420

ccctcctcta agcaccagca taagaaactg gttaatagag atctgaaaac ccagagcggc 480

agcgaaatga aaaagttcct gtctacactg accatcgacg gcgtgaccag aagcgaccag 540

ggcctgtaca cctgtgccgc ttctagcggc ctgatgacca agaagaacag cacattcgtg 600

cgggtgcacg agaagggagg aggcggcagc gataagaccc acacatgccc accctgtcct 660

gcaccagagg cagccggagg accatccgtg ttcctgtttc ctccaaagcc taaggacacc 720

ctgatgatct ctcggacccc agaggtgaca tgcgtggtgg tggccgtgag ccacgaggac 780

cccgaggtga agtttaactg gtacgtggat ggcgtggagg tgcacaatgc caagaccaag 840

ccccgggagg agcagtacgg ctccacctat agagtggtgt ctgtgctgac agtgctgcac 900

caggattggc tgaacggcaa ggagtataag tgcaaggtgt ccaataaggc cctgcccgcc 960

cctatcgaga agaccatctc taaggcaaag ggacagccaa gggagccaca ggtgtacaca 1020

ctgccccctt ccagagagga gatgaccaag aaccaggtgt ctctgacatg tctggtgaag 1080

ggcttctatc cctctgatat cgccgtggag tgggagagca atggccagcc tgagaacaat 1140

tacaagacca caccacccgt gctggactcc gatggctctt tctttctgta tagcaagctg 1200

accgtggata agtccagatg gcagcagggc aacgtgtttt cttgtagcgt gatgcacgag 1260

gccctgcaca atcactacac acagaagtcc ctgtctctga gccccggcgg aggtggaggc 1320

tcaggtggtg gcggatctgg aggaggcggt agtatggccg atatccagat gacccagtcc 1380

ccaagcagcc tgagcgccag cgtgggcgac cgggtgacca tcacctgtgg cgcttctgag 1440

aacatctacg gcgccctgaa ctggtaccag cagaaacccg gcaaggcccc taagctgctg 1500

atctatggcg ctacaaacct ggccgacggc gtccccagca gattcagcgg cagcggatct 1560

ggcacagatt ttaccctgac aattagctcc ctccaacctg aggacttcgc cacctactac 1620

tgccagaacg tgctgaatac ccctctgacc ttcggccagg gaacaaaggt ggaaatcaag 1680

aggacaggcg gcgggggcag cggtggtggc ggatctgggg gaggaggtag ccaggtgcag 1740

ctggtgcaga gcggcgccga ggtgaagaaa cccggagcta gcgtgaaggt gtcttgtaag 1800

gcctctggct acatcttcag caattactgg atccagtggg tcagacaggc ccctggccag 1860

ggcctggaat ggatgggcga gatcctgcct ggaagcggct ctaccgagta caccgaaaac 1920

ttcaaggaca gagtgaccat gacccgggat accagcacaa gcaccgttta catggaactg 1980

agctccctgc ggagcgagga cacagccgtg tattactgcg ccagatactt tttcggcagc 2040

tccccaaact ggtacttcga cgtgtggggc caaggcaccc tggtgacagt gtccagctga 2100

2100

<210> 85

<211> 678

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hu IgG1 Fc DANG

<400> 85

gacaagaccc acacatgccc accttgtcca gcaccagagc tgctgggagg accatccgtg 60

ttcctgtttc cacccaagcc caaggatacc ctgatgatca gcaggacccc agaggtgaca 120

tgcgtggtgg tggccgtgtc ccacgaggac cctgaggtga agttcaactg gtacgtggat 180

ggcgtggagg tgcacaatgc caagaccaag ccacgggagg agcagtacgg ctccacctat 240

agagtggtgt ctgtgctgac agtgctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtataag 300

tgcaaggtgt ctaataaggc cctgcctgcc ccaatcgaga agaccatcag caaggcaaag 360

ggacagccaa gggagcctca ggtgtacaca ctgcctccat cccgcgacga gctgaccaag 420

aaccaggtgt ctctgacatg tctggtgaag ggcttctatc cttctgatat cgccgtggag 480

tgggagagca atggccagcc agagaacaat tacaagacca cacccccctgt gctggactct 540

gatggcagct tctttctgta tagcaagctg accgtggata agtccaggtg gcagcagggc 600

aacgtgttta gctgttccgt gatgcacgag gccctgcaca atcactacac acagaagtct 660

ctgagcctgt cccctggc 678

<210> 86

<211> 2130

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> hu CRIg-hu IgG1 Fc DANG-VEGF binder

<400> 86

cgccctatcc tggaggtgcc agagtccgtg accggaccat ggaagggcga cgtgaacctg 60

ccctgcacct acgatcctct gcagggctat acacaggtgc tggtgaagtg gctggtgcag 120

aggggcagcg accctgtgac catcttcctg cgcgacagct ccggcgatca catccagcag 180

gccaagtacc agggcaggct gcacgtgtcc cacaaggtgc ctggcgacgt gagcctgcag 240

ctgtctaccc tggagatgga cgatcgcagc cactatacat gtgaggtgac ctggcagaca 300

ccagacggca atcaggtggt gagggataag atcaccgagc tgcgcgtgca gaagctgtcc 360

gtgtctaagc caaccgtgac cacaggctct ggctacggct tcacagtgcc ccagggcatg 420

aggatcagcc tgcagtgcca ggcaaggggc agcccaccta tctcctacat ctggtataag 480

cagcagacca acaatcagga gcctatcaag gtggccaccc tgtccacact gctgttcaag 540

ccagccgtga tcgccgacag cggctcctac ttttgtacag ccaagggcca agtgggctct 600

gagcagcaca gcgacatcgt gaagtttgtg gtgaaggatt ctagcaagct gctgaagacc 660

aagacagagg cccctaccac aatgacctac ccactgaagg ccacctccac agtgaagcag 720

tcttgggact ggaccacaga catggatggc tatctgggag agacaagcgc cggacctggc 780

aagtccctgc caggaggcgg cggctccgat aagacccaca catgcccacc atgtcctgca 840

ccagagctgc tgggaggacc tagcgtgttc ctgtttcctc caaagccaaa ggacaccctg 900

atgatctccc ggaccccaga ggtgacatgc gtggtggtgg ccgtgtctca cgaggacccc 960

gaggtgaagt tcaactggta cgtggatggc gtggaggtgc acaatgccaa gaccaagccc 1020

cgggaggagc agtacggctc tacctataga gtggtgagcg tgctgacagt gctgcaccag 1080

gattggctga acggcaagga gtataagtgc aaggtgagca ataaggccct gcccgccccc 1140

atcgagaaga ccatctccaa ggcaaaggga cagccaaggg agccacaggt gtacacactg 1200

ccccccttcca gagacgagct gaccaagaac caggtgtctc tgacatgtct ggtgaagggc 1260

ttttatccct ctgatatcgc cgtggagtgg gagagcaatg gccagcctga gaacaattac 1320

aagaccacac cacccgtgct ggactctgat ggcagcttct ttctgtattc caagctgacc 1380

gtggacaagt ctagatggca gcagggcaac gtgttctctt gcagcgtgat gcacgaggcc 1440

ctgcacaatc actacaccca gaagtccctg tctctgagcc caggaggagg aggaggctct 1500

ggaggaggag gctcctctga tacaggcagg ccctttgtgg agatgtatag cgagatccct 1560

gagatcatcc acatgaccga gggaagggag ctggtcatcc catgtagagt gacatcccct 1620

aacatcaccg tgacactgaa gaagttccca ctggacaccc tgatccccga tggcaagcgg 1680

atcatctggg acagcagaaa gggctttatc atctccaatg ccacatacaa ggagatcggc 1740

ctgctgacct gcgaggccac agtgaacggc cacctgtaca agaccaatta tctgacacac 1800

cgccagacca acacaatcat cgatgtggtg ctgtccccat ctcacggcat cgagctgagc 1860

gtgggcgaga agctggtgct gaattgtacc gcccggacag agctgaacgt gggcatcgac 1920

ttcaattggg agtaccctag ctccaagcac cagcacaaga agctggtcaa ccgggatctg 1980

aagacccaga gcggctccga gatgaagaag tttctgagca ccctgacaat cgacggcgtg 2040

accagatccg atcagggcct gtatacatgt gccgcctcta gcggcctgat gaccaagaag 2100

aatagcacat ttgtgagggt gcacgagaag 2130

<210> 87

<211> 1293

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> VEGF binder-hu IgG1 Fc

<400> 87

tccgatactg gcagaccctt cgtcgagatg tacagcgaga ttcctgagat catccacatg 60

acagagggac gggaactggt gattccttgc agagtgacat ctccaaacat cacagtgacc 120

ctgaagaagt ttcctctgga caccctgatc cctgacggca agcgcatcat ctgggacagc 180

agaaagggat tcatcatcag caacgccacc tacaaggaaa tcggcctcct gacctgcgag 240

gccaccgtga acggacacct gtataaaacc aattacctga cacaccggca aacaaacacc 300

atcatcgacg tggtgctgag ccctagccac ggcatcgagc tgagcgtggg cgagaagctg 360

gtgctgaact gcaccgccag aaccgaactg aacgtgggca tcgatttcaa ctgggaatac 420

ccctcctcta agcaccagca taagaaactg gttaatagag atctgaaaac ccagagcggc 480

agcgaaatga aaaagttcct gtctacactg accatcgacg gcgtgaccag aagcgaccag 540

ggcctgtaca cctgtgccgc ttctagcggc ctgatgacca agaagaacag cacattcgtg 600

cgggtgcacg agaaggacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 660

gggggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 720

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 780

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 840

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 900

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 960

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1020

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1080

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1140

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1200

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1260

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggt 1293

<210> 88

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR1 of anti-VEGF VHH-antibody BI-836880

<400> 88

Ser Tyr Ser Met Gly

1 5

<210> 89

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR2 of anti-VEGF VHH-antibody BI-836880

<400> 89

Ala Ile Ser Lys Gly Gly Tyr Lys Tyr Asp Ala Val Ser Leu Glu Gly

1 5 10 15

<210> 90

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR3 of anti-VEGF VHH-antibody BI-836880

<400> 90

Ser Arg Ala Tyr Gly Ser Ser Arg Leu Arg Leu Ala Asp Thr Tyr Glu

1 5 10 15

Tyr

<210> 91

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR1 of Bevacizumab

<400> 91

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn

1 5 10

<210> 92

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2 of Bevacizumab

<400> 92

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe Lys
1 5 10 15
Arg

<210> 93
<211> 14

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> HCDR3 of Bevacizumab
<400> 93
Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10
<210> 94
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> LCDR1 of Bevacizumab
<400> 94
Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10
<210> 95
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223>
LCDR2 of Bevacizumab
<400> 95
Phe Thr Ser Ser Leu His Ser
1 5
<210> 96
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> LCDR3 of Bevacizumab

<400> 96

Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 97

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR1 of Ranibizumab

<400> 97

Gly Tyr Asp Phe Thr His Tyr Gly Met Asn

1 5 10

<210

> 98

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2 of Ranibizumab

<400> 98

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe Lys

1 5 10 15

Arg

<210> 99

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR3 of Ranibizumab

<400> 99

Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Ser His Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 100

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LCDR1 of Ranibizumab

<400> 100

Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 101

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LCDR2 of Ranibizumab

<400> 101

Phe Thr Ser Ser Leu His Ser

1 5

<210> 102

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LCDR3 of Ranibizumab

<400> 102

Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 103

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR1 of Ramucirumab

<400> 103

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn

1 5 10

<210> 104

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2 of Ramucirumab

<400> 104

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 105
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> HCDR3 of Ramucirumab
<400> 105
Val Thr Asp Ala Phe Asp Ile
1 5
<210> 106
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> LCDR1 of Ramucirumab
<400> 106
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Asn Trp Leu Gly
1 5 10
<210> 107
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> LCDR2 of Ramucirumab

<400> 107
Asp Ala Ser Asn Leu Asp Thr
1 5
<210> 108
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> LCDR3 of Ramucirumab

<400> 108

Gln Gln Ala Lys Ala Phe Pro Pro Thr

1 5

<210> 109

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR1 of Faricimab

<400> 109

Gly Tyr Asp Phe Thr His Tyr Gly Met Asn

1 5 10

<210> 110

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2 of Faricimab

<400> 110

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe Lys

1 5 10 15

Arg

<210> 111

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR3 of Faricimab

<400> 111

Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Ser His Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 112

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LCDR1 of Faricimab

<400> 112

Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 113

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LCDR2 of Faricimab

<400> 113

Phe Thr Ser Ser Leu His Ser

1 5

<210> 114

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LCDR3 of Faricimab

<400> 114

Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 115

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR1 of KSI-301

<400> 115

Gly Tyr Asp Phe Thr His Tyr Gly Met Asn

1 5 10

<210> 116

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2 of KSI-301

<400> 116

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe Lys
1 5 10 15
Arg

<210>
117
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> HCDR3 of KSI-301
<400> 117
Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10
<210> 118
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> LCDR1 of KSI-301
<400> 118
Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10
<210> 119
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> LCDR2 of KSI-301
<400> 119
Phe Thr Ser Ser Leu His Ser
1 5
<210> 120
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> LCDR3 of KSI-301

<400> 120

Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 121

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR1 of Vanucizumab

<400> 121

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn

1 5 10

<210> 122

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2 of Vanucizumab

<400> 122

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe Lys

1 5 10 15

Arg

<210> 123

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR3 of Vanucizumab

<400> 123

Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210

> 124

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LCDR1 of Vanucizumab

<400> 124

Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 125

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LCDR2 of Vanucizumab

<400> 125

Phe Thr Ser Ser Leu His Ser

1 5

<210> 126

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LCDR3 of Vanucizumab

<

400> 126

Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 127

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR1 of BAT-5906

<400> 127

Gly Tyr Asp Phe Thr His Tyr Gly Met Asn

1 5 10

<210> 128

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2 of BAT-5906

<400> 128

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe Lys
1 5 10 15

Arg

<210> 129
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> HCDR3 of BAT-5906
<400> 129
Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10
<210> 130
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> LCDR1 of BAT-5906
<400> 130
Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10
<210> 131
<211> 7
<212> PRT
<213
> Artificial Sequence
<220><223> LCDR2 of BAT-5906
<400> 131
Phe Thr Ser Ser Leu His Ser
1 5
<210> 132
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> LCDR3 of BAT-5906

<400> 132

Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp Thr

1 5 10

<210> 133

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR1 of Navicixizumab

<400> 133

Asn Tyr Trp Met His

1 5

<210> 134

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2 of Navicixizumab

<400> 134

Asp Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Ser Tyr Lys Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Arg

<210> 135

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR3 of Navicixizumab

<400> 135

His Tyr Asp Asp Lys Tyr Tyr Pro Leu Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 136

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LCDR1 of Navicixizumab

<400> 136

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Lys
1 5 10 15

<210> 137

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LCDR2 of Navicixizumab

<400> 137

Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser
1 5

<210> 138

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LCDR3 of Navicixizumab

<400> 138

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly
1 5 10

<210> 139

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR1 of Dilpacimab

<400> 139

Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn
1 5 10

<210> 140

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2 of Dilpacimab

<400> 140

Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe Lys Arg

1 5 10 15

<210> 141

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR3 of Dilpacimab

<400> 141

Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 142

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LCDR1 of Dilpacimab

<400> 142

Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 143

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LCDR2 of Dilpacimab

<400> 143

Phe Thr Ser Ser Leu His Ser

1 5

<210> 144

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LCDR3 of Dilpacimab

<400> 144

Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp

1 5

<210> 145

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR1 of hPV-19

<400> 145

Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Ser Gly Ile Asn

1 5 10

<210> 146

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2 of hPV-19

<400> 146

Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

1 5 10

<210> 147

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR3 of hPV-19

<400> 147

Phe Gly Asp Gly Tyr Tyr Trp Phe Phe Asp

1 5 10

<210> 148

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LCDR1 of hPV-19

<400> 148

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

1 5 10 15

Ala

<210> 149

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LCDR2 of hPV-19

<400> 149

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 150

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LCDR3 of hPV-19

<400> 150

Lys Gln Ser Tyr Asn Leu Tyr Thr Phe Gly Gly

1 5 10

<210> 151

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR1 of AT-001

<400> 151

Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 152

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2 of AT-001

<400> 152

Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 153

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR3 of AT-001

<400> 153

Gly Arg Ser Met Val Arg Gly Val Ile Ile Pro Phe Asn Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 154

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LCDR1 of AT-001

<400> 154

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 155

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LCDR2 of AT-001

<400> 155

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 156

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LCDR3 of AT-001

<400> 156

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 157

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain of anti-VEGF antibody Bevacizumab

<400> 157

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe

50 55 60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

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

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

290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 158

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain of anti-VEGF antibody Bevacizumab

<400> 158

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile

35 40 45

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 159

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Heavy chain of anti-VEGF antibody Ranibizumab

<400> 159

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Asp Phe Thr His Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe

50 55 60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Ser His Trp Tyr Phe Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

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

225 230

<210> 160
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Light chain of anti-VEGF antibody Ranibizumab
<400> 160
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 161

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain of anti-VEGF antibody Ramucirumab

<400> 161

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

165 170 175
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205
Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350
Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 162

<211
> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain of anti-VEGF antibody Ramucirumab

<400> 162

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Ile Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Asn Trp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Asp Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Tyr Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Lys Ala Phe Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 163
<211> 453
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Heavy chain of anti-VEGF antibody Faricimab
<400> 163
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Asp Phe Thr His Tyr
20 25 30
Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
50 55 60
Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240
Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ala Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu Ala Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala

325 330 335

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

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

355 360 365

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn Ala Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 164

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain of anti-VEGF antibody Faricimab

<400> 164

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile

35 40 45

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 165

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain of anti-VEGF antibody KSI-301

<400> 165

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Asp Phe Thr His Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe

50 55 60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Ser His Trp Tyr Phe Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

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

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

225 230 235 240

Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290 295 300

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

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Cys Ser Pro Gly Lys

450

<210> 166

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain of anti-VEGF antibody KSI-301

<400> 166

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile

35 40 45

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 167

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain of anti-VEGF antibody Vanucizumab

<400> 167

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe

50 55 60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 168
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Light chain of anti-VEGF antibody Vanucizumab
<400> 168
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45
Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp

85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

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

<210> 169
<211> 453
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Heavy chain of BAT-5906

<400> 169
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Asp Phe Thr His Tyr
20 25 30
Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
50 55 60
Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 170
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Light chain of BAT-5906
<400> 170
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45
Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

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

<210> 171
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Heavy chain of Navicixizumab
<400> 171

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Asp Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Ser Tyr Lys Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Arg Arg Val Thr Leu Ser Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95
Thr Ile His Tyr Asp Asp Lys Tyr Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

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

225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Arg Glu Lys Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 172

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain of Navicixizumab

<400> 172

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr

20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Lys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

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

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 173

<211> 577

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain of Dilpacimab

<400> 173

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe
20 25 30

Pro Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Ser Ser Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Arg Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Tyr Asn Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Trp Ile Asn
165 170 175

Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe Lys Arg Arg Phe
180 185 190

Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Tyr Pro
210 215 220

His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

245 250 255

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

260 265 270

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

275 280 285

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

290 295 300

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

305 310 315 320

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

325 330 335

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

340 345 350

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro

355 360 365

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

370 375 380

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

385 390 395 400

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

405 410 415

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

420 425 430

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

435 440 445

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

450 455 460

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

465 470 475 480

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

485 490 495

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

500 505 510

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

515 520 525

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

530 535 540

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

545 550 555 560

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

565 570 575

Lys

<210> 174

<211> 334

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain of Dilpacimab

<400> 174

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asn

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser

130 135 140

Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser

165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

195 200 205

Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val

210 215 220

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro

225 230 235 240

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu

245 250 255

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn

260 265 270

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser

275 280 285

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

325 330

<210> 175

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain variable regions of hPV-19

<400> 175

Asp Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Asn Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Ser
20 25 30

Gly Ile Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Ser Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Phe Gly Asp Gly Tyr Tyr Trp Phe Phe Asp Val Trp Gly Ala
100 105 110

Gly Thr Thr Val
115

<210> 176

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain variable regions of hPV-19

<400> 176

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

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

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln

85 90 95

Ser Tyr Asn Leu Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Asn Leu Glu Ile Lys

100 105 110

Arg

<210> 177

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain variable regions of AT-001

<400> 177

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Gly Arg Ser Met Val Arg Gly Val Ile Ile Pro Phe Asn Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 178

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain variable regions of AT-001

<400> 178

Asp Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 179

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR1 of Brolucizumab

<400> 179

Gln Ala Ser Glu Ile Ile His Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 180

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR2 of Brolucizumab

<400> 180

Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 181

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR3 of Brolucizumab

<400> 181

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

1 5 10

<210> 182

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR4 of Brolucizumab

<400> 182

Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr Tyr Tyr Met Thr

1 5 10

<210> 183

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR5 of Brolucizumab

<400> 183

Phe Ile Asp Pro Asp Asp Asp Pro Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 184

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR6 of Brolucizumab

<400> 184

Gly Asp His Asn Ser Gly Trp Gly Leu Asp Ile

1 5 10

<210> 185

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> scFv of anti-VEGF antibody Brolucizumab (VL-linker-VL)

<400> 185

Met Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Ile Ile His Ser
20 25 30

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Ala Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Tyr Leu Ala Ser

85 90 95

Thr Asn Gly Ala Asn Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser
145 150 155 160

Leu Thr Asp Tyr Tyr Tyr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Gly Phe Ile Asp Pro Asp Asp Asp Pro Tyr Tyr
180 185 190

Ala Thr Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys

195 200 205

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala

210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Asp His Asn Ser Gly Trp Gly Leu Asp

225 230 235 240

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245 250

<210> 186

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR1 of HuMab G6-31

<400> 186

Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 187

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR2 of HuMab G6-31

<400> 187

Gly Ile Thr Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

<210> 188

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR3 of HuMab G6-31

<400> 188

Asp Tyr Trp Ile His

1 5

<210> 189

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR1 of HuMab G6-31

<400> 189

Gln Gln Gly Tyr Gly Asn Pro Phe Thr

1 5

<210> 190

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR2 of HuMab G6-31

<400> 190

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 191

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR3 of HuMab G6-31

<400> 191

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 192

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR1 of B20-4.1

<400> 192

Trp Gly His Ser Thr Ser Pro Trp Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 193

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR2 of B20-4.1

<400> 193

Ala Ile Trp Pro Phe Gly Gly Tyr Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

<210> 194

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR3 of B20-4.1

<400> 194

Phe Ser Ile Asn Gly Ser Trp Ile
1 5

<210> 195

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR1 of B20-4.1

<400> 195

Gln Gln Ser Asn Thr Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 196

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR2 of B20-4.1

<400> 196

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 197

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR3 of B20-4.1

<400> 197

Arg Ala Ser Gln Val Ile Arg Arg Ser Leu Ala
1 5 10